

Laporan kasus berbasis bukti Pemberian *Proton Pump Inhibitor* Dibandingkan dengan Antagonis Reseptor-H₂ pada Anak dengan Penyakit Refluks Gastrointestinal

Pramita G. Dwipoerwantoro, Annisa R. Yulman
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSCM, Jakarta

Latar belakang. Pada umumnya, anak dengan penyakit gastroesofageal refluks (PRGE) diterapi dengan antagonis reseptor H₂ (H₂RA) atau inhibitor pompa proton (PPI). Keduanya merupakan obat yang tersering diresepkan pada PRGE anak, tetapi efikasi keduanya masih kontroversial.

Tujuan. Untuk mengevaluasi penggunaan PPI dan H₂RA pada anak dengan PRGE melalui telaah sajian kasus berbasis bukti.

Metode. Pencarian literatur secara sistematis menggunakan instrumen pencari PUBMED, Cochrane, dan Google Scholar. Pencarian dibatasi pada literatur berbahasa Inggris, yang dipublikasi selama 15 tahun terakhir, dan usia pasien 0–18 tahun. Studi dianggap memenuhi syarat bila dilakukan secara *randomized-controlled trials*, mengevaluasi PPI dan/atau H₂RA untuk pengobatan GERD anak. Studi yang hanya berupa abstrak, yang hanya mengevaluasi selain non-klis, dan laporan kasus dieksklusi.

Hasil. Studi kohort oleh Ruigomez dkk mencakup 8172 pasien dengan PPI (24 pasien dengan esomeprazole dan 8148 pasien dengan PPI lainnya) dan 7905 dengan H₂RA. Karakteristik dasar keduanya serupa, tetapi anak dengan PPI cenderung lebih tua usianya. Luaran terkait keselamatan sebanyak 92 hanya pada PPI selain esomeprazole. Mattos dkk memperoleh 735 literatur, 23 studi (1598 pasien yang dirandomisasi) yang diikutsertakan dalam review sistematis. Delapan studi membuktikan bahwa PPI dan H₂RA cukup efektif mengatasi manifestasi tipikal GERD. Studi lain menunjukkan bahwa omeprazole lebih unggul dibandingkan rantidin dalam pengobatan manifestasi refluks ekstra esofageal.

Kesimpulan. Inhibitor pompa proton (PPI) atau H₂RA dapat digunakan untuk pengobatan GERD pada anak. Omeprazol lebih unggul dibandingkan ranitidine pada pengobatan manifestasi refluks ekstra esophageal. **Sari Pediatri** 2019;20(6):382-91

Kata kunci: inhibitor pompa proton, antagonis reseptor H₂, gastroesofageal refluks

The Use of Proton Pump Inhibitor Compare to that of H₂–Reseptor Antagonist in a Child with Gastroesophageal Reflux Disease

Pramita G. Dwipoerwantoro, Annisa R. Yulman

Background. Many children with gastroesophageal reflux disease (GERD) are treated with histamine H₂ receptor antagonists (H₂RA) or proton pump inhibitors (PPI). These two drugs are the most commonly prescribed drug classes for pediatric GERD, but their efficacy is controversial.

Objective. To evaluate the use of PPI and histamine H₂RA in pediatric GERD through an evidence-based case study.

Methods. A systematic search of literatures was performed, using PUBMED, Cochrane and Google Scholar databases. The search was limited to studies published in English, the date of publication was limited for only the last 15 years, and the aged of patients were limited to 0–18 years. Studies were considered eligible if they were randomized-controlled trials, evaluating PPI and/or histamine H₂RA for the treatment of pediatric GERD. Studies published only as abstracts, studies evaluating only non-clinical outcomes, and case reports were excluded.

Results. The cohorts by Ruigomez et al comprised 8172 patients on PPIs (24 patients on esomeprazole and 8148 patients on other PPI) and 7905 on H₂RAs. The baseline characteristics were similar between cohorts, although the children in the PPI cohorts tended to be older. No safety outcomes occurred in the esomeprazole cohort. In the other-PPIs cohort, 92 safety outcomes occurred. Mattos et al retrieved 735 references, 23 studies (1598 randomized patients) were included in the systematic review. Eight studies demonstrated that both PPI and histamine H₂RA were effective against typical manifestations of GERD. Another study demonstrated that omeprazole performed better than ranitidine for the treatment of extraesophageal reflux manifestations.

Conclusion. Proton pump inhibitors or histamine H₂RA may be used to treat children with GERD. Omeprazole performed better than ranitidine for the treatment of extraesophageal reflux manifestations. **Sari Pediatri** 2019;20(6):382-91

Keywords: proton pump inhibitors (PPI), histamine H₂ receptor antagonists (H₂RA), gastroesophageal reflux disease (GERD)

Alamat korespondensi: Pramita G. Dwipoerwantoro, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSCM, Jakarta. Email: pramitag@yahoo.com

Refluks gastroesofageal (RGE) adalah pasase involunter isi lambung ke esofagus dengan atau tanpa regurgitasi atau muntah.^{1–4} Hal ini merupakan fenomena yang sering terjadi pada bayi dengan prevalensi mencapai 50%–84% pada bayi.^{1,3} Pada usia 2–3 bulan biasanya kejadian ini muncul berupa regurgitasi susu yang muncul setelah minum. Kebanyakan refluks ini terbatas pada esofagus bagian distal, berlangsung singkat dan tidak bergejala. Gejala ini akan menghilang sendiri seiring bertambahnya usia. Sebanyak kurang dari 5% anak dengan regurgitasi akan menimbulkan gejala dan komplikasi setelah usia 1 tahun.¹

