

WHEEZING'İN RİSK FAKTÖRLERİ

Özkan KARAMAN, Nevin UZUNER, Ayşen UĞUZ

D.E.Ü.Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Bazı yaşam etkenleri wheezingin oluşmasında önemli olabilir. Tekrarlayan wheezing atakları nedeniyle Pediatrik Allerji Departmanı'na başvuran 38 çocukta (yaşları 5-24 ay, 18'i kız, 20'i erkek) wheezingin korelasyonlarını araştırdık. Çocukların büyük bir kısmının (%63) ailesinde atopi öyküsü ve 6 (%15) tanesinde de prematür doğum öyküsü mevcuttu.

Parental sigara içme öyküsü %65 iken, gebelik sırasında annenin sigara içme oranı %30 idi. 18 (%47) çocuğun evinin zemini ahşap, 16'sının (%43) taş, 2'sinin (%5) plastik ve 2 (%5) çocuğunda baştan başa halı döşeliydi. 22 (%56) çocuğun yatağı pamuktan, 4 (%11) çocuğun yatağı ise elyafian yapılmıştı. Evin tipi de wheezing oluşmasını etkileyebilir.

Bu nedenle anemnez alınırken bilinen allerjenler hakkında sorular sorulmalı ve presipite eden etkenlerden kaçınılması tavsiye edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Wheezing, korelasyonları

Son yıllarda küçük çocuklarda wheezing nedeniyle hastaneye başvurma oranlarında belirgin artış mevcuttur. Yaşamın ilk yıllarında wheezing tetikleyen en önemli faktör alt solunum yolu hastalıklarıdır (1). Bu hastalıkların çoğu viral enfeksiyonlar sırasında meydana gelir. Viral enfeksiyonlarla ilişkili bu wheezing epizodları iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte bir grup infant yaşamın ilk yıllarında başlayan wheezing epizodlarını ileri yaşlara taşır (yaklaşık %35'i). Bu durum yaşamın erken dönemlerinde wheezing epizodları gösteren infantların

SUMMARY

Some life style factors may be important for occurrence of wheezing. Correlates of wheezing were examined in 38 children (aged 6-24 months and 18 female, 20 male) who were admitted to our hospital pediatric Allergy department. High proportions of children (63%) had family history of atopy and 6 (15%) had history of premature delivery.

While the rate of parental smoking was 65%, 30% of wheezing infant's mothers had smoked during pregnancy. Cat and dog ownership was found in 6 children (10%).

In their houses, floor cloth was wooden in 18 children (47%), stone in 16 (43%), plastic in 2 (5%) and upholstered with carpet in 2 children (5%). 55% of children were living in moist house.

Their bedding was made from cotton in 22 children (31%) and fibers in 4 children (11%). The type of housing may influence occurrence of wheezing. So while taking a history specific questions should be asked about exposure to known allergens. And avoidance of precipitation factors should be recommend.

Key words: Wheezing, corraletes

en az iki grup oluşturduğu hipotezini doğrulamaktadır (2). Birincisi daha çok tekrarlayan viral enfeksiyonlarla ortaya çıkan havayolu çapının daralması ile ilişkilidir ve iyi prognoza sahiptir. "Transient infant wheezing" olarak adlandırılır. Diğer sendrom ise çevresel allerjenlerle yakın ilişkili olan, allerjik belirleyicilerin artma gösterdiği, bronş aşırı duyarlılığının ve daha ileri yaşlarda akciğer fonksiyon bozukluğunun görüldüğü "erken başlangıçlı astma" olarak da adlandırılan durumdur (2,3). Yaşamın erken dönemlerinde bu iki grup infantı birbirinden

tümüyle ayırmak oldukça zordur. Çünkü semptom ve bulgular oldukça benzerdir. Yaşam şartları ile ilgili bazı faktörler wheezing oluşumunu etkileyebilir ve dünya çapında geniş varyasyonlar mevcuttur.

