

## Pengaruh Pemberian Minuman Ringan Berkarbonasi Terhadap Gambaran Histopatologi Esofagus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley*

Fadila Rahayu<sup>1</sup>, Muhartono<sup>2</sup>, Muhammad Galih Irianto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Minuman ringan berkarbonasi atau minuman berkarbonasi merupakan minuman yang tampak bergelembung akibat dari injeksi gas karbondioksida ke dalam minuman tersebut. Iritasi secara langsung dari keasaman dan kandungan gas karbondioksida yang terdapat dalam minuman ringan berkarbonasi dapat mengakibatkan perubahan epitel pada tikus karena epitel pada esofagus bersifat alkali dan tidak tahan asam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap gambaran histopatologi esofagus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group* menggunakan 24 ekor tikus dibagi 4 kelompok secara acak diberi perlakuan selama 30 hari. Kelompok K (Kontrol), P1 (diberi 3 ml/hari), P2, (diberi 6 ml/hari), P3(diberi 12 ml/hari). Pada akhir penelitian tikus dilakukan terminasi dan diambil esofagusnya untuk pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan hematoxilin eosin. Hasil rerata kerusakan histopatologi esofagus pada kelompok K: 0.1, P1: 0.67, P2: 0.83 dan P3: 1.03. Dengan hasil p pada analisis *Kruskal-Wallis* adalah 0,001 ( $p < 0,05$ ). Pada penelitian menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) pada kelompok K-P1 ( $p = 0,003$ ), K-P2 ( $p = 0,003$ ), K-P3 ( $p = 0,003$ ), P1-P3 ( $p = 0,007$ ) dan P2-P3 ( $p = 0,051$ ). Sehingga terdapat pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap perubahan histopatologi esofagus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

**Kata kunci** : Esofagus, histopatologi, minuman ringan berkarbonasi, tikus putih

## The Effect of Carbonated Soft Drinks Consumption on Esophagus Histopathology Changes of Male *Sprague dawley* White Rats (*Rattus norvegicus*)

### Abstract

A carbonated soft drink is a drink that appears bubbling as a result of injection of carbon dioxide into the drink. Direct irritation of acidity and carbon dioxide gas content in a carbonated soft drink can cause epithelial changes in rats because the epithelium in esophagus is alkaline and does not resist acid. The aim this research is to determine the effect of carbonated soft drinks consumption on esophagus histopathology changes of male *Sprague dawley* white rats (*Rattus norvegicus*). This research is an experimental research with post test only control group design using 24 rats were divided randomly into 4 groups and treated for 30 days. K as control group, P1 (given 3 ml/day), P2 (given 6ml/day), P3 (given 12 ml/day). At the end of the study rats were terminated and their esophagus was taken for histological preparations with hematoxylin eosin staining. The mean results of esophageal histopathology damage in group K: 0.1, P1: 0.67, P2: 0.83, P3: 1.03. p result in *Kruskal-Wallis* test is 0,001 ( $p < 0.05$ ). The results showed significant differences ( $p < 0.05$ ) in groups K-P1 ( $p = 0,003$ ), K-P2 ( $p = 0,003$ ), K-P3 ( $p = 0,003$ ), P1-P3 ( $p = 0,007$ ) and P2-P3 ( $p = 0,051$ ). Conclusion, there is an effect of carbonated soft drinks consumption on esophagus histopathology changes of male *Sprague dawley* white rats (*Rattus norvegicus*).

