



Tata Laksana Refluks Gastroesofageal pada Anak

**Agus Indra Yudhistira Diva Putra,¹ Luh Putu Winansari Ratih,² Veronica Lily Limantara,³
Anira Rema Aurelya,¹ Komang Utama Arta,¹ Erick Kusuma Tandiono¹**

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, ²Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Mangusada, Kabupaten Badung, ³Dokter Spesialis Anak RSU Kasih Ibu Kedonganan, Kabupaten Badung, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Refluks gastroesofageal sering dijumpai pada orang dewasa, tetapi sering terlewatkan pada populasi anak. Diagnosis refluks gastroesofageal pada anak dalam praktik klinis sulit dan terkadang dianggap penyakit saluran cerna lainnya. Tinjauan pustaka ini membahas tata laksana refluks gastroesofageal pada anak, terutama di layanan primer, sehingga mampu laksana dan merujuk apabila diperlukan.

Kata Kunci: GERD, refluks gastroesofageal anak, regurgitasi.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux is common in adult population but mostly underdiagnosed in pediatric population. Diagnosis of gastroesophageal reflux in children is difficult and may masquerade as other gastrointestinal disease. This review discusses the management of gastroesophageal reflux in children especially in primary health care center to facilitate initial treatment and referral as needed. **Agus Indra Yudhistira Diva Putra, Luh Putu Winansari Ratih, Veronica Lily Limantara, Anira Rema Aurelya, Komang Utama Arta, Erick Kusuma Tandiono. Management of Gastroesophageal Reflux in Children.**

Keywords: GERD, child gastroesophageal reflux, regurgitation.



Germin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Refluks gastroesofageal adalah kondisi asam lambung dan isi lambung lainnya naik kembali ke esofagus secara involunter tanpa disertai keinginan muntah. Gangguan ini menyebabkan paparan asam lambung pada orofaring, dengan durasi paparan rata-rata sekitar 3 menit.¹ Kejadian refluks gastroesofageal pada anak umumnya disebabkan oleh imaturitas saluran pencernaan yang masih berkembang, mayoritas kejadian pada bayi berusia di bawah 4 bulan.²⁻⁴ Seiring pertambahan usia, fungsi saluran pencernaan anak biasanya membaik dan refluks cenderung berkurang. Kekhawatiran orang tua karena refluks sering disertai gumoh atau muntah, yang terkadang salah diasosiasikan dengan pemberian ASI berlebih. Padahal, masalah utama adalah pada ketidakmatangan sfingter esofagus bawah; kondisi ini lebih sering terjadi pada anak yang diberi susu formula terlalu dini.^{2,5}

Epidemiologi refluks gastroesofageal pada anak bervariasi di berbagai negara, tergantung

metode pengambilan sampel dan jenis studi. Data di Inggris menunjukkan insiden refluks gastroesofageal sebesar 0,84 per 1.000 anak per tahun, dengan total prevalensi 1,25% dalam 5 tahun terakhir.¹ Prevalensi refluks gastroesofageal pada anak di Amerika Serikat pada tahun 2018 mencapai 12,3%.^{2,3} Penelitian kohort jangka panjang di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan bahwa pada anak-anak usia 18-24 bulan, tingkat refluks gastroesofageal berkurang sebesar 2,4% di Eropa dan 1,2% di Amerika Serikat.⁵ Data di Asia menunjukkan prevalensi yang cenderung lebih rendah, yaitu sekitar 8,7%; hal ini mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti ras, pengetahuan orang tua, serta faktor risiko lain. Usia rata-rata anak pertama kali mengalami refluks adalah di atas 12 bulan. Jika refluks terjadi pada usia tersebut, risiko rekurensi refluks pada usia 18 bulan akan meningkat hingga 37 kali lebih besar dibandingkan dengan populasi anak berusia 16-19 tahun.^{2,4}

Gejala klinis dan perjalanan penyakit refluks

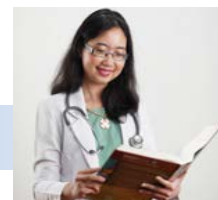
pada anak-anak sangat bervariasi; kejadian refluks cenderung berkurang setelah usia 6 bulan seiring maturasi saluran pencernaan. Diagnosis dan tata laksana yang kurang tepat dapat menurunkan kualitas hidup anak dan orang tua; refluks pada anak dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan akibat kurang memadainya asupan makanan.⁶

FAKTOR RISIKO

Salah satu faktor risiko utama refluks gastroesofageal pada anak adalah alergi susu sapi. Menurut Nielsen, *et al*, anak-anak alergi susu sapi memiliki risiko jauh lebih tinggi untuk mengalami refluks gastroesofageal derajat berat, dengan prevalensi mencapai 56% dalam studi acak ganda. Kondisi ini sering disertai peningkatan waktu pengosongan lambung dan diare, yang memperburuk gejala refluks.^{7,8}