Penyakit refluks gastroesofageal (PRGE) pada anak adalah suatu fenomena RGE yang patologis berhubungan dengan kerusakan mukosa dan mengganggu kualitas hidup anak. Refluks patologis tersebut dapat menimbulkan gejala yang berat, mengganggu kualitas hidup dan menimbulkan komplikasi.^{1,2} Refluks patologis memiliki frekuensi, durasi, dan keparahan yang lebih tinggi dibandingkan refluks fisiologis. Komplikasi PRGE merupakan tanda alarm atau tanda bahaya yang memerlukan penanganan segera dan optimal. Komplikasi tersebut di antaranya, gangguan pertumbuhan, hematemesis, refluks esofagitis, Barret esofagus.⁴

Tata laksana PRGE terdiri dari nonfarmakologis dan farmakologis. Penggunaan obat-obatan yang sering diberikan pada anak dengan PRGE adalah obat penekan asam lambung yaitu, golongan obat antagonis reseptor H₂ dan *proton pump inhibitor* (PPI). Indikasi, pemilihan obat serta keamanan jangka panjang kedua golongan tersebut masih kontroversial. Oleh sebab itu, sajian kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk menilai manakah obat penekan asam lambung yang lebih efektif dan lebih aman digunakan untuk mengatasi PRGE pada anak.⁴

Ilustrasi kasus

Pasien anak perempuan usia 4 tahun 5 bulan pertama kali datang ke Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Divisi Respirologi Anak dengan keluhan batuk kronik berulang yang tidak kunjung sembuh sejak 3 tahun yang lalu. Keluhan ini semakin sering sejak 3 bulan terakhir. Keluhan batuk dirasakan sepanjang hari dan pasien sempat mengalami periode muntah darah pasca-batuk. Pasien menjadi malas

makan, dan berat badan pasien sulit naik. Pasien sudah pernah berobat di rumah sakit lain dan dicurigai mengalami tuberkulosis. Pasien sudah dilakukan evaluasi ke arah tuberkulosis, di antaranya dengan uji Mantoux dan hasilnya negatif. Pasien kemudian dirujuk ke untuk evaluasi lebih lanjut penyebab batuk dan muntah kronik.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan pasien sadar dan aktif. Tanda vital pasien dalam batas normal. Status generalis pasien dalam batas normal. Pada pemeriksaan antropometri didapatkan gizi buruk dan gagal tumbuh dengan berat badan (BB) 11,6 kg dan tinggi badan (TB) 97 cm.

Pasien dikonsulkan ke Divisi Gastrohepatologi IKA. Pada re-anamnesis didapatkan keluhan muntah berulang hingga muntah darah yang dialami dapat mencapai 20x/hari. Pasien tidak mau makan dan BB pasien sulit naik. Pasien didiagnosis dengan tersangka gastritis erosif dan dilakukan endoskopi dengan hasil didapatkan adanya esofagogastroduodenitis dan refluks laringofaringeal. Pasien kemudian diberi terapi omeprazol 2x10mg (ac) selama 2 minggu, dilanjutkan dengan 1x10mg (ac, pagi) selama 10 minggu, selanjutnya dosis diturunkan lalu dihentikan. Biopsi jaringan lambung didapatkan hasil esofagitis refluks, gastritis kronik non aktif, atropi kelenjar sedang non-displastik, dan duodenitis kronik.

Pasca pemberian omeprazol selama 16 minggu, keluhan muntah sudah berkurang hanya 2–3 kali perhari. Pasien sudah mampu makan sesuai anjuran, yaitu diet makan biasa 1500 kkal. Berat badan pasien mulai naik (kurva WHO *z score* < -3 menjadi -3 < *z score* < -2) saat ini mencapai BB 12,5 kg dan TB 98 cm.

Masalah klinis

Kasus di atas menimbulkan masalah klinis sebagai berikut. Apakah pemberian *proton pump inhibitor* (PPI) dibandingkan antagonis reseptor-H₂ pada anak dengan malnutrisi akibat PRGE dapat memperbaiki gejala pada anak?

Metode penelusuran literatur

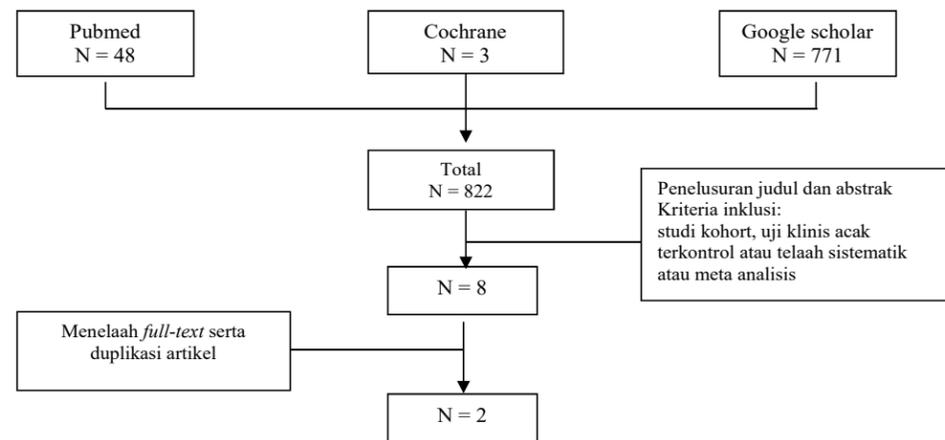
Untuk menjawab masalah di atas, prosedur pencarian pustaka dilakukan dengan menelusuri literatur secara daring, menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane* dan *Google scholar*. Kata kunci

