

PENGARUH PENGGUNAAN JANGKA PANJANG *PROTON PUMP INHIBITOR* (PPI) TERHADAP IMUNITAS SALURAN GASTROINTESTINAL

EFFECT OF LONG-TERM USE OF PROTON PUMP INHIBITOR (PPI) ON GASTROINTESTINAL TRACT IMMUNITY

Tri Nur Agustin, Riska Junianti, Puji Islamiah Hafitah, Khoti'ah Azzahra, Siti Noerwanti, Aisyah Nurhikmah

Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon
Jalan Cideng Indah No.3 Kertawinangun Kedawung Cirebon Jawa Barat 45153

*Email Corresponding: khazzahraaa@gmail.com

Submitted: 10 Agustus 2022 Revised: 18 Agustus 2023 Accepted: 20 Desember 2023

ABSTRAK

Inhibitor pompa proton (PPI) adalah sekelompok obat yang digunakan untuk menurunkan kadar asam lambung dan meredakan gejala yang disebabkan oleh asam lambung tinggi yang tidak normal. Dengan penggunaan PPI jangka panjang, sejumlah potensi efek samping dapat terjadi, dikhawatirkan efek samping tersebut dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap imunitas saluran cerna, khususnya sel epitel, keasaman, kualitas mukus, mikrobiota saluran cerna dan pengaruhnya terhadap neutrofil. Penelitian tentang efek jangka panjang penghambat pompa proton (PPI) pada sistem kekebalan dan homeostasis saluran pencernaan, yang dicari melalui database *Google Scholar*, *Pubmed Central* dan *sciencedirect* dengan memasukkan kata kunci "*proton pump inhibitors*" "*imun disfungsi*" "*kerugian*" "*Efek samping*" "*Mikroflora*" dan "*Infeksi saluran cerna*". Jurnal dipilih berdasarkan kriteria inklusi, yaitu artikel jurnal asli dengan rentang publikasi dari 2010 hingga 2020 dan teks lengkap yang dapat diakses. Sebanyak 13 jurnal dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Terdapat 3 jurnal tidak valid dan 10 jurnal valid jurnal membahas mengenai keasaman, lendir, mikrobiota, dan neutrofil. Sebagian besar jurnal yang diperoleh membahas efek PPI pada keasaman dan mikrobiota gastrointestinal. Penggunaan proton pump inhibitor (PPIs) jangka panjang dapat mempengaruhi imunitas gastrointestinal, terutama keasaman dan mikrobiota GIT.

Kata kunci: *Inhibitor pompa proton*, kekebalan, saluran pencernaan

ABSTRACT

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 PPI use a number of potential effects can occur, but there is concern that these side effects may affect the immune system. This systematic literature review aims to determine the effect of long-term use of PPIs on gastrointestinal immunity, especially epithelial cells, mucus quality, gastrointestinal microbiota, and their effects on neutrophils. A systematic literature review on the long-term effects of proton pump inhibitors (PPIs) on the immune system and gastrointestinal homeostasis, searched through google scientist, pubmed central and sciencedirect databases by entering the keywords "Inhibitors of the proton pump" "Immune dysfunction" " Deficiency "" Side effects "" Microflora "and" Gastrointestinal infections ". Journals were selected based on inclusion criteria, namely original journal articles with publication series in 2010-2020 and full text that can be accessed. A total of 13 journals were selected based on inclusion criteria. There are 3 invalid journals and 10 valid journals, journals that discuss mucus, microbiota, and neutrophils. Most of the journals obtained discussed the effects of PPIs on viruses and gastrointestinal microbiota. Prolonged use of proton pump inhibitors (PPIs) can affect gastrointestinal immunity, especially in length and GIT microbiota.

Keywords: *proton pump inhibitor, immunity, gastrointestinal tract*

PENDAHULUAN

Inhibitor pompa proton (PPI) adalah obat yang biasa digunakan untuk mengurangi sekresi asam lambung. Dianjurkan agar obat PPI digunakan dalam waktu 1 jam setelah makan. Hal ini terkait dengan bagaimana obat PPI menghambat pompa proton yang menghasilkan HCl teraktivasi. Dari tahun ke tahun, obat tersebut secara konsisten menempati urutan pertama di antara obat yang paling sering diresepkan oleh dokter umum (Anggun IY et al., 2020). Di Indonesia, 40-70% pasien dalam uji coba rawat inap rumah sakit menerima terapi obat dengan PPI, dan dua pertiganya salah indikasi. (Fauzana et al., 2019) .

