Original Article

Prevalence of physiological and pathological gastroesophageal reflux in newborns in Kashan

Sharif MR[1], Talari HR[2*], Mohammadi H[3], Akbari H[4], Azadchehr MJ[5]

1- Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
2- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
3- General Practitioner, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
4- Social Determinants of Health (SDH) Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
5- Clinical Research Unit, Shahid Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2021/08/5 | Accepted: 2021/10/23

Abstract:

Background: Gastroesophageal reflux is very common in infants and its diagnosis is not through clinical signs but through diagnostic tests, especially ultrasound. This study aimed to determine the prevalence of physiological and pathological gastroesophageal reflux in neonates born in Kashan.
Materials and Methods: In this cross-sectional study, 214 infants underwent ultrasound to assess the presence of GERD. First, the infant was fasting for one hour, then breast milk or formula was given as desired, and finally for 15 minutes in the mother's arms was upright position and an ultrasound was performed. The collected data were analyzed by SPSS software version 16 using chi-square and independent t-tests.
Results: The results showed that 180 neonates (84.1%) had reflux, of which 125 neonates had physiological reflux and the rest were pathological. Also, the type of GERD did not have a significant relationship with the variables related to the infant (sex, weight and type of nutrition) and mother (age, gestational age and type of delivery) ($P>0.05$).
Conclusion: The results showed that the prevalence of gastroesophageal reflux (physiological and pathological) was high in neonates, so it seems that screening for neonatal reflux with ultrasound and following the course of neonatal physiological reflux to recovery and also following the treatment of pathological reflux are useful in reducing long-term reflux complications.

Keywords: Gastroesophageal reflux, Physiological, Pathological

***Corresponding Author**
Email: talari2008hr@yahoo.com
Tel: 0098 912 601 7908
Fax: 0098 315 554 0026

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2022; Vol. 25, No 6, Pages 1371-1377

Please cite this article as: Sharif MR, Talari HR, Mohammadi H, Akbari H, Azadchehr MJ. Prevalence of physiological and pathological gastroesophageal reflux in newborns in Kashan. ***Feyz*** 2022; 25(6): 1371-77.

فراوانی ریفلاکس فیزیولوژیک و پاتولوژیک معده به مری در نوزادان تازه متولدشده در شهرستان کاشان

محمّدرضا شریف[۱]، حمیدرضا طالاری[۲*]، حسین محمّدی[۳]، حسین اکبری[۴]، محمّدجواد آزادچهر[۵]

خلاصه:

سابقه و هدف: ریفلاکس معده به مری در نوزادان، شیوع بسیار بالایی دارد و از طرفی تشخیص آن، نه ازطریق علائم بالینی بلکه ازطریق تست‌های تشخیصی به‌خصوص سونوگرافی است. هدف از این مطالعه تعیین شیوع ریفلاکس فیزیولوژیک و پاتولوژیک معده به مری در نوزادان متولدشده در شهرستان کاشان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی تعداد ۲۱۴ نوزاد جهت بررسی وجود ریفلاکس تحت سونوگرافی قرار گرفتند. به این‌صورت که ابتدا نوزاد یک‌ساعت ناشتا بود و سپس شیر مادر یا شیر خشک در حدّ تمایل به او داده می‌شد و درنهایت ۱۵ دقیقه به حالت upright در بغل مادر بود و سونوگرافی انجام شد. داده‌های جمع‌آوری‌شده ازطریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آزمون‌های کای‌اسکوئر و تی مستقل مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند.

نتایج: ۱۸۰ نوزاد (۸۴/۱ درصد) مبتلا به ریفلاکس بودند که از این تعداد، ۱۲۵ نوزاد مبتلا به ریفلاکس فیزیولوژیک و بقیه پاتولوژیک بودند. همچنین نوع ریفلاکس با متغیرهای مرتبط با نوزاد (جنس، وزن و نوع تغذیه) و مادر (سن، سنّ بارداری و نوع زایمان) رابطه معناداری نداشت ($P>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که شیوع ریفلاکس (فیزیولوژیک و پاتولوژیک) معده به مری در نوزادان بالا بوده، بنابراین به‌نظر می‌رسد که غربالگری ریفلاکس نوزادان با سونوگرافی و پیگیری سیر ریفلاکس فیزیولوژیک نوزادان به سمت بهبودی و همچنین پیگیری درمان ریفلاکس پاتولوژیک در کاهش عوارض درازمدت ریفلاکس مفید باشد.