Tabel 1. PICO

| Populasi (P) | Intervensi (I) | Pembandingan (C) | Hasil (O) |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Pasien anak PRGE dengan malnutrisi | PPI | Antagonis reseptor-H ₂ | Perbaikan gejala dan efek samping |

Tabel 2. Hasil penelusuran literatur

| Database | Metode penelusuran | Jumlah artikel yang didapatkan | Artikel yang relevan |
|----------------|---|--------------------------------|----------------------|
| Pubmed | <i>GERD [Mesh] AND (malnutrition OR failure to thrive) AND (H2 antagonist OR proton pump inhibitor)</i> | 48 | 2 |
| Cochrane | <i>Esophageal motility disorder [Mesh] AND (malnutrition OR failure to thrive) AND (PPI or H2 antagonist)</i> | 3 | 2 |
| Google scholar | <i>(Infant OR Children OR pediatrics) AND (gastroesophageal reflux disease OR gastroesophageal reflux OR esophageal motility disorder) AND (malnutrition OR failure to thrive) AND (proton pump inhibitor OR H2 antagonist)</i> | 771 | 4 |



Gambar 1. Alur pemilihan literatur

yang digunakan adalah “GERD”, (*malnutrition OR failure to thrive*), dan (*PPI OR H2-antagonist*), dengan menggunakan batasan: rentang usia subjek 0-18 tahun, bahasa pengantar adalah bahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu 15 tahun terakhir. Literatur berupa laporan kasus merupakan kriteria eksklusi. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan 8 artikel, tetapi setelah ditelaah lebih lanjut terdapat 2 artikel yang dianggap relevan untuk menjawab masalah klinis. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁵ Artikel yang terpilih adalah penelitian analisis prospektif. Alur pemilihan literatur digambarkan sesuai bagan pada Tabel 2 dan Gambar 1. Kedua artikel yang sudah dipilih menjalani seleksi dengan alur sebagai berikut.

Hasil penelusuran literatur

Penelusuran artikel pada makalah ini menemukan dua artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis. Kedua artikel tersebut adalah penelitian kohort oleh Ruigomez dkk,⁶ dan penelitian telaah sistematik oleh Mattos dkk.⁷ Jurnal pertama adalah penelitian Ruigomez dkk⁶ dengan melakukan kohort prospektif (*level of evidence 2b*) terhadap 8172 pasien yang mendapatkan terapi PPI dan 7905 pasien yang mendapatkan antagonis reseptor-H₂ untuk pertama kalinya yang berobat pada pusat layanan primer di Inggris sejak Oktober 2009 dan September 2012. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan karakteristik pasien yang mendapatkan terapi dan luaran keamanan pasca pemberian terapi. Database diambil dari *The Health Improvement Network*

(THIN) layanan primer yang terdiri dari informasi anonim pada 3,9 juta pasien (sekitar 6% dari populasi di Inggris) dan memiliki karakteristik merata dari usia, jenis kelamin, dan lokasi geografis dan telah divalidasi untuk penelitian farmako-epidemiologi.

Subjek merupakan pasien anak dan remaja rentang usia 0-18 tahun yang mendapat terapi obat penekan asam lambung di antara Oktober 2009 hingga September 2012. Subjek dikategorikan menjadi 3 kelompok kohort berdasarkan terapi yang diterima: esomeprazol (kelompok 1), obat golongan PPI lainnya, yaitu lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (kelompok 2) dan obat golongan antagonis reseptor-H₂, yaitu, cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (kelompok 3). Perhitungan waktu penelitian dimulai dari waktu subjek pertama kali mendapatkan obat tersebut dalam rentang waktu penelitian. Subjek yang sudah mendapatkan terapi diluar rentang waktu penelitian dieksklusi. Kelompok kohort dipilih secara independen, sehingga tidak ada subjek yang masuk dalam dua kelompok. Apabila subjek mendapat terapi dengan dua obat berbeda pada waktu yang berbeda dalam rentang waktu penelitian akan dieksklusi pada analisis. Pasien yang diinklusi harus terdata dalam database THIN selama minimal satu tahun dan mendapatkan layanan primer selama minimal satu tahun. Pada masing-masing kelompok akan dinilai karakteristik demografis, komorbiditas dan indikasi pemberian terapi penekan asam lambung. Subjek akan dipantau hingga 18 bulan setelah masuk masa studi untuk dinilai luaran keamanan yang terjadi yaitu, edema angioneurotik, kejang, gagal tumbuh, gastroenteritis, disabilitas intelektual, pneumonia, trombositopenia, serta nefritis interstisial akut. Subjek akan dipantau mulai dari pemberian obat hingga pemantauan titik akhir yaitu ditemukannya luaran keamanan atau waktu pemantauan penelitian berakhir (Maret 2014).

Kelompok 1 didapatkan jumlah subjek 24 orang, kelompok 2 sebanyak 8148 orang, dan kelompok 3 sebanyak 7905 orang. Kebanyakan dari subjek pada kelompok 2 dan 3 merupakan pengguna pertama obat penekan asam lambung. Lebih dari setengah subjek kelompok 1 sudah pernah mendapatkan obat golongan PPI lainnya atau antagonis reseptor-H₂ sebelum waktu penelitian dimulai. Karakteristik dasar subjek ketiga kelompok merupakan pengguna layanan kesehatan primer yang rutin berobat. Kelompok 1 memiliki proporsi lebih tinggi dalam menggunakan layanan rujukan spesialis. Subjek kelompok 1 dan 2 lebih banyak perempuan dengan usia rata-rata yang lebih tua. Ketiga kelompok

memiliki komorbiditas yang sama yaitu riwayat infeksi atau infeksi parasit sebelumnya (n=23, n=7174 dan n=5070), penyakit gastrointestinal (n=19, n=5575 dan n=4734) serta penyakit respirasi (n=18, n=6294 dan n=3916).

