

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW:  
PERBANDINGAN EFEK PENGGUNAN JANGKA PANJANG OMEPRAZOLE DAN  
LANSOPRAZOLE TERHADAP PENINGKATAN INFEKSI *Clostridium difficile***

Andre Saputra\*, H.R.M. Hardadi Airlangga\*, Reza Hakim\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Proton Pump Inhibitor (PPI) merupakan golongan obat yang memiliki efek penghambat pada enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase secara selektif dalam sel parietal. Omeprazole dan Lansoprazole merupakan obat PPI yang paling banyak diresepkan dalam jangka waktu panjang. Efek penggunaan jangka panjang PPI terkait peningkatan risiko infeksi *Clostridium difficile* sudah banyak diteliti, namun belum ada penelitian yang membandingkan efek penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*.

**Metode:** Systematic Literature Review mengenai perbandingan efek penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile* yang dilakukan pencarian melalui database Pubmed, Pubmed Central, dan Google Scholar dengan memasukkan kata kunci berupa Omeprazole, Lansoprazole, *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection. Jurnal dipilih sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan.

**Hasil:** Setelah pencarian literatur melalui tiga database, didapatkan sebanyak 112 dari 253 pasien positif terinfeksi *C. difficile* setelah penggunaan jangka panjang Omeprazole dan menghasilkan potensi risiko sebesar 55,8%. Sedangkan sebanyak 141 dari 198 pasien positif terinfeksi *C. difficile* setelah penggunaan jangka panjang Lansoprazole dan menghasilkan potensi risiko sebesar 83,8%.

**Kesimpulan:** Penggunaan jangka panjang Lansoprazole memiliki potensi risiko yang lebih besar dibanding Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*.

**Kata Kunci:** Omeprazole, Lansoprazole, *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection

\*Korespondensi:

dr. H.R.M Hardadi Airlangga, Sp. PD

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: [wisudawardana@gmail.com](mailto:wisudawardana@gmail.com)

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW:  
THE COMPARISON OF LONG-TERM USED EFFECT ON OMEPRAZOLE AND  
LANSOPRAZOLE TO THE INCREASING OF *Clostridium difficile* INFECTION**

Andre Saputra\*, H.R.M. Hardadi Airlangga\*, Reza Hakim\*  
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

**ABSTRACT**

**Introduction:** Proton Pump Inhibitor (PPI) is a drug that inhibits H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase enzyme selectively in the parietal cells. Omeprazole and Lansoprazole are the most commonly prescribed PPI drug for long-term use. The effect of long-term PPI used may be linked to the increase risk of *Clostridium difficile*, but there are no research that compares that effect in Omeprazole and Lansoprazole. This systematic literature review aims to compare the long-term use effect of Omeprazole and Lansoprazole to the increase of *Clostridium difficile* infection.

**Method:** This reasearch that will be done by collecting research journal from databases on Pubmed, Pubmed Central, and Google Scholar using "Omeprazole" "Lansoprazole" "*Clostridium difficile*" "*Clostridium difficile* infection" as the keywords. Journal will be selected by inclusive and exclusive criteria.

**Result:** After literature searching from three databases, it was found that 112 from 253 patients were positively infected with *C. difficile* after the long-term use of Omeprazole, therefore the potential risk for infection was 55,8%. While 141 from 198 patients were positively infected by *C. difficile* after long-term use of Lansoprazole, therefore the potential risk for infection was 83,8%.

**Conclusion:** The long-term use of Lansoprazole has a higher risk of infection by *Clostridium difficile* compared to Omeprazole.

**Keyword:** Omeprazole, Lansoprazole, *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection

\*Correspondence

dr. H.R.M Hardadi Airlangga, Sp. PD

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: [wisudawardana@gmail.com](mailto:wisudawardana@gmail.com)

## PENDAHULUAN

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan golongan obat yang memiliki efek penghambat pada enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase secara selektif dalam sel parietal.<sup>1</sup> Menurut penelitian yang dilakukan Mirdhatillah (2015) persentase penggunaan PPI di Indonesia tercatat sebesar 79%, hal ini dianggap lebih tinggi dibanding negara China yaitu sebesar 42%. Omeprazole menjadi jenis PPI yang sering digunakan disusul dengan Lansoprazole.<sup>2</sup> Omeprazole dianggap lebih baik dalam toleransi dan interaksinya dengan obat lain melalui metabolisme CYP2C19.<sup>3</sup> Sementara Lansoprazole dianggap lebih lipofilik karena mampu menembus membran sel untuk konversi asam sulfonat dan derivat sulfonil.<sup>4</sup> Kurniawati *et al*<sup>5</sup>, menyebutkan bahwa Lansoprazole dianggap lebih aman karena interaksi obat yang lebih sedikit dan tidak menyebabkan defisiensi vitamin B12, namun menurut Javed *et al*<sup>6</sup>, Omeprazole mampu menurunkan pH intragastric lebih cepat dan hasilnya bertahan lebih lama dibandingkan Lansoprazole.

