

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : PENGARUH PENGGUNAAN PROTON PUMP INHIBITOR (PPI) JANGKA PANJANG TERHADAP IMUNITAS TRAKTUS GASTROINTESTINAL

Keke Anggun Indira Yosela, Helmin Elyani, H.R.M Hardadi Airlangga*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan : *Proton Pump Inhibitor* (PPI) adalah kelompok obat yang digunakan untuk menurunkan kadar asam lambung sekaligus meredakan gejala yang disebabkan oleh peningkatan asam lambung secara patologis. Pada penggunaan PPI jangka panjang, dapat timbul sejumlah potensi efek samping, dikhawatirkan efek samping tersebut dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. *Systematic literature review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap imunitas traktus gastrointestinal khususnya pada sel epitel, keasaman, kualitas mukus, mikrobiota traktus gastrointestinal, hingga efeknya pada neutrofil.

Metode : *Systematic Literature Review* mengenai pengaruh pemberian *Proton Pump Inhibitor* (PPI) jangka panjang terhadap sistem imunitas serta homeostasis traktus gastrointestinal yang dilakukan pencarian melalui database *google scholar*, *pubmed central*, dan *sciencedirect* dengan memasukkan kata kunci "*Proton pump inhibitors*" "*Immunity dysfunction*" "*Disadvantages*" "*Side Effect*" "*Microflora*" dan "*GI Infection*". Jurnal dipilih sesuai kriteria inklusi yakni jurnal *original article* dengan rentang terbit tahun 2010-2020 dan dapat diakses *full text*.

Hasil : Sejumlah 13 jurnal terpilih sesuai kriteria inklusi. Didapatkan 2 jurnal tidak valid dan 11 jurnal valid, jurnal yang di dapat membahas mengenai keasaman, mukus, mikrobiota dan neutrofil. Jurnal yang didapat paling banyak membahas mengenai efek PPI terhadap keasaman serta mikrobiota gastrointestinal.

Kesimpulan : Pada Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) jangka panjang dapat mempengaruhi imunitas gastrointestinal khususnya pada keasaman dan mikrobiota GIT.

Kata Kunci : *Proton Pump Inhibitor*, imunitas, traktus gastrointestinal

Korespondensi:

H.R.M Hardadi Airlangga, Sp.PD

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

Telp +62(341)578920, Alamat e-mail : wisudawardana@gmail.com

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : THE EFFECT OF LONGTERM PROTON PUMP INHIBITOR (PPI) ON GASTROINTESTINAL TRACT IMMUNITY

Keke Anggun Indira Yosela, Helmin Elyani, H.R.M Hardadi Airlangga*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Background: *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) are a group of drugs used to reduce stomach acid levels and relieve symptoms caused by pathologically increased stomach acid. With long-term use of PPIs, there are a lot of potentially side effects, it is feared that these side effects can affect the immune system of GIT. This *Systematic Literature Review* aims to see and analyze the effect of long-term use of PPIs on gastrointestinal tract immunity, especially on epithelial cells, acidity, mucus quality, gastrointestinal tract microbiota, and their effect on neutrophils.

Method: *Systematic Literature Review* on the effect of long-term *Proton Pump Inhibitor* (PPI) on gastrointestinal tract, is searched through the *google scholar*, *pubmed central*, and *science direct* databases by entering the keywords: "*Proton pump inhibitors*" "*Immunity dysfunction*" "*Disadvantages*" "*Side Effect*" "*Microflora*" and "*GI Infection*". Journals are selected according to the inclusion criteria, specifically the original journal articles with a range published in 2010-2020 and can be accessed in full text features.

Result: A total of 13 journals were selected according to the inclusion criteria. There were 2 invalid journals and 11 valid journals, journals that could discuss acidity, mucus, microbiota and neutrophils. The journals obtained mostly discuss the effect of PPIs on acidity and gastrointestinal microbiota.

Conclusion: Long-term use of *Proton Pump Inhibitor* (PPI) can affect gastrointestinal immunity, especially in pH and microbiota.

Keyword: *Proton Pump Inhibitor*, immunity, gastrointestinal tract

Correspondence author:

H.R.M Hardadi Airlangga, Sp.PD

Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65144

Phone +62(341)578920, e-mail address : wisudawardana@gmail.com

PENDAHULUAN

Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah obat yang sering digunakan untuk menekan sekresi asam lambung. Penggunaan obat PPI dianjurkan satu jam setelah makan. Hal tersebut berkaitan dengan cara kerja obat PPI dalam menghambat pompa proton penghasil HCl yang teraktivasi. Obat ini dari tahun ke tahun selalu menduduki peringkat teratas obat yang paling sering diresepkan oleh *General Practitioner* (GP)¹. Di Indonesia, 40-70% pasien yang sedang menjalani proses rawat inap di rumah sakit mendapatkan terapi obat PPI dan dua per tiga diantaranya memiliki indikasi yang kurang tepat².

PPI secara efektif mengobati penyakit gastroesophageal refluks, esofagitis erosif, tukak duodenum, dan kondisi hipersekresi HCl patologis. PPI menyebabkan sedikit efek samping dengan penggunaan jangka pendek. Namun, penggunaan dalam jangka waktu yang panjang banyak menimbulkan potensi efek samping. Potensi efek samping jangka panjang PPI, dimulai dari prevalensi terbanyak seperti perubahan mikrobioma usus, infeksi patogen, polip fundus, kanker kolon, patah tulang pinggul akibat osteoporosis, defisiensi zat besi serta mikronutrisi lainnya, hingga ensefalopati hepatikum³. Lansia usia 65 tahun ke atas lebih rentan terhadap efek samping ini karena prevalensi penyakit kronis yang lebih tinggi serta penurunan fungsi hati sebagai fungsi ekskresi PPI utama⁴.

Sistem imunitas alami (*innate*) dan adaptif saling bekerja sama dalam harmonisasi dalam membentuk kekebalan tubuh. Traktus Gastrointestinal (GIT) memiliki beberapa diferensiasi dalam fortifikasi imunitas dibandingkan sistem organ lainnya. Hal itu penting mengingat setiap hari, GIT dapat terinfeksi oleh sekitar 1 milyar bakteri⁵. Sistem imun tidak terlepas dari pengaruh efek samping PPI, khususnya pada penggunaan jangka panjang⁶. Penggunaan PPI lebih dari empat minggu sudah dapat menghasilkan gangguan terhadap sistem imunitas terlebih jika penggunaannya diberikan dalam dosis tinggi³.