Bu çalışmada, wheezy infantlarda endojen ve eksojen bazı etkenlerin wheezing açısından risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji polikliniğine rekürren wheezing atakları nedeniyle başvuran hastalar arasında yapıldı. Rekürren wheezing atakları olan, yaşları 6 ay ile 24 ay arasında değişen, 20'si erkek ve 18'i kız olmak üzere toplam 38 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Kontrol grubuna ise allerji veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan, yaşları 6 ay ile 24 ay arasında değişen, 18'i erkek 12'si kız toplam 30 hasta alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ailelerine konu ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların özellikleri "pediatrik allerji anamnez formuna" kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların semptomlarının klinik özellikleri, ailelerinde atopi öyküsü, gebelik sırasında maternal sigara içimi, anne babanın sigara içmesi (günde 5 ve üzerinde sigara içilmesi sigara içici olarak kabul edildi), yaşadıkları ortamın özellikleri kaydedildi. Evin nemli olup olmadığı (zemin kat olması yada ilk üç kat olup duvarlarında nem ve küf bulunması nemli ev olarak değerlendirildi), güneş alıp almadığı, zemininin ne ile döşeli olduğu, evde

hayvan beslenip beslenmediği, yatak, yorgan ve yastığın neden yapıldığı, evde tüylü oyuncak olup olmadığı ayrıntılı olarak kaydedildi.

Çalışma grubundaki infantlara wheezingin nedenini araştırmak için, gastroözefageal reflü sintigrafisi, ter testi ve en sık karşılaşılabilecekleri antijenlerle epidermal prick test yapıldı. Kontrol grubundaki infantlara ise bu tetkikler pahalı ve invazif olduğu için yapılmadı.

İnfantlar wheezing öyküsüne göre iki gruba ayrıldılar. İki yıl içinde, 2 - 4 wheezing epizodu geçiren infantlar (grup 1), 5 ve üzerinde wheezing epizodu geçiren infantlar (grup 2).

İstatistiksel analiz için student t testi, chi-square testi ve fisher exact testi kullanıldı. Yine risk faktörlerinin wheezing üzerine etkisi multivariate logistik regression analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun ailelerinden alınan bilgiler pediatrik allerji anamnez formuna kaydedilerek değerlendirmeye alındı. Bu risk faktörlerinin oranları hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplandı (Tablo I). Bulunan oranlar chi-square testi ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı olan risk faktörleri bulundu (Tablo II). Tablo I ve Tablo II'deki veriler göz önüne alındığında wheezy infantların %52'si (20 hasta) erkek iken bu oran kontrol grubunda %40 (12 hasta) idi. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo I: Hasta ve Kontrol Grubunda Risk Faktörlerinin Dağılımı (Değerler, sayı (%) olarak verilmiştir.)

	Hasta n=38	%	Kontrol n=30	%
Cins				
Erkek:	20	52.6	12	40.0
Kız:	18	47.4	18	60.0
Ailede Atopik Öyküsü				
Astma	10	26.3	4	13.3
Saman Nezlesi	5	13.2	2	6.7
Atopik Dermatit	9	23.7	5	16.7
Prematüre	6	15.8	0	0
Ebeveynlerin Sigara İçmesi	25	65.8	18	60.0
Annenin Hamilelikte Sigara İçmesi	12	31.6	6	20.0
Hayvan Besleme	4	10.5	2	6.7
Ev ile İlgili Özellikler				
*Zemin				
Ahşap:	18	47.4	8	26.7
Plastik:	2	5.3	8	26.7
Taş:	16	42.1	12	40.0
Halı:	2	5.3	2	6.7
*Nemli	21	55.3	6	20.0
*Güneşli	14	36.8	24	80.0
Yatak, Yorgan ve Yastık:				
Pamuk:	22	57.9	18	60.0
Yün:	12	31.6	8	26.7
Elyaf:	4	10.5	6	20.0
Oyuncakla Uyuma:	3	7.9	2	6.7
Wheezing				
Gece:	19	50.0		
Gündüz:	5	13.2		
Gece ve Gündüz:	14	36.8		
Gastroözofajial Reflü:	5	13.2		
Deri Testi Pozitifliği:	7	18.4		
Ter Testi:	0	0		

Wheezily infantların ailelerinde, astım ve atopik dermatite kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla rastlandı (her biri için $p<0.05$). Saman nezlesi açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Prematür doğum öyküsü hasta grubunda 6 infantta mevcuttu (%15). Kontrol grubunda ise prematür doğum öyküsü yoktu ($p>0.05$). Infantın yaşamının ilk iki yılında anne veya babanın evde sigara içme

oranı, wheezily infantlarda %65 kontrol grubunda ise %60 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Annenin hamilelikte sigara içmesi wheezing oluşumu açısından anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı ($p<0.05$). Wheezily infantların %10'nun evinde evcil hayvan besleniyordu. Kontrol grubunda ise bu oran %13 saptandı. İki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Tablo II: Wheezy İnfantlardaki Risk Faktörlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması (*Fischer's exact test)