Omeprazole dan Lansoprazole dalam dua dekade terakhir sering digunakan sebagai agen terapi dan diberikan dalam jangka waktu yang panjang.<sup>7</sup> Penggunaan jangka panjang ini dapat mengurangi produksi asam, sehingga memicu terjadinya kondisi *hypochloridria* yang dapat meningkatkan risiko infeksi bakteri atau parasit enteropatogen, salah satunya *Clostridium sp.*<sup>8</sup>

*Clostridium sp.* merupakan bakteri gram positif berbentuk batang anaerobic yang menghasilkan eksotoksin bersifat patogenik yang bertindak sebagai saprofit di dalam tanah dan saluran pencernaan manusia. Salah satu bakteri *Clostridium sp.* yang bersifat patogen ialah *Clostridium difficile*.<sup>9</sup> Infeksi *C. difficile* dipercaya mampu menyebabkan diare ringan tanpa batas hingga serius, selain itu juga penyebab dari kolitis pseudomembran dan kolitis fulminan yang dapat menyebabkan kematian. Insiden *Clostridium difficile infection* (CDI) yang tinggi telah dilaporkan di banyak negara seperti Kanada, Eropa, dan Amerika Serikat, mencapai 2 sampai 6 kasus per 10.000 pasien per hari.<sup>10</sup>

Sebuah penelitian oleh Imhann *et al*<sup>11</sup> menunjukkan terdapat peningkatan infeksi diare akibat *Clostridium difficile* pada pasien yang menggunakan PPI. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Bavishi<sup>12</sup> yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan PPI dengan peningkatan *enteric infections* yang disebabkan oleh *Clostridium difficile*. Namun sampai saat ini belum ada penelitian yang membandingkan terkait potensi Omeprazole dan Lansoprazole sebagai golongan PPI yang paling banyak diresepkan, dalam memicu terjadinya infeksi *Clostridium difficile*. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan *Systematic Literature Review* untuk mengetahui perbandingan efek penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*.

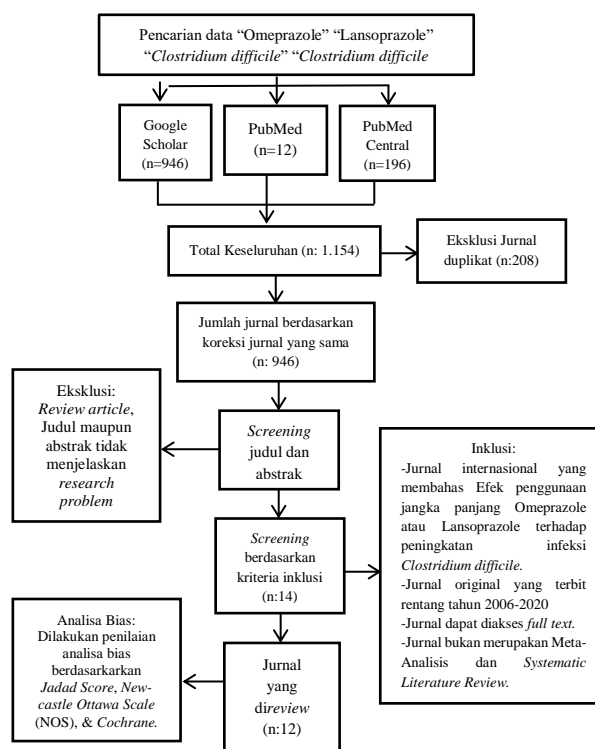
## METODE PENELITIAN

### Pencarian data

Penelitian menggunakan tiga database mesin pencarian jurnal Google Scholar, Pubmed, dan Pubmed Central (Gambar 1) dengan menggunakan kata kunci “Omeprazole, Lansoprazole, *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile infection*”. Data yang didapatkan kemudian di *screening* berdasarkan judul, abstrak, kriteria inklusi dan eksklusi.

### Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi yang ditetapkan antara lain jurnal internasional yang membahas tentang efek penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*, terbit rentang tahun 2006-2020, dapat diakses *full text*, bukan berasal dari Meta-Analisis atau *Systematic Literature Review*. Jurnal dapat diabaikan bila termasuk kriteria eksklusi antara lain, jurnal internasional yang tidak membahas efek penggunaan Omeprazole atau Lansoprazole terhadap *Clostridium difficile*, terbit dibawah 2006, tidak dapat diakses *full text*.