Lebih dari setengah jumlah subjek pada masing-masing kelompok hanya mendapatkan resep obat sebanyak satu kali (kelompok 1, n=13 [54,2%]; kelompok 2, n=4797 [58,9%]; kelompok 3, n=4778 [60,4%]). Pada kelompok 2, obat golongan PPI yang sering diresepkan adalah omeprazol (79,4%), kemudian lansoprazol (20,3%). Ranitidin merupakan obat yang sering diresepkan pada kelompok 3. Sekitar setengah dari jumlah masing-masing kelompok 1 dan 2, durasi pengobatan adalah 16-30 hari, sedangkan kelompok 3 kurang dari 16 hari. Terapi jangka panjang mencapai lebih dari 3 bulan terjadi pada 12,5% subjek kelompok 1 dan 9,6% subjek kelompok 2. Sedangkan subjek kelompok 3 hanya sekitar 4,5 % yang mendapatkan terapi jangka panjang.

Pada kelompok 1 dan 2, indikasi tertinggi pemberian obat adalah keluhan terkait gastrointestinal seperti nyeri perut, mual, muntah, kembung, disfagia, hiperasiditas, nyeri dada, atau regurgitasi dengan n=12 (50%) dan n=3851 (47,3%). Indikasi berikutnya pada kelompok tersebut adalah *GERD-heartburn* dengan n=9 (37,5) dan n=1757 (21,6%). Pada kelompok 3, indikasi pemberian obat terbanyak adalah gejala *GERD-heartburn* dengan n=3320 (42%) diikuti keluhan terkait gastrointestinal lainnya dengan n=2585 (32,7%).

Sebanyak 285 subjek memiliki luaran keamanan yang terkonfirmasi selama pemantauan. Gastroenteritis merupakan luaran tersering diikuti kejang dan pneumonia. Hal ini tertera pada Tabel 3.

Jurnal kedua oleh Mattos dkk⁷ (*level of evidence 1a*) melakukan telaah sistematik terhadap 23 studi dengan total subjek 1598 pasien. Telaah sistematik ini menggunakan protokol PROSPERO dan mencari artikel di MEDLINE, EMBASE, dan Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL). Tujuan dari telaah sistematik ini adalah untuk mengevaluasi penggunaan PPI dan antagonis reseptor-H₂ pada PRGE anak. Kriteria inklusi yang digunakan adalah uji klinis acak terkontrol, evaluasi PPI dan/atau antagonis reseptor-H₂ untuk terapi PRGE pada anak. Studi-studi yang hanya tersedia abstrak, studi yang mengevaluasi bukan suatu luaran klinis dan studi yang hanya mengevaluasi obat yang sama dalam dosis berbeda akan dieksklusi. Pada studi ini tidak dilakukan meta-analisis karena dari ditemukannya perbedaan bermakna pada strategi terapi, kelompok umur anak dan luaran yang dievaluasi. Sebanyak 23 studi yang

Tabel 3. Luaran keamanan yang terjadi pada masing-masing kelompok (n=285)

| Luaran keamanan | Kelompok 1 (n; insiden) | Kelompok 2 (n; insiden) | Kelompok 3 (n; insiden) |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Edema angioneurotik | 0 | 2; 0,16 (0,04-0,58) | 1; 0,08 (0,01-0,46) |
| Kejang | 0 | 21; 1,75(1,15-2,68) | 56; 4,75(3,66-6,16) |
| Gagal tumbuh | 0 | 6; 0,49 (0,22-1,07) | 37; 3,11(2,25-4,28) |
| Gastroenteritis | 0 | 36; 3,04(2,20-4,20) | 62; 5,27(4,11-6,75) |
| Disabilitas belajar | 0 | 4; 0,33(0,13-0,84) | 5; 0,42(0,18 – 0,97) |
| Pneumonia | 0 | 21; 1,72(1,13-2,63) | 32; 2,66(1,89-3,75) |
| Trombositopenia | 0 | 2; 0,66(0,18-2,40) | 0 |
| Nefritis interstisial akut | 0 | 0 | 0 |

memenuhi kriteria inklusi, akan dikelompokkan menjadi studi anak di atas 1 tahun, anak di bawah 1 tahun dan pada semua kelompok umur.

Pada kelompok yang mengevaluasi anak di atas usia 1 tahun terdapat enam studi.⁸⁻¹³ Tiga studi membandingkan omeprazol dengan ranitidin dan/atau placebo menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok dalam hal gejala asma yang ditemukan,¹⁰ gejala PRGE yang ditemukan, hasil endoskopi dan hasil histologi jaringan lambung.^{11,12} Satu penelitian membandingkan ranitidin dengan placebo terhadap kontrol asma dengan menilai parameter spirometri pada anak asma yang memiliki PRGE dan anak asma tanpa RGE patologis, tetapi dari hasil tes monitoring pH dan tes perfusi asam lambung menunjukkan adanya refluks. Dari studi tersebut tidak mendapatkan perbedaan luaran yang bermakna.⁸ Satu penelitian lain membandingkan alginate dengan lansoprazol dan kombinasi keduanya, didapatkan hasil kombinasi antara alginate dan lansoprazol menunjukkan perbaikan gejala PRGE (p<0,01) dan penurunan paparan asam pada esofagus dari data awal yang lebih baik dibandingkan dua kelompok lain (p<0,05).⁹ Satu studi membandingkan lansoprazol terhadap placebo pada pasien dengan kontrol asma yang buruk dengan gejala PRGE yang tidak jelas dan didapatkan hasil tidak ada perbedaan pada hasil kuesioner kontrol asma dan spirometri. Namun, kelompok dengan lansoprazol memiliki efek samping obat yang secara signifikan lebih tinggi, seperti infeksi saluran napas akut bagian atas, nyeri tenggorokan, dan bronkitis. Pada penilaian monitoring pH yang memiliki RGE patologik tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok.¹³