PPI secara efektif mengobati kondisi patologis penyakit refluks gastroesofageal, esofagitis erosif, ulkus duodenum, dan hipersekresi HCl. PPI memiliki sedikit efek samping dalam penggunaan jangka pendek. Namun, penggunaan jangka panjang memiliki banyak potensi efek samping. Potensi efek samping jangka panjang dari PPI adalah karena tingginya prevalensi perubahan mikrobiota usus, infeksi patogen, polip fundus, kanker usus besar, patah tulang pinggul osteoporosis, dan defisiensi zat besi dan mikronutrien lainnya. , hingga ensefalopati hepatik (Inuhan et al., 2016).). Orang dewasa yang lebih tua di atas usia 65 lebih rentan terhadap efek samping ini karena prevalensi penyakit kronis yang lebih tinggi dan penurunan fungsi hati, fungsi utama ekskresi PPI. (Nord e Provincia, 2012) .

Sistem kekebalan dasar dan adaptif bekerja secara harmonis untuk membentuk kekebalan. Saluran pencernaan (GIT) memiliki beberapa perbedaan dalam meningkatkan kekebalan dibandingkan dengan sistem organ lainnya. Hal ini penting mengingat GIT dapat diinvasi oleh sekitar 1 miliar bakteri setiap hari⁵. Menggunakan PPI selama lebih dari 4 minggu, terutama pada dosis tinggi, dapat menyebabkan disfungsi sistem kekebalan tubuh. (Silangen dkk., 2021) . Sistem kekebalan, atau sistem kekebalan, adalah bentuk pertahanan dalam tubuh yang membantu melindungi terhadap berbagai jenis infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh

patogen 7 . Sistem kekebalan yang melemah kurang mampu melindungi tubuh dan memungkinkan patogen tumbuh dan berkembang biak di dalam tubuh 8 . Memang, beberapa penelitian telah menunjukkan interaksi mikrobioma dengan sel pertahanan mukosa GIT, disfungsi neutrofil, kemotaksis leukosit, peningkatan translokasi bakteri, peningkatan permeabilitas GIT sel epitel, dan peningkatan permeabilitas GIT pada beberapa individu. sistem kekebalan tubuh untuk efek imunomodulator. Hal ini dapat diamati ketika PPI diberikan untuk jangka waktu yang lama. (Afifah & Wardani, 2019).

Berdasarkan data di atas, peneliti mempertimbangkan perlunya penyelidikan lebih lanjut melalui tinjauan literatur sistematis tentang efek PPI jangka panjang pada sistem kekebalan usus, terutama sel epitel, keasaman dan kualitas lendir. Efek pada mikrobiota usus dan neutrofil. Fokus pembahasan adalah pada unsur keasaman dan mikrobiota saluran cerna.

Pencarian data

Penelitian menggunakan 3 database search engine untuk *majalah Google Scholar, Pubmed Central dan Science Direct* dengan menggunakan kata kunci “*Proton pump inhibitors, immune dysfungsi, kekurangan, efek samping, mikroflora dan infeksi saluran cerna*”. Data yang diperoleh kemudian *diseleksi* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi (Inuhan et al., 2016).

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria seleksi yang ditetapkan termasuk jurnal internasional yang membahas efek pemberian PPI jangka panjang pada sistem kekebalan dan homeostasis gastrointestinal, diterbitkan antara 2012 dan 2022, dapat diakses dalam teks lengkap, dan tidak ada studi in vivo. analisis. Sebuah tinjauan sistematis literatur. Jurnal dapat dihilangkan jika kriteria pengecualian disertakan. Ini termasuk jurnal internasional yang belum membahas efek pemberian PPI jangka panjang pada sistem kekebalan dan homeostasis gastrointestinal. (Anggun IY dkk., 2020).

Jurnal hasil uji keabsahan setelah diadakan pembelajaran *Sastra sistematis Ulasan* . Dari 11 jurnal, diperoleh 10 jurnal Bahas pH, 2 jurnal Bahas lendir, 8 jurnal Bahas mikrobiota, 1 jurnal Bahas sel epitel, Dan 3 surat kabar berdebat neutrofil. Fitur jurnal pembelajaran ringkasan di atas tabel 1 dibawah.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi majalah Pengaruh Menggunakan PPI Periode Panjang Untuk Kekebalan perlakuan gastrointestinal

No	Penulis	Tahun Riset	Man Riset	Kategori Riset	Sampel	Jenis PPI	Dosis	Panjang penggunaan	Kelompok Riset		Hasil				
									Kelompok Memeriksa	Kelompok Perbandingan/Perlakuan	pH	Lendir	Mikro-Biota	Sel Epitel	Neu- Piala
1	Linney dkk	2010	manusia invivo subjek	Kelompok	142 Pasien	Lanso, Ome, Esome, rabi, atau IV panto	ND	> 3 bulan	Pengguna antibiotik belanak- Parin dan floroqui- tidak sendiri	Pasien pengguna PPI	■	ND	■	ND	ND
2	Linsky dkk	2010	manusia invivo subjek	Kelompok	1166 pasien Ranap dan Rajal	Ome	20 mg harian	15 - 90 Hari	Non-PPI- terkena kelompok	terpapar PPI kelompok	■	ND	■	ND	ND
3	Van Vlerken dkk	2011	invivo subjek	Kelompok	93 Orang	panto, ome	400 mg harian	30 Bulan	9 orang Sehat	84 Pasien dengan sirosis dengan PPI	■	ND	■		ND

