



بررسی علایم غیراختصاصی در ریفلاکس مری: مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت

بیژن مقیمی‌دهکردی^۱ (M.Sc.)، آزاده صفائی^{۱*} (M.Sc.)، محمدامین پورحسینقلی^۲ (M.Sc.)، منیژه حبیبی^۳ (M.Sc.)، فاطمه غفارنژاد^۴ (M.Sc.)، محمدرضا زالی^۵ (M.D.)

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - کارشناس ارشد اپیدمیولوژی. ۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - دانشجوی PhD آمار زیستی. ۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - کارشناس ارشد فیزیولوژی. ۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - کارشناس ارشد روان‌سنجی. ۵- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۵

چکیده

مقدمه: ریفلاکس مری یک اختلال شایع دستگاه گوارش در سراسر جهان است. برخی از افراد مبتلا به ریفلاکس مری علامتی نداشته و یا دارای علایم غیراختصاصی می‌باشند. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی علایم غیراختصاصی و ارتباط آن با بیماری ریفلاکس مری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی و مبتنی بر جمعیت، بر روی ۷۸۲ نفر که به صورت تصادفی ساده از ۲ شهر فیروزکوه و دماوند در شمال استان تهران انتخاب شده بودند، طرح‌ریزی و اجرا شده است. ارتباط میان علایم غیراختصاصی و ریفلاکس با استفاده از آزمون کای-اسکوئر مورد ارزیابی قرار گرفت و نسبت شانس با حدود اطمینان ۹۵٪ برای هر یک از علایم محاسبه گردید.

نتایج: در این مطالعه ۲۲۸ نفر (۲۹/۲٪) مبتلا به ریفلاکس مری تشخیص داده شدند که شایع‌ترین علامت غیراختصاصی در افراد تحت مطالعه، درد شکمی بود که به‌طور واضحی در خانم‌ها بیش‌تر مشاهده شد. احساس بغض در گلو، سرفه و تنگی نفس و بوی بد دهان از دیگر علایمی بودند که ارتباط مستقیمی با ریفلاکس داشتند. ارتباط معناداری میان سن و وجود علایم غیراختصاصی ریفلاکس مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: به‌طور خلاصه، این مطالعه نشان داد که علایم غیراختصاصی ریفلاکس مری شایع بوده و ارتباط قوی با وجود این بیماری دارد، بنابراین توجه به این علایم در فرآیند تشخیص بیماری ریفلاکس مری، ضروری به‌نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: علایم غیراختصاصی، ریفلاکس مری، تنگی نفس، سرفه، ایران.

Original Article

Knowledge & Health 2009;4(2):10-13

Study of Non-Specific Symptoms of Gastro Esophageal Reflux Disease: A Population-based Study

Bijan Moghimi-Dehkordi¹, Azadeh Safaee^{1*}, Mohammad-Amin Pourhoseingholi², Manijeh Habibi³, Fatemeh Qafarnejad⁴, Mohammad-Reza Zali⁵

1. M.Sc. in Epidemiology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University (M.C), Tehran, Iran. 2. PhD Candidate in Biostatistics, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University (M.C), Tehran, Iran. 3. M.Sc. in Physiology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University (M.C), Tehran, Iran. 4. M.Sc. in Psychometrics, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University (M.C), Tehran, Iran. 5. Ultraspecialized in Gastroenterological and Liver Diseases, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University (M.C), Tehran, Iran.

Abstract:

Introduction: Gastro esophageal reflux disease (GERD) is a common gastrointestinal disorder all over the world. Some patients with GERD have no symptoms while others may have non-specific symptoms. The aim of this study was to define the frequency of non-specific symptoms of gastro esophageal reflux and to determine the association of these symptoms with GERD in a population-based study.

Methods: This cross-sectional and population-based study was conducted on 782 subjects who were randomly selected from 2 cities of Firoozkooh and Damavand in the northeast of Tehran province. The relationship between non-specific symptoms and GERD was assessed through Chi-square and the odds ratios (OR) with 95% of certainty levels were calculated for each symptom.

Results: In this study, 228 persons (29.2%) with GERD were diagnosed. The most common non-specific symptom in the subjects was abdominal pain with a distinct female preponderance. Globus sensation, cough and dyspnea, and halitosis were among the other symptoms having a direct relationship with GERD. No significant relationship was observed between age and non-specific symptoms of GERD.

