

Keamanan Proton Pump Inhibitor pada Pasien Sirosis: Kajian Literatur Sistematis

Miyazaki Umar *, Fetri Lestari, Bambang Tri Laksono

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

Miyazakiumar8@gmail.com, fetrilestari@gmail.com, bambangtrilaksono@unisba.ac.id

Abstract. Drug safety is a very important concept in therapy, especially regarding the risk of Adverse Drug Reactions (ADRs). Proton Pump Inhibitors (PPIs) are one of the most widely prescribed drugs in the world with diverse indications such as gastritis, GERD, and peptic ulcers. However, the side effects of PPIs in cirrhosis are still a concern. This study aims to review the safety of PPI use in cirrhotic patients through a systematic literature review method. The results showed that the safety of PPI use in cirrhotic patients is associated with an increased risk of PPI side effects, worsening of the disease, and causing new diseases. However, further research is needed to evaluate mechanisms and strategies to prevent the risk of PPI side effects in cirrhotic patients.

Keywords: *Safety, ADRs, Side Effects, Proton Pump Inhibitors, Chirossis.*

Abstrak. Keamanan obat merupakan konsep yang sangat penting dalam terapi, terutama terkait resiko Adverse Drug Reactions (ADRs). Proton Pump Inhibitor (PPI) merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan di dunia dengan indikasi yang beragam seperti gastritis, GERD, dan tukak lambung. Namun, efek samping PPI pada sirosis masih menjadi perhatian. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau keamanan penggunaan PPI pada pasien sirosis melalui metode kajian literatur sistematis. Hasil penelitian menunjukkan keamanan penggunaan PPI pada pasien sirosis berhubungan dengan peningkatan resiko efek samping PPI, perburukan penyakit, hingga menimbulkan penyakit baru. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi mekanisme dan strategi pencegahan resiko efek samping PPI pada pasien sirosis.

Kata Kunci: *Keamanan, ADR, Efek Samping, Proton Pump Inhibitor, Sirosis.*

A. Pendahuluan

Keamanan obat merupakan konsep yang sangat penting dan komprehensif sehingga dianggap sebagai prioritas dalam penggunaan terapi obat. Salah satu permasalahan yang timbul terkait keamanan obat yaitu Adverse Drug Reactions (ADRs) yang tidak berhenti terjadi di seluruh dunia, bahkan tidak jarang hingga menyebabkan kematian. Tingkat ADRs di seluruh dunia pada pasien yang dirawat di rumah sakit telah dilaporkan antara 0,1% hingga 10% [1], sedangkan tingkat ADRs yang terjadi di Indonesia saat ini telah dilaporkan antara 15% hingga 30% pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Rumi et al., 2023.). Oleh karena itu, kajian mengenai keamanan penggunaan obat perlu dilakukan untuk menjamin penggunaan obat yang aman sehingga mampu memberikan efek terapi sesuai tujuan pengobatan (Alshammari, 2016).

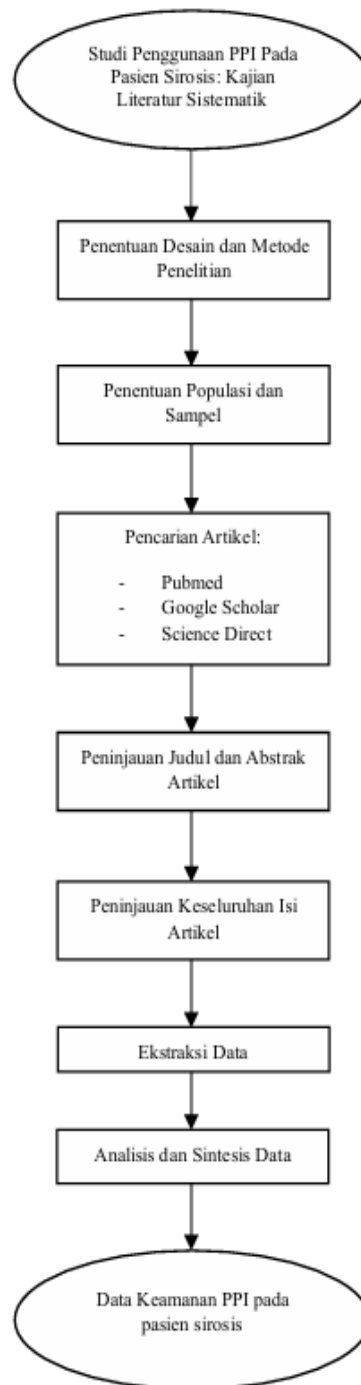
Obat Proton Pump Inhibitor (PPI) merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan di dunia karena indikasinya yang beragam. Indikasi obat PPI meliputi penyakit gastritis, tukak lambung, refluks gastro esofagus (GERD), pencegahan kerusakan lambung akibat obat inflamasi (NSAIDs) dan asam asetilsalisilat (ASA), dispepsia, dan infeksi *Helicobacter pylori* (Tosetti & Nanni, 2017). Inhibitor pompa proton (PPI) telah menjadi pilihan utama untuk pengobatan gangguan terkait asam sejak omeprazole pertama kali diperkenalkan pada tahun 1989 (Strand et al., 2017). Banyaknya penggunaan PPI di seluruh dunia menjadi dasar perlunya dilakukan kajian mengenai obat tersebut, terutama dalam aspek keamanannya.

