

기계적 환기 요법이 미숙아 위식도 역류에 미치는 영향

부산대학교 의과대학 소아과학교실

구 혜 진 · 박 수 은 · 박 재 홍

Gastroesophageal Reflux in Mechanically Ventilated Preterm Infants

Hye Jin Ku, M.D., Su Eun Park, M.D. and Jae Hong Park, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Besides interference of esophageal motor function by the nasogastric tube, a decline of the positive gastro-esophageal pressure gradient caused by intermittent positive pressure ventilation seems to have a major role in the pathogenesis of gastroesophageal reflux (GER) in mechanically ventilated preterm infants. The aim of this study was to determine the incidence of GER and associated risk factors in mechanically ventilated preterm infants.

Methods: Twenty four hour esophageal pH monitorings were performed using a antimony electrode on 11 mechanically ventilated preterm infants in Neonatal Intensive Care Unit in Pusan National University Hospital. We evaluated the following reflux parameters; reflux index, reflux episodes/hour, reflux episodes ≥ 5 min/hour, duration of longest episode, and percent episodes ≥ 5 min. Patients were considered to have significant GER if more than 2 among 5 parameters were satisfied.

Results: The mean gestational age of the patients was 30.9 weeks, mean birth weight was 1,568 g, and mean age at the time of pH monitoring was 2.8 days. Significant GER was detected in 4 patients (36.4%). There was no relationship between the incidence of GER and gestational age, birth weight, postnatal age, or the ventilator settings.

Conclusion: The incidence of GER in mechanically ventilated preterm infants was similar, compared with other previous studies. Associated risk factors of GER in these patients were not detected. Therefore, mechanical ventilation in preterm infants does not seem to be the high risk factor of GER. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 7: 48~53)

Key Words: Gastro-esophageal reflux, Mechanical ventilation, Preterm infants, 24 hour esophageal pH monitoring

접수 : 2004년 2월 26일, 승인 : 2004년 3월 22일

책임저자 : 박재홍, 602-739, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교병원 소아과

Tel: 051-240-7298, Fax: 051-248-6205, E-mail: jhongpark@pusan.ac.kr

서 론

신생아, 특히 미숙아에서 출생 초기 호흡기 질환이나 다른 질병 상태에서 발생하는 급성 호흡 곤란의 치료에 기계적 환기 요법이 흔히 이용되고 있다. Kumar 등¹⁾에 따르면 6.7%의 신생아가 호흡 곤란을 일으키며, 그 중 30%가 미숙아라고 하였다. 호흡 곤란의 원인으로는 신생아의 일과성 빈호흡이 가장 흔했고, 감염, 태변 흡인 증후군, 신생아 특발성 호흡 곤란 증후군의 순서를 보였다고 하였다. Ali²⁾는 3.4%의 신생아에서 급성 호흡기 질환이 발생하며, 이 중 41%에서 기계적 환기 요법이 필요하다고 보고하였다.

신생아 집중 치료의 발달과 함께 기계적 환기 요법의 사용 증가로 급성 호흡 곤란으로 인한 사망률은 감소하였으나, 기계적 환기 요법으로 인한 합병증은 증가하고 있다. 가장 흔한 합병증은 패혈증이며, 그 외에도 폐출혈, 폐 외 공기 누출, 만성 폐질환 등이 있고, 위식도 역류의 발생 빈도를 증가시킨다고 한다.

그러나 미숙아에서 기계적 환기 요법과 위식도 역류의 상관 관계에 대한 연구가 많지 않으며, 서로 상반된 결과가 보고되고 있다. Pradeaux 등³⁾은 기계적 환기 요법 중인 미숙아 42명 중 36%에서 위식도 역류가 있었다고 보고한 반면, Newell 등⁴⁾의 연구에서는 기계적 환기 요법을 받지 않는 미숙아의 평균 역류 지수가 6.1%, 기계적 환기 요법 중인 미숙아의 평균 역류 지수는 2.3%로 기계적 환기 요법과 위식도 역류와 관련이 없다고 보고하였다.

