

HUBUNGAN ANTARA BERAT LAHIR DENGAN REFLUKS GASTROESOFAGUS PADA BAYI USIA 0–1 TAHUN

Hamzah Haryo Prakoso,¹ Evi Rokhayati,² Dwi Hidayah²

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Hamzah Haryo Prakoso

Email Korespondensi:

hamzah131099@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 4 Agustus 2021
Selesai revisi: 31 Oktober
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.426

Pendahuluan: Bayi berat lahir rendah merupakan populasi yang berisiko mengalami refluks gastroesofagus dan komplikasinya karena sistem pencernaan yang belum sempurna. Namun, hubungan tersebut masih bersifat kontroversial. Keterbaruan penelitian ini adalah tidak ada penelitian serupa yang dilakukan di Kota Surakarta dan belum banyak yang menggunakan populasi dengan rentang usia 0–1 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara berat lahir dengan refluks gastroesofagus pada bayi usia 0–1 tahun.

Metode: Penelitian kasus kontrol pada bayi usia 0–1 tahun yang dibawa ke Puskesmas Ngoresan, Surakarta. Sampel diperoleh dengan metode *purposive sampling* pada bulan April–Mei 2021 dengan instrumen penelitian berupa kuesioner karakteristik bayi dan *infant-gastroesophageal reflux questionnaire*.

Hasil: Didapatkan 60 sampel yang terbagi menjadi kelompok kasus dan kontrol dengan perbandingan 1:1. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara berat lahir dengan refluks gastroesofagus ($p = 0,612$).

Pembahasan: Penelitian yang dilakukan di Semarang dan Italia menyatakan tidak terdapat hubungan antara berat lahir dengan refluks gastroesofagus. Hubungan tersebut lebih terlihat pada kasus bayi dengan berat lahir <1.500 gram dan riwayat faktor penyakit atau gangguan lain seperti displasia bronkopulmoner atau penyakit paru kronik.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara berat lahir dengan refluks gastroesofagus pada bayi usia 0–1 tahun.

Kata Kunci: bayi, berat lahir, penyakit refluks gastroesofagus, refluks gastroesofagus, regurgitasi

GASTROESOPHAGEAL REFLUX RISK IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS AGE 0–1 YEAR

ABSTRACT

Background: Low birth weight babies are population at risk for gastroesophageal reflux and its complications due to physiologic immaturity of digestive system. However, the pathomechanism remains unclear. There is no similar study conducted in Surakarta City and still lack of studies on 0-1 year infants. The aim of this study is to evaluate Gastroesophageal reflux risk in low birth weight infants age 0–1 year.

Method: Case control study on infants aged 0–1 year in Ngrosan Public Health Center, Surakarta. Samples were obtained by purposive sampling method in April–May 2021 with a questionnaire on infant characteristics and the Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire as research instruments.

Results: There were 60 samples divided into case and control groups with a 1:1 ratio. There was no significant relationship between birth weight and gastroesophageal reflux ($p = 0.612$).

Discussion: Research conducted in Semarang and Italy declared no correlation between birth weight and gastroesophageal reflux. The relationship is more visible if infants have a birth weight <1,500 grams and a history of the disease such as bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease.

Conclusion: There is no relationship between birth weight and gastroesophageal reflux in infants aged 0–1 years

Keywords: gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, infant, birth weight, regurgitation

1. PENDAHULUAN

Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) merupakan bayi dengan berat lahir di bawah 2.500 gram terlepas dari usia kehamilan. Kondisi ini merupakan salah satu permasalahan utama kesehatan anak di Indonesia karena memiliki angka mortalitas yang tinggi. Urgensi dari kondisi BBLR yaitu penyebab paling sering kematian neonatus di Indonesia dengan risiko 9,89 kali lebih tinggi dibandingkan neonatus dengan berat lahir normal.^[1,2]