Penggunaan obat PPI pada pasien gangguan fungsi hati, terutama sirosis perlu diperhatikan terkait keamanannya. Banyak penelitian yang melaporkan efek samping dari penggunaan PPI berkaitan dengan perburukan fungsi hati. Bajaj et al., 2018 melaporkan penggunaan PPI berhubungan dengan kejadian sirosis hati.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut: Bagaimana keamanan penggunaan obat proton pump inhibitor (PPI) pada pasien sirosis. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menelaah keamanan penggunaan obat proton pump inhibitor (PPI) pada pasien sirosis melalui metode kajian literatur sistematis. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai salah satu informasi ilmiah bagi tenaga kesehatan atau praktisi klinis mengenai keamanan penggunaan PPI pada pasien sirosis.

B. Metode

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode systematic literature review (SLR). Pada metode SLR dilakukan studi pustaka dari artikel yang telah dipublikasikan baik nasional maupun internasional dan bersumber dari penerbit bereputasi. Alur penelitian ini sebagaimana tercantum dalam Gambar 1, yaitu terdiri dari penentuan desain dan metode penelitian, penentuan populasi dan sampel dalam artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, pencarian literatur berdasarkan kata kunci yang telah ditetapkan, peninjauan judul dan abstrak, peninjauan keseluruhan isi artikel, ekstraksi data, serta analisis dan sintesis data hingga diperoleh kesimpulan.



Gambar 1. Diagram Alir Alur Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini menghasilkan delapan artikel yang terdiri dari retrospective cohort study, case control study, dan cross over study. Pasien yang disertakan dalam seluruh artikel merupakan pasien sirosis. Penggunaan PPI pada seluruh artikel meliputi lima jenis PPI yaitu, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dan rabeprazol. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan PPI pada pasien sirosis menyebabkan perburukan penyakit hingga menimbulkan penyakit baru sebagaimana tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Tinjauan Keamanan Obat PPI pada Pasien Sirosis

