

Review: Refluks Gastroesofageal pada Bayi Prematur

Putri M. T. Marsubrin,* Kamajaya Mulyana, Rosalina D. Roeslani

Divisi Perinatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Refluks gastroesofageal merupakan fenomena fisiologis pada bayi prematur yang dapat menjadi penyakit jika terjadi komplikasi seperti esofagitis, kesulitan minum, kegagalan penambahan berat badan, gangguan tidur, gangguan pernapasan, pendarahan saluran cerna, atau apnea. Prevalensi refluks gastroesofageal 22% lebih tinggi pada bayi prematur. Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan penilaian klinis. Refluks gastroesofageal menjadi sebuah fenomena klinis penting di *neonatal intensive care unit* (NICU) akibat memanjangnya lama rawat di rumah sakit dan naiknya biaya perawatan. Tata laksana non-medikamentosa merupakan terapi lini pertama pada bayi dengan refluks gastroesofageal fisiologis dan penyakit refluks gastroesofageal tanpa komplikasi. Tatalaksana non-medikamentosa mencakup posisi tubuh dengan *left lateral positioning* (LLP) atau pronasi, strategi pemberian minum lebih sering dengan volume lebih sedikit, *thickened feeding*, pemilihan *extensively-hydrolyzed formula*, *transpyloric feedings*, dan penurunan *feeding flow rates*. Tata laksana medikamentosa bayi dengan penyakit refluks gastroesofageal dipertimbangkan saat penanganan konservatif tidak berhasil. Dalam beberapa tahun terakhir terdapat penggunaan luas obat-obatan anti-refluks empiris pada bayi, termasuk bayi prematur. Obat-obatan anti-refluks meliputi *acid-buffering agents*, *Histamine-2 (H2) receptor blockers*, *proton pump inhibitors* (PPIs), agen prokinetik, dan baklofen. Belum banyak penelitian yang mendukung penggunaan terapi medikamentosa pada bayi prematur dengan refluks gastroesofageal. Pendekatan yang cermat untuk menilai risiko dan manfaat untuk setiap obat harus dipertimbangkan sebelum memulai pengobatan.

Kata kunci: refluks gastroesofageal, bayi prematur, neonatus

Review: Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants

Abstract

Gastroesophageal reflux which is a physiological phenomenon in preterm infants can become a disease when causing complications such as esophagitis, feeding difficulties, failure to gain weight, sleep disturbances, respiratory problems, gastrointestinal bleeding, or apnea. The prevalence of gastroesophageal reflux is 22% higher in preterm infants. Diagnosis is generally made by clinical judgment. Gastroesophageal reflux is an important phenomenon in the neonatal intensive care unit (NICU) due to the length of stay in hospital and high cost of care. Non-medical management is the first-line therapy in infants with physiological gastroesophageal reflux and uncomplicated gastroesophageal reflux disease. Non-medical management includes left lateral positioning (LLP) or pronation, more frequent with less volume feeding, thickened feeding, selecting extensively-hydrolyzed formulas, transpyloric feedings, and decreasing the feeding flow rates. Medical management of infants with gastroesophageal reflux disease is considered when conservative treatment is unsuccessful. There has been widespread use of empirical anti-reflux drugs in infants, including in preterm infants. Anti-reflux drugs include acid-buffering agents, Histamine-2 (H2) receptor blockers, proton pump inhibitors (PPIs), prokinetic agents, and baclofen. There are few studies that support the use of medical therapy in preterm infants with gastroesophageal reflux. Careful approach for each drug must be considered before starting the treatment.