그러나 국내에서는 미숙아에서 기계적 환기 요법과 위식도 역류와의 상관 관계에 대한 보고가 없어 본 연구에서는 기계적 환기 요법 중인 11명의 미숙아에서 에민도와 특이도가 높은 감별 검사 방법인 24시간 식도 산도 측정을 이용하여 위식도 역류의 발생 빈도 및 유발 요인을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2004년 1월까지 부산대학교병원 신생아 집중치료실에 입원하여 신생아 호흡 곤란 증후군, 신생아 가사, 무호흡 등의 원인으로 기계적 환기 요법을 받은 환자 중에서 무작위로 11명을 대상으로 하였고, 남아가 7명, 여아가 4명이었다. 검사 시작 전 3일 이내에 위장관 운동에 영향을 미치는 약물이나 제산제 및 위산 분비 억제제의 투약이 있었던 환아들은 제외하였다.

2. 24시간 식도 산도 측정

인공 호흡기 장치 후 1일에서 2일 사이에 DIGIT-RAPPER MK III (Synectics Medical AB, Stockholm, Sweden)를 이용하여 24시간 식도 산도 측정을 하였고, 탐촉자로는 antimony electrode를 사용하였다. 산도 측정 시 비위관은 제거하였고, 탐촉자를 코로 넣어 식도 내강 내에 위치시켰다. 그 거리는 Stolbel의 공식에 의하여 $0.252 \times \text{키} + 5 \text{ (cm)}^{5-7}$ 로 계산하여 처음에는 그 길이만큼 넣고 그 위치를 확인하기 위하여 방사선 촬영을 하였으며 횡경막 위 3번째 척추의 몸 부분에 해당되는 곳에 고정하였다. 이 과정이 끝난 후 검사를 시작하였고 총 24시간 동안 정보를 기록하였다.

3. 위식도 역류의 판정 기준

식도의 pH가 4 미만으로 15초 이상 지속되는 경우 역류가 있다고 하였다⁶⁻⁹⁾. 역류의 정도를 알아보는 지표들로는 역류 지수가 6% 이상, 역류 횟수가 시간당 1.5회 이상, 5분 이상 지속되는 역류 횟수가 시간당 0.3회 이상, 가장 긴 역류의 지속 시간이 20분 이상, 총 역류 횟수 중 5분 이상 지속된 역류 횟수의 비가 12% 이상 등 5개의 지표 중 2개 이상이 기준에 합당할 경우 의미 있는 위식도 역류로 정의하였다.

4. 통계 분석

위식도 역류가 있었던 군과 없었던 군을 나누어 임상적 소견과 식도 산도 측정 결과의 각 파라미터에 대해 비교하였다. 측정치는 평균치로 표시하였고, Student's *t*-test를 시행하여 *p* value < 0.05일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 소견

대상 환아는 총 11명이고 남아가 7명, 여아가 4명이었다. 환아들의 평균 재태 기간은 30.9주, 출생 시 평균 체중은 1,568 g, 검사 당시의 평균 나이는 2.8일

이었다(Table 1). 기계적 환기 요법을 받은 원인 질환으로는 신생아 호흡 곤란 증후군 9명, 신생아 가사 1명, 미숙아 무호흡 1명이었다. 검사 기간 동안의 호흡기 설정은 간헐적 강제 환기(intermittent mandatory ventilation)로 평균 최대 흡기압(peak inspiratory pressure)은 20.0 cm H₂O, 호기 말 양압(positive end-expiratory pressure)은 3.9 cm H₂O, 흡기 시간(inspiratory time)은 0.38초였다(Table 2).