واژگان کلیدی: ریفلاکس گاستروازوفاژینال، فیزیولوژیک، پاتولوژیک

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۶، بهمن - اسفند ۱۴۰۰، صفحات ۱۳۷۷-۱۳۷۱

مقدمه

ریفلاکس معده به مری (GERD) عبارت است از: برگشت محتویات معده به مری که یک پدیده فیزیولوژیک بوده، در شیرخواران، بچه‌ها و بالغین نرمال نیز رخ می‌دهد که معمولاً به‌صورت حملات کوتاه‌مدت است و باعث ایجاد علائم و آسیب مری نمی‌شود. بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) شکل تشدیدیافته و پاتولوژیک آن است که توأم با علائم و نشانه‌ها یا عوارض ناشی از آن می‌باشد.

۱. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳. دکترای عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۵. کارشناسی ارشد آمار زیستی، واحد حمایت از تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

اصفهان، کاشان، دانشگاه علوم پزشکی

تلفن: ۰۹۱۲۶۰۱۷۹۰۸ **دورنویس:** ۰۳۱۵۵۵۴۰۰۲۶

پست الکترونیک: talari2008hr@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۱۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۰/۸/۱

شدت و میزان علائم و عوارض بیماری ریفلاکس گاستروازوفاژیال در کودکان بسته به سنّ بیماران متغیر و متفاوت است [۵-۱]. ریفلاکس فیزیولوژیک معمولاً در دوره شیرخوارگی به‌ویژه در ۶ ماه اوّل در بسیاری از شیرخواران دیده می‌شود و در غالب موارد در نیمه دوم سال اوّل و با شروع مصرف مواد غذایی جامد خودبه‌خود بهبود می‌یابد، بنابراین نیازی به اقدامات تشخیصی و درمانی نیز نمی‌باشد [۱۳-۶]. ریفلاکس پاتولوژیک برخلاف ریفلاکس فیزیولوژیک موجب تغییرات هیستولوژیک در مری و بروز علائم بالینی و عوارض جانبی ازجمله تنگی مری و گرفتاری تنفسی می‌شود و برخلاف ریفلاکس فیزیولوژیک در تمام سنین دیده می‌شود [۲۰-۱۴]. ریفلاکس گاستروازوفاژیال در شیرخواران شیوع زیادی دارد؛ به‌طوری‌که شایع‌ترین علت استفراغ غیرصفراوی در دوره شیرخوارگی می‌باشد. در حال حاضر ریفلاکس گاستروازوفاژیال شایع‌ترین اختلال مری و نیز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های گوارشی شیرخواران است [۲۱-۳،۲۳]. بیشترین شیوع رگورژیتاسیون در ۴ ماهگی (۶۱ درصد) گزارش شده و بعد به‌تدریج کاهش یافته، در ۷-۶ ماهگی به ۲۱ درصد می‌رسد. همچنین در یک مطالعه نشان داده شده است که ریفلاکس معده به مری در نوزادان بسیار شایع است و با افزایش سن میزان آن کاهش می‌یابد؛ به‌گونه‌ای

