

Evaluating the Evidence From Clinical Trials on Antibiotic-Antacid Interactions: A Systematic Literature Review

Evaluasi Bukti dari Uji Klinis tentang Interaksi Antibiotik dan Antasida: Suatu Tinjauan Sistematis Literatur

Wildan Hidayah Al Qindy ^a, Fitri Oktaviani Nurdin ^a, Aulia Khaerunisa ^a, Meisya Diffa Amalia Putri ^a,
Indah Laily Hilmi ^{a*}, Mukarromah Dita Putri ^a.

^a Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding Authors: indah.laily@fkes.unsika.ac.id

Abstract

Drug interactions between antibiotics and antacids represent an important clinical issue that can affect therapeutic efficacy and increase the risk of treatment failure. The concurrent use of these drug classes frequently occurs in clinical practice, particularly in patients receiving antibiotic therapy who also present with gastrointestinal complaints. This systematic literature review aims to evaluate the clinical trial evidence regarding antibiotic-antacid interactions, focusing on pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms, clinical implications, and current research limitations. Relevant articles were identified through PubMed, Google Scholar, and other scientific databases using standardized keywords. Literature selection followed the PRISMA guidelines to ensure the quality and relevance of included studies. The analysis revealed that antacids and proton pump inhibitors (PPIs) can significantly reduce the bioavailability of antibiotics, especially fluoroquinolones and tetracyclines, through chelation with metal ions and by increasing gastric pH, thereby impairing drug absorption. Concomitant use of antibiotics and PPIs was also associated with a higher risk of *Clostridioides difficile* infection (CDI), particularly in elderly or comorbid patients. Conversely, newer acid-suppressing agents such as vonoprazan demonstrated good efficacy in *Helicobacter pylori* eradication regimens without compromising antibiotic activity. Despite these findings, most studies were retrospective, with limited sample sizes and specific populations. Therefore, large-scale prospective clinical trials are needed to strengthen the evidence base. A comprehensive understanding of antibiotic-antacid interactions is essential to support rational, safe, and effective prescribing practices in clinical settings.

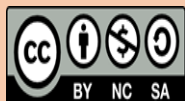
Keywords: Drug Interaction, Antibiotics, Antacids.

Abstrak

Interaksi antara antibiotik dan antasida merupakan permasalahan klinis yang penting karena dapat mempengaruhi efektivitas terapi serta meningkatkan risiko kegagalan pengobatan. Penggunaan kedua golongan obat ini secara bersamaan sering terjadi dalam praktik klinis, khususnya pada pasien dengan keluhan saluran cerna yang juga menjalani terapi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti dari uji klinis terkait interaksi antibiotik-antasida melalui pendekatan tinjauan sistematis literatur. Proses pencarian artikel dilakukan melalui database PubMed, Google Scholar, dan sumber ilmiah terpercaya lainnya menggunakan kata kunci terstandar. Seleksi literatur mengikuti panduan PRISMA untuk memastikan relevansi dan kualitas studi. Hasil analisis menunjukkan bahwa antasida dan proton pump inhibitors (PPI) dapat menurunkan bioavailabilitas antibiotik, terutama golongan kuinolon dan tetrasiklin, melalui mekanisme pembentukan khelat dengan ion logam dan peningkatan pH lambung yang mengganggu absorpsi obat. Kombinasi penggunaan antibiotik dan PPI juga terbukti meningkatkan risiko *Clostridioides difficile* infection (CDI), terutama pada pasien usia lanjut atau dengan komorbiditas. Sebaliknya, agen penekan asam

baru seperti vonoprazan menunjukkan efektivitas yang baik dalam mendukung terapi eradikasi *Helicobacter pylori* tanpa menurunkan daya kerja antibiotik. Meskipun terdapat bukti klinis yang signifikan, sebagian besar studi masih bersifat retrospektif dengan keterbatasan ukuran sampel dan populasi. Oleh karena itu, dibutuhkan uji klinis prospektif berskala besar untuk memperkuat dasar ilmiah interaksi ini. Pemahaman mendalam terhadap interaksi antibiotik–antasida sangat penting untuk menunjang praktik peresepan yang rasional, aman, dan efektif.

Kata Kunci: Interaksi Obat, Antibiotik, Antasida.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike \[4\] International \(CC BY-NC-SA \[4\] License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.1093>

Article History:

Received: 15/09/2025,
Revised: 02/10/2025,
Accepted: 03/10/2025,
Available Online : 02/11/2025.

QR access this Article



Pendahuluan

Infeksi bakteri masih menjadi salah satu masalah kesehatan global, dengan angka kematian mencapai 7,7 juta (13,6%) pada tahun 2019 [1][2]. Menurut Permenkes RI Nomor 28 Tahun 2021, upaya penyembuhan infeksi bakteri antara lain dengan pemberian antibiotik sebagai antimikroba. Antibiotik sebagai agen antimikroba mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain [3][4][5]. Secara global, konsumsi antibiotik meningkat 16,3% antara 2016–2023, dari 29,5 menjadi 34,3 miliar DDD, atau naik 10,6% per 1.000 penduduk per hari [6]. Sementara di Indonesia hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menunjukkan 22,1% masyarakat menggunakan antibiotik oral dalam satu tahun terakhir dan 41,0% diantaranya diperoleh tanpa resep [7]. Tingginya konsumsi antibiotik dan sifat farmakokinetik-farmakodinamikanya menjadikan interaksi dengan obat lain penting untuk terus dikaji karena relevansi klinisnya [8].

Salah satu interaksi obat yang sering dijumpai dalam praktik klinis adalah interaksi antara antibiotik dengan antasida maupun obat penekan asam lambung, seperti antagonis reseptor H₂ (H₂ blockers) dan proton pump inhibitor (PPI), karena keduanya termasuk obat yang banyak digunakan sepanjang hidup [9]. Antasida merupakan salah satu obat bebas yang paling banyak digunakan untuk mengatasi gastritis dan dispepsia dengan prevalensi gastritis di Indonesia dilaporkan mencapai 40,8% [10][11]. PPI juga umum digunakan, baik untuk terapi jangka panjang GERD, tukak lambung, gangguan gastrointestinal atas, maupun dispepsia fungsional [12]. Selain itu, studi Setiyawati dan Hastuti (2021) menunjukkan bahwa antagonis H₂ digunakan pada 26,79% pasien dispepsia di Klinik Kimia Farma 275 Yogyakarta. Fakta ini menunjukkan bahwa tingginya penggunaan antasida maupun penekan asam meningkatkan peluang penggunaannya bersamaan dengan antibiotik dalam praktik klinis [13].