4	Juillerat dkk	2012	manusia invivo subjek	Kelompok	16151 Pasien IBD Untuk menanggapi Jalan	ome, esome, panto, dekslan, lanso	ND	1 bulan	H2Ra-terkena kelompok	terpapar PPI kelompok				ND
5	seto dkk	2014	manusia invivo subjek	Kecil Kelompok	14 Pasien	ND	20-40mg/hari	1 bulan	Non-PPI-terkena kelompok	9 Pasien 20mg/hari Dan 5 Pasien 40mg/hari				ND ND
6	uang dkk	2014	manusia invivo subjek	Kelompok	124 pasien perawatan intensif Usia 59-69 Tahun	Ome, panto, atau lanso	ND	> 72 Hari	ND	terpapar PPI kelompok		ND		ND ND
7	imhann dkk	2015	manusia invivo subjek	Untuk bereksperimen mental	211 aku melakukannya Orang Sehat	ome, esome, panto, lanso, dekslan	40 mg harian	14 hari	Non-PPI-terkena Ya	terpapar PPI kelompok		ND		ND ND
8	Jackson dkk	2015	manusia invivo subjek	Untuk bereksperimen mental	1827 saya melakukannya Orang Sehat	ome, esome, panto, lanso, dekslan	40 mg harian	14 hari	Non-PPI-terkena Ya	terpapar PPI kelompok		ND		ND ND
9	Lewis dkk	2016	manusia invivo subjek	Kelompok	17471 Pasien	ND	ND	1 bulan	Non-PPI-terkena kelompok	terpapar PPI kelompok		ND		ND ND
10	Kostrzewska dkk	2017	manusia invivo subjek	Kelompok	50 Pasien	ome	20-40 mg harian	1 bulan	ND	25 Pasien 20mg/hari dan 25 pasien 40mg/hari		ND		ND
11	Kaczmarczyk dkk	2019	manusia invivo subjek	Kelompok	67 Pasien	Ome, Panto, Lanso, Esome, atau dekslan	ND	3 - 10 Tahun	30 pasien Sehat	37 Pasien Rawat Inap Cara dosis PPI Tinggi Periode Panjang	ND	ND	ND	ND

Jalannya Penelitian

Hasil tinjauan literatur yang membahas efek penggunaan PPI jangka panjang pada kekebalan gastrointestinal. Indikator yang digunakan dan diamati adalah keasaman (pH), lendir (perubahan komposisi dan sekresi), mikrobiota, permeabilitas sel epitel dan neutrofil (kemotaksis, fagolisosom, adhesi sel endotel). Penelitian ini menggunakan 13 jurnal internasional, dengan desain penelitian yang berpusat pada studi kohort, dan subjek manusia secara *in vivo*. Tahun studi yang digunakan dalam Tinjauan Pustaka Sistematis bervariasi, tetapi terbatas dibandingkan tahun 2012-2022. Dari 13 jurnal yang digunakan, 3 pada 2017, 1 pada 2018, 1 pada 2019, 2 paper pada 2019, 2 paper pada 2020, masing-masing 1 pada 2016, 2017, 2018 dan 2019.

Informasi tentang jenis PPI yang digunakan tidak selalu tersedia. Namun, omeprazole adalah jenis PPI yang paling umum digunakan dalam sembilan penelitian diikuti oleh pantoprazole (8), lansoprazole (6), esomeprazole (5), rabeprazole (4) dan dexlansoprazole (3). Informasi dosis PPI yang digunakan juga berkisar antara 20 hingga 80 mg per hari. Namun, dosis 40 mg/hari adalah dosis tertinggi yang digunakan dalam lima penelitian, diikuti oleh dosis 20 mg/hari (2) dan 80 mg/hari (1). Penggunaan PPI jangka panjang harus memenuhi syarat untuk menggunakan PPI lebih dari 2 minggu. Jangka waktu yang digunakan dalam penelitian ini bervariasi dari minimal 2 minggu sampai maksimal 10 tahun. Ada lima hasil yang diukur dengan SLR ini. Keasaman, lendir, mikroflora, sel epitel, neutrofil. 11 telepon.

Tiga belas jurnal membahas efek penggunaan PPI jangka panjang terhadap keasaman, 2 dari 13 jurnal membahas efek penggunaan PPI jangka panjang pada lendir, dan 11 dari 13 jurnal membahas efek penggunaan PPI jangka panjang terhadap keasaman. penggunaan PPI jangka panjang pada sel epitel ditinjau dalam 1 dari 13 jurnal. Empat dari 13 jurnal baru-baru ini telah membahas efek penggunaan PPI jangka panjang pada neutrofil.