Selama masa pertumbuhan, anak dengan riwayat BBLR juga rentan terhadap beberapa gangguan dan penyakit. Dimulai dari pada saat tepat setelah dilahirkan, masa kanak-kanak, remaja hingga dewasa. Kondisi tersebut meliputi komplikasi selama persalinan, gangguan metabolisme, gangguan pernapasan, gangguan pencernaan, infeksi, gagal tumbuh, gangguan mental, gangguan kecerdasan, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit hati, dan lain-lain.^[3,4]

Salah satu gangguan yang ditemukan pada BBLR yang berkaitan dengan belum sempurnanya sistem pencernaan adalah Refluks

Gastroesofagus (RGE). Kondisi BBLR khususnya yang juga mengalami prematuritas (bayi yang lahir dengan usia kehamilan di bawah 37 minggu), memiliki prevalensi 22% lebih tinggi dan berisiko 2,6 kali mengalami RGE dibanding Bayi Berat Lahir Cukup (BBLC).^[5,6] Definisi dari RGE sendiri merupakan naiknya isi lambung ke esofagus yang ditandai dengan adanya regurgitasi atau muntah. RGE umumnya tidak berbahaya, tetapi perlu diwaspadai karena dapat berkembang menjadi Penyakit Refluks Gastroesofagus (PRGE).^[7,8]

Tanda dari PRGE adalah adanya gejala yang mengganggu, penurunan kualitas hidup, atau timbulnya komplikasi seperti masalah makan dan gagal tumbuh.^[9] Dilaporkan sebanyak 25% BBLR, khususnya yang juga mengalami prematuritas, dipulangkan dari rumah sakit dengan mendapatkan pengobatan PRGE.^[10] BBLR juga merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami RGE, PRGE hingga komplikasinya.^[11]

Hubungan antara BBLR dan RGE sendiri masih bersifat kontroversial di mana beberapa penelitian melaporkan

bahwa BBLR tidak berhubungan dengan RGE.^[12,13] Perlu dilakukan penelitian lainnya dengan lokasi yang berbeda agar dapat diambil kesimpulan yang lebih mewakili populasi. Keterbaruan dari penelitian ini adalah belum banyak penelitian yang menggunakan populasi dengan rentang usia 0–1 tahun dan belum adanya penelitian serupa di Kota Surakarta, khususnya Puskesmas Ngoresan. Oleh karena itu, peneliti tertarik mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan antara refluks gastroesofagus dengan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun.

2. METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan rancangan kasus kontrol. Lokasi yang digunakan pada penelitian adalah Puskesmas Ngoresan Surakarta.

Subjek penelitian yang digunakan adalah bayi usia 0–1 tahun dengan populasi terjangkau berupa bayi usia 0–1 tahun yang dibawa ke Puskesmas Ngoresan Kota Surakarta. Subjek penelitian memiliki kriteria inklusi orang tua atau wali bersedia menjadi responden serta kriteria eksklusi berupa: (1) Data tidak lengkap, (2) Alergi protein susu sapi, (3) Mengonsumsi obat-obatan (*calcium channel blockers*, *methylxanthin*, diazepam, teofilin) dan antibiotik saat neonatus, dan (4) Menderita penyakit (misalnya penyakit kelainan jantung, kelainan saluran cerna, hernia diafragma, gangguan perkembangan neurologis, kelainan kromosom, asma, epilepsi, fibrosis kistik, penyakit paru interstitial, dan hipertrofi adenoid).

Sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* dengan besar sampel 60 responden, yaitu 30 sebagai kelompok kasus dan 30 sebagai kelompok kontrol.

Variabel tergantung yang dipakai yaitu RGE (adanya riwayat regurgitasi 2 minggu terakhir). Sementara variabel bebas adalah berat lahir (berat badan yang diukur tepat setelah kelahiran) yang didefinisikan sebagai BBLR (<2.500 gram) dan BBLC (≥2.500 gram). Analisis data dilakukan secara dua variabel memakai tes *Fisher's Exact*.

Penelitian sudah sudah mendapatkan kelayakan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor: 320/II/HREC/2021.