Cara pemberian ASI atau susu formula juga berpengaruh signifikan terhadap risiko refluks gastroesofageal. Pemberian susu dalam

Alamat Korespondensi email: indrayudhistirawin@gmail.com



posisi terlentang (*supine position*) dapat meningkatkan risiko refluks karena proses anti-refluks memerlukan peran gravitasi untuk membersihkan asam dari mukosa esofagus. Dalam posisi telentang, peristaltik tidak bekerja optimal, dan fungsi saliva sebagai zat alkali untuk menetralkan asam lambung juga tidak dapat optimal.⁹

Selain itu, faktor risiko lain adalah obesitas pada anak. Penelitian Andrasdi, *et al*, di Hungaria menunjukkan bahwa meskipun risiko refluks gastroesofageal hampir sama antara anak-anak obesitas dan yang memiliki berat badan normal, anak-anak obesitas cenderung memiliki kualitas hidup yang lebih rendah. Tekanan abdominal anak-anak obesitas meningkat karena kompresi lemak subkutan, yang dapat memperpanjang relaksasi sfingter esofagus bawah dan menyebabkan nyeri perut tidak spesifik.¹⁰

Riwayat atopi dalam keluarga juga dapat meningkatkan risiko refluks gastroesofageal pada anak. Anak-anak dengan riwayat atopi sering mengalami pilek berkepanjangan, penurunan nafsu makan, mual, dan muntah. Pada bayi berusia di bawah satu tahun, kesulitan mengeluarkan sekret hidung meningkatkan frekuensi tertelannya sekret, yang dapat memperpanjang relaksasi sfingter esofagus bawah dan meningkatkan paparan asam lambung. Reaksi inflamasi diperparah oleh pengeluaran histamin sebagai respons terhadap alergen.¹¹

Pemberian dini susu formula merupakan faktor risiko tambahan. Penelitian Yourkavitch, *et al*, mengungkapkan bahwa bayi yang diberi susu formula lebih awal memiliki imunitas bawaan lebih rendah dibandingkan mereka yang menerima ASI eksklusif. Penggunaan susu formula meningkatkan risiko kontaminasi bakteri patogen di saluran pencernaan, yang dapat menyebabkan diare dan refleks muntah karena bayi belum mampu mengontrol keinginan minum.¹² Paparan asap rokok lingkungan, terutama dari orang tua perokok aktif, ikut meningkatkan risiko refluks gastroesofageal. Asap rokok dapat menyebabkan inflamasi mukosa esofagus, berpotensi menimbulkan esofagitis dan memperburuk gejala refluks.^{10,12}

Gangguan keseimbangan mikrobiota usus juga merupakan faktor risiko penting. Anak-

anak dengan refluks gastroesofageal sering mengalami ketidakseimbangan mikrobiota usus, dengan dominasi bakteri seperti *Proteobacteria* dan *Bacteroidota*. Bakteri gram negatif anaerobik seperti *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, dan *Fusobacteria* lebih sering ditemukan pada pasien refluks. Rendahnya produksi asam lemak rantai pendek yang penting untuk menjaga keseimbangan homeostasis saluran pencernaan, dapat menyebabkan inflamasi esofagus, meskipun paparan asam lambung tidak selalu terus-menerus.¹³

Bayi lahir prematur (28-37 minggu) memiliki risiko refluks gastroesofageal lebih tinggi dibandingkan dengan bayi lahir cukup bulan. Hal ini terkait dengan disbiosis mikrobiota usus tingkat *Proteobacteria* dan *Bacteroida* yang tinggi, serta imaturitas sfingter esofagus bawah yang memperlambat waktu pengosongan lambung. Bayi prematur memiliki tingkat risiko refluks yang lebih tinggi karena kondisi ini.¹³

PATOGENESIS

Secara anatomi, refluks gastroesofageal pada anak terjadi karena gangguan sfingter esofagus bawah, yang bertugas mencegah refluks. Gangguan ini terutama disebabkan oleh relaksasi sementara sfingter esofagus

bawah (*transient lower esophageal sphincter relaxation*) yang dipicu oleh distensi lambung setelah makan. Keterlambatan pengosongan lambung juga dapat memicu refluks gastroesofageal. Pada bayi, regurgitasi dan muntah normal terjadi dalam minggu-minggu pertama kehidupan, dan biasanya berkurang setelah usia 6 bulan. Jika regurgitasi berlanjut hingga di atas usia 12 bulan, kondisi tersebut dapat didiagnosis sebagai penyakit refluks gastroesofageal.¹⁴

