

شیوع و اپیدمیولوژی ازوفازیت در کودکان

مرکز طبی کودکان، ۸۰-۱۳۷۹

دکتر ماندانا رفیعی (استاد یار)*، دکتر غلامرضا خاتمی (استاد)**

* گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

** مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

هدف: تغییرات پاتولوژیک و مراحل آن در مری کودکان تا قرن اخیر توجه کمی را به خود جلب نموده بود ولی اخیراً این تغییرات و توالی کلینیکی آن علاقه بسیاری را به خود معطوف داشته است. هدف از این مطالعه بررسی شیوع و اپیدمیولوژی ازوفازیت می‌باشد. با عنایت به اینکه بتوان با آگاهی از شیوع و شناخت هر چه سریعتر علائم بالینی و بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی از ایجاد عوارضی که حیطه وسیعی از بیماری‌های طب کودکان را دربر می‌گیرد پیشگیری نمود.

مواد و روش: بررسی بصورت توصیفی مقطعی بر روی کودکان کمتر از ۱۶ سال مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی مرکز طبی کودکان بصورت آینده‌نگر بمدت یکسال (تیر ۱۳۷۹- تیر ۱۳۸۰) بصورت نمونه‌گیری غیراحتمالی صورت گرفت.

نتایج: ۵۰۰ کودک تحت بررسی قرار گرفتند که از این میان ۵۰/۲٪ مذکر و شایع‌ترین گروه سنی ۸ تا ۱۲ سال بود. شایع‌ترین شکایت بیماران دل درد با ۴۵/۷٪ و سبب تهوع و استفراغ ۱۳٪ موارد بود. ملنا و هماتمز هر کدام با ۶۶٪ و ۱۸/۸٪ شایع‌ترین علت مراجعه در ازوفازیت Severe¹ بودند. بیماری فیروز کیستیک شایع‌ترین بیماری همراه با ازوفازیت در گروه مورد مطالعه بود. طبق مطالعه انجام شده دید ماکروسکوپی (آندوسکوپی) در ۴۱۵ مورد ازوفازیت را گزارش نمود درحالیکه پاتولوژی تنها در ۳۵۲ مورد آنرا تأیید نمود. از سوی دیگر در ۸۳ مورد آندوسکوپی و دید ماکروسکوپی از نظر ازوفازیت منفی بود که در این عده ۲۳ مورد پاتولوژی ازوفازیت را گزارش نموده بود. ازوفازیت MILD¹ در دید آندوسکوپی ۶۷٪ و در پاتولوژی ۶۳/۵٪ ازوفازیت Moderate¹ در آندوسکوپی ۱۴/۷٪ در پاتولوژی ۱۷/۲٪ ازوفازیت Severe در آندوسکوپی ۲/۸٪ و در پاتولوژی ۴/۹٪ بود.

بحث: بر اساس مطالعه انجام شده ازوفازیت یافته شایعی در آندوسکوپی اطفال بوده و آندوسکوپی از نظر تعیین حدس ازوفازیت از توانایی نسبتاً بالایی برخوردار است (۴۸/۸٪ = ppv و حساسیت حدود ۸۵/۴٪) ولی اختصاصی بودن آن حدود ۲۶/۷٪ خواهد بود.

نتیجه‌گیری: بیوپسی از مخاط در هر بیماری که آندوسکوپی می‌شود ضروری خواهد بود و در کودکان مبتلا به دل درد مزمن، تهوع، استفراغ و اختلال رشد و بیماران مبتلا به فیروز کیستیک باید همواره به فکر ازوفازیت بود و آنرا کنار گذارد باید توجه نمود که ازوفازیت بیماری نادری نبوده و بررسی بیشتری باید در این مورد در کودکان ایرانی صورت گیرد.

