

Constipation in Children

Muzal Kadim

Tujuan

1. Menerangkan definisi dan epidemiologi konstipasi pada anak.
2. Menjelaskan tentang diagnosis dan tata laksana konstipasi pada anak.
3. Menjelaskan tentang penyebab organik dan tanda bahaya konstipasi pada anak.
4. Menerangkan rekomendasi UKK Gastrohepatologi tentang konstipasi pada anak.

Konstipasi pada anak merupakan masalah kesehatan yang terjadi di seluruh dunia, namun sering diabaikan. Anak dengan konstipasi akan sering datang berobat ke dokter umum atau dokter anak, dan sering datang ke ruang gawat darurat atau bahkan dirawat di rumah sakit. Pada awalnya penyebab konstipasi mungkin sederhana saja, misalnya kurangnya konsumsi serat, tetapi karena tidak ditangani secara memadai perjalanan kliniknya menjadi kronis, yang membuat frustrasi anak, orangtua dan juga dokter yang merawatnya. Di lain pihak, terdapat kasus-kasus konstipasi akut yang memerlukan diagnosis etiologi segera karena memerlukan tindakan yang segera pula. Ringkasnya, ada kasus konstipasi ringan tetapi memerlukan penanganan yang adekuat, ada kasus yang memerlukan diagnosis etiologi dan tindakan segera dan ada pula kasus konstipasi kronis yang memerlukan kesabaran dan penanganan yang cermat. Konstipasi fungsional anak berdampak negatif, baik untuk anak itu sendiri maupun keluarga mereka.¹⁻³ Konstipasi pada anak berdampak pada biaya perawatan kesehatan yang tinggi dan kualitas hidup yang rendah, serta kondisi kesehatan yang buruk.⁴⁻⁷

Berdasarkan *systematic review* dan *meta-analysis* terbaru, prevalens konstipasi fungsional adalah 8,6% pada anak laki-laki dibandingkan dengan 8,9% pada anak perempuan⁸. Konstipasi fungsional tidak berhubungan dengan jenis kelamin anak, namun lokasi geografi sangat berkaitan dengan prevalens konstipasi pada anak, dengan prevalens terbesar dilaporkan di Amerika dan Eropa, dan prevalens terkecil di Asia. Prevalens konstipasi bervariasi tergantung kelompok umur, dan puncaknya terjadi antara umur 2-4 tahun,

yaitu umur saat dimulainya *toilet training*.^{2,3} Kebiasaan dan jenis makanan, dan paparan peristiwa kehidupan yang membuat stres berhubungan dengan prevalens konstipasi.^{8,9}

Beberapa penelitian di Asia menunjukkan bahwa prevalens konstipasi fungsional pada anak bervariasi antara 0,3% di Jepang hingga 32,2% di Taiwan.^{10,11} Tidak banyak penelitian yang dilakukan di Indonesia tentang konstipasi fungsional, diperkirakan prevalens konstipasi fungsional berkisar antara 12% dan 48%, bergantung pada banyak hal.^{12,13} Penelitian terakhir tentang konstipasi fungsional pada anak di Indonesia mendapatkan hasil prevalens konstipasi fungsional anak di Indonesia sebesar 20%.¹⁴

Definisi

Konstipasi adalah ketidakmampuan melakukan evakuasi tinja secara sempurna, yang tercermin dari 3 aspek, yaitu berkurangnya frekuensi berhajat dari biasanya, tinja yang lebih keras dari sebelumnya, dan pada palpasi abdomen teraba masa tinja (skibala) dengan atau tidak disertai enkopresis (kecepirit). Konstipasi fungsional didefinisikan berdasarkan kriteria Roma, yang merupakan diagnosis berbasis gejala. Pada tahun 2016, kriteria Roma IV diterbitkan, menggantikan kriteria Roma III, yang diterbitkan pada tahun 2006.^{3,15} Perubahan antara kriteria Roma IV dengan Roma III untuk konstipasi fungsional tidak terlalu banyak, terutama adalah perubahan kriteria minimal lamanya terjadi konstipasi yang dikurangi menjadi 1 bulan pada kriteria Roma IV, dibandingkan 2 bulan pada kriteria Roma III. Konstipasi fungsional pada anak menurut kriteria Roma IV adalah gejala yang sudah berlangsung minimal 1 bulan, berupa feses keras, seperti kerikil pada sebagian besar defekasi, atau defekasi dengan feses yang normal kurang dari dua kali seminggu; tanpa ada kelainan struktural, endokrin, atau metabolik.^{3,15,16}