Pengaruh PPI pada pH

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 1, yang mencakup 10 jurnal valid dari 11 jurnal yang membahas pH, para peneliti menyimpulkan bahwa pemberian PPI jangka panjang menghasilkan penurunan pH yang signifikan. Ini sesuai dengan kemampuan PPI untuk menurunkan pH. Penurunan pH intraluminal tidak hanya mempengaruhi sistem imun, tetapi juga pencetus gangguan sistem imun pada saluran cerna. Efek yang paling terlihat dari penurunan pH adalah terganggunya mikrobiota usus dan meningkatnya kejadian infeksi saluran cerna.

Linney dkk., van Vlerken dkk., Seto dkk., Kostrewszka dkk. menggunakan pengambilan sampel cairan lambung berbasis PPI sebagai prosedur perioperatif standar. Sampel dikumpulkan oleh petugas laboratorium sebelum operasi dan segera setelah dikeluarkan dari perut pasien setelah pemberian anestesi. Di antara banyak jurnal yang membahas sampling, hanya Seto et al. Seto dkk. mengungkapkan bahwa sampel disimpan pada suhu kamar selama 12-32 menit untuk memastikan waktu yang cukup untuk mengumpulkan beberapa sampel. Pasien yang memakai antibiotik sebelum periode perioperatif dikeluarkan. Semua resep obat PPI juga dicatat. Jumlah sampel yang dikumpulkan bervariasi dari penelitian ke penelitian. Beberapa penelitian seperti Kostrewszka et al., Seto et al. dan Linney dkk. Namun, sampel disimpan $< 0^{\circ} \text{C}$ sampai perhitungan pH dan analisis lebih lanjut. Analisis dilakukan pada jumlah sampel yang terbatas mengingat beberapa sampel terlalu kental atau memiliki volume yang terbatas. Tidak semua sampel diperlukan untuk menentukan signifikansi statistik untuk tujuan pengujian. Selain itu, beberapa penelitian yang tidak menggunakan metode pengumpulan cairan lambung memanfaatkan manifestasi klinis infeksi usus dengan mengumpulkan bukti bahwa penggunaan obat PPI jangka panjang meningkatkan pH lambung.

Kostrewszka dkk. Studi mereka menggambarkan peningkatan pH ($>4,0$) pada sekitar dua pertiga (68%) pasien yang memakai PPI. Pengamatan ini konsisten dengan penelitian yang menunjukkan bahwa PPI mungkin tidak efektif pada beberapa pasien (30-35% pasien) atau bahwa beberapa pasien tidak benar-benar menggunakan obat tersebut.²⁵ Ini tidak bisa 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 menggunakan uji-t tidak dapat dinilai karena distribusi yang heterogen. Oleh karena itu, uji D'Agostino digunakan untuk analisis data lebih lanjut.

Secara teoritis, aksi hipoklorit berfungsi sebagai inisiator konsekuensi imunologis dari pemberian PPI jangka panjang. Diketahui bahwa fungsi utama PPI adalah menghambat pompa proton sel parietal lambung dengan menghambat enzim $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}\text{-ATPase}$. Karena sifatnya yang asam, HCl juga merupakan bagian dari sistem kekebalan alami, sehingga tidak semua organisme dapat bertahan hidup pada pH. (Silangen et al., 2021) menemukan bahwa cairan lambung yang terdiri dari HCl dan pepsin dapat membunuh bakteri dalam waktu 15 menit, kecuali bakteri tersebut bersifat asidofilik. Ini terjadi ketika pH di bawah 3,0. Pertumbuhan bakteri yang berlebihan dapat terjadi ketika pH dinaikkan di atas 4,0 oleh agen yang mengandung PPI. Lebih lanjut, infeksi saluran cerna itu sendiri dapat menurunkan sekresi asam lambung pada manusia. Dalam penelitian ini, efek PPI pada pH ditunjukkan oleh semua jurnal, sehingga para peneliti merekomendasikan agar tidak dilakukan penelitian lebih lanjut terkait dosis pH jangka panjang.

Efek PPI pada lendir

Lapisan lendir mengandung zat yang membunuh patogen atau menghambat pertumbuhannya. Yang paling umum adalah defensin peptida antimikroba yang ditemukan di semua hewan dan tumbuhan. Mucosol didefinisikan sebagai pendek (12-50 asam amino), bermuatan positif, dengan domain hidrofobik atau amfipatik terlipat. Defensin memiliki berbagai aktivitas antibakteri, termasuk kemampuan untuk membunuh atau menonaktifkan bakteri Gram-negatif dan Gram-positif, jamur (termasuk ragi), parasit (termasuk protozoa dan nematoda), dan virus seperti HIV (Fauzana et al. ., 2019). Selain itu, lendir kental dan karena itu bakteriostatik. Slime dengan segala khasiat dan zat yang dikandungnya merupakan bentuk imunitas bawaan (natural immunity). Perubahan substansial dalam kualitas lendir, baik dalam hal viskositas dan konten, setelah penggunaan PPI jangka panjang dapat membahayakan kekebalan gastrointestinal. (Anggun IY dkk., 2020).

