

# Çocuklarda Gastroözofageal Reflü: Tekrar Eden Pnömonilerdeki Rolü ve Tedavisi

*GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN: ITS ROLE IN RECURRENT PNEUMONIA AND TREATMENT*

Prof.Dr.Ülker ONES, Dr.JVermin GÜLER, Dr.Gül YÜCER,  
Doç.Dr.Nuran SALMAN, Prof.Jr.Işık YALÇIN

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD ve İnfeksiyon, Klinik İmmünoloji ve Allerji BD. İSTANBUL

## ÖZET

*Gastroözofageal reflü hem çocuklarda hem de erişkinlerde çeşitli kronik akciğer hastalıklarının etiolojisinde rol oynayabilir. Hastalık sadece akciğer bulguları ile ortaya çıkabilir. Nedeni tam olarak aydınlatılmamış, kronik pulmoner semptomatoloji gösteren hastalarda reflü araştırılması çok yararlı olabilir. Konservatif ve medikal tedavi genellikle problemi çözer. Bu tedaviye rağmen düzelmeyen vakalarda cerrahi girişim ile çok iyi neticeler alınmaktadır.*

*Bu çalışmada, kliniğimize ağır kronik pulmoner hastalık nedeni ile başvuran ve gastroözofageal reflü şüphesi olan 1 yaşın altında 9 bebek ile ilgili bulgularımız sunulurken erken tanının üzerinde duruldu.*

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, Tekrar eden pnömoni

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992.

Gastroözofageal reflü, bebeklerde ve küçük çocuklarda oldukça sık görülür ve genellikle kendiliğinden geçen bir semptom olan regürjitasyona neden olur. Bazen patolojik derecede ortaya çıkarak ağır klinik tablolar yaratabilir. Kusma en sık şikayettir. Belirgin bir kusma hikayesi olmaksızın aşırı huzursuzluk, büyüme ve gelişme geriliği, anormal pos-

Gelis Tarihi: 15.7.1991

Kabul Tarihi: 15.11.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ölker ÖNŞ  
İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İSTANBUL

*Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3*

## SUMMARY

*Gastroesophageal reflux, may play an etiologic role in various chronic lung diseases in both children and adults. Pulmonary manifestations of reflux may be the only or the presenting symptoms of disease. The search for gastroesophageal reflux in patients with chronic pulmonary symptomatology may be useful when no obvious cause has been established. Conservative and medical therapy can usually solve the problem. Surgery is indicated in patients who fail to respond to this therapy and results are satisfactory.*

*In this study, we have presented our experience gained from the series of 9 children under 1 year old who were admitted to our clinic with severe, chronic bronchopulmonary disease due to gastroesophageal reflux.*

Key Words: Gastroesophageal reflux, Recurrent pneumonia

Turk J Gastroenterohepatol 1992,

tür, kronik kan kaybı, özofagus darlığı, tekrar eden apne nöbetleri ve akciğer enfeksiyonları gibi, erken tanı konulmadığında ilerleyerek hayatı tehdit eden hastalıklara neden olabilir (1).

Kronik bronkopulmoner hastalığı olan kişilerde, özellikle etiolojisi aydınlatılmayan vakalarda mutlaka gastroözofageal reflü araştırılmalıdır (2).

Bu makalenin amacı, tekrar eden pnömoni şikayetleri ile gelen ve gastroözofageal reflü tanısı konan hastalarımızı gözden geçirerek son yıllarda üzerinde önemle durulan bu probleme dikkati çekmek ve erken tanı konulmasına yardımcı olmaktır.