2. 위식도 역류 유무에 따른 비교 분석

11명 중 4명의 환아에서 의미있는 위식도 역류가 있었다. 남아가 3명, 여아가 1명이었고, 평균 재태 기간은 33.3주, 출생 시 평균 체중은 2,132 g, 검사 당시의 평균 나이는 2.8일이었다. 호흡기 설정은 평균 최대 흡기압이 21.0 cm H₂O, 호기 말 양압이 3.8 cm H₂O, 흡기 시간이 0.38초였다. 7명에서는 위식도 역류가 없었는데 남아가 4명, 여아가 3명이었고, 이들의 평균 재태 기간은 29.6주, 출생 시 평균 체중은 1,246 g, 검사 당시의 평균 나이는 2.9일이었다. 호흡기 설정은 평균 최대 흡기압이 19.4 cm H₂O, 호기 말 양압이 4.0 cm H₂O, 흡기 시간이 0.39초였다(Table 3).

Table 1. Demographic Data of the Patients

| | |
|------------------------------|-----------|
| No of patients | 11 |
| Sex ratio (M : F) | 7 : 4 |
| Age at testing (days) | 2.8 |
| Mean gestational age (weeks) | 30.9±4.1 |
| Mean birth weight (g) | 1,568±749 |

Table 2. Main Causes of Ventilatory Care and Ventilator Settings

| Pateint No. | Underlying disease | Mode | FiO ₂ | RR (/min) | PIP (cm H ₂ O) | PEEP (cm H ₂ O) | IT (sec) |
|-------------|--------------------|------|------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|----------|
| 1 | IRDS | IMV | 0.30 | 25 | 20 | 5 | 0.50 |
| 2 | IRDS | IMV | 1.00 | 50 | 20 | 4 | 0.40 |
| 3 | IRDS | IMV | 0.40 | 20 | 20 | 4 | 0.30 |
| 4 | IRDS | IMV | 0.40 | 30 | 24 | 4 | 0.35 |
| 5 | IRDS | IMV | 0.45 | 25 | 16 | 4 | 0.35 |
| 6 | IRDS | IMV | 0.60 | 30 | 18 | 4 | 0.40 |
| 7 | IRDS | IMV | 0.30 | 10 | 20 | 4 | 0.40 |
| 8 | Birth asphyxia | IMV | 0.40 | 10 | 22 | 4 | 0.35 |
| 9 | Apnea | IMV | 0.50 | 20 | 16 | 3 | 0.35 |
| 10 | IRDS | IMV | 0.50 | 35 | 22 | 3 | 0.40 |
| 11 | IRDS | IMV | 0.40 | 25 | 22 | 4 | 0.40 |

FiO₂: Fractional inspiratory oxygen, RR: Respiratory rate, PIP: Peak inspiratory pressure, PEEP: Positive end-expiratory pressure, IT: Inspiratory time, IRDS: Idiopathic respiratory distress syndrome, IMV: Intermittent mandatory ventilation.

Table 3. Comparison of Clinical Characteristics, Ventilator Settings and Reflux Parameters between GER (+) and GER (-) Groups

| | GER (+) | GER (-) |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| No of patients | 4 | 7 |
| Sex ratio (M : F) | 3 : 1 | 4 : 3 |
| Age at testing (days) | 2.8 | 2.9 |
| Mean gestational age (weeks) | 33.3±4.9 | 29.6±3.3 |
| Mean birth weight (g) | 2,132±892 | 1,246±452 |
| PIP | 21.0 | 19.4 |
| PEEP | 3.8 | 4.0 |
| IT | 0.38 | 0.39 |
| Reflux index (%) | 11.0 | 0.9* |
| Reflux episodes/hour | 7.2 | 0.7* |
| Reflux episodes ≥5 min/hour | 0.18 | 0.02 |
| Percent episodes ≥5 min | 3.9 | 1.7 |
| Duration of longest episode (min) | 16.5 | 2.7* |

*p value<0.05, GER: Gastroesophageal reflux.

역류가 있었던 군과 없었던 군 사이의 재태 기간이나, 출생 체중, 식도 산도 측정시 나이, 호흡기 설정 파라미터에서는 의미있는 차이가 없었다(Table 3).