**Gambar 1. Diagram Alur Penelitian Systematic Literature Review**

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

## HASIL PENELITIAN

### Analisa Bias

Berdasarkan hasil pencarian literatur didapatkan 14 jurnal dan dilakukan analisa bias menggunakan penilaian Jadad scale, Newcastle-Ottawa Scale, dan Cochrane Risk of Bias Tool. Berdasarkan Tabel 1 didapatkan 12 jurnal VALID dan 2 jurnal TIDAK VALID.

**Tabel 1. Hasil Analisa Bias dengan Jadad, NOS, dan Cochrane**

No	Penulis	Tahun	Jadad	NOS	Cochrane							Validitas
					Random sequence generation	Allocation concealment	Selective reporting	Other source of bias	Blinding participant and personel	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	
1	Mitu Pretorian <i>et al</i>	2010	4	8	✗	✓	✓	?	✓	✓	✓	VALID
2	Beriat G <i>et al</i>	2013	5	7	✗	✗	✓	?	✗	✗	✓	VALID
3	Com G <i>et al</i>	2014	2	7	✗	✗	?	✗	✓	✗	?	TIDAK VALID
4	Brown Katelyn <i>et al</i>	2015	4	8	✓	✓	✗	?	✓	✓	✓	VALID
5	Mi Hongfei <i>et al</i>	2020	4	6	✗	✓	?	✓	✓	✓	✓	VALID
6	Yulia Winda <i>et al</i>	2020	3	7	?	✓	?	?	✓	✓	✓	VALID
7	Song Yang <i>et al</i>	2013	2	4	?	✗	✓	?	✗	✗	✓	TIDAK VALID
8	Nseir William <i>et al</i>	2013	4	8	✓	✓	✗	?	✗	✓	✓	VALID
9	Nylund, C <i>et al</i>	2014	4	9	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	VALID
10	Seto Charlie <i>et al</i>	2014	3	8	✓	✗	?	?	✗	✓	✓	VALID
11	Freedberg Daniel <i>et al</i>	2015	3	6	✓	✓	✓	?	✓	✓	?	VALID
12	Li Boyu <i>et al</i>	2017	3	7	?	✓	✓	?	✓	✓	?	VALID
13	Al Otaibiet <i>et al</i>	2017	4	8	✓	✗	✓	?	✗	✓	✓	VALID
14	Kostrzewska M <i>et al</i>	2017	4	7	✓	✗	✗	?	✗	✓	✓	VALID

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

### Ekstraksi Data Jurnal Valid

Jurnal hasil pengujian validitas kemudian dilakukan telaah *Systematic Literature Review*. Dari 12 Jurnal, didapatkan 7 jurnal membahas efek penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile* dan 5 jurnal membahas efek penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*. Hasil ekstraksi data jurnal valid yang ditelaah diringkas pada tabel 2 dan tabel 3 dibawah.

**Tabel 2. Hasil ekstraksi jurnal efek penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile***

No	Referensi	Desain Penelitian	Jumlah Sampel		Jenis PPI	Dosis	Durasi Pemberian	Outcome	Jumlah Sampel Terinfeksi	p value
			Patuh	Drop Out				<i>Clostridium difficile</i>		
1	Nseir William et al, 2013	Retrospective Multicentre	72	-	OME	20 mg, once daily	90 hari	-	0	0,046
2	Nylund, C et al, 2014	Self-Controlled Case Series	95	-	OME	ND	36 hari	+	95	2,36
3	Seto Charlie et al, 2014	Clinical Trial Study	9	1	OME	20 mg once daily (group 1) dan twice daily (group 2)	28 hari	+	9	0,072
4	Freedberg Daniel et al, 2015	Open-label Crossover Trial	12	-	OME	40 mg twice daily	4 minggu (n=6), 8 minggu (n=6)	+	12	79
5	Li Boyu et al, 2017	Case Report	1	-	OME	20 mg twice daily	4 tahun	+	1	ND
6	Al Otaibi et al, 2017	Retrospective Case Control	24	-	OME	20 mg twice daily	30 hari	+	24	0,045
7	Kostrzewska M et al, 2017	Prospective Cohort Study	40	10	OME	20 mg once daily (n=25) dan twice daily (n=25)	30 hari	-	0	0,56
<b>Total</b>			<b>253</b>						<b>141</b>	

**Keterangan :** OME : Omeprazole; ND : No Data; + : Positif/signifikan ; - : Negatif/Tidak Signifikan

Berdasarkan Tabel 2 dari total 253 pasien, sebanyak 141 pasien positif terinfeksi *Clostridium difficile* setelah penggunaan jangka panjang Omeprazole, sedangkan 112 pasien menunjukkan hasil negatif, sehingga potensi penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile* ialah sebesar 55,8%.