Tanda bahaya adanya kelainan organik

Meskipun sebagian besar konstipasi pada anak adalah fungsional kita perlu mempertimbangkan suatu kelainan organik bila kita menemukan beberapa tanda bahaya seperti yang tercantum dalam Tabel 1 di bawah ini.¹⁷

Bila didapatkan salah satu tanda bahaya tersebut, harus pikirkan kemungkinan adanya suatu kelainan organik yang mendasari terjadinya konstipasi, dan segera dirujuk untuk evaluasi lebih lanjut, karena kondisi tersebut bukan merupakan konstipasi fungsional.¹⁵⁻¹⁷

Tabel 1. Tanda kelainan organik pada konstipasi ¹⁷

Tanda yang perlu diwaspadai	Kemungkinan diagnosis
Gagal tumbuh	Hampir semua kelainan organik menyebabkan gagal tumbuh
Mekonium keluar lebih dari 48 jam, kesulitan defekasi sejak lahir, gagal tumbuh, distensi abdomen, sfingter anus sempit, rektum tidak terisi feces pada colok dubur, feces menyempot setelah colok dubur	Penyakit Hirschprung
Distensi abdomen, muntah hijau, ileus	Pseudo-obstruksi
Kelainan neurologis ekstremitas bawah berupa penurunan reflek anus, ekstremitas inferior, dan tonus otot.	Anomali tulang belakang, tumor di sakrum, trauma tulang belakang, spina bifida
Terdapat <i>dimple</i> atau <i>hair tuft</i>	
Tampak lemah, perkembangan terhambat, kulit kering, hernia umbilikalis, makroglosi	Hipotiroid
Posisi anus tampak abnormal pada pemeriksaan fisis	Malformasi anorektal kongenital

Proses defekasi

Defekasi merupakan suatu proses evakuasi feces dari dalam rektum, yaitu bahan yang tidak digunakan lagi dan harus dikeluarkan dari dalam tubuh. Proses defekasi melibatkan berbagai organ seperti kolon desenden, sigmoid, rektum, sfingter ani internus dan eksternus, serta beberapa serabut saraf. Proses defekasi berawal dari adanya gerakan massa feces dari kolon desenden yang mendorong feces ke dalam rektum. Gerakan tersebut umumnya timbul lebih kurang 15 menit setelah makan dan hanya terjadi beberapa kali sehari. Adanya feces di dalam rektum menyebabkan regangan rektum dan pendorongan feces ke arah sfingter ani. Keadaan ini menimbulkan rangsangan berdefekasi, yang dihantarkan oleh serabut saraf sensoris rektum. Impuls tersebut akan dihantarkan ke segmen sakrum medula spinalis dan selanjutnya secara refleks melalui serabut saraf parasimpatis nervus erigentes akan dihantarkan ke kolon desenden, sigmoid, rektum dan anus. Isyarat serabut saraf parasimpatis ini berlangsung secara sinergis sehingga menyebabkan gerakan peristaltik usus yang kuat, mulai dari fleksura lienalis sampai ke anus, dan bermanfaat dalam pengosongan usus besar. Selain itu, impuls aferen pada medula spinalis juga menyebabkan refleks lain, seperti bernafas dalam, penutupan glotis, dan kontraksi otot abdomen (otot kuadratus, rektus abdominis, oblik eksternus dan internus). Refleks tersebut juga dapat mendorong feces yang berada di dalam usus ke arah distal. Pada saat yang bersamaan dasar pelvis akan terdorong ke arah distal sehingga mempermudah pengeluaran feces.¹⁸

Proses defekasi dapat ditunda oleh kontraksi tonik dari sfingter ani internus dan eksternus. Sfingter ani internus merupakan kumpulan otot polos sirkular yang terletak pada anus bagian proksimal, sedangkan sfingter ani eksternus terdiri dari otot lurik yang terletak pada bagian distal. Kerja kedua otot tersebut diatur oleh sistem saraf somatik.