Dalam sebuah studi oleh Seto et al. Sebagian besar sampel memiliki viskositas relatif antara 1,0 dan 2,5, tetapi beberapa sampel memiliki viskositas yang sangat rendah dengan $r < .$ Aku punya 4.0. Juga, 1 dari 14 sampel (7,14%) terlalu rendah untuk diuji. Viskositas adalah ukuran hambatan aliran internal cairan. Sederhananya, semakin rendah viskositas suatu cairan, semakin besar agitasi cairan itu. Hubungan antara viskositas cairan lambung manusia dan penggunaan PPI tidak dapat dievaluasi dengan uji-t karena distribusinya tidak seragam..

Penelitian ini menerima dua jurnal yang valid dari dua jurnal. Meskipun Tabel 1 dari hasil analisis membahas lendir, para peneliti menyimpulkan bahwa pemberian PPI jangka panjang menyebabkan penurunan kualitas lendir yang signifikan. Keterbatasan literatur muncul karena tidak semua jurnal mempelajari lendir secara sampling dan hanya melihat manifestasi klinis yang terjadi pada subjek akibat penurunan kualitas lendir berupa infeksi usus. Lendir dikenal sebagai salah satu sistem imun bawaan (innate) saluran pencernaan karena viskositas bakteriostatik dan berbagai zat peptida antimikroba terlarut di dalamnya. Penggunaan PPI jangka panjang mempengaruhi kualitas lendir, terutama viskositasnya dan sifat antibakteri alami yang dikandungnya. Namun, karena keterbatasan literatur, para peneliti menyarankan bahwa penelitian lebih lanjut harus dilakukan pada efek jangka panjang dari PPI pada kualitas lendir gastrointestinal.

Pengaruh pemberian PPI pada mikrobiota saluran cerna

Pada Tabel 1 hasil analisis jurnal mikrobiota gastrointestinal yang menghasilkan 10 dari 11 jurnal yang divalidasi, peneliti menemukan bahwa pemberian PPI jangka panjang menyebabkan perubahan signifikan dalam jumlah dan komposisi mikrobiota normal/luminal. Penurunan pH merupakan salah satu faktor pendorong perubahan komposisi dan jumlah mikrobiota. Ini membingungkan sistem kekebalan tubuh. Selain peran mikrobiota sebagai sistem imun bawaan (innate) dengan bersaing dengan bakteri patogen, mikrobiota juga penting untuk proses pematangan sel imun adaptif. Penggunaan PPI yang berkepanjangan menyebabkan beberapa jenis mikrobiota tumbuh dan mati, membuatnya tidak seimbang. Akibatnya, sistem imun bawaan dan adaptif tidak dapat menjalankan peran optimalnya.

Penghancuran mikrobiota dengan penggunaan PPI jangka panjang terjadi karena perubahan atmosfer atau lingkungan yang mendukung regenerasi alami mikrobiota. Namun, ternyata perubahan lingkungan dan ekologi tidak serta merta menyebabkan perkembangbiakan

mikrobiota GIT. (Rahmi et al., 2019) menganalisis 1827 sampel tinja manusia, 410 pasangan monozigot dan 259 pasangan dizigot dari kembar dengan usia rata-rata 62 tahun (kisaran 19-88 tahun, 4-8 minggu). Penilaian mikrobiota tahunan. Penilaian mikrobiota dilakukan dengan pengambilan sampel tinja dengan memantau DNA bakteri dan sampel dari wilayah V4 16S rRNA menggunakan metode amplifikasi..

Urutan kemudian dikelompokkan ke dalam unit taksonomi operasional (OTU) menggunakan cluster referensi terbuka Greengenes v.13.8 dengan kesamaan urutan 97%. (Rahmi et al., 2010) menggambarkan penurunan keragaman mikrobiota usus ($p < 0,05$) antara kelompok pengguna PPI dan non-PPI. Menurut kelompok OTU, telah terjadi penurunan yang signifikan pada suku Firmicutes. Ada 27 OTU yang berhubungan positif dengan penggunaan PPI, 20 dari ordo Bacteroidales dan 7 dari genus Streptococcus. Asosiasi terkuat adalah Bifidobacterium dengan OTU ($q < 10^{-4} = 0.45$) diikuti oleh Streptococcus dengan OTU ($q < 10^{-4} = 0.44$). Jackson menunjukkan bahwa mikrobiota dari beberapa taksa meningkat dan menurun, dan bahwa actinomycetes, gammaproteobacteria, lactobacilli, bacilli, dan beberapa veillonella meningkat secara signifikan. antara taksa Ruminococcaceae, Tenericyaceae, dan Bifidobacteriaceae (Alihar, 2018) lebih lanjut menyarankan bahwa ada hubungan yang jelas antara komposisi mikrobioma dan penggunaan PPI. Pengelompokan menggunakan pendekatan taksonomi mengungkapkan pola tertentu kenaikan dan penurunan beberapa taksa yang dipengaruhi oleh durasi penggunaan PPI. Faktor lain seperti *kelemahan*, penggunaan antibiotik dan BMI pasien, juga merupakan faktor yang mengubah keragaman mikrobioma, terutama taksa *Streptococcaceae* dan *Lactobacilli*.