مقدمه

ازوفازیت می‌باشد. با توجه به طیف وسیع علائم ناشی از ازوفازیت و از سوی دیگر عوارضی چون FTT، خونریزی گوارشی، پنومونی مکرر تا تنگی و انسداد، ازوفازیت بارت و احتمال بروز آدنوکارسینوم و با عنایت به این امر که با تشخیص زودرس و درمان موثر بهبودی کلینیکی بیماران کاملاً میسر می‌باشد و از سوی دیگر تاکنون هیچ مطالعه جامع و دقیقی در مورد فراوانی ازوفازیت و اپیدمیولوژی آن در کودکان ایرانی صورت نگرفته است بر آن شدیم تا در بیمارانی که تحت آندوسکوپی فوقانی قرار می‌گیرند انیولوژی و وفور ازوفازیت را تعیین بنماییم. تا در آینده بتوان با تشخیص به موقع و درمان آن از عوارض ناشی از ازوفازیت تا حدود زیادی پیشگیری نمود.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده بصورت توصیفی و مقطعی^۱ بر روی کودکان کمتر از ۱۶ سال مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی مرکز طبی کودکان تهران انجام گرفته است. کودکانی که قبلاً تشخیص ازوفازیت برای آنها داده شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند از مطالعه حذف گردیده‌اند.

روش نمونه‌گیری بصورت غیراحتمالی^۲ بوده است و تمام بیماران نیازمند آندوسکوپی فوقانی از نظر ازوفازیت مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعه در طی مدت ۱ سال از تیر ماه ۱۳۷۸ تا تیرماه ۱۳۷۹ صورت گرفته است و با توجه به مطالعه مقدماتی که بصورت گذشته نگر به عمل آمد و با استفاده از

فرمول
$$\frac{4 \times P(1-P)}{d^2}$$
 حجم نمونه مورد نظر ۵۰۰ مورد

در نظر گرفته شد.

در ابتدا از تمام بیماران پرسشنامه‌ای مبنی بر تاریخچه علت مراجعه و مشخصات کلی بیمار، آزمایشات همراه، علائم بالینی و طول مدت بیماری و داروهای مورد استفاده گرفته شد. از والدین برای انجام عمل آندوسکوپی رضایت گرفته

ازوفازیت یک تشخیص هیستولوژیکی است که در ۶۱ تا ۸۳٪ شیرخواران با ریفلاکس مشخص رخ می‌دهد (۱). واژه Reflux. esophagitis در سال ۱۹۴۶ توسط Allison تعریف گردید. وبه عنوان تحریک مری ناشی از پس‌زده شدن شیره معده به مری توضیح داده شد (۲). پاتولوژی کلید طلایی تشخیص ازوفازیت می‌باشد، یافته‌های هیستولوژیک ایجاد شده در اثر آسیب سلولی، افزایش ضخامت لایه بازال و طولانی شدن پاپی‌ها (papillae) در اپیتلیوم و ظهور نوتروفیل و ائوزینوفیل و گشادی عروق در papillae و لامینا پروپریا و تورم سلولی خواهد بود (۳،۶). شیوع ازوفازیت در اثر ریفلاکس در جامعه بین ۲ تا ۵٪ متفاوت می‌باشد (۴،۳). طبق بررسی انجام شده در ۴۸٪ تا ۷۹٪ بیماران مبتلا به ریفلاکس ازوفازیت ایجاد می‌شود. از علل دیگر ازوفازیت می‌توان ازوفازیت شیمیایی، سوزاننده (Corrosive)، ازوفازیت عفونی، دارویی، رادیاسیون، ازوفازیت ائوزینوفیلیک، ضایعات حرارتی و تروما را نام برد.

ازوفازیت می‌تواند در شیرخواران کوچک با بی‌قراری، عدم تمایل به شیرخوردن، اختلال رشد، آنمی، پنومونی مکرر و در بچه‌های بزرگتر با علائمی چون سوزش سردل، بی‌اشتهایی، استفراغ، دل درد مزمن، اختلال در بلع و رگورژیتاسیون خود را نشان دهد. ایجاد سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار، پنومونی مکرر، آسم، خس خس مداوم، دفع خون بطور مکرر از مدفوع، اختلال رشد و آنتروپاتی از دست دهنده پروتئین از جمله عوارض دیگر آن می‌باشد. ازوفازیت در موارد درمان نشده منجر به تنگی شده و حتی گاهی تغییرات متاپلاستیک در اپی‌تلیوم پوششی مطبق به اپی‌تلیوم استوانه‌ای دیده می‌شود و نهایتاً تغییرات دیسپلاستیک آدنوکارسینوم از عوارض نادر ولی جدی ازوفازیت می‌باشد.

