

بررسی فراوانی ریفلاکس گاستروازوفاژیال در شیرخواران کمتر از ۲ سال مراجعه کننده با ویزینگ مقاوم به بیمارستان رازی قائم‌شهر ۸۴-۱۳۸۲

سالار بهزاد نیا* (M.D.) کوروش وحیدشاهی** (M.D.)

چکیده

سابقه و هدف: ویزینگ (Wheezing) یک علامت تنفسی شایع بوده که اغلب با بیماری حساسیتی راه‌های هوایی مرتبط می‌باشد. GERD (Gastroesophageal Reflux Disease)، ریفلاکس یا برگشت غذا از معده به مری، از عوامل زمینه‌ای مطرح در مشکلات تنفسی و ویزینگ شیرخواران می‌باشد که در مطالعات مختلف اعداد متفاوتی در مورد آن گزارش شده است. در مورد بیماران با ویزینگ مقاوم، شناخت عامل زمینه‌ای و درمان آن بسیار با اهمیت می‌باشد. از این رو در این مطالعه شیوع ریفلاکس گاستروازوفاژیال در کودکان کمتر از ۲ سال با ویزینگ مقاوم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به شکل توصیفی و بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه اطفال بیمارستان رازی قائم‌شهر در فاصله زمانی ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ انجام گرفت. شیرخواران زیر ۲ سال که در سابقه و معاینه براساس معیارهای مطالعه، ویزینگ مقاوم داشتند، به صورت تدریجی وارد مطالعه شدند و بیمارانی که دارای شواهد مشخص آسپیراسیون جسم خارجی، بیماری مادرزادی قلبی، فیستول تراکوازوفاژیال و نارسایی عصبی بودند از مطالعه حذف گردیدند. بیماران از نظر وجود ریفلاکس تحت مطالعه باریم به روش فلوروسکوپی قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات، تحلیل آنها در نرم‌افزار SPSS ۱۱ و با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب انجام گردید.

یافته‌ها: در طول ۲ سال، ۵۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که سن آنها $5/48 \pm 10/26$ ماه بود. ۵۴ درصد بیماران پسر بودند، بیشترین شکایت خس خس سینه بوده و بیشترین یافته فیزیکی بعد از ویزینگ (۷۴ درصد)، رتراکشن (retraction) (۳۶ درصد) بود. همچنین ۷۸ درصد بیماران سابقه قبلی استفاده از داروی برونکودیلاتور را داشتند که در این میان ۳۰/۸ درصد بیماران به برونکودیلاتور پاسخ داده بودند. در بررسی فلوروسکوپی با استفاده از باریم، ۶۰ درصد بیماران ریفلاکس داشتند، تعداد حملات تنفسی و همچنین تعداد دفعات بستری به طور معنی‌داری در بیماران که ریفلاکس داشتند، بیشتر بود. **استنتاج:** GERD یکی از عوامل زمینه ساز در شیرخواران کمتر از ۲ سال با علائم تنفسی راجعه و ویزینگ مقاوم می‌باشد. در نتیجه بررسی‌ها و ارزیابی‌های لازم جهت یافتن GERD در این دسته از کودکان ضروری است.

واژه های کلیدی: ریفلاکس گاستروازوفاژیال، ویزینگ، فلوروسکوپی، شیرخوار

* این تحقیق طی شماره ۸۲-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۰/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۱/۲۹ تاریخ تصویب: ۸۶/۳/۱۶

مقدمه

ویزینگ یک علامت تنفسی شایع و عبارت از یک صدای ریوی اضافی ممتد با فرکانس بالا و کیفیت موزیکال می‌باشد (۱). بیماران مراجعه کننده با ویزینگ و مشکلات تنفسی بخش زیادی از مراجعات به کلینیک‌ها و بخش‌های اطفال را تشکیل می‌دهند (۲).

با توجه به مسائلی همچون هزینه‌های گوناگون این دسته از بیماران و ناراحتی و مشکلاتی که آنها برای خانواده ایجاد می‌کنند و همچنین مرگ و میری که ممکن است به دنبال هر حمله تنفسی ایجاد گردد، این گروه از بیماران از نظر اقتصادی و ایجاد مورتالیتی^۱ و موربیدیته^۲ اهمیت ویژه‌ای می‌یابند.

