

Bronşial Astma Hastalarında 24-saat İntraözofajial pH Monitorizasyonu İle Gastroözofajial Reflünün Değerlendirilmesi

THE DETERMINATION OF THE PATHOLOGIC GASTROESOPHAGEAL REFLUX BY TWENTY-FOUR-HOUR INTRAESOPHAGEAL pH MONITORING IN THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Nadir YÖNETÇİ, Mehmet İŞLER, Serhat BOR,
Ömer ÖZÜTEMİZ, Hanefi ÇAVUŞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR

ÖZET

Bronşial astma olgularında 24 saat intrözofajial pH monitorizasyonu ile patolojik gastroözofajial reflü (GÖR) prevalansını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 26-67 yaşları arasında 13'ü kadın, 87 erkek 21 bronşial astmalı hasta ve kontrol grubu olarak, 21-70 yaşları arasında daha önce ve halen prozis, asit regürjitasyonu, epigastrium ve göğüs ağrısı semptomları bulunmayan, mide asidini inhibe ya da nötralize eden ilaç kullanma gereksinimi duymamış 23 gönüllü (13 kadın, 10 erkek) alınmıştır. pH monitorizasyonu için astmalı hastaların, hastalıkları ile ilgili ilaçları kesilmemiştir. Çalışma sırasında sigara, alkol, kahve ve çiklet çiğnemeye izin verilmemiştir. pH-metri çalışmaları Gastrograph Mark I ile yapılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bronşial astmalı hastalarda intraözofajial asitle karşılaşma süresi ($p<0.001$), pH 4'ün altındaki alan ($p>0.001$), toplam reflü sayısı ($p<0.001$), 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı ($p<0.01$), en uzun reflü süresi ($p<0.01$) pH-metri parametrelerinin anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır. Yirmidört saat pH-metri bileşik skor sistemine göre, bronşial astmalı hastaların %71 'inde patolojik GÖR varlığı gösterilmiştir. Bu bulgular, erişkin astmalı hastaların dörtte üçüne yakın bölümünde GÖR sendromu bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofajial reflü sendromu, bronşial astma.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995,6:81-86

Gastroözofajial reflü (GÖR) sendromunda pirozis, regürjitasyon, göğüs ağrısı gibi yakınmalar ön planda dikkati çeker ve esas olarak zorlanan organ özofagustur. bununla birlikte, GÖR sendromunda larinks ve alt solunum yollarının da etkilenebileceğini gösteren bulgular vardır (1-13).

Geliş Tarihi: 19.01.1995

Yazışma Adresi: Dr. N. YÖNETÇİ
Ege Üniversitesi Hastanesi
N. Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği,
Bornova, İZMİR

TKlin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

In this study, we aimed to determine the pathologic gastroesophageal reflux (GER) prevalence in the patients with bronchial asthma. 13 female, 8 male patients with bronchial asthma (26-67 years-old) were studied. The control group consisted of 23 healthy volunteers (13 female, 10-male; 21-70 years-old) without the symptoms of pyrosis, regurgitation, epigastric or chest pain. Patients with bronchial asthma underwent reflux testing while receiving their usual asthmatic medications. During the study, smoking, alcohol or coffee consumption, and chewing gum were not allowed. Gastrograph Mark I was used to monitor the intraesophageal pH. Compared with controls, asthmatics had significantly increased esophageal acid exposure times ($p<0.001$), greater the area under the pH 4 ($p<0.001$), more frequent reflux episodes ($p<0.001$), number of refluxes lasting more than 5 min ($p<0.01$), and duration of the longest reflux ($p<0.01$). Twentyfour-hour pH-metry composite scoring system revealed that 71 % of the patients with bronchial asthma suffered from pathologic gastroesophageal reflux. In conclusion, almost 3/4 of the adult asthmatics have abnormal gastroesophageal reflux.

Key Words: Gastroesophageal reflux syndrome, bronchial asthma.