تشخیص ازوفازیت توسط تاریخچه، علائم بالینی، انجام آندوسکوپی و بیوپسی است. رادیو گرافی در موارد ازوفازیت‌های خفیف و متوسط قابل استفاده نیست. تنها تغییرات هیستولوژیک استاندارد طلایی برای تشخیص

^۱ Cross sectional

^۲ Convenient sampling

تعیین شدت علائم بالینی بود که درجه‌بندی با شدت آن با توجه باینکه شکایات متعددی وجود دارد بصورت قطعی امکان پذیر نبود. و از سوی دیگر به علت راضی نبودن والدین متری، و عدم تحمل کودکان و نیاز به PH و گرانی دستگاه متری بجز PH متری انجام PH اقامت در بیمارستان در زمان مواردی معدود در هنگام انجام این بررسی مقدور نگردید.

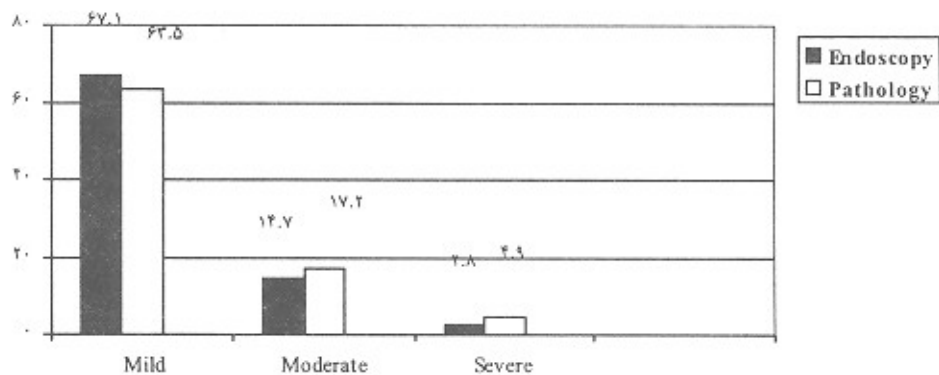
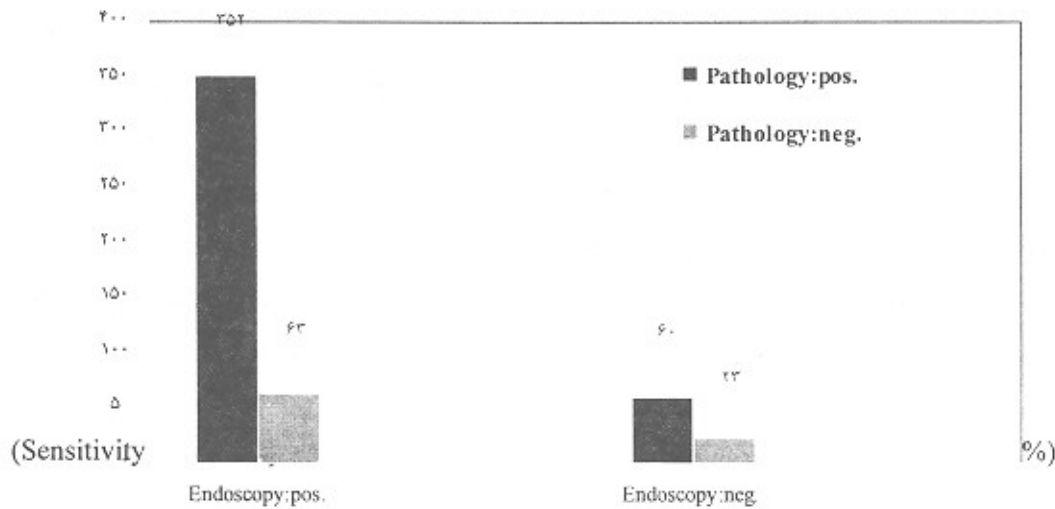
نتایج