Penggunaan antibiotik bersama antasida atau penekan asam merupakan kondisi klinis yang cukup sering ditemui, terutama pada pasien dengan infeksi yang disertai keluhan saluran cerna, seperti pada kasus demam tifoid di RSUD Kota Kendari maupun di Rumah Sakit X Surakarta [14][15]. Pada eradikasi *Helicobacter pylori*, kombinasi antibiotik dengan agen penekan asam bahkan menjadi bagian dari standar terapi, sehingga meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat [16][17]. Penelitian di RSUD I Lagaligo melaporkan bahwa antasida dapat menurunkan absorpsi amoksisilin, sementara kombinasi dengan ranitidin terbukti mengurangi bioavailabilitas obat tersebut [18]. Pada pasien geriatri, studi lain melaporkan adanya 7% drug-related problems (DRPs) akibat interaksi antasida–antibiotik [19]. Temuan-temuan tersebut menegaskan bahwa penggunaan kombinasi ini tidak hanya berisiko menurunkan efektivitas terapi, tetapi juga berpotensi menimbulkan dampak klinis yang serius.

Interaksi antara antibiotik dengan antasida atau penekan asam dapat terjadi melalui beberapa mekanisme farmakokinetik. Penggunaan siprofloksasin bersama antasida tidak dianjurkan karena menurunkan bioavailabilitas akibat pembentukan khelat dengan aluminium dan magnesium, sehingga mengurangi potensi terapeutiknya [20][21]. Mekanisme serupa juga diduga terjadi pada agen lain dalam kelas fluoroquinolon, seperti trovafloksasin, mengingat kesamaan struktur kimianya [22]. Pembentukan kompleks tidak larut dengan logam multivalen juga dilaporkan pada antibiotik lain, termasuk tetrasiklin, penisilin, dan kuinolon [23]. Analisis farmakokinetik menunjukkan bahwa aluminium memberikan pengaruh paling besar terhadap penurunan AUC siprofloksasin (85–98%), dibandingkan kalsium karbonat yang hanya menurunkan sekitar 41%, sementara pada moksifloksasin pengaruhnya hampir tidak signifikan [24].

Selain chelation, interaksi juga dapat terjadi melalui perubahan pH lambung yang memengaruhi kelarutan dan ketersediaan hayati obat, sebagaimana ditunjukkan pada ampicilin [25]. Peningkatan pH lambung dapat menurunkan efektivitas antibiotik seperti amoksisilin dan klaritromisin terhadap *H. pylori* pada pH <4 [26]. Sebaliknya, metronidazol relatif stabil dalam rentang pH asam (2,0–7,0) dengan waktu paruh degradasi yang panjang, sehingga aktivitas antibakterinya tidak banyak dipengaruhi oleh perubahan pH [27]. Fakta ini menunjukkan bahwa setiap antibiotik memiliki kerentanan yang berbeda terhadap perubahan pH lambung. Oleh karena itu, interaksi dengan antasida atau penekan asam harus dipertimbangkan dalam pemilihan terapi. Interaksi ini memperbesar risiko kegagalan terapi karena antibiotik tidak mencapai konsentrasi efektif di dalam tubuh [28].

Dampak klinis dari interaksi antibiotik dengan antasida atau penekan asam perlu mendapat perhatian serius karena dapat menurunkan konsentrasi plasma hingga ke level subterapeutik. Kondisi ini berisiko menyebabkan kegagalan terapi, memperpanjang durasi infeksi, dan mendorong perkembangan resistensi antimikroba (AMR), yang kini diakui WHO sebagai ancaman kesehatan masyarakat global serta penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular [29][30]. Pasien yang tidak menyelesaikan terapi berpotensi lebih tinggi mengalami kekambuhan, resistensi, serta kebutuhan pengobatan ulang jangka panjang [31]. Pada pasien dengan penurunan fungsi imun, kerentanan terhadap infeksi meningkat sehingga diperlukan terapi antimikroba yang efektif dan aman, dengan tetap mempertimbangkan perubahan farmakokinetik, farmakodinamik, komorbiditas, serta interaksi obat yang sering terjadi [32].

Meskipun sejumlah laporan mengenai interaksi antibiotik–antasid telah tersedia, sebagian besar masih berfokus pada studi *in vitro* atau kajian farmakokinetik, sehingga relevansinya terhadap praktik klinis belum sepenuhnya jelas [33]. Data uji klinis yang ada relatif terbatas, tersebar, dan belum pernah dianalisis secara sistematis, menciptakan celah pengetahuan penting terkait implikasi klinis dari interaksi tersebut. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk meninjau bukti dari clinical trials mengenai interaksi antibiotik–antasid, dengan menekankan pada temuan farmakokinetik/farmakodinamik, implikasi klinis yang mungkin timbul, serta keterbatasan studi yang tersedia. Melalui pendekatan systematic literature review, diharapkan kajian ini dapat memberikan pemahaman yang lebih terstruktur dan aplikatif, sehingga mendukung praktik klinis yang lebih rasional dan aman dalam penggunaan antibiotik pada pasien yang juga menerima terapi antasida.