Saat asam lambung dan isi lambung naik ke esofagus, mekanisme peristaltik esofagus membantu membersihkan sebagian besar asam, meninggalkan residu asam yang minimal. Namun, jika refluks berlangsung lebih dari 3 menit, mekanisme pembersihan oleh esofagus akan terganggu, yang dapat merusak integritas mukosa esofagus. Paparan asam lambung ke saluran pernapasan dapat merangsang refleks vagal yang memicu batuk, dikenal sebagai *cough-related gastroesophageal reflux*. Manifestasi klinis bisa termasuk batuk dan sinusitis akibat mikroaspirasi asam lambung. Jika refluks berlanjut ke telinga tengah, dapat menyebabkan edema tuba Eustasius dan memicu otitis media non-supuratif.¹⁵

Tabel. Tanda dan gejala intraesofagus dan ekstraesofagus refluks gastroesofageal anak.¹⁶

Tanda	Gejala
Nyeri ulu hati atau nyeri dada tidak khas, yang biasanya dikeluhkan oleh anak-anak yang lebih besar saat diperiksa dokter.	Pneumonia aspirasi dapat terjadi akibat imaturitas sistem saluran pencernaan bayi, sering terjadi pada anak yang menangis tanpa sebab, dianggap akibat lapar sehingga diberi ASI terus-menerus.
Regurgitasi atau muntah (<i>gumoh</i>) dapat dikeluhkan orang tua setelah memberikan ASI atau MPASI pada anak.	Gangguan tumbuh kembang (<i>failure to thrive</i>), yang disebabkan kurangnya asupan makanan dan gangguan tidur sehingga produksi hormon pertumbuhan terhambat.
Penolakan makanan (<i>food refusal</i>) merupakan kondisi penyerta akibat sensasi asam akibat regurgitasi. Anak akan terkesan selalu menolak makan. Kejadian ini dapat disertai nyeri menelan (<i>disfagia</i>) yang dikeluhkan anak yang lebih besar.	Otitis media berulang
Hematemesis dapat terjadi akibat iritasi mukosa esofagus pada beberapa populasi akibat paparan asam lambung yang masif dan terus-menerus.	Erosi permukaan gigi akibat paparan asam.
Gangguan tidur didahului dengan episode menangis yang tidak diketahui sebabnya.	Kesulitan napas ketika tidur pada bayi



DIAGNOSIS

Refluks gastroesofageal pada anak dapat menunjukkan variasi gejala gastroesofageal ataupun ekstra-gastroesofageal yang signifikan, seperti terlihat pada **Tabel**. Secara umum, gejala pada anak bisa berkisar dari masalah saluran pencernaan hingga keluhan di luar saluran pencernaan, seperti otitis media dan gangguan pendengaran sensorineural yang disebabkan gangguan patensi tuba Eustachius.¹⁶

Gejala refluks gastroesofageal pada anak sering tidak khas, nyeri epigastrium jarang dikeluhkan anak usia <6 bulan, menangis berkepanjangan, menolak makanan atau ASI, gagal tumbuh, gangguan tidur, batuk kronis, erosi gigi, dan kesulitan menelan. Diagnosis akhir terkait kerusakan mukosa esofagus hanya dapat dikonfirmasi melalui endoskopi saluran cerna. Penggunaan kuesioner yang dimodifikasi untuk diagnosis refluks gastroesofageal pada anak dapat memberikan panduan bagi klinisi apabila skor >16. Kriteria ROMA IV, dengan modifikasi kriteria Wesse, mencakup anak usia 3 minggu hingga 12 bulan yang mengalami regurgitasi setidaknya 2 kali seminggu selama minimal