**Keywords** : Carbonated soft drink, esophagus, histopathology, white rats

Korespondensi: Fadila Rahayu, alamat Jalan Abdul Muis No. 14 B Kedaton, HP 082286921727, e-mail fadila.rahayu97@gmail.com

## Pendahuluan

Minuman berkarbonasi sering juga diartikan sebagai minuman ringan. Memiliki penampilan yang bergelembung yang memberi kesan segar pada minuman ringan berkarbonasi disebabkan oleh proses penginjeksian gas-gas CO<sub>2</sub> (Karbon dioksida) ke dalam minuman yang disebut karbonasi. Terjadi peningkatan konsumsi minuman ringan berkarbonasi yang sangat tajam sejak ditemukannya minuman ringan berkarbonasi oleh Amerika Serikat pada tahun 1830. Pada tahun 1986, sekitar 28 galon minuman ringan berkarbonasi di konsumsi perkapita/tahun, lalu pada tahun 1997 meningkat menjadi 41 galon pertahun. Minuman ini bahkan aktif di konsumsi 74% oleh anak-anak/remaja laki-laki dan 64% oleh anak-anak/remaja perempuan.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan hasil studi diet total Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, didapatkan tingkat konsumsi minuman ringan berkarbonasi di Indonesia cukup tinggi. Rata-rata orang Indonesia mengonsumsi minuman selain air putih mencapai 25 gram perhari. Minuman kedua yang paling banyak dikonsumsi oleh orang Indonesia merupakan minuman ringan berkarbonasi. Dari total jumlah penduduk Indonesia 1,1% atau sekitar 2,7 juta penduduk rerata mengonsumsi minuman ringan berkarbonasi sebanyak 2,4 gram perhari.<sup>3</sup>

Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh *nusaresearch team* mengenai kebiasaan orang Indonesia dalam mengonsumsi minuman ringan berkarbonasi didapatkan bahwa 30,7% dari responden mengatakan setidaknya 2-3 kali mengonsumsi minuman ringan berkarbonasi dalam seminggu dan 18,5% responden mengatakan mengonsumsi minuman ringan berkarbonasi lebih dari 3 kali dalam seminggu dan minuman ringan berkarbonasi yang paling banyak dikonsumsi oleh responden terdiri dari Coca cola (99,4%), Fanta (98,7%) dan Sprite (97,5%).<sup>4</sup>

Terdapat komponen khas minuman berkarbonasi atau minuman ringan berkarbonasi yang terdiri dari tiga unsur utama, yaitu karbon dioksida yang dilarutkan dalam cairan, pemanis buatan dan zat pewarna. Perbedaan khas antara minuman berkarbonasi dengan minuman lain terletak pada adanya karbon dioksida yang terlarut,

karena karbon dioksida dinilai memiliki efek terhadap kesehatan manusia.<sup>5</sup>

Secara alami karbon dioksida berada di tubuh sebagai produk sisa respirasi dari semua sel. Namun hanya karbon dioksida yang terlarut yang akan mencapai tahap akhir dalam saluran pencernaan setelah di konsumsi karena sebagian besar karbon dioksida akan hilang saat membuka wadah minuman. Konsentrasi karbon dioksida yang tersisa akan terus menuju lambung yang dapat mengaktifkan peristaltik usus dan induksi cairan isi lambung mengalir kembali ke esofagus, kondisi ini dapat dilihat pada orang yang mengonsumsi minuman ringan berkarbonasi dalam jumlah banyak.<sup>6</sup>

Hal itu dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Kapicioglu *et al* yang bertujuan untuk menganalisis interaksi antara konsumsi minuman ringan berkarbonasi dan garam terhadap esofagitis dengan menggunakan sampel 20 ekor tikus. Kelompok 10 tikus pertama diberi garam (pH 7) dan kelompok 10 tikus kedua diberi minuman ringan berkarbonasi (pH 2,6) per oral setiap 24 jam. Hasilnya terdapat efek proliferasi pada mukosa esofagus yang disebabkan oleh iritasi mukosa.<sup>7</sup>

Penelitian yang dilakukan Oliveira *et al* melaporkan bahwa efek minuman ringan berkarbonasi terhadap esofagus menunjukkan tanda-tanda angiogenesis dan fibrosis, beberapa rangsangan juga menginduksi proses inflamasi.<sup>8</sup> Berdasarkan uraian teori di atas, peneliti tertarik untuk meneliti secara langsung tentang pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap gambaran histopatologi esofagus dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*.