که ۵۰ درصد اطفال ۳-۰ ماه دارای ریفلاکس بوده که این میزان در بین اطفال ۱۲-۱۰ ماه، ۵ درصد می‌باشد [۵]. همچنین مشخص شده کودکانی که سابقه ریفلاکس در نوزادی داشته‌اند، به‌طور معناداری در سنّ ۱۱-۹ سالگی مبتلا به بیماری GERD می‌شوند. ازطرفی ریفلاکس گاستروازوفاژیال درصورت عدم تشخیص زودهنگام باعث بروز علائم بالینی متفاوتی می‌شود. باتوجه به این‌که علائم و نشانه‌های مرتبط با GER غیراختصاصی هستند، درنتیجه وجود تست‌های تشخیصی برای تشخیص GERD و جلوگیری از ایجاد عوارض و ارائه راهکارهای درمانی کاملاً ضروری است [۲۹-۲۴]. درزمینه تشخیص رفلاکس گاستروازوفاژیال روش‌های مختلفی وجود دارد؛ ازجمله: بلع باریوم، اندوسکوپی، سینتی‌گرافی، سونوگرافی و PH متری [۳۷-۳۰]. مطابق با توصیه‌های اخیر انجمن تغذیه و گوارش اطفال شمال آمریکا (NASPGHAN) و انجمن تغذیه و گوارش کودکان اروپا (ESPGHAN)، سونوگرافی قابلیت دستیابی به اطلاعاتی را دارد که با دیگر روش‌ها قابل دستیابی نیست [۲۴]. سونوگرافی می‌تواند برگشت محتویات معده به مری و دیلاتاسیون قسمت تحتانی مری را نشان دهد. همچنین ریفلاکس غیراسیدی نیز قابل کشف‌شدن است. یکی از مهم‌ترین نقش‌های سونوگرافی مشاهده مستقیم اپیزودهای ریفلاکس و ارزیابی ارتباط آن با تعداد، مدت و ویژگی‌ها و تظاهرات بالینی آن است [۳۸،۳۹]. در مطالعات انجام‌شده با توجه به مقرون‌به‌صرفه بودن و نداشتن اشعه یونیزان و حساسیت بالا، سونوگرافی را به‌عنوان تشخیصی در بیماری GERDکودکان معرفی کرده‌اند [۴۰،۴۱]. سونوگرافی روشی دقیق برای غربالگری است؛ به‌گونه‌ای‌که دارای حساسیت ۹۸ درصد، ویژگی ۱۰۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۱۰۰ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۴ درصد می‌باشد [۴۲،۴۱]. ریفلاکس گاستروازوفاژیال درصورت عدم تشخیص و درمان، تظاهرات و عوارض زیادی دارد که علاوه‌بر آن به التهاب و تنگی مری، مری بارت، هیپوپروتینمی و کم‌خونی می‌توان اشاره کرد و ازجمله تظاهرات غیرمروی GERD نیز می‌توان به خشونت صدا، سرفه‌های مکرر، پنومونی مکرر، سینوزیت و گرانولوم تارهای صوتی اشاره کرد [۵۵-۴۳]. با توجه به آن‌چه گفته شد می‌توان دریافت که رفلاکس معده به مری در نوزادان شیوع بسیار بالایی دارد و ازطرفی تشخیص آن، نه ازطریق علائم بالینی بلکه ازطریق تست‌های تشخیصی و به‌خصوص سونوگرافی است و باید کودکان در سنین کم با این روش غربالگری شوند و درصورت عدم تشخیص زودهنگام سبب بروز علائم خطرناک در کودکان می‌شود [۶۱-۵۶].

