



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة دور اللانسوبرازول في علاج الجزر المعدي المريئي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير

في الأمراض الهضمية عند الأطفال

برئاسة

أ.د. سمير سرور

تحت إشراف

أ.د. مازن حداد

بحث وإعداد

د. هبة الشديدي

مخطط القسم النظري:

١-تعريف الجزر المعدي المريئي.

٢-الوبائيات والعوامل الجينية .

٣- الآلية المرضية والعوامل المؤهبة .

٤-الأعراض والعلامات .

٥-تشخيص داء الجزر المعدي المريئي:

- التصوير الظليل.
- مراقبة باهاء PH المري.
- التنظير الهضمي العلوي.
- الدراسة الومضانية .

٦-المعالجة:

- العلاج غير الدوائي وغير الجراحي .
 - العلاج الدوائي .
 - العلاج الجراحي.
-

الاختصارات الواردة في البحث:

GERD: Gastroesophageal reflux disease

GER: Gastroesophageal reflux

LES: Lower esophageal sphincter

UES: Upper esophageal sphincter

TLESRs: transient lower esophageal sphincter relaxations

ALET: acute life threatening events

H2RAs: histamine 2 receptors antagonist

PPIs: proton pump inhibitors

IL5 : Interleukin 5

VIP: Vasoactive Intestinal peptide

داء الجزر المعدي المريئي عند الأطفال

تعريف الجزر المعدي المريئي (GER):

هو العبور اللاإرادي لمحتويات المعدة باتجاه المري وهو ظاهرة طبيعية تحدث لمرات عديدة باليوم عند كل شخص، وخاصة بعد الوجبات. معظم نوبات القلس قصيرة المدة، لاعرضية وتقتصر على المري البعيد. (١)

تحدث نوبة القلس نتيجة لارتخاء المصرة المريئية السفلية غير المترافق مع البلع. (١)

أحياناً يحدث القلس نتيجة لزيادة الضغط داخل البطن غير المترافق مع زيادة ضغط المصرة المريئية السفلية (LES) أو عندما يكون ضغط المصرة السفلية متناقص بشكل مزمن. (١)

الجزر المعدي المريئي الفيزيولوجي (Physiology GER): يترافق مع غياب الأعراض أو يحدث خلال الأشهر الأولى من الحياة مترافقاً مع القلس (Regurgitation) وأحياناً مع الإقياء. (١)

داء الجزر المعدي المريئي (GERD): يحدث عندما يكون قلس محتويات المعدة سبباً لأعراض أو اختلالات مثيرة للاضطراب (troublesome). (١)

GERD: هو قلس مترافق مع أذية المخاطية أو أعراض شديدة كفاية لتقلل من نوعية الحياة.

الشخص المريض و الشخص الطبيعي لا يفرقان بوجود أو غياب القلس وإنّما بتكرار، مدة، شدة القلس وترافقه بأعراض واختلالات. (١)

القلس الفيزيولوجي يصبح مرضي إذا كان تنظيف المري (clearance) غير كافي، الوقاية من الحموضة غير كافية، تأخر إفراغ المري، شذوذ بإعادة تشكّل أو إصلاح البشرة، أو إذا كان هناك تشوه تشريحي مثل فتق حجابي..... (١)

Regurgitation (القلس): هو عبور محتويات المعدة إلى البلعوم أو الفم وقد تدفع خارج الفم. عدد قليل من نوب القلس الفيزيولوجي يترافق مع regurgitation. (١)

القلس (regurgitation): هو عرض مميز للجزر المعدي المريئي عند الرضع ولكنه ليس ضروري وليس كافي لتشخيص داء الجزر المعدي المريئي لأنه ليس حساس وليس نوعي.

لأن ٥٠% من الرضع تحت عمر الـ ٤ أشهر لديهم على الأقل نوبة إلى عدة نوب قلس خلال اليوم. (١)

يتم تمييز القلس regurgitation عن الإقياء vomiting بغياب منعكس الجهاز العصبي المركزي للإقياء. (١)

الرضع الأصحاء والأطفال مع أعراض قلبية غير مسببة للاضطراب ودون اختلاطات يجب ان لا يشخص كداء جزر معدي المريء GERD. (١)

الوبائيات والعوامل الجينية :

عند البالغين كان التهاب المريء والفتق الحجابي أشيع عند الأشخاص الذين يعانون من أعراض عسر هضم مع نفس الخلفية المورثية في انكلترا وسنغافورة (١).

GERD عند البالغين يصيب البيض أكثر من الأمريكيان الأفارقة أو الأمريكيان الأصليين (١)، ويعتبر العرق هو عامل الخطورة الأكثر أهمية بالنسبة للفتق الحجابي والتهاب المريء (١)

ولأن نمط حياة النساء أصبح مشابه لحياة الرجال فان الاختلاف بمعدل الإصابة بين الجنسين يتلاشى (١).