3. HASIL PENELITIAN

Hasil pengambilan data didapatkan kelompok kasus sebanyak 30 responden yang mengalami RGE dan kelompok kontrol sebanyak 30 responden yang tidak mengalami RGE.

Data selanjutnya diuji dengan analisis dua variabel menggunakan tes *Fisher's Exact* dan didapatkan nilai *phi* (ρ) sebesar 0,612 ($\alpha = 0,05$) (Tabel 1). Artinya, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dan berat lahir.

Berdasarkan karakteristik reponden (Tabel 2), karakteristik usia yang menunjukkan perbedaan distribusi relatif besar. Sementara untuk karakteristik lain, distribusi pada kelompok kasus dan kontrol relatif sama.

Berdasarkan *Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire* (I-GERQ) (Tabel 3), hasil semua kelompok kasus memiliki skor ≤9. Artinya, dinyatakan sebagai suatu kondisi yang fungsional.

Tabel 1. Hubungan Berat Lahir dengan RGE di Puskesmas Ngoresan Kota Surakarta

Berat Lahir	RGE		p
	Ya	Tidak	
<2.500	3	1	,612
≥2.500	27	29	
Total	30	30	

Tabel 2. Karakteristik responden

Karakteristik	Kasus n=30 (%)	Kontrol n=30 (%)
Berat Lahir		
- BBLR	3 (10,0)	1 (3,3)
- BBLC	27 (90,0)	29 (96,7)
Usia		
- ≤2 Bulan	13 (43,3)	2 (6,7)
- 2–4 Bulan	16 (53,3)	11 (36,7)
- >4 Bulan	1 (3,3)	17 (56,7)
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	13 (43,3)	13 (43,3)
- Perempuan	17 (56,7)	17 (56,7)
Bayi prematur		

- Ya	6 (20,0)	4 (13,3)
- Tidak	24 (80,0)	26 (86,7)
Jenis Susu		
- ASI	16 (53,3)	22 (73,3)
- Formula	2 (6,7)	4 (13,3)
- Kombinasi	12 (40,0)	4 (13,3)
Paparan asap Rokok		
- Ya	18 (60,0)	17 (56,7)
- Tidak	12 (40,0)	13 (43,3)
Riwayat Keluarga RGE		
- Ya	12 (40,0)	6 (20,0)
- Tidak	18 (60,0)	24 (80,0)

Tabel 3. Interpretasi I-GERQ Berdasarkan Usia

Usia anak (bulan)	Interpretasi I-GERQ		
	Tidak RGE n (%)	RGE Fungsional n (%)	Mungkin PRGE n (%)
≤2 Bulan	6,7	43,3	0
2–4 Bulan	36,7	53,3	0
>4 Bulan	56,7	3,3	0
Total	100,0	100,0	0

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang didapatkan pada tabel 1 menyatakan berdasarkan karakteristik usia, minoritas kelompok kasus memiliki usia >4 bulan yaitu satu bayi (3,3%). Sementara minoritas kelompok kontrol memiliki usia ≤ 2 bulan yaitu dua bayi (6,7%). Pada kelompok kasus, mayoritas anak memiliki rentang usia 2-4 bulan yaitu 16 anak (53,3%). Diikuti dengan usia ≤ 2 bulan yaitu 13 anak (43,3%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, Vandenplas et al.^[14] mengatakan prevalensi RGE pada bayi usia 0–1 tahun cukup tinggi, berkisar antara 3–87%. Jika rentang usia dipersempit, rentang usia 2–4 bulan merupakan kelompok dengan prevalensi RGE tertinggi pada anak. Leung dan Hon^[15] menyebutkan dalam penelitiannya bahwa RGE terjadi pada 50% bayi di bawah usia dua bulan, 60–70% bayi usia 3–4 bulan, dan 5% bayi pada usia 12 bulan. Selain itu, usia yang lebih muda juga merupakan faktor risiko dari kejadian regurgitasi pada anak^[16].