بنابراین در این پژوهش سعی بر آن بوده است که با روش غربالگری سونوگرافی، شیوع ریفلاکس معده به مری در نوزادان بررسی و سبب تشخیص و درمان زودهنگام آن شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، بخشی از طرح شماره ۹۳۰۸۳ مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان بوده است و دارای مجوز کمیته اخلاق دانشگاه می‌باشد. همچنین این مطالعه مقطعی بر روی ۲۱۴ نوزاد تازه متولدشده (۱ تا ۳ روزه) در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام شد. نوزادان موردمطالعه توسط متخصص اطفال به‌عنوان Well baby شناخته شدند. نوزادانی که دارای هرنی هیاتال، توده شکمی و یا علل دیگر انسداد مانند تنگی هیپرتروفیک پیلور (HPS) و mal rotation روده باریک بودند، از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است که قبل از انجام مطالعه برای تمامی والدین نوزادان توضیحات لازم بیان شد و رضایت آگاهانه از آن‌ها اخذ گردید. برای انجام این مطالعه ابتدا نوزاد یک‌ساعت ناشتا بود و سپس شیر مادر یا شیر خشک به او داده می‌شد و سپس ۱۵ دقیقه به حالت upright در بغل مادر بود. سپس نوزاد را به‌حالت supine روی تخت خوابانده و پروب linear و ۷/۵ مگاهرتز با زاویه ۴۵ درجه زیر ناحیه زایفوئید گذاشته می‌شد و معده و دیستال مری از ورای لوب چپ کبد با چرخش محدود پروب در جهت عقربه‌های ساعت به مدت ۱۵ دقیقه و با استفاده از CDI (Color Doppler Image) بررسی شد. در صورتی‌که مدت زمان ریفلاکس کمتر از ۲ ثانیه و دیستنشن دیستال مری کمتر از ۱۰ میلی‌متر بود، به‌عنوان ریفلاکس فیزیولوژیک و درصورتی‌که مدت‌زمان بیش از ۲ ثانیه و دیستنشن دیستال مری بیشتر از ۱۰ میلی‌متر بود، به‌عنوان ریفلاکس پاتولوژیک شناخته می‌شد [۶۲]. داده‌های جمع‌آوری‌شده ازطریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آمار توصیفی (توزیع فراوانی و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی) و آمار استنباطی (آزمون‌های کای‌اسکوئر و تی مستقل) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در این پژوهش ۲۱۴ نوزاد (۱۱۳ دختر) موردبررسی (تحت سونوگرافی) قرار گرفتند که از این تعداد، ۱۸۰ نوزاد (۸۴/۱ درصد) به‌عنوان مبتلا به ریفلاکس (۱۲۵ فیزیولوژیک و ۵۵ پاتولوژیک) شناخته شدند.

جدول شماره ۱- بررسی ارتباط ابتلا به ریفلاکس و نوع ریفلاکس با متغیرهای مرتبط با نوزاد و مادر

	متغیر		مبتلا به ریفلاکس			نوع ریفلاکس		
			بله	خیر	P	فیزیولوژیک	پاتولوژیک	P
مرتبط با نوزاد	جنس	پسر	(۸۴/۲) ۸۵	(۱۵/۸) ۱۶	۰/۸۶۵	(۷۵/۳) ۶۴	(۲۴/۷) ۲۱	۰/۱۴۷
		دختر	(۸۴/۱) ۹۵	(۱۵/۹) ۱۸		(۶۴/۲) ۶۱	(۳۵/۸) ۳۴	
	وزن (گرم)		۳۲۰۳/۴۵۳±۸/۶	۳۲۴۲/۴۵۳±۰/۲	۰/۶۵۳	۳۲۱۱/۴۵۲±۹/۳	۳۱۹۵/۴۵۶±۸/۷	۰/۸۲۷
	نوع تغذیه	شیر مادر	(۸۵/۲) ۱۶۲	(۱۴/۸) ۲۸	۰/۳۶۸	(۷۱/۷) ۱۱۵	(۲۸/۳) ۴۷	۰/۳۴۲
		شیر خشک	(۸۰/۰) ۸	(۲۰/۰) ۲		(۶۲/۵) ۵	(۳۷/۵) ۳	
		هر دو	(۷۱/۴) ۱۰	(۲۸/۶) ۴		(۵۰/۰) ۵	(۵۰/۰) ۵	
مرتبط با مادر	سن (سال)		۲۹/۵±۰/۰	۳۰/۴±۱/۹	۰/۲۳۹	۲۸/۵±۸/۱	۲۹/۴±۲/۷	۰/۶۲۰
	سنّ بارداری (هفته)		۳۷/۱±۵/۹	۳۷/۱±۷/۴	۰/۵۶۰	۳۷/۱±۷/۹	۳۷/۲±۴/۰۴	۰/۳۴۱
	نوع زایمان	طبیعی	(۸۲/۷) ۶۷	(۱۷/۳) ۱۴	۰/۸۰۸	(۷۳/۱) ۴۹	(۲۶/۹) ۱۸	۰/۵۰۹
		سزارین	(۸۵/۰) ۱۱۳	(۱۵/۰) ۲۰		(۶۷/۲) ۷۶	(۳۲/۸) ۳۷	

یافته‌های جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که ابتلا به ریفلاکس و نوع ریفلاکس با هیچ‌کدام از متغیرهای مرتبط با نوزاد و مادر ارتباط معناداری ندارند ($P>۰/۰۵$).