الكحول، التدخين، الأدوية، المكونات الغذائية والوزن هي من العوامل المحرصة للقلع المعدي المريئي (١). لازال استخدام الأسبرين و NSAIDs عند البالغين له تأثير كبير على الإصابة ب GERD شديد. (١)

عند الأطفال التهاب المريء التقرحي أكثر انتشارا " بشكل خفيف عند الذكور. (١) ولكن بمراقبة PH المريء لم يثبت سيطرة ذكورية للقلع الحامضي عند الأطفال. (١) مري باريت يحدد جزئيا " بعوامل مورثية. (١)

تزداد أعراض القلع المعدي المريئي عند أقارب مرضى GERD وهذا ما يعزز دور العامل المورثي. (١)

Carre et al. وصف وراثية جسمية سائدة للفتق الحجابي عند خمسة أجيال في عائلة كبيرة دون أن يثبت علاقة ذلك مع GERD.

يدعم الدور الجيني في GERD بزيادة أعراض الجزر المعدي المريئي عند أقرباء

مرضى GERD، ارتفاع معدل الإصابة عند التوائم وحيدة الببيضة مقارنة مع التوائم

ثنائية الببيضة. يوجد موقع على الصبغي 13q له علاقة بحدوث داء جزر معدي

مريئي شديد. (١)

الآلية المرضية :-

يقسم المري فيزيولوجيا" الى ثلاث مناطق : المصرة العلوية للمري UES وجسم المري والمصرة السفلية للمري LES (٥) ولعل أهم وظيفة يقوم بها المري هي نقل الجريان من الفم الى المعدة ، هذه العملية التي تشاهد بدءا" من الأسبوع ١٦ من الحمل، ولكن المص المتناسق مع البلع لا يبدأ الا بعمر ٣٤ أسبوعا"، حيث تتحول التقلصات المريئية من رباعية وغير منتظمة الى أمواج تمعجية Peristaltic waves. ويرتفع الضغط في المصرة المريئية السفلية من ٣,٨ ملم زئبقي بعمر ٢٧ أسبوعا" حمليا" الى ١٢,٥ بعمر ٣٥ أسبوعا" ليصل ١٨,١ ملم زئبقي بعمر ٣٧ أسبوعا" (٧).

يسبب البلع تمعجا" مريئيا" طبيعيا" ، حيث تبلغ سرعته ٢-٤ سم/ثا أي أنه يتجاوز المري خلال ٦-١٠ ثواني ، كما لوحظ أن التمعج المريئي في الثلث العلوي للمري مشابه لما هو عليه في الثلثين السفليين (علما" أن العضلات في الثلث العلوي للمري إرادية مخططة أما في الثلثين السفليين ملساء لا ارادية) ويسيطر عليه مركز البلع Swallowing Center ، وتتقبض المصرة العلوية للمري UES حال عبور اللقمة الطعامية لها محدثة أمواجا" تمعجية بدئية Primary peristalsis تتبعها أمواج تمعجية ثانوية Secondary peristalsis تنشأ عن استمرار توسع المري بسبب عدم تنظيفه بشكل كامل ، وتستمر حتى إفراغه كليا". كما ان انتقال الطعام عبر المري

في حالة الوقوف يكون أسرع من التمعج المريئي ذاته بسبب دفع الجاذبية الأرضية (٨,٩).

المصرة المريئية العلوية Upper Esophageal Sphincter UES

هي منطقة ضغط عالي حيث يتراوح الضغط عند البالغين من ٤٠-١٩٣ مم زئبقي ويبلغ الضغط الوسطي عند الأطفال الأصحاء من 9.6 ± 11.6 مم زئبقي (١)، وتتوضع تحت البلعوم السفلي، كما يتراوح طولها بين ٢,٥-٤ سم عند البالغين. تتكون من بنية عضلية مخططة (العضلة البلعومية الحلقية Cricopharyngeal muscle) لكنها أكثر مرونة من بقية العضلات المخططة وتحتوي على نسيج ضام بشراني و أليافها العضلية متصلة مع الغضروف الحلقي Cricoids' cartilage (٦). تتعصب بالفرع البلعومي الحنجري من العصب الحنجري الراجع فرع المبهم والفروع العائدة للحنجري، ومن العقد الرقبية الودية، وترد الاحساسات عبر العصب البلعومي اللساني والجهاز الودي أيضا. تكون مغلقة أثناء الراحة وتفتح أثناء البلع أو التهوع Bleching أو الإقياء (١٠).