علیرغم نقش برخی عوامل زمینه‌ای مانند آلرژی، ریفلاکس گاستروازوفازیتال، سینوزیت و ... در ایجاد و تشدید مشکلات تنفسی و ویزینگ (۵ تا ۳) در حال حاضر در مورد بیمارانی که با حملات مکرر دیسترس تنفسی و ویزینگ مراجعه می‌نمایند، در اغلب موارد به تجویز دارو و مجموعه توصیه‌های عمومی اکتفا می‌گردد، که با تکرار حملات و ادامه استفاده از داروها، اولاً بیمار در خطر ایجاد عوارض ناشی از استفاده از داروها به ویژه استروئیدها (اختلال سیستم ایمنی، اختلال رشد و تغییرات متابولیک) و تا حدی کمتر عوارض برونکودیلاتور بی‌قراری، لرزش و (افزایش ضربان قلب) می‌باشد. ثانیاً عدم درمان قطعی و تجویز مکرر داروها موجب خستگی روانی و عدم همکاری بیمار و تکرار بیشتر حملات در یک چرخه معیوب می‌گردد که موجبات ناراحتی بیشتر بیمار و والدینش را ایجاد می‌نماید، اما اگر نشان داده شود که عوامل زمینه‌ای (مثل GERD) به طور شایعی در این بیماران وجود دارد، بررسی این بیماران اهمیت ویژه‌ای خواهد داشت.

چنانچه با کشف عوامل زمینه‌ای، درمان این گروه از بیماران از درمان علامتی به سمت درمان زمینه‌ای سوق داده شود، می‌تواند به درمان قطعی‌تر و جلوگیری از حملات بعدی کمک کرده و در کاهش مشکلات و درد و رنج این گونه بیماران موثر باشد.

GERD (برگشت محتویات معده به مری) از عوامل زمینه‌ای مطرح در مشکلات تنفسی و ویزینگ شیرخواران بوده و از شایع‌ترین مشکلات در کودکان می‌باشد (۵۰ تا ۸۵ درصد در مطالعات مختلف) که حداکثر شیوع آن در سنین زیر ۲ سال بوده و با افزایش سن بهبودی قابل توجه‌ای در آن روی می‌دهد (۶۰ درصد یا بیشتر) (۴،۳).

تظاهرات بالینی GERD شامل یک طیف وسیع، از رگورژیتاسیون (Regurgitation) و اختلال در وزن‌گیری تا علائم تنفسی و علائم ازوفازیت خونریزی دهنده می‌باشد. تشخیص قطعی GERD با بیوپسی (در موارد با علامت ازوفازیت) و PH monitoring در موارد با علائم تنفسی است اما به علت عوامل مختلفی چون در دسترس نبودن و دشواری کاربرد، در عمل روشی که به طور رایج برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد، فلوروسکپی با باریم می‌باشد که به ویژه در تشخیص نوع شدید GERD از دقت قابل قبولی برخوردار است (۵ تا ۸).

با توجه به اهمیت و نقش GERD در کودکان با ویزینگ مقاوم، سن شایع آن و با در نظر گرفتن این نکته که چگونگی شیوع عوامل زمینه‌ای در مطالعات مختلف، متفاوت بوده است، در این مطالعه شیوع ریفلاکس گاستروازوفازیتال در کودکان و شیرخواران مراجعه‌کننده با ویزینگ مقاوم به درمانگاه اطفال بیمارستان رازی با روش رایج و کاربردی فلوروسکپی

1. Mortality
2. Morbidity

آنتی‌بیوتیک، شروع غذای کمکی و در معرض دود سیگار بودن ثبت شد. سپس کلیه بیماران جهت بررسی وجود GERD تحت مطالعه باریم به روش فلوروسکوپی قرار گرفتند و Major GERD (ریفلاکس تا ناحیه سرویکال) به عنوان نتیجه مثبت GERD تلقی گردید. مطالعه باریم در این بررسی توسط یک رادیولوژیست مجرب و با دستگاه توشیای ۵۰۰ میلی‌آمپر مجهز به فلوروسکوپی صورت گرفت. نتایج به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS 11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت به دست آوردن ارتباط بین متغیرها از آزمون‌های آماری مجذور کای و t-test استفاده گردید.