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی فراوانی ریفلاکس فیزیولوژیک و پاتولوژیک معده به مری در نوزادان متولدشده در شهرستان کاشان پرداخته شد. یافته‌ها نشان داد که شیوع ریفلاکس در بین نوزادان، ۸۴/۱ درصد بوده است. در مطالعه کریمی و همکاران، براساس یافته‌های سونوگرافیک، شیوع ریفلاکس در بین شیرخواران (۲ تا ۱۲ ماهه) ۶۳/۳ درصد [۶۳] و در مطالعه بهزادنیا و وحیدشاهی، براساس یافته‌های فلوروسکوپی شیوع ریفلاکس در بین شیرخواران کمتر از ۲ سال (میانگین سنی ۵/۵ ماه) ۶۰ درصد بوده [۶۴] که در مقایسه با مطالعه حاضر، کمتر بوده است که علت آن ممکن است در تفاوت سنی نمونه‌ها باشد؛ به‌طوری‌که نمونه‌های مطالعه حاضر از نوزادان تازه متولدشده (۳-۱ روزه) بوده که همین امر (پایین‌تر بودن سنّ نمونه‌ها) دلیلی بر بالاتر بودن شیوع ریفلاکس می‌باشد. همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که اکثریت نوزادان مبتلا به ریفلاکس دارای ریفلاکس فیزیولوژیک بوده‌اند (۶۹/۴ درصد). در مطالعه گترند و همکاران که به بررسی ریفلاکس فیزیولوژیک و پاتولوژیک در کودکان با علائم ریفلاکس پرداختند، نشان داده شد که ۸۲/۶ درصد کودکان دارای ریفلاکس فیزیولوژیک و بقیه از نوع پاتولوژیک بودند [۶۲] که علت وجود اختلاف درصد با مطالعه حاضر را می‌توان در معیارهای سونوگرافیک موردبررسی در دو مطالعه دانست. از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم وجود رابطه معنادار ابتلا به ریفلاکس و نوع آن با متغیرهای مرتبط با نوزاد (جنس، وزن و نوع تغذیه) و مادر (سن، سنّ بارداری و نوع زایمان) اشاره کرد. در مطالعه‌ای گترند و همکاران همانند مطالعه حاضر نشان دادند که وزن کودک هنگام تولد و سنّ بارداری ارتباط معناداری با ابتلا به ریفلاکس ندارد و تنها عامل تعیین‌کننده طول مری می‌باشد. به‌گونه‌ای‌که نوزادانی که دارای طول مری کوتاه‌تری هستند، میزان ریفلاکس در آن‌ها بیشتر بوده است [۶۲]. همچنین در مطالعه مارچتی و همکاران نشان داده شد که وزن، جنسیت، رتبه تولد و سنّ مادر رابطه معناداری با نوع ریفلاکس ندارد [۶۵] که با مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت. علاوه‌بر این مطالعه کومانیدو و همکاران نشان داد که نوع تغذیه نوزادان ارتباط معناداری با ابتلا به ریفلاکس ندارد [۴۲]. از آن‌جایی‌که باور عموم بر این است که تغذیه کودک به‌وسیله مواد غذایی دیگر غیر از شیر خود مادر سبب افزایش بروز ریفلاکس می‌شود، اما نتایج مطالعه حاضر و مطالعات دیگر نشان داد که رابطه معناداری بین نوع تغذیه نوزاد با ابتلا به ریفلاکس وجود ندارد و درنتیجه ریفلاکس به عوامل دیگری مانند عوامل ساختاری وابسته است.