Kontraksi sfingter ani eksternus dapat diatur terutama pada anak besar, sehingga proses defekasi dapat ditahan sampai keadaan yang memungkinkan. Proses tersebut akan menghilang setelah beberapa menit dan baru akan timbul kembali setelah ada massa feses tambahan yang masuk ke dalam rektum. Bila keadaan ini berlangsung berulang kali maka sensitifitas refleksi akan menurun, pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan defekasi seperti konstipasi fungsional. Konstipasi fungsional paling sering dimulai dari adanya rasa sakit saat defekasi sehingga anak menahan defekasi yang selanjutnya akan menimbulkan feses yang keras, akibat feses keras tersebut anak semakin menahan defekasinya sehingga keadaan tersebut seperti lingkaran setan. Akibat retensi feses terus berlanjut, maka akan terjadi rembesan cairan feses yang cair di permukaan luar massa feses yang retensi, disebut sebagai enkopresis atau *fecal soiling*.¹⁸

Anamnesis, pemeriksaan fisis, dan radiologis

Anamnesis memegang peran penting dalam diagnosis konstipasi fungsional pada anak. Hal yang perlu ditanyakan saat melakukan anamnesis adalah keluhan utama, onset keluhan, riwayat pengeluaran mekonium, frekuensi dan konsistensi buang air besar (BAB), riwayat nyeri perut, inkontinesia feses, perilaku menahan saat BAB, riwayat diet, muntah, dan penurunan berat badan. Riwayat keterlambatan perkembangan, kejadian yang mempengaruhi psikologis pasien, dan riwayat keluarga dengan penyakit gastrointestinal juga perlu ditanyakan.¹⁹

Pemeriksaan fisis ditujukan untuk menyingkirkan adanya kemungkinan penyakit penyerta. Pemeriksaan status gizi, pemeriksaan abdomen untuk mengetahui adanya masa feses terutama di regio kuadran kiri bawah, inspeksi regio perianal untuk menyingkirkan adanya kelainan bawaan, dan inspeksi rektum untuk mengetahui adanya luka, fisura, atau feses perianal. Seringkali pada kasus konstipasi ini kita hanya fokus pada pemeriksaan abdomen saja, padahal pemeriksaan daerah punggung juga sangat penting untuk menyingkirkan penyebab organik. Pemeriksaan colok dubur sebaiknya dihindari, karena dapat menimbulkan trauma, kecuali pada keadaan khusus.^{17,19}

Pemeriksaan radiologis tidak rutin dilakukan untuk menegakkan diagnosis konstipasi fungsional. Pemeriksaan radiologi dapat dilakukan pada pasien dengan yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan abdomen seperti pada pasien yang obesitas, atau untuk meyakinkan orang tua yang ragu-ragu sebelum dilakukan evakuasi feses.^{17,19}

Kriteria diagnosis

Kriteria Roma IV merupakan kesepakatan untuk menentukan diagnosis konstipasi fungsional, yaitu pada bayi dan anak usia < 4 tahun, dalam 1 bulan minimal terjadi 2 dari gejala-gejala berikut:^{15,16}

1. Defekasi dua kali atau kurang per minggu
2. Minimal 1 episode inkontinens/minggu (pada anak yang sudah terlatih ke toilet)
3. Riwayat retensi feses yang berlebihan
4. Riwayat mengedan yang sulit atau sangat sakit
5. Adanya massa feses yang besar pada rektum
6. Riwayat adanya feses dengan diameter besar sehingga menyumbat toilet

Kriteria untuk anak usia >4 tahun hampir sama, hanya ditambahkan adanya riwayat posisi menahan defekasi (*retentive posturing*), seperti menyilangkan kaki, membungkukkan badan, menghindari ke tempat yang tidak terlihat orang lain. Gejala-gejala tersebut dapat disertai dengan gejala penyerta seperti iritabilitas, napsu makan menurun, dan atau rasa cepat kenyang. Gejala penyerta ini hilang segera setelah feses yang besar dikeluarkan.¹⁵⁻¹⁷