Bayi yang mengalami RGE dengan jenis kelamin perempuan memiliki jumlah yang lebih banyak dibanding jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 17 bayi (56,7%). Namun menurut Ndraha^[17], jenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki risiko yang setara dan tidak ada perbedaan yang pasti.

Karakteristik menurut status bayi prematur didapatkan baik di kelompok kasus maupun kontrol mayoritas bukan merupakan bayi prematur. Pada kelompok kasus, bayi prematur hanya berjumlah 6 bayi (20,0%). Sementara yang bukan bayi prematur berjumlah 24 bayi (80,0%). Berdasarkan penelitian yang sebelumnya pernah dilakukan, RGE seharusnya berhubungan dengan bayi prematur di mana prevalensi RGE pada bayi prematur lebih tinggi 22% dibanding bayi dengan usia kehamilan cukup^[6]. Selain itu, bayi prematur juga merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami PRGE. Dilaporkan sebanyak 25% bayi prematur yang dipulangkan dari rumah sakit mendapatkan pengobatan PRGE. Sebuah penelitian skintigrafi menyebutkan bahwa insidensi RGE pada bayi prematur dengan gejala sebesar 71,2% sementara tanpa

gejala sebesar 61,1%^[10,18]. Tidak signifikannya hubungan RGE dan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena pengaruh dari faktor perancu yaitu usia seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya.

Jenis susu pada penelitian ini dibagi menjadi tiga kategori yaitu ASI, susu formula dan kombinasi ASI-susu formula. Didapatkan hasil bahwa bayi yang mengalami RGE sebagian besar mengonsumsi jenis susu ASI yaitu 16 bayi (53,3%) dan kombinasi ASI-susu formula yaitu 12 bayi (40,0%). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Van Howe dan Storms^[19], di mana ASI bukan merupakan faktor protektif dari RGE fungsional atau PRGE. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa bayi yang disusui dengan ASI relatif lebih jarang terjadi RGE dibanding bayi yang diberi susu formula. Pemberian ASI juga dikaitkan dengan resolusi RGE yang lebih cepat^[15].

Berdasarkan hasil penelitian, kelompok kasus maupun kontrol yang termasuk perokok pasif cukup tinggi yaitu 18 bayi (60,0%) dan 17 bayi (56,7%). Sama halnya dengan penelitian Drope et al.^[20] yang mengatakan bahwa dalam skala nasional pun Indonesia memiliki angka perokok pasif tertinggi di dunia, yaitu 79%. Sejalan dengan hasil penelitian ini, penelitian lain menyatakan bahwa paparan asap rokok bukan merupakan faktor risiko RGE^[21]. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Curien-Chotard dan Jantchou^[22] menunjukkan sebaliknya dimana asap tembakau diketahui menginduksi relaksasi dari sfingter esofagus bagian bawah sehingga terjadinya RGE.

Pada penelitian ini, mayoritas bayi dengan RGE tidak memiliki riwayat RGE pada keluarga. Namun, tidak terdapat data yang mendukung bahwa riwayat RGE pada keluarga bukan merupakan faktor risiko. Curien-Chotard dan Jantchou^[22] mengatakan dalam penelitiannya bahwa riwayat keluarga pada generasi pertama atau kedua merupakan faktor risiko kuat untuk kejadian RGE fungsional atau PRGE. Selain itu riwayat PRGE pada keluarga

juga merupakan faktor predisposisi terjadinya PRGE kronis yang berat^[6].

Berdasarkan tabel 3, semua bayi yang mengalami RGE tergolong RGE fungsional. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah *Infant-Gastroesophageal Reflux Questionnaire* (I-GERQ) dengan mengumpulkan data karakteristik klinis pasien RGE. Instrumen ini merupakan uji penapisan PGRE pada anak yang direkomendasikan oleh IDAI. Skor ≤ 9 dinyatakan sebagai RGE fungsional, sementara skor > 9 dinyatakan kemungkinan PGRE dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut^[23].