Sistem imun atau sistem kekebalan tubuh merupakan suatu bentuk pertahanan tubuh yang berfungsi untuk melindungi terhadap berbagai macam infeksi dengan cara mengidentifikasi serta membunuh substansi patogen⁷. Apabila sistem kekebalan melemah, berakibat berkurangnya kemampuan untuk melindungi tubuh, sehingga patogen dapat tumbuh dan berkembang dalam tubuh⁸. Bahkan, beberapa penelitian mengungkapkan efek hipokloridia terhadap sistem imun secara lebih detail terhadap interaksi mikrobioma dengan sel pertahanan mukosa GIT, disfungsi neutrofil, kemotaksis sel darah putih, peningkatan translokasi bakteri, peningkatan permeabilitas sel epitel GIT, hingga efek imunomodulator pada beberapa individu. Hal tersebut dapat diamati apabila PPI diberikan jangka panjang^{9,10,11,12,13}.

Berdasarkan data-data diatas, peneliti merasa perlunya dilakukan eksplorasi mendalam melalui *systematic literature review* tentang pengaruh PPI jangka panjang terhadap sistem imun traktus gastrointestinal khususnya pada sel epitel, keasaman, kualitas mukus, mikrobiota traktus gastrointestinal, hingga efeknya pada neutrofil. Penekanan pembahasan akan difokuskan pada unsur keasaman serta mikrobiota traktus gastrointestinal.

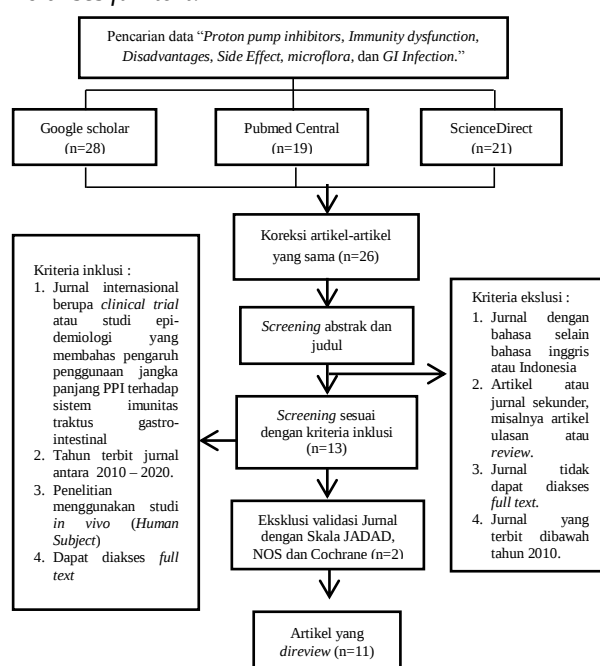
METODE PENELITIAN

Pencarian data

Penelitian menggunakan 3 database mesin pencarian jurnal *google scholar*, *pubmed central*, dan *science direct* dengan menggunakan kata kunci “*Proton pump inhibitors, Immunity dysfunction, Disadvantages, Side Effect, Microflora, dan GI Infection*”. Data yang didapatkan kemudian di *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi yang ditetapkan antara lain jurnal internasional yang membahas tentang pengaruh pemberian PPI jangka panjang terhadap sistem imunitas serta homeostasis traktus gastrointestinal, terbit rentang tahun 2010-2020, dapat diakses *full text*, penelitian yang menggunakan studi *in vivo* (*human subject*), bukan berasal dari Meta-Analisis atau *Systematic Literature Review*. Jurnal dapat diabaikan bila termasuk kriteria eksklusi antara lain, jurnal internasional yang tidak membahas pengaruh pemberian PPI jangka panjang terhadap sistem imunitas serta homeostasis traktus gastrointestinal, terbit dibawah 2010, tidak dapat diakses *full text*.



Gambar 1. Diagram Alur Penelitian

Keterangan gambar : Gambar diatas menjelaskan tentang alur penelitian yang di lakukan.

HASIL PENELITIAN

Analisa Bias

Berdasarkan hasil literatur, didapatkan 13 jurnal yang akan dilakukan analisa bias menggunakan Skala JADAD, Skala *Newcastle-Ottawa*, dan *Cochrane Risk of Bias Tools*.

Berdasarkan tabel 1, didapatkan 11 jurnal valid dan 2 jurnal sisanya tidak valid.

Tabel 1. Hasil Analisa Bias

No	Penulis	Tahun	Skala Jadam	NOS	Cochrane							Validitas
					Random Sequence Generation	Allocation concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Bias	
1	Linney dkk	2010	3	9	✓	✓	✓	✗	?	✗	✓	Valid
2	Linsky dkk	2010	3	6	✓	✓	✓	✓	?	✗	✓	Valid
3	Dalton dkk	2010	2	6	✓	✓	?	✓	?	?	?	Tidak Valid
4	Van Vlerken dkk	2011	2	7	✓	?	✓	?	?	✓	✓	Valid
5	Juillerat dkk	2012	4	7	✓	✓	?	✓	?	✓	✗	Valid
6	Seto dkk	2014	5	6	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	Valid
7	Wang dkk	2014	3	5	✗	✓	✓	✗	?	✓	✓	Valid
8	Imhamn dkk	2015	5	7	✓	✓	✓	✓	?	?	?	Valid
9	Jackson dkk	2015	3	5	?	✓	✓	✓	?	?	✓	Valid
10	Lewis dkk	2016	4	7	✓	?	✗	?	?	✓	✗	Valid
11	Kostrzewska dkk	2017	3	5	✓	✓	✓	?	?	✗	✗	Valid
12	Yu dkk	2018	2	4	✗	✓	✓	✗	?	✗	✗	Tidak Valid
13	Kaczmarczyk dkk	2019	4	7	✓	✓	✓	✓	?	✓	✗	Valid

Keterangan : ✓: Resiko Rendah Bias; ✗: Resiko Tinggi Bias; ? : Tidak Jelas
 JADAD baik bila ≥ 3
 NOS baik bila ≥ 7
 Cochrane Baik = *Low Risk Bias* ✓: ≥ 3 , *High Risk Bias* ✗: ≤ 2 , *Unclear Bias* ? : ≤ 4
 “VALID” bila 2 dari 3 penilaian menyatakan Baik

Karakteristik jurnal

Jurnal hasil pengujian validitas kemudian dilakukan telaah *Systematic Literature Review*. Dari 11 Jurnal, didapatkan 10 jurnal membahas pH, 2 jurnal membahas mukus, 8 jurnal membahas mikrobiota, 1 jurnal membahas sel epitel, dan 3 jurnal membahas neutrofil. Karakteristik jurnal telaah diringkas pada tabel 2 dibawah.