## Metode

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post test only controlled group design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2018-Desember 2018 di beberapa tempat yaitu *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 8-10 minggu (dewasa)

dengan berat antara 200-250 gram yang diperoleh dari Palembang Tikus Center (PTC). Sampel penelitian sebanyak 20 ekor yang terbagi dalam 4 kelompok perlakuan, ditentukan dengan menggunakan rumus Frederer. Untuk mengantisipasi drop out maka dilakukan penambahan sampel dengan koreksi *drop out* 10%. Sehingga, keseluruhan sampel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah 20 ekor tikus ditambah 4 ekor tikus putih sebagai sampel koreksi sehingga total sebanyak 24 tikus yang dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan.

Adapun kriteria inklusi dari penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*, sehat (tidak ada penyakit maupun kelainan anatomis), jenis kelamin jantan, berumur 8-10 minggu, berat badan 200-250 gram dan diperoleh dari tempat biakan yang sama dengan kriteria eksklusi adanya penurunan berat badan >10%, sakit dan mati selama penelitian.

Definisi operasional dari penelitian ini yaitu minuman ringan berkarbonasi yang terbagi dalam 3 dosis bertingkat yaitu 3 ml/200g/hari, 6 ml/200g/hari dan 12 ml/200g/hari. Dengan gambaran histopatologi esofagus tikus putih yang dinilai kerusakannya dengan sistem skor integritas mukosa berdasarkan modifikasi Barthel Manja skor 0 jika normal, tidak terdapat perubahan patologis, skor 1 yaitu terdapat deskuamasi epitel berupa kerusakan ringan epitel tanda adanya celah, skor 2 yaitu terdapat erosi permukaan epitel berupa celah (1-10 sel epitel / lesi) dan skor 3 yaitu terdapat ulserasi ditandai dengan adanya gap > 10 sel epitel / lesi, dan biasanya terdapat jaringan granulasi dibawah epitel.<sup>9</sup>

Penelitian dengan adaptasi hewan coba selama 7 hari. Terdapat 4 kelompok perlakuan. Kelompok K digunakan sebagai kelompok kontrol. Kelompok tikus putih ini hanya diberi pakan standar dengan pemberian akuades secara *ad libitum*. Kelompok P1 adalah kelompok perlakuan 1 merupakan kelompok tikus putih yang diberi minuman ringan berkarbonasi dengan dosis 3 ml/200gr/hari. Kelompok P2 adalah kelompok perlakuan 2 merupakan kelompok tikus putih yang diberi minuman ringan berkarbonasi dengan dosis 6 ml/200gr/hari. Kelompok P3 adalah kelompok perlakuan 3 merupakan

kelompok tikus putih yang diberi minuman ringan berkarbonasi dengan dosis 12 ml/200gr/hari.

Penelitian ini dilaksanakan selama 30 hari. Pada hari ke 31 tikus diterminasi untuk diambil organ esofagusnya. Selanjutnya organ esofagus dibuat preparat untuk dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Pengolahan data dilakukan dengan aplikasi statistik SPSS dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis dan post hoc Mann Whitney*.

## Hasil

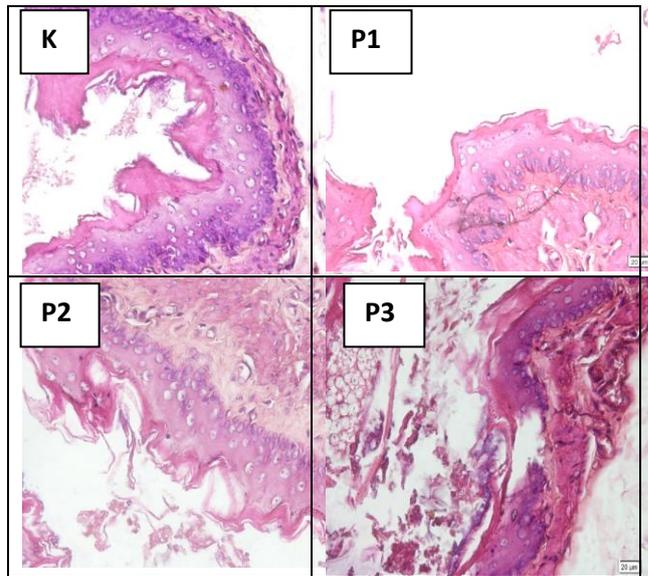
Pada penelitian ini didapatkan hasil pada kelompok kontrol ini tikus hanya diberi minuman aquades dan pakan normal terlihat esofagus tampak normal, tidak ditemukan adanya sel radang, deskuamasi maupun erosi pada sel epitel superfisial tapi tampak lapisan keratin yang tebal pada dinding mukosa esofagus