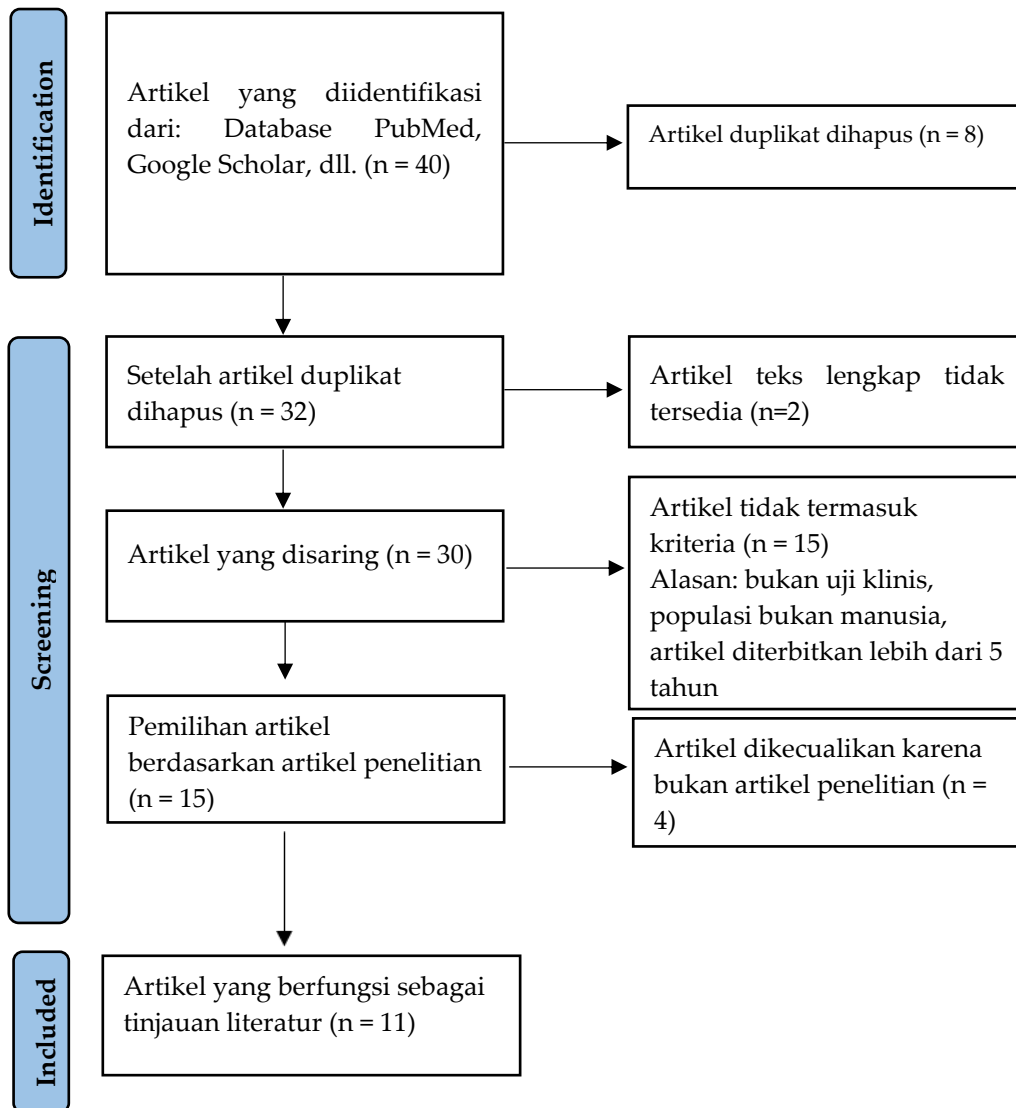
Metode

Tinjauan sistematik ini dilakukan dengan pendekatan yang terstruktur, melibatkan proses pencarian, analisis, dan pemilihan literatur untuk mengeksplorasi interaksi antara antibiotik dan antasida, dengan fokus pada pengaruhnya terhadap efektivitas terapeutik antibiotik. Penelitian ini berfokus pada populasi manusia (dewasa maupun anak) yang menerima terapi antibiotik secara bersamaan atau berdekatan dengan pemberian antasida atau obat penurun asam lambung. Sumber literatur dikumpulkan dari database PubMed dan Google Scholar, menggunakan bantuan perangkat lunak Publish or Perish untuk manajemen referensi. Pencarian dilakukan dengan string pencarian kombinasi kata kunci berikut: “antibiotic-antacid interactions” AND “drug interaction” OR “bioavailability” OR “clinical trial”. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan judul, abstrak, kata kunci, dan isi pembahasan, untuk memastikan kesesuaian dengan topik dan kualitas metodologi. Artikel juga diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang terangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
Jenis Artikel	Artikel penelitian asli (uji klinis, kohort, case-control, observasional) yang membahas interaksi antibiotik dan antasida.	Artikel berupa tinjauan pustaka, opini, editorial, abstrak tanpa teks lengkap.
Subjek Penelitian	Studi yang melibatkan manusia (dewasa atau anak) sebagai populasi penelitian.	Penelitian hewan, uji <i>in vitro</i> , atau populasi yang tidak relevan.
Intervensi dan Fokus	Mengkaji penggunaan antibiotik secara bersamaan atau berdekatan dengan antasida atau obat penurun asam lambung, serta melaporkan efek terhadap farmakokinetik, farmakodinamik, atau outcome klinis.	Tidak membahas interaksi antibiotik–antasida atau tidak memiliki data terkait efek interaksi.
Periode Publikasi	Artikel yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir (2019–2024).	Artikel yang diterbitkan lebih dari 5 tahun sebelum kajian.
Bahasa dan Aksesibilitas	Artikel dalam bahasa Inggris atau Indonesia, tersedia dalam bentuk full-text.	Artikel dalam bahasa lain atau tidak tersedia full-text.

Selanjutnya, proses penyaringan dan seleksi artikel dilakukan secara bertahap meliputi identifikasi, skrining, penilaian kelayakan, dan inklusi akhir. Alur seleksi artikel dan jumlah artikel pada tiap tahap digambarkan secara sistematis melalui Gambar 1 (PRISMA Flow Diagram).



Gambar 1. PRISMA Flow Diagram

Hasil dan Pembahasan

Tabel 2. Hasil Literature Review

No.	Desain	Populasi	Antibiotik	Antasida atau <i>acid-reducer</i>	Temuan PK/PD Utama	Implikasi Klinis	Keterbatasan
1	Penelitian cross-sectional deskriptif observasional [34]	96 pasien demam tifoid.	Levofloksasin dan seftriakson.	Kalsium karbonat, omeprazol, lansoprazol, dan sukralfat.	68 potensi interaksi, mayoritas bersifat farmakokinetik (72,47%).	Perlu perhatian dalam peresepan dan pemantauan obat untuk meminimalkan efek yang tidak diinginkan.	Studi retrospektif, hanya menilai potensi interaksi tanpa memantau outcome klinis.
2	Cross-sectional deskriptif [35]	88 pasien pengguna antibiotik berisiko tinggi (HIV+, <45 tahun, mayoritas lajang).	Ofloksasin.	kation bivalen (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}).	Kation bivalen (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}).	Edukasi pasien penting agar pemberian antibiotik dan antasida dipisah 2–4 jam.	Sampel kecil, single-center, tidak menilai outcome klinis jangka panjang.
3	Kohort berbasis populasi & case-control [36]	43.152 pasien CDI & 355.172 kontrol (2006–2019)	Sefalosporin, Klindamisin, kuinolon, nitroimidazol.	Proton Pump Inhibitors (PPI).	Kombinasi antibiotik dan PPI meningkatkan risiko CDI signifikan (OR 17,51).	Perlu evaluasi rasionalitas penggunaan bersama, terutama pada lansia dan pasien komorbid.	Data berbasis registri; tidak mencakup terapi IV dan kepatuhan pasien.
4	Kohort retrospektif[37]	347 pasien kanker paru NSCLC	Tetracyclines (TCs: doksisisiklin dan minosiklin).	Proton pump inhibitors (PPIs: esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, dan lansoprazole).	PPI menurunkan PFS/OS EGFR-TKI. Tetrasiklin meningkatkan PFS/OS EGFR-TKI.	Evaluasi kembali kebutuhan penggunaan PPI dan TCs pada pasien EGFR-TKI.	Data rekam medis tidak lengkap; subkelompok kecil.
5	Multicentre, prospective, non-intervention registry (27 negara [38])	45.778 pasien H. pylori (rata-rata usia 50±15 tahun; 61% perempuan; kepatuhan terapi 89%)	Klaritromisin, amoksisilin, metronidazole, tinidazole, tetrasiklin, levofloxacin.	Proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole) – low, standard, high dose.	Efektivitas eradikasi ≥90% dicapai dengan kombinasi antibiotik dan PPI dosis tinggi selama 10–14 hari.	Mendukung rekomendasi penggunaan PPI dosis tinggi dengan durasi ≥10 hari.	Variabilitas antarnegara; terapi empiris tanpa uji resistensi; tidak menilai jenis PPI spesifik.
6	Self-controlled case series [39]	3.685 pasien ≥18 tahun dengan resep PPI dan antibiotik makrolida (43%	Klaritromisin (makrolida).	Proton pump inhibitor (Contoh: omeprazole, lansoprazole, dan esomeprazole).	PPI meningkatkan risiko AKI, tetapi tidak ada hubungan signifikan	Kombinasi relatif aman; pemantauan disarankan pada	Tidak menilai fungsi hati/inflamasi;