یافته ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار زیر ۲ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران: $10/26 \pm 5/48$ ماه و دامنه سنی از ۲/۵ تا ۲۴ ماه بود. ۳۷ بیمار (۷۴ درصد) بالای یک سال و ۲۷ بیمار (۵۴ درصد) پسر بودند. ۳۷ بیمار (۷۴ درصد) با شکایت خس خس سینه مراجعه نمودند. در معاینه‌ای که از کودکان به عمل آمد ۱۳ بیمار (۲۶ درصد) رال (Rale) داشتند و ۳۷ بیمار (۷۴ درصد) رال نداشتند. همچنین ۱۸ بیمار (۳۶ درصد) رتراکشن قفسه سینه داشتند. از میان بیمارانی که مطالعه باریم تحت فلوروسکوپی در آنها GERD را نشان داده بود، ۲۵ بیمار (۸۳/۳ درصد) سابقه استفاده از داروی برونکودیلاتور را می‌دادند، در حالی که این ارقام در ۲۰ بیماری که نتیجه فلوروسکوپی در آنها منفی بوده ۱۴ نفر (۷۰ درصد) بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/26$).

از میان ۲۵ بیماری که GERD داشته و برونکودیلاتور استفاده کرده بودند، ۱۹ بیمار (۷۶ درصد) به برونکودیلاتور پاسخ ندادند. اما در ۱۴ بیماری که GERD

مورد بررسی قرار گرفت تا با مشخص شدن رابطه GERD و ویزینگ در کودکان زمینه مناسب برای رسیدن به الگوی کلی جهت بررسی GERD در این گونه بیماران و درمان قطعی تر مشکل تنفسی مزمن فراهم گردد.

مواد و روش ها

این مطالعه به شکل توصیفی انجام گردید. شیرخواران و کودکان زیر دو سال مراجعه کننده به بیمارستان رازی قائمشهر طی سال‌های ۸۴-۱۳۸۲ که در معاینه ویزینگ دو طرفه داشتند با داشتن یکی از شرایط زیر به عنوان ویزینگ مقاوم به صورت تدریجی وارد مطالعه شدند:

- ۱- عدم پاسخ مناسب به برنکودیلاتور (عدم بهبود ویزینگ و پرهوایی پس از سه دوز درمان).
- ۲- تکرار حملات تنفسی همراه با ویزینگ، ۲ بار یا بیشتر.
- ۳- علائم بالینی دلالت کننده بر ریفلاکس (FTT)، رگورژیتاسیون، خفگی یا دیسترس ناگهانی).

افرادی که شواهد مشخص آسپیراسیون جسم خارجی، بیماری مادر زادی قلبی، فیستول تراکتوآزوفازیال و نارسایی عصبی داشتند از مطالعه خارج شدند. تعداد نمونه‌ها بر اساس مطالعات مشابه در این زمینه تعیین گردید (۱۱۲۹). بیماران به صورت تدریجی (Consecutive) وارد مطالعه شدند. برای هر بیمار از طریق پرسشنامه مشخصات دموگرافیک و متغیرهای مورد مطالعه شامل: شاخص‌های رشد کودک، شکایت اولیه، تعداد حملات تنفسی، تعداد حملات منجر به بستری، طول مدت بیماری قبل از مراجعه وجود یا عدم رال در معاینه، وجود FTT، استفاده قبلی از برونکودیلاتور و چگونگی پاسخ آن، استفاده از

جدول شماره ۱: توزیع برخی متغیرهای مورد بررسی در شیرخواران
مراجعه کننده با ویزینگ مقاوم براساس نتیجه بررسی GERD

P-value	GERD منفی (%) ۴۰-۲۰	GERD مثبت (%) ۶۰-۳۰	نتایج فلوروسکوپی متغیر بالینی
۰/۰۸	۲۴ (۴۸)	۲۶ (۵۲)	سابقه بستری در بیمارستان
۰/۵۵	۷ (۳۵)	۱۳ (۴۳/۳)	سابقه رگورژیتاسیون
۰/۰۹	۳۶ (۷۱)	۱۴ (۲۸)	سابقه خفگی بدنیاال شیرخوردن
۰/۲۶	۱۴ (۷۰)	۲۵ (۸۳/۳)	سابقه استفاده قلی از برونکودیلاتور
۰/۲۳	۳۷ (۷۴)	۱۳ (۲۶)	در معرض دود سیگار
۰/۲۹	۲۷ (۵۴)	۲۳ (۴۱)	شروع غذای کمکی