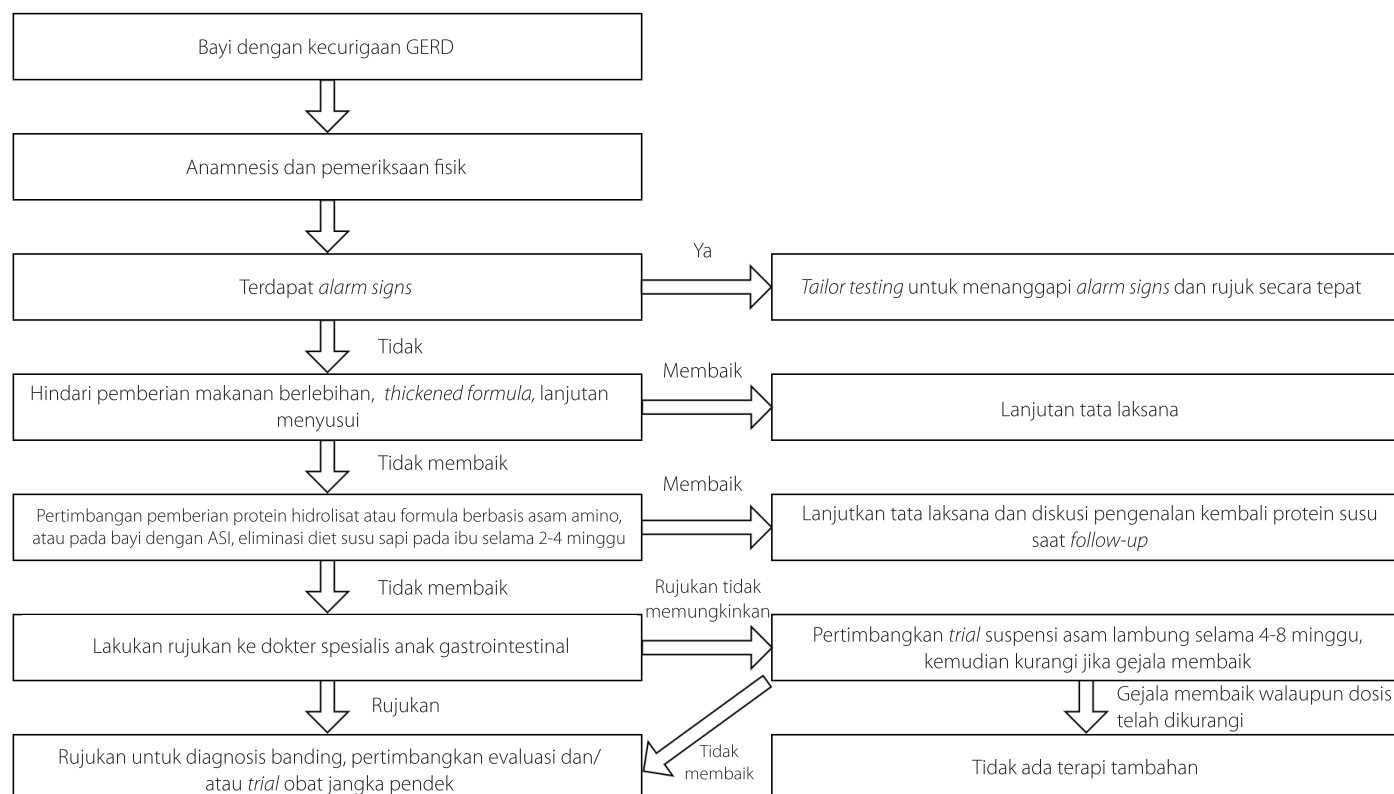
3 minggu, tanpa mual atau muntah spontan, gangguan pertumbuhan, gangguan makan atau menelan, serta gangguan postural. Penting untuk mengenali *alarm symptoms* yang mengindikasikan perlunya mencari penyebab dasar gejala tersebut.¹⁷

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan fokus terpenting diagnosis refluks gastroesofageal pada anak. Pemeriksaan penunjang lanjutan tidak tersedia di layanan primer. Pemeriksaan lanjutan seperti *multichannel intraluminal impedance* (MII) dengan pH-metri umumnya dilakukan di rumah sakit rujukan utama untuk memeriksa gejala ekstraesofageal seperti gangguan pernapasan terkait refluks asam atau non-asam, serta komposisi materi refluks, termasuk gas dan cairan. Meskipun ultrasonografi sering digunakan, spesifisitasnya rendah (11%) dibandingkan dengan pH-metri,^{1,14} sehingga ultrasonografi tidak bermanfaat signifikan untuk diagnosis refluks gastroesofageal.^{1,14} Pemeriksaan barium kontras dapat membantu mengidentifikasi etiologi refluks gastroesofageal seperti hiatal hernia, malrotasi kolon, stenosis duodenal, atau stenosis pilorus yang berkaitan dengan

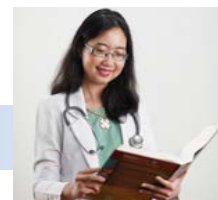
anomali kongenital.¹⁹ Endoskopi pada remaja perlu dipertimbangkan jika terdapat *alarm symptoms* seperti hematemesis, nyeri menelan, anemia, atau gagal tumbuh yang terdeteksi melalui Kartu Menuju Sehat (KMS).²⁰