**Tablo 1. Gastroözofageal reflüye bağlı akciğer hastalığı tanısı konan hastalarımızın klinik özellikleri**

No	Adı Soyadı	Yaş Ay	This	Tartı gr	Boş cm	Nörolojik Durum	Geliş Şikayeti	Tanı	Tedavi	Teclaviye Cevap
1	U G	9	F	8400 (25-50p)(90p)	74	N	Hırıltılı solunum öksürük.kusma nefes darlığı	Baryumlu grafı Devamlı pH takibi	Konservatif Metoclopramide Antasit	Çok iyi
2	B İ	4	K	7300 (97p)	62 (97p)	İlipotonik	ateş, kusma tekrarlayan pnömoniler	Devamlı pil takibi	Konservatif Metoclopra- mide Antasit	Aspiras yon ile ekşi- tus
3	C E	11	E	8150 (10p)	74 (50p)	İlipotonik	Nefes darlığı öksürük	Devamlı , H takibi	Konservatif Metoclopramide Antasit	orta orta
4	U A	4	F	6800 (75p)	65 (90p)	İlipotonik	İlirli öksürük	Baryumlu grafı Devamlı pil takibi	Konservatif Metoclopramide Antasit	İyi
5	Y F	10	E	8730 (25p)	68 (25p)	N	Öksürük,kusma nefes darlığı	Devamlı pil takibi	Konservatif Cisapride Antasit	İyi
6	T A	4	E	10.000 (97 p)	62 (90p)	N	Hırıltı öksürük aşın gaz ağlaması	Baryumlu grafı	Konservatif Cisapride Antasit	İyi
7	BB	5	K	6350	58	N	Sulu yiyeceklerle fenalaşma aşın gaz.kusma İlirli	Baryumlu grafı	Konservatif Cisapride Antasit	Çok iyi
8	CR	2	E	4300 (50p)	50 (25p)	N	Anne sütü emerken öksürük sık kusma, hırıltı	Baryumlu grafı	Konservatif Cisapride Antasit	Çok iyi
9	K O	9	E	9700 (75p)	73 (50p)	N	Sık bronşiolit ataklan aşın kusma	Baryumlu grafı	Konservatif Cisapride Antasit	Çok iyi

## VAKALAR

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalına tekrar eden akciğer enfeksiyonu, ateş ve devamlı hırıltı gibi çeşitli akciğer şikayetleri ile gelen hastalardan, gastroözofageal reflü saptanan 9 (2 kız, 7 erkek) hasta ele alındı. Vakalarımızın yaş ve cinsiyetleri, tartı ve boy ölçümleri, bunların persentil değerleri, kliniğimize başvuruları sırasındaki şikayetleri, tanı vasıtaları, verilen tedavi ve tedaviye alınan cevaplar Tablo 1'de özetlenmektedir.

Hastalarımızın yaş ortalaması 64 ay bulundu. Bütün vakalarda tüberküloz, kistik fibroz, doğumsal kalp hastalığı, alfa-I antitripsin eksikliği, ekstresek astım ve immun yetersizlik yönünden tetkikler yapıldı ve hiçbir patoloji saptanmadı. Vakalarımızın 3 tanesinde beyin hasarı ve hipotoni mevcuttu.

Bütün vakalarda pnömoni ve bronşiolit bulguları yanında, radyolojik olarak aspirasyon pnömonisine uyan, antibiyotik ve bronkodilatatör tedavisine kısmen cevap veren fakat sık tekrar eden hecmeler ile seyreden bir klinik tablo vardı.

Her vakamıza baryumlu özofagus pasaj grafisi çektilirdi. Normal çocuklarda da hareket ve efor ile fizyolojik reflüün ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak bu çekim sırasında provoke edebilecek her türlü hareketten çekinildi.

Bu tetkik ile 6 vakamızda reflüü düşündürecek tipik bulgular saptandı. Vakalarımıza aynı zamanda 24 saatlik pH takipleri yapıldı ve radyolojik olarak normal bulunan diğer 3 vakamıza tanı bu şekilde konuldu. Bu amaçla burundan geçirilerek, Grapho-

probe st, gastrik/sump kateteri yerleştirildi. Konulacak kateterin boyunu tayin etmek için şu formülden yararlanıldı (3):

Burun deliklerinden itibaren özofagus uzunluğu: 5+0.25 (boy)

Ayrıca skopi altında kateterin lokalizasyonu kontrol edildi. PH tayarleri Graphometer, gastrik pH-metre (Zynetics) ile yapıldı. Monitorizasyon sırasında çocuk 30 derece dik pozisyonda tutuldu, kutu mamalar ile beslendi, bez değiştirme dışında mümkün olduğu kadar az oynatıldı. Özellikle uykuda yatar durumda, beslenmeden sonra ve öksürük ile sıklıkla pH'nın 4'ün altına düştüğü gözlemlendi.