Turk J Gastroenterohepatol 1995, 6:81-86

Birçok çalışmada GÖR ile astma bronşiale arasında yakın ilişki gösterilmiştir, idyopatik akciğer fibrozisli ve şiddetli astmalı hastalarda normal popülasyondan anlamlı olarak daha sık hiatus hernisi ve reflü vardır (2,3). Gelişme geriliği olan ve bakımevinde barındırılan hastalardan GÖR sendromu olanlarında, olmayanlara göre önemli derecede daha fazla pulmoner komplikasyon gözlenmiştir (4). Cerrahi veya medikal tedavi ile GÖR'ün düzeltilmesi, astma ataklarının azalmasını ve hatta kaybolmasını sağlamaktadır (5-9).

Bu çalışmada, ülkemizdeki astma bronşiale olgularında 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonu ile patolojik düzeydeki GÖR prevalansını araştırmayı amaç-

Tablo 1. Kontrol ve bronşial astmalı hastalarda 24 saat intraözofajial pH-metre parametreleri.

Parametre	Kontrol	Bronşial Astma	P*
%pH<4	1.65±1.06	8.12±6.07	<0.001
pH<4 AA (pHxdk)	11.26±19.62	95.29±191.67	0.001
Reflü Sayısı	35.78±18.84	215.43±226.88	<0.001
5 dk>RS	0.30±0.47	2.38±2.46	<0.01
En uzun R Süresi (dk)	3.35±11.93	8.68±6.68	<0.01
Bileşik Skor	9.00±13.73	40.36±31.37	<0.001

•Mann Whitney U testi ile. KISALTMALAR: %,H<4:pH 4'ün altındaki zamanın yüzdesi; pH<4 AA: pH 4'ün altında kalan alan-pH x dk olarak; 5 dk> RS: Beş dakikadan uzun süren reflü epizodlarının sayısı; En uzun süren reflü epizodunun dk olarak süresi.

ladık. Burada, daha önce bildirdiğimiz çalışmanın (14) genişletilmiş hasta ve kontrol gruplarına dayanan bulgularını sunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULAR:

Çalışmaya EÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniğinde bronşial astma tanısı konan 26-67 yaşları arasında (ort±SD. 43.4±12.5 yıl), 13'ü kadın, 81 erkek 21 hasta ve kontrol grubu olarak, 21 -70 yaşları arasında (44.3±12.2 yıl) 23 gönüllü (13 kadın, 10 erkek) alınmıştır. (Yaş ve cins açısından p>0.05). Diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, alkolizm, nörolojik bozukluğu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Gönüllü kontrol grubuna alınan bireylerde aranan özellikler şunlardır: Daha önce ve halen, pirozis, asit regürjitasyonu, epigastrium ve göğüs ağrısı semptomları bulunmaması, mide asidini inhibe ya da nötralze eden ilaç kullanma gereksinimi duymamış olması; sindirim kanalı ve biliyer sistem operasyonu geçirmemiş olması. Özofagus grafisi ve özofagogastroduodenoskopide ve özofagus biyopsisinde patoloji gözlenenlerle, özofagusa baryum kaçıışı gösterilenler bu gruptan dışlanmıştır.

Bronşial astma olguları, akut bronkospazm atakları sırasında 1. sn zorlu ekspiratuvar volürrt (FEV-1) değerleri %60'ın altında olan ve inhale şz agonist ajmt ile FEV1 predict değerlerinde %25'in üzerinde artış saptananlar arasından, reflü semptomları olup olmasına bakılmaksızın rastgele seçilmişlerdir. Çalışma sırasında hastaların tümü p2 agonist ve inhale kortikosteroid kullanmakta, 12'si terapötik dozda oral teofilin, 4'ü sodyum kromoglikat almaktaydı. Tüm olgular, diğer incelemeler ve pH-metri çalışması için hospitalize edilmiştir.