نتیجه‌گیری

باتوجه به این‌که شیوع ریفلاکس در بین نوزادان به‌خصوص نوزادان تازه متولدشده بسیار بالاست، بنابراین به‌نظر می‌رسد غربالگری ریفلاکس نوزادان با سونوگرافی و پیگیری سیر ریفلاکس فیزیولوژیک نوزادان به سمت بهبودی و همچنین پیگیری درمان ریفلاکس پاتولوژیک در کاهش عوارض درازمدت ریفلاکس مفید باشد. لازم به ذکر است که با توجه به بررسی‌های صورت‌گرفته، مطالعه‌ای که به‌صورت خاص و با حجم نمونه بالا به بررسی سونوگرافیک در تشخیص ریفلاکس نوزادان تازه متولدشده پرداخته باشد، یافت نشد. بنابراین می‌توان وجه تمایز مطالعه حاضر با دیگر مطالعات را در این نکته دانست.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله کمال تشکر و قدردانی را از سرکار خانم بارفروش کارشناس مجله فیض دارند.

References:

[1] Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL. Walker's pediatric gastrointestinal disease: physiology, diagnosis, management: PMPH USA, Ltd; 2008.

[2] Wyllie R, Hyams JS. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 2011.

[3] Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease-2 volume set. Pathophysiology, Diagnosis, Management 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders Co. 2016.

[4] Marcdante K, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.

[5] Yamada T, Alpers D, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell D. Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition. 2009;1:1-3551.

[6] Corvaglia L, Martini S, Aceti A, Arcuri S, Rossini R, Faldella G. Nonpharmacological Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. ***Biomed Res Int*** 2013; 2013: 141967.

[7] Sarkhy AA. Gastroesophageal reflux disease in infants. Myths and misconceptions, where is the evidence?. ***Saudi Med J*** 2012; 33(6): 59.

[8] Chellani H, Dabas A, Arya S. Gastro-esophageal reflux: spitting and possetting in a neonate. ***Indian J Pediatr*** 2015; 82(1): 39-43.

[9] Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches. ***Dig Dis*** 2014; 32(1-2): 149-51.

[10] Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. ***Pediatrics*** 2013; 131(5): e1684-95.

[11] Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. ***Paediatr Drugs*** 2013; 15(1): 19-27.

[12] Djeddi D, Cantin D, Samson N, Praud JP. Nasal continuous positive airway pressure inhibits gastroesophageal reflux in newborn lambs. ***PLoS One*** 2014; 9(9): e107736.

[13] Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. ***Am J Gastroenterol*** 2012; 107(3): 372-8.

[14] Rodriguez L, Rodriguez P, Gómez B, Ayala J, Oksenberg D, Perez-Castilla A, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. ***Endoscopy*** 2013; 45(08): 595-604.

[15] Rinsma NF, Bouvy ND, Masclee AA, Conchillo JM. Electrical stimulation therapy for gastroesophageal reflux disease. ***J Neurogastroenterol Motil*** 2014; 20(3): 287-93.

[16] Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Revision process and present task: evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease. ***Nihon Rinsho*** 2015; 73(7): 1190-4.

[17] Avdeev VG. Alginates in therapy for gastroesophageal reflux disease. ***Ter Arkh*** 2015; 87(5): 118-21.

[18] Li CH, Hsieh TC, Hsiao TH, Wang PC, Tseng T, Lin HH, et al. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease. ***Kaohsiung J Med Sci*** 2015; 31.

[19] Jeong ID. Can mucosal impedance differentiate gastroesophageal reflux disease (GERD) from non-GERD conditions?. ***Korean J Gastroenterol*** 2015; 65(4): 261-3.

[20] Hazelton WD, Curtius K, Inadomi JM, Vaughan TL, Meza R, Rubenstein JH, et al. The Role of Gastroesophageal Reflux and Other Factors during Progression to Esophageal Adenocarcinoma. ***Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*** 2015; 24(7): 1012-23.

[21] Preetha A, Sujatha D, Patil BA, Hegde S. Oral manifestations in gastroesophageal reflux disease. ***Gen Dent*** 2015; 63(3): e27-31.

[22] Akçil G, Doğan İ, Cengiz M, Engin ED, Doğan M, Ünal S, et al. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease. ***Turk J Gastroentero*** 2014; 25 Suppl 1: 81-5.