Sebanyak 10 studi mengevaluasi terapi pada anak di bawah usia 1 tahun.¹⁴⁻²³ Dua studi membandingkan omeprazol dengan placebo,^{15,16} satu studi membandingkan lansoprazol dengan placebo,¹⁷ satu studi

membandingkan pantoprazol dengan placebo,¹⁹ dua studi membandingkan esomeprazol dengan placebo,^{18,20} satu studi membandingkan rabeprazol dengan placebo,²¹ satu studi membandingkan fomatidin dengan placebo,¹⁴ dan satu studi membandingkan kombinasi posisi lateral kiri, elevasi kepala dan terapi esomeperazol atau antasida.²²

Hanya satu studi yang membandingkan antara omeprazol dan ranitidin sebagai terapi anak dengan PRGE. Pada studi tersebut, hasil analisis per-protokol pada kedua kelompok didapatkan hasil tidak berbeda dalam mengatasi gejala PRGE (2,43 vs 2,47, p=0,98).²³

Sebanyak tujuh studi mengevaluasi terapi PRGE anak pada semua kelompok umur.²⁴⁻³⁰ Empat studi membandingkan antagonis reseptor-H₂ dengan obat lainnya selain PPI, yaitu antasida, sukralfat, dan placebo. Empat studi tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna pada luaran klinis yang di evaluasi antara antagonis reseptor-H₂ dan obat lainnya. Namun bila dibandingkan dengan placebo, terdapat luaran klinis yang lebih baik pada kelompok antagonis reseptor-H₂.^{24-26,28} Satu studi membandingkan antara kombinasi omeprazol dan bethanecol dengan omeprazole dan placebo, *bethanecol* dan placebo, atau placebo dan placebo pada anak dengan batuk terkait PRGE terhadap klinis batuk dan gejala respirasi lainnya. Studi ini tidak memberikan kesimpulan yang bermakna karena jumlah sampel yang terlalu sedikit (22 subjek). Namun, kombinasi antara omeprazole dan bethanecol menunjukkan rata-rata batuk dalam sehari yang lebih rendah dibandingkan kelompok lainnya (0,4 vs 2,4 dan 3,0).²⁹

Dua studi pada semua kelompok umur membandingkan omeprazol dengan ranitidin dan menunjukkan hasil yang berbeda. Pada studi Cucchiara dkk²⁷ analisis per-protokol pada kedua kelompok menunjukkan hasil yang sama pada skor gejala PRGE (9 vs 9 dengan p=0,98). Begitu pula dengan perubahan pada indeks refluks menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna

antara kedua kelompok (61,9% vs 59,6%, dengan p>0,05). Pada studi Umbarino dkk³⁰ tahun 2012 menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna terhadap remisi komplik gejala PRGE antara kedua kelompok (kelompok omeprazole 57,9% vs kelompok ranitidine 31,2% dengan OR 3,025, p=0,21). Bila masing-masing gejala PRGE yang masih dirasakan setelah mendapatkan terapi dibandingkan antara kedua kelompok, beberapa menunjukkan terdapat perbedaan bermakna yaitu; gejala muntah (0,21 vs 1,75, p=0,0003), nyeri dada (0,05 vs

0,56, p=0,01), batuk (0,26 vs 1,69, p=0,0001) dan gejala respirasi (0,79 vs 2,50, p=0,000001).

Telaah kritis

Telaah kritis dilakukan berdasarkan kriteria dari *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* untuk studi kohort dan telaah sistematik. Hasil dari telaah kritis tertera pada Tabel 4 dan 5.