Keywords: gastroesophageal reflux, reflux, preterm infants; neonates

*PMTM:Penulis Koresponden; E-mail:putristanita2806@yahoo.com

Pendahuluan

Refluks gastroesofageal didefinisikan sebagai aliran balik isi lambung secara pasif ke esofagus dengan atau tanpa regurgitasi atau muntah.¹ Refluks gastroesofageal merupakan fenomena yang sering terjadi pada bayi ($\pm 50\%$), khususnya bayi prematur.²⁻⁴ Prevalensi refluks gastroesofageal 22% lebih tinggi pada bayi prematur.⁵ Kejadian refluks gastroesofageal fisiologis yang normal pada bayi dapat dibedakan dari penyakit refluks gastroesofageal patologis, yang disertai dengan gejala yang mengganggu atau komplikasi terkait refluks gastroesofageal.^{2,6,7} Refluks dapat menjadi patologis dan menimbulkan penyakit saat pajanan esofagus terhadap isi lambung yang asam maupun tidak menyebabkan komplikasi seperti esofagitis, kesulitan minum, kegagalan penambahan berat badan, gangguan tidur, gangguan pernapasan, pendarahan saluran cerna, atau apnea.^{4,5} Bayi prematur, bayi risiko tinggi, dan bayi dengan gangguan *neuro-aero-digestive* memiliki risiko tinggi mengalami refluks gastroesofageal patologis.⁷ Bayi prematur yang terdiagnosis menderita penyakit refluks gastroesofageal merupakan fenomena klinis penting di NICU karena memiliki hari perawatan di rumah sakit yang lebih lama dan biaya perawatan yang lebih tinggi dibandingkan bayi tanpa penyakit refluks gastroesofageal.^{2,8}

Patofisiologi

Lower esophageal sphincter (LES) adalah pembatas antara lambung dan esofagus yang dibentuk oleh *crura diafragmatica* yang melingkari dan menunjang esofagus. Komponen utama penghalang anti-refluks adalah LES, *crura diafragmatica*, dan ligamen *phrenoesophageal*. Inervasi saraf motorik saluran pencernaan berkembang secara gradual seiring bertambahnya usia

gestasi. Respons motorik esofageal terhadap stimulasi intraluminal oleh isi lambung mulai jelas setelah usia gestasi 33 minggu.⁵⁻⁷

Terjadinya refluks gastroesofageal pada bayi prematur disebabkan oleh berbagai faktor terkait imaturitas organ. Berbagai mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya refluks gastroesofageal pada bayi prematur di antaranya: bayi prematur memiliki tonus LES yang lemah (<5 mmHg), *transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESR), waktu pengosongan lambung yang lambat, kapasitas lambung yang kecil, jumlah udara yang tertelan, esofagus pendek dan sempit serta motilitas non-peristaltik. Faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap rendahnya klirens refluks dari esofagus.^{5,6}

Mekanisme primer refluks gastroesofageal pada bayi prematur adalah TLESR yang menurunkan tekanan LES hingga setara atau di bawah tekanan intragastrik.^{2,6,9} Pada bayi prematur, *suction* orofaringeal, *percussive chest therapy*, pemakaian kafein dan agen betamimetik dapat memicu relaksasi LES.¹⁰ Relaksasi LES terjadi melalui batang otak, dengan jalur aferen dan vagal untuk melepaskan *nitric oxide* (NO).⁵ Mekanisme TLESR tidak berkaitan dengan proses menelan.² Refluks gastroesofageal merupakan fenomena normal pada bayi prematur yang dicetuskan oleh asupan diet cair dan posisi tubuh terkait usia.^{2,6} *Gastric tube* yang melalui *esophageal sphincter* meningkatkan frekuensi refluks gastroesofageal akibat penutupan LES yang terganggu.

Posisi tubuh memengaruhi TLESR dan refluks gastroesofageal pada bayi prematur. Bayi dengan posisi tubuh miring ke sisi kanan (*right lateral positioning*/RLP) setelah minum meningkatkan episode TLESR dan refluks bila dibandingkan dengan posisi tubuh miring ke sisi kiri (LLP). Posisi pronasi menurunkan episode refluks gastroesofageal dibandingkan dengan posisi supinasi.

Mekanisme pertahanan esofagus dan jalan napas meliputi refleksi peristaltik esofagus sebagai respons atas distensi esofagus bagian bawah akibat kembalinya isi lambung dengan penutupan *upper esophageal sphincter* (UES) untuk mencegah kembalinya isi lambung mencapai faring. Bila isi lambung mencapai esofagus bagian atas, UES akan membuka sehingga konten isi lambung dapat mencapai faring dan menyebabkan bayi menghasilkan banyak liur atau muntah.²

Faktor-faktor seperti tangisan berlebihan dan peningkatan tekanan intra-abdominal akibat mengejan, batuk, atau duduk dengan posisi yang memberikan tekanan kepada abdomen dikaitkan dengan refluks gastroesofageal dan penyakit refluks gastroesofageal.^{5,6} Faktor-faktor yang memengaruhi pengosongan lambung di antaranya: komposisi, volume, osmolalitas, dan densitas kalori dari asupan bayi. Komponen refluks gastroesofageal mempengaruhi tingkat kerusakan mukosa esofagus. Saat kembalinya isi lambung ke esofagus, enzim proteolitik dalam isi lambung berpotensi menyebabkan cedera ireversibel epitel skuamosa esofagus.⁵

Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang dikaitkan dengan refluks gastroesofageal di antaranya: intoleransi minum, hematemesis, gangguan pertumbuhan, apnea, desaturasi oksigen, bradikardia, perburukan penyakit paru, dan perilaku tidak spesifik seperti meringis, tubuh melengkung ke belakang, iritabilitas, bayi menolak minum.^{2,3,9,11,12} Muntah kehijauan, pendarahan saluran cerna, diare, konstipasi, demam, letargis, distensi abdomen, hepatosplenomegali, atau darah pada feses mengarah pada diagnosis selain refluks gastroesofageal.⁹ Bayi prematur memiliki respons laringeal hiperreaktif terhadap stimulasi kemoreseptor yang menjadi faktor

presipitasi terjadinya apnea, bradikardia, dan desaturasi oksigen.² Proses menelan yang terjadi bersamaan dengan inspirasi sering didapatkan pada bayi prematur. Hal ini meningkatkan risiko *feed-related apnea*, bradikardia, desaturasi oksigen, dan aspirasi. Kejadian apnea yang diinduksi oleh instilasi cairan pada faring bayi prematur. Percobaan lain pada hewan menunjukkan stimulasi oleh cairan pada mukosa laring menghambat pola pernapasan normal. Bukti yang terkumpul tidak mendukung refluks gastroesofageal sebagai pencetus *apnea of prematurity* patologis, walaupun pada beberapa kasus terdapat hubungan sebab akibat.^{8,9}

Diagnosis

Umumnya diagnosis ditegakkan berdasarkan penilaian klinisi terhadap gejala yang dicurigai berkaitan dengan refluks gastroesofageal. Pemeriksaan invasif untuk mendeteksi refluks gastroesofageal umumnya tidak dilakukan pada kebanyakan kasus.⁹ Beberapa metode dapat digunakan untuk mendiagnosis refluks gastroesofageal pada populasi bayi prematur, di antaranya: fluoroskopi dengan menggunakan kontras, pH-metri, dan *multichannel intraesophageal impedance* (MII) *monitoring*. Fluoroskopi dengan menggunakan kontras dapat menunjukkan episode kembalinya isi lambung, namun tidak dapat menunjukkan signifikansi refluks gastroesofageal secara klinis. Untuk mendiagnosis refluks gastroesofageal pada anak dan dewasa pada umumnya dilakukan pemeriksaan pH-metri pada esofagus bagian bawah. Keberadaan isi lambung yang kembali ke esofagus ditandai dengan periode asam sementara pada esofagus bagian bawah. Pengukuran pH esofagus tidak dianjurkan untuk mendiagnosis refluks gastroesofageal pada bayi prematur. Hal ini diakibatkan pH lambung umumnya <4 karena frekuensi minum susu yang tinggi dan pH dasar yang lebih tinggi. Pengukuran

lainnya adalah pepsin dalam saliva dan pH sekret orofaring. Metode paling akurat untuk mendeteksi refluks gastroesofageal saat ini adalah pemantauan MII, yang seringkali dikombinasikan dengan pengukuran pH secara simultan. Pergerakan cairan, zat padat, dan udara dalam esofagus dapat dideteksi oleh MII dengan mengukur perubahan pada impedansi listrik di antara beberapa elektroda sepanjang kateter esofagus. Pemeriksaan yang dianjurkan untuk mendiagnosis refluks gastroesofageal pada bayi prematur adalah MII yang dikombinasikan dengan sensor pH untuk menilai apakah refluks gastroesofageal bersifat asam (pH <4), sedikit asam (pH 4-6,9), atau alkalis (pH ≥7).^{2,4}

Tatalaksana

Tatalaksana non-medikamentosa empiris dengan intervensi minimal merupakan terapi lini pertama pada bayi dengan refluks gastroesofageal fisiologis dan penyakit refluks gastroesofageal tanpa komplikasi.^{4,5,13} Penanganan bayi dengan gangguan refluks mengutamakan edukasi dan dukungan bagi orang tua. Edukasi meliputi posisi tubuh dan teknik memberi minum bayi.⁵ Pemantauan dan penilaian ulang gejala selama 2 minggu direkomendasikan untuk setiap terapi non-medikamentosa sebelum mempertimbangkan alternatif terapi lainnya.¹⁰