위식도 역류가 있었던 군과 없었던 군의 각각의 평균 역류 지수는 11.0%, 0.9%으로 위식도 역류가 있었던 군에서 없었던 군보다 통계학적으로 의미있게 높았고, 시간당 역류 횟수도 7.2회, 0.7회로 의미있게 높았으며, 가장 긴 역류의 지속 시간 역시 16.5분, 2.7분으로 의미있게 높았다. 5분 이상 지속되는 역류 횟수는 0.18회, 0.02회로 통계학적인 의미가 없었고, 총 역류 횟수 중 5분 이상 지속된 역류 횟수의 비 역시 3.9%, 1.7%로 의미있는 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

위식도 역류는 신생아, 특히 미숙아들에게 비교적 흔히 발생하고, 미숙아들에게는 기관지 폐 이행성증을 악화시켜 재원 기간을 연장시키는 한 원인

이 될 수 있다고 한다¹⁰⁾. 그러나 미숙아에서 기계적 환기 요법이 위식도 역류에 어느 정도 영향이 있는지와 유발 요인 등에 대해서는 보고자에 따라 상반된 결과를 제시하여 아직 논란의 여지가 많으며 연구가 부족한 실정이다. Saint 등¹¹⁾은 24시간 식도 산도 검사법을 이용하여 기계적 환기 요법을 받는 미숙아를 대상으로 한 연구에서 18명 중 3명(16.6%)에서 역류 지수가 5% 이상이었다고 하였으며, Pradeaux 등³⁾은 기계적 환기 요법 중인 미숙아 42명 중 36%에서 위식도 역류가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 기계적 환기 요법을 받는 미숙아의 36.4%에서 의미 있는 위식도 역류가 발생하였으며 역류 지수는 11.0%였다.

수유를 하는 건강한 미숙아와 금식 중이고 기계적 환기 요법 중인 미숙아를 비교하기가 어렵지만 기계적 환기 요법을 받지 않는 건강한 미숙아를 대상으로 한 국내의 연구¹²⁾에서는 역류 지수가 10% 이상을 의미있는 위식도 역류로 보았을 때, 57%의 미숙아에서 위식도 역류가 관찰되었고, Marino 등⁸⁾은 63%, Nowell 등⁹⁾은 85%로 높은 빈도의 위식도 역류가 있었다고 보고하였다. 이는 정상 미숙아에서 본 연구에서보다 높은 빈도의 위식도 역류를 보였다. 이와 같은 상반된 보고는 대상 환자의 선정 기준과 식도 산도 측정 방법, 결과의 해석에 있어서의 차이에서 기인한 것으로 판단되며, 기계적 환기 요법이 위식도 역류에 미치는 영향을 정확히 평가하기 위해서는 표준화된 측정 방법과 판정 기준 및 동일한 환자의 선정 기준을 바탕으로 한 연구가 필요할 것이다.

위식도 역류의 진단 방법으로는 바륨을 이용한 식도조영술, 식도경 검사와 조직 생검, 위 신틸그라피, 24시간 하부 식도 산도 검사법이 있으며, 이 중에서 24시간 하부 식도 산도 검사법이 가장 예민한 방법으로 알려져 있다^{13~15)}. 그러나 24시간 하부 식도 산도 검사를 시행하더라도 각 연령별로 생리적 위식도 역류와 병적 역류를 구분하는 명확한 기준이 없는 실정이어서 본 연구에서는 다섯 가지 파라미터를 이용하여 이중 2개 이상이 해당되면 병적 역류로 간주하였다. 그 외에도 각 기준 시간별 역류 예피

소드의 시간과 지속 시간, pH 4 이하의 면적, 진동 계수, 알칼리 전이(alkaline shift) 등의 파라미터들이 역류의 판정에 복합적으로 이용되기도 한다⁶⁾.

또 위식도 역류에 영향을 미치는 요인으로는 테오필린, 디아제팜, 칼슘 통로 차단제, 항콜린약 등의 약물이 역류를 악화시킬 수 있으며, 체위도 영향을 줄 수 있어 양와위나 측와위에서는 역류가 증가하고, 복와위에서는 상대적으로 역류가 적다고 알려져 있다⁹⁾. 본 연구에서는 양와위에서 검사를 시행하였으며, 역류에 영향을 미치는 다른 요인을 모두 배제하였다.