		perempuan, usia rata-rata 62,9 tahun).			dengan penggunaan makrolida.	pasien dengan risiko ginjal tinggi.	kepatuhan obat tidak pasti.
7	Retrospektif deskriptif [40]	29 pasien tukak peptik (2019).	Ciprofloxacin.	Sucralfate, Lansoprazole, Bionate.	Penyerapan ciprofloxacin menurun hingga 90% jika diberikan bersama sucralfate.	Perlu pemisahan waktu pemberian (ciprofloxacin diberikan 2–6 jam sebelum/ sesudah sucralfate).	Sampel kecil; hanya analisis potensi interaksi; tidak ada follow-up klinis.
8	Retrospektif deskriptif [33]	181 pasien yang menggunakan antibiotik fluoroquinolon.	Ciprofloxacin.	Antasida dan Natrium Bikarbonat.	Interaksi mayor (37,44%) antara ciprofloxacin–antasida; menurunkan bioavailabilitas.	Evaluasi ketat kesesuaian obat dan manajemen interaksi untuk efektivitas terapi.	Lokasi tunggal; tidak menilai efek klinis langsung.
9	Open-label, 3-period, fixed sequence [41]	20 healthy adults (usia 18–53 thn, BMI 26.5).	Tebipenem pivoxil hydrobromide 600 mg.	Antasida (Al(OH) ₃ /Mg(OH) ₂ /simet hicone), Omeprazole 40 mg QD.	AUC turun ~11%, Cmax turun 22–43%; efek klinis tidak signifikan.	Efikasi TBP tidak terpengaruh, aman & ditoleransi baik.	Populasi sehat, n kecil (20), tidak ada pasien asam.
10	Randomized, 3-arm (kontrol, CBS, CBS+PPI) [42]	27 pasien H. pylori positif (33–73 th).	Colloidal bismuth subcitrate (125 mg).	Esomeprazole 40 mg q.i.d (3 hari).	Efek bakterisidal CBS tetap terjadi dengan/ tanpa PPI.	CBS efektif untuk eradikasi H. pylori meski pH lambung naik.	Sampel kecil; endpoint morfologi.
11	RCT, parallel group [43]	30 pasien H. pylori positif.	Amoxicillin, Clarithromycin (ditambah bismuth).	PPI (lansoprazole) vs P-CAB (vonoprazan).	Efikasi dan paparan bismuth serupa (~100% eradikasi).	Vonoprazan efektif dan aman sebagai alternatif PPI.	Sampel kecil, jangka pendek.

Studi deskriptif observasional yang dilakukan oleh Zusvita et al. (2024) menganalisis 96 rekam medis pasien demam tifoid di sebuah rumah sakit di Surakarta dan menemukan 68 kasus potensi interaksi obat, dengan mayoritas interaksi terjadi antara obat non-antibiotik, dan sisanya antara antibiotik dan non-antibiotik. Interaksi yang paling sering terjadi adalah antara levofloksasin dan ondansetron (8 kasus), yang dapat menyebabkan *Long QT Syndrome* dan berpotensi fatal, serta antara deksametason dan omeprazol (7 kasus), seftriakson dan lansoprazol (5 kasus), dan sukralfat dan lansoprazol (5 kasus). Tingkat keparahan interaksi bervariasi dari minor dan moderat (masing-masing 38,2%) hingga major (23,5%), dan sebagian besar interaksi (76,5%) terjadi melalui mekanisme farmakokinetik yang memengaruhi penyerapan obat. Meskipun studi ini tidak dapat memantau secara langsung efek klinis interaksi tersebut karena sifatnya yang retrospektif, temuan ini menekankan pentingnya perhatian dan pemantauan persepsian obat untuk meminimalisir kejadian yang tidak diinginkan dan menjaga efektivitas terapi pada pasien demam tifoid [34].

Penelitian oleh Balayssac et al. (2023) menunjukkan bahwa kombinasi ofloksasin dengan kation bivalen seperti Ca^{2+} , Zn^{2+} , dan Fe^{2+} dapat menurunkan efektivitas terapi akibat terbentuknya kelat di saluran cerna yang menghambat absorpsi antibiotik. Dari 88 pasien yang dianalisis, interaksi ini ditemukan pada 53,6% kasus dan berimplikasi pada penurunan konsentrasi plasma serta bioavailabilitas ofloksasin, yang berpotensi menyebabkan kegagalan terapi maupun perkembangan resistensi. Temuan ini sejalan dengan rekomendasi klinis yang menganjurkan pemberian jeda waktu 2–4 jam antara antibiotik golongan kuinolon dan sediaan yang mengandung mineral untuk mencegah presipitasi, di mana kepatuhan pasien terhadap aturan ini menjadi faktor penentu keberhasilan terapi [35].

Studi Moreels et al. (2024) menambahkan perspektif yang lebih luas dengan menilai dampak kombinasi antibiotik dan PPI terhadap risiko *Clostridioides difficile* infection (CDI) pada skala populasi. Hasil penelitian berbasis kohort ini mengungkapkan bahwa baik antibiotik maupun PPI secara independen meningkatkan risiko CDI, dan risiko tersebut menjadi jauh lebih tinggi apabila keduanya digunakan bersamaan. Kombinasi tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya CDI baru maupun kekambuhan, terutama pada pasien yang mendapatkan antibiotik berisiko tinggi seperti kuinolon. Mekanisme yang mendasari fenomena ini diduga berkaitan dengan perubahan mikrobiota usus akibat antibiotik, yang diperparah dengan efek PPI dalam menurunkan keasaman lambung sehingga meningkatkan kolonisasi patogen. Dengan demikian, implikasi klinis dari penelitian ini adalah perlunya kehati-hatian dalam penggunaan PPI pada pasien yang menjalani terapi antibiotik, khususnya pada kelompok usia lanjut atau pasien dengan komorbiditas yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi [36].