Non-Medikamentosa

Posisi Tubuh

Posisi tubuh diterapkan sebagai manajemen konservatif pada bayi dengan sugestif refluks gastroesofageal.² Idealnya, bayi dengan penyakit refluks gastroesofageal tidak ditempatkan dalam posisi yang meningkatkan tekanan abdominal.⁵ Posisi *head-up angle* adalah

manajemen awal yang umum dilakukan. Posisi *car seat* memperburuk kejadian refluks gastroesofageal pada bayi cukup bulan karena diduga meningkatkan tekanan abdominal. Posisi tubuh LLP atau pronasi secara signifikan menurunkan episode TLESR dan refluks gastroesofageal.^{2,5} Penurunan episode refluks gastroesofageal pada LLP teruji dengan pemeriksaan pH-MII.¹⁰

Penelitian Vandeplass *et al.*¹⁴ menunjukkan penurunan parameter dan gejala refluks, serta penggunaan obat-obatan anti-asam yang signifikan pada bayi yang diposisikan supinasi 40° dengan menggunakan tempat tidur anti-refluks yang dibuat khusus. Membuat bayi bersendawa beberapa kali setelah minum dapat menurunkan refluks gastroesofageal. Posisi miring dan pronasi meningkatkan risiko *sudden infant death syndrome* (SIDS). Posisi pronasi tidak direkomendasikan untuk bayi usia <12 bulan.⁵ Bayi prematur dalam posisi pronasi memerlukan pemantauan kardiorespiratorik dan saturasi oksigen.¹⁵

American Academy of Pediatrics dan *the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (NASPGHAN) merekomendasikan bayi dengan refluks gastroesofageal tidur dengan posisi supinasi. Elevasi kepala saat bayi dalam posisi supinasi tidak direkomendasikan karena dapat menyebabkan posisi yang mengganggu pernapasan.² Posisi tidur supinasi direkomendasikan bagi bayi prematur dengan refluks gastroesofageal mendekati waktu bayi dipulangkan.⁹ Pendekatan tidur yang aman, termasuk di antaranya posisi supinasi pada permukaan yang datar dan keras serta menghindari perangkat untuk mempertahankan elevasi kepala bayi pada tempat tidur, harus diedukasi kepada orang tua pada saat bayi dipulangkan.^{2,5,10}

Strategi Pemberian Minum

Frekuensi minum (setiap 2, 3, atau 4 jam) dan modalitas minum memengaruhi karakteristik refluks gastroesofageal.¹³ Refluks gastroesofageal yang disebabkan karena peningkatan tekanan intragastrik dapat diperbaiki dengan pemberian minum yang lebih sering dengan volume yang lebih sedikit.²

Salah satu strategi pemberian minum untuk bayi dengan refluks gastroesofageal atau penyakit refluks gastroesofageal adalah dengan mengentalkan minum (*thickened feeding*) menggunakan agen pengental seperti *xanthan gum*, *starch*, *carob bean gum* (*St. John's bread*), *carob-seed flour* atau sereal nasi.^{2,5}

Penggunaan *xanthan gum* pada bayi prematur tidak disarankan karena berkaitan dengan terjadinya enterokolitis nekrotikans awitan lambat. Paparan esofagus bagian bawah terhadap asam lambung lebih sedikit pada pemberian formula yang dikentalkan.² Pada bayi cukup bulan, *thickened formula* menurunkan frekuensi dan jumlah regurgitasi, ditunjukkan dengan penurunan episode refluks non-asam (pH >4) dan penurunan rerata tinggi refluks pada esofagus. Namun hal ini tidak diikuti oleh penurunan refluks gastroesofageal yang bersifat asam.