기계적 환기 요법이 위식도 역류를 증가시키는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 몇가지 가설이 주장되고 있는데, 첫째는 기계적 환기 요법시 위 내용물 흡인을 방지하기 위해 삽입된 비위관이 기계적 자극을 야기하여 식도 점막의 염증과 침식이 유발시켜 역류가 발생되고, 이로 인해 식도의 손상이 더욱 악화된다는 것이다. 둘째는 삽입된 비위관으로 인하여 식도 운동 기능이 저하되어 역류가 발생한다는 가설로, 비위관 삽입시 위식도 역류가 2배 이상 증가된다는 보고도 있다¹⁶⁾. 셋째로는 인공 호흡기의 간헐적인 양압이 위식도 압력차를 감소시켜 위식도 역류를 증가시킨다는 가설⁴⁾ 등이다.

위식도 역류의 유발 요인에 관한 연구를 살펴보면, Newell 등⁴⁾의 연구에서는 재태 기간과 위식도 역류 사이에 연관성이 없었다고 보고하였고, Pradeaux 등³⁾은 기계적 환기 요법 시 출생 시 체중, 재태 기간, 호흡기 설정과 관련 없다고 하였으며, Saint 등¹¹⁾은 기계적 환기 요법 시 양와위에서 위식도 역류가 증가한다고 보고하였다. 본 연구의 결과는 역류가 없었던 군의 환자들이 재태 기간이 짧았고, 평균 체중이 작았으며, 검사 당시의 평균 나이가 많은 경향은 보였지만 대상 환자의 수가 적어 통계학적인 의미를 두기 어려웠다. 또한 역류가 있었던 군과 없었던 군 사이에 호흡기의 설정에 있어서도 의미있는 차이가 없었다.

최근 위식도 역류 질환에서 담즙의 역할에 대한 보고가 점차 증가하고 있으나 담즙 역류는 식도 내 산도 측정만으로 알 수 없으며, 기계적 환기 요법과

관련된 위식도 역류로 인한 식도염에서 식도염의 심한 정도는 담즙 역류와 관련 있다고 보고하였다^{17,18)}. 기계적 환기 요법에서 십이지장-위-식도 역류에 대해서는 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 연구가 이루어져야 하겠고, 십이지장-위-식도 역류의 진단을 위해서 식도 산도 검사뿐 아니라 식도 내 빌리루빈 측정이 필요할 것으로 사료된다.

기계적 환기 요법을 받는 미숙아에서 발생한 위식도 역류는 대부분 특별한 치료 없이도 호전되므로 집중적인 치료를 시행할 필요는 없으나, 위식도 역류가 지속되는 경우에는 반복적인 흡인성 폐렴, 성장부진 등이 발생할 수 있으며 미숙아에서는 호흡 곤란 증후군에 따른 기관지 폐 이형성증을 악화시킬 수 있으므로 적절한 치료와 정기적인 추적 관찰을 필요로 한다. 본 연구에서 의미있는 위식도 역류가 있었던 환자에서 이로 인한 이차적인 문제가 발생하지는 않았다.

결론적으로 본 연구에서는 이전의 타 연구와 비교하여 볼 때 기계적 환기 요법이 미숙아에서 특별히 위식도 역류를 증가시키지 않았으며, 위식도 역류와 관련될 수 있는 요인도 찾지 못했다. 좀 더 정확하고 객관화된 위식도 역류의 판단 기준과 출생 체중이나 재태 연령에 따른 국내 미숙아에서의 정상치가 필요하며, 향후 대규모 연구를 통해 관련성을 입증할 필요가 있다고 생각된다.