این بررسی در مدت ۱ سال و از تیر ۱۳۷۸ لغایت پایان تیر ۱۳۷۹ بر روی ۵۰۰ کودک زیر ۱۶ سال مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی مرکز طبی کودکان تهران انجام شده است. ۲ مورد به جهت بررسی ناکامل از مطالعه حذف گردیدند. براساس نتایج بدست آمده ۴۹/۸٪ مونث و ۵۰/۲٪ مذکر بودند که اختلاف معنی‌داری از نظر جنسیت مشاهده نمی‌گردد. از نظر توزیع فراوانی گروه‌های سنی در کودکان مبتلا به ازوفازیت، گروه سنی ۸ تا ۱۲ سال با بیشترین موارد (۳۱/۸٪) اختلاف نسبتاً واضحی را نشان می‌داد. در گروه سنی کمتر از ۲ ماه ۱/۷٪ و ۲ تا ۱۲ ماه ۱۸/۲٪ و در یک تا ۳ سال ۱۴/۸٪، ۴ تا ۷ سال ۲۱/۶٪ و در ۸ تا ۱۲ سال ۳۱/۸٪، بالاتر از ۱۲ سال ۱۱/۹٪ موارد مشاهده گردید. میانگین سنی ۶ سال و ۵/۷ ماه با انحراف معیار ۵/۱ ماه بود. در بررسی علت مراجعه و شکایات اولیه بیماران، دل درد با ۴۵/۷٪ شایعترین علت و تهوع و استفراغ (۱۳٪)، دل درد همراه با تهوع و استفراغ در ۶٪ و اختلال رشد که همراه با تهوع و استفراغ در ۴/۶٪ موارد وجود داشت. عده‌ای از بیماران با هماتمز مراجعه نموده بودند (۳/۴٪)، ملنا در (۱/۵٪) موارد و خون مخفی مثبت تنها در ۰/۲٪ علت مراجعه بوده است. در مواردی تنها علت مراجعه کودک اسهال مزمن بوده و ازوفازیت یافته اتفاقی در این گروه می‌باشد (۳/۲٪). بی‌اشتهایی همراه با تهوع و استفراغ در (۱/۷٪) در حالیکه بی‌اشتهایی به تنهایی در ۱/۷٪ و سرفه ویز ۱/۵٪ موارد، دیسترس تنفسی، سیانوز حین بلع هر کدام ۰/۲٪ موارد را شامل گردید. سوزش سردل به عنوان تنها علت مراجعه در کودکان مبتلا به ازوفازیت و در ۱/۲٪ وجود

شد و برای ایشان علت انجام این عمل شرح داده شد بیماران با دستگاه آندوسکوپی Olympus و کانال بیوپسی ۶mm تحت آندوسکوپی قرار گرفتند.

شدت ازوفازیت در آندوسکوپی با استفاده از طبقه بندی Savary & Miler [۱- نقاط قرمز غیر متصل با یا بدون آگزودا ، ۲- آرزویون واگزودا در قسمت دیستال مری، ۳- آرزویونهای حلقوی در انتهای مری که توسط خونریزی و غشاء کاذب پوشانده می‌شود ، ۴- ظهور عوارض مزمن (اولسر، تنگی، اسکار، متاپلازی بارت)] و نیز Hetzel بررسی شد و برای راحتی و تسریع در تشخیص از ۱ تا ۴ تقسیم‌بندی گردید. (- I نرمال، Moderate-III, Mild-II و Severe-IV (۳). در صورت بی‌قراری کودک از میدازولام ۰/۲mg/kg بصورت وریدی استفاده شد. نمونه‌های بیوپسی هم از محل نرمال و هم از محل ضایعه گرفته شد بجز اولسر و آرزویون شدید که از آنها نیز نمونه‌برداری انجام شد. در صورت داشتن ضایعه در معده، بولب و دئودنوم از آنها نیز بیوپسی به عمل آمد و سپس نمونه‌ها توسط اساتید پاتولوژی مرکز طبی کودکان تحت بررسی قرار گرفت و نتایج گزارش شد. برای بررسی پاتولوژی از روش Knuff T و همکاران که در انجمن گاستروانترولوژی و کبد و تغذیه کودکان اروپا پذیرفته شده است استفاده گردید. و برای سهولت بررسی و تطبیق با آندوسکوپی به سه گروه Severe, Moderate, Mild تقسیم‌بندی شد (۶). نتایج به دست آمده طبق مشاوره با متخصص محترم آمار کنترل و جمع‌آوری گردید. جداول توزیع فراوانی نسبی هر کدام از موارد اصلی بررسی شد و در آخر یک فاصله اطمینان ۹۵٪ برای مقادیر بدست آمده با استفاده از نرم‌افزارهای معمول آماری در نظر گرفته شد. در مورد ارتباط بعضی از متغیرها مثل ارتباط درجه ازوفازیت از نظر پاتولوژی و دید آندوسکوپی و نیز علائم بالینی از آزمون کای دو یا فیشر استفاده گردید.