بحث

به طور کلی رویکرد متمرکز بر درمان اتیولوژیک و برطرف نمودن اساسی علل زمینه‌ای به جای توجه به درمان علامتی به عنوان یک استراتژی جدی در شیوه درمان امروز، بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است، زیرا تنها با این رویکرد در مورد هزینه‌های کلی درمان، شامل طول کلی ناخوشی و استرس وارد بر خود بیمار و خانواده بیمار می‌توان چاره‌اندیشی اصولی و موثر انجام داد. در این مطالعه چنین رویکردی را در مورد یکی از مشکلات شیرخواران و کودکان کم سن یعنی ویزینگ مقاوم و مکرر مورد بررسی قرار دادیم.

مسئله Wheezy infant از مسایل مورد بحث متخصصین بوده و چنانچه Eid و همکاران و Morton و همکاران در مقالات خود مدارک متعددی از رویکردهای مختلف به آن را ارائه نمودند و نشان دادند نظرات متفاوتی در مورد اهمیت و شروع علل زمینه‌ای آن و در نتیجه برنامه برخورد با آن وجود دارد (۱۰،۹) که این چالش در مطالعات Ghosh و همچنین مطالعات Chipps و همکاران نشان داده شد (۱۲،۱۱). ریفلاکس از جمله علل زمینه‌ای در wheezy infant می‌باشد، همان‌طور که Sontag در مطالعه خود نشان داد رابطه GERD با wheezy infant هنوز هم مورد چالش می‌باشد، چنان‌که طی مطالعات مختلف GERD در

نداشته و برونکودیلاتور استفاده کرده بودند این رقم ۵۷ درصد بوده است، که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/22$). از ۳۷ بیماری که زیر یکسال سن داشتند ۲۳ بیمار (۶۲/۲ درصد) ریفلاکس داشتند و ۱۴ بیمار (۳۷/۸ درصد) نداشتند.

اما در بیماران بالای یکسال این آمار به ترتیب به صورت ۷ بیمار (۵۳/۸ درصد) و ۶ بیمار (۴۶/۲ درصد) بوده است. که در این مورد نیز ارتباط معنی‌داری بین توزیع سنی و نتیجه فلوروسکوپی بدست نیامد ($P=0/59$). والدین ۲۳ شیرخوار (۶۷/۷ درصد) از ۳۰ شیرخواری که فلوروسکوپی در آنها مثبت بود شکایت اولیه را خس خس سینه بیان داشتند و والدین ۷ بیمار (۲۳/۳ درصد) شکایت اولیه را سرفه ذکر کرده بودند. در بیماران با نتیجه فلوروسکوپی منفی این شکایات به ترتیب ۱۴ (۷۰ درصد) و ۶ (۳۰ درصد) گزارش گردید. در این مورد ارتباط معنی‌داری بین شکایت اولیه بیمار یافته فلوروسکوپی بدست نیامد ($P=0/5$). ۱۳ بیمار (۴۳/۳ درصد) از ۳۰ بیمار با ریفلاکس مثبت سابقه رگورژیتاسیون را می‌دادند و ۱۷ بیمار (۵۶/۷ درصد) سابقه‌ای از رگورژیتاسیون نمی‌دادند، در بیماران با فلوروسکوپی منفی این اعداد به ترتیب ۷ (۳۵ درصد) و ۱۳ (۶۵ درصد) بوده است. که بین این دو متغیر نیز ارتباط معنی‌داری حاصل نشد ($P=0/55$). هم چنین بین جنس ($P=0/48$) شروع غذای کمکی ($p=0/29$) و در معرض دود سیگار بودن با ریفلاکس ($P=0/23$) نیز ارتباط معنی‌داری به دست نیامد.

نتایج این مطالعه رابطه معنی‌دار بین یافته فلوروسکوپی و تعداد حملات تنفسی ($P=0/000$) و همچنین تعداد دفعات بستری را نشان داد اما بین طول دوره بیماری با یافته فلوروسکوپی رابطه معناداری وجود نداشت ($P=0/1$) (جدول شماره ۱).