요 약

목 적: 기계적 환기 요법 시 삽입된 비위관으로 인한 식도 운동 기능의 저하와 가해진 양압이 위식도 압력차를 감소시켜 미숙아에서 위식도 역류가 증가한다고 알려져 있으나, 아직 국내에서는 보고된 바가 없기에 본 연구에서는 미숙아에서 기계적 환기 요법이 위식도 역류에 미치는 영향과 유발 요인을 조사하였다.

방 법: 2000년부터 2004년까지 부산대학교병원 신생아 집중치료실에 입원하여 신생아 호흡 곤란 증후군, 신생아 가사 등의 원인으로 기계적 환기 요법을 받은 11명을 대상으로 하였다. 24시간 식도

산도 측정은 DIGITRAPPER MK III (Synectics Medical AB, Stockholm, Sweden)를 이용하였고, 탐촉자로 antimony electrode를 사용하였다. 역류의 정도를 알아보는 지표들로는 역류 지수, 역류 횟수, 5분 이상 지속되는 역류 횟수, 가장 긴 역류의 지속 시간, 총 역류 횟수 중 5분 이상 지속된 역류 횟수의 비 등 5개의 지표 중 2개 이상이 기준에 합당할 경우 의미있는 위식도 역류로 정의하였다.

결 과: 전체 환자의 평균 재태 기간은 30.9주, 출생시의 평균 체중은 1,568 g, 검사 당시의 평균 나이는 2.8일이었다. 미숙아 중 4명(남아 3명, 여아 1명)에서 의미있는 위식도 역류가 있었다. 역류가 없었던 군이 재태 기간이 짧았고, 평균 체중이 작았으며, 검사 당시의 평균 나이가 많은 경향은 보였지만 대상 수가 적어 통계학적인 의미를 두기 어려웠다. 의미있는 위식도 역류가 동반된 군과 역류가 없었던 군 사이에 호흡기 설정에서는 의미있는 차이가 없었다.

결 론: 본 연구에서 위식도 역류를 증가시키는 요인을 발견할 수는 없었으며, 기계적 환기 요법시 위식도 역류의 빈도가 이전 연구들과 비슷한 결과를 보여 기계적 환기 요법이 미숙아의 위식도 역류에 큰 위험 요인은 아닌 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996;63:93-8.
- 2) Ali Z. Acute respiratory disorders in the newborn at the Mount Hope Women's Hospital, Trinidad. *West Indian Med J* 2003;52:23-6.
- 3) Pradeaux L, Boggio V, Gouyon JB. Gastro-oesophageal reflux in mechanically ventilated preterm infants. *Arch Dis Child* 1991;66:793-6.
- 4) Newell SJ, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Does mechanical ventilation precipitate gastro-oesophageal reflux during enteral feeding? *Arch Dis Child* 1989;64:1352-5.
- 5) Staiano A, Clouse RE. Value of subject height in predicting lower esophageal sphincter location. *Am J Dis Child* 1991;145:1424-7.
- 6) Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:467-71.
- 7) Sondheimer JM, Haase GM. Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:46-51.
- 8) Marino AJ, Assing E, Carbone MT, Hiatt IM, Hegyi T, Graff M. The incidence of gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Perinatol* 1995;15:369-71.
- 9) Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:780-6.
- 10) Frakaloss G, Burke G, Sanders MR. Impact of gastroesophageal reflux on growth and hospital stay in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:146-50.
- 11) Saint Martin J, Choulot JJ, Leblond C. Esophageal pH measurement in newborn infants under 1,700 gms. *Arch Fr Pediatr* 1986;43:249-52.
- 12) 박정현, 박범수. 미숙아에서의 24시간 식도 PH 검사. *대한소아소화기영양학회지* 2001;4:133-141.
- 13) Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1980;96:804-7.
- 14) Tappin DM, King C, Paton JY. Lower oesophageal pH monitoring-a useful clinical tool. *Arch Dis Child* 1992;67:146-8.
- 15) Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Boccheri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990;31:129-33.
- 16) Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastro-esophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:419-22.
- 17) Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, et al. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999;116:1293-9.
- 18) Orel R, Markovic S. Bile in the esophagus: a factor in the pathogenesis of reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:266-73.