pH-METRİ:

pH-metri çalışmasından 7 gün önce, gastroözofajial reflüye etki ettiği bilinen ilaçlar kesilmiş ve çalışma

sırasında da kullanılmamıştır. Bütün çalışmalar, bir portabl dijital veri kayıtcı (Gastrograph Mark I) ve buna bağlanan, 3 mm çapındaki sondanın ucuna monte edilmiş, kombine cam elektrod (440-M4; Ingold, Urdorf, Switzerland) ile yapılmıştır. Elektrodun rijid kısmı 4.0 mm çapında ve 22.0 mm uzunluğundaydı. Her testten önce, aparey programlandıktan sonra, pH'sı 7.0 ve 4.0 olan solüsyonlarda invitro kalibre edilerek, pH-1.7 olan test solüsyonlarda kontrol edilmiştir. Kalibrasyondaki %10'luk sapmalar tolere edilebilir kabul edilmiş, daha büyük sapmalarda kalibrasyon tekrarlanmıştır. Yatar pozisyondaki hastaya, burun yoluyla yutturulmuş elektrod, mideye kadar ilerletilmiş, daha sonra özofagusa yavaşça geri çekilirken, ani pH değişim noktasının 5 cm proksimaline yerleştirilmiştir. (Olguların tümünde intragastrik pH 4'ün altındaydı). Daha sonra, sondanın dışarda kalan kısmı, burun ve yanağa bantlanarak stabilize edilmiştir. Çalışma sırasında, hastaların yaklaşık 9 saat yatmaları ve 15 saat ayakta veya oturur pozisyonda kalmaları istenerek, her türlü aktiviteleri ve pH<4 olan içecekler hariç diyetleri serbest bırakılmıştır. Ayrıca, sigara, alkol, kahve ve çiklet çiğnemeye izin verilmemiştir. Olgular çalışma sırasında banyo yapmamışlardır.

Depolanan bilgilerin kompüter transformasyonundan sonra, 24 saatlik pH eğrisi ve şu pH-parametreleri yazdırılmıştır: (a) Özofagus pH'inin 4.0'ün altında olduğu zamanın yüzdesi (%pH<4), (b) Total reflü süresi (dk), (c) pH 4.0'ün altındaki eğrinin alanı (pHxdk), (d) Total reflü sayısı, (e) 5 dakikanın üzerindeki reflülerin sayısı, (f) En uzun reflünün süresi (dk). İlk iki parametre, özofagusun asitle karşılaşma süresini ifade etmektedir. Biz bunlardan, pH 4'ün altındaki zamanın yüzdesini (%pH<4) kullandık.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME VE BİLEŞİK SKOR PUANIN HESAPLANMASI:

Tüm kantitatif veriler, ortalama+SD olarak sunulmuştur. Kantitatif değişkenler, unpaired t testi veya Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyet farklılaşmasının önemi, X² testi ile araştırılmıştır. Beş pH-parametresini hesaba katan bir bileşik skor sistemi oluşturularak, bronşial astma olgularından ne kadarının GÖR sendromu kapsamında değerlendirilebileceği araştırılmıştır.

Bileşik skor sistemi şöyle kurulmuştur: (a) Kontrol grubunda, her bir parametre için, elde edilen değerlerin (X-m)/6 formülü ile normal dönüşümü yapılarak parametreler standardize edilmiştir. (X: Bulunan değer, u: Kontrol grubu ortalaması, 6: Kontrol grubu SD) (15). Daha sonra olası negatif değerlerle çalışmanın güç olacağını düşünerek, saptanması muhtemel en düşük değer olan sıfır'ın verdiği skor değerini negatiflikten kurtaracak en yakın tam sayı (k sabiti) skor değerlerine eklenmiş ve skor puanları elde edilmiştir. Bu şekilde bir pH-metre değeri, reel mutlak değeri büyük olduğu ölçüde büyük, kontrol grubu ortalama değeri büyük olduğu ölçüde küçük, kontrol grubu SD büyük olduğu ölçüde

Tablo 2. GÖR pH-parametreleri normal üst sınırı aşan bronşial astmalı hastalar.