Pengentalan dengan sereal nasi meningkatkan viskositas minum, juga meningkatkan tingkat keasaman dari isi lambung. Sereal nasi kering (½ hingga 1 sendok makan per 1 ons formula) merupakan pengental yang umumnya mudah dicerna namun meningkatkan densitas kalori dari formula dan dapat menyebabkan konstipasi.¹⁶ Pemilihan sereal dengan bahan dasar gandum lebih disarankan untuk menghindari paparan arsenik di nasi.⁹ Batuk berpotensi terjadi lebih sering setelah pemberian *thickened feeding*.¹⁶ Pemberian *thickened feeding* dapat menimbulkan masalah pada bayi prematur

dengan kelemahan motorik oral atau pada penggunaan selang makan.⁹

Protein dalam bentuk *extensively-hydrolyzed protein formula* (eHPF) menurunkan waktu transit gastrointestinal dan mengurangi gejala refluks gastroesofageal simptomatik pada bayi cukup bulan.² Penggunaan eHPF pada bayi prematur menurunkan episode refluks gastroesofageal dan indeks refluks pada pemeriksaan pH/MII.¹⁷ Pemberian eHPF diindikasikan pada bayi yang tidak respons terhadap terapi konvensional penyakit refluks gastroesofageal.¹⁰ Penelitian Corvaglia *et al.*¹⁷ menunjukkan pemberian eHPF secara signifikan menurunkan angka kejadian refluks gastroesofageal (p=0.036) dan indeks refluks (p=0.044) dibandingkan dengan pemberian *standard preterm formula* (SPF). Lakukan pendekatan bertahap dalam pemilihan formula. *Extensively-hydrolyzed protein formula* dapat diberikan terlebih dahulu, kemudian dievaluasi. Bila perbaikan gejala tidak adekuat, *amino acid-based formula* dapat dipertimbangkan. Panduan dari NASPGHAN merekomendasikan waktu ideal di antara pergantian formula selama 2 minggu.^{5,10}

Fortifikasi air susu ibu (ASI) dapat menyebabkan intoleransi minum akibat peningkatan osmolalitas lebih tinggi dari yang diharapkan. Osmolalitas minum yang tinggi berkaitan dengan perburukan kejadian refluks gastroesofageal. Penggunaan *Human Milk Fortifiers* (HMFs) meningkatkan indeks dan kejadian refluks gastroesofageal non-asam.^{13,18}

Pada bayi dengan refluks gastroesofageal berat yang refrakter dengan terapi non-medikamentosa dan medikamentosa, pemberian minum umumnya dilakukan dengan metode *transpyloric feedings*. Inisiasi *transpyloric feedings* dengan ASI menurunkan kejadian apnea dan bradikardia. Pemberian minum *nasoduodenal* dan *nasojejunal* pada bayi prematur menurunkan

insidens refluks gastroesofageal dengan cara menurunkan volume lambung.¹⁰ Penurunan *feeding flow rates* (mL/menit) menghasilkan durasi minum yang panjang dan menurunkan kejadian total refluks gastroesofageal, khususnya refluks gastroesofageal dengan predominansi non-asam.¹³ Komplikasi yang dapat terjadi di antaranya: refluks persisten, malposisi, dan perforasi intestinal.¹⁰

Non Nutritive Sucking (NNS) dengan penggunaan dot meningkatkan maturasi refleksi isap, mempercepat pencapaian minum penuh, menurunkan waktu transit intestinal dan mendukung peningkatan berat badan. Pada NNS terjadi peningkatan jumlah proses menelan. Proses menelan berkaitan dengan relaksasi LES yang dapat mengeksaserbasi refluks gastroesofageal. Pada saat yang bersamaan, proses menelan juga mendorong klirens refluks esofagus. Waktu pengosongan lambung yang lebih cepat dan penurunan refluks gastroesofageal pada bayi dengan NNS. Penggunaan NNS tidak meningkatkan kejadian refluks gastroesofageal.¹⁹

Medikamentosa

Tidak ada bukti yang mendukung keterlambatan pengosongan lambung sebagai mekanisme yang mendasari kejadian refluks gastroesofageal pada bayi prematur. Tata laksana medikamentosa refluks gastroesofageal dengan menggunakan agen yang menurunkan keasaman lambung atau meningkatkan motilitas gastrointestinal tidak terbukti menurunkan risiko apnea atau bradikardia pada bayi prematur.² Pengobatan untuk menangani penyakit refluks gastroesofageal pada bayi di antaranya: *acid-buffering agents*, pelindung permukaan mukosa, agen anti-sekretorik, dan agen prokinetik. Pemberian obat-obatan pada bayi dengan penyakit refluks gastroesofageal dipertimbangkan saat penanganan konservatif tidak berhasil. Dalam beberapa

tahun terakhir terdapat penggunaan luas obat-obatan anti-refluks empiris pada bayi, termasuk bayi prematur. Beberapa bukti menyatakan obat-obatan anti-refluks tidak memiliki efek samping yang serius. Secara khusus, agen prokinetik dapat dikaitkan dengan efek anti-piramidal, sedangkan agen anti-sekretorik dikaitkan dengan peningkatan insiden infeksi. Pendekatan yang cermat untuk menilai risiko dan manfaat untuk setiap obat harus dipertimbangkan sebelum memulai pengobatan.¹⁰