المصرة السفلية للمري LES

تتقبض هذه المصرة بحالة الراحة، حيث يكون الضغط فيها حوالي ٢٠ ملم زئبقي عبر تواسط ألياف مقوية للكولين من المبهم (ألياف محفزة)، و ألياف ودية (تنبيه الأعصاب الودية يقبض المصرة أيضا)، وترتخي بسيطرة (الألياف المبهمية المثبطة) بالتواقت مع التمعج المريئي. كما أن هناك وسائط عصبية مثبطة لها

علاقة بارتخاء المصرة مثل أوكسيد الآزوت NO و الببتيد المعوي الفعال وعائيا"

Vasoactive Intestinal peptide VIP، كما عرفت وسائط أخرى مثل

Eutaxin و Interleukin IL5 تعمل عبر تداخل الخلايا البدينة وتحرر الهستامين

للنورونات الصادرة والواردة التي تضبط الارتخاء العابر والمتكرر للمصرة

المريئية السفلية للمري TLESRs. كما تتداخل عوامل أخرى مثل الجاذبية الأرضية

والوضعية والافراغ المعدي. (١١)

والشكل التالي يوضح مكونات LES (٤)

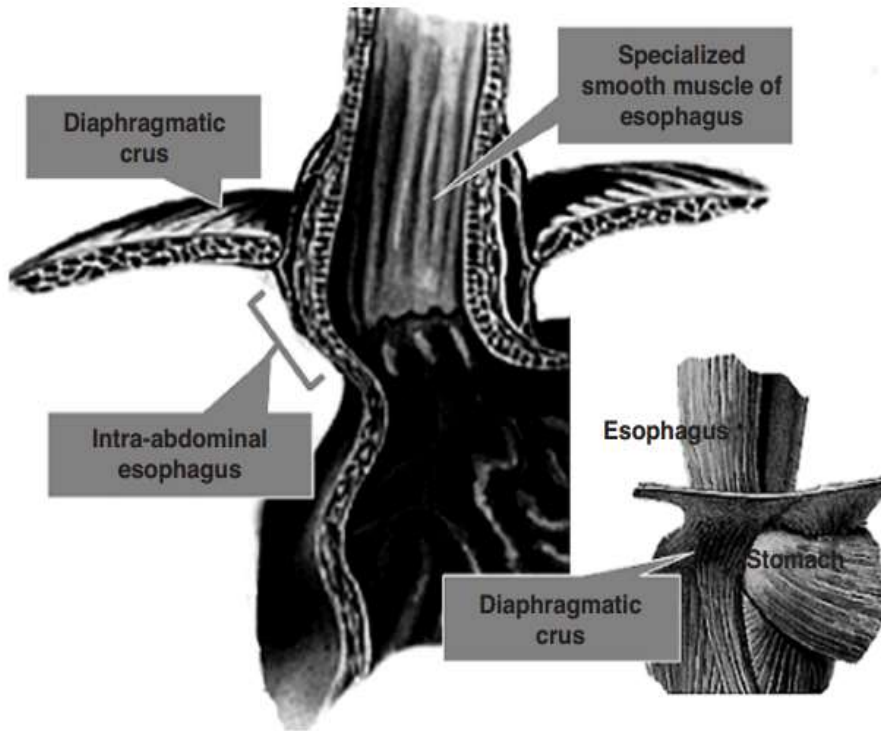
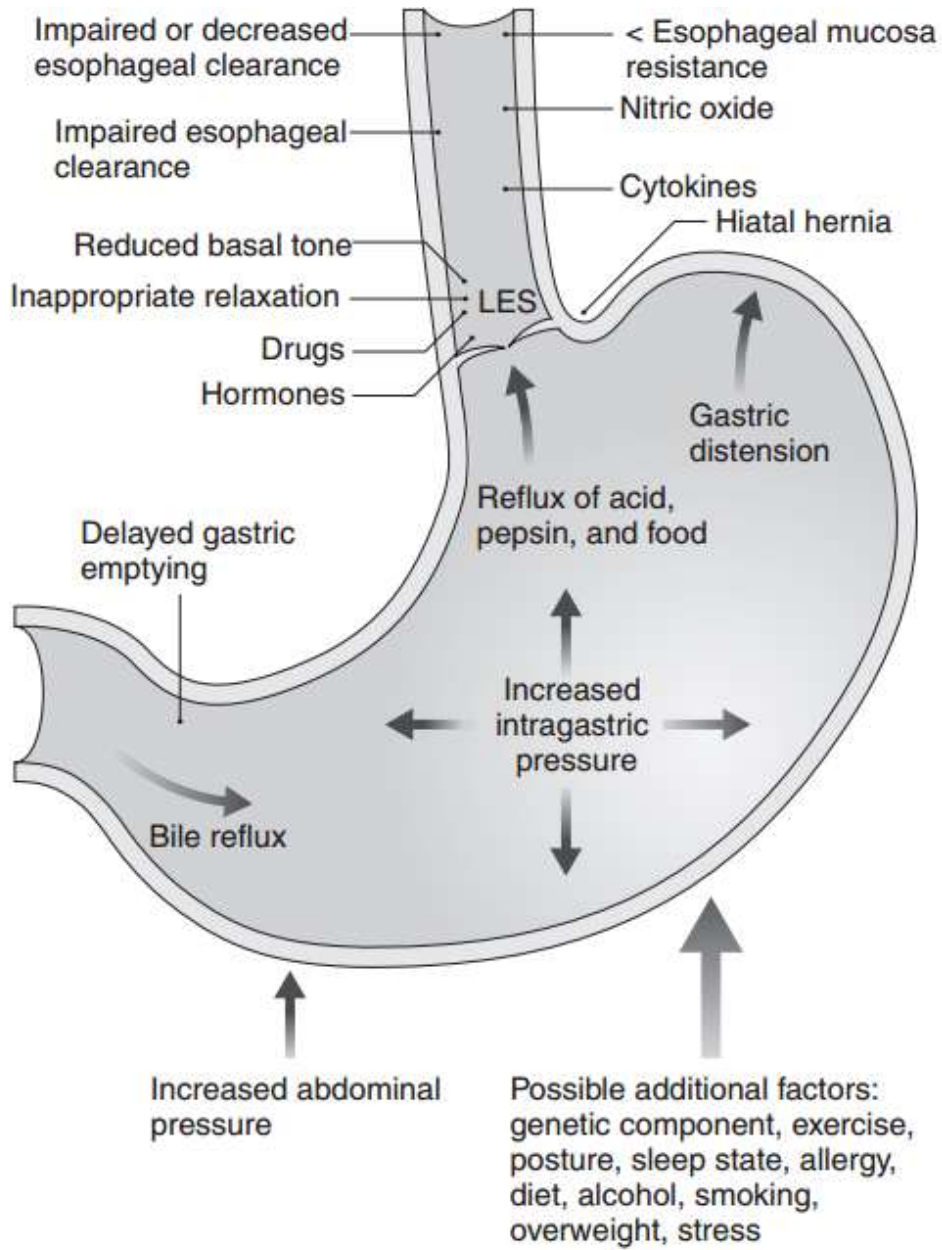