**Tabel 3. Hasil ekstraksi jurnal efek penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile***

No	Referensi	Desain Penelitian	Jumlah Sample		Jenis PPI	Dosis	Durasi Pemberian	Outcome	Jumlah Sampel Teinfeksi	p value
			Patuh	Drop Out				<i>Clostridium difficile</i>		
1	Mitu-Pretorian et al, 2010	Prospective Cohort Study	24	-	LAN	ND	90 hari	+	24	0,935
2	Beriat G. et al, 2013	Prospective Cohort Study	32	-	LAN	30 mg twice daily	90 hari	-	0	0,012
3	Brown Katelyn et al, 2015	Retrospective Case Control	89	-	LAN	ND	90 hari	+	89	0,123
4	Mi Hongfei et al, 2020	Multicentre Cross-sectional	46	13	LAN	ND	30 hari	+	46	0,818
5	Yulia Winda et al, 2020	Case Report	1	-	LAN	30 mg twice daily	45 hari	+	1	ND
<b>Total</b>			<b>198</b>						<b>166</b>	

**Keterangan:** LAN: Lansoprazole; ND: No Data; +: Positif/signifikan; -: Negatif/Tidak Signifikan

Berdasarkan Tabel 3 dari total 198 pasien, sebanyak 166 pasien positif terinfeksi *Clostridium difficile* setelah penggunaan jangka panjang Lansoprazole, sedangkan 32 pasien menunjukkan hasil negatif, sehingga potensi penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile* ialah sebesar 83,8%.

Hasil pencarian literatur membahas mengenai efek penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*. Indikator yang digunakan serta diamati berupa jenis golongan PPI yang digunakan (Omeprazole dan Lansoprazole), dosis pemberian, durasi pemberian, serta infeksi *C. difficile* yang terjadi (positif/negatif). Penelitian ini menggunakan dua belas jurnal internasional berjenis *in vivo human subject* dengan desain riset didominasi oleh penelitian *cohort* dan *case study*. Tahun penelitian yang digunakan dalam *Systematic Literature Review* beragam, namun terbatas dari penelitian tahun 2006 – 2020. Dari dua belas jurnal yang digunakan terdiri dari 1 jurnal tahun 2010, 3 jurnal tahun 2013, 3 jurnal tahun 2014, 2 jurnal tahun 2015, 3 jurnal tahun 2017, dan 2 jurnal tahun 2020. Informasi mengenai dosis pemberian tidak selalu tersedia. Namun dosis pemberian rata-rata untuk Omeprazole adalah 20 mg dan untuk Lansoprazole adalah 30 mg. Penggunaan jangka panjang Omeprazole dan Lansoprazole harus memenuhi syarat bahwasannya penggunaannya melebihi jangka waktu dua minggu. Durasi yang digunakan dalam riset beragam dari yang tersingkat dua puluh delapan hari hingga terlama yaitu empat tahun.

### 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 12 jurnal dinyatakan valid.

Penilaian bias menggunakan tiga skala: JADAD (*Jadad et al.*, 1996), *Newcastle-Ottawa Scale/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 8 jurnal yang membahas mengenai efek

penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*. Dari 8 jurnal, 7 jurnal (87,5%) dinyatakan valid serta 1 jurnal (12,5%) dinyatakan tidak valid (*Song Yang et al.*, 2013). Ketidakvaliditasan jurnal no.7 terjadi akibat skor JADAD dan NOS yang tidak mencapai skor target. Skor JADAD jurnal *Song Yang et al* (2013) 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*, tidak ada pemilihan kelompok terpapar, tidak adanya *ascertainment exposure*, serta tidak memenuhi domain komparabilitas (Skor 2 Seleksi; Skor 0 Komparabilitas; dan Skor 2 Outcome).

Jurnal yang membahas efek penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile* sebanyak 6 jurnal, didapatkan 5 jurnal (83,3%) valid serta 1 jurnal (33,3%) tidak valid (*Com G et al.*, 2014). Ketidakvaliditasan jurnal no.3 terjadi akibat rendahnya skor JADAD dan *Cochrane*. Skor JADAD jurnal *Com G et al* (2014) menghasilkan skor dua dikarenakan tidak menyebutkan adanya poin randomisasi dan poin *blinding* meskipun secara metode menunjukkan ketepatan randomisasi dan *blinding*. Sedangkan pada Skor *Cochrane*, mendapatkan skor empat pada *High Risk Bias*, yang menyatakan bahwa penelitian tersebut memiliki risiko bias yang tinggi (Skor 2 *Low Risk Bias*; Skor 4 *High Risk Bias*; Skor 1 *Unclear Bias*).