Acid-Buffering Agents

Antasida secara langsung menetralkan asam lambung dan dapat membatasi paparan asam lambung terhadap esofagus selama kejadian refluks. Obat ini umumnya mengandung magnesium dan aluminium hidroksida atau kalsium karbonat. Efek samping terkait kandungan aluminium dapat mengakibatkan kelainan seperti: toksisitas, osteopenia, neurotoksisitas, dan anemia. Antasida dengan kandungan aluminium dan kalsium dapat menyebabkan konstipasi. Produk yang mengandung magnesium dapat menginduksi terjadinya diare.¹ Tidak cukup penelitian yang mendukung penggunaan antasida pada bayi prematur.¹⁸

Pelindung Permukaan Mukosa

Sukralfat merupakan formula berbasis *alginate*, terdiri dari sukrosa, sulfat, dan aluminium, yang akan membentuk gel dengan asam. Preparat pelindung permukaan mukosa umumnya memiliki kombinasi natrium alginat dan natrium bikarbonat, yang bekerja sama untuk melapisi mukosa. Secara spesifik, natrium alginat akan membentuk gel dengan keberadaan asam lambung, sedangkan natrium bikarbonat terkonversi menjadi buih berbasis karbon dioksida. Terdapat bukti bahwa natrium alginat dan natrium bikarbonat dapat mengurangi

refluks asam dan berkontribusi menurunkan kejadian muntah.⁵ Pada bayi besar dan anak, formula yang mengandung alginat dapat mengurangi gejala refluks gastroesofageal. Pada bayi prematur preparat natrium alginat menurunkan episode refluks gastroesofageal asam dan regurgitasi sehingga menurunkan total paparan asam esofagus.² Formulasi alginat dikaitkan dengan pembentukan *bezoar* dan toksisitas aluminium pada bayi. Penggunaan obat-obatan ini kurang sesuai pada populasi neonatus.⁵

Histamine-2 Receptor Blockers

Histamine-2 (H2) receptor blockers (ranitidin, famotidin, simetidin, nizatidin) bersaing dengan histamin untuk menempati reseptor H₂ pada sel parietal lambung untuk mengurangi sekresi asam hidroklorat dan meningkatkan pH intragastrik. Bayi yang telah terdiagnosis klinis menderita penyakit refluks gastroesofageal asam sering diberikan H₂ *receptor blockers*.^{2,10} Terdapat beberapa laporan yang mendukung efektivitas H₂ *receptor blockers* pada anak dan bayi yang mengalami esofagitis akibat refluks gastroesofageal. Ranitidin merupakan H₂ *receptor blocker* yang paling umum digunakan di NICU. Penyesuaian dosis diperlukan pada penurunan fungsi ginjal. Ranitidindosis rendah (0,5 mg/kg, 2 kali sehari) dipakai untuk mempertahankan pH lambung >4 pada bayi prematur, sedangkan pada bayi cukup bulan dosis yang diperlukan lebih tinggi (1,5 mg/kg, 3 kali sehari).¹⁰ Penggunaan H₂ *receptor blockers* pada bayi prematur masih kontroversial. Belum cukup bukti mengenai efikasi H₂ *receptor blockers* terhadap bayi prematur yang mengalami refluks gastroesofageal. Penggunaan obat-obatan golongan ini pada bayi prematur diduga menyebabkan perubahan mikrobiota usus, peningkatan insiden enterokolitis nekrotikan, sepsis awitan lambat, iritabilitas, abnormalitas fungsi hati, gangguan fungsi

leukosit, pneumonia komuniti, bakteremia dan kematian. Simetidin dikaitkan dengan kejadian ginekomastia infantil.^{2-4,8,10}