Tabel 4. Rangkuman telaah kritis uji klinis kohort prospektif

| | |
|-------------------|--|
| Artikel | Ruigomez dkk. ⁶ (2017) |
| Desain penelitian | Kohort |
| Level of evidence | 2b |
| PICO | |
| P | Pasien anak GERD dengan malnutrisi |
| I | PPI |
| C | antagonis reseptor-H ₂ |
| O | Perbaikan gejala dan efek samping |
| Validitas | <p><i>Recruitment</i> :</p> <p>Subjek diambil melalui database <i>The Health Improvement Network</i> (THIN) yaitu anak usia 0-18 tahun yang diberikan obat penekan asam lambung pertama kali. Subjek dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan obat esomeprazol, obat golongan PPI lainnya (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol), dan obat golongan antagonis reseptor-H₂ (cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) pada Oktober 2009 hingga September 2012. Karakteristik pada ketiga kelompok studi kohort sama.</p> <p><i>Allocation</i> :</p> <p>Subjek diamati berdasarkan tanda, gejala dan data laboratorium.</p> <p><i>Maintenance</i> :</p> <p>Ketiga kelompok mendapatkan perlakuan sama.</p> <p><i>Measurement</i> :</p> <p>Hasil pengukuran objektif: jumlah pasien yang mendapatkan obat-obatan tersebut, indikasi pemberian terapi, luaran keamanan.</p> <p>Kesimpulan: sah (<i>valid</i>)</p> |
| Importance | <p>Luaran:</p> <p>Jumlah pasien yang mendapat terapi esomeprazol (N=24), obat golongan PPI lainnya (N=8148), obat golongan antagonis reseptor-H₂ (N=7905). Karakteristik pasien yang mendapatkan terapi. Sebanyak 285 yang mengalami luaran kemanan dengan rincian yang mendapat terapi esomeprazole: 0 pasien, obat golongan PPI lainnya 92 pasien (1,1 %) dan obat golongan antagonis reseptor-H₂: 193 pasien (2,4%). Risiko kejadian gastroenteritis pada antagonis reseptor-H₂ dibandingkan dengan esomeprazol: RR 0,39 (95% KI 0,02 sampai 6,21, p=0,660) dan NNH 82. Risiko kejadian gastroenteritis pada antagonis reseptor-H₂ dibandingkan dengan PPI lainnya: RR 1,7 (95% KI 1,17 sampai 2,67, p=0,006) dan NNH : 292. Risiko kejadian pneumonia pada antagonis reseptor-H₂ dibandingkan dengan esomeprazol: RR 0,20 (95% KI 0,01 sampai 3,27, p=0,262) dan NNH 63. Risiko kejadian pneumonia pada antagonis reseptor-H₂ dibandingkan dengan PPI lainnya: RR 1,57 (95% KI 0,90 sampai 2,73, p=0,105) dan NNH 676.</p> |
| Applicability | <p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungannya lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p> |

Tabel 5. Rangkuman telaah kritis telaah sistematik

| | |
|-------------------|--|
| Artikel | Mattos dkk ⁷ (2017) |
| Desain penelitian | Telaah sistematik |
| Level of evidence | 1a |
| PICO | |
| • P | : Pasien anak GERD dengan malnutrisi |
| • I | : PPI |
| • C | : antagonis reseptor-H ₂ |
| • O | : Perbaikan gejala dan efek samping |
| Question | Does the systematic review address a focused question (PICO) and use it to direct the search and select articles for inclusion? Ya |
| Find | Is it unlikely that important, relevant studies were missed? Ya |
| Appraise | Were the criteria used to select articles for inclusion appropriate? Ya Were the included studies sufficiently valid for the type of question asked? Ya |
| Result | Were the results similar from study to study? Tidak |

Pembahasan

Refluks gastroesofageal adalah proses fisiologis yang biasanya terjadi pada 1 tahun pertama kehidupan. Penyakit refluks gastroesofageal adalah RGE dengan gejala mengganggu atau dapat menimbulkan komplikasi yang tidak diinginkan. Kejadian PRGE ini lebih jarang dari RGE, tetapi membutuhkan terapi medis.^{1,4}

Anamnesis dan pemeriksaan fisis penting untuk membedakan RGE dan PRGE, mengidentifikasi komplikasi yang mungkin timbul pada PRGE dan juga mengeksklusi penyakit lain yang memiliki klinis seperti RGE. Bayi dan anak memiliki presentasi klinis non-spesifik yang luas pada PRGE, tetapi apakah klinis tersebut merupakan konsekuensi dari RGE tidak selalu jelas. Hal ini dapat menimbulkan *over-* atau *under-*diagnosis dan -tata laksana. “Red flag” sebagai alarm klinis yang digunakan oleh dokter untuk mengevaluasi adanya komplikasi PRGE dan tanda atau gejala seperti RGE yang memerlukan tata laksana lebih lanjut dan lebih komprehensif (Tabel 6).⁴

Gejala dan tanda yang berhubungan dengan PRGE pada bayi dan anak dibedakan menjadi gejala umum, gejala gastrointestinal, dan gejala respirasi. Gejala dan tanda umum, di antaranya iritabilitas, gagal tumbuh, penolakan makan, posisi *Sandifer* (leher distonik), erosi gigi dan anemia. Gejala gastrointestinal yang dapat ditemukan adalah regurgitasi rekuren dengan atau tanpa muntah pada anak yang lebih besar, *heartburn* atau nyeri dada, nyeri epigastrium, hematemesis, disfagia atau odinofagia. Tanda esofagitis, striktur esofageal, dan Barrets esofagus dapat ditemukan

melalui pemeriksaan penunjang. Gejala dan tanda sistem respirasi yang dapat ditemukan adalah mengi, stridor, batuk, suara serak, serangan apnea (pada neonatus), asma, pneumonia berulang dan otitis media berulang.⁴

Diagnosis PRGE dapat dilakukan secara anamnesis dan pemeriksaan fisis, dan dapat diperkuat dengan pemeriksaan penunjang seperti kontras barium. Esofagogastroduodenoskopi dengan atau tanpa biopsi tidak rutin dilakukan, tetapi apabila ditemukan gejala alarm seperti hematemesis, atau untuk mendeteksi komplikasi PRGE, seperti striktur atau Barret esofagus, penunjang ini dapat dilakukan. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan, seperti pH-metri, pH-*Impedance Monitoring* (pH-MII), scintigrafi, tes PPI, tes *nasosejunal feeding* masih kontroversi dan tidak dianjurkan untuk dilakukan secara rutin.⁴