Tabel 2. Hasil Ekstraksi Jurnal Pengaruh Penggunaan PPI Jangka Panjang Terhadap Imunitas Traktus Gastrointestinal

No	Penulis	Tahun Riset	Jenis Riset	Desain Riset	Sampel	Jenis PPI	Dosis	Lama Penggunaan	Kelompok Riset		pH	Mukus	Outcome		
									Kelompok Kontrol	Kelompok Pembanding/ Perlakuan			Mikro-biota	Sel Epitel	Neutrofil
1	Linney dkk	2010	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	142 Pasien	Oral Lanso, Ome, Esome, Rabe, atau I.V. Panto	ND	> 3 bulan	Pengguna antibiotik Sefalosporin dan Floroquinolon	Pasien pengguna PPI	↑	ND	↑	ND	ND
2	Linsky dkk	2010	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	1166 Pasien Ranap dan Rajal	Ome	20mg <i>daily</i>	15 – 90 Hari	<i>Non-PPI-exposed group</i>	<i>PPI-exposed group</i>	↑	ND	↑	ND	ND
3	Van Vlerken dkk	2011	Invivo <i>Human subject</i>	Cohort	93 Orang	Panto, Ome	400 mg <i>daily</i>	30 Bulan	9 Orang Sehat	84 Pasien Sirosis dengan PPI	↑	ND	↑	↑	ND
4	Juillerat dkk	2012	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	16151 Pasien IBD Rawat Jalan	ome, esome, panto, rabe, atau lanso	ND	≥1 bulan	<i>H2Ra-exposed group</i>	<i>PPI-exposed group</i>	↑	↓	↑	ND	↓
5	Seto dkk	2014	Invivo <i>Human Subect</i>	Small Cohort	14 Pasien	ND	20-40mg/hari	1 bulan	<i>Non-PPI-exposed group</i>	9 Pasien 20mg/hari dan 5 Pasien 40mg/hari	↑	↓	↑	ND	ND
6	Wang dkk	2014	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	124 pasien ICU Usia 59-69 Tahun	Ome, panto, atau lanso	ND	>72 Hari	ND	<i>PPI-exposed group</i>	↑	ND	↑	ND	ND
7	Imhann dkk	2015	Invivo <i>Human Subect</i>	Eksperimental	211 Feses Orang Sehat	ome, esome, panto, lanso, dexlan, atau rabe	40mg <i>daily</i>	14 Hari	<i>Non-PPI-exposed feces</i>	<i>PPI-exposed group</i>	↑	ND	↑↓	ND	ND
8	Jackson dkk	2015	Invivo <i>Human Subect</i>	Eksperimental	1827 Feses Orang Kembar Sehat	ome, esome, panto, lanso, dexlan, atau rabe	40mg <i>daily</i>	14 Hari	<i>Non-PPI-exposed feces</i>	<i>PPI-exposed group</i>	↑	ND	↑↓	ND	ND
9	Lewis dkk	2016	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	17471 Pasien	ND	ND	≥1 bulan	<i>Non-PPI-exposed group</i>	<i>PPI-exposed group</i>	↑	ND	↑	ND	ND
10	Kostrzewska dkk	2017	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	50 Pasien	Ome	20-40mg <i>daily</i>	1 bulan	ND	25 Pasien 20mg/hari dan 25 pasien 40mg/hari	↑	ND	↑	ND	↓
11	Kaczmarczyk dkk	2019	Invivo <i>Human Subect</i>	Cohort	67 Pasien	Ome, Panto, Lanso, Esome, atau dekslanso	ND	3 – 10 Tahun	30 Pasien Sehat	37 Pasien Rawat Jalan PPI Dosis Tinggi Jangka Panjang	ND	ND	ND	ND	↓

Keterangan: PPI: *Proton-pump inhibitor*; Ome: Omeprazole; Lanso: Lansoprazole; Panto: Pantoprazole; Rabe: Rabeprazole; Dekslanso: Dekslansoprazole; ND: No Data; ↓ : Menurunkan atau Mensupresi; ↑ : Meningkatkan atau Memproliferasikan; Dkk: Dan Kawan Kawan; mg: Miligram; H2Ra: Histamine-2 Reseptor antagoni

Hasil pencarian literatur yang membahas mengenai pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap imunitas traktus gastrointestinal. Indikator yang digunakan serta diamati berupa keasaman (pH), Mukus (Perubahan komposisi dan sekresi), mikrobiota, permeabilitas sel epitel, serta neutrofil (kemotaksis, fagolisosom, *adherence* terhadap sel endotel). Penelitian ini menggunakan tiga belas jurnal internasional berjenis *invivo human subject* dengan desain riset didominasi oleh penelitian *cohort*. Tahun penelitian yang digunakan dalam *Systematic Literature Review* beragam, namun terbatas dari penelitian tahun 2010 – 2019. Dari tiga belas jurnal yang digunakan terdiri dari 3 jurnal tahun 2010, 1 jurnal tahun 2011, 1 jurnal tahun 2012, 2 jurnal tahun 2014, 2 jurnal tahun 2015, dan 1 jurnal dari masing-masing tahun 2016, 2017, 2018, serta 2019. Informasi mengenai jenis PPI yang digunakan tidak ada selalu tersedia. Namun, omeprazole merupakan jenis PPI terbanyak yang digunakan sebanyak sembilan penelitian diikuti pantoprazole (8), lansoprazole (6), esomeprazole (5), rabeprazole (4), serta dekslansoprazole (3).

Informasi mengenai dosis PPI yang digunakan juga beragam dimulai dari rentang 20 – 80mg perhari. Namun, dosis 40mg/hari merupakan dosis terbanyak yang digunakan dalam penelitian sebanyak lima penelitian diikuti oleh dosis 20mg/hari (2) dan 80mg/hari (1). Penggunaan PPI jangka panjang harus memenuhi syarat bahwasannya penggunaan PPI melebihi jangka waktu dua minggu. Durasi yang digunakan dalam riset beragam dari yang tersingkat dua minggu hingga terlama yaitu sepuluh tahun. Terdapat lima hasil luaran yang diukur dari SLR ini: keasaman, mukus, mikrobiota, sel epitel, serta neutrofil. 11 dari 13 jurnal membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap keasaman, 2 dari 13 membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap mukus, 11 dari 13 jurnal membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap keasaman, 1 dari 13 jurnal membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap sel epitel, terakhir 4 dari 13 jurnal membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap neutrofil.