Figure 1 Components of the LES: The lower esophageal sphincter is composed of smooth muscle in the distal portion of the esophagus that maintains a high-resting pressure, the diaphragmatic crus that wraps around the region of the lower esophageal sphincter (see insert) and contracts with inspiration or straining, and the intra-abdominal segment of the esophagus that is compressed with increased intra-abdominal pressure.



شكل يوضح الآليات المرضية للقلنس المعدي المريئي (١)

الارتخاء العابر للمصرة المريئية السفلية (TLESRs) هي الآلية المرضية الأهم في

إحداث الجزر المعدي المريئي في أي عمر. (١)

TLESRs: هي منعكسات عصبية تحرض بتوسع الجزء القريب من المعدة وتنظم

في جذع الدماغ مع سبيل صادر ووارد عبر المبهم يسبب ارتخاء LES. (١)

TLESRs يحدث بشكل مستقل عن البلع و ينقص ضغط LES إلى (٠-٢) ملم زئبقي

ويستمر < ١٠ ثواني وهذا يظهر بالأسبوع ٢٦ من الحمل. (٢)

تمدد المعدة (الذي قد يحدث بعد الوجبة أو يتلو إفراغ معدة غير طبيعي أو ابتلاع هواء) هو المحرض الرئيسي ل TLESRs. (٢)

العوامل التي تحدد التظاهرات المريئية للقلس :

-مدة تعرض المري (وهي نتيجة التكرار ومدة النوبات).

-قوام المادة القالسة .

-حساسية المري للتخرب (the susceptibility of the esophagus to damage).(٢)

يزداد تكرار نوب القلس ب -مقوية LES غير كافية .

-تكرار غير طبيعي لارتخاء LES.

-فتق حجابي. (٢)

مدة نوب القلس تزداد ب -غياب البلع (خلال النوم).

-عيوب الحركات الحوية للمري. (٢)

الحلقة المعيبة Vicious cycle:

-التهاب المري المزمن :يؤدي لاضطرب الحركات الحوية للمري ، قلة سعة الأمواج.

-نقص مقوية LES .

-قصر المري الالتهابي يحرض فتق حجابي. (٢)

كل ذلك يسيء للجزر المعدي المريئي. (٢)

آليات الحماية :

آليات حماية المري(٤):

●تنظيف المري

- المصرة المريئية السفلية .
- إفراز المخاطية للمخاط (mucus) والبيكربونات (٤)
- اللعاب المبتلع والذي يدرأ الحمض المتبقي .(٤)

آليات حماية الطرق الهوائية : (٤)

- المصرة المريئية العلوية .
- تنظيف المري .
- السعال.
- -تنظيف الطرق الهوائية الهدي .
- منعكس توقف التنفس .
- -منعكس الإغلاق المريئي المزماري .(٤)

العوامل المؤهبة للقلس:

جينية ،تشريحية ،بيئية(الغذاء ،التدخين)،تشريحية ،هرمونية ،عوامل عصبية.(١)

العوامل التشريحية المؤهبة للجزر المعدي المريئي:

-زاوية هس واسعة :عند الولدان تتناقص مع تطور الرضيع وعندما تصغر تؤمن

حاجز فعال ضد القلس.(٣)