Perbedaan Refluks Gastroesofageal Populasi Pediatri dengan Dewasa

Mayoritas anak dengan refluks gastroesofageal akan bergejala batuk berkepanjangan (*prolonged cough*) yang tergolong *chronic cough*. Keluhan batuk ini didefinisikan sebagai batuk dalam kurun waktu lebih dari 4 minggu yang berhubungan dengan tanda dan gejala penyakit lainnya, seperti refluks, sehingga disebut juga *cough pointers*.²¹ Penelitian Irwin dan Ritcher menyebutkan hampir 15%-45% kasus refluks gastroesofageal menyebabkan batuk yang bersifat *non-remitting* dan terus berangsur meningkat dengan intensitas batuk yang sulit dijelaskan (*unusual cough*). Pada keluhan batuk kronik, harus disingkirkan terlebih dahulu kemungkinan bakat atopi atau alergi sebagai prioritas diagnosis. Apabila tidak ditemukan riwayat alergi, dapat dipikirkan kemungkinan infeksi tuberkulosis terutama di negara dengan prevalensi tinggi atau endemis tuberkulosis.²²



Bagan. Algoritma diagnosis dan tata laksana untuk refluks pada bayi.^{10,11,16,18}



Refluks gastroesofageal pada anak dapat terjadi akibat malformasi kongenital sistem saluran cerna berupa hiatus hernia dan striktur esofagus yang jarang ditemukan pada populasi dewasa. Pada populasi neonatus dan bayi, imaturitas sistem organ sering menyebabkan refluks asam lambung ke mukosa esofagus. Mengingat diameter dan panjang saluran napas bayi lebih kecil dibandingkan dewasa, paparan asam lambung akibat refluks dapat teraspirasi ke saluran napas atas menyebabkan konstiksi bronkus, menimbulkan *dyspnea mimic like asthma*. Apabila refluks ditatalaksana, keluhan akan membaik. Gejala ektragastroesofageal seperti otitis media dan bronkitis akibat refluks dapat memicu mikroaspirasi dan mengiritasi tuba Eustachius,^{23,24} lebih sering terjadi pada pasien pediatri dibandingkan populasi refluks gastroesofageal dewasa.²³

Jika bayi berusia di atas 5 bulan menangis tanpa diketahui sebabnya dapat dipertimbangkan mengalami refluks. Durasi menangis berkisar 2 hingga 2,5 jam yang cenderung disebut *prolonged cry*.²⁵ Dokter dapat memikirkan diagnosis kolik infantil apabila usia anak kurang dari 5 bulan dengan keluhan menangis terus-menerus tanpa diketahui sebabnya. Anak yang berusia lebih muda 6 bulan hingga 1 tahun sering dikeluhkan tidak ingin menyusui dan berat badan stagnan atau menurun.²⁶ Hambatan pertumbuhan dapat terjadi apabila penolakan makanan akibat refluks terus berlanjut.

Orang tua sering salah mengira bahwa kelebihan pemberian ASI atau susu formula adalah penyebab regurgitasi pada anak. Dokter perlu memberikan *parental reassurance* agar orang tua dapat memberi minum dalam frekuensi yang cukup. Gangguan pola tidur-bangun dapat menjadi alasan orang tua memeriksakan anak ke dokter, bisa merupakan pertanda refluks gastroesofageal dari bagian proksimal esofagus.^{14,25}

Pasien pediatri, terutama usia kurang dari 3 tahun, kurang mampu memaparkan secara spesifik keluhan nyeri atau panas tenggorok yang menjadi petunjuk diagnosis penyakit regurgitasi.²⁷ Anak yang lebih besar usia >5 tahun akan mengeluh nyeri perut tidak spesifik dengan atau tanpa disertai penolakan makan (*food refusal*) dan disfagia akibat striktur mukosa esofagus. Penting melakukan

autoanamnesis pada anak terlebih dahulu untuk keluhan yang lebih akurat.

TATA LAKSANA

Pada dasarnya harus dijelaskan kepada orang tua (*parental reassurance*) bahwa volume dan pemberian minum berlebih pada anak dapat memicu refluks. Penyakit refluks gastroesofageal (GER) pada anak memerlukan pendekatan tata laksana yang hati-hati dan komprehensif. Anak-anak dengan GER tidak disarankan menghentikan pemberian ASI; kombinasi ASI dengan susu formula bisa menjadi pilihan. Formula diperkaya dengan tepung beras (*thickened formula*) dengan menambahkan 5 gram tepung beras matang ke dalam 100 hingga 150 mL susu formula standar diberikan dengan frekuensi sering namun porsi sedikit, dapat membantu mengurangi regurgitasi. Pemberian makanan dan minuman sesaat sebelum tidur sebaiknya dihindari untuk mengurangi risiko refluks malam hari.²⁸ Menurut rekomendasi ESPGHAN apabila keluhan pasien tidak membaik dengan penggunaan *thickened formula*, dapat diberikan formula asam-amino atau hipoalergenik selama 2-4 minggu.^{29,30}