Conclusion: In sum, this study showed the prevalence of non-specific symptoms which are strongly related to gastro esophageal reflux disease. Therefore, considering these symptoms in diagnosis course of the disease seems necessary.

Keywords: Non-Specific symptoms, Reflux, Dispenea, Cough, Iran.

Received: 31 December 2008

Accepted: 6 August 2009

*Corresponding author: A. Safaee, Email: azadesafaee@yahoo.com

مقدمه

ریفلاکس معده به مری (Gastroesophageal reflux disease) یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلالات دستگاه گوارش است که معمولاً پزشکان با آن مواجه می‌شوند (۱). مطالعات اپیدمیولوژیکی مختلفی نشان داده است که شیوع علایم ریفلاکس در کشورهای توسعه یافته از ۱۰٪ تا ۴۸٪ متغیر است (۲ و ۳).

ریفلاکس تمام سنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد ولی اصولاً این سالخوردگان و افراد مسن هستند که درصد درمان این اختلال بر می‌آیند. شکایات بیماری بر حسب جنس، نژاد و قومیت‌های مختلف متفاوت است. به‌عنوان مثال به‌دنبال ایجاد ریفلاکس، مردان ۲ برابر بیش از زنان به التهاب مری مبتلا می‌شوند و همچنین احتمال ابتلا به مری بارت (Barret's esophagus) در آن‌ها ۱۰ برابر افزایش می‌یابد (۴ و ۵).

سیمای بالینی ریفلاکس متغیر بوده و از بازگشت محتویات معده و دئودنوم به مری ناشی شده و با ترکیبی از علایم و نشانه‌ها ظاهر می‌شود (۶). سوزش سردل و احساس ترش کردن معمول‌ترین علایم ریفلاکس به شمار می‌روند (۷ و ۸). در برخی از افراد، ریفلاکس علامت خاصی نداشته و در برخی دیگر با علایم غیراختصاصی مانند دردهای آئزینی و علایم تنفسی تظاهر می‌یابد (۹). هنگامی که از علایم برای تشخیص ریفلاکس استفاده می‌شود، باید علایم ریفلاکس از علایم اختلالات معده، عفونت‌ها و اختلالات مری افتراق داده شود (۱۰). به‌عنوان مثال، بیماری عروق کرونر قلب باید در افرادی که دارای سابقه‌ی بیماری‌های قلبی و عروقی هستند مدنظر قرار گیرد (۱۱).

اگرچه در مطالعات مختلف علایم متفاوتی را به ریفلاکس منتسب نموده‌اند ولی اطلاعات اندکی در این زمینه بر اساس مطالعات مبتنی بر جمعیت وجود دارد (۲). همچنین مطالعات انجام شده در زمینه‌ی علایم غیر اختصاصی ریفلاکس بسیار محدود می‌باشد (۳ و ۸). این مطالعه با هدف تعیین فراوانی علایم غیر اختصاصی و ارتباط آن با بیماری ریفلاکس طرح‌ریزی و اجرا شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت یک مطالعه‌ی مقطعی و مبتنی بر جمعیت به‌منظور ارزیابی فراوانی علایم غیراختصاصی و ارتباط آن با ریفلاکس، از اردیبهشت ماه تا آذر ماه ۱۳۸۵ در ۲ شهر فیروزکوه و دماوند در شمال استان تهران، طرح‌ریزی و اجرا شد. با استفاده از پرونده‌های بهداشتی در این دو شهر از بین کل جمعیت ۸۰۰ نفر به‌صورت نمونه‌گیری تصادفی ساده برای شرکت در این مطالعه انتخاب شدند که از این میان افراد حامله، افراد با عقب‌ماندگی ذهنی و اختلال حواس از مطالعه خارج و نهایتاً ۷۸۲ نفر واجد شرایط شرکت در مطالعه شناخته شدند. در این

بررسی ریفلاکس مری بدون انجام آندوسکوپی و بر اساس وجود دو علامت سوزش سردل و بازگشت اسید معده به مری تشخیص داده شد. سوزش سردل، احساس سوزش، فشار، درد و ناراحتی در پشت جناق سینه که به سمت گردن تیر بکشد و بیش از ۶ ماه طول کشیده باشد، در نظر گرفته شده است و بازگشت محتویات معده به دهان، به احساس برگشت خود به خود غذای ترش و اسیدی به حلق بدون ارتباط با تهوع و استفراغ، آروغ زدن و خم شدن و احساس مزه ترش در دهان، اطلاق شده است. پرسنل بهداشتی آموزش دیده با مراجعه به درب منازل نمونه‌های انتخابی، علاوه بر پرسش در زمینه‌ی موارد فوق در ارتباط با عوامل دموگرافیک و هفت علامت شامل شکم درد، تهوع و استفراغ، سرفه و تنگی نفس، بلع دردناک، گرفتگی صدا، احساس بغض در گلو و بوی بد دهان سؤالاتی را مطرح نمودند.