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dengan berat lahir. Hubungan RGE dan BBLR masih kontroversial. Landasan dari penentuan hipotesis yang menyatakan bahwa RGE berhubungan dengan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun yaitu penelitian yang dikerjakan oleh Yuliantri et al. di tahun 2016.^[5] Penelitian dengan rancangan kasus kontrol ini dilakukan di Puskesmas Malalayang Kota Manado dengan besar sampel 60 responden (30 kasus dan 30 kontrol). Penelitian tersebut menyatakan bahwa BBLR berisiko 2,6 kali lebih tinggi mengalami RGE dibanding BBLR.

Dalam penelitian tersebut, dijelaskan bahwa hubungan antara RGE dan berat lahir disebabkan karena pada BBLR, otot sfingter esofagus bawah masih belum sempurna. BBLR juga sering mengalami gangguan pernapasan sehingga menyebabkan relaksasi kronik sfingter esofagus bawah. Cara bernapas yang abnormal (terlalu keras atau cepat) dapat mempengaruhi otot lambung bagian atas sehingga terjadi relaksasi dari sfingter esofagus yang bertahan. Selain itu, BBLR juga dikaitkan dengan belum sempurnanya perkembangan saluran cerna dan sistem imun sehingga meningkatkan kejadian regurgitasi akibat hipersensitivitas terhadap protein susu sapi.^[5] Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian Cheema dan Prakash^[13] bahwa BBLR merupakan populasi yang berisiko tinggi mengalami RGE, PRGE hingga komplikasinya.

Lain halnya dengan pernyataan sebelumnya, penelitian di Posyandu

Penggaron Lor Kota Semarang mengatakan tidak terdapat hubungan antara RGE dan BBLR.^[11] Penelitian tersebut merupakan penelitian *cross sectional* yang meneliti faktor risiko terjadinya regurgitasi pada bayi usia 0–6 bulan. Penelitian terbaru yang dilakukan di Italia juga menyatakan berat lahir berhubungan dengan kolik infantil tetapi tidak dengan RGE.^[12]

Beberapa penelitian lain yang menyatakan hubungan antara RGE dan BBLR secara spesifik menyatakan bahwa hubungan tersebut lebih terlihat pada kasus Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR) dan Berat Badan Lahir Amat Sangat Rendah (BBLASR) di mana berat lahir < 1.500 gram. Selain itu, kejadian RGE pada BBLR lebih sering dipengaruhi oleh faktor penyakit atau gangguan lain seperti displasia bronkopulmoner dan penyakit paru kronik.^[24,25] Sementara pada penelitian ini, berat lahir berada di rentang < 3.500 gram dan penyakit atau gangguan lain yang dapat menimbulkan RGE merupakan kriteria eksklusi.

Selain itu, tidak signifikannya hubungan RGE dan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena pengaruh dari faktor perancu. Minoritas kelompok kasus memiliki usia > 4 bulan yaitu satu bayi (3,3%). Sementara minoritas kelompok kontrol memiliki usia ≤ 2 bulan yaitu dua bayi (6,7%).

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa hubungan RGE dengan BBLR bersifat kontroversial. Tidak signifikannya hubungan RGE dengan BBLR pada penelitian ini dapat disebabkan karena sampel memiliki berat lahir pada rentang 1.500–3.500, tidak memiliki riwayat displasia bronkopulmoner dan penyakit paru kronik, dan dipengaruhi oleh faktor usia.

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa tidak semua faktor perancu dapat dikendalikan dan adanya bias karena menggunakan desain retrospektif yang bergantung pada ingatan responden.

5. SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara RGE dan berat lahir pada bayi usia 0–1 tahun.

6. SARAN

Pengembangan untuk penelitian selanjutnya dapat memakai rancangan penelitian kohort prospektif agar dapat mengontrol faktor perancu seperti usia dan menghindari terjadinya bias akibat mengandalkan ingatan responden.