از محدودیت‌ها و مشکلات بررسی عدم امکان بیوپسی در هنگام بلع مواد سوزاننده در این مطالعه می‌باشد و از سوی دیگر در موارد شک به ضایعه عفونی ویروسی امکان بررسی بافت‌شناسی از نظر ویروس وجود نداشته است. مشکل دیگر



نمودار ۳: توزیع فراوانی درجات مختلف ازوفازیت در آندوسکوپی و پاتولوژی در بیماران مبتلا به ازوفازیت تحت مطالعه

توجه به عوامل ایجاد کننده ضایعه در مری باعث توجه بیشتری به ازوفازیت در کودکان گردیده است و از سوی دیگر، بهبود روش‌های تشخیصی چون آندوسکوپ‌های سایز کوچک و قابل انعطاف باعث شده است که پیشرفت‌های زیادی در این زمینه حاصل گردد (۶،۷). طبق بررسی انجام شده فراوانی ازوفازیت در جامعه مورد مطالعه یعنی کودکان مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی مرکز طبی کودکان ۷۰٪ می‌باشد ولی برای گسترش آن در کل جامعه و جمعیت کلی کودکان مطالعات دقیق‌تری لازم است (۸،۹،۱۰). باید گفت که در گروه سنی کودکان بررسی کمتری صورت گرفته و آمار

جهت بررسی ارتباط شدت علائم بالینی با شدت ازوفازیت مقایسه‌ای صورت گرفت. طبق بررسی انجام شده به نظر می‌رسد ملنا و هماتمز هر کدام با ۶۶٪ و ۱۸٪ موارد شایع‌ترین علت مراجعه در کودکان مبتلا به ازوفازیت شدید بوده است.

بحث

وضعیت‌های پاتولوژیک ایجاد شده در مری که در کودکان تا سالیان اخیر کمتر مورد توجه قرار گرفته است و افزایش

آندوسکوپي در برآورد ضایعه ازوفازیت تنها در ۶۰ مورد ناتوان بوده است، بنابراین از نظر تعیین حدس ازوفازیت در آندوسکوپي توانایی نسبتاً بالایی وجود دارد. در حالیکه در ۴۹۸ بیمار دید آندوسکوپي در ۴۱۵ مورد مثبت گزارش شده است که تنها در ۶۳ مورد توسط پاتولوژی تأیید نشده است و بنابراین $ppv = 84\%$ را نشان می‌دهد. در حالیکه حساسیت بالایی در حدود $85/4\%$ را دارا می‌باشد ولی اختصاصی بودن آن حدود $26/7\%$ در آندوسکوپي خواهد بود. بنابراین در هر بیمار که آندوسکوپي می‌شود باید بیوپسی از بافت گرفته شود زیرا دید آندوسکوپيست از نظر تخمین شدت ضایعه ممکن است اشتباه کند و از سوی دیگر بعضی مواقع ضایعه بصورت تکه‌ای (patchy) می‌باشد و البته تجربه آندوسکوپيست و محل گرفتن نمونه وتعداد آن نیز در دقت بررسی دخالت خواهد نمود.