Bütün hastalarımıza mamaların katılaştırılması ve uygun postür gibi konservatif tedbirler önerildi, reflüyü arttıracak ilaçlar kısıtlandı. Antasit ilaçlar ile birlikte 5 vakaya metoclopramide, 4 vakaya da cisapride verildi. Bu tedaviye alınan cevaplar hastanın klinik durumu ile değerlendirildiğinde oldukça iyi bulundu. Fakat bir (2 nolu hasta) vakamız aynı zamanda hipotonik bir bebek idi. Tedaviye verdiği cevap beklenenden az oldu ve hasta tanı konulmasından 2 ay sonra evinde ani bir aspirasyon ile kötüleşerek hastahane de eksitus oldu.

### Gastroözofageal Refliinün Fizyopatolojisi

Gastroözofageal reflü, mide muhtevasının alt özofagus sfinkterinden geçerek retrograd bir şekilde alt özofagusun içine geçmesidir (4). İnsanlarda alt özofagusta anatomik bir sfinkterin varlığı gösterilmemiş olmasına rağmen o bölgede manometrik olarak gösterilebilen bir yüksek basınç zonu vardır (5). Özofagus alt sfinkteri basıncı düşük olan kişilerde gastroözofageal reflüye predispozisyon vardır. Normal sfinkter basıncı olan kişilerde de patolojik reflü görülebilir (6).

Gastroözofageal reflü, tek başına olduğu zaman patolojik olmayabilir. Normal kişilerde özofajit olmaksızın günde 50 defaya kadar, total sürenin %4'ü kadar zaman içinde meydana gelebilir (4). Bu kişilerde reflü, genellikle dik pozisyonda, yemeklerden sonra ve normal yutmanın ardından geçici olarak ortaya çıkar. Uyku sırasında olması normal kişilerde çok nadirdir (7,8). Bu durum dik pozisyonda mide ve özofagus arasındaki basınç farkının daha yüksek olmasına bağlı olabilir (7). Normal kişilerin aksine, gastroözofageal reflü semptomları

olan kişilerde reflü epizotları özellikle gece, yatar durumda daha sık ve daha uzun süreli olur.

Sfinkter basıncını etkileyen birçok neden vardır. Gastrik distansiyon alt özofageal sfinkter basıncının azalmasına neden olur. Akut ve kronik beyin hasarı olan çocuklarda sfinkter basıncı daha düşüktür. Özofagusta asit klirensinin bozulması ve özofagus sfinkterinin intraabdominal uzunluğunun kısa olması da reflü gelişmesinde önemli faktörlerdir.

### Çocuklarda Gastroözofageal Refliinün Klinik Bulguları

Gastroözofageal reflünün en tipik bulgusu pirozistirdir (6). Bu kendisini retrosternal yanma hissi şeklinde gösterir. Genellikle yemeklerden sonra ve yatar durumda olur. Bu şikayet çocuklarda daha nadirdir, çünkü ifade edemezler (9). Regürjitasyon, retrosternal yanma ile birlikte sıklıkla görülür, reflüye uğrayan sıvının ağıza gelmesidir. Reflüye bağlı olarak özofajit ve buna bağlı striktürleri olan hastalarda yutma sırasında boğulma hissi olabilir. Bu üst özofagus sfinkterinin kasılması ile regürjitasyonu önleme çabası ile olur (6,10). Reflüsü olan hastalarda uyku sırasında yutkunma ve salyanın az olması nedeni ile asit klirens zamanı daha da uzar ve semptomlar artar (1,11).

Gastroözofageal reflünün daha nadir rastlanan semptomları, odyonophagia (ağrılı yutma), hıçkırık, reflüye bağlı larinjitin neden olduğu ses kısıklığı, anemi, hematemez, melena, opistotonus ve anormal pozisyonlar gibi semptomlardır (1,6,12,13).

Çocuklarda kronik akciğer hastalığının başta gelen nedenleri arasında gastroözofageal reflü bulunur. Bazı hastalarda reflünün tek belirtisi pulmoner semptomlar olabilir. Bunun tersine pulmoner problemler, özellikle astım gastroözofageal reflüyü provoke edebilir (14,15,16).