Spekulasi Jackson diperkuat dengan penelusuran dengan subjek yang lebih sedikit (Purwaningsih et al., 2017). Delapan minggu penggunaan PPI menghasilkan peningkatan jumlah actinobacteria dan bakteri asam laktat di kerongkongan dari 34 pasien yang mengalami gejala mual. Peningkatan Streptococcus juga diamati dengan penggunaan PPI dalam studi kasus-kontrol dari 116 anak, memberikan data yang mirip dengan penelitian Jackson, yang mengkonfirmasi peningkatan Streptococcus dan Micrococcaceae. Studi ini juga mengidentifikasi perubahan yang tidak ditemukan dalam studi Jackson, termasuk: B. Peningkatan taksa Gemellales, Enterococaceae dan Staphylococaceae.

Dalam jurnalnya, Jackson berhipotesis bahwa asam lambung bertindak sebagai penghalang perkembangan mikrobiota dalam saluran pencernaan karena, dalam kondisi normal, sebagian besar taksa mikrobiota kurang beradaptasi dengan pH rendah. Penggunaan PPI jangka panjang menghilangkan penghalang ini, memungkinkan lebih banyak bakteri untuk berkoloni di sepanjang saluran GI dan akhirnya menyajikan sampel tinja yang kaya. Akhirnya, Jackson¹⁷ menunjukkan bahwa pengamatan dilakukan dalam hal frekuensi relatif. Artinya, pengunjung usus tingkat rendah yang lebih sering diamati kemungkinan besar disebabkan oleh peningkatan taksa lain daripada penurunan nilai absolut.

Berbeda dengan Jackson (Barat, 2020), kami melakukan penelitian yang meneliti efek penggunaan PPI pada komposisi mikrobiota usus dalam tiga kohort independen yang berbeda. Kelompok ini terdiri dari 1.815 subjek dewasa, termasuk subjek sehat dan mereka yang memiliki penyakit gastrointestinal. Kelompok pertama terdiri dari 1.174 orang dari populasi umum provinsi Utara Belanda. Kohort kedua terdiri dari 300 pasien IBD dari Departemen Gastroenterologi dan Hepatologi di Rumah Sakit Universitas Groningen (UMCG) di Belanda.

Kohort ketiga terdiri dari 189 pasien dengan sindrom iritasi usus besar dan 152 studi dari Maastricht University Medical Center (MUMC) di Belanda.

PPI digunakan oleh 211 (11,6%) dari 1.815 peserta: 8,4 populasi umum (kohort pertama), 20% dengan IBD (kohort kedua), dan 15,2 pasien peserta kasus-kontrol (kohort ketiga). Wanita menggunakan PPI lebih sering daripada pria: 9,2% vs 7,4%, yang tidak signifikan secara statistik ($p=0,61$, dua tes). Pengguna PPI umumnya lebih tua: 51,6 tahun vs 44,4 tahun ($p=2,50 \times 10^{-11}$ tes WMW), yang memiliki BMI lebih besar dari 26,9 vs 24,9 vs non-pengguna. Antibiotik digunakan secara bersamaan oleh 2 dari 99 pengguna PPI pada kelompok pertama dan 33 dari 60 pengguna PPI pada kelompok ketiga. Tidak ada tumpang tindih antara PPI dan pengguna antibiotik pada kohort ketiga. Imhann memasukkan usia, jenis kelamin, BMI, dan antibiotik sebagai kofaktor untuk analisis mikrobioma.