## PEMBAHASAN

### Efek Penggunaan Jangka Panjang Omeprazole terhadap Peningkatan Infeksi *Clostridium difficile*

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan golongan obat yang sering digunakan pada kondisi peningkatan sekresi asam, seperti *gastroesophageal reflux disease* (GERD), penyakit tukak lambung dan duodenum. Banyak dokter berpendapat bahwa PPI diresepkan secara tidak tepat yang dibuktikan dengan tingginya peresepan PPI dalam dekade terakhir. Omeprazole menjadi jenis golongan yang paling banyak diresepkan, yang mana mengalami peningkatan 3 kali lipat mulai tahun 2002 – 2009 dan mayoritas diresepkan pada anak usia 1-12 tahun. Meski PPI dianggap relatif aman, namun ternyata memiliki efek samping peningkatan risiko saluran pencernaan jika digunakan dalam jangka waktu yang panjang, salah satunya *Clostridium difficile Infection* (CDI).<sup>13</sup> Sebanyak 253 pasien berhasil diteliti melalui telaah jurnal yang dilakukan terkait efek penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan infeksi *C. difficile*. Hasil menunjukkan terdapat 296 pasien positif CDI setelah penggunaan Omeprazole dalam jangka waktu yang panjang, sedangkan 112 pasien lainnya menunjukkan hasil negatif.

Penelitian *case series* yang dilakukan Nylund *et al* mulai tahun 2002 hingga 2013 menemukan terdapat sekitar 10.488 total resep PPI, dan 3.220 diantaranya adalah Omeprazole yang diresepkan pada 95 pasien dengan rata-rata pemberiannya selama 36 hari. Sebanyak 308 kasus CDI ditemukan pada periode penggunaan PPI dan 30,8% diantaranya akibat pemberian jangka panjang Omeprazole. Hal ini membuktikan bahwa obat penekan asam, utamanya PPI merupakan faktor risiko terjadinya kasus CDI, ditambah jika diberikan pada pasien yang di rawat inap. Kondisi *hypochlorhydria* akibat penggunaan Omeprazole yang lama dapat menciptakan lingkungan yang cocok bagi *C. difficile* bentuk sporatif untuk berkembang menjadi bentuk vegetatif, yang selanjutnya akan menginfeksi *gastrointestinal track* (GIT).<sup>13</sup>

Seto *et al* pada tahun 2014, mengungkapkan penggunaan Omeprazole selama satu bulan, mampu menurunkan *Operational Taksonomi Unit* (OTU) yang menyebabkan terjadinya penurunan keanekaragaman mikroba usus, sebuah kondisi yang biasanya ditemukan pada subjek dengan CDI. Sebanyak 5 pasien diberikan Omeprazole dengan dosis 20 mg once daily dan 4 pasien dengan dosis 20 mg *twice daily*. Sampel feses diambil setelah 28 hari pemberian dan ditemukan persentase penurunan OTU sekitar 14,33% hingga 37,38%. Penggunaan PPI dapat secara langsung mempengaruhi ekspresi gen di jalur metabolisme sehingga terjadi penurunan yang signifikan dalam metabolisme jalur glisin-serin-treonin. Jalur ini menggabungkan sintesis treonin-serin dan produksi akhir glisin dari salah satu asam amino sebagai komponen yang memperkuat dalam proses germinasi bentuk sporatif *C. difficile*.<sup>14</sup>

Freedberg *et al* pada tahun 2015, melakukan penelitian dengan melibatkan 12 relawan, dimana 6 relawan diterapi Omeprazole 40 mg *twice daily* selama 4 minggu, dan 6 relawan lainnya selama 8 minggu. Sampel feses yang diambil kemudian diuji PCR, menunjukkan terjadi kematian beberapa bakteri sekunder yang memiliki peran penting dalam menghambat germinasi *C. difficile* bentuk sporatif. Kematian bakteri ini dikaitkan dengan kondisi *hypochlorhydria* akibat penggunaan jangka panjang Omeprazole, yang mengubah lingkungan di saluran pencernaan.<sup>15</sup>