Posisi saat memberi makan juga penting. American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan posisi duduk dengan kemiringan 45 derajat, yang terbukti dapat signifikan menurunkan tingkat regurgitasi. Selain itu, posisi lateral kanan saat tidur atau setelah makan juga dapat membantu mempercepat pengosongan lambung, yang dapat mengurangi risiko refluks dibandingkan posisi lateral kiri.^{29,31} Pemberian makanan dan minuman berlebih merupakan pemicu utama regurgitasi pada anak.³²

Pemberian susu parsial hidrolisat tidak terbukti secara klinis mengurangi efek regurgitasi; protein dari susu parsial hidrolisat tidak signifikan menurunkan tingkat regurgitasi, mengingat mekanisme refluks yang kompleks dan belum sepenuhnya dipahami.³³

Obat seperti *ranitidine* (H2RA) dapat dipertimbangkan dengan dosis 10 mg/kgBB untuk mengurangi produksi asam lambung. Obat ini bekerja secara kompetitif pada dinding sel mukosa lambung mereduksi produksi HCl oleh sel parietal dan membantu mempertahankan pH tetap di atas 4,0. Dosis neonatus 0,5 mg per kgBB tiap 12 jam.³⁴

Obat anti-mual seperti *domperidone* tidak bermakna mengurangi regurgitasi.³⁴ Obat prokinetik tidak signifikan mengurangi mual jika digunakan tunggal, karena regurgitasi tidak melibatkan mekanisme keinginan muntah. Namun, kombinasi prokinetik dengan PPI atau H2RA telah terbukti efektif menurunkan frekuensi refluks gastroesofageal pada populasi neonatus; kombinasi *omeprazole* dengan *metoclopramide* menunjukkan respons signifikan (91,37 + 7,5; p=0,04) dalam sebuah uji coba buta ganda oleh Sajjadian, *et al*, di Tehran, Iran.³⁵

Pemberian *proton pump inhibitor* terutama *omeprazole* 1-2 mg per kgBB 1 kali sehari serta PPI lain seperti *lansoprazole* tidak direkomendasikan untuk anak berusia kurang dari <1 tahun, karena tidak terbukti efektif mengurangi frekuensi dan volume regurgitasi saat refluks dibandingkan plasebo, meskipun PPI bekerja mempercepat pengosongan lambung. Alasan lain tidak merekomendasikannya adalah karena maturitas organ tubuh pada usia 6-12 bulan belum cukup efektif memetabolisme PPI; risiko toksisitas PPI meningkat pada anak-anak kurang dari 4 bulan karena metabolisme obat dan waktu paruh yang lebih panjang.^{18,36} *Proton pump inhibitor* (PPI) tidak boleh diberikan hanya berdasarkan iritabilitas bayi ataupun gejala ekstrasofageal tidak spesifik seperti batuk, *wheezing*, dan asma atipikal, melainkan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang.¹⁸ Penggunaan PPI pada populasi pediatrik meningkatkan risiko pneumonia dan gastroenteritis akut karena berhubungan dengan homeostasis komposisi mikrobiota saluran cerna yang berpengaruh pada sistem imunitas tubuh.³⁷⁻³⁹

Dalam praktik klinis dapat dijumpai penggunaan terapi PPI, terutama *esomeprazole*, pada anak berusia kurang 1 tahun walaupun tidak terbukti bermanfaat secara klinis; terapi PPI dapat dilanjutkan maksimal 8 minggu sesuai pertimbangan klinis hingga terjadi resolusi keluhan regurgitasi. Apabila tidak mengalami resolusi dapat dipikirkan adanya ko-infeksi *H. pylori* walaupun jarang ditemukan pada populasi di Indonesia.⁴⁰ Terapi non-farmakologi seperti posisi anti-refluks tetap dilakukan. Jika keluhan regurgitasi tidak membaik signifikan dan terus mengganggu kehidupan anak seperti disrupsi tidur malam serta keluarga memiliki riwayat



atopi dan alergi, dapat dipertimbangkan konfirmasi alergi protein susu sapi dengan uji eliminasi protein susu sapi selama 4 minggu, kemudian diprovokasi ulang serta dapat dilakukan konsultasi kepada dokter spesialis anak konsultan saluran cerna dan konsultan alergi imunologi anak.^{40,41}

Rekomendasi Pedoman Tatalaksana Regurgitasi IDAI menyarankan *ranitidine* sebagai pilihan di layanan primer karena mampu mengurangi refluks dan muntah digunakan dalam 2-4 minggu dengan efek samping minimal.^{38,40,42} Pada refluks

gastroesofageal anak terlebih dahulu dilakukan manajemen konservatif; tata cara pemberian makanan, pengurangan volume makanan, dan posisi saat makan dapat dimodifikasi.