Tata laksana konstipasi fungsional

Prinsip penanganan konstipasi fungsional adalah menentukan adanya akumulasi feses (*fecal impaction*), evakuasi feses (*disimpaction*), mencegah berulangnya akumulasi feses dan menjaga pola defekasi menjadi teratur dengan terapi rumatan, serta edukasi kepada orang tua. Evakuasi feses harus dilakukan terlebih dahulu sebelum memberikan terapi rumatan, untuk menghindari sakit perut bila langsung diberikan rumatan sementara feses tidak bisa keluar. Setelah evakuasi barulah diberikan terapi rumatan jangka panjang. Edukasi dan penjelasan kepada orang tua sangat penting, tentang mekanisme dan penyebab terjadinya konstipasi pada anaknya, karena riwayat trauma akibat defekasi yang nyeri, sehingga anak menahan defekasi, dan tidak boleh memaksa anak untuk defekasi sehingga anak akan semakin merasa ketakutan untuk defekasi, serta kemungkinan lamanya tata laksana konstipasi fungsional dan tidak ada solusi cepat pada kondisi seperti ini.

Evakuasi feses dapat dilakukan dengan menggunakan terapi per rektal atau oral. Evakuasi per oral dapat dilakukan pada kondisi retensi feses yang tidak terlalu banyak. Pada kondisi retensi feses yang banyak, yang dapat dinilai dengan banyaknya skibala saat pemeriksaan abdomen kuadran kiri bawah, sebaiknya evakuasi dilakukan secara rektal, baik dengan supositoria maupun enema. Hal ini penting untuk menghindari sakit perut yang timbul karena

motilitas usus yang bekerja untuk mengeluarkan feses, sementara feses tidak dapat keluar.

Terapi rumatan dilakukan dalam jangka waktu lebih lama yaitu beberapa bulan bahkan tahun, untuk mencegah berulangnya konstipasi. Aspek penting dari terapi rumatan jangka panjang adalah membentuk kebiasaan defekasi yang teratur, dengan cara pemberian diet cukup serat dan cairan, pencahar osmotik, terapi perilaku termasuk *toilet training*, psikoterapi dan *hypnotherapy*.²⁰⁻²⁹

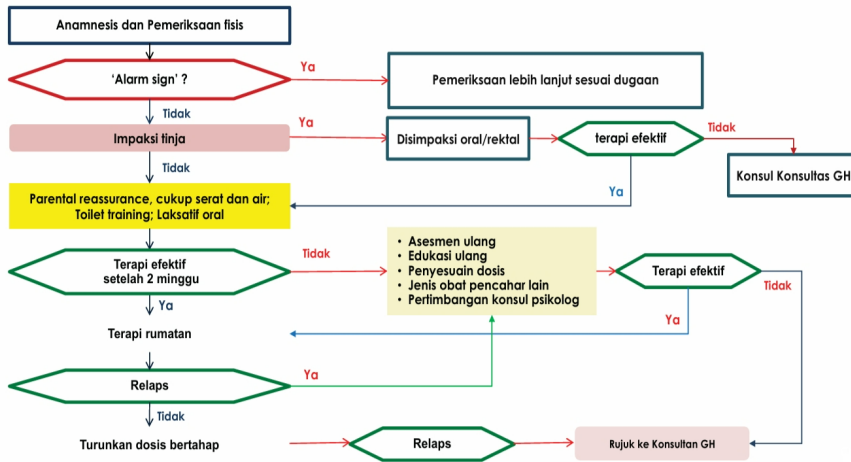
Toilet training akan mengembangkan refleks gastrokolik bila dilakukan secara teratur, dan selanjutnya akan membangkitkan refleks defekasi. Sebagian besar anak telah siap memulai *toilet training* pada usia 18 bulan hingga 3 tahun. Pada anak dengan konstipasi, terdapat kesulitan melakukan relaksasi spinkter ani eksternal, yang dapat diperbaiki dengan melatih *bowel habit*, dengan cara mengajari anak untuk ke toilet 5-15 menit setelah makan. Diharapkan refleks gastrokolika akan mengkondisikan ulang usus pada pola yang baru dan lebih baik. Selain *toilet training*, latihan dan aktifitas fisik secara teratur membantu untuk melatih otot-otot yang mengatur defekasi. Aktifitas fisik juga berguna untuk memperbaiki gerakan usus yang teratur sehingga membantu feses melewati anus. Monitor terhadap pola defekasi dan penggunaan obat serta efek samping dapat didapat dari catatan harian yang dibuat oleh orang tua. Salah satu cara untuk tetap menjaga kepatuhan terapi adalah menstimulasi anak yang telah berhasil dalam kegiatan ini dengan pemberian hadiah.²³⁻²⁷