Analisa Bias

Bias dianalisa menggunakan penilaian *Jadad scale*, *Newcastle-Ottawa Scale*, dan *Cochrane Risk of Bias Tool*. Berdasarkan **tabel 1** hasil analisa bias menggunakan *Jadad scale*, *Newcastle-Ottawa Scale*, dan *Cochrane Risk of Bias Tool* didapatkan 2 jurnal tidak valid sedangkan 11 jurnal dinyatakan valid.

Penilaian bias menggunakan tiga skala: JADAD (Jadad *et al.*, 1996), Skala Newcastle-Ottawa/NOS (Wells *et al.*, 2016), dan Cochrane (Higgins *et al.*, 2011). Skala JADAD memiliki rentang skor 0 – 5. NOS memiliki sistem “bintang” terhadap parameter seleksi, perbandingan, dan luaran. Skor yang dapat diberikan sebanyak 13

dengan catatan satu parameter dapat diberikan lebih dari satu “bintang”. Skala Cochrane memiliki tujuh parameter dari lima domain bias. Pada penelitian ini, skor 3 mendominasi penilaian skala JADAD. Skor tertinggi adalah 2 dan tertinggi ialah 5. Skala NOS didominasi oleh skor 7 dengan skor tertinggi 9 dan skor terendah 5. Terakhir, Skala Cochrane memberikan kesimpulan bahwa risiko rendah terbanyak didapatkan oleh parameter *allocation concealment* (Bias Seleksi), risiko tinggi terbanyak didapatkan oleh parameter *Other source of bias* (Lain-lain). Parameter *incomplete auto data* merupakan parameter yang semua jurnal tidak menyertakan keterangannya. Hal tersebut dikarenakan tidak adanya pernyataan mengenai data hilang yang diberikan.

Berdasarkan hasil penilaian validitas jurnal menggunakan tiga skala penilaian. Peneliti menemukan 11 jurnal yang membahas mengenai pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap penurunan pH. Dari 11 jurnal, 10 jurnal dinyatakan valid (90.9%) serta 1 jurnal (9.1%) dinyatakan tidak valid (Jurnal Dalton *et al.*, 2010). Ketidakvaliditasan jurnal no.3 terjadi akibat skor JADAD dan NOS yang tidak mencapai skor target. Skor JADAD jurnal Dalton *et al* (2010) menghasilkan skor dua dikarenakan tidak menyebutkan adanya poin randomisasi dan poin *blinding* meskipun secara metode menunjukkan ketepatan randomisasi dan *blinding*. Sedangkan pada Skor NOS, mendapatkan skor enam dikarenakan tidak merepresentasikan suatu populasi tertentu atau menggunakan *selected group*, tidak adanya demonstrasi *outcome of interest* pada awal penelitian, serta tidak memenuhi domain komparabilitas (Skor 3 Seleksi; Skor 0 Komparabilitas; dan Skor 3 Outcome). Jurnal yang membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap mukus didapatkan 2 jurnal valid (100%).

Jurnal yang membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap mikrobiota didapatkan 10 jurnal valid (90.9%) serta 1 jurnal tidak valid (9.1%) yaitu jurnal no.3. Jurnal yang membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap sel epitel didapatkan 1 jurnal valid (100%). Terakhir, jurnal yang membahas pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap neutrofil didapatkan 3 jurnal valid (75%) serta 1 jurnal tidak valid (25%) yaitu jurnal no.12. Ketidakvaliditasan jurnal no.12 terjadi akibat rendahnya skor skala NOS dan JADAD. Skor JADAD jurnal Yu *et al* (2012) menghasilkan skor dua dikarenakan tidak menyebutkan adanya poin randomisasi dan poin *blinding* meskipun secara metode menunjukkan ketepatan randomisasi dan *blinding*. Sedangkan pada Skor NOS, mendapatkan skor empat dikarenakan tidak merepresentasikan suatu populasi tertentu atau menggunakan *selected group*. Data yang digunakan bersumber dari rekam medis (Skor 1 Seleksi; Skor 0 Komparabilitas; dan Skor 3 Outcome).

PEMBAHASAN

Pengaruh Pemberian PPI Terhadap pH

Berdasarkan hasil analisa pada **tabel 1** dengan jurnal valid 10 dari 11 jurnal yang membahas pH, maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang akan menyebabkan penurunan pH secara signifikan. Hal ini sesuai dengan fungsi dari PPI yang menurunkan pH. Penurunan pH intraluminal akan mempengaruhi sistem kekebalan serta sebagai inisiator gangguan sistem kekebalan traktus gastrointestinal. Efek yang paling terlihat dari penurunan pH ialah gangguan terhadap mikroflora usus serta peningkatan terjadinya infeksi saluran cerna.

Beberapa penelitian seperti milik Linney dkk, van Vlerken dkk, Seto dkk, dan Kostrewszka dkk menggunakan metode koleksi cairan gaster pengguna PPI sebagai prosedur rutin standar perioperatif. Sampel dikumpulkan oleh personel laboratorium segera setelah dikeluarkan dari gaster pasien sebelum operasi dan setelah anestesi diberikan. Dari beberapa jurnal yang membahas metode pengambilan sampel, hanya Seto dkk yang mengungkapkannya secara rinci. Seto dkk mengungkapkan bahwa sampel disimpan 12 – 32 menit pada suhu kamar untuk memungkinkan waktu mengumpulkan lebih dari satu sampel. Pasien yang telah menggunakan antibiotik sebelum periode perioperatif akan dieksklusi. Setiap peresepan untuk obat PPI juga akan dicatat. Jumlah sampel yang dikumpulkan beragam tiap penelitian. Namun, beberapa penelitian seperti Kostrewszka dkk, Seto dkk, dan Linney dkk menyimpan sampel pada suhu < 0°C sampai tiba waktu perhitungan pH dan analisis selanjutnya. Analisis dilakukan pada sebagian kecil sampel dengan mempertimbangkan fakta bahwa beberapa sampel terlalu kental atau memiliki volume yang terbatas. Tidak semua sampel diperlukan untuk menetapkan signifikansi statistik guna keperluan pengujian. Selain itu, beberapa penelitian yang tidak menggunakan metode koleksi cairan gaster akan menggunakan manifestasi klinis berupa infeksi enterik dengan menyitasi bukti-bukti bahwa penggunaan obat PPI jangka panjang akan meningkatkan pH lambung.