Literatur	Jenis Metode	Populasi	Obat, Dosis, Durasi	Hasil Pengamatan
<i>Proton Pump Inhibitors Increase The Overall Risk of Developing Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis</i> [7]	Retrospective cohort study	113 pasien sirosis (pengguna PPI = 44; bukan pengguna PPI = 69)	Proton Pump Inhibitor (dosis: 20-40 mg/hari selama ≥ 1 tahun)	Peningkatan resiko perkembangan infeksi bakteri pengguna PPI dibandingkan bukan pengguna PPI (31,8% vs 14,5%) dengan RR=3,6
<i>Proton Pump Inhibitor Use Is Associated with a Variety of Infections in Patients with Liver Cirrhosis</i> [8]	Case control study	Pasien sirosis (dengan infeksi: 2.823; tanpa infeksi: 2.823)	Pantoprazol, Omeprazol (dosis: tidak diketahui; durasi: 1 tahun)	Penggunaan PPI lebih tinggi pada pasien sirosis dengan infeksi dibandingkan pasien tanpa infeksi (47,9% vs 37,9%) dengan OR 1,55
<i>Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients With Cirrhosis With Ascites</i> [9]	Retrospective cohort study	865 pasien sirosis (pengguna PPI = 340; bukan pengguna PPI = 525)	Proton Pump Inhibitor (dosis: tidak diketahui; durasi: 1 tahun)	Kejadian HE pada pengguna PPI dan bukan pengguna PPI adalah 31% vs 25% dengan HR 1,36; Kejadian SBP pada pengguna PPI memiliki HR 1,72
<i>Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patient with Ascites</i> [10]	Retrospective cohort study	153 pasien sirosis (dengan SBP = 51; tanpa SBP = 102)	Proton Pump Inhibitor (dosis: tidak diketahui; durasi: 1 bulan)	Pasien sirosis dengan SBP dan tanpa SBP yang menggunakan PPI 60,8% vs 42,2% dengan OR 2,09
<i>Deleterious Effect of Proton Pump Inhibitors on The Disease Course of Cirrhosis</i> [11]	Retrospective cohort study	350 pasien sirosis (pengguna PPI = 196; bukan pengguna PPI = 154)	Proton Pump Inhibitor selama durasi 5 tahun	Peningkatan resiko SBP pengguna PPI vs non-pengguna PPI (55% vs 24,8%; HR=4,25)
<i>Short-Term Proton Pump Inhibitor Use and Hepatic Encephalopathy Risk in Patients with Decompensated Cirrhosis</i> [12]	Cross over study	13.195 pasien sirosis dekomposisi pengguna PPI	Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol, Omeprazol, Pantoprazol selama durasi 7 hari, 14 hari, 28 hari	Kejadian HE pada pengguna PPI 7 hari, 14 hari, dan 28 hari memiliki OR=3,13; OR=4,77; dan OR=5,6
<i>Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study</i> [13]	Case control study	2332 pasien sirosis (dengan HE = 1166; tanpa HE = 1166)	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol	Kejadian HE pada pengguna PPI memiliki OR = 1,41
<i>Proton Pump Inhibitor Use Increases Mortality and Hepatic Decompensation in Liver Cirrhosis</i>	Retrospective cohort study	295 pasien sirosis (pengguna PPI = 238; bukan)	Proton Pump Inhibitor	Peningkatan resiko mortalitas dan resiko rawat inap karena hepatic decompensation pada

[14]	pengguna PPI = 57)	pengguna PPI (aHR = 2,10 dan aHR = 1,61)
------	-----------------------	---

Penggunaan PPI pada Pasien Sirosis Menimbulkan Efek Samping Peningkatan Risiko Infeksi Bakteri

Sebanyak dua artikel yang disertakan dalam studi ini melaporkan penggunaan PPI pada pasien gangguan fungsi hati meningkatkan resiko disbiosis mikrobiota hingga menyebabkan infeksi bakteri secara keseluruhan. Labenz et al., 2020 menyatakan penggunaan PPI pada pasien sirosis mampu meningkatkan infeksi gastroenteritis, infeksi saluran pernapasan bawah, dan infeksi saluran kemih. Lázaro-Pacheco et al., 2018 menyatakan penggunaan PPI berkaitan dengan infeksi bakteri secara keseluruhan.

PPI bekerja dengan menurunkan asam lambung, sehingga menghilangkan fungsi penghalang alami lambung terhadap masuknya mikroba patogen [15], [16]. Hal tersebut menyebabkan peningkatan bakteri oral yang umum dihancurkan oleh asam lambung, serta menyebabkan perubahan mikrobiota usus atau tidak seimbang flora normal [17], [18]. Penggunaan PPI dikaitkan dengan peningkatan pertumbuhan bakteri, seperti Streptococcaceae di lambung, sehingga menjadi sumber infeksi. Cairan lambung yang mengandung bakteri dapat terhirup ke saluran pernapasan bawah, sehingga dapat menimbulkan infeksi saluran pernapasan bawah [19], [20], [21]. PPI juga dapat memicu pertumbuhan berlebih bakteri di usus kecil yang dapat berpindah (translokasi bakteri) hingga ke saluran kemih, sehingga menyebabkan infeksi saluran kemih [22], [23].

Peningkatan resiko infeksi bakteri selain disebabkan oleh penggunaan PPI, juga diperparah oleh kondisi pasien yang mengalami sirosis. Pasien sirosis rentan terhadap infeksi. Hal tersebut disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang terganggu dan peningkatan translokasi bakteri yang disebabkan oleh insufisiensi hati [24], [25].