RISK FAKTÖRLERİ	x ²	p
Cins		
Erkek:	0.05	>0.05
Kız:		
Ailede Atopi Öyküsü	4.20	<0.05
Asthma		>0.05*
Saman Nezlesi		<0.05*
Atopik Dermatit		
Prematürite		>0.05*
Ebeveynlerin Sigara İçmesi	11.07	<0.05
Annenin Hamilelikte Sigara İçmesi	5.69	<0.05
Hayvan Besleme		>0.05*
Ev İle İlgili Özellikler		
*Zemin		
Ahşap:	7.78	<0.05
Plastik:		<0.05*
Taş:	0.06	>0.05
Halı:		>0.05*
Nemli	13.31	<0.05
*Güneşli		<0.05
Yatak, Yorgan ve Yastık:		
Pamuk:	0.19	>0.05
Yün:	2.35	>0.05
Elyaf:		<0.05*
Oyuncakla Uyuma:		>0.05*

Çalışmamızda allerjik hastalıkların oluşumu üzerine etkili olabilecek yaşam tarzı ile ilgili faktörler de araştırıldı. Hastaların yaşadıkları ev ile ilgili özelliklere bakıldığında hasta grubunun %47'sinin, kontrol grubunun ise %26.6'sının zemini ahşap olan evlerde yaşadığı ve farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Hasta grubunun %5'nin, kontrol grubunun %26.6'sının evlerinin zemini marley ve benzeri plastik kaplamayla örtülü olduğu saptandı (p<0.05). Yine taş ev zemini hasta grubunda %43, kontrol grubunda %40 rastlandı (p>0.05). Hasta grubunun %5'nin, kontrol

grubunun %66'sının zemini duvardan duvara halı kaplıydı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Wheezy infantların yaşadıkları evler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha nemliydi (p<0.05). İnfantların gece uyurken kullandığı yatak, yorgan ve yastığın yapıldığı maddeler de araştırıldı (pamuk ve yün olarak). Pamuk ve yün arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). Ancak elyaf kontrol grubunda anlamlı olarak fazlaydı (p<0.05). Wheezy infantların %16'sı kontrol grubunun ise %6.6'sı geceleri tüylü oyuncaklarıyla uyuyordu (p>0.05). Hastaların %13'ünde gastroözefageal reflü saptandı. Hastaların hiçbirinde 24 saat sonra trakeabronşial ağaçta aktivite tutulumu saptanmadı. Yapılan deri testlerinde hastaların %18'inde pozitiflik saptandı (7 hasta). Wheezy infantların hiçbirisinde ter testinde anlamlı sayılabilecek klor konsantrasyonu saptanmadı.

Tablo I ve Tablo II'de gösterilen bir çok risk faktörü biraraya getirilerek wheezing oluşumu ve rekürrensine anlamlı katkısı olanların değerlendirilmesi amacı ile multivariate logistik regresyon analizi yapıldı (Tablo III,IV). Yine wheezing oluşumu açısından bu risk faktörlerinin tek tek odd's ratio değerleri hesaplandı (Tablo V).

Tablo III'e bakıldığında; Ailede atopi öyküsü, nemli evde yaşama, ebeveynlerden birinin sigara içmesi ve ahşap ev zemininin wheezing oluşumu açısından anlamlı risk faktörleri olduğu görülmektedir (her biri için p<0.05).

Tablo III: Risk Faktörlerinin Wheezing Prevelansı Üzerine Etkisi

	B	S.E	Wald	Signific (p)	R	Exp (B)
Atopi	1,4012	0,7141	3,8496	0,0498	0,1408	0,2463
Nem	2,2882	0,6952	10,8352	0,0010	0,3077	0,1014
Eb. Sigara	1,7777	0,7205	6,0877	0,0136	0,2093	0,1690
Ahşap	10,8395	0,7115	3,9544	0,0467	0,1447	0,2430

Tablo IV: Risk Faktörlerinin Wheezing Sıklığı Üzerine Etkisi

	B	S.E	Wald	Signific (p)	R	Exp (B)
Atopi	1,6385	0,8292	3,9041	0,0482	0,1951	5,1474
Ahşap	1,9613	0,9111	4,6346	0,0313	0,2295	7,1089

Tablo V: Kontroller ile Karşılaştırıldığında Rekürren Wheezing için Odd's Ratio Değerleri

	OR	95% Güven Aralığı
Atopi	4.9	1.6-14.8
Asthma	3.2	1.0-10.3

Tablo IV'te wheezing epizotlarının sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunan faktörler görülmektedir. Ailede atopi öyküsü bulunması, ev zeminin ahşap olması epizod sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisi bulunan risk faktörleridir ($p<0.05$).