Li Boyu *et al*, pada penelitiannya menemukan seorang pria 84 tahun, menjalani hemikolektomi akibat kanker usus besar dan berhasil sembuh setelahnya. Dalam 4 tahun terakhir pasca operasi, pria ini mengonsumsi Omeprazole oral 20 mg *twice daily*, dan mengeluh mual, anoreksia, serta perut kembung dalam 8 bulan terakhir. Pasien kemudian dirawat dan terapi Omeprazole diganti ke dalam bentuk intravena dengan dosis 40 mg. Sepuluh hari kemudian pasien mengalami diare berair paling banyak 10 kali dalam sehari. Setelah dilakukan kultur feses, ditemukan toksin *C. difficile* pada sampel dan pasien dinyatakan positif CDI.<sup>16</sup> Al Otaibi *et al*, juga menemukan bahwa

penggunaan Omeprazole secara signifikan memicu perkembangan *C. difficile* pada 24 pasien yang menerima dosis 20 mg *twice daily* selama 30 hari dibandingkan dengan 13 pasien dalam kelompok kontrol.<sup>17</sup>

Penelitian yang dilakukan Nseir William *et al*, pada tahun 2013, menyebutkan terdapat hasil yang tidak signifikan terkait hubungan PPI dengan peningkatan *C. difficile* dalam saluran pencernaan. Hal ini disebabkan karena pemberian statin yang bersamaan dengan pemberian Omeprazole sehingga hasil yang ditunjukkan dari kultur feses tidak signifikan. Selain itu beberapa kasus pada penelitian ini dimulai dari komunitas sehingga paparan *C. difficile* sebelum masuk ke rumah sakit tidak dapat dikendalikan.<sup>18</sup>

Hal lain ditemukan Koestrzewska *et al*, yang menyebutkan terjadi sedikit peningkatan pH, pada kelompok pasien yang diberikan 20 mg Omeprazole *once daily* maupun pada kelompok pasien yang diberikan 20 mg *twice daily*. Selain itu pada kultur sempel feses yang diteliti, tidak ditemukan secara signifikan toksin *C. difficile* di dalamnya. Hal ini terjadi karena sampel pasien yang sedikit, dan tidak adanya kelompok kontrol sehingga tidak dapat membandingkan hasil antara pasien yang terpapar Omeprazole dan pasien yang tidak terpapar.<sup>19</sup>

Hasil penelitian terkait penggunaan jangka panjang Omeprazole terhadap peningkatan CDI membuktikan bahwa Omeprazole memiliki potensi yang besar (55,8%) dalam peningkatan infeksi *C. difficile* jika digunakan dengan dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang panjang.

### **Efek Penggunaan Jangka Panjang Lansoprazole terhadap Peningkatan Infeksi *Clostridium difficile***

Brown *et al*, mengatakan *Clostridium difficile Infection* (CDI) adalah penyebab paling umum dari beberapa kasus diare di rumah sakit. Salah satu faktor risiko utama yang diidentifikasi baru – baru ini adalah paparan penekan asam seperti *proton pump inhibitor* (PPI) dan *antagonis reseptor histamin-2* (H2RAs), namun PPI menjadi penekan asam yang paling banyak diresepkan.<sup>20</sup> Sebanyak 198 pasien berhasil diteliti melalui telaah jurnal yang dilakukan terkait efek penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan infeksi *C. difficile*. Hasil menunjukkan terdapat 166 pasien positif CDI setelah penggunaan Lansoprazole dalam jangka waktu yang panjang, sedangkan 32 pasien lainnya menunjukkan hasil yang negatif.

*Retrospective Case Control* dilakukan pada tahun 2008 – 2012 untuk meneliti hubungan antara PPI dan CDI. Kasus CDI dilihat dari rantai polimerase kuantitatif (qPCR) positif dan dibandingkan dengan kelompok kontrol (qPCR negatif), sedangkan paparan PPI dilihat dari data pemberian PPI di rumah sakit dan di rumah selama 3 bulan. PPI yang paling umum digunakan adalah Lansoprazole. Hasilnya menunjukkan bahwa

pemberian Lansoprazole sebelum qPCR berisiko meningkatkan *Clostridium difficile* pada sistem *gastrointestinal track* (GIT). Sebanyak 89 pasien terdata positif CDI setelah mendapat paparan Lansoprazole selama 3 bulan di rumah sakit, jika dibandingkan dengan 59 pasien yang mendapat paparan Lansoprazole di rumah. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Lansoprazole di rumah sakit lebih berpotensi meningkatkan risiko CDI.<sup>20</sup>

Insiden CDI secara keseluruhan pada pasien yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 1% - 50%, insiden ini meningkat pada pasien di unit bedah, utamanya pada pasien transplantasi organ padat. Data rekam medis yang diambil mengatakan bahwa pasien pasca transplantasi organ yang di terapi dengan Lansoprazole berpotensi menerima risiko CDI yang menimbulkan gejala serius dalam kurun waktu 90 hari. Penelitian juga menunjukkan bahwa pasien yang dirawat di rumah sakit dua kali lebih mungkin mengembangkan CDI jika mereka diresepkan Lansoprazole setelah transplantasi.<sup>21</sup>