Parametre	Normal	Toplam	Erkek	Kadın
pH<4	<3.50	15(71)*	5(63)	10(77)**
pH<4 AA (pHxdk)	<33.50	15(71)	5(63)	10(77)
Retlü Sayısı	<72.60	15(71)	5(63)	10(77)
5 dk>RS	<2	12(57)	4(50)	8(62)
En uzun R Sür.(dk)	<7.35	10(48)	3(38)	7(54)
Bileşik Skor	<15.50	15(71)	5(63)	10(77)

*Normal'in üst sınırı olarak, kontrol grubunun 97.5. percentili alınmıştır. *Olgu sayısı (%); **Cinsiyet ayrımına göre, tüm pH parametrelerinde farklılaşma yok (x2 ve Fisher exact testleri).

KISALTMALAR: %pH<4: pH 4'ün altındaki zamanın yüzdesi; pH<4AA: pH 4'ün altında kalan alan-pH x dk olarak; 5dk> RS: Beş dakikadan uzun süren reflü epizodlarının sayısı; En uzun R Süresi: En uzun süren reflü epizodlarının sayısı; En uzun R Süresi: En uzun süren reflü epizodunun dk olarak süresi.

traözofajial pH monitorizasyonunun, GÖR tanısında en sensitif ve en spesifik yöntem olduğunu göstermiştir (16,17). Değişik yöntemlerin kullanıldığı çeşitli çalışmalarda bronşial astmalı vak'aların %30-89'unda GÖR bulunduğu bildirilmiştir (3,12,13,18,19). Bulgularımız da, astma grubundaki pH parametre değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu ve astmalılarının %71'inde patolojik GÖR bulunduğunu göstermektedir.

Bronkodilatatör tedavinin kesilmesi nedeniyle gelişebilecek bronkokonstriksiyon; hiperenflasyona, diafram hareketlerinin yüzeyleşmesine ve GÖR'de artmaya yol açabileceği için (20), pH-monitorizasyon çalışması sırasında bronkodilatatör tedaviyi sürdürdük. Metakolinle uyarılan bronkodilatatör ilaçların KÖS basıncını azaltmak suretiyle GÖR'e neden oldukları yönünde yayınlar (22-25) var ise de, uzun süreli pH monitorizasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda teofilin'in (26,27) veya beta agonistlerin (26) GÖR parametrelerine etkisi gösterilememiştir. Sontag ve ark (12) da, bronkodilatatör tedavi alan ve almayan astmalılar arasında 24 h pH-metre bulguları yönünden anlamlı fark saptamamışlardır.

GÖR ile bronşial astma arasındaki ilişkide değişik mekanizmaların etkinliğini ortaya koyan bulgular vardır. Gastrik içeriğin akciğere mikroaspirasyonu sonucunda gelişen eksudatif mukozal reaksiyon (10) veya özofagusdaki reseptörlerin asit tarafından uyarılması ile aktive olan vagal refleksi arkın akciğerde bronkokonstriksiyona neden olması (11) bu ilişkiyi açıklamak için ileri sürülen başlıca mekanizmalardır. Başlangıçta reflü epizodları ile gelişen özofagus lezyonlarının, KÖS basıncını azalttığı ve başka reflülere zemin hazırlarken, bir yandan da asit klirensini geciktirdiği öne sürülmüştür (8). Bu şekilde sürekli hale gelen reflünün, ilk astım atağını

doğurabileceği ve mikroaspirasyonun devam etmesi sonucunda gelişen bronş ağacı sensitizasyonunun, çeşitli eksternal stimullara karşı da bronşları aşırı duyarlı kıldığı savı ortaya atılmıştır (12).