Terapi rumatan dengan pencahar osmotik jangka panjang dilakukan untuk menjaga agar tidak terjadi kekambuhan, karena itu harus digunakan pencahar yang aman dan nyaman bagi pasien. Polietilen glikol (PEG) merupakan pencahar osmotik yang sangat aman dan dapat diberikan jangka panjang. Alternatif lain adalah laktulosa dan sorbitol yang juga merupakan serat atau prebiotik dan dapat diberikan jangka panjang.²⁶⁻³¹

Diet tinggi serat memiliki efek meningkatkan retensi air pada feses dan sebagai substrat bagi pertumbuhan bakteri komensal sehingga bersifat sebagai prebiotik. Sampai saat ini penggunaan diet tinggi serat pada kasus konstipasi kronis masih kontroversial. Beberapa studi menyimpulkan manfaat serat pada pencegahan konstipasi. Penelitian menunjukkan bahwa manfaat serat pada konstipasi fungsional adalah meningkatkan frekuensi feses, namun tidak memperbaiki konsistensi tinja, keberhasilan pengobatan, penggunaan pencahar dan buang air besar yang menyakitkan.³⁰⁻³²

Hubungan yang pasti antara perubahan mikrobiota di kolon dan konstipasi masih belum sepenuhnya dipahami. Namun, dengan mengubah mikrobiota usus, probiotik mampu mempengaruhi motilitas kolon. Produksi asam lemak rantai pendek oleh fermentasi bakteri dapat menurunkan pH di kolon, yang dapat meningkatkan peristaltik kolon dan dengan demikian menurunkan waktu singgah kolon. Studi tentang penggunaan probiotik telah

dilakukan pada anak, namun sampai saat ini, tidak ada cukup bukti mendukung penggunaan probiotik dalam pengobatan konstipasi fungsional pada anak.³⁰⁻³² Berikut ini adalah bagan ringkasan rekomendasi konstipasi pada anak yang dikeluarkan oleh UKK Gastrohepatologi tahun 2023.³³



Gambar 1. Rekomendasi UKK Gastrohepatologi.³³

Simpulan

Konstipasi fungsional pada anak merupakan suatu penyakit yang bersifat kronik, sering kambuh dan berulang, sehingga menjadi masalah kesehatan, karena dapat berdampak negatif, baik untuk anak maupun keluarga mereka. Konstipasi fungsional tidak berhubungan dengan jenis kelamin anak, namun lokasi geografi sangat berkaitan dengan prevalens konstipasi fungsional pada anak, dengan prevalens terbesar dilaporkan di Amerika dan Eropa, dan prevalens terkecil di Asia. Prevalens konstipasi fungsional berhubungan dengan geografis, kebiasaan dan jenis makanan, serta paparan peristiwa kehidupan yang membuat stres anak. Penelitian terakhir mendapatkan hasil prevalens konstipasi fungsional anak di Indonesia sebesar 20%. Diagnosis konstipasi fungsional ditegakkan berdasarkan kriteria Roma IV. Meskipun sebagian besar konstipasi pada anak adalah fungsional, namun harus disingkirkan suatu kelainan organik dengan mencari adanya tanda bahaya.