-وجود فتق حجابي : يرفع المصرة المريئية السفلية للصدر حيث الضغط أقل مما

يؤهب للجزر لكن الفتق الحجابي لوحده لا يسبب قلس .(٣)

الفتق الحجابي أيضا" هو عامل مساهم هام جدا" يؤدي للجزر الشديد وقد وجد

بالتنظير عند ٤٠% من مرضى الجزر المعدي المريئي المصابين بالتهاب مري

شديد.(٤)

وجود إعاقة لإفراغ المعدة: يرفع الضغط داخل المعدة ويسبب قلس و إقياء. وهذا يحدث في حالات مثل خزل معدة ،انسداد مخرج المعدة ،تضييق عضلة البواب الضخامي.(٣)

داء الجزر المعدي المريئي الشديد ينتشر عند الأطفال مع أمراض مستبطنة :إصابة عصبية، جراحة سابقة على المري مثل رتق مري مصلح أو فتق حجابي ، إصابة رئوية مزمنة مثل الداء الليفي الكيسي أو العلاج الكيماوي حيث تكون آليات الحماية الطبيعية التي تحمي من الأذية الناجمة عن القلس معيبة .(٤)

البدانة أيضا" تعد من عوامل الخطورة لداء جزر معدي مريئي شديد .(٤)

٥٠% من الأطفال مع رتق مري مصلح لديهم GERD وإصابة رئوية متكررة وذلك يعود لاضطراب حركية المري البعيد والذي يؤدي لضعف تنظيف المري من الحمض ولكثرة وجود الفتق الحجابي لديهم ، مري باريت أيضا" شائع لديهم .(٤) لم تزداد حالات التهاب المري ومري باريت عد مرضى الأكاليزيا بعد إجراء خزع العضلية (Heller myotomy)، ومع ذلك فإن كل المرضى مع سوابق أكاليزيا أو رتق مري مصلح يتطلعون متابعة لتحري اختلاطات محتملة لGERD.(٤)

العلاج الدوائي بمثبطات إفراز الحمض PPI فعال جدا" عند مرضى الرتق المريئي مع GERD ولا يوجد دراسات قارنت النتائج بين العلاج الدوائي والعلاج الجراحي

عند هؤلاء المرضى .(٤)

السير الطبيعي للمرض (٢)

يحدث القلس في الأشهر الأولى القليلة من العمر ، الذروة بعمر ٤ أشهر و يشفى
بمعظم الحالات بعمر ٢٤ شهر .

أما بأعمار أكبر (نمط البالغين) تميل الأعراض للازمان (تسوء وتتحسن) لكن
الشفاء التام لا يحدث بأكثر من نصف الحالات .

الأعراض والعلامات التي قد تترافق مع الجزر المريئي (١)

الأعراض :-قلس متكرر مع أو بدون إقياء .

-نقص وزن أو فشل كسب وزن .

-هياج عند الرضع.

-حرقة خلف القص أو ألم صدري.

-إقياء دموي.

-عسرة بلع أو ألم عند البلع .

-وزيز .

-صرير.

-سعال .

-بحة صوت .

العلامات :-التهاب مري.

-تضييق مري.

- مري باريت.

-التهاب بلعوم /حنجرة .

-ذات رئة متكررة .

-فقر دم.

- نخر أسنان.

-رفض طعام.

- خلل بوضعية الرقبة (اضطراب مقوية) sandifer syndrom

-نوب توقف تنفس .

-ALTEs.

شيوخ الأعراض حسب العمر:

البالغين	الأطفال	الرضع	التظاهرات السريرية
+++	+++	+++	تراجع الأداء الحيائي
+	+	++++	القلس
—	+	+++	البكاء الشديد/الهيوجية
+	++	++	الإقياء
+	+	++	رفض الطعام /القهم /
			اضطرابات الإطعام
+	+	++	الفواق المتكرر
—	+	++	فشل النمو
-	+	++	Sandifers syndroms
+++	++	+	التهاب المري
+	++	+	سعال مزمن /ذات رئة
			استنشاقية
+	++	+	وزيز /التهاب حنجرة /
			مشاكل الأذن
—	++	+	تلين حنجرة /صرير / كروب
+	+	+	اضطرابات النوم

+	+	+	فقر دم /تغوط زفتي /
			إقياء دموي
—	—	+	توقف تنفس /ALTE/
			نقص أكسجة
؟	؟	+	تباطؤ قلب
++++	++	؟	حرقة الفؤاد
++	+	؟	ألم شرسوفي
++	+	؟	ألم صدري
++	+	؟	عسرة بلع
+	+	؟	تخرب الأسنان
+	+	؟	بحة صوت
+	++	-	ربو مزمن/التهاب جيوب
+	+	-	تضييق حنجرة /
			عقيدات الحبال الصوتية
+	+	-	تضييق
+	+	-	مري باريت /
			كارسينوما المري