[23] Wilder-Smith CH, Materna A, Martig L, Lussi A. Gastro-oesophageal reflux is common in oligosymptomatic patients with dental erosion: A pH-impedance and endoscopic study. ***United European Gastroenterol J*** 2015; 3(2): 174-81.

[24] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2009; 49(4): 498-547.

[25] Niaz SK, Quraishy MS, Taj MA, Abid S, Alam A, Nawaz AA, et al. Guidelines on gastroesophageal reflux disease. ***J Pak Med Assoc*** 2015; 65(5): 532-41.

[26] Anderson WD, 3rd, Strayer SM, Mull SR. Common questions about the management of gastroesophageal reflux disease. ***Am Fam Physician*** 2015; 91(10): 692-7.

[27] Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. ***Surg Clin North Am*** 2015; 95(3): 515-25.
[28] Qureshi A, Malkar M, Splaingard M, Khuhro A, Jadcherla S. The Role of Sleep in the Modulation of Gastroesophageal Reflux and Symptoms in NICU Neonates. Pediatric Neurology. 2015; 53(3): 226-32.
[29] Gastroesophageal Reflux Disease. ***Ann Intern Med*** 2015; 163(12): 959-60.
[30] Jang HS, Lee JS, Lim GY, Choi BG, Choi GH, Park SH. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. ***J Clin Ultrasound***. 2001; 29(4): 212-7.
[31] Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology?. ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2005; 40(2): 210-5.
[32] Zhang S, Joseph AA, Gross L, Ghadimi M, Frahm J, Beham AW. Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease Using Real-time Magnetic Resonance Imaging. ***Sci Rep*** 2015; 5: 12112.
[33] Boström M, Thorsson O, Toth E, Agardh D. Clinical value of wireless pH-monitoring of gastro-esophageal reflux in children before and after proton pump inhibitors. ***BMC Gastroenterol*** 2014; 14: 3.
[34] Yang J, Codreanu I, Servaes S, Zhuang H. Radionuclide Salivagram and Gastroesophageal Reflux Scintigraphy in Pediatric Patients: Targeting Different Types of Pulmonary Aspiration. ***Clin Nucl Med*** 2015; 40(7): 559-63.
[35] Hummel K, Richards W. Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. ***Surg Clin North Am*** 2015; 95(3): 653-67.
[36] National Collaborating Centre for Ws, Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Recognition, Diagnosis and Management in Children and Young People. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Copyright © National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2015.; 2015.
[37] Nobile S, Noviello C, Cobellis G, Carnielli VP. Are Infants with Bronchopulmonary Dysplasia Prone to Gastroesophageal Reflux? A Prospective Observational Study with Esophageal pH-Impedance Monitoring. ***J Pediatr*** 2015; 167(2): 279-85.e1.
[38] Furnari M, Tolone S, Savarino E. Caution About Overinterpretation of Number of Reflux Episodes in Reflux Monitoring for Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2016; 14(7): 1060.
[39] Esposito F, Lombardi R, Grasso AC, Dolezalova H, Sodano A, Tarantino L, et al. Transabdominal sonography of the normal gastroesophageal junction in children. ***J Clin Ultrasound*** 2001; 29(6): 326-31.
[40] Fallahi G, Saneian H, Farahm MMF. Children, gastroesophageal reflux and ultrasound. ***Acta Med Iran*** 2007: 355-60.
[41] Savino A, Cecamore C, Matronola MF, Verrotti A, Mohn A, Chiarelli F, et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. ***Pediatr Radiol*** 2012; 42(5): 515-24.
[42] Koumanidou C, Vakaki M, Pitsoulakis G, Anagnostara A, Mirilas P. Sonographic Measurement of the Abdominal Esophagus Length in Infancy: A Diagnostic Tool for Gastroesophageal Reflux. ***Am J Roentgenol*** 2004; 183(3): 801-7.
[43] Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. ***Expert Rev Respir Med*** 2015; 9(4): 383-5.
[44] Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, Macdonald GA, O'Brien S, Lagergren J, et al. Symptoms of obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux and the risk of Barrett's Esophagus in a population-based case-control study. ***PloS One*** 2015; 10(6): e0129836.
[45] Milovanovic B ,Filipovic B, Mutavdzin S, Zdravkovic M, Gligorijevic T, Paunovic J, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. ***World J Gastroenterol*** 2015; 21(22): 6982.
[46] Dirou S, Germaud P, Bruley des Varannes S, Magnan A, Blanc F. Gastro-esophageal reflux and chronic respiratory diseases. ***Revue Des Maladies respiratoires*** 2015; 32(10): 1034-46.
[47] Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. ***Expert Rev Gastroenterol Hepatol*** 2015; 9(7): 969-82.
[48] Kolbe J. Bronchiectasis and gastro-oesophageal reflux; some progress but still a long way to go. ***Respirology*** 2015; 20(5): 691-2.
[49] Ngoenmak T, Treepongkaruna S, Buddharaksa Y, Khositseth A. Effects of Domperidone on QT Interval in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. ***Pediatr Neonatol*** 2016; 57(1): 60-4.
[50] Viliušytė E, Macaitytė R, Vaitkus A, Rastenytė D. Associations between peripheral vertigo and gastroesophageal reflux disease. ***Med Hypotheses*** 2015; 85(3): 333-5.
[51] Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. ***Respir Med*** 2015; 109(9): 1147-54.
[52] Letsas KP, Efremidis M, Sideris A. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation. ***Int J Cardiol*** 2015; 198:31.
[53] Maev I, Lyamina S, Malysheva E, Yurenev G, Malyshev IY. An immune response and an alveolar macrophage phenotype in asthma, gastroesophageal reflux disease and their concurrence. ***Ter Arkhiv*** 2015; 87(3): 34-41.