Garis keturunan yang dominan di setiap kelompok adalah Firmicutes dengan frekuensi 76,7%, 73,8% dan 77,4% dari kohort, masing-masing. 1, 2, dan 3. Imhann mengidentifikasi keanekaragaman dan keanekaragaman spesies yang lebih rendah yang diukur dengan indeks Shannon. Dalam analisis gabungan dari tiga studi kohort, Imhann mengidentifikasi penurunan moderat namun signifikan dalam keragaman usus pada pengguna PPI yang diamati di semua 1815 sampel mikrobiota usus: indeks Shannon ($p=0,01$) dan kekayaan spesies ($p=0,02$). Studi lain oleh (Rahmi et al., 2019) juga menunjukkan bahwa PPI dapat secara langsung mempengaruhi beberapa taksa bakteri. Penelitiannya menunjukkan bahwa PPI memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Helicobacter pylori*. Selain itu, setidaknya satu spesies streptokokus diketahui memiliki transporter ATPase tipe-P yang juga digunakan bersama oleh enzim H⁺/K⁺ ATPase manusia yang ditargetkan oleh PPI. Target bakteri yang berinteraksi langsung dengan PPI dapat menyebabkan perubahan komposisi spesies tertentu. Peningkatan dan penurunan mikrobiota yang berbeda dengan mekanisme yang berbeda menyebabkan disfungsi mikrobiota. Hal ini karena sistem imun bawaan (alami) bersaing dengan patogen dan bertindak sebagai jembatan sistem imun adaptif, terutama epitel usus. Bertindak pada regulasi limfosit, limfosit saluran pencernaan¹⁸. Akibatnya, pengguna PPI jangka panjang lebih mungkin untuk mengembangkan infeksi usus.

Pengaruh pemberian PPI pada sel epitel

Hasil analisis pada Tabel 1 menerima jurnal satu-ke-satu yang valid membahas permeabilitas sel epitel gastrointestinal. Para peneliti menyimpulkan bahwa pemberian PPI jangka panjang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas sel epitel gastrointestinal. Sel epitel gastrointestinal dikenal sebagai sistem imun bawaan fisik. Perannya penting untuk mencegah (penghalang) bakteri masuk ke jaringan dan masuk ke aliran darah. Penggunaan PPI jangka panjang dapat meningkatkan permeabilitas sel epitel saluran cerna dengan secara langsung memutuskan hubungan antar sel epitel. Hal ini paling jelas ketika diamati pada pasien dengan sirosis, yang sangat meningkatkan kemungkinan perforasi bakteri spontan. Efek jangka panjang PPI pada permeabilitas sel epitel GIT minimal.

Peningkatan permeabilitas mukosa lambung terjadi akibat penggunaan PPI jangka panjang. Hal ini dapat terjadi karena efek langsung penggunaan PPI yang mempengaruhi *tight junction* atau karena penurunan integritas barier GIT yang terletak pada mukosa akibat terganggunya mikrobiota. (Silangen dkk., 2021).

Keterbatasan literatur adalah bahwa manifestasi klinis peningkatan permeabilitas mukosa diamati hanya pada patofisiologi perforasi bakteri spontan pada pasien dengan sirosis. Pada pasien sehat, peningkatan permeabilitas mukosa GIT secara klinis kurang jelas. Selain itu, penelitian tentang peningkatan permeabilitas mukosa memerlukan studi histopatologi, dan tidak semua jurnal melakukan penelitian ini. Mekanisme penggunaan PPI jangka panjang untuk secara langsung meningkatkan permeabilitas mukosa GIT masih belum jelas (Fauzana et al., 2019). Akhirnya, para peneliti akan melakukan studi lebih lanjut tentang efek penggunaan jangka panjang PPI pada peningkatan permeabilitas mukosa menggunakan studi histopatologi subjek manusia atau sampel in vitro dalam jumlah sampel subjek yang lebih besar. Saya pikir itu perlu, dan deskripsi mekanisme aksi langsung PPI pada peningkatan permeabilitas mukosa mukosa GIT.

Pengaruh pemberian PPI pada neutrofil

Dari analisis Tabel 1, tiga jurnal valid dari empat jurnal yang membahas neutrofil, peneliti menyimpulkan bahwa pemberian PPI jangka panjang dapat menyebabkan disfungsi neutrofil. Disfungsi neutrofil dapat terjadi, menghambat kemotaksis neutrofil di tempat infeksi. Selain itu, fungsi fagolisosom dan jumlah neutrofil terganggu. Pemberian PPI jangka panjang dapat menyebabkan neutropenia, yang diketahui kembali normal dalam 7 hari setelah penghentian penggunaan PPI. Neutrofil adalah bagian dari sistem kekebalan bawaan, tetapi mereka jelas mengganggu sistem kekebalan usus. Selain itu, pada infeksi bakteri patogen, neutrofil memainkan peran dominan dalam fagositosis.