++++ شائع جدا"
++ شائع
+ ممكن
— نادر
؟ غير معروف

يتظاهر GERD عند الرضع بالقلس خاصة بعد الوجبة و بعلامات التهاب المري

(هياج ، تقوس ، شردقة ، اقياء ، نفور من الطعام) وينتج بفشل نمو . تتراجع

الأعراض عفويا" عند معظم الأطفال بعمر ١٢-٢٤ شهر.(٢)

عند الأطفال الأكبر قد يحدث القلس خلال السنوات ما قبل المدرسة أما في الطفولة

اللاحقة والمراهقة يسيطر الألم البطني و الألم الصدري.(٢)

أحيانا يتظاهر المرض عند الأطفال بالتواء الرقبة (تقوس ودوران الرأس) وتسمى

متلازمة ساندفير Sandifer syndrome (٢) .

وفيما يلي الأعراض المنذرة التي تتطلب استقصاء عند الرضع المصابين بقلس أو إقياء(١):

إقياء صفراوي
نزف هضمي(إقياء دموي أو تغوط دموي)
الإقياء بقوة (consistently forceful vomiting)
بدء الإقياء بعد عمر ٦ أشهر
فشل نمو اسهال
اسهال
إمساك
ترفع حروري
ضخامة كبدية طحالية
انتباج يافوخ
صغر أو كبر محيط رأس
اختلاجات
مضض أو تمدد بطن
الشك بمتلازمة استقلابية أو وراثية

التهاب المري وداء الجزر المعدي المريئي : (١)

التهاب المري يعرف بوجود زيادة توعية بمخاطية المري ،التهاب المري القلسي
مذكور عند ٢-٥% من المجتمع ، الأطفال مع أعراض قلسية يحدث لديهم التهاب
مري ب١٥-٦٢% ، مري باريت في 0,1-3% .

التهاب المري التقرحي (Erosive Esophagitis) عند الأطفال بعمر ٧-٠

سنوات كان ١٢,٤% من الحالات ويزداد مع العمر .

العمر الوسطي لالتهاب المري التقرحي (Erosive Esophagitis) كان ١٢,٧

سنة $\pm ٤,٩$ سنة بينما العمر الوسطي للأطفال دون التهاب مري تقرحي $\pm ١٠,١$ سنة.

نسبة التهاب المري التقرحي عند الأطفال بعمر >سنة كان ٥,٥% فقط .

الفتق الحجابي أشيع عند الأطفال مع التهاب مري تقرحي .

ازدادت حالات GERD والكارسينوما الغدية المريئية في العقود الثلاثة الأخيرة .

أثبت التهاب المري نسيجيا" عند ٦١-٨٣% من الرضع مع أعراض قلسية وهذه

النسبة كافية لإجراء تنظير هضمي . قد يتظاهر التهاب المري بالألم ،الحرقة ، وقد

يكون لا عرضيا" عند بعض الأطفال مثل أولئك الذين يشخص لديهم تضيق مري

قلسي دون أن توجد أعراض سابقة لالتهاب المري .

الألم أثناء البلع عادة يعبر يعبر عند التهاب مري .

عند الرضع الصغار يتظاهر التهاب المري ببكاء ، هياج ، اضطراب نوم ويبدو

الرضيع جائعا" جدا" يمص ويبلع يصبح متهيجا" بشدة .

تشخيص داء الجزر المعدي المريئي :

عند البالغين تشخيص GERD يعتمد بشكل أساسي على القصة السريرية ، لكن هذا صعب عند الأطفال > ٨-١٢ سنة (١). تطورت الوسائل التشخيصية تاريخيا من التصوير الهضمي العلوي الظليل بالباريوم Barium swallow الى التصوير المعدل تحت التصوير السينمائي vedioflourosopic الى مراقبة باهاء المري ph monitoring الى التنظير الهضمي العلوي مع الدراسة النسيجية الى التصوير الومضاني للمري والمعدة scintography و أخيرا "مقايسة المعاوقة المريئية مع PH المري MII-PH (١٠) ولكن لازال الاعتماد على السريريات هو المفتاح الرئيسي في التشخيص (١٤).

التصوير الظليل بالباريوم :

تفيد هذه التقنية في تشخيص التشوهات التشريحية مثل تضيق البواب و سوء الدوران والفتق الحجابي وتضيقات المري وتتراوح حساسيتها بين ٣١-٨٦% ونوعيتها بين ٢١-٨٣% ، ولهذه التقنية سلبيات كاذبة نتيجة زمن الالتقاط القصير وايجابيات كاذبة بسبب حدوث نوبات جزر غير مرضية تقلد الحالة بعد الوجبات (١٢). ولهذا فان تقنية التصوير التقليدي الظليل بالباريوم لا تفيد في اثبات أو نفي داء الجزر المعدي المريئي بالرغم من أنها متوفرة وسهلة ورخيصة ، أما

التصوير السينمائي المعدل فيعطي فكرة عن البلع لكنه يتطلب التنسيق مع اختصاصيين في التغذية والنطق (١٥).