Berdasarkan studi kohort retrospektif yang dilakukan oleh Hsieh et al. pada tahun 2023, penelitian ini menyelidiki dampak dari pemberian obat-obatan tambahan seperti tetrasiklin (TCs) dan inhibitor pompa proton (PPIs) pada efikasi obat epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) pada pasien kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC). Hasil studi menunjukkan bahwa penggunaan PPIs secara bersamaan dengan EGFR-TKIs dapat menurunkan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS), kemungkinan karena PPIs mengurangi penyerapan EGFR-TKIs dengan meningkatkan pH lambung. Sebaliknya, penggunaan TCs bersamaan dengan EGFR-TKIs ditemukan dapat meningkatkan PFS dan OS. Namun, manfaat ini mungkin bukan karena TCs itu sendiri, melainkan karena TCs digunakan untuk mengobati ruam kulit, yang merupakan indikator respons yang lebih baik terhadap pengobatan dan prognosis yang lebih baik pada pasien. Menariknya, ketika TCs dan PPIs digunakan bersamaan dengan EGFR-TKIs, tingkat kelangsungan hidup pasien serupa dengan terapi EGFR-TKI saja. Penulis menyimpulkan bahwa interaksi obat ini menimbulkan tantangan dalam penanganan pasien dan menyarankan untuk mengevaluasi kembali indikasi dan kebutuhan terapi TCs atau PPIs pada pasien yang menerima erlotinib atau gefitinib. Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan seperti data rekam medis yang tidak lengkap dan ukuran sampel yang kecil pada beberapa subkelompok [37].

Penelitian oleh Pabón-Carrasco et al. (2023) menunjukkan bahwa efektivitas terapi eradikasi *H. pylori* sangat dipengaruhi oleh dosis dan durasi PPI yang diberikan bersamaan dengan antibiotik. Tingkat eradikasi $\geq 90\%$ umumnya hanya tercapai pada regimen 10–14 hari dengan PPI dosis tinggi, terutama pada terapi kuadruple berbasis bismut maupun non-bismut. Hal ini sejalan dengan konsensus internasional (Maastricht, Toronto, ACG) yang menekankan pentingnya penghambatan asam lambung maksimal untuk mendukung efektivitas antibiotik. Sebaliknya, regimen singkat 7 hari terbukti tidak efektif terlepas dari jenis atau dosis PPI yang digunakan. Pada terapi lini kedua, penggunaan PPI dosis tinggi juga meningkatkan efektivitas, terutama pada kombinasi triple dengan levofloxacin dan terapi kuadruple berbasis bismut. Namun, pada regimen kuadruple berbasis bismut dalam bentuk kapsul tunggal (Pylera®), penggunaan PPI dosis standar

sudah cukup efektif sehingga peningkatan dosis tidak memberikan manfaat tambahan. Selain itu, faktor kepatuhan pasien terbukti sangat berpengaruh, dengan odds ratio lebih dari 6 untuk keberhasilan eradikasi, menegaskan bahwa keberhasilan tidak hanya bergantung pada regimen tetapi juga keteraturan pasien dalam menjalani terapi. Secara keseluruhan, peningkatan pH intragastrik berperan penting dalam meningkatkan stabilitas antibiotik dan memperbaiki bioavailabilitasnya. Dengan demikian, temuan ini memperkuat rekomendasi klinis bahwa durasi minimal 10 hari dan penggunaan PPI dosis tinggi adalah kunci untuk meningkatkan outcome klinis pada eradikasi *H. pylori* [38].

Penelitian oleh Ikuta et al. (2022) menunjukkan bahwa penggunaan PPI berhubungan dengan peningkatan risiko *acute kidney injury* (AKI), dengan *incidence rate ratio* (IRR) 2,16 dan *adjusted IRR* (aIRR) 1,80 untuk semua stadium, serta IRR 2,46 dan aIRR 2,01 untuk AKI stadium 2 atau lebih tinggi dibandingkan periode tanpa paparan PPI. Namun, pada penggunaan bersamaan PPI dan antibiotik makrolida, tidak ditemukan peningkatan signifikan terhadap risiko AKI, dengan aIRR hanya 0,82 untuk stadium 1 atau lebih tinggi dan 0,73 untuk stadium ≥ 2 . Temuan ini mengindikasikan bahwa nefrotoksitas PPI kemungkinan tidak dipengaruhi langsung oleh peningkatan konsentrasi serum akibat interaksi farmakokinetik dengan makrolida, melainkan lebih terkait mekanisme lain seperti reaksi hipersensitivitas obat atau perubahan mikrobiota usus akibat supresi asam lambung. Kekuatan studi ini terletak pada desain *self-controlled case series* (SCCS) dan penggunaan data kreatinin serum yang memungkinkan identifikasi AKI lebih akurat, namun tetap terdapat keterbatasan berupa tidak tersedianya data urin, tidak dianalisisnya fungsi hati, inflamasi, maupun komorbiditas lain, serta ketidakpastian kepatuhan pasien karena waktu konsumsi obat hanya berdasarkan catatan resep [39].

Studi oleh Azyenela et al. (2023) menganalisis potensi interaksi obat pada 29 pasien tukak peptik di RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan menggunakan data rekam medis dan analisis melalui *Drugs.com* serta *Medscape*. Dari hasil penelitian ditemukan 5 kasus (16,6%) potensi interaksi farmakokinetik, sebagian besar (80%) bersifat sedang (*moderate*) dan sisanya (20%) bersifat ringan (*minor*). Kasus yang paling menonjol adalah interaksi antara sucralfate dengan ciprofloxacin, di mana penyerapan ciprofloxacin dapat berkurang drastis hingga 90%. Hal ini disebabkan oleh adanya ikatan kompleks antara ciprofloxacin dan kation polivalen dalam sucralfate (seperti aluminium), sehingga membentuk senyawa tidak larut yang sulit diserap di saluran cerna. Dampaknya, efektivitas terapi antibiotik berkurang secara signifikan, yang bisa berisiko menyebabkan kegagalan pengobatan infeksi. Selain itu, interaksi juga ditemukan pada sucralfate dengan lansoprazole, di mana absorpsi lansoprazole menurun sekitar 30%. Hal ini dapat mengurangi kemampuan obat dalam menekan produksi asam lambung, sehingga tujuan terapi tidak tercapai secara optimal. Interaksi lain yang dilaporkan adalah kombinasi sucralfate dengan bicnate maupun sucralfate dengan bisoprolol. Kedua kombinasi ini menyebabkan penurunan efek terapeutik karena mekanisme kompetisi penyerapan di saluran cerna. Oleh karena itu, perlu memperhatikan jadwal pemberian obat, misalnya dengan memisahkan waktu konsumsi antara ciprofloxacin dan sucralfate minimal 2–6 jam, serta antara sucralfate dan lansoprazole minimal 1 jam [40].