Kostrewszka dkk dalam penelitiannya memaparkan sekitar dua pertiga (68%) pasien yang menggunakan PPI mengalami peningkatan pH (>4.0). Pengamatan ini konsisten dengan penelitian yang menunjukkan bahwa PPI mungkin saja tidak efektif pada beberapa pasien (30-35% pasien) atau kemungkinan beberapa pasien tidak benar-benar meminum obatnya²⁵. Hal tersebut tidak dapat dikesampingkan. Selain itu, sekitar dua pertiga (67%) pasien yang tidak menggunakan PPI memiliki pH rendah (<4.0). Korelasi antara pH cairan lambung manusia dan penggunaan PPI tidak dapat dinilai menggunakan t-test karena distribusinya yang tidak homogen. Karenanya, digunakan uji D'Agostino untuk analisis data lebih lanjut.

Secara teori, efek Hipoklorida berperan sebagai inisiator sekuele gangguan imunitas yang terjadi akibat pemberian PPI jangka panjang. Diketahui, fungsi utama PPI adalah dengan menghambat pompa proton sel parietal lambung dengan menginhibisi enzim H⁺/K⁺ATPase. HCl juga merupakan sistem imun alami dengan sifat asamnya membuat tidak semua organisme dapat hidup dalam pH. Hold *et al*¹⁴ menyebutkan bahwa jus lambung yang terdiri dari HCl dan pepsin dan dapat membunuh bakteri dalam waktu 15 menit, kecuali bakteri tersebut bersifat asidofilik. Hal tersebut terjadi apabila pH kurang dari 3.0. Jika pH dinaikkan di atas 4.0 baik dikarenakan obat-obatan, salah satunya PPI, pertumbuhan bakteri yang berlebihan dapat terjadi. Selain itu, infeksi gastrointestinal sendiri dapat mengurangi sekresi asam lambung pada manusia. Pada penelitian ini, pengaruh PPI terhadap pH sudah dibuktikan oleh keseluruhan jurnal, maka peneliti tidak menyarankan adanya penelitian lanjutan terkait pemberian pH jangka panjang terhadap pH.

Pengaruh Pemberian PPI Terhadap Mukus

Lapisan mukus mengandung zat yang membunuh patogen atau menghambat pertumbuhannya. Di antara yang paling banyak ditemukan adalah peptida antimikroba, *defensins*, yang ditemukan di semua hewan dan tumbuhan. Defensin yang terlarut di dalam mukus memiliki rantai pendek (12-50 asam amino), bermuatan positif, dan memiliki domain hidrofobik atau amphipathic dalam struktur yang berlipat-lipat. Senyawa defensin memiliki beragam spektrum aktivitas antimikroba, termasuk kemampuan untuk membunuh atau menonaktifkan bakteri Gram-negatif dan Gram-positif, jamur (termasuk ragi), parasit (termasuk protozoa dan nematoda), dan bahkan virus seperti HIV¹⁵. Selain itu, mukus juga bersifat bakteristatik akibat viskositasnya. Mukus dengan segala karakteristik dan zat yang terkandung di dalamnya merupakan salah satu bentuk imunitas alami (*innate*). Perubahan signifikan kualitas mukus baik dari viskositas maupun zat yang terkandung akibat penggunaan PPI jangka panjang dapat mengganggu imunitas traktus gastrointestinal¹⁴.

Pada penelitian oleh Seto dkk, sebagian besar sampel memiliki viskositas relatif antara 1.0 dan 2.5, meskipun beberapa sampel diamati memiliki viskositas yang jauh lebih rendah, dengan $\eta_r < 4.0$. Lebih lanjut, satu (7.14%) dari 14 sampel terlalu rendah untuk diuji. Viskositas merupakan suatu ukuran untuk melihat tahanan internal fluida untuk mengalir. Sederhananya, semakin rendah viskositas suatu fluida, semakin besar juga pergerakan dari fluida tersebut. Korelasi antara viskositas cairan lambung manusia dan penggunaan PPI tidak dapat dinilai menggunakan uji t-test, karena distribusi tidak homogen.

Pada penelitian ini, didapatkan 2 jurnal yang valid dari 2 jurnal. Hasil analisa **tabel 2** yang membahas mengenai mukus, peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang akan menyebabkan penurunan kualitas mukus secara signifikan. Keterbatasan literatur terjadi akibat tidak semua jurnal meneliti mukus melalui *sampling* dan hanya melihat manifestasi klinis yang terjadi pada subjek akibat penurunan kualitas mukus berupa infeksi enterik. Penurunan kualitas mukus diketahui akan menyebabkan peningkatan resiko infeksi saluran cerna. Diketahui, mukus menjadi salah satu sistem kekebalan alami (*innate*) traktus gastrointestinal nya karena viskositasnya yang bersifat bakteriostatik serta berbagai zat *antimicrobial peptide* yang terlarut di dalamnya. Penggunaan PPI jangka panjang berpengaruh terhadap kualitas mukus, terutama viskositas serta zat antimikrobal alami yang terkandung. Namun, dikarenakan keterbatasan literatur, peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh PPI jangka panjang terhadap kualitas mukus traktus gastrointestinal.

Pengaruh Pemberian PPI Terhadap Mikrobiota Traktus Gastrointestinal

Pada **tabel 1** hasil analisa jurnal yang membahas mengenai mikrobiota traktus gastrointestinal yaitu didapatkan 10 jurnal valid dari 11, maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang akan menyebabkan perubahan jumlah serta komposisi mikrobiota/normal flora intralumen secara signifikan. Penurunan pH menjadi salah satu promotor perubahan komposisi dan jumlah mikrobiota. Hal tersebut mengganggu sistem imun, selain peran mikrobiota sebagai sistem imun alami (*innate*) dengan menjadikan persaingan terhadap bakteri patogen, mikrobiota juga penting dalam proses maturisasi sel imun adaptif. Penggunaan PPI jangka panjang akan memproliferasi dan mensupresi beberapa spesies mikrobiota sehingga menyebabkan ketidakseimbangan. Akibatnya, sistem imun alami dan adaptif tidak dapat optimal menjalankan perannya.