### Gastroözofageal Reflü İle Akciğer Hastalıkları Arasındaki İlişki

Gastroözofageal reflü ile akciğer hastalığı arasındaki ilişki, yapılan çalışmalar ile gittikçe aydınlanmaktadır. İlk defa 30 yıl önce kronik bronşit, bronşektazi veya pnömoni tablosu ile gelen ve reflüye ait hiçbir bulgusu olmayan vakalarda saptanmış, daha sonraki çalışmalar ile solunum yolu semptomları, inatçı kusmaları ve gelişme geriliği olan hastalarda bu problem daha açık bir şekilde ortaya çık-

mıştır (1). İntrensek astım ve hayatı tehdit eden ağır apne nöbetleri gibi bazı respiratuar problemler hem çocuklarda hem de erişkinlerde gastroözofageal reflü nedeni ile ortaya çıkabilir.

Astımlı çocuklarda %45 ile %65 arasında değişen oranlarda reflü bildirilmektedir (4,17,18). Berquist ve ark., tekrar eden akciğer enfeksiyonu veya astım klinik tablosu olan 82 çocuktan 40 (%49) tanesinde reflü saptamışlardır (17). Reflü nedeni ile ortaya çıkan pulmoner semptomların sıklığı halen bilinmemektedir (19). Bu semptomlar bazen ağır olabilir ve reflünün tek bulgusu olarak görülebilir (19). Yattıktan yaklaşık 3 saat sonra ortaya çıkan, tekrar eden hecmeler halinde gelen gece öksürükleri veya hırıltı, doktoru reflü açısından uyarmalıdır. Aspirasyona bağlı gelişen semptomların tanısı halen sorundur. Hikayede motor gerilik, şuur depresyonu veya yemek ya da kusma sırasında öksürme ile birlikte anormal akciğer radyolojisi şüphelendirici olmalıdır (7,20,21,22). Nöromotor bozukluğu olan kişiler gastroözofageal reflü açısından normallere göre daha büyük bir yük altındadırlar (21,23). Bizim vakalarımızın 3 tanesinde nöromotor bozukluk vardı ve nörolojik bozukluğu ağır olan vakalarda pulmoner semptomlar çok ağır olup, aspirasyona bağlı enfeksiyon tablosu ön planda idi, hiçbirinde belirgin bir kusma yoktu.

Gastroözofageal reflünün pulmoner manifestasyonlarından sorumlu 2 esas mekanizma vardır. En sık düşünülen yol, gastrik muhtevanın pulmoner aspirasyonu ile asite bağlı hasarlar ve enfeksiyon tablosunun gelişmesidir (19). Daha az akla gelen yol ise, özofagus mukozasının irritasyonuna bağlı refleks bronkokonstriksiyondur.

DeneySEL çalışmalarda, gastrik asitin ciddi pulmoner hastalığa ve hemorajik pnömoni, hiyalen membran formasyonu, pulmoner ödem, bronkopazm, kronik Fibroz gibi tablolara neden olduğu saptanmıştır (17). Özofagusta bulunan gıdaların aspirasyonunun pnömoni ve akciğer absesine neden olabileceği, bunun ardından lokal fibroz ve bronşektazinin gelişebileceği uzun zamandır bilinmektedir. İdiopatik pulmoner fibroz vakalarının %44'ünde gastroözofageal reflü saptanmıştır (4,24).

Astımlı çocuklarda bronkokonstriksiyonun üzerine reflünün etkisi oldukça ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda

özofagusun alt kısmına 0.1 N HC1 verilmesi ile astmatik semptomların provoke olduğu görülmüştür (Bemstein testi) (25).

Astmatik bir hastaya uygun astım tedavisi ile yardım edilebilir ve semptomlar kontrol altına alınabilir. Tedaviye rağmen iyi cevap alınamayan vakalarda altta yatan bazı durumlar araştırılmalıdır. Gastroözofageal reflü ve aspirasyon tüfek tetiğini çeken faktör olabilir (26). Mays, intrensek astım tanısı ile izlenen 28 hastanın 13 (%46)'ünde reflü saptamıştır. Kontrol grubundaki vakalarda ise bu oran %5 idi. Ekstresek astımın da böyle aspirasyonlar nedeni ile ağırlaşabileceği öne sürülmektedir (26). Steroide bağlanmak zorunda kalınan vakalarda mutlaka gastroözofageal reflü araştırılmalıdır (18).