Sebuah studi non-eksperimental dan retrospektif yang dilakukan oleh Fatimah et al. (2020) mengungkapkan masalah terkait penggunaan antibiotik fluoroquinolone pada 181 pasien, dengan 30,38% kasus memiliki indikasi yang tidak sesuai dan 1,11% memiliki dosis yang tidak sesuai. Studi ini juga menemukan adanya potensi interaksi obat yang signifikan, di mana 37,44% interaksi dikategorikan sebagai mayor dan 59,36% sebagai moderat. Interaksi mayor paling sering terjadi antara siprofloksasin dan antasida (18,26%), sedangkan interaksi moderat terbanyak adalah antara siprofloksasin dan natrium bikarbonat (22,83%). Kedua interaksi ini memiliki mekanisme farmakokinetik yang mengurangi bioavailabilitas siprofloksasin dengan menghambat penyerapannya di saluran pencernaan. Meskipun penelitian ini terbatas pada satu puskesmas dan tidak dapat mengamati langsung efek klinisnya, temuan ini menekankan perlunya evaluasi ketat dan manajemen yang tepat terhadap persepsian obat untuk menjaga efektivitas terapi [33].

Penelitian Patel et al. (2023) mengevaluasi apakah antasida (aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone) atau omeprazole memengaruhi farmakokinetik tebipenem pivoxil hydrobromide (TBP-PI-HBr) pada 20 subjek sehat. Hasilnya, kedua obat memang menurunkan kadar puncak (C_{max}) TBP—sekitar 22% dengan antasida dan 43% dengan omeprazole—namun total paparan obat (AUC) hanya turun 11% dan masih dalam batas wajar. Artinya, penurunan ini tidak berdampak signifikan terhadap efektivitas klinis karena AUC lebih menentukan keberhasilan terapi. Secara umum, kombinasi aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Studi ini menyimpulkan bahwa TBP-PI-HBr tetap efektif walaupun diberikan bersamaan dengan antasida atau PPI, meskipun penelitian hanya terbatas pada jumlah kecil subjek sehat [41].

Berdasarkan studi randomized trial oleh Chiang et al. (2021) mengevaluasi efek garam bismuth terhadap *Helicobacter pylori* dengan dan tanpa penekanan asam lambung menggunakan PPI dosis tinggi. Sebanyak 27 partisipan positif *H. pylori* dibagi menjadi kelompok kontrol, kelompok bismuth subcitrate (CBS) saja, dan kelompok CBS dengan esomeprazole. Hasil pengamatan melalui transmission electron microscopy menunjukkan bahwa bismuth menimbulkan kerusakan morfologi bakteri—seperti pembengkakan, vakuolisasi, degradasi struktur, hingga ruptur dinding sel—baik diberikan dalam kondisi lambung asam maupun setelah supresi asam kuat. Artinya, aktivitas bakterisidal bismuth tetap ada meskipun pH lambung dinaikkan oleh PPI, sehingga efektivitasnya tidak bergantung pada derajat keasaman. Penelitian ini menegaskan pentingnya bismuth sebagai komponen terapi eradikasi *H. pylori*, bahkan pada pasien yang menerima PPI, meski keterbatasan studi seperti ukuran sampel kecil dan hasil yang bersifat deskriptif perlu diperhatikan [42].

Studi Huh et al. (2022) secara langsung mengevaluasi interaksi antara antibiotik dengan agen penurun asam dalam konteks regimen eradikasi *Helicobacter pylori*. Kombinasi amoksisilin, klaritromisin, dan bismuth dievaluasi dengan membandingkan penggunaan PPI (lansoprazole) versus P-CAB (vonoprazan). Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik kelompok PPI maupun P-CAB menghasilkan tingkat eradikasi yang sangat tinggi (100%), dengan paparan sistemik bismuth yang serupa. Hal ini menandakan bahwa penggunaan vonoprazan sebagai alternatif PPI tidak menurunkan efektivitas regimen antibiotik, bahkan menawarkan profil pengendalian asam lambung yang lebih stabil. Secara klinis, temuan ini penting karena menunjukkan bahwa interaksi farmakokinetik dapat diminimalkan dengan pemilihan agen penurun asam yang tepat, sehingga efektivitas eradikasi tetap optimal [43].

Pengaruh Interaksi Antibiotik–Antasida terhadap Bioavailabilitas dan Outcome Klinis

Interaksi antara antibiotik dan antasida merupakan fenomena farmakokinetik yang penting karena dapat menurunkan efektivitas terapi dan meningkatkan risiko resistensi antimikroba. Dua mekanisme utama yang berperan dalam interaksi ini adalah pembentukan khelat logam (chelation) dan perubahan pH lambung akibat penggunaan obat penurun asam seperti proton pump inhibitor (PPI) atau antagonis reseptor H_2 . Keduanya memengaruhi absorpsi, kelarutan, serta bioavailabilitas antibiotik, dan pada tingkat klinis dapat memengaruhi hasil terapi infeksi serta munculnya efek samping gastrointestinal maupun sistemik.

Pada mekanisme khelasi, antibiotik golongan fluorokuinolon (siprofloksasin, levofloksasin) dan tetrasiklin paling rentan mengalami penurunan absorpsi karena bereaksi dengan ion logam seperti magnesium (Mg^{2+}), aluminium (Al^{3+}), kalsium (Ca^{2+}), dan besi (Fe^{2+}/Fe^{3+}) yang terkandung dalam antasida. Ikatan kompleks yang terbentuk bersifat tidak larut, sehingga menghambat absorpsi di mukosa usus. Akibatnya, konsentrasi plasma antibiotik dapat menurun hingga 80–90%, menurunkan efek antibakteri dan memicu resistensi akibat kadar subterapeutik. Kekuatan interaksi meningkat pada ion trivalen seperti Al^{3+} dan Fe^{3+} . Beberapa penelitian menunjukkan bahwa interaksi jenis ini merupakan penyebab dominan penurunan bioavailabilitas antibiotik dan berpotensi menurunkan keberhasilan pengobatan. Oleh karena itu, dianjurkan adanya interval waktu 2–4 jam antara pemberian antibiotik dan antasida untuk mencegah terbentuknya kompleks tidak larut [34][35][40].