Tablo V değerlendirildiğinde ailesinde atopi öyküsü bulunan bir infantın, ailesinde atopi öyküsü bulunmayan bir infanta göre rekürren wheezing riskini 4.9 kez, ailede astım öyküsü 3.2 kez, ailede atopik dermatit öyküsünün bulunması 9 kez, arttırmaktadır. Ebeveynlerin sigara içmesi rekürren wheezing riskini 5.6 kez,

annenin hamileyken sigara içmesi 4.2 kez, yaşadığı evin zemininin ahşap olması 4.2 kez ve nemli evde yaşaması rekürren wheezing riskini 14 kez arttırmaktadır.

TARTIŞMA

Bilinen bazı endojen ve eksojen risk faktörlerinin ve yaşam koşullarının astım ile ilişkisine dair çok sayıda rapor olmasına rağmen rekürren wheezing atakları gösteren iki yaşın altındaki infantlarda risk faktörleri ile ilgili olarak yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada da endojen ve eksojen bazı faktörlerin risk faktörü olup olmadığı araştırıldı. Ebeveynlerde atopi varsa çocukta atopi riski artmıştır (4). Yapılan bir çalışmada, eğer ailede ebeveynlerde atopi yoksa çocukta atopi riski %0-20, sadece bir ebeveynde atopi varsa bu risk %30-50'ye, her iki ebeveynde atopi riski varsa %60-100'e yükselmektedir (5). Ancak küçük yaşlarda wheezing ile atopinin ilişkisi

tartışmalıdır. Yapılan prospektif çalışmalarda aile öyküsünün wheezy infantlarda atopinin taranmasında yeri tartışmalıdır.

Atopik aile öyküsü ve kord kanı IgE'si yaklaşık 20 yıldır yenidoğanlarda atopik hastalıkların belirleyicisi olarak kullanılmış fakat kord kan IgE'sinin sensitivitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada anne babadaki atopi öyküsünün ve kord kan IgE'sinin yeterli sensitiviteye sahip olmadığı saptanmış. Atopik belirti ve sensitizasyonun büyük çoğunluğunun doğumda risk görülmeyen infantlarda olduğu gösterilmiştir (6).

Fakat Tariq ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, atopik aile öyküsünün çocuklarda atopy için önemli bir risk faktörü olduğu fakat diğer markırlarında bakılması gerektiği belirtilmiştir (7).

Gelecekte yapılan genetik çalışmalar küçük çocuklarda atopinin taranması için faydalı bilgiler verecektir. Çalışmamızda wheezy infantların ailelerinde bronşial astım ve atopik dermatit öyküsü açısından anlamlı yükseklik saptadık ($p<0.05$). Yine ailede atopi öyküsünün bulunması wheezing riskini 4.9 kez arttırmaktadır.

Ebeveynlerin özellikle annenin sigara içmesinin infantlarda wheezing riskini arttırdığı yapılan bir çok çalışmayla gösterilmiştir (8,9). Risk annenin içmesinde babanın veya diğer aile fertlerinin içmesine göre daha fazladır. Annenin hamilelikte sigara içmesi çok önemli bir yere

sahiptir. Hamilelikte sigara içmesi fetusun gelişmekte olan akciğerlerini etkilemekte ve doğum sonrası akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır (10). Çalışmamızda ebeveynlerin sigara içmesi 5.6 kez, annenin hamilelikte sigara içmesi 4.2 kez wheezing riskini arttırmaktadır (Tablo V).

Mite'ler, evcil hayvanların deri tüy ve atıkları, böcekler ve mantarlar ev içi inhalan allerjenleri oluşturmaktadır. Bunlardan mite, böcek ve mantarlar nemli, güneş almayan, toz ve yoğunluğun fazla olduğu ılık ortamları severler ve çoğalırlar. Bu nedenle nemli, zemini ahşap veya duvardan duvara halı olan, güneş görmeyen evler bu allerjenler için iyi birer kaynaktırlar. Bir infant gününün büyük kısmını odasında uyuyarak geçirir. Ev içi allerjenlere bebekliğinden itibaren yüksek oranda maruz kalan çocukların ileriki yıllarda bu allerjenlere karşı pozitif deri reaksiyonu verdikleri ve bu çocukların allerjik hastalıklara çok daha erken dönemde yakalandıkları gösterilmiştir (11).