ارتباط میان علایم و بیماری ریفلاکس با استفاده از آزمون کای-دو مورد بررسی قرار گرفت. نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای هر کدام از علایم برآورد گردید. تمام آنالیزها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۳ انجام شد و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

از میان ۷۸۲ فرد تحت مطالعه، ۶۶/۵٪ (۵۱۳ نفر) زن و ۳۳/۵٪ (۲۶۲ نفر) مرد بودند که از این تعداد ۲۲۸ نفر (۲۹/۲٪) بر اساس علایم بالینی مبتلا به ریفلاکس تشخیص داده شدند.

شایع‌ترین علامت غیر اختصاصی در افراد تحت مطالعه درد شکمی بود (۴۱/۹٪). همچنین ۲۵/۱٪ از بیماران (۱۹۶ نفر) از سرفه و تنگی نفس و ۲۱/۹٪ (۱۷۱ نفر) از آنان از بوی بد دهان رنج می‌بردند. درد شکمی، احساس بغض در گلو، سرفه و تنگی نفس و بوی بد دهان به‌طور معناداری در افراد مبتلا به ریفلاکس بیش از سایر افراد تحت مطالعه مشاهده شد. به‌عنوان مثال احساس بغض در گلو در مبتلایان به ریفلاکس در حدود ۴ برابر سایر افراد گزارش شد (جدول ۱).

همچنین ارتباط معناداری میان سن و علایم غیراختصاصی در افراد مبتلا به ریفلاکس مشاهده نشد ($P > 0.05$). علایمی نظیر سرفه و تنگی نفس و گرفتگی صدا در زنان مبتلا به ریفلاکس در مقایسه با مردان بیش‌تر گزارش گردید. همچنین احساس بغض در گلو نزد زنان شایع‌تر از مردان بود ولی ارتباط معناداری میان دو جنس از نظر وجود درد شکمی، تهوع و استفراغ، بلع دردناک و بوی بد دهان مشاهده نشد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

بحث

فراوانی بالای علایم غیراختصاصی ریفلاکس در این مطالعه نشان داد که این علایم می‌توانند به‌عنوان مسأله‌ای مهم در بهداشت عمومی کشور مطرح باشند. همچنین یافته‌های ما ارتباط واضحی را میان علایم غیراختصاصی و ریفلاکس نشان داد.

جدول ۱- هم‌بستگی میان علائم غیراختصاصی و ریفلاکس در افراد تحت مطالعه

وجود علائم غیراختصاصی	ریفلاکس		نسبت شانس	حدود اطمینان ۹۵٪
	دارد (n=۲۲۸) (%)	ندارد (n=۵۵۴) (%)		
درد شکمی	۱۱۰ (۴۸/۲)	۲۱۸ (۳۹/۴)	۱/۴*	۱/۱-۲/۰
تهوع و استفراغ	۸ (۰/۰۴)	۲۲۰ (۳۹/۷)	۰/۹	۰/۴-۲/۰
بلع دردناک	۷ (۰/۰۳)	۱۵ (۲/۷)	۱/۱	۰/۹۸-۱/۰
احساس بغض در گلو	۶۷ (۲۹/۴)	۵۲ (۹/۴)	۴/۰*	۲/۷-۶/۰
سرفه و تنگی نفس	۱۱۲ (۴۹/۱)	۸۴ (۱۵/۲)	۲/۳*	۱/۶-۳/۲
گرفتگی صدا	۴۷ (۲۰/۶)	۹۵ (۱۷/۱)	۱/۲	۰/۹-۱/۸
بوی بد دهان	۶۶ (۲۹/۰)	۱۰۵ (۱۹/۰)	۱/۷*	۱/۲-۲/۴

* در سطح ۵٪ معنادار می‌باشد.