بارت ازوفاگوس در این مرکز تنها در یک مورد گزارش گردید. ولی بطور کلی بروز بارت ازوفاگوس در کودکان ناشناخته بوده و در بررسی در Vancouver از سال ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۶ تنها ۷ کودک در تمام آندوسکوپي فوقانی کودکان به عنوان بارت تشخیص داده شده است (۶). این کودکان ۸ تا ۱۷ سال با متوسط ۱۴ سال سن داشته‌اند. مطالعه دیگر در بیمارستان کودکان Boston در سال ۱۹۸۶ بارت با شیوع $0/6\%$ در تمام کودکان تحت آندوسکوپي گزارش شده است. این بیماران در گروههای سنی ۱۳ تا ۲۷ سال با متوسط سنی ۲۰ سال و ۷ ماه قرار داشته‌اند باید توجه داشت که تمام این بیماران ضایعات نورولوژیک شدید داشته‌اند (۱۲).

پیشنهادها:

نهایتاً در بیمارانیکه مبتلا به دل درد مزمن، تهوع و استفراغ‌های مکرر یا اختلال رشدوهماتز می‌باشند، همراه تشخیص‌های افتراقی دیگر باید به فکر ازوفازیت هم بود و بیمار را بررسی نمود. از سوی دیگر با تشخیص زودرس ازوفازیت می‌توان از ایجاد اختلال رشد، آنمی، تنگی و نیاز به اعمال تهاجمی چون جراحی پیشگیری نمود. این بررسی نشان داده است که آندوسکوپي روش تشخیصی مهمی در

دقیقی از شیوع کلی وجود ندارد. بیشتر مطالعات بر روی کودکان مبتلا به ریفلاکس و براساس نشانه‌های بالینی صورت گرفته است و آمار منتشره درمورد ازوفازیت منعکس شده از بررسی بر روی بالغین می‌باشد (۱۱،۱۲،۱۳). مطالعه‌ای توسط lee بر روی ۶۹ کودک صورت گرفته است که در 62% ازوفازیت اثبات گردیده است (۱۵). درگروه سنی ۱ تا ۵ سال که هنوز کاملاً قادر به بیان علائم نمی‌باشند ممکن است علائم بیماری بصورت مخلوط بروز نماید و حتی غیراختصاصی و بصورت اجتناب از غذا خوردن، بی‌اشتهایی و اختلال خواب و رفتار خود را نشان دهد. مشخص شده است که در گروه سنی پایین ارتباطی بین شدت علائم و شدت ازوفازیت وجود ندارد (۶،۱۴). وشدت علائمی چون بی‌قراری، گریه، FTT، ویز نمی‌تواند مؤید شدت ازوفازیت باشد. دربچه‌های بزرگتر علائم شبیه بزرگسالان است. در یک بررسی در $0/38$ کودکان مبتلا به آسم و درد قفسه سینه علائم هیستولوژیک ازوفازیت در مطالعه‌ای توسط Berezin و همکاران گزارش گردیده است (۶).

خون مخفی در مطالعه‌ای توسط Hyams تنها در 15% از ۴۰ بیمار مبتلا به ازوفازیت و در مطالعه ما در 4% بیماران مشاهده گردیده است (۲۳). در بررسی توسط shub در سال ۱۹۸۵ بر روی ۳۳ بیمار مورد بررسی علائم آندوسکوپي ازوفازیت (۱۸٪) مشاهده شده است که بیوپسی در ۵ مورد ازوفازیت را تأیید نموده و در ۴ مورد ازوفازیت متوسط تا شدید گزارش گردیده است و نیز در ۲۷ شیرخوار با مری نرمال در آندوسکوپي ۱۴ نفر (۵۲٪) شواهد هیستولوژیک ازوفازیت را نشان دادند که در ۹ مورد (۳۳٪) التهاب متوسط تا شدید وجود داشته است (۱۷).