Yanq ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Tayvan'da 4164 okul çocuğunda ev içi çevresel faktörlerin respiratuvar semptomlar üzerine etkisi araştırılmış ve respiratuvar semptomların prevalansı nemli evlerde belirgin olarak yüksek bulunmuştur (12,13).

Ev ile ilgili özelliklere bakıldığında ise hasta grubunun evlerinin zemini anlamlı derecede daha fazla olarak tahta ile kaplı iken ($p<0.05$), plastik ev zeminine bu grupta daha az rastlandı

($p < 0.05$). Hasta grubunda fazla çıkması beklenen evin duvardan duvara halı kaplı olması ve oyuncakla uyuma oranı ise düşük çıkmıştır. Bu durum sosyoekonomik faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Ahşap ev zemininin hem wheezing oluşumuna hem de wheezing rekürrensine anlamlı derecede katkıda bulunduğu görülmüştür (Tablo III,IV) ve rekürrent wheezing riskini 4.2 kez arttırmaktadır (Tablo V).

İki yaşından önce allerjenlere karşı IgE tipinde antikorlar oluşsa bile bu deri testlerine yansımaz. T hücrelerine bağımlı immunité infant döneminin sonuna kadar wheezingin majör nedenleri arasında yer almaz. Bunun en büyük kanıtı 5 yaşına kadar inhalan allerjenlere karşı deri testi pozitifliğinin nadiren saptanmasıdır. Çalışmamızda sadece 7 hastanın deri testinde pozitiflik bulunmuştur.

Gastroözefageal reflü, çocukluk çağında prevalansı %8 olarak bildirilen ve genelde self limited olan bir hastalıktır (14). Çeşitli çalışmalarda, tekrarlayan solunum yolu hastalıkları olan çocuklarda GÖR sıklığı %25-80 gibi oranlarda bildirilmektedir. GÖR ile wheezing ve bronşial astım arasındaki ilişkide değişik mekanizmaların sorumlu olabileceği öne sürül-

müştür. Gastrik içeriğin akciğerlere mikroaspirasyonu gelişen eksudatif mukozal reaksiyon (15) veya özefagustaki reseptörlerin asit tarafından uyarılması ile aktive olan vagal refleks arkın akciğerde bronkokonstrüksiyona neden olduğu öne sürülen mekanizmalardır (16).

Santaq ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GÖR/astma birlikteliğini astmatik hastaların yaklaşık dörtte üçünde saptamışlardır (17).

Çalışmamızda, GÖR sıklığı %13 bulunmuştur. Bu hastaların reflüleri tedavi edildiğinde wheezing ataklarında azalma gözlenmiştir.

Wheezy infant, morbiditesi ve sağlık harcamaları açısından önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır.

Bu nedenle wheezing sendromlarına yol açan mekanizmaların iyi anlaşılması, korunma ve tedavisinde etkin stratejilerin geliştirilmesi gereklidir.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi günlük yaşam ile ilgili faktörler wheezing oluşumunu etkileyebilir. Allerjik hastaların anamnezi alınırken bilinen risk faktörlerine ait sorular sorulmalı ve semptomları presipite eden faktörlerden kaçınılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood-a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-1053.
2. Kaufman HS, Hobbs JRL. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet* 1970;2:1061-1063.
3. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:1185-1203.
4. Bousquet J, Kjellman NM. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1019.
5. Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic patients: A study prospective concerning the role of heredity. *Ann Allergy* 1976;37:410-415.
6. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997;27:752-760.
7. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-593.
8. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. *J Pediatr* 1991;118:207-214.
9. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339:1493-497.
10. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effect of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348: 1060-1064.
11. Arshad H. Pets and atopic disorders in infancy. *Br J Clin Pract* 1991;46:88-89.
12. Yanq CY, Chiu JF, Cheng MF, Lin MC. Effects of indoor environmental factors on respiratory health of children in a subtropical climate. *Environ Res* 1997;75:49-51.
13. Yanq CY, Chiu JF, Chiu HF, Kao WY. Damp housing conditions and respiratory symptoms in primary school children. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:73-77.
14. Jolley SG, Johnson DG, Herbst JJ. An assesment of gastroesophageal reflux in children by extended PH monitoring of the distal esophagus. *Surgery* 1978; 84:16-24.
15. Crausaz FM, Faez G. Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988;93:376-378.
16. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: A possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1988;41:224-226.
17. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med* 1997;103:84-90.