مراقبة باهاء PH المري :

أصبحت الفكرة التي تؤيد قياس حموضة المري ذات أهمية بالغة عندما لوحظ تزامن حدوث حرقة الفؤاد مع تسريب سوائل تبلغ درجة باهائها PH أقل من ٤ في المري عند البالغين (١٤)

أنجز ميلر Miller أول دراسة سريرية عام ١٩٦٠، ثم تطورت مراقبة باهاء المري ph المري بتطور التقنيات الحاسوبية، حيث أصبح من السهل تسجيل وتحليل و مقاطعة كم هائل من المعلومات عبر استخدام بيانات حاسوبية من أجل جمع المعلومات وتحليلها، مع أن التحليل اليدوي لا بد منه لكشف الأخطاء ومحاولة ربط الأعراض السريرية مع تغيرات الباهاء ph والقاء نظرة عامة على المخطط (١٦). كما مكنت هذه التقنية من تسجيل مدة وعدد نوبات الجزر الحامضة، حيث تحوي معظم الأجهزة المتوفرة تجارياً على حساس واحد أو اثنين يمكن ادخاله عن طريق الأنف ويكون الحساس إما زجاجياً أو من الانتيموان أو يعمل لاسلكياً بتأثير حقل شاردي بعد وضع كبسولة متصلة على مخاطية المري عبر التنظير الهضمي (١٦).

كما توفرت حساسات قطرها صغير عند الخدج .

تحضير المرضى :

توقف الأدوية المثبطة لإفراز الحمض قبل ٣-٧ أيام من الاجراء ،كما توقف الأدوية المؤثرة على حركية الجهاز الهضمي قبل ٨٤ ساعة ،وعلى المريض أن يكون صائما" بين ٣-٥ ساعات حسب عمره لتجنب الغثيان و الإقياء (١٧). كما تشرح له خطوات الاجراء إن كان عمره يسمح بذلك ،ويطلب منه التعاون بإدخال الحساس عبر البلع المتكرر بعد تطبيق مخدر موضعي على المخاطية الأنفية من دون استخدام التركيبات الجهازية لتأثيره على عملية البلع وعلى الضغوط المريئية (١٧). كما إنّه من الأفضل تجنب يوم التنظير الهضمي و أن يكون الإجراء بعد ٣ ساعات من التصوير بالباريوم ،و أن يحافظ على نظام حياة الطفل المعتاد من حيث الوضعيات ونمط التغذية ونوعها. (١٧)

وتبلغ الفترة النظامية للمراقبة ٢٤ ساعة ولكن يجب أن لا تقل مدة التسجيل عن ١٨ ساعة بفترتين ليلية ونهارية ، باعتبار أن ٧٠% من مرضى الجزر المعدي المريئي لديهم جزر ليلي فقط حسب إحدى الدراسات (١٠). ولقد أثبتت بعض الدراسات أن اليقظة وتناول الوجبات والفعالية الفيزيائية عوامل مثيرة للتعرض المريئي للحمض نهارا" أكثر من الليل (١٨).

تعرف نوبة الجزر المعدي المريئي اعتمادا" على مراقبة PH المري بأنها انخفاض في PH المري لأقل من ٤ ولمدة ١٥ ثانية وبفترة كمون لا تقل عن ٣٠ ثانية بين النوبة والأخرى إذا كان معدل القياس ١٥ مرة في الدقيقة علما" أن PH المري

الطبيعي يتراوح بين ٥-٧ (١٤). وإن أهم المعايير التي يعتمد عليها لتقييم نتائج مراقبة PH المري هي : عدد نوب الجزر الكلي و عدد النوب التي تزيد مدتها عن ٥ دقائق ومدة أطول نوبة جزر معدي مريئي ومشعر الجزر (النسبة المئوية للفترة التي يكون فيها PH المري أقل من ٤ من الزمن الكلي للمراقبة) والذي كثيرا ما يعتمد عليه في معظم الدراسات البحثية والتشخيصية ، حيث تبلغ القيم الطبيعية $\geq 12\%$ عند الرضع من ٠-١٢ شهرا" و $\geq 6\%$ في بقية الأعمار (١٤, ١٠, ٢٣). يمكن من خلال PH المري تقييم فعالية المعالجة بمتبظات إفراز الحمض وتقدير كفايتها مثل العلاج بمتبظات مضخة البروتون PPI، لا يمكن التقاط الجزر المريئي غير الحامضي مثل الحالة ما بعد الوجبات عند الرضع ،حيث حدثت أعراض شديدة واختلاطات عديدة مثل ALTE وذات الرئة الاستنشاقية ونوب السعال عند مرضى كانت نتيجة مراقبة PH المري لمدة ٢٤ ساعة لديهم طبيعية . (١٤) ولدى دراسة مجموعة من المرضى المصابين بالتهاب المري كانت حساسية PH المري ٨٨% وكانت حساسية الومضان ٣٦%، وحساسية التنظير الهضمي ٦٤% كما ان الجزر غير الحامضي والذي قد يحوي صفراء وخاصة بعد الوجبات يعطي نتيجة PH طبيعي (١٠).