Gangguan mikroflora usus terhadap penggunaan PPI jangka panjang terjadi akibat perubahan suasana atau lingkungan yang mendukung mikroflora untuk bereproduksi secara alami. Namun, ternyata tidak selamanya perubahan lingkungan atau ekologi menyebabkan proliferasi mikroflora GIT. Jackson *et al*¹⁷ melakukan penelitian pada 1827 sampel feses manusia kembar, 410 pasang monozygot dan 259 pasang dizygot, dengan rata-rata usia 62 tahun dengan rentang 19-88 tahun, menariknya 90% subjek yang mengikuti penelitian ini ialah perempuan dengan rerata penggunaan PPI minimal 14 hari (terbanyak 4-8 minggu) dalam tiga tahun ke belakang sebelum penilaian mikrobiota. Penilaian mikrobiota diambil melalui sampel feses dengan melihat DNA bakteri serta sampel regio V4 pada 16S rRNA menggunakan metode amplifikasi. Sekuens

kemudian dikelompokkan kedalam *Operational Taxonomic Units* (OTU) menggunakan *open reference clustering* "Greengenes v.13.8 dengan sekuens similaritas 97%.

Jackson *et al*¹⁷ kemudian memaparkan bahwa terdapat penurunan diversitas ($p < 0.05$) pada mikrobiota usus oleh kelompok pengguna PPI dengan kelompok nonpengguna PPI. Menurut pengelompokan OTU, didapatkan penurunan signifikan pada filum Firmicutes. Terdapat 27 OTU yang terkait positif dengan penggunaan PPI, 20 dari ordo Bacteroidales dan 7 dari genus *Streptococcus*. Hubungan terkuat adalah dengan Bifidobacterium dengan OTU ($q < 10^{-4}$, $\beta = 0.45$), diikuti oleh *Streptococcus* dengan OTU ($q < 10^{-4}$, $\beta = 0.44$). Secara lengkap, Jackson mengungkapkan beberapa taxa bakteri mikroflora yang meningkat dan menurun, *Actinomycetales*, *Gammaproteobacteria*, *Lactobacillales*, *Bacillales*, serta beberapa *Veillonella* mengalami peningkatan signifikan. Sedangkan Taxa *Ruminococcaceae*, *Tennericutes*, serta *Bifidobacteriaceae*

Jackson¹⁷ secara lebih lanjut mengemukakan bahwa terdapat hubungan yang jelas antara komposisi mikrobioma dan penggunaan PPI. Pengelompokan dengan menggunakan pendekatan taksonomi mengungkapkan adanya pola khusus adanya peningkatan dan penurunan taxa tertentu yang dipengaruhi oleh jangka waktu penggunaan PPI. Faktor lain seperti *frailty*, penggunaan antibiotik, dan BMI pasien yang ternyata juga turut menjadi faktor perubahan diversitas mikrobioma, khususnya taxa *Streptococcaceae* dan *Lactobacilli*.

Dugaan Jackson diperkuat oleh Amir *et al*²² dalam penelitiannya dengan subjek yang lebih sedikit. Penggunaan PPI selama 8 minggu akan menyebabkan peningkatan jumlah Actinomycetales dan Lactobacillales di esofagus pada 34 pasien yang menderita gejala mual. Peningkatan *Streptococcus* juga diamati dengan penggunaan PPI dalam studi *case-control* dari 116 anak²³ yang mengungkapkan kesamaan data dengan penelitian Jackson dengan mengidentifikasi peningkatan pada Streptococcaceae dan Micrococcaceae. Studi tersebut²³ juga mengidentifikasi perubahan yang tidak ada dalam penelitian Jackson seperti peningkatan taxa Gemellales, Enterococaceae, dan Staphylococaceae.

Dalam jurnalnya, Jackson menduga bahwa dalam keadaan normal asam lambung bertindak sebagai penghalang untuk berkembangnya mikrobiota ke saluran GI, mengingat kebanyakan taxa mikrobiota yang tidak beradaptasi dengan baik pada pH rendah. Penggunaan PPI jangka panjang dapat menghilangkan penghalang ini dan kemudian memungkinkan kolonisasi oleh bakteri di sepanjang saluran GI, yang akhirnya diterjemahkan dengan adanya kelimpahan yang terdeteksi dalam sampel feses. Terakhir, Jackson¹⁷ menekankan bahwa pengamatan dilakukan pada kelimpahan relatif. Artinya, kelimpahan komensal usus yang lebih

rendah yang teramati kemungkinan besar diakibatkan peningkatan taksa lain, bukan penurunan tingkat absolut.

Berbeda dengan Jackson, Imhann *et al*¹⁶ melakukan penelitian dengan mempelajari pengaruh penggunaan PPI terhadap komposisi mikrobiota usus dalam tiga kohort independen berbeda. Kelompok ini bersama-sama terdiri dari 1.815 individu dewasa, termasuk subjek sehat dan pasien dengan penyakit GI. Kohort pertama terdiri dari 1174 individu populasi umum di provinsi utara Belanda. Cohort kedua terdiri dari 300 pasien IBD dari departemen Gastroenterology and Hepatology University Medical Center Groningen (UMCG), Belanda. Kohort ketiga terdiri dari 189 pasien dengan IBS dan 152 kontrol dari Maastricht University Medical Center (MUMC), Belanda.

PPI digunakan oleh 211 (11.6%) dari 1.815 peserta: 8.4% dari populasi umum (Kohort pertama), 20% pasien dengan IBD (Kohort kedua) dan 15.2% dari peserta kontrol kasus Kohort ketiga. Wanita menggunakan PPI lebih sering daripada pria: 9.2% vs. 7.4%, meskipun ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,61$, uji χ^2). Pengguna PPI umumnya lebih tua: 51.6 tahun vs. 44.4 tahun ($p = 2.50 \times 10^{-11}$ tes WMW) dan memiliki BMI yang lebih tinggi dari 26.9 versus 24.9 untuk nonpengguna. Antibiotik secara bersamaan digunakan oleh 2% dari 99 pengguna PPI di Kohort pertama dan 33% dari 60 pengguna PPI di Kohort ketiga. Tidak ada tumpang tindih antara pengguna PPI dan pengguna antibiotik di Kohort ketiga. Imhann memasukkan usia, jenis kelamin, BMI dan antibiotik sebagai kofaktor dalam analisis mikrobioma.