در مقایسه با بررسی ما در مرکز طبی در آندوسکوپي ازوفازیت خفیف در $67/1\%$ ولی درپاتولوژی $63/5\%$ تأیید شده است. التهاب متوسط در آندوسکوپي $14/7\%$ ولی در پاتولوژی $17/2\%$ و ازوفازیت شدید در $2/8\%$ آندوسکوپي در $4/9\%$ موارد پاتولوژی گزارش شده است. در این میان ۸۳ کودک که از نظر آندوسکوپي منفی بوده‌اند در ۲۳ مورد از نظر پاتولوژی منفی و در ۶۰ مورد پاتولوژی مثبت گزارش نموده است و با توجه به کل بیماران که ۴۹۸ نفر بوده‌اند،

بود که بهتر است از ۲ محل گرفته شده و بررسی پاتولوژی بر روی آن به عمل آید. این بررسی نشان داده است که ازوفازیت در کودکان بیماری نادری نیست و در طب اطفال باید جایگاه ویژه‌ای برای آن در نظر گرفت.

برآورد ضایعه ازوفازیت می‌باشد و با توجه به اینکه با آندوسکوپیهای سایز کوچک و قابل انعطاف حتی امکان آندوسکوپی نوزادان نیز وجود دارد بنابراین در صورت شک به ایجاد ازوفازیت باید آندوسکوپی صورت گیرد و نیز بیوپسی از مخاط برای تخمین شدت ضایعه ضروری خواهد

منابع

1. Costantino, De Giacomo; Paola Bawa, Massimo Franceschi, Ombretta Luinetti, Roberto Fiocca. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. *J pediatr gastroenterol nutr.* 1997; 24: 528-532.
2. Yamada, T. Textbook of gastroenterology. Third ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 1(3)58: 1235 -1262.
- 3-Yvang, J. Oesophageal pH monitoring for gastroesophageal reflux in infants and children. Baltimore: Wiley, 1992.
4. Silverman, A; Roy, C. Pediatric clinical gastroenterology, Fourth ed Baltimore: Mosby, 1995. 6: 163-169.
5. Castel, Do; Richter, Je. The esophagus. Third ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 21(397-421).
6. Walker, Wa. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. New York: B. C. Decker, 2000. 3(23):297-316.
7. Wyllie, R; Hyams, J. Pediatric gastrointestinal disease. 2nd ed, Philadelphia: Saunders, 1999; 2(14):169-188.
8. Newton, M; Burnham, Wr; Kamm, MA. Morbidity, mortality and risk factors for esophagitis in hospital inpatients. *J Clin Gastroenterol*, 2000 Apr; 30(3): 264- 269.
9. Orenstein, Sr; Shalaby, Tm; Dilorenzo, C; Putnam, Pe; Sigurdsson, L; Kocoshis, Sa. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: A clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jun; 95(6): 1422-1439.
10. Shabib, Sm; Cutz, E; Sherman, Pm. Passive smoking is a risk factor for esophagitis in children. *J Pediatr* 1995 Sep; 127(3) 435-437.
11. Zigari, Al; Corrado, G; Cavaliere, M; Frandina, G; Rea, P; Pontieri, G; et al. Increased levels of prostaglandins and nitric oxide in esophageal mucosa of children with reflux esophagitis. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 1998 Feb; 194-199.
12. Lawrence, Jb. Clinical practice of gastroenterology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999; 2(8)146: 1258-1261.
13. Feldman, M; Marvin, H; Sleisenger ; Bruce F. Scharschmidt. Gastrointestinal and liver disease 6th ed. Philadelphia. Saunders, 1998; 1. Ch 33 :498-499.
14. Scott, Rb; Ferreira, C; Smith, L; Jones, Ab; Machida, H; Lohoues, Mj; Roy, Cc. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *J pediatr Gastroentrol Nutr.* 1997; 25: 499-506.
15. Lee, Ws; Beattie, Rm; Meadows, N; Walker, Ja. Gastro-Oesophageal reflux: Clinical and outcome. *J paediatr child health.* 1999 Des; 35(6): 564-571.
16. Hyams, Js; Ricci, A; Leichtner, Am. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. *J pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988 Jan-Feb; 7(1): 52-56.
17. Shub, Md; Ulshen, Mh; Hargrove, Cb; Siegal, Gp; Groben, Pa; Askin, Fb. Esophagitis: A frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. *J pediatr.* 1985 Dec; 107(6): 881-884.