این که با چه مکانیسمی GERD موجب ایجاد Wheezing می گردد نظریات متفاوتی وجود دارد اما همان طور که Asteria و همکاران نشان دادند ترشحات داخل برونکوس ها عامل ایجاد ویزینگ در اثر GERD می باشند، همچنین مکانیسم ایجاد رفلکس انقباضی پروفکوس ها بدون ورود ترشحات به برونکوس ها نیز به عنوان مکانیسم مطرح شده است (۲۹). عواملی که بر شیوع GERD در Wheezy Infant مرتبط بودند شامل تعداد دفعات بستری و تعداد حملات قبلی بوده است. بدین ترتیب در میان شیرخواران و کودکان با ویزینگ مقاوم هر چه تعداد دفعات بستری بالاتر باشد شیوع GERD به عنوان یک عامل زمینه ای در آنها بیشتر مطرح می گردد. در مورد تعداد حملات نیز نشان داد شد که در شیرخواران و کودکانی که تعداد حملات ویزینگ بیشتر بوده است به طور معناداری شیوع GERD نیز بالاتر بوده است.

در مجموع این مطالعه نشان داد، در بیمارانی که با ویزینگ مقاوم مراجعه نمودند، GERD نسبت به سایر مطالعات شیوع بالایی داشته، بنابراین در این دسته از بیماران، به ویژه اگر با دفعات بستری مکرر و یا حملات مکرر همراه باشد، باید GERD بررسی گردد تا با رفع علت زمینه ای برای بیمار چاره اندیشی اساسی صورت گیرد.

سپاسگزاری

محققین بر خود لازم می دانند مراتب سپاسگزاری خود را از همکاری خانم دکتر راضیه رجبزاده و پرسنل محترم بخش اطفال بیمارستان رازی قائمشهر ابراز نمایند.

کودکان با مشکلات تنفسی و ویزینگ از شیوع ۲۵ تا ۸۰ درصد برخوردار بوده است (۱۳).

ریفلاکس گاستروازوفازیال شامل طیف وسیعی از علائم می باشد که از تظاهرات شایع تر شامل رگورژیتاسیون و بی قراری (به علت سوزش سردل) تا سرفه، لارنژیت و همچنین درد سینه متغیر می باشد. همان طور که Jain و همکاران و Williams و همکاران نشان دادند، شیوع تظاهرات غیر گوارشی به ویژه تنفسی در ریفلاکس اطفال قابل توجه می باشد که در این زمینه مطالعه Tolia و همکاران نیز قابل اشاره می باشد (۱۴ تا ۱۶). از مطالعاتی که به طور ویژه بر رابطه GERD و ویزینگ متمرکز شدند می توان به مطالعه Sheikh و همکاران اشاره کرد که در آن با بررسی ۸۸ شیرخوار، نتایج نشان داد که ۵۴ شیرخوار (۶۴ درصد) GERD مثبت داشتند (۱۷).

اما در مطالعه انجام شده توسط Thomas و همکاران با بررسی ۳۱۲ کودک با مشکلات راجعه تنفسی (ویزینگ، سرفه، عفونت راجعه) نشان دادند که ۳۶/۶ درصد از بیماران مبتلا به GERD بودند که در سنین پایین تر (زیر ۱۸ ماه) میزان GERD بیشتر بوده است (۱۸). در این زمینه مطالعات Hancox و همکاران، Corraado و همکاران، Maarsing و همکاران، Karaman و همکاران و برخی مطالعات دیگر قابل اشاره است (۱۸ تا ۲۳). البته ذکر این نکته ضروریست که میزان به دست آمده در این مطالعه برای GERD (۶۰ درصد) در مقایسه با سایر مطالعات جزو اعداد بالای شیوع محسوب می گردد که می تواند توجه ما را به اهمیت بیشتر آن در بیماران مورد بررسی جلب نماید.

فهرست منابع

1. Paster kamp h H. The history and physical examination, disorder of Respiratory tract

in childhood, sixth edition, Philadelphia, Lippin cott, 1999, 85-106.