Proton Pump Inhibitors

Obat dari golongan PPIs seperti omeprazol dan lansoprazol menghambat tahap akhir sekresi asam lambung, menghasilkan penurunan tingkat keasaman yang lebih bertahan lama.¹¹ Beberapa penelitian mendemonstrasikan efikasi PPIs sebagai terapi esofagitis erosif pada bayi. Efektivitas PPIs dalam mengurangi gejala refluks gastroesofageal pada bayi masih belum jelas. Walaupun terdapat bukti yang menyatakan bahwa pemberian PPIs secara konsisten mempertahankan pH lambung >4 pada bayi prematur, obat golongan ini tidak efektif memperbaiki gejala klinis refluks gastroesofageal. Pemberian PPIs pada anak yang lebih tua berhubungan dengan peningkatan risiko bakteri tumbuh lampau dalam lambung, gastroenteritis, dan pneumonia komuniti. Bayi yang dirawat di NICU memiliki peningkatan risiko enam kali lipat untuk terjadinya enterokolitis nekrotikan. Obat-obatan golongan PPIs lebih jarang diberikan dibandingkan dengan H₂ *receptor blockers* walau memiliki indikasi yang sama. Penggunaan obat-obatan golongan ini sebaiknya dikhususkan pada bayi dengan gejala berat dan idealnya dibatasi hanya selama dua minggu.^{2,10}

Agen Prokinetik

Agen prokinetik di antaranya: metoklopramid, domperidon, dan eritromisin. Agen prokinetik umum digunakan pada bayi yang lebih besar untuk menurunkan gejala dari refluks gastroesofageal. Obat-obatan ini memperbaiki pengosongan lambung, menurunkan regurgitasi, dan meningkatkan tonus LES. Agen prokinetik tidak mengurangi gejala refluks gastroesofageal pada bayi

prematur dan berpotensi menimbulkan efek samping, diantaranya: meningkatkan risiko terjadinya *infantile pyloric stenosis* (eritromisin), *cardiac arrhythmia* (eritromisin), dan efek samping neurologis (domperidon dan metoklopramid).² Potensi efek samping dari penggunaan agen prokinetik lebih besar daripada manfaatnya.¹⁰

Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolid yang memiliki efek prokinetik melalui rangsangan reseptor motilin dan induksi fase III *migratory motor complex* (MMC), untuk perpindahan isi lambung ke usus halus. Eritromisin memiliki efek pada motilitas esofagus pada dosis tinggi (50 mg/kg/hari, terbagi dalam 4 kali pemberian). Imaturitas saluran pencernaan pada bayi prematur menurunkan efektivitas obat. Efek samping eritromisin yang dapat terjadi adalah peningkatan risiko *infantile hyperthropic pyloric stenosis*, terutama pada penggunaan dalam dua minggu setelah kelahiran. Belum banyak bukti untuk mendukung penggunaan eritromisin pada bayi prematur.^{10,12} Penelitian meta-analisis dengan randomisasi menunjukkan penggunaan eritromisin sebagai agen prokinetik tidak bermanfaat.⁹

Metoklopramid merupakan agonis dopamin yang dapat memperbaiki peristaltik, pengosongan lambung, dan tonus LES pada bayi. Obat ini sudah banyak digunakan untuk terapi refluks gastroesofageal pada bayi dan anak, walau efikasinya belum banyak terbukti. *Tardive dyskinesia* merupakan efek samping non-reversibel dari obat ini. Penggunaan pada bayi perlu perhatian dan pengawasan sangat ketat terhadap munculnya efek samping.¹⁰ Sebuah penelitian pada bayi prematur menunjukkan kombinasi metoklopramid dan ranitidin dapat meningkatkan episode bradikardia terkait refluks gastroesofageal.⁹

Domperidon, merupakan *peripheral dopamine D2-receptor antagonist*, meningkatkan motilitas esofagus dan

pengosongan lambung. Ulasan sistematik menunjukkan domperidon memperbaiki gejala dan frekuensi refluks gastroesofageal, namun tidak memperbaiki indeks refluks dibandingkan dengan plasebo.¹ Penggunaan domperidon dikaitkan dengan gejala ekstrapiramidal. Sistem saraf dan sawar darah otak yang belum matur menyebabkan bayi memiliki risiko toksisitas tinggi.⁵ Efek pemberian domperidon pada perbaikan gejala refluks gastroesofageal dan efek sampingnya masih belum jelas.¹⁰