Penggunaan PPI pada Pasien Sirosis Menimbulkan Efek Samping Hepatic Encephalopathy (HE) dan Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

Dam et al., 2016; Janka et al., 2020; Ratelle et al., 2014 melaporkan penggunaan PPI pada pasien sirosis meningkatkan resiko kejadian Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). PPI dapat menurunkan produksi asam lambung, menurunkan motilitas usus, menunda pengosongan lambung, dan menurunkan viskositas lendir lambung, sehingga menyebabkan Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) [26], [27], [28]. PPI juga dapat mengubah komposisi dan fungsi dari mikrobiota usus (disbiosis) [16]. Dan PPI mampu melemahkan sistem imun dengan mengganggu fungsi neutrophil. PPI yang menghambat pompa H⁺ dapat menurunkan produksi ROS dan IL-8 yang keduanya berperan dalam fungsi neutrophil [29]. Oleh karena itu, SIBO, disbiosis, dan penurunan sistem imun yang diakibatkan PPI mampu menyebabkan Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). Selain pengaruh dari PPI, SBP juga diperparah oleh kondisi sirosis pasien yang menyebabkan metabolisme PPI melambat, sehingga waktu paruh meningkat dan konsentrasi PPI tetap tinggi dalam waktu yang lama, akibatnya resiko efek samping PPI semakin meningkat (Noor MT et al., 2017). Selain itu, pasien dengan sirosis memiliki disfungsi imun sistemik akibat penurunan fungsi hati [30].

Dam et al., 2016; Kuan et al., 2019a; Tsai et al., 2017; Zhu et al., 2018 melaporkan penggunaan PPI pada pasien sirosis meningkatkan resiko kejadian Hepatic Encephalopathy (HE). Penggunaan PPI, selain dapat menyebabkan Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) yang dikaitkan dengan perkembangan HE [33], [34], juga berkaitan dengan Amonia yang dihasilkan oleh bakteri usus besar dari glutamin dan sumber nitrogen lainnya dapat mempengaruhi metabolisme energi otak dan sistem saraf pusat [35], [36] yang berperan dalam perkembangan HE. Penggunaan PPI dapat mempengaruhi motilitas gastrointestinal dan penghalang mukosa, yang memungkinkan penyerapan lebih banyak zat nitrogen, meningkatkan kadar amonia dalam tubuh dan memperburuk resiko HE [37], [38], [39].

Penggunaan PPI pada Pasien Sirosis Menimbulkan Efek Samping Hepatic Encephalopathy (HE) dan Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

De Roza et al., 2019 melaporkan penggunaan PPI pada pasien sirosis dekompensasi meningkatkan resiko mortalitas dan hepatic dekompensasi. PPI dimetabolisme di hati melalui enzim CYP450 [40], [41]. Pada pasien yang mengalami sirosis, fungsi hati menurun, sehingga metabolisme

PPI menjadi lebih lambat dan waktu paruhnya meningkat sebesar 4-8 jam [42]. Metabolisme PPI yang terganggu ini meningkatkan akumulasi metabolit PPI dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan paparan obat PPI dan memperburuk efek sampingnya, hingga dapat menimbulkan kematian [43]. Kombinasi efek PPIs yang melemahkan pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme, meningkatkan disbiosis, dan memperparah translokasi bakteri dapat memperburuk dekomposisi hati, meningkatkan risiko infeksi, dan pada akhirnya meningkatkan mortalitas pada pasien sirosis lanjut (De Roza et al., 2019).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian kajian literatur sistematis, maka dapat diambil kesimpulan bahwa keamanan penggunaan obat Proton Pump Inhibitor (PPI) pada pasien sirosis, menyebabkan perburukan penyakit sirosis, hingga menimbulkan penyakit baru. Oleh karena itu, penggunaan obat PPI pada pasien sirosis perlu diperhatikan terkait keamanannya. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi mekanisme dan strategi pencegahan resiko efek samping PPI pada pasien sirosis.

Ucapan Terimakasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penelitian ini, Bapak Dr. apt. Suwendar, M.Si. selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung; Ibu apt. Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Si. selaku ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung; Ibu apt. Fetri Lestari, M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan bapak apt. Bambang Trilaksono., M.S. Farm. selaku dosen serta atas bimbingan, waktu, saran, dan ilmu yang telah diberikan sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.