Hongfei *et al*, melakukan studi *cross-sectional* di Intensive Unit Care (ICU) dari 33 rumah sakit umum di Shanghai untuk mengungkap prevalensi kolonisasi *C. difficile* di antara pasien yang dirawat di ICU. Prevalensi kolonisasi *C. difficile* meningkat pada pasien yang menjalani pengobatan dengan Lansoprazole selama 30 hari, yaitu dengan prevalensi 28,26% dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 16,49%.. Pasien yang diobati dengan Lansoprazole memperoleh risiko CDI lebih sering daripada pasien yang tidak. Selain itu penggunaan antimikroba di ICU juga menambah risiko kontaminasi *C. difficile*. US Food and Drug Administration (FDA) melaporkan *signal of disproportionation* (SDR) untuk *C. difficile* terkait hubungannya dengan penggunaan Lansoprazole, sementara tidak ada SDR untuk Rabeprazole, Pantoprazole, dan jenis PPI lain yang dilaporkan.<sup>22</sup>

Yulia *et al*, melakukan penelitian lebih lanjut terhadap wanita berusia 79 tahun yang berobat ke Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin Banda Aceh. Pasien mengeluh diare selama 1,5 bulan dengan gejala sakit perut, kembung, lendir, darah, dan nanah pada feses. Pasien mengalami gejala tersebut sejak satu tahun lalu, sempat mereda kemudian muncul kembali satu bulan terakhir dan di terapi Lansoprazole 30 mg *twice daily* selama 1,5 bulan terakhir. Uji analisis feses dilakukan, menunjukkan penampakan feses berwarna coklat kehitaman, darah, lendir, dan nanah serta eritrosit dan leukosit pada pemeriksaan mikroskopis. Setelah diteliti lebih lanjut menggunakan *C. difficile Quick Check Complete*, didapatkan data *Clostridium difficile glutamatehidrogenase* (GDH) dan toksin positif.<sup>23</sup>

Beriat *et al*, menyatakan tidak ada perubahan yang signifikan dari kadar antigen serum *C. difficile* yang diteliti pada pasien yang diberikan pengobatan Lansoprazole. Hal ini terlihat dari tidak ada perbedaan antara serum Ag *C. difficile* yang diambil

sebelum perawatan ( $140,56 \pm 11,74$ ) dengan serum yang diambil setelah perawatan Lansoprazole selama 3 bulan ( $114,94 \pm 10,70$ ). Penurunan kadar serum Ag *C. difficile* diduga karena kurang lamanya waktu pemberian, sehingga masih kurangnya evaluasi yang dapat dilakukan untuk menilai pergerakan serum Ag. Tidak adanya kelompok kontrol yang sehat, membuat sulit untuk mendapatkan hasil yang signifikan karena tidak adanya perbandingan data yang bisa diambil. Untuk itu perlu adanya studi yang lebih komprehensif, untuk menyelidiki hubungan antara Lansoprazole dan CDI melalui analisis serum dan sampel feses yang dikumpulkan dari pasien yang terpapar dan pasien yang tidak terpapar.<sup>24</sup>

Hasil penelitian terkait penggunaan jangka panjang Lansoprazole terhadap peningkatan CDI membuktikan bahwa Lansoprazole memiliki potensi risiko yang besar (83,8%) dalam peningkatan infeksi *C. difficile* pada sistem GIT, jika digunakan dalam jangka waktu yang panjang.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan jangka panjang Omeprazole mempengaruhi peningkatan infeksi *Clostridium difficile*, dengan potensi risiko sebesar 55,8%.
2. Penggunaan jangka panjang Lansoprazole mempengaruhi peningkatan infeksi *Clostridium difficile*, dengan potensi risiko sebesar 83,8%.

## SARAN

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

1. Melakukan perbandingan efek penggunaan jangka panjang semua jenis PPI terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*.
2. Melakukan perbandingan efek penggunaan jangka panjang PPI dengan agen penekan asam lain terkait pengaruhnya terhadap peningkatan infeksi *Clostridium difficile*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM), pembimbing, penguji, tim kelompok penelitian, serta Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah membantu pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Goodman, Gilman. 2008. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. New York : The Mc Graw Hill.
- [2]. Mirdhatillah, S. 2015. *Kajian Penggunaan Penghambat Pompa Proton di Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSCM*. Jakarta: FKUI