Kebanyakan kasus refluks gastroesofageal tidak memerlukan terapi medikasi. Penyakit refluks gastroesofageal memerlukan terapi secara medis terutama obat-obat yang menekan atau menghambat sekresi asam lambung.⁷ Tata laksana yang efektif dan aman untuk mengatasi gejala dan tanda PRGE dapat dilakukan dengan tata laksana non-farmakologis, tata laksana farmakologis dan tata laksana pembedahan; dengan algoritma tata laksana terbagi dua, yaitu pada bayi dan anak.⁴

Tata laksana non-farmakologis RPGE di antaranya *thickening feeding*, *positioning*, modifikasi gaya hidup seperti menghindari alkohol dan asap rokok dapat dilakukan.⁴ Posisi yang dianjurkan adalah posisi lateral kiri dan elevasi kepala yang terbukti dapat mengurangi

Tabel 6. Gejala dan tanda yang dapat menunjukkan suatu penyakit selain PRGE⁴

| Gejala dan tanda | Keterangan |
|--|--|
| Umum | Infeksi sistemik atau kondisi lain yang bervariasi |
| Penurunan berat badan | |
| Letargis | |
| Demam | |
| Iritabilitas/nyeri berlebihan | |
| Disuria | |
| Awitan regurgitasi/muntah > 6 bulan atau meningkat dalam waktu < 12-18 bulan | Awitan lambat, atau gejala yang meningkat atau persisten setelah fase bayi mengindikasikan gejala lain selain PRGE |
| Neurologis | |
| Umun-umun membonjol/peningkatan lingkaran kepala dengan cepat | Peningkatan intrakranial seperti meningitis, tumor otak dan hidrosefalus |
| Kejang | |
| Makro/mikrosefal | |
| Gastrointestinal | |
| <i>Persistent forcefull vomiting</i> | Stenosis pilorik hipertrofi |
| <i>Nocturnal vomiting</i> | Peningkatan intracranial |
| Muntah bilier | Obstruksi intestinal |
| Hematemesis | Perdarahan esofagus, lambung, usus bagian atas, dapat sebagai komplikasi PRGE atau ulkus |
| Diare kronik | Gastroenteropati terinduksi protein makanan |
| Perdarahan rektum | Gastroenteritis bakteri, penyakit inflamasi usus, proses pembedahan |
| Distensi abdomen | Obstruksi usus, dismotilitas usus, kelainan anatomik |

gejala menangis atau distres napas pada bayi sebagai gejala PRGE.^{4,22}

Tata laksana farmakologis RPGE pada anak beragam. Efikasi berbagai jenis obat dalam mengatasi manifestasi PRGE pada anak masih kontroversial. Berbagai jenis obat yang dapat digunakan, antara lain, golongan antasid dan alginate (menetralkan asam lambung), golongan penekan asam lambung seperti PPI dan antagonis reseptor-H₂ (berfungsi menekan produksi asam lambung), golongan prokinetik seperti baclofen (mengurangi refluks asam dan mempercepat pengosongan lambung), golongan antidopaminergik seperti domperidon dan metoklopramide (memfasilitasi pengosongan lambung), golongan prokinetik lain seperti cisapride, eritromisin, dan *bethanicol*. Namun, penggunaannya pada anak dengan PRGE masih kontroversial karena belum ada penelitian yang menilai efektifitas dan keamanan penggunaannya. Saat ini yang direkomendasikan untuk anak PRGE adalah golongan antasid dan penekan asam lambung (PPI dan antagonis reseptor H₂).^{4,6,7}

Tata laksana lain yang dapat dilakukan adalah terapi pembedahan seperti fundoplikasi. Pembedahan ini dapat dilakukan untuk kasus PRGE dengan komplikasi yang mengancam nyawa (setelah gagal dengan terapi obat-obatan yang optimal), ataupun kasus kronik yang menyebabkan PRGE akan berlangsung terus menerus, seperti pada kondisi gangguan neurologis, fibrosis kistik, serta kondisi yang memerlukan terapi farmakologis kronik untuk mengontrol tanda dan gejala PRGE.⁴

Pada studi kohort yang dilakukan oleh Ruigomez dkk⁶ didapatkan kesimpulan bahwa penggunaan esomeprazol masih jarang pada pasien anak dengan PRGE. Indikasi pemberian terapi pada pasien PRGE yang mendapatkan PPI maupun antagonis reseptor-H₂ adalah sama. Pada penelitian kohort tersebut terbukti luaran keamanan lebih banyak ditemukan pada pemberian antagonis reseptor-H₂ dengan gejala, antara lain, gastroenteritis, pneumonia, kejang, ataupun gagal tumbuh.

Pada telaah sistematik yang dilakukan oleh Mattos dkk⁷ didapatkan kesimpulan bahwa dari

beberapa studi yang ada, obat PPI efektif dalam tata laksana anak dengan PRGE. Tidak ada data yang menunjukkan manfaat kombinasi PPI dengan antagonis reseptor-H₂ pada PRGE. Antagonis reseptor H₂ dapat digunakan sebagai alternatif pada anak dengan PRGE yang tidak dapat diberikan PPI atau untuk anak asma dengan tidak ditemukannya esofagitis refluks.