Daftar Pustaka

- Muhammad Khalid Anshari, & Bertha Rusdi. (2022). Studi Literatur Senyawa Aktif Antibakteri dari Ekstrak Daun Salam Koja (*Murraya koenigii* (Linn) Spreng). *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 156–165. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.571>
- Tellisa Rayasari Haryono, & Bertha Rusdi. (2023). Karakterisasi Pati Termodifikasi dengan Metode Hmt (Heat Moisture Treatment). *Jurnal Riset Farmasi*, 109–112. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i2.3164>
- A. D. Hailu and S. A. Mohammed, “Adverse Drug Reaction Reporting in Ethiopia: Systematic Review,” 2020, Hindawi Limited. doi: 10.1155/2020/8569314.
- A. Rumi, R. Aulia, and R. Tandah, “Identifikasi Kejadian Adverse Drug Reactions pada Penggunaan Amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Identification of Adverse Drug Reactions on The Use of Amlodiphine in Outpatient Installations at Undata Hospital,” *Majalah Farmaseutik*, vol. 19, no. 3, p. 2023, doi: 10.22146/farmaseutik.v19i3.77852.
- T. M. Alshammari, “Drug safety: The concept, inception and its importance in patients’ health,” 2016, Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.jsps.2014.04.008.
- C. Tosetti and I. Nanni, “Use of proton pump inhibitors in general practice,” *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, vol. 8, no. 3, p. 180, 2017, doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.180.
- D. S. Strand, D. Kim, and D. A. Peura, “25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review,” Jan. 01, 2017, Joe Bok Chung. doi: 10.5009/gnl15502.

- J. S. Bajaj et al., “Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis,” *Am J Gastroenterol*, vol. 113, no. 8, pp. 1177–1186, Aug. 2018, doi: 10.1038/S41395-018-0085-9.
- I. B. Lázaro-Pacheco, A. I. Servín-Caamaño, J. L. Pérez-Hernández, G. Rojas-Loureiro, L. Servín-Abad, and F. Higuera-De La Tijera, “Inibidores de bomba protônica aumentam o risco geral de desenvolver infecções bacterianas em pacientes com cirrose,” *Arq Gastroenterol*, vol. 55, no. 1, pp. 28–32, Jan. 2018, doi: 10.1590/s0004-2803.201800000-09.
- C. Labenz et al., “Proton pump inhibitor use is associated with a variety of infections in patients with liver cirrhosis,” *Medicine (United States)*, vol. 99, no. 50, p. E23436, Dec. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000023436.
- G. Dam, H. Vilstrup, H. Watson, and P. Jepsen, “Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites,” *Hepatology*, vol. 64, no. 4, pp. 1265–1272, Oct. 2016, doi: 10.1002/hep.28737.
- M. Ratelle, B. Pharm, S. Perreault, J.-P. Villeneuve, and L. Tremblay, “association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites,” 2014.
- T. Janka et al., “Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis,” *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 32, no. 2, pp. 257–264, Feb. 2020, doi: 10.1097/MEG.0000000000001499.
- Y. C. Kuan, K. W. Huang, C. L. Lin, J. C. Luo, and C. H. Kao, “Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis,” *J Clin Med*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/jcm8081108.
- C. F. Tsai et al., “Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study,” *Gastroenterology*, vol. 152, no. 1, pp. 134–141, Jan. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.007.
- M. A. De Roza et al., “Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis,” *World J Gastroenterol*, vol. 25, no. 33, pp. 4933–4944, Sep. 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4933.
- A. Minalyan, L. Gabrielyan, D. Scott, J. Jacobs, and J. R. Pisegna, “The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors,” *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 19, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1007/S11894-017-0577-6.
- J. S. Bajaj et al., “Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function,” *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 307, no. 10, pp. G951–G957, Nov. 2014, doi: 10.1152/AJPGI.00268.2014.
- M. A. Jackson et al., “Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota,” *Gut*, vol. 65, no. 5, pp. 749–756, May 2016, doi: 10.1136/GUTJNL-2015-310861.
- A. Tsuda et al., “Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract,” *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 6, no. 6, Jun. 2015, doi: 10.1038/CTG.2015.20.