Selain itu, perubahan pH lambung akibat penggunaan PPI juga memengaruhi ketersediaan hayati antibiotik. Peningkatan pH dapat menstabilkan antibiotik tertentu seperti amoksisilin dan klaritromisin, tetapi menurunkan stabilitas tetrasiklin. Dalam terapi eradikasi *Helicobacter pylori*, peningkatan pH intragastrik dengan PPI dosis tinggi selama 10–14 hari terbukti meningkatkan tingkat eradikasi $\geq 90\%$, sedangkan regimen singkat 7 hari tidak efektif. Penggunaan vonoprazan (P-CAB) bahkan memberikan penghambatan asam yang lebih stabil tanpa mengubah komposisi mikrobiota usus. Sebaliknya, antibiotik seperti tetrasiklin mengalami degradasi pada kondisi basa, menyebabkan efektivitas menurun. Selain itu, bismuth subcitrate terbukti tetap aktif pada berbagai tingkat pH, menunjukkan stabilitasnya terhadap perubahan asam lambung [37][38][42][43].

Dari sisi farmakokinetik, kombinasi omeprazole dan antasida hanya menurunkan kadar puncak (C_{max}) antibiotik sebesar 22–43%, dengan total paparan obat (AUC) berkurang sekitar 11%—penurunan ini dianggap tidak signifikan secara klinis. Namun, pada antibiotik yang sangat sensitif terhadap perubahan pH atau pembentukan khelat, efek ini dapat memengaruhi keberhasilan terapi. Sementara itu, dari perspektif risiko klinis, kombinasi PPI dan antibiotik dapat meningkatkan kemungkinan *Clostridioides difficile* infection (CDI) karena perubahan mikrobiota usus serta penurunan keasaman lambung yang mempermudah kolonisasi patogen, khususnya pada pasien lanjut usia atau dengan penyakit penyerta. Sebaliknya, kombinasi

PPI dengan antibiotik makrolida tidak meningkatkan risiko acute kidney injury (AKI) secara signifikan, menunjukkan bahwa efek interaksi dapat bersifat selektif tergantung mekanisme obat dan kondisi pasien [36][39][41].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil telaah literatur, interaksi antara antibiotik dan antasida atau obat penurun asam lambung terbukti memiliki dampak yang bermakna terhadap efektivitas dan keamanan terapi. Beberapa antibiotik, seperti golongan kuinolon dan tetrasiklin, mengalami penurunan absorpsi yang signifikan akibat pembentukan kompleks dengan kation divalen dalam antasida atau suplemen zat besi, sehingga menurunkan kadar obat dalam darah dan efektivitas antibakterinya. Selain itu, penggunaan proton pump inhibitor (PPI) bersama antibiotik spektrum luas telah dikaitkan dengan peningkatan risiko *Clostridioides difficile infection* (CDI), khususnya pada pasien usia lanjut atau dengan penyakit penyerta.

Untuk praktik klinis, pemberian antibiotik yang sensitif terhadap pH, seperti fluoroquinolon dan tetrasiklin, sebaiknya tidak dilakukan bersamaan dengan antasida atau sediaan yang mengandung kation divalen maupun trivalen (misalnya magnesium, aluminium, kalsium, atau zat besi). Diperlukan jeda waktu minimal dua hingga empat jam antara pemberian obat-obat tersebut untuk mencegah penurunan absorpsi. Penggunaan PPI bersamaan dengan antibiotik spektrum luas juga perlu dihindari, terutama pada pasien dengan risiko tinggi CDI, kecuali jika manfaat klinisnya secara jelas lebih besar daripada risikonya. Selama terapi berlangsung, pemantauan terhadap gejala gastrointestinal sangat dianjurkan.

Dalam terapi eradikasi *Helicobacter pylori*, pemilihan agen penekan asam yang tepat merupakan faktor penting untuk mencapai keberhasilan terapi. Penggunaan vonoprazan dapat menjadi alternatif yang efektif karena memberikan stabilitas supresi asam yang lebih konsisten dibandingkan PPI konvensional. Durasi terapi minimal sepuluh hari direkomendasikan untuk memastikan keberhasilan eradikasi tanpa mengorbankan efektivitas antibiotik.

Referensi

- [1] Aeni M, Wulandari I, Kunaedi A, Tomi, Hapsari DA. Profil penggunaan antibiotik pada konsumen di apotek " x " tahun 2020 profile of antibiotic use on consumer in " x " pharmacy in 2020. Medimuh J Kesehat Muhammadiyah. 2022;3(2):75–80.
- [2] Nguyen NV, Thuy T, Viet T, Greer RC, Dittrich S, Vandendorpe M. Outpatient antibiotic prescribing for acute respiratory infections in Vietnamese primary care settings by the WHO AWaRe (Access, Watch and Reserve) classification: an analysis using routinely collected electronic prescription data. Lancet Reg Heal - West Pacific [Internet]. 2023;30(October 2022):100611. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100611>
- [3] Byrne MK, Mielle S, Mcglinn A, Fish J, Meedya S, Reynolds N, et al. The drivers of antibiotic use and misuse: the development and investigation of a theory driven community measure. BMC Public Health. 2019;19(1):1–11.
- [4] Baquero F, Levin BR. Proximate and ultimate causes of the bactericidal action of antibiotics. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2020;19(2):123–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00443-1>
- [5] Halawa EM, Fadel M, Al-rabia MW, Behairy A, Nouh NA, Abdo M, et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. Front Pharmacol. 2024;14:1–17.
- [6] Klein EY, Impalli I, Poleon S, Denoel P. Global trends in antibiotic consumption during 2016 – 2023 and future projections through 2030. Proc Natl Acad Sci USA. 2024;121(49):1–9.
- [7] Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. Penggunaan antibiotik tanpa resep Dokter. Kementerian Kesehatan RI. 2023;1–2.
- [8] Radu A, Bungau SG, Anca R, Aron C, Tarce AG, Bodog R, et al. Deciphering the intricate interplay in the framework of antibiotic-drug interactions: a narrative review. Antibiotics. 2024;13(10):938.
- [9] Robinson LB, Camargo Jr CA. Acid suppressant medications and the risk of allergic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2019;14(9):771–80.
- [10] Susetyo E, Agustin ED, Hanuni H, Chasanah RA, Dwi EY, Alfa Y, et al. Profil pengetahuan mahasiswa Institut Teknologi Sepuluh Nopember terhadap penggunaan obat antasida. J Farm Komunitas.