Daftar pustaka

1. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154:258-62.
2. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016;150:1456-68.
4. Choung RS, Shah ND, Chitkara D, Branda ME, Van Tilburg MA, Whitehead WE, et al. Direct medical costs of constipation from childhood to early adulthood: a population-based birth cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:47-54.
5. Clarke MC, Chow CS, Chase JW, Gibb S, Hutson JM, Southwell BR. Quality of life in children with slow transit constipation. *J Pediatr Surg*. 2008;43:320-4.
6. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Weerasooriya L, Hathagoda W, Benninga MA. Quality of life and somatic symptoms in children with constipation: a school-based study. *J Pediatr*. 2013;163:1069-72 e1.
7. Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, Mones RL, Rosh JR. Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:56-60.
8. Koppen, I. J. N. et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr* 2018;198: 121-30.
9. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:847-51.
10. Sagawa T, Okamura S, Kakizaki S, Zhang Y, Morita K, Mori M. Functional gastrointestinal disorders in adolescents and quality of school life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:285-90.
11. Wu TC, Chen LK, Pan WH, Tang RB, Hwang SJ, Wu L, et al. Constipation in Taiwan elementary school students: a nationwide survey. *J Chin Med Assoc* 2011;74:57-61.
12. Bardosono S, Sunardi D. Functional Constipation and its related factors among female workers. *Maj Kedokt Indon* 2011; 61: 126-29.
13. Prawono LA, Fauzi A, Syam AF, Makmun D. Paradigm on chronic constipation: pathophysiology, diagnostic, and recent therapy. *Indonesian J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc* 2012; 13: 174-180.
14. Hanifah Oswari, Fatima Safira Alatas, Badriul Hegar, William Cheng, Arnesya Pramadyani, Marc Alexander Benninga, Shaman Rajindrajith. Epidemiology of Paediatric constipation in Indonesia and its association with exposure to stressful life events. *BMC Gastroenterology* 2018; 18(1).
15. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/ toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443-55.
16. Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:193-201.

17. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician* 2006;73:469-77, 479-80, 481-2.
18. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1445-64.
19. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:258-74.
20. Ormarsson OT, Asgrimsdottir GM, Loftsson T, Stefansson E, Lund SH, Bjornsson ES. Free fatty acid suppositories are as effective as docusate sodium and sorbitol enemas in treating constipation in children. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):689-694.
21. Hansen SE, Whitehill JL, Goto CS, Quintero CA, Darling BE, Davis J. Safety and efficacy of milk and molasses enemas compared with sodium phosphate enemas for the treatment of constipation in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(12):1118-1120.
22. Kuizenga-Wessel S, Heckert SL, Tros W, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM. Reporting on outcome measures of functional constipation in children-a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):840-846.
23. van der Plas RN, Benninga MA, Taminiau JA, Buller HA. Treatment of defaecation problems in children: the role of education, demystification and toilet training. *Eur J Pediatr*. 1997;156(9):689-692. van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA, Last BF. Prevalence and associated clinical characteristics of behavior problems in constipated children. *Pediatrics*. 2010;125(2):e309-e317.
24. Freeman KA, Riley A, Duke DC, Fu R. Systematic review and metaanalysis of behavioral interventions for fecal incontinence with constipation. *J Pediatr Psychol*. 2014;39(8):887-902.
25. Brazzelli M, Griffiths PV, Cody JD, Tappin D. Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (12):CD002240.
26. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD009118.
27. Llerena E, Varea Calderón V, Pujol Muncunill G, et al. Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):34-40.
28. van Wering HM, Tabbers MM, Benninga MA. Are constipation drugs effective and safe to be used in children? A review of the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):71-82.
29. Bae SH. Long-term safety of PEG 4000 in children with chronic functional constipation: a biochemical perspective. *Korean J Pediatr*. 2010;53(7):741-744.
30. Bridget R. Southwell. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2020; 14(3): 163
31. Mana H, Vriesman, Ilan J. N. Koppen, Michael Camilleri, Carlo Di Lorenzo, Marc A. Benninga. Management of functional constipation in children and adults. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020; 17(1): 21

32. Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There a role for pre-, pro and synbiotics in the treatment of functional constipation in children? A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 (Suppl 1): S27–S35.
33. Hegar B, Karyana IPG, Dharma A, Damayanti W, Ermaya YS, Rahman HA, et al. Konstipasi fungsional. In: Hegar B, Kadim M, editors. Pedomam tata laksana regurgitasi dan refluks gastroesofagus, konstipasi fungsional, kolik infantil, diare cair akut. Badan Penerbit IDAI 2023.