Kronik pulmoner semptomları olan hastalarda ekspektorasyon amacı ile bol sıvı önerilmekte ve postüral drenaj uygulanmaktadır. Reflü saptanmış vakalarda bu uygulamalar aç karnına ve önceden antasit vererek yapılmalıdır (22). Metilksantin türevi olan teofilin gibi ilaçlar, beta adrenerjik agonistler gastroözofageal sfinkter tonusunu azaltarak reflüyü artırırlar (16,27,28). Bu nedenle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan vakalarda mümkün olduğu kadar az dozda, uzun etkili preparatlar halinde verilerek hastanın kısır döngüye girmesi engellenmelidir (19,29).

### Tam Yöntemleri

Gastroözofageal reflü tanısını koymada ilk adım, ondan şüphelenmektir. Dikkatli alınan bir anamnez ile klinik bulguların saptanması çok yol gösterici olmasına rağmen, pulmoner semptomlar ile gelen hastalarda hiçbir klinik bulgunun olmaması da mümkündür.

Üst gastrointestinal sistemin baryumlu tetkiki, en kolay yapılabilen bir testtir. Patolojik reflüsü olan hastaların %25-30 vakada yalancı pozitif sonuçlar verebilir (30). Özofagoskopi ve biopsi, mukozadaki erozyonları ve reflüye bağlı özofajiti gösterebilir.

Özofagus alt ucuna yerleştirilen bir prob ile pH tayini yapılarak tanı en kesin bir şekilde konabilir (31). Bugün bilgisayarlı sistemler ile hastahaneyeye yatırılmadan devamlı takip yapmak ve sonra bu bilgileri değerlendirmek mümkündür. pH'nın 4'ün altına düştüğü anlar hesap edilerek reflünün patolojik olup olmadığına karar verilir ve %95'e yakın güvenilirliği vardır. Bu tayinler sırasında respiratuar ve kardiyak

monitorizasyon yapılarak pulmoner semptomlardan reflünün sorumlu olduğu daha iyi kanıtlanabilir (12).

Sintigrafik olarak da akciğerlere aspire edilen materyelin mideden geldiğinin kanıtlanması da mümkündür (32).

En son gelişen metodların biri de ultrason ile özofagus içinde sıvı ve hava habbeciklerinin gösterilmesidir. Radyasyon riskinin olmaması en büyük avantajıdır (33).

Trakeobronşiyal sekresyonların direkt incelenmesi ile lipid taşıyan makrofajların görülmesi, laktöz tayini yada intragastrik verilen boyalatin tespiti de tanıya yardımcı olabilir. Ancak bu yöntemler travmatiktir ve hastanın entübe edilmesini gerektirir (34).

### Tedavi

Son on yıl içinde gastroözofageal reflü tedavisinde oldukça büyük aşamalar kaydedilmiştir. Antasitler ve hayat tarzının değiştirilmesi gibi basit tedbirler ile hastaların büyük çoğunluğunun düzeldiği ifade edilmektedir. Böylece bu uzun süreli probleme karşı hem ilaç hem de cerrahi girişim ihtiyacını azaltır (6).

Altı aydan küçük semptomlu bebeklerde, 60 derece dik pozisyonda oturma yüzükoyun duruma nazaran reflüyü arttırdığı gözlenmiş ve daha büyük çocuklarda da gösterilmiştir. Yeni doğanlar ve 4-12 haftalık bebeklerde yüzükoyun pozisyona göre, sırtüstü durumda daha çok reflü saptanır. Bebekleri baş 30 derece yüksekte kalacak şekilde yatırmakla reflü daha kolay önlenir (35,36). Fakat yüzükoyun düz şekilde yatırmakla da iyi neticeler alınmıştır (37).

Bebeklere verilen gıdaların aljinat ve antasit kombinasyonu veya pirinç unu gibi bazı maddeler ile katılaştırılmasının bir araştırma hariç, hepsinde yararlı olacağı bildirilmektedir (20,38).