- [3]. Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. 2017. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and liver*, 11(1), 27.
- [4]. Zeng, Yi., Ye, Yutong., Liang, Desen., Guo, Chao., and Li, Lijie. 2015. Meta-analysis of the efficacy of Lansoprazole and Omeprazole for the treatment of H. Pylori-associated duodenal ulcer, *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 7(3), pp. 158–164.
- [5]. Kurniawati, T., Madiadipoera, T., Sarbini, T. B., & Saifuddin, O. M. 2012. Perbandingan Efektivitas antara Omeprazol dan Lansoprazol terhadap Perbaikan Kualitas Hidup Penderita Rinosinusitis Kronik Akibat Refluks Laringofaring. *Majalah Kedokteran Bandung*, 44(3), 138-146.
- [6]. Javed, M., Ali, M. H., Tanveer, M. S., & Tanveer, M. H. (2020). Omeprazole vs Lansoprazole in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Literature Review. *Journal of Medical Research and Innovation*, 4(2), e000204-e000204.
- [7]. Jaynes, M., & Kumar, A. B. 2019. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic advances in drug safety*, 10, 2042098618809927
- [8]. Kristanto, A., Adiwinata, R., Rasidi, J., Phang, B. B., Adiwinata, S., Richard, T., & Syam, A. F. 2017. Long Term Risks of Proton Pump Inhibitor Administration: A Literature Review. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 18(3), 169-176.
- [9]. Anne Maczulak. 2011. "Clostridium", *Encyclopedia of Microbiology, Facts on File*, 168 – 173, ISBN 978-0-8160-7364-1.
- [10]. Khan, F. Y., & Elzouki, A. N. 2014. Clostridium difficile infection: a review of the literature. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S6-S13.
- [11]. Imhann, F., Bonder, M. J., Vila, A. V., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L & Zhernakova, A. 2016. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*, 65(5), 740-748.
- [12]. Bavishi, C., & Dupont, H. L. 2011. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(11-12), 1269-1281.
- [13]. Nylund, C. M., Eide, M., & Gorman, G. H. 2014. Association of Clostridium difficile infections with acid suppression medications in children. *The Journal of pediatrics*, 165(5), 979-984.
- [14]. Seto, C. T., Jeraldo, P., Orenstein, R., Chia, N., & DiBaise, J. K. 2014. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for Clostridium difficile susceptibility. *Microbiome*, 2(1), 1-11.
- [15]. Freedberg, D. E., Toussaint, N. C., Chen, S. P., Ratner, A. J., Whittier, S., Wang, T. C & Abrams, J. A. 2015. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology*, 149(4), 883-885.
- [16]. Li, B., Ma, H., Wang, Z., & Liu, L. 2017. When Omeprazole met with asymptomatic Clostridium difficile colonization in a postoperative colon cancer patient: a case report. *Medicine*, 96(49).
- [17]. Al Otaibi, H., Ahmed, A. E., & Alammari, M. 2017. Association between Omeprazole use and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: A case-control study of the Saudi population. *Qatar medical journal*, 2017(2), 2.
- [18]. Nseir, W., Bishara, J., Mograbi, J., Mahamid, M., Khalaila, W., Taha, M., & Farah, R. (2013). Do statins protect against the development of Clostridium difficile-associated diarrhea?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(8), 1889-1893.
- [19]. Kostrzewska, M., Świdnicka-Siergiejko, A., Olszańska, D., Jurkowska, G., Garley, M., Ratajczak-Wrona & Dabrowski, A. 2017. The effect of Omeprazole treatment on the gut microflora and neutrophil function. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 41(5), 575-584.
- [20]. Brown, K. E., Knoderer, C. A., Nichols, K. R., & Crumby, A. S. 2015. Acid-suppressing agents and risk for Clostridium difficile infection in pediatric patients. *Clinical pediatrics*, 54(11), 1102-1106.
- [21]. Mitu-Pretorian, O. M., Forgacs, B., Qumruddin, A., Tavakoli, A., Augustine, T., & Pararajasingam, R. 2010. Outcomes of patients who develop symptomatic Clostridium difficile infection after solid organ transplantation. In *Transplantation proceedings* (Vol. 42, No. 7, pp. 2631-2633). Elsevier.
- [22]. Mi, H., Bao, R., Xiao, Y., Cui, Y., Sun, W., Shen, Y. & Gao, X. 2020. Colonization of toxigenic Clostridium difficile among intensive care unit patients: a multi-centre cross-sectional study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 12.
- [23]. Yulia, W., Gasem, M. H., Yusuf, F., & Reki, W. 2020. Clostridoides difficile Infection associated Proton Pump Inhibitor in Colorectal Cancer Patient in Aceh, Indonesia. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3).



- [24]. Beriat, G. K., Ezerarslan, H., Şeker, R., Kocatürk, S., & Demirtaş, S. 2013. Levels the effects of PPI use on clostridium difficile serum antigen levels