يتطلب تسجيل نوبة جزر معدي مريئي انخفاض درجة الحموضة حول الحساس لأقل من ٤ ، بينما تهمل النوب التي تتراوح حموضة السوائل المقلوسة فيها بين ٤-٧ أو أكثر من ٧ (٢٧-٢٨) . وهذا ما يشكل أزمة تشخيصية عند الرضع الذين

يتناولون الحليب بشكل متكرر حيث تتمدد محتويات المعدة بشكل متقارب ، مما يجعل حموضة السوائل المقلوسة في معظم الحالات أعلى من ٤ وهذا ما أضعف القيمة التشخيصية لتقنية مراقبة PH عند الرضع (٢٧٠٢٨).

تم تطوير تقنية مقايضة المعاوقة المريئية متعددة الأقفنية MII والتي تسمح بمقايضة المعاوقة المريئية الكهربائية من اللعة بين كل نقطتين موصولتين عبر مسرى خلال عبور جريان ما ، والتي تعبر عن المعدل بين الكمون والجريان حيث تنخفض المعاوقة بوجود سوائل ناقليتها جيدة ضمن المري (سوائل مقلوسة مالحة) وترتفع المعاوقة بجريان وسط يحوي نسبة قليلة من النواقل (هواء مثلاً) ويمكن تمييز اتجاه الجريان عبر ملاحظة تتابعه عبر الأقفنية نازل (بلع) أو راجع (جزر) (٢٨-٢٩).

إن المراقبة المتواقتة لكل من المعاوقة المريئية والحموضة المريئية PH تمكن من التقاط أي جريان عبر المري (٢٩) .وتساعد هذه التقنية على تصنيف الجزر المعدي المريئي إلى حامضي وحامضي ضعيف وقلوي ضعيف ، كما تمكن هذه التقنية من تحديد المستوى الذي تصل إليه نوبات الجزر (٢٩).

التنظير الهضمي :

يسمح التنظير الهضمي بالرؤية العيانية والدراسة النسيجية لمخاطية المري ، مع أن المنظر العياني الطبيعي لا ينفي التهاب المري النسيجي ولا بد من أخذ الخزعة في

كل حالة تنظير تشخيصي (١٤) كما ان الموجودات التنظيرية المريئية الناتجة عن الجزر المعدي المريئي لا تفيد في التشخيص فقط بل تكشف الاختلاطات المزمنة مثل (التهاب المري – تضيق المري- مري باريت) كما يمكن أخذ خزعات متعددة من المري لتأكيد التشخيص (١٩-٢٠). ولكن يبقى التنظير الهضمي مع الدراسة النسيجية القول الفصل في تشخيص درجة الالتهاب واختلاطاته ومتابعة المعالجة (٢٤). يوجد أكثر من تصنيف للالتهاب المري المشاهد بالتنظير منها تصنيف

: Hetzel Dent

- درجة 0: لا تغيرات بالمخاطية .
- درجة 1: احمرار ،فرط توعية ،أو هشاشية بالمخاطية دون تقرحات عيانية .
- درجة 2: تقرحات سطحية تشمل أقل من ١٠% من سطح الـ ٥ سم البعيدة من البشرة الشائكة .
- درجة 3: تقرحات أو قرحات تشمل ١٠-٥٠% من الـ ٥ سم البعيدة من البشرة الشائكة .
- درجة 4: قرحات عميقة في أي مكان من المري أو تقرحات متمادية تشمل أكثر من ٥٠% من الـ ٥ سم الأخيرة من البشرة الشائكة .

الدراسة الومضانية في تشخيص داء الجزر المعدي المريئي :

تقنية ومضان الجزر المعدي المريئي Gastro Esophageal Scintigraphy، أو ما

يعرف Milk scan، وهي الدراسة بالنظائر المشعة التي تهدف لالتقاط الجزر المعدي

المريئي والاستنشاق الرئوي الناتج عنه (٢٦). حيث يمزج الحليب أو اغذية أخرى يمكن ان

يتناولها الطفل مع التكنسيوم 99m Technitium الذي هو مادة غروانية كبريتية ، ثم يدخل

إلى المعدة عبر الإرضاع أو أنبوب معدي أو عبر التفميم المعدي ويفضل التكنسيوم 99كونه

لا يمتص من الجهاز الهضمي أو البشرة التنفسية ويحافظ على ثباته في الوسط المعدي

الحامضي ويلتقط بسهولة كما يطرح من دون عقابيل (٥٧).

ويتم تطبيق التدابير التالية (٢٥-١٠):

- صيام الطفل ٤ ساعات على الأقل .
- يجرى بعد يومين من التصوير بالباريوم.
- يفضل استخدام ثياب خارجية كتيمة يتم تبديلها عند بدء التصوير ،