SIMPULAN

Refluks gastroesofageal pada anak, terutama pada bayi dan neonatus, jarang terdiagnosis di layanan primer. Diagnosis pada anak dapat melalui anamnesis dan pemeriksaan fisis tanpa pemeriksaan penunjang. Tidak ada pemeriksaan penunjang baku emas untuk refluks gastroesofageal pada anak.

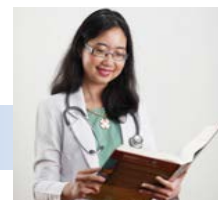
Tanda dan gejala intragastroesofageal dan eksgastroesofageal perlu dipahami sebagai *alarm symptoms* untuk tata laksana refluks pada anak.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih diucapkan kepada dr. Putu Suwendra, Sp.A, Sub.Sp.Resp(K) yang telah memberikan acuan dan motivasi penulis. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada dr. Made Indira Dianti Sanjiwani yang memberi masukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatrics gastroesophageal reflux clinical practices guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-54. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889.
2. Borelli O, Mancini V, Thapar N, Hill S, Shah N, Lindley KJ. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2012;161(3):476-81. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.002.
3. Dewan T, Turner J, Lethebe BC, Johnson DW. Gastro-oesophageal reflux disease in children with neurological impairment: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open* 2018;6(1):1-7. DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001577.
4. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointestinal Endoscopy* 2023;15(3):84-102. DOI: 10.4253/wjge.v15.i3.84.
5. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, Wijk MV, Jamaludin FVE, Benninga M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infant and children. A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(6):811-7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002280.
6. Hegar B, Alatas F, Kadim M, Putri ND, Wardhani WI. Natural evolution of regurgitation in children aged 12-24 month: A 1-year cohort study. *Indon J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy* 2013;14(1):13-8. DOI: 10.24871/141201313-18.
7. Hegar B, Satari DHI, Sjarif DR, Vandenplas Y. Regurgitation and gastroesophageal reflux disease in six to nine months old Indonesian infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013.16(4):240-7. DOI: 10.5223/pghn.2013.16.4.240.
8. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: Disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004;39:383-91. DOI: 10.1097/00005176-200410000-00015.
9. Rybak A, Pesce M, Thapar N, Borrelli O. Gastro-esophageal reflux in children. *Internat J Mol Sci.* 2017;18(8):1671. DOI: 10.3390/ijms18081671.
10. Andrasdi Z, Muller KE, Gaal Z, Nemes E, Felszeghy E. Health related quality of life is associated with gastroesophageal reflux symptoms in overweight children. *J Pediatr Endocrinol Metabolic* 2024;37(1):27-32. DOI: 10.1515/jpem-2023-0315.
11. Feng MC, Tsai YG, Chang YH, Kuo CH, Lin YC, Hung CH. Allergic rhinitis as key factor for the development of gastroesophageal reflux disease in children. *J Microbiol Immunol Infection* 2021;54(6):1167-74. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.08.008.
12. Yourkavitch J, Zadrozny S, Flax VL. Reflux incidence among exclusively breast milk fed infants: Differences of feeding at breast versus pumped milk. *J Children* 2016;3(4):18. DOI: 10.3390/children3040018.
13. Ye X, Yu F, Zhou J, Zhao C, Wu J, Ni X. Analysis of the gut microbiota in children with gastroesophageal reflux disease using metagenomics and metabolomics. *Front Cellular Infect Microbiol.* 2023;1(12):1-12. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1267192.
14. Ayerbe JIG, Hauser B, Salvatore S. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children: From guidelines to clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(2):107. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.2.107.
15. Sefokleous V, Papadopoulou AM, Giotakis E, Delides A, Kyrodimos E, Maragoudakis P, et al. Pediatric laryngopharyngeal reflux in the last decade: What is new and where to next. *J Clin Med.* 2023;12(4):1436. DOI: 10.3390/jcm12041436.
16. Han YH, Kim GH. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *J Neurogastroenterol Motility* 2016;22(3):351-2. DOI: 10.5056/jnm16093.
17. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(1):1-13. DOI: 10.5223/pghn.2017.20.1.1.
18. Syarif BH, Kadim M. Pedoman tatalaksana regurgitasi dan refluks gastroesofagus, konstipasi fungsional, kolik infantil, diare cair akut. Badan Penerbit IDAI [Internet]. 2023 Sept 09. Available from: <https://www.idai.or.id/publications/buku-idai/pedoman-tatalaksana-regurgitasi-dan->



gastroesophageal-reflux-d-konstipasi-fungsional-kolik-infantil-diare-cair-akut.