Disfungsi neutrofil juga dipengaruhi oleh penggunaan PPI jangka panjang. Faktanya, stasis neutrofil tidak bertahan lebih dari 2 minggu, tetapi efek signifikan terjadi ketika dosis kronis terjadi. (Afandi, 2017) melaporkan bahwa neutropenia muncul pada hari ke-9 dan kembali normal dalam waktu 3 hari setelah penghentian PPI. Gouraud menyelidiki kemungkinan mekanisme yang dimediasi kekebalan pada neutropenia (Alihar, 2018). Namun, penggunaan jangka panjang PPI telah terbukti melemahkan kemampuan fagolisosom, kemotaksis, dan molekul adhesi neutrofil yang digunakan untuk membunuh mikroba patogen. Hal ini menimbulkan gejala berupa neutropenia (Afifa dan Wardani, 2019). Karena neutrofil adalah bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan, ini mengurangi kekebalan (Silangen et al., 2021). Keterbatasan literatur muncul karena banyaknya jurnal yang merupakan laporan kasus. Proyek studi kohort atau studi epidemiologi. Faktanya, hitung darah lengkap dan/atau diferensial adalah satu-satunya parameter yang digunakan untuk menilai efek pemberian PPI kronis pada disfungsi neutrofil. Selanjutnya, potensi neutropenia dari PPI yang diinduksi obat atau pemberian PPI jangka panjang belum dijelaskan dan mungkin bias, mengusulkan penelitian lebih lanjut menggunakan sampel yang lebih besar. Penjelasan komponen sel darah termasuk neutrofil dan studi tentang mekanisme istilah administrasi PPI pada disfungsi neutrofil.

KESIMPULAN

Berdasarkan jurnal penelitian dan pembahasan *Systematic Literature Review* yang dilakukan tentang pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap sistem imun, dapat menyimpulkan bahwa penggunaan jangka panjang *proton pump inhibitor* (PPIs) berpengaruh terhadap saluran cerna, kekebalan saluran, terutama pH dan mikrobiota.

TERIMA KASIH

Mengucapkan terima kasih kepada rekan-rekan yang telah membantu mengerjakan review jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

- Afandi, D. (2017). Prinsip dasar bioetika dalam pengambilan keputusan klinis etis. *Jurnal kedokteran Andalas* , 40 (2), 111. <https://doi.org/10.22338/mka.v40.i2.p111-121.2017>
- Afifah, A. dan Wardani, IY (2019). Stres akademik dan gejala gastrointestinal pada mahasiswa keperawatan. *Jurnal Keperawatan Jiwa* , 6 (2), 121. <https://doi.org/10.26714/jkj.6.2.2018.121-127>
- Alihar, F. (2018). Tanpa judul :. , 66 (2), 37–39 . https://www.fairportlibrary.org/images/files/RenovationProject/Concept_cost_stimate_accepted_031914.pdf
- Anggun IY, K., Elyani, H. dan Airlangga HRM, H. (2020). Tinjauan sistematis literatur: Pengaruh penggunaan jangka panjang dari inhibitor pompa proton (PPI) pada kekebalan sistemik dari saluran pencernaan. *Jurnal Kedokteran Komunitas* , 9 (1), 1–10.
- Barat, KL (2020). 3 1,2 dan 3 . 8 (1), 58–66.
- Fauzana, F., Airlangga, PS dan Rahardjo, E. (2019). Ikhtisar dismotilitas gastrointestinal pada pasien sakit kritis. *JAI (Journal of Anesthesiology of Indonesia)* , 11 (2), 72–80. <https://doi.org/10.14710/jai.v11i2.22115>
- Inuhan, B., Arrenuz, S., dan Wibowo, MA (2016). Optimalisasi produksi protein uniseluler (PST) dari bakteri yang terdapat pada saluran pencernaan (GI) ikan nila (*Oreochromis niloticus*) dan ikan buntal (*Scomber canagorta*). *Juni* , 5 (1), 24–28.
- Nord, S. dan Provincia, S. (2012). *IDENTIFIKASI PARASIT GASTROINTESTINAL Orangutan SUMATERA (Pongo abelii) DI KARANTINA BATU MBELIN, PROVINSI SIBOLANGIT SUMATERA UTARA* Identifikasi parasit nematoda saluran pencernaan pada orangutan Sumatera (*Pongo* . 67–70.
- Purwaningsih, P., Noviyanti, N. dan Sambodo, P. (2017). Kecacingan pada saluran pencernaan kambing persilangan Ettawa di Desa Amban, Kecamatan Manokwari Barat, Kabupaten Manokwari, Provinsi Papua Barat. *Jurnal ilmiah terpadu zootechnics* , 5 (1), 8. <https://doi.org/10.23960/jipt.v5i1.p8-12>
- Rahmi, E., Hanafiah, M., Sutriana, A., Hambal, M. dan Wajidi, F. (2010). Kejadian nematoda dan protozoa saluran pencernaan pada monyet ekor panjang liar (*Macaca Fascicularis*) di Taman Wisata Alam (TWA) Pulau Weh Sabang. *Jurnal Ilmiah Peternakan Universitas Jambi* , XIII (6), 286–291.
- Silangen, KT, Waleleng, BJ dan Wantania, FEN (2021). Gejala gastrointestinal pada pasien COVID-19. *E-CliniC* , 9 (2), 279. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.32851>