[54] Liu JR, Xu XF, Zhou CJ, Yang HM, Zhao SY. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to gastroesophageal reflux. ***Pediatrics*** 2015; 135(6): e1510-3.
[55] Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, Kjeldsen J, Hansen JM, Kjeldsen AD. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. ***Am J Rhinol Allergy*** 2015; 29(3): e70-4.
[56] Pasalar M, Firouzmandi M, Saberifiroozi M. Gastroesophageal reflux disease and dental erosion correlation: A new theory from ancient time. ***Rev Esp Enferm Dig*** 2015; 107(7): 462-3.
[57] Tolia V, Gilger MA, Barker PN, Illueca M. Healing of Erosive Esophagitis and Improvement of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease After Esomeprazole Treatment in Children 12 to 36 Months Old. ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2015; 60 Suppl 1: S31-6.
[58] Omari T, Davidson G, Bondarov P, Nauclér E, Nilsson C, Lundborg P. Pharmacokinetics and acid-suppressive effects of esomeprazole in infants 1–24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease. ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2015; 60: S2-S8.
[59] Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Traxler B, Illueca M. Safety and Tolerability of Esomeprazole in Children With Gastroesophageal Reflux Disease. ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2015; 60 Suppl 1: S16-23.
[60] Sadova OR. Evaluation of treatment of gastroesophageal reflux disease in children by means of research quality of life. ***Lik Sprava*** 2015(1-2): 136-7.
[61] Maret-Ouda J, Brusselaers N, Lagergren J. What is the most effective treatment for severe gastro-oesophageal reflux disease?. ***BMJ*** 2015; 350: h3169.
[62] Gottrand F, Sarles J. How to differentiate physiological from pathological gastroesophageal reflux. ***Arch Pediatr*** 2010; 17(11): 1505-6.
[63] Karimi K, Jannat Alipour Z, Hakim F, Farahi Rostami R, Jassemi Zergani F, Fotokian Z. Assessment of gastroesophageal reflux in children (2-12 Month) based on clinical findings and ultrasonography. ***JSSU*** 2012; 20(3): 295-305.
[64] Behzadnia S, Vahidshahi K. Frequency of Gasteroesophageal Reflux in Infants< 2y with Refractory Asthma, Razi hospital Ghaemshahr, 2003-2005. ***JMUMS*** 2007; 17(59):103-9.
[65] Marchetti F, Tornese G, Ventura A. Physiological or pathological?. ***BMJ*** 2010; 341.