جدول ۲- ارتباط میان علائم غیراختصاصی و ریفلاکس بر حسب جنسیت

وجود علائم غیراختصاصی	دارای ریفلاکس		بدون ریفلاکس	
	زن (n=۱۶۰) (%)	مرد (n=۶۵) (%)	زن (n=۳۵۳) (%)	مرد (n=۱۹۷) (%)
درد شکمی	۷۹ (۷۱/۸)	۳۱ (۲۸/۲)	۱۴۷ (۶۷/۴)	۷۱ (۳۲/۶)
تهوع و استفراغ	۷ (۸۷/۵)	۱ (۱۲/۵)	۱۵ (۶۸/۲)	۷ (۳۱/۸)
بلع دردناک	۶ (۸۵/۷)	۱ (۱۴/۳)	۱۲ (۸۰/۰)	۳ (۲۰/۰)
احساس بغض در گلو	۵۸ (۸۶/۶)	۹ (۱۳/۴)	۴۶ (۸۸/۵)	۶ (۱۱/۵)
سرفه و تنگی نفس	۶۷ (۷۹/۸)	۱۷ (۲۰/۲)	۸۰ (۷۱/۴)	۳۲ (۲۸/۶)
گرفتگی صدا	۳۹ (۸۳/۰)	۸ (۱۷/۰)	۵۷ (۶۰/۰)	۳۸ (۴۰/۰)
بوی بد دهان	۵۰ (۷۵/۸)	۱۶ (۲۴/۲)	۶۸ (۶۴/۸)	۳۷ (۳۵/۲)

* در سطح ۵٪ معنادار می‌باشد.

ارتباطی وجود نداشته باشد ۲- ممکن است این علامت و سایر علائم غیراختصاصی ریفلاکس با ریفلاکس‌های نهفته در ارتباط باشند. مطالعاتی که از pH مانیتورینگ برای تشخیص ریفلاکس استفاده شده است، به خصوص، از این نظریه حمایت می‌کنند (۲۲).

اصولاً ریفلاکس مری را به‌عنوان عامل خطری برای مشکلات ریوی می‌دانند. اما ارتباط میان ریفلاکس و سرفه، و سایر مشکلات ریوی هنوز به درستی اثبات نشده است (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک هم‌بستگی متوسطی را میان ریفلاکس و علائم ریوی نظیر سرفه نشان داده‌اند (۲۳، ۲۴، ۲۵ و ۲۶). در مطالعه‌ی ما، ارتباط قوی میان ریفلاکس با سرفه و تنگی نفس مشاهده شد، اما داده‌های ما پاسخگوی این سؤال نیست که آیا سرفه و تنگی نفس بعد از ابتلا به ریفلاکس ایجاد شده و یا از قبل وجود داشته است؟ در واقع با توجه به مقطعی بودن مطالعه، تورش علیت معکوس (Reverse causality) در این مطالعه ممکن است وجود داشته باشد و بنابراین طراحی و اجرای مطالعات همگروهی آینده-نگر می‌تواند پاسخگوی این قبیل سؤالات باشد.

بوی بد دهان سومین علامت شایع در مطالعه‌ی ما بود که ۲۱/۹٪ افراد را تحت تأثیر قرار می‌داد. که این فراوانی به نسبت مطالعات مشابه بیش‌تر (۲۷، ۲۸، ۲۹ و ۳۰) و در افراد مبتلا به ریفلاکس تقریباً ۲ برابر سایرین بود. این اختلاف به نسبت سایر مطالعات ممکن است ناشی از

بر خلاف برخی مطالعات (۱۲ و ۱۳) در این مطالعه، بلع دردناک چندان شایع نبوده و ارتباط معناداری نیز با وجود ریفلاکس مری نداشت. دردهای شکمی شایع‌ترین علامت در افراد تحت مطالعه بوده و در افراد مبتلا به ریفلاکس بیش از مبتلایان به سایر اختلالات گوارشی مشاهده شد که این نتیجه با یافته‌های سایر مطالعات هم‌خوانی دارد (۳ و ۱۴). در برخی پژوهش‌ها، احساس بغض در گلو را با وجود ریفلاکس مرتبط دانسته‌اند (۱۵ و ۱۶) ولی این یافته تاکنون به اثبات نرسیده است و نتایج متناقضی در این زمینه منتشر می‌شود (۱۷). احساس بغض در گلو، اختلال بسیار شایعی است که در حدود ۶٪ از افراد در انگلیس (۱۷)، ۱۲٪ در ایالت متحده آمریکا (۱۸)، ۱۴٪ در آرژانتین (۱۹)، ۸/۱٪ از جوامع آسیایی و ۲۰٪ از مردم در کشورهای اسکاندیناوی (۲۰ و ۲۱) از این اختلال رنج می‌برند. در مطالعه‌ی حاضر، احساس بغض در گلو در زنان شایع‌تر بود و یک هم‌بستگی قوی میان این علامت با ریفلاکس مشاهده شد.