Betanekol meningkatkan aktivitas kolinergik muskarinik sehingga meningkatkan tonus LES, amplitudo dan kecepatan peristaltik esofagus.^{1,20} Efek kolinergiknya menyebabkan hipersalivasi dan hipersekresi bronkial, dapat menginduksi bronkospasme.¹

Baklofen merupakan golongan *gamma-aminobutyric acid B receptor agonist* yang menghambat kejadian TLESR dan meningkatkan kecepatan pengosongan lambung. Efek samping yang umum terjadi adalah rasa kantuk dan penurunan ambang kejang. Belum ada penelitian mengenai keamanan penggunaan baklofen pada bayi dengan penyakit refluks gastroesofageal.^{9,10}

Kesimpulan

Refluks gastroesofageal didefinisikan sebagai aliran balik isi lambung secara pasif ke esofagus dengan atau tanpa regurgitasi atau muntah. Sebuah refluks menjadi patologis saat pajanan esofagus oleh isi lambung yang asam maupun non-asam menyebabkan berbagai. Tatalaksana non-medikamentosa empiris dengan intervensi minimal merupakan terapi lini pertama pada bayi dengan refluks gastroesofageal fisiologis dan penyakit refluks gastroesofageal tanpa komplikasi. Tatalaksana medikamentosa pada bayi dengan penyakit refluks gastroesofageal dipertimbangkan saat penanganan konservatif tidak berhasil.

Pendekatan yang cermat untuk menilai risiko dan manfaat untuk setiap obat harus dipertimbangkan sebelum memulai pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: When and how to treat. *Pediatr Drugs*. 2013;15:19–27.
2. Eichenwald EC. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2018;142(1). pii: e20181061
3. Long HA, Solski L, Rebuck JA, Bridgeman C. Infantile gastroesophageal reflux: Adherence to treatment guidelines in the hospital setting. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(1):41–7.
4. Rostas SE, McPherson C. Acid suppression for gastroesophageal reflux disease in infants. *Neonatal Netw*. 2018;37(1):33–41.
5. Candela NM, Lightdale JR. Therapies for gastroesophageal reflux. In: Benitz WE, Smith PB, editors. *Infectious Disease and Pharmacology: Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.227-40.
6. Huang R, Forbes D, Davies M. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003211.
7. El-Mahdy MA, Mansoor FA, Jadcherla SR. Pharmacological management of gastroesophageal reflux disease in infants: current opinions. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:112–7.
8. Lenfestey MW, Neu J. Gastrointestinal development: Implications for management of preterm and term infants. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:773–91.
9. Park JK. Epidemiology, pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma [Internet]. *UpToDate*. 2020 . Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-clinical-features-and-diagnosis-of-meningioma#H1>, diunduh 1 Mei 2020.
10. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk, Maartje Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, Gupta S, *et al*. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–54.
11. Azizollahi HR, Rafeey M. Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants. *Korean J Pediatr*. 2016;59:226–30.
12. Ballengee CR, Davalian F, Conaway MR, Sauer CG, Kaufman DA. Erythromycin and reflux events in premature neonates: A randomized clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:720–5.
13. Corvaglia L, Martini S, Aceti A, Arcuri S, Rossini R, Faldella G. Nonpharmacological management of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-5
14. Vandenplas Y, De Schepper J, Verheyden S, Devreker T, Franckx J, Peelman M, *et al*. A preliminary report on the efficacy of the Multicare AR-Bed in 3-week-3-month-old infants on regurgitation, associated symptoms and acid reflux. *Arch Dis Child*. 2010;95:26–30.
15. Picheansathian W, Woragidpoonpol P. Positioning of preterm infants for optimal physiological development: a systematic review. *JB Libr Syst Rev*. 2007;7:224–59.
16. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics*. 2003;111:e355-9.
17. Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, Galletti S, Faldella G. Extensively hydrolyzed protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89:453–5.
18. Dermyshe E, Mackie C, Kigozi P, Schoonakker B, Dorling J. Antacid therapy for gastroesophageal reflux in preterm infants: a systematic review. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2:e000287
19. Corvaglia L, Martini S, Corrado MF, Mariani E, Legnani E, Bosi I, *et al*. Does the use of pacifier affect gastro-esophageal reflux in preterm infants? *J Pediatr*. 2016;172:205–8.
20. Cohen S, Bueno De Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:200–8.