Pada kelompok perlakuan 1 (P1) tikus diberi minuman ringan berkarbonasi dosis 1 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari menggunakan sonde oral. Gambaran histopatologis esofagus tampak deskuamasi pada beberapa jaringan mukosa esofagus, namun belum tampak adanya erosi. Tampak lapisan keratin pada mukosa esofagus yang lebih tipis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada kelompok perlakuan 2 (P2) tikus diberi minuman ringan berkarbonasi dengan dosis 2 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari menggunakan sonde oral. Gambaran histopatologis esofagus tampak adanya deskuamasi pada dinding mukosa esofagus. Tampak lapisan keratin pada mukosa esofagus yang lebih tipis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada kelompok perlakuan 3 (P3) tikus diberi minuman ringan berkarbonasi dengan dosis 4 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari menggunakan sonde oral. Gambaran histopatologis esofagus tampak adanya erosi dan deskuamasi epitel pada mukosa esofagus, namun tidak tampak ulkus. Lapisan keratin pada mukosa esofagus paling tipis bila dibandingkan dengan kelompok lain.

Terlihat perbedaan gambaran histopatologi esofagus tikus pada setiap kelompok penelitian.



Gambar 1. Gambaran histopatologi esofagus pembesaran 400x.

Dengan menggunakan mikroskop didapatkan hasil pembacaan preparat tikus pada 5 lapang pandang sebagai berikut.

Tabel 1. Kelompok kontrol

Tikus	Lp 1	Lp 2	Lp 3	Lp 4	Lp 5
1	0	0	1	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	0
6	0	0	0	0	1

Pada kelompok kontrol yang hanya diberi aquades didapatkan skor kerusakan minimal pada setiap lapang pandang yaitu 0,1.

Tabel 2. Kelompok perlakuan 1

Tikus	Lp 1	Lp 2	Lp 3	Lp 4	Lp 5
1	0	1	1	0	0
2	1	0	1	1	1
3	0	1	1	0	1
4	1	0	1	1	0
5	1	1	0	1	1
6	1	0	1	1	1

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan yang diberikan minuman ringan berkabonasi dengan dosis 1 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari selama 30 hari yaitu sebesar 0,67.

Tabel 3. Kelompok perlakuan 2

Tikus	Lp 1	Lp 2	Lp 3	Lp 4	Lp 5
1	1	1	0	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	1	0	1	0	1
5	0	1	1	1	1
6	1	0	1	1	1

Pada kelompok perlakuan 2 yang diberikan minuman ringan berkabonasi dengan dosis 2 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari selama 30 hari yaitu sebesar 0,83.

Tabel 4. Kelompok perlakuan 3

Tikus	Lp 1	Lp 2	Lp 3	Lp 4	Lp 5
1	0	2	1	1	1
2	1	1	2	1	1
3	1	1	1	2	1
4	0	1	2	1	1
5	0	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1

Pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan minuman ringan berkabonasi dengan dosis 4 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari selama 30 hari yaitu sebesar 1,03.

Berdasarkan nilai diatas dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan kerusakan esofagus. Kerusakan paling tinggi terdapat pada kelompok P3 yaitu kelompok tikus yang diberikan minuman ringan berkabonasi dengan dosis 4 ml/ pemberian sebanyak 3x sehari. Sedangkan, kerusakan paling rendah terdapat pada kelompok K yaitu kelompok tikus yang tidak diberikan minuman ringan berkabonasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan frekuensi pemberian minuman ringan berkabonasi berbanding lurus dengan derajat kerusakan esofagus.