Patolojik reflü düşünülen ve konservatif tedaviye cevap vermeyen vakalarda ilaç tedavisi gereklidir. Metoclopramide, domperidone, betanecol gibi sfinkteri kuvvetlendiren ajanlar aynı zamanda mide boşalmasını da hızlandırır (5). Son yıllarda cisapride isimli prokinetik bir ilaçla iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu ilaç dopamin antagonisti etkiler göstermez, salgıyı etkilemeden gastrointestinal sistemdeki Auerbach intramural pleksusu seviyesinde asetilkolin liberasyonu yapar. Özofagus alt sfinkterinin

tonusunu artırır, gastrik boşalmayı hızlandırır ve antro-piloro-duodenal koordinasyonu düzeltir (10,39,40). Cisapride, metoclopramide nazaran daha az yan etki gösterir (6). H2 reseptör antagonistlerinin çocuklardaki kullanımının güvenilirliği hakkında yeterli bilgi yoktur (19). Succralfate ve omeprazole de reflü tedavisinde denenen ilaçlardır (6). Biz vakalarımızda konservatif tedbirler yanında metoclopramide veya cisapride kullandık. Bu tedavilere vakalarımızın hepsi iyi cevap verdi, pulmoner şikayetlerinde azalma olması da bu vakalarda hastalığın etiolojisinde patolojik derecede gastroözofageal reflü varlığını açıkça ortaya koymaktadır. Yapılan birçok çalışmada medikal tedaviye çok iyi cevaplar alınmıştır (15,17). Nörolojik sekelleri olan çocuklarda reflü genellikle tedaviye çok dirençlidir. Bu çocuklar sırtüstü pozisyonda yatar ve spastisiteden dolayı abdominal basınçları yüksektir. Orofaringeal fonksiyon bozukluğu da olabileceğinden beslenme sırasında aspirasyon riski fazladır (22).

Medikal tedaviye cevap vermeyen vakalar problem oluştururlar. Bunlardan pulmoner semptomları olmasına rağmen akciğer radyolojisi normal olan vakalarda semptomlar direkt aspirasyondan çok, vagal reflekse bağlıdır. Tedaviye cevapsız ve akciğer grafisi bozuk olan vakalarda aspirasyon muhtemeldir. Bu vakalarda antireflü ameliyatı yararlı olabilir (19,41). Ameliyat kararından önce, 24 saatlik devamlı pH takibi ile reflü ve akciğer semptomları arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanmalıdır (42). Bu en hassas bir şekilde önce reflü, ardından akciğer semptomlarını gösterecektir (31,42). Tercih edilen girişim, fundoplikasyon (Nissen) ameliyatıdır. Bu ameliyata piloroplastinin de eklenmesi, ağır nörolojik bozukluğu olan vakalarda denenmiş, fakat başarılı olamamıştır (43). Plastik Angelchik antireflü protezi takılarak da reflüyü önleme denenmektedir. Fakat bu özofagusta tahriş ve kanama yapabilir (44).

### SONUÇ

Gastroözofageal reflü, çok değişik pulmoner semptomlar ile görülebilir. Tekrarlayıcı şikayetleri olan ve tedaviye cevapsız akciğer bulguları gösteren vakalarda reflüden şüphelenilmezse, çocuk gittikçe kötüleşir. Devam eden respiratuar semptomlar ve verilen tedaviler reflüyü arttırarak hastayı kısır döngüye sokabilir. Bu problemi çözmek için önce reflü ihtimalinin hatırlanması ve sonra araştırılması ge-

reklidir. Tanı ne kadar erken konularak tedaviye ne kadar erken başlanırsa, akciğer semptomları o kadar azalarak fonksiyon yönünden çabuk düzelme yoluna girecek ve ilerleyici hasar duracaktır.