Kedilerde hava yollarına düşük konsantrasyonlarda asit inhalasyonunun, distal özofagusa verilen asidin yaptığından daha şiddetli bronkokonstrüksiyona neden olduğunun gösterilmesi (28), mide içeriği mikroaspirasyonunun önemini vurgulayan bir bulgudur. Öte yandan, semptomatik GÖR'lü 5 bebekte, 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonu ile apne ataklarının reflü ile uyarıldığı ortaya konmuştur (29). Bu bebeklerde, özofagusa dilüe asit instillasyonu ile yeniden apne geliştiğinin gözlenmesi ve cerrahi veya sıkı medikal tedavi ile apne ataklarının kaybolması, özofajial-pulmoner refleksin önemini gösteren bir bulgu olarak yorumlanmıştır (29). Buna karşın, Wesseling ve ark (30), GÖR'lü astma hastalarında intraözofajial asidifikasyonun bronkomotor tonüs üzerine doğrudan bir etkisini gösterememişlerdir.

Astmada meydana gelen torasik basınç değişiklikleri de, kardiyözofajial sfinkter basınç gradientini değiştirerek GÖR'e yol açabilir (31). Reflü epizodundan önce, bir öksürük krizi veya astma atağının bulunabileceği gösterilmiştir (19). Böyle bir durumda, reflü, aspirasyon veya refleks mekanizmalarla öksürük ve bronkokonstrüksiyonu artırırken, astma krizi de reflüyü şiddetlendirerek bir kısır döngü oluşabilir.

Astmalı hastalarda anti reflü tedavi ile solunumsal sorunlara bir çözüm getirilebilir mi? Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 6 hafta simetidin tedavisi esnasında, 18 astmalı hastanın 14'ünün solunumda semptomatik iyileşme olduğu, 6 haftalık plasebo tedavi sırasında değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (9). Semptomatik GÖR'lü 15 hastanın katıldığı, plasebo kullanılmayan bir başka çalışmada, günde iki kez 150 mg ranitidin tedavisinden 8 hafta önce ve sonra hastalar izlenmiş, ortalama FEV'in tedaviden sonra anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır (32). Bir başka çalışmada, 7 gün süreyle, ranitidin (300 mg gece, 150 mg sabah) tedavisinin GÖR'lü 15 astma hastasının pulmoner durumunda iyileşmeye neden olmamıştır (33). Ekström ve ark (34), GÖR öyküsü bulunan astmalı hastalarda ranitidinle anti-reflü tedavinin astma kontrolünde pek az yararı olduğunu saptamışlardır. Ne var ki, medikal reflü tedavisinin çok etkin görünmediği bu çalışmalarda, H₂ blokör dozlarının asiti istenen ölçüde süprese etmeye yetecek ölçüde olup olmadığı kuşkuludur ve omeprazole mide asit supresyonu yapılan bir astmalı hastanın astma semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarında dramatik iyileşme bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak, 24 saat intraözofajial pH-metre parametreleri, astmalı hastalarda normal kontrol grubundan anlamlı olarak ayrılmaktadır ve bronşial astmalı olgularımızın dörtte üçüne yakın bölümünde patolojik dü-