2020;7(2):48–55.

- [11] Pamungkas SY, Sulistyowati AD. Implementasi teknik relaksasi nafas dalam untuk mengurangi nyeri pada pasien dengan gastritis di Bangsal Akar Wangi RSUD Pandan Arang Boyolali. *Cohesin*. 2024;3(1):122–7.
- [12] Namikawa K, Björnsson ES. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of long-term proton pump inhibitor (PPI) treatment— are PPIs addictive? *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5459.
- [13] Setiyawati R, Hastuti D. Pola persepsian obat dispepsia pada pasien dewasa di Klinik Kimia Farma 275 Yogyakarta periode Januari–April 2019. *J Kefarmasian Akfarindo*. 2021;6(1):14–20.
- [14] Salam N, Said A, Ridwan BA. Identifikasi drug related problems (DRPs) pada pasien demam tifoid di RSUD Kota Kendari periode Januari–Desember 2020. *J Pharm Mandala Waluya*. 2022;1(2):83–93.
- [15] Murray C, Ikuta K, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar G, Gray A. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019 : a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–55.
- [16] Maliheh S, Reyhaneh S, Alireza F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016;4(1):5–19.
- [17] Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2022;163(3):608–19. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.055>
- [18] Sukirawati, Yusriani. Studi interaksi obat pada pasien tukak lambung di Rumah Sakit Umum Daerah I Lagaligo Kabupaten Luwu Timur. *J Kesehat Yamasi Makassar*. 2021;5(2):133–40.
- [19] Faisal S, Zairina E, Nathishuwan S, Khotib J, Kristina SA, Nugraheni G. Prevalence and predictors of excessive polypharmacy in geriatric inpatients : a retrospective cross-sectional study in indonesia. *J Prim Care Community Health*. 2023;14:1–9.
- [20] Parhan, Suwarso E W. The effect of interval antacid giving time on oral bioavailability of ciprofloxacin using rabbit blood. *Asian J Pharm Res Dev*. 2019;7(2):11–4.
- [21] Dewi R, Sutrisno D, Riski M. Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran pernapasan di Puskesmas Rawat Inap Kampung Laut tahun 2019. *Ibnu Sina J Kedokt dan Kesehat*. 2022;21(1):91–9.
- [22] Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M. A Systematic Review of Gastric Acid - Reducing Agent - Mediated Drug – Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(4):447–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00844-3>
- [23] Lazarević S, Kosijer S, Đanić M, Zaklan D, Stanimirov B, Mikov M PN. In Vitro Evaluation of Drug – Drug Interaction Between Gliclazide and Antacids at the Absorption Level. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2025;18(5):1–14. Available from: <https://doi.org/DOI.10.3390/ph18050684>
- [24] Walden DM, Khotimchenko M, Hou H, Chakravarty K VJ. Effects of Magnesium , Calcium , and Aluminum Chelation on Fluoroquinolone Absorption Rate and Bioavailability : A Computational Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):594.
- [25] Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections : Pros and Cons. *Clin Drug Investig*. 2017;37(7):587–624.
- [26] Hillman T. Antibiotics , Efflux , and pH. *Arch Proteom Bioinform*. 2022;3(1):15–8.
- [27] Wang Y, Chen Y, Ho C, Liu T, Chu C. The Impact of Gastric Juice pH on the Intraluminal Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2020;9(6):1852.
- [28] Sinata N, Pratiwi E, Rosidi FP. Potensi interaksi obat pada pasien pneumonia. *J Farm Higea*. 2024;16(1):96–106.
- [29] Christian YE. Edukasi kepatuhan penggunaan suspensi antibiotik di kalangan masyarakat: mencegah resistensi bakteri sejak dini. *Mitramas J Pengabdian dan Pemberdaya Masy*. 2025;03(01):11–26.
- [30] Salam A, Al-amin Y, Salam MT, Pawar JS. Antimicrobial Resistance : A Growing Serious Threat for Global public health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946.
- [31] WHO. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. 2001;298–9.
- [32] Giarratano A, Green SEL, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2018;13:657–67.
- [33] Fatimah S, Hasyul P, Puspita T, Nuari DA, Muntaqin EP, Wartini E, et al. Evaluation of antibiotic treatment of typhoid fever in garut regency january-december 2017 pasien demam tifoid di kabupaten

garut pada januari-desember 2017. J Ilm Farm Bahari. 2019;10(2):160–70.

- [34] Zusvita E, Amrullah AW, Prawistyasari A, Eka A, Aditya D. Kajian interaksi obat pada pasien demam tifoid di Rumah Sakit X di Surakarta. J Farm Indones. 2024;21(1):29–36.
- [35] Balayssac JE, Thierry L, Djadji A, Aimé BNG, Nounaferi A, Silue G, et al. Targeted pharmaceutical analysis of antibiotic use by risk criteria in patients hospitalized in the Infectious and Tropical Diseases Department at Treichville Teaching Hospital (Abidjan, Côte d'Ivoire). Biomed Pharmacol J. 2023;16(3):1491–504.
- [36] Moreels N, Boven A, Gressani O, Andersson FL, Vlieghe E, Callens S, et al. The combined effect of systemic antibiotics and proton pump inhibitors on *Clostridioides difficile* infection and recurrence. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2024;79(3):608–16. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkae012>
- [37] Hsieh HH, Wu TY, Chen CH, Kuo YH, Hour MJ. Clinical impact of tetracyclines and / or proton pump inhibitors on the efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in non - small cell lung cancer : a retrospective cohort study. BMC Cancer [Internet]. 2023;23(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10623-w>
- [38] Carrasco MP, Keco A, Manuel H, Fernández C, Maria I, Giulia S, et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in. United Eur Gastroenterol J. 2024;12(1):122–38.
- [39] Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T GA. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2022;400:2221–48.
- [40] Azyenela L, Novelni R, Satri VL. A study of potential drug-drug interactions in peptic ulcer patients in Dr. M. Djamil Hospital Padang in 2019. J Pharm Sci Community. 2023;20(2):144–50.
- [41] Patel G, Gupta VK, Gasink L, Bajraktari F, Lei Y, Jain A et al. Effect of an antacid (aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone) or a proton pump inhibitor (omeprazole) on the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil hydrobromide (TBP-PI-HBr) in healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(4):1–8.
- [42] Chiang T-H, Chen C, Tseng H, Liou J-M, Chia- SW, Shun T, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth-containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. 2021;26(3):1–10.
- [43] Huh KY, Bhatia S, Kim YK, Nakaya R, Lee S, Yu K, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth-containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(1):138–44.
- [44] Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection : Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23(35):6500–15.