Evaluasi tata laksana PRGE dapat dilakukan setelah 4-8 minggu pemberian terapi optimal. Terapi dikatakan gagal apabila tidak didapatkan perbaikan gejala dan tanda PRGE serta ditemukannya tanda alarm, atau PRGE yang refrakter serta pasien tidak bisa lepas dari penggunaan obat-obatan tersebut. Pada kondisi ini pasien harus dirujuk ke dokter anak spesialisasi gastroenterologi.⁴

Pada kasus anak perempuan 4 tahun 5 bulan datang dengan keluhan muntah berulang hingga muntah darah, disertai batuk berulang yang tidak kunjung sembuh serta kenaikan berat badan yang tidak optimal menunjukkan gejala PRGE yang sudah mengalami tanda alarm yang harus segera dilakukan uji diagnostik dan terapi yang optimal. Pada saat awal kunjungan di poliklinik, pasien diberikan terapi omeprazole selama 4 minggu, keluhan belum perbaikan. Pasien dirujuk ke Divisi Gastroenterohepatologi IKA RSCM untuk ditata laksana lebih lanjut. Pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi/EGD dan biopsi jaringan menunjukkan kelainan organik yang bermakna. Pemberian omeprazol pada pasien dinilai tepat karena dari literatur yang ada PPI masih menjadi pilihan dalam terapi PRGE. Pemantauan pasien pasca terapi menunjukkan perbaikan gejala PRGE. Kenaikan berat badan yang optimal harus dicapai. Dokter diharapkan mampu untuk mencari penyebab lain kenaikan berat badan yang belum optimal dan melakukan pemantauan rutin terhadap gejala PRGE yang sewaktu-waktu dapat refakter.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ilmiah yang telah dipaparkan, penggunaan omeprazol (PPI) dalam mengatasi gejala PRGE dapat diberikan dan lebih unggul dibandingkan dengan antagonis reseptor H-2 dalam hal efektifitas dan luaran keamanan. Pada pasien yang menunjukkan gejala PRGE, dapat diberikan terapi inisial dengan omeprazol (PPI) selama 4–8 minggu. Bila tidak

menunjukkan gejala perbaikan perlu segera dirujuk ke dokter anak spesialis gastrohepatologi untuk evaluasi dan tata laksana lebih lanjut.

Saran

Berdasarkan penelitian yang ada, saat ini golongan PPI lebih unggul dalam efektifitas mengatasi PRGE pada anak. Namun masih terdapat luaran keamanan yang perlu diperhatikan dalam penggunaan PPI, yaitu gastroenteritis dan pneumonia. Penggunaan PPI pada pasien anak dengan PRGE perlu pemantauan jangka panjang. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai luaran keamanan jangka panjang pada pasien PRGE yang mendapatkan PPI maupun antagonis reseptor-H₂ dengan metode kohort maupun uji klinis.

Daftar pustaka

1. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008550.
2. Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Mahler T, Degreef E, Wauters GV. Gastro-oesophageal reflux in children: Symptoms, diagnosis and treatment. *J Pediatr Sci* 2011;3:101.
3. Liu XL, Wong, KKY. Gastroesophageal reflux disease in children. *Hong Kong Med J*. 2012;18:421-8.
4. Rosen R, Vandeplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, dkk. 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;66:516–54.
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. 2009 March [diakses tanggal 12 Januari 2018]. Didapat dari: <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
6. Ruigomez A, Johanssen S, Nagy P, Garcia Rodriguez LA. Utilization and safety of proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in children and adolescents: an observational cohort study. *Curr Med Res Opin* 2017;33:2201-09.
7. Mattos AZ, Marchese GM, Fonseca BB, Kupski C, Machado MB. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review. *Arq Gastroenterol* 2017;35:271-80.

8. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur J Respir* 1992;5:201-6.
9. Borrelli O, Rea P, Mesquita MB, Ambrosini A, Mancini V, Di Nardo G, dkk. Efficacy of combined administration of an alginate formulation (aviscon) and lansoprazole for children with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Pediatr* 2002;28:304-309.
10. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, dkk. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005;90:956-60.
11. Pfefferkorn MD, Croffie JM, Gupta SK, Molleston JP, Eckert GJ, Corkins MR, dkk. Nocturnal acid breakthrough in children with reflux esophagitis taking proton pump inhibitors. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006;42:106-5.
12. Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolontà R, Staiano A. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: Is It advisable? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1291-7.
13. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, dkk. Randomized clinical trial of lansoprazole for poorly controlled asthma in children: The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *JAMA* 2012;307:373-81.
14. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, Liacouras CA, Czinn SJ, Dice JE, dkk. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1097-107.
15. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
16. Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2007;44:41-4.
17. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20.
18. Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, Kierkus J, Hinz M, Li H, dkk. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1–11 months old with symptomatic GERD. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2010;50:609-18.
19. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in Infants Ages 1–11 Months. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2012;55:14-20.
20. Davidson G, Wenzl TG, Thomson M, Omari T, Barker P, Lundborg P, dkk. Efficacy and safety of once-daily esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in neonatal patients. *J Pediatr* 2013;163:692-8.
21. Hussain S, Kierkus J, Hu P, Hoffman D, Lekich R, Sloan S, dkk. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:226-36.
22. Loots C, Kritas S, van Wijk M, McCall L, Peeters L, Lewindon P, dkk. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:237-43.
23. 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.
24. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984;59:842-7.
25. Argüelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86 Suppl:S73-6.
26. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzù G, Staiano A, Astolfi R, dkk. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1989;8:150-6.
27. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, Campanozzi A, Franceschi M, dkk. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9.
28. Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997;25:51-5.
29. Adamko DJ, Majaesic CM, Skappak C, Jones AB. A pilot trial on the treatment of gastroesophageal reflux-related cough in infants. *Transl Pediatr* 2012;1:23-34.
30. Ummarino D, Miele E, Masi P, Tramontano A, Staiano A, Vandenplas Y. Impact of antisecretory treatment on respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. *Dis Esoph* 2012;25:671-7.