19. Fallahi G, Saneian H, Mahdizadeh M, Farahmand F. Children, gastroesophageal reflux and ultrasound. *Acta Medica Iranica* 2007;45(5):355-60.
20. Yoo IH, Joo JY, Yang HR. Usefulness of endoscopic hill grade in evaluating children suspected of having gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motility* 2021;27(2):191-7. DOI: 10.5056/jnm20033.
21. Ioan I, Poussel M, Courtier L, Plevkova J, Poljacek I, Bolser DC, et al. What is chronic cough in children ? *J Physiol.* 2014;5(1):322-6. DOI: 10.3389/fphys.2014.00322.
22. Irwin RS, Ritcher JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):9-14. DOI: 10.1016/s0002-9270(00)01073-x.
23. Durazzo M, Lupi G, Cierchia F, Ferro A, Barutta F, Beccuti G, et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med.* 2020;9(8):1-21. DOI: 10.3390/jcm9082559.
24. Fiore JD, Arko M, Herynk B, Martin R, Hibbs AM. Characterization of cardiorespiratory event following gastroesophageal reflux (GER) in preterm infant. *J Perinatol.* 2010;30(10):683-7. DOI: 10.1038/jp.2010.27.
25. Javier M, Ali MH, Tanveer MS, Tanveer MH. Omeprazole vs lansoprazole in gastroesophageal reflux disease: A systematic literature review. *J Med Res Innovations* 2020;4(2):1-5. DOI: 10.32892/jmri.204.
26. Sherman PM, Hassal E, Neto UF, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in pediatrics populations. *J Clin Rev.* 2009;104(3):1278-95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129.
27. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Gitto E, Salpietro C, Centorrino A, et al. Gastroesophageal reflux and congenital gastrointestinal malformations. *World J Gastroenterol.* 2015;21(28):8508-15. DOI: 10.3748/wjg.v21.i28.8508.
28. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122(6):1268-77. DOI: 10.1542/peds.2008-1900.
29. Vandenplas Y, Hauser B. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;(12):1511-21. DOI: 10.1586/17474124.2015.1093932.
30. Leung AKC, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: An update review. *Drugs in Context* 2019;8(1):1-12. DOI: 10.7573/dic.212591.
31. Pados BF, Devitt ES. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease in infants and nonpharmacologic strategies for symptom management. *Nurs Womens Health* 2020;2(1):1-14. DOI: 10.1016/j.nwh.2020.01.005.
32. Pados BF, Davitt ES. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease in infants and nonpharmacologic strategic for symptoms management. *Nurs Womens Health.*2020;1(3):1-14.
33. Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, Auria ED, Pensabene L, Nosetti L, et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease - can we solve the dilemma in infants. *Nutrient* 2021;13(297):1-17. DOI: 10.3390/nu13020297.
34. Cuzzolin L, Locci C, Chicconi E, Antonucci. Clinical use of gastric antisecretory drugs in pediatric patient with gastroesophageal reflux disease: A narrative review. *Translat Pediatr.* 2023;12(2):260-70. DOI: 10.21037/tp-22-401.
35. Sajjadian N, Akhavan Z, Taheri PA, Shariat M. A new therapeutic strategy for gastroesophageal reflux disease resistant to conservative therapy and monotherapy in preterm neonates: A clinical trial. *J Pediatr Neonatal Individualized Med.* 2019;8(1):1-8. DOI: 10.7363/080125.
36. Gonzalez SMF, Alvarez AM, Boga AS. Proton pump inhibitors in pediatric gastroesophageal reflux disease: A systematic review of randomized controlled trials. *J Children.* 2024;11(3):296-8. DOI: 10.3390/children11030296.
37. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* 2018;103(1):78-82. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314026.
38. Shahnaz F, Wicaksono YS, Rahman HA. Pediatrics gastroesophageal reflux disease (GERD): A literature review. *Arch Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;2(2):46-60. DOI: 10.58427/apghn.2.2.2023.46-60.
39. Raisanen L, Vijakainen H, Kolho KL. Exposure to proton pump inhibitors is associated with the development of pediatric autoimmune disease. *Front Pediatr.* 2023;11(1):1-7. DOI: 10.3389/fped.2023.1157547.
40. Hegar B. Pendekatan tata laksana regurgitasi dan gastro-esofageal reflux. *Sari Pediatri.*2022;24(1):62.
41. Sanchez JB, Jadcherla SR. Gastroesophageal reflux disease in neonates: Fact and figures. *J Neonatol Rev.* 2021;22(2):104-17. DOI: 10.1542/neo.22-2-e104.
42. Sulbahri RN, Salwan H, Indra RM, Astuti SK. Effectiveness of ranitidine compared with omeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J RSMH Palembang.* 2020;1(1):1-7. DOI: 10.37275/jrp.v1i1.1.