Saran untuk pihak puskesmas agar dapat mempertahankan kualitas program Kesehatan Ibu dan Anak (KIA) khususnya sosialisasi edukatif terkait metode pencegahan RGE dan risikonya pada anak dengan BBLR. Selain itu, masyarakat terutama orang tua dengan anak BBLR diharapkan tetap mewaspadai timbulnya RGE dan aktif melakukan pencegahan RGE.

DAFTAR PUSTAKA

- Suparmi S, Chiera B, Pradono J. Low birth weights and risk of neonatal mortality in Indonesia. *Health Science Journal of Indonesia* 2016; 7(2):113-117.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- Negrato CA, Gomes MB. Low birth weight: Causes and consequences. *Diabetology & metabolic syndrome* 2013; 5(1):1-8.
- Islam MM. The effects of low birth weight on school performance and behavioral outcomes of elementary school children in Oman. *Oman medical journal* 2015; 30(4):241.
- Yuliantari KR, Manoppo JIC, Lestari H. Hubungan antara bayi berat lahir rendah dengan kejadian refluksi gastroesofagus di Puskesmas Kecamatan Malalayang. *e-CliniC* 2016; 4(2).
- Rostas SE, McPherson C. Acid suppression for gastroesophageal reflux disease in infants. *Neonatal Network* 2018; 37(1):33-41.
- Hegar B. Muntah. Dalam: Juffrie M, Soenarto SS, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS. Buku ajar gastroenterologi-hepatologi jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2012:137.
- Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: Natural evolution, diagnostic approach and treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55(1):1-7.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, Gupta S, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2018; 66(3):516.
- Candela NM, Lightdale JR. Therapies for gastroesophageal reflux. Dalam: Benitz, WE (2018). *Infectious disease and pharmacology: neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018:227-240.
- Silmi BT. Faktor risiko regurgitasi pada bayi usia 0 – 6 bulan - studi analitik observatif di Desa Penggaron Lor Semarang [Skripsi]. Semarang: Universitas Sultan Agung; 2014.
- Baldassarre ME, Di Mauro A, Salvatore S, Tafuri S, Bianchi FP, Dattoli E, Morando L, et al. Birth weight and the development of functional gastrointestinal disorders in infants. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 2020; 23(4):366.
- Cheema HA, Prakash A. Gastroesophageal reflux disease: Review of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and its management in infant and children. *ResearchGate* 2014; 2(3): 126-38.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, ÇokuĐrađ F, Harb T, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015; 61 (5): 531.
- Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: An updated review. *Drugs in context* 2019; 8.
- Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, Benninga MA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in

- European Infants and Toddlers. *The Journal of Pediatrics* 2020; 221: 107-114.
17. Ndraha S. Penyakit refluks gastroesofageal. *Medicinus* 2014; 27(1):5-7.
 18. Kultursay N. Gastroesophageal reflux (GER) in preterms: Current dilemmas and unresolved problems in diagnosis and treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54 (6).
 19. Van Howe RS, Storms MR. Gastroesophageal reflux symptoms in infants in a rural population: longitudinal data over the first six months. *BMC Pediatr* 2010; 10:7.
 20. Drope J, Schluger N, Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, Liber A, et al. *The Tobacco Atlas 2018*. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies.
 21. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics* 2009; 123(3): 779–83.
 22. Curien-Chotard M, Jantchou P. Natural history of gastroesophageal reflux in infancy: New data from a prospective cohort. *BMC pediatrics* 2020; 20: 1-8.
 23. Subijanto MS, Firmansyah A, Juffrie M, Syarif BH, Ranuh RG, Athiyah AF, Supriatmo, et al. *Rekomendasi gangguan saluran cerna fungsional*. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia 2016; 2–4.
 24. Fuloria M, Hiatt D, Dillard RG, O’Shea TM. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. *Journal of Perinatology* 2000; 20(4), 235-239.
 25. Mendes TB, Mezzacappa MA, Toro AA, Ribeiro JD. Risk factors for gastroesophageal reflux disease in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. *Jornal de pediatria* 2008; 84: 154-159.