- G. C. Du Moulin, J. Hedley-Whyte, D. G. Paterson, and A. Lisbon, "Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway," *Lancet*, vol. 1, no. 8266, pp. 242–245, Jan. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90974-6.
- S. E. Gulmez, A. Holm, H. Frederiksen, T. G. Jensen, C. Pedersen, and J. Hallas, "Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study," *Arch Intern Med*, vol. 167, no. 9, pp. 950–955, May 2007, doi: 10.1001/ARCHINTE.167.9.950.
- R. Rosen, L. Hu, J. Amirault, U. Khatwa, D. V. Ward, and A. Onderdonk, "16S community profiling identifies proton pump inhibitor related differences in gastric, lung, and oropharyngeal microflora," *J Pediatr*, vol. 166, no. 4, pp. 917–923, 2015, doi: 10.1016/J.JPEDI.2014.12.067.
- G. Garcia-Tsao and R. Wiest, "Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis," *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 18, no. 2, pp. 353–372, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.bpg.2003.10.005.
- T. Kanno et al., "Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 381, no. 4, pp. 666–670, Apr. 2009, doi: 10.1016/J.BBRC.2009.02.109.
- A. R. Bonnel, C. Bunchorntavakul, and K. R. Reddy, "Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, no. 9, pp. 727–738, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.CGH.2011.02.031.
- L. Christou, G. Pappas, and M. E. Falagas, "Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis," *Am J Gastroenterol*, vol. 102, no. 7, pp. 1510–1517, Jul. 2007, doi: 10.1111/J.1572-0241.2007.01286.X.
- A. F. Goddard and R. C. Spiller, "The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 10, no. 1, pp. 105–109, 1996, doi: 10.1111/J.1365-2036.1996.TB00183.X.
- M. Sanaka, T. Yamamoto, and Y. Kuyama, "Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review," *Dig Dis Sci*, vol. 55, no. 9, pp. 2431–2440, Sep. 2010, doi: 10.1007/S10620-009-1076-X.
- H. P. Parkman et al., "Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility," *Gut*, vol. 42, no. 2, pp. 243–250, 1998, doi: 10.1136/GUT.42.2.243.
- R. R. Kedika, R. F. Souza, and S. J. Spechler, "Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications," *Dig Dis Sci*, vol. 54, no. 11, pp. 2312–2317, Nov. 2009, doi: 10.1007/S10620-009-0951-9.
- M. T. Noor and P. Manoria, "Immune Dysfunction in Cirrhosis," *J Clin Transl Hepatol*, vol. 5, no. 1, pp. 50–58, 2017, doi: 10.14218/JCTH.2016.00056.
- J. Zhu et al., "Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis," *United European Gastroenterol J*, vol. 6, no. 8, pp. 1179–1187, Oct. 2018, doi: 10.1177/2050640618773564.

- Y. C. Kuan, K. W. Huang, C. L. Lin, J. C. Luo, and C. H. Kao, "Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis," *J Clin Med*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/jcm8081108.
- A. Gupta et al., "Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy," *J Hepatol*, vol. 53, no. 5, pp. 849–855, Nov. 2010, doi: 10.1016/J.JHEP.2010.05.017.
- C. Pande, A. Kumar, and S. K. Sarin, "Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 29, no. 12, pp. 1273–1281, Jun. 2009, doi: 10.1111/J.1365-2036.2009.03994.X.
- S. Balata et al., "Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis," *Hepatology*, vol. 37, no. 4, pp. 931–939, Apr. 2003, doi: 10.1053/jhep.2003.50156.
- P. J. Parekh and L. A. Balart, "Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy," *Clin Liver Dis*, vol. 19, no. 3, pp. 529–537, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.CLD.2015.05.002.
- F. Imhann et al., "Proton pump inhibitors affect the gut microbiome," *Gut*, vol. 65, no. 5, pp. 740–748, May 2016, doi: 10.1136/GUTJNL-2015-310376.
- L. G. van Vlerken et al., "Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability," *Eur J Clin Invest*, vol. 42, no. 7, pp. 760–767, Jul. 2012, doi: 10.1111/J.1365-2362.2011.02643.X.
- A. J. Richardson, N. McKain, and R. J. Wallace, "Ammonia production by human faecal bacteria, and the enumeration, isolation and characterization of bacteria capable of growth on peptides and amino acids," *BMC Microbiol*, vol. 13, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2013, doi: 10.1186/1471-2180-13-6/TABLES/3.
- Y. X. Yang and D. C. Metz, "Safety of proton pump inhibitor exposure," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 4, pp. 1115–1127, 2010, doi: 10.1053/J.GASTRO.2010.08.023.
- R. A. Weersink et al., "Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 84, no. 8, pp. 1806–1820, Aug. 2018, doi: 10.1111/BCP.13615.
- F. Lodato et al., "Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice?," *World Journal of Gastroenterology: WJG*, vol. 14, no. 19, p. 2980, May 2008, doi: 10.3748/WJG.14.2980.
- G. Dultz, A. Piiper, S. Zeuzem, B. Kronenberger, and O. Waidmann, "Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 41, no. 5, pp. 459–466, Mar. 2015, doi: 10.1111/APT.13061.