Filum yang dominan di masing-masing kelompok adalah Firmicutes dengan kelimpahan masing-masing 76.7%, 73.8% dan 77.4% pada kohort 1, 2 dan 3. Imhann mengidentifikasi diversitas dan keanekaragaman spesies yang lebih rendah yang diukur menggunakan indeks Shannon. Dalam analisis gabungan dari ketiga penelitian kohort tersebut, Imhann mengidentifikasi, penurunan sedang tetapi signifikan dalam keragaman usus pengguna PPI yang diamati dari semua 1815 sampel mikrobioma usus: indeks Shannon ($p = 0.01$) dan kekayaan spesies ($p = 0,02$).

Penelitian lainnya oleh Ajdic²⁴ juga membuktikan bahwa PPI juga dapat memengaruhi beberapa taksa bakteri tertentu secara langsung. Penelitiannya menunjukkan bahwa PPI memiliki potensi antimikroba terhadap *Helicobacter pylori*. Kemudian, setidaknya satu spesies *Streptococcus* diketahui memiliki transporter ATPase tipe-P yang juga dimiliki oleh enzim H⁺/K⁺-ATPase manusia yang ditargetkan oleh PPI. Target bakteri untuk interaksi PPI langsung dapat mendorong perubahan komposisi spesies tertentu. Peningkatan serta penurunan beberapa mikroflora akibat berbagai mekanisme menyebabkan disfungsi mikroflora sebagai sistem imun alami (*innate*) dengan

berkompetisi dengan bakteri patogen sekaligus jembatan terhadap sistem imun adaptif, terutama limfosit epitel usus, karena perannya dalam mematurisasi sel limfosit traktus gastrointestinal¹⁸. Akibatnya, peluang infeksi enterik akan semakin meningkat pada pengguna PPI jangka panjang.

Pengaruh Pemberian PPI Terhadap Sel Epitel

Hasil analisa pada **tabel 1** memperoleh jurnal valid 1 dari 1 jurnal yang membahas permeabilitas sel epitel traktus gastrointestinal, maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas sel epitel traktus gastrointestinal. Diketahui, sel epitel traktus gastrointestinal merupakan sistem imun alami (*innate*) fisik. Perannya sangat vital dalam menghalangi (*barrier*) bakteri menginvasi jaringan atau masuk ke dalam peredaran darah. Penggunaan PPI jangka panjang dapat meningkatkan permeabilitas sel epitel traktus gastrointestinal secara langsung melalui pelonggaran taut antarsel epitel. Hal ini lebih jelas apabila diamati pada pasien dengan sirosis hati yang secara signifikan akan menyebabkan peningkatan peluang terjadinya Perforasi Bakteri Spontan. Terdapat sedikit sekali pengaruh PPI jangka panjang terhadap permeabilitas sel epitel GIT.

Peningkatan permeabilitas mukosa gaster terjadi akibat penggunaan PPI jangka panjang. Hal ini dapat terjadi karena efek langsung penggunaan PPI yang memengaruhi taut erat (*tight junction*) ataupun akibat penurunan integritas barrier GIT yang terletak pada mukosa karena terganggunya mikrobiota¹⁹. Keterbatasan literatur terjadi akibat manifestasi klinis yang dihasilkan dari peningkatan permeabilitas mukosa hanya terlihat dalam patofisiologi Perforasi Bakteri Spontan pada pasien dengan penyakit sirosis hati. Pada pasien sehat, peningkatan permeabilitas mukosa GIT tidak begitu menunjukkan manifestasi klinis. Terlebih, pemeriksaan peningkatan permeabilitas mukosa memerlukan pemeriksaan histopatologi dan tidak semua jurnal melakukan pemeriksaan tersebut. Mekanisme penggunaan PPI jangka panjang terhadap peningkatan permeabilitas mukosa GIT secara langsung pun masih belum jelas¹⁹. Pada akhirnya, peneliti merasa perlunya penelitian lanjutan terhadap pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap peningkatan permeabilitas mukosa dengan sample subjek yang lebih luas, menggunakan pemeriksaan histopatologi pada sample *human subject* atau invitro dengan memaparkan sel epitel GIT dengan pH rendah, serta penjelasan terkait mekanisme efek langsung PPI terhadap peningkatan permeabilitas mukosa GIT.

Pengaruh Pemberian PPI Terhadap Neutrofil

Pada hasil analisa **tabel 1** didapatkan 3 jurnal valid dari 4 jurnal yang membahas neutrofil, maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang dapat menyebabkan disfungsi neutrofil. Disfungsi neutrofil dapat terjadi

dengan menghambat kemotaksis neutrofil ke situs infeksi. Selain itu, fungsi fagolisosom serta kuantitas neutrofil juga terganggu. Pemberian Jangka Panjang PPI dapat menyebabkan neutropenia, kadar tersebut diketahui kembali normal pada jangka waktu >7 hari ketika konsumsi PPI dihentikan. Hal tersebut jelas mengganggu sistem imun traktus gastrointestinal mengingat neutrofil merupakan bagian dari sistem kekebalan alami (*innate*). Terlebih, pada infeksi bakteri patogen, neutrofil memiliki peran dominan dalam memfagositosis.

Disfungsi neutrofil juga terganggu akibat penggunaan PPI jangka panjang. Sebenarnya gangguan pada neutrofil tidak sampai membutuhkan waktu hingga lebih dari dua minggu, meskipun efek yang signifikan terjadi jika pemberian terjadi secara jangka panjang. Gouraud *et al*²⁰ menyebutkan bahwa neutropenia sudah terjadi pada hari ke-9 dan kembali normal ketika 3 hari paska PPI dihentikan. Gouraud meneliti kemungkinan mekanisme *immune mediated* pada kasus neutropenia²⁰. Namun, pada penggunaan PPI jangka panjang terbukti dapat menyebabkan kemampuan fagolisosom, kemotaksis, serta molekul adhesi neutrofil yang digunakan dalam membunuh mikroorganisme patogen melemah. Hal tersebut menimbulkan manifestasi berupa neutropenia²¹. Hal tersebut akan menurunkan imunitas karena neutrofil merupakan sistem imun alami tubuh¹⁸. Keterbatasan literatur terjadi akibat banyaknya jurnal yang bersifat laporan kasus.