Dari hasil uji statistik yang dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS, hasil uji normalitas data dengan *Saphiro-Wilk* ( $p > 0,05$ ) didapatkan data tidak terdistribusi normal dengan nilai  $p = 0,019$ . Dilakukan transformasi data dengan  $\sqrt{x}$  dan  $\lg_{10} x$  dan uji normalitas kembali dengan *Saphiro-Wilk* ( $p > 0,05$ ) didapatkan data tetap tidak terdistribusi normal dengan  $p = 0,001$ . Selanjutnya dilakukan uji alternatif *Kruskal-Wallis* ( $p < 0,05$ ) dan didapatkan  $p = 0,000$  yang artinya terdapat

perbedaan rata-rata kerusakan esofagus antar kelompok perlakuan.<sup>10</sup>

Dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* ( $p < 0,05$ ) untuk melihat hubungan antara masing-masing kelompok sampel.

**Tabel 5. Analisis *Post Hoc Mann Whitney* antar kelompok**

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,003*	0,003*	0,003*
P1	0,003*	-	0,101	0,007*
P2	0,003*	0,101	-	0,051
P3	0,003*	0,007*	0,051	-

Keterangan \* Hasil bermakna  $p < 0,05$ .

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa terdapat kelompok yang memiliki perbedaan bermakna adalah antara K dengan P1 ( $p = 0,003$ ), K dengan P2 ( $p = 0,003$ ), K dengan P3 ( $p = 0,003$ ) dan P1 dengan P3 ( $p = 0,007$ ). Sedangkan kelompok yang tidak terdapat perbedaan bermakna adalah P1 dengan P2 ( $p = 0,101$ ) dan P2 dengan P3 ( $p = 0,051$ ).

### Pembahasan

Pada kelompok kontrol ditemukan beberapa tikus memiliki struktur esofagus yang mengalami kerusakan yaitu terdapat deskuamasi epitel berupa kerusakan ringan epitel. Seharusnya pada kelompok kontrol normal tidak didapatkan kerusakan epitel esofagus. Hal ini bisa disebabkan oleh karena adanya faktor luar yang tidak bisa dikendalikan, seperti kondisi psikologi tikus yang diperoleh akibat adaptasi pada lingkungan baru ataupun trauma yang didapat akibat pemberian sonde secara oral. Perubahan pada lingkungan sangat berpengaruh terhadap perilaku tikus. Perubahan mukosa esofagus juga bergantung pada daya tahan dan kerentanan dari masing-masing tikus. Proses kerusakan mukosa esofagus akan berjalan lambat apabila daya tahan dan adaptasi tikus baik.<sup>11,12</sup>

Pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 yang diberi minuman ringan berkarbonasi mengalami deskuamasi dan erosi pada mukosa epitel esofagus, hal tersebut disebabkan iritasi secara langsung dari keasaman dan kandungan gas karbondioksida yang terdapat dalam minuman ringan

berkarbonasi dapat mengakibatkan perubahan epitel pada tikus karena epitel skuamosa pada esofagus bersifat alkali dan sensitif terhadap asam dibanding mukosa pada lambung. Epitel skuamosa berlapis dari esofagus tahan terhadap abrasi makanan, tetapi sensitif terhadap asam.<sup>10,13</sup> Pada sel epitel esofagus hanya mensekresikan MUC5B yaitu suatu musin yang mudah larut dan bertindak sebagai pelumasan dan tidak dapat melindungi mukosa esofagus.<sup>14</sup>

Pada pH rendah atau suasana asam ion  $H^+$  merupakan penyebab kerusakan mukosa esofagus yang sangat bergantung kepada konsentrasi (pH). Bila pH lumen esofagus  $< 2$  atau terdapat pepsin, empedu di dalam isi refluks akan mengakibatkan kerusakan mukosa esofagus. Kontak antara bahan refluksat dan esofagus semakin lama akan meningkatkan kemungkinan terjadinya esofagitis.<sup>15,16</sup>