zeyde GÖR vardır. Astma'nın mı GÖR'e neden olduğu, yoksa başlangıçta bulunan GÖR sendromunun mu astmaya yol açtığını ortaya koymak pratikman mümkün değilse de, objektif kriterlere göre GÖR tanısı konan bronşial astmalı olguların etkin bir asit supresyon tedavisine alınması ile pulmoner sorunlarının da düzelmesi ni beklemek akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Jacob P, Kahrilos PJ, Herzon G: Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux laryngitis". *Gastroenterology* 1991;100-305-10.
- Mays EE, Dubois JJ: Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. *Chest* 1976;69:512-5.
- Mays EE: Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976; 236:2626-8.
- Essner C, Pofidal T, Thieffn G, Bonche o, Zeitoun P: Pulmonary complications of gastroesophageal reflux (GER) among severely retarded patients. *Gastroenterology* 1991;100-761.
- Overhold RH, Ashraf MM: Esophageal reflux as a trigger in asthma. *NY State J Med* 1966;66-3030-32.
- Lomasney TL Hiatus hernia and the respiratory tract. *Ann Thorac Surg* 1977;24:448-50.
- Urchel HC, Paulson DL: Gastroesophageal reflux and hiatal hernia: complications and therapy, *J Thor Cardiovasc Surg* 1967;53:21-32.
- Richter JE, Castell DO: Gastroesophageal reflux-pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern med* 1982;97:93-103.
- Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, Bernstein A, Temple JG: Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981 ;36:116-21.
- Crausaz FM, Favez G: Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988;93:376-8.
- Mansfield LE, Stein MR: Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-6.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky b, Schnell TG, Serlovsky R: Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20.
- Goldman JM, Bennett JR: Gastro-oesophageal reflux and asthma; a common association, but of what clinical importance? *Gut* 1990;31:1-3.
- Yönetçi N, Çavuşoğlu H: Gastroözofajial reflü ve bronşial astma. *Gastroenteroloji* 1992; 3:125-8.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG: Basic and Clinical Biostatistics. New Jersey: Appleton & Lange, 1990:78.
- de Caestecker JS, Heading RC: Esophageal pH monitoring. *Gastroenterology Clinics of North America* 1990;19:645-69,
- Pujol A, Grande L, Ros E, Pera C: Utility of inpatient 24-hour intraesophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sei* 1988;33:1134-40.
- Sontag SJ: Pulmonary abnormalities and gastroesophageal reflux disease. In: Richter JE (Ed). *Ambulatory Esophageal pH Monitoring: Practical Approach and Clinical Applications*. NewYork-Tokyo: Igaku-Shoin, 1991:151-66.
- Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, Skinner DB: GE reflux and pulmonary aspiration; incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979;86:110-9,
- Roussos C, Macklem PT: The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307:786-97.
- Moote DW, Leoyd DA, McCourtie DR, Wells GA: Increase in gastroesophageal reflux during methacholin-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:619-23.
- Stein MR, Towner TG, Weben RW, Mansfield LE, Jacobson KW, Mc Doneli JT, NelsonHS: The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980;45:238-9.
- Bengtsson U, Sandberg N, Bake B, Löwhagen O, Svedmyr N, Mansson I, Carlsson S: Gastro-oesophageal reflux and night-time asthma. *Lancet* 1985;1:1501 -2.
- Shapiro GG, Christie DL: Gastroesophageal reflux in steroid dependent youths, *pediatrics* 1979;63:207-12.
- Di Marino AJ, Cohen S: Effect of an oral beta 2-adrenergic agonist on lower esophageal sphincter pressure in normals and in patients with achalasia. *Dig Dis Sei* 1982;27:1063-66.
- Berquist WE, Rachelefsky GS, Rowshan N, Siegel S, Katz R, Welch M: Quantitative gastroesophageal reflux and pulmonary function in asthmatic children and normal adults receiving placebo, theophylline, and metaproteranol sulfate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73-253-8.
- Hubert D, Gaudric M, Guerre J, Lockhart A, Marsac J: Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1168-74.
- Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI: Comparison of airway response following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterol* 1984;87:872-81.
- Herbst JJ, Minton SD, Book LS: Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979;95:763-8.
- Wesseling G, Brummer RJ, Wouters EF, ten Velde GP: Gastric asthma? No change in respiratory impedance during intraesophageal acidification in adult asthmatics. *Chest* 1993; 104:1733-6.
- Stalcup SA, Mellins RB: mechanical forces producing pulmonary edema in acute asthma. *N Engl J Med* 1977;297:592-6,

32. Harper PC, Bergner A, Kaye MD: Antireflux treatment for asthma Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 1987;147:56-60.
33. Nagel RA, Brown P, Perks WH, Wilson RS, KerrGD: Ambulatory pH monitoring of gastroesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. Be Med J 1988;297:1371-3.
34. Ekstörn T, Lindgren BR, Tibbling L: Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux: a double blind crossover study. Thorax 1989;44:19-23.
35. Depla AC: Gastroi-oesophageal reflux In patients with bronchial asthma. Digestion 1989; 44 (Suppl 1 P):63-7.