Masih sedikit jurnal yang memiliki desain riset *cohort* atau studi epidemiologi. Padahal, parameter yang digunakan dalam melihat pengaruh pemberian PPI jangka panjang terhadap disfungsi neutrofil hanya menggunakan darah lengkap dan/atau *differential count*. Selain itu, kemungkinan neutropenia akibat PPI *drug-induced* atau pemberian PPI jangka panjang masih belum dapat dijelaskan dan berpotensi mengakibatkan bias. Peneliti menyarankan agar dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar mengenai pengaruh pemberian PPI jangka panjang terhadap unsur sel darah putih, termasuk salah satunya neutrophil, serta penelitian mengenai mekanisme pemberian PPI jangka panjang terhadap disfungsi neutrofil.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan *Systematic Literature Review* yang dilakukan mengenai pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap Sistem Imunitas, maka peneliti dapat menyimpulkan bahwa penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) jangka panjang berpengaruh terhadap imunitas Gastrointestinal khususnya pH dan Mikrobiota.

SARAN

Penelitian ini menyarankan hal-hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan:

1. Melakukan penelitian lanjutan terhadap pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap beberapa unsur imunitas alami (*innate*) seperti sel epitel, neutrofil, serta kualitas mukus.
2. Melakukan penelitian lanjutan terhadap pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap imunitas adaptif.
3. Melakukan penelitian pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap imunitas sistem organ lainnya.
4. Memperbanyak serta memperbaharui literatur, baik berupa studi epidemiologi maupun *clinical trials*, mengenai data prevalensi penggunaan PPI di Indonesia dan efek sampingnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah membantu pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oshima, T. and Miwa, H. **Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World.** *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2015: 21(3), pp.320-329.
2. Mirdhatillah, Siti. **Kajian Penggunaan Penghambat Pompa Proton Di Ruang Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam Rscm.** Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 2015.
3. Kinoshita, Y., Ishimura, N. and Ishihara, S. **Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use.** *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2018. 24(2), pp.182-196.
4. Kristanto, A., Adiwinata, R., Rasidi, J., Phang, B. B., Adiwinata, S., Timoteus, R., & Syam, A. F. **Long Term Risks of Proton Pump Inhibitor Administration.** *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 2017. 18(3), 169.
5. Heidelbaugh, J., Goldberg, K. and Inadomi, J. **Overutilization of Proton Pump Inhibitors.** *The American Journal of Gastroenterology*, 2010. 104(S2), pp.S27-S32.
6. Vilcu, A. M., Sabatte, L., Blanchon, T., Souty, C., Maravic, M., Lemaitre, M., ... & Hanslik, T. **Association between acute gastroenteritis and continuous use of proton pump inhibitors during winter periods of highest circulation of enteric viruses.** *JAMA network open*. 2019. 2(11), e1916205-e1916205.
7. Sudiono, Janti. **Sistem Kekebalan Tubuh.** Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2014.

8. Ernawati, F. **Peran beberapa zat gizi mikro dalam sistem imunitas.** *Gizi Indonesia*, 2013. 36(1).
9. Mizushima, T., Mizoshita, T., Sasaki, M., Tanida, S., Tsukamoto, H., Shimura, T., Kanematsu, T., Kataoka, H., Kamiya, T., Tsukamoto, T., Tatematsu, M., & Joh, T. **Lansoprazole induces collagenous colitis in the colon of Mongolian gerbils.** *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2011. 12(10), 2759–2762.
10. Gianluca, L. **Microscopic colitis.** *World Journal of Gastroenterology*. 2012. 18(43), p.6206.
11. Mori, S., Kadochi, Y., Luo, Y., Fujiwara-Tani, R., Nishiguchi, Y., Kishi, S., Fujii, K., Ohmori, H. and Kuniyasu, H.. **Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis.** *World Journal of Gastroenterology*. 2017. 23(9), p.1586.
12. Fazia MD; Kuwajima, Vanessa MD, MSPH; Bivin, William MD. **Ulcerative Colitis and Collagenous Colitis- PPI Is Culprit.** *American Journal of Gastroenterology*. 2016. Volume 111 - Issue - p S1305-S1306
13. Kostrzewska, M., Świdnicka-Siergiejko, A., Olszańska, D., Jurkowska, G., Garley, M., Ratajczak-Wrona, W., Jabłońska, E., Jamiołkowski, J. and Dabrowski, A. **The effect of omeprazole treatment on the gut microflora and neutrophil function.** *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017. 41(5), pp.575-584.
14. Hold G, Mukhopadhyay I, Monie T. **Innate Immune Sensors and Gastrointestinal Bacterial Infections.** *Clinical and Developmental Immunology*. 2011. p1-11.
15. Tennant S, Hartland E, Phumoonna T, Lyras D, Rood J, Robins-Browne R et al. **Influence of Gastric Acid on Susceptibility to Infection with Ingested Bacterial Pathogens.** *American Society of Microbiology*. 2008;76(2):639-645.
16. Imhann F, Bonder M, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L et al. **Proton pump inhibitors affect the gut microbiome.** *Gut*. 2015;65(5):740-748.
17. Jackson M, Verdi S, Maxan M, Shin C, Zierer J, Bowyer R et al. **Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort.** *Nature Communications*. 2018;9(1).
18. Williams et al.,. **Immunology of the Gastrointestinal Tract.** *Immunology: Mucosal and Body Surface Defences*. 2012;1:133-155.
19. Nguyen Q, Himes J, Martinez D, Permar S. **The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy.** *PLOS Pathogens*. 2016;12(12):e1005997.
20. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T, Selberg N. **Proton Pump Inhibitor-Induced Neutropenia.** *Clinical Drug Investigation*. 2010;30(8):559-563.
21. Yu Z, Hu J, Hu Y. **Neutropenia and Thrombocytopenia Induced by Proton Pump Inhibitors: A Case Report and Small Cohort.** *Drug Safety*. 2018;5(1).
22. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, et al. **Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors.** *Environ Microbiol* 2014;16:2905–14.
23. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. **Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial.** *Gastroenterology* 2015;149:883–885.e9
24. Longo DL, Leffler DA, Lamont JT. **Clostridium difficile infection.** *N Engl J Med* 2015;372:1539–48.
25. Boeckxstaens G. E., Beaumont H., Hatlebakk J. G., Silberg D. G., Bjorck K., Karlsson M. **A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo- controlled trial.** *Gut*; 2011; 60:1182-1188