## KAYNAKLAR

- Sondheiner JM. Gastroesophageal reflux: Update on pathogenesis and diagnosis *Pediatric Clin. North Am* 1988; 35 (1): 103-16.
- Johnson I.F, Rajokopal KR. Aspiration resulting from gastroesophageal reflux. A cause of chronic bronchopulmonary disease. *Chest* 1988; 93 (4): 676-7.
- Strobel CT, Byrne WJ, Anient ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle tels without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94: 81-4.
- Allen CJ, Newhouse MT. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 645-7.
- Altorki NK, Skinner DB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1989; 86: 685-9.
- Marshall JB, Butt III, Landreneau RJ. Gastroesophageal reflux. A problem-oriented symposium. *Postgraduate Med* 1989; 85(7):91-100.
- Nelson HS. Gastroesophageal reflux and pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73 (5): 547-56.
- Dreizzen E, Esconrrou P, Odievre M, Guilleminault C, Gaultier CI.. Esophageal reflux in symptomatic infants. Postprandial and circadian variations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*1990; 10:316-21.
- Herbst JJ, Harnsberger JK. Gastroesophageal reflux and gastric emptying. *J Pediatr Gastroenterol Nirtr* 1983; 2 (1): 335-8.
- Vandenplas Y, Deneyer M, Verbilden M, Aerts T, Sacre L. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: Treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 31-6.
- Orr WC, Johnson I.F, Robinson MG. Effects of sleep on swallowing, esophageal peristalsis and clearance. *Gastroenterology* 1984;86:814-9.
- Herbst JJ. Gastroesophageal reflux, in "Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy Edited by Lebentlial E." Raven Press Ltd, New York 1989; 803-13.
- Castell DO. Asthma and gastroesophageal reflux. *Chest* 1989; 96(1): 2-3.
- Ekströin TKA, Tibbling LIE. Can mild bronehospasm reduce gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:52-5.
- Groben PA, Siegal GP, Shub MD, Ulshen MH, Askin FB. Gastroesophageal reflux esophagitis in infants and children. *Perspect Pediatr Pathol*, Vol II, pp:124-51 (Karger, Basel 1987).
- Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and asthma. *Postgraduate Med* 1989; 86 (1): 265-9.
- Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Fonkalsrud EW, Anient ME. Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 1981; 68: 29-35.
- Shapiro GG, Christie DL. Gastroesophageal reflux in stroid-dependent asthmatic youths. *Pediatrics* 1979; 63: 207-12.
- Barish CF, Wu CV, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1882-5.
- Bailey DJ, Andres JM, Darenk GD, Pinero-Carrero VM. Lack of efficiacy of thickened feeding as a treatment for gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110: 187-9.
- Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64: 564-8.
- Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112 (6): 847-58.
- Sondheimer JM, Morris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr* 1979; 94: 710-4.
- Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration, dust 1976; 69: 512-5.
- Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958; 34: 760-81.
- Mays EE. Intrinsic asthma in adults. *JAMA* 1976; 236 (23): 2626-8.
- Cohen S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. *N Eng J Med* 1980; 303: 122-4.
- Mansfield LE. Effects of theophylline in gastroesophageal reflux. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 407-8.
- Hubert D, Gaudric M, Guerre J, Lockhart A, Marsac J. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in in patients with asuna. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1168-74.
- Meyers WF, Rolx-rts CC, Johnson DG, Herlist JJ. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 515-20.
- Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophagus pH: A diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatrics* 1980; 96: 804-7.
- Mc Veagh P, Giles RH, Kemp A. Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk scanning and barium swallow roentgeography. *AJDC* 1987; 141: 917-21.
- Naik DR, Moore DJ. Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1984; 59: 366-7.
- Crausaz FM, Favez G. Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988; 93 (2): 376-8.
- Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Eng J Med* 1983;309:760-3.

36. Oreinstein SR, Whittington PF. Positioning for prevention of gastroesophageal reflux. *J Pediatrics* 1983; 103: 534-7.
37. Orenstein S. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: Is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr* 1990; 117:184-7.
38. Orenstein SR, Magill III, Brooks P. Thickening of infant feeds for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110:181-86
39. Corraziari F, Bontenipo I, Anzini F. Effect of cisapride on peristalsis and lower esophageal sfinkter pressure. *Gastroenterology* 1984; 86: 1054.
40. Wienheck M, Cuder-Wiesinger E, Berges W. Cisapride acts as a motor stimulation in the human esophagus. *Gastroenterology* 1984; 86: 1298.
41. Fonkalsrud EW, Amenl ME, Byrne WJ, Rachelefsky GS. Gastroesophageal fluidoplication for the management of reflux in infants and children. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1978; 76 (5): 655-64.
42. Pellegrini CA, De Meester TR, Johnson LF, Skinner DB. Gastroesophageal fluidoplication for the management of reflux and pulmonary aspiration: Incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86: 110-9.
43. Campbell JR, Gilchrist BF, Harrison MW. Pyloroplasty in association with Nissen fluidoplication in children with neurologic disorders. *J Pe-1 Surg* 1989; 24 (4): 375-7.
44. The Angelclik anti-reflux prosthesis. *Lancet* 1985; 2: 987.