Hasil penelitian yang didapatkan sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan Wahyuni *et al* bahwa pemberian minuman ringan berkarbonasi dapat menyebabkan peradangan serta iritasi pada mukosa esofagus karena kandungan asam dan gas karbondioksida yang terdapat dalam minuman ringan berkarbonasi.<sup>3</sup>

Pada penelitian ini juga dapat dilihat perbedaan antara histologi esofagus normal manusia dan tikus, epitel esofagus tikus adalah skuamosa bertingkat keratinisasi dan terdiri dari 4-5 lapisan sel dan tidak ada kelenjar submukosa. Sedangkan epitel esofagus manusia adalah skuamosa bertingkat tidak berkeratin dan terdiri dari banyak lapisan sel dan terdapat kelenjar submukosa. Perbedaan karakteristik tersebut berhubungan dengan proliferasi, kompartemen sel induk dan disebabkan bervariasinya beban kualitas makanan yang harus dilawan pada tikus.<sup>17,18</sup>

### Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

### Daftar Pustaka

1. Fikawati S, Syafiq A, Veratamala A. Gizi anak dan remaja. Edisi ke-1. Depok: Rajawali Pers; 2017.
2. Tania M. Perilaku konsumsi minuman ringan di SMKN 2 Balendah Bandung. Jurnal Ilmu Keperawatan. 2016; IV(1): 19–25.
3. Wahyuni R, Istiadi H, Utami AW. Pengaruh ekstrak daun kersen (*muntingia calabura* L) terhadap integritas mukosa esofagus tikus wistar. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2017; 6(2): 1156–65.
4. Nusaresearch team. Report of minuman ringan berkarbonasi consumption in Indonesia. Jakarta: Nusaresearch; 2014. [disitasi tanggal 30 Desember 2017]. Tersedia dari: <http://nusaresearch.com>.
5. Giriwono P, Andarwulan N, Rimbawan, Muchtadi D. Consumption of carbonated beverages and the risk for gastrointestinal disease: a systematic review. Panel Gizi Makan. 2014; 37(1): 69–76.
6. Cuomo R, Sarnelli G, Savarese M, Buyckx M. Carbonated beverages and gastrointestinal system: between myth and reality. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009; 19(10): 683–9.
7. Kapicioglu S, Baki A, Reis A, Tekelioglu Y. Cola drinks consumption and oesophagitis. Dis Esophagus. 1999; 12(4): 306–8.
8. Oliveira TD, Degaspar ME, Menezes L, Braga V, Rodrigues JM, Nogueira R *et al*. Effects of gaseous drinks in wistar rats esophagus. Journal of Biosciences and Medicines. 2017; 5: 32–43.
9. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier; 2017.
10. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.
11. El-Tahan NR, Ahmed RA. Histological and biological effects of soft drinks on male albino rats. JBAAR. 2015; 1(6): 335-42.
12. Sari ND, Suharto G, Margawati A. Pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologis esofagus tikus wistar. Media Medika Muda; 2012.
13. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa balance between offensive and defensive mechanism. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011; 24(6): 873-82.
14. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simandibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-VI. Jakarta: Interna Publishing; 2015.
15. Hegar B, Mulyani RL. Esofagitis refluks pada anak. Sari Pediatri. 2006; 8(1): 43–53.
16. Kleinman RE. Protection of the gastrointestinal tract epithelium against damage from low pH beverages. Journal of Food Science. 2008; 73(7): 99-105.
17. Wang DH. The esophageal squamous epithelial cell still a reasonable candidate for the barretts esophagus cell of origin-cellular. Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2017; 4: 157–160.
18. Meyer W, Schoennagel B, Kacza J, Busche R, Hornickel IN, Trautwein MH *et al*. Keratinization of the esophageal epithelium of domesticated mammals. Acta Histochemica. 2014; 116(1): 235–42.