2. Kumar N, Singh N, Licham NK, Garg R, S. Respiratory distress and chest wheezing in infants. *Indian. Pediatrics.* 2002; 39: 47-83.
3. Mehra PK, Woessner KM. Dyspnea, wheezing, and airways obstruction: is it asthma. *Allergy. Asthma. Proc.* 2005; 26(4): 319-22
4. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut.* 2001; 49(6): 767-72.
5. Behrman R.E, Kliegman R.M. Hal Bjenson Nelson. TEXTBOOK of pediatrics, 16 edition, philadelphia, WBSAUNDERS company, 2000: 125-1126, 647.
6. Mcmillan J.A, Den Angelis C.D. Pediatrics, 3 edition, philadelphia, Lippin cott williams, 1999: 2041-2048.
7. Micheal silverman Lynn M. children asthma and other wheezing disorder, CHAPMAN & HALL, lindon, 1995. 232-236.
8. Robert Wylie, Jeffrys H. Pediatric Gastrointestinal. Disease, 2nd edition, Philadelphia, WBSAUBDERS, 1999. 323-326.
9. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant, *Pediat. Res.* 2004; 5: 577-9.
10. Morton RL, Sheikh S, conrbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy in fant. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2001; 86(3): 251-6.
11. Ghosh G. Clinical evaluation of acute respiratory distress and chest wheezing in infant: few practical difficulties. *Indian. Pediatr.* 2002; 39(12): 1172.
12. Chipps BE, Chipps DR. Approach to the difficult pediatric asthmatic, *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5(1): 52-7.
13. Sontag, A Stephens B; Why do the published data fail to clarify the relationship between gastresophageal reflux and asthma, *Am. J. Med.* 2000; 108: 159-169.
14. Jain A, Patwari A, Bajaj P, Kashyap R, Anand V.K. Association of Gastroesophageal Reflux disease in young childern with persistent Respiratory Symptoms, *J.Trop. Pediatrics.* 2002; 48(1): 39-42.
15. Williams J. Gastroesophageal reflux disease:clinical manifestation Gastroenterol. *Nurs.* 2003; 26(5): 195-200.
16. Tolia V, Wuerth Anne RN, Thomas R. Gasteroesophageal Reflux Disease: Review of presenting symptoms Evaluation, Management, and outcome in Infants. *Digestive Diseases and sciences.* 2003; 48(9): 1723-1729.
17. Sheikh SH, Stephen T, Mowell L, Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Peditatr. Pulm.* 1999; 28: 181-186.

Archive of SID

18. Hancox RJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Sears MR, Talley NJ. Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort. *Resp. Res.* 2006; 7: 142.
19. Morton RL, Sheikh S, Corbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy infant. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86(3): 251-6.
20. Thomas FJ, Kumar R, Dasan JB, Bal C, Kabra SK, Malhotra A. Prevalence of silent gastroesophageal reflux in association with recurrent Lower respiratory tract infection, *Clin. Nucl. Med.* 2003; 28(6): 476-9.
21. Corrado G, Gavalieri M, DE ufemia P, cardi E. Twenty four hours esophageal PH Monitoring and wheezing. *Pediatr. Pulm.* 2000; 29(6): 480.
22. Maarsing EJ, Hoekstra MO, Derkx HH, van Aaldere WM. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr. Pulm.* 2000; 29(6): 480-1.
23. Karaman O, Uzuner N, Degirmenci B, Vguz A, Durak H. Results of the gastroesophageal reflux assessment in wheezy children. *Indian. J. Pediatr.* 1999; 66(3): 351-5.
24. Harding SM, Sintag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Aug; 95(suppl): 523-32.
25. Sheikh H, Goldsmith LJ, Howell L, Hamlyn J, Eid N. Lung function infant with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatr. Pulm.* 1998; 22(2): 57-63.
26. Losair children Hospital, Department of pediatrics, school of Medicine, university of Louisville, Kentucky. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants, *Pediatr. Pulm.* 1994; 18(1): 39-44.
27. Rosbe KW, Konna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in Pediatric patients with upper respiratory symptom. *Arch. Laryngo. Head. Neck. Surg.* 2003; 129(11): 1213-20.
28. Matthews BL, Little JB, McGuire WF Jr, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour clonle-probe Ph monitoring. *Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 1999 Jun; 120(6): 860-4.
29. Astarita C, Gargano D, Catajara M, Napolitano A, Mangu So F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma, *Allergy.* 2000; 55 suppl 61: 52-5.