در مورد گرفتگی صدا در مطالعه‌ی ما دو نکته‌ی اساسی وجود دارد: بر خلاف سایر مطالعات (۸ و ۱۳) این علامت از فراوانی بالایی برخوردار بود و نکته‌ی دیگر آن که گرفتگی صدا در زنان شایع‌تر بود. در این مطالعه ارتباطی میان گرفتگی صدا و ریفلاکس مشاهده نشد که این عدم ارتباط می‌تواند به دو دلیل توجیه شود: ۱- ممکن است واقعاً

11. Goyal RK, editor. Diseases of the esophagus. New York: McGraw-Hill; 2001.
12. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995;27(1):67-70.
13. Loch GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112(5):1448-56.
14. Ho KY, Kang JY, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1816-22.
15. Webb CJ, Makura ZG, Fenton JE, Jackson SR, McCormick MS, Jones AS. Globus pharyngeus: a postal questionnaire survey of UK ENT consultants. *Clin Otolaryngol* 2000;25(6):566-569.
16. Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(5):273-276.
17. Corso MJ, Pursnani KG, Mohiuddin MA, Gideon RM, Castell JA, Katzka DA, et al. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1998;43(7):1513-1517.
18. Deary IJ, Wilson JA, Kelly SW. Globus harynges, personality, and psychological distress in the general population. *Psychosomatics* 1995;36:570-577.
20. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastroesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Alim Pharmacol Ther* 2005; 22:331-342.
21. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73-81.
22. Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. *Dysphagia* 1991;6:187-192.
23. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(suppl 53):1-78.
24. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
25. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001;119:1043-1048.
26. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.
27. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000;95(suppl 8):S23-S32.
28. Karkos PD, Thomas L, Temple RH, Issing WJ. Awareness of general practitioners towards treatment of laryngopharyngeal reflux: a British survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(4):505-8.
29. DeVault KR. Should upper gastrointestinal endoscopy be part of the evaluation for supraesophageal symptoms of GERD? *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1427-9.
30. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;54(1):27-32.

عدم رعایت بهداشت دهان و دندان و شیوع عفونت‌های لثه و پوسیدگی‌های دندانی در جمعیت مورد مطالعه باشد. به‌طور خلاصه می‌توان گفت، بر اساس نتایج این بررسی، علایم غیراختصاصی ریفلاکس شایع بوده و با وجود ریفلاکس در افراد مرتبط می‌باشد و با توجه به اینکه بیماری ریفلاکس می‌تواند عامل خطری برای مشکلات ریوی بوده و کیفیت زندگی افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار دهد، توجه به علایم غیراختصاصی در فرآیند تشخیص افتراقی بیماری ریفلاکس توسط پزشکان و مراکز بهداشتی-درمانی ضروری به‌نظر می‌رسد. هم‌چنین با توجه به علایم معناداری چون احساس بغض در گلو، پیشنهاد می‌شود برنامه‌های آموزشی همگانی جهت اطلاع‌رسانی به گروه‌های در معرض خطر طراحی گردد تا در تشخیص زودرس بیماری مفید باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات بی‌دریغ مدیریت و پرسنل محترم شبکه‌ی بهداشت و درمان فیروزکوه و دماوند به جهت جمع‌آوری داده‌ها و مرکز تحقیقات گوارش و کبد به جهت همکاری صمیمانه در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. American Gastroenterological Association Consensus Development Panel. Improving the management of GERD: evidence-based therapeutic strategies. Richmond, VA: AGA Press;2002.p.56-9.
2. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba, M, Watanabe T, Tominaga K, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(1):26-29.
3. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231:3-8.
4. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complication. In: Feldman M, Scharschmidt BF, and Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia:WB Saunders;1998.p.498-517.
5. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scandinavian J of Gastroenterology Suppl* 1989;156:7-13.
6. Cohen S, Parkmen HP, editors. Diseases of the esophagus. Philadelphia:WB Saunders; 2000.
7. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodriguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Diaz-Rubioa M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J of Gastroenterol Hepatol* 2006;18(9):969-75.
8. Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Lam CL, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(6):595-604.
9. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21(11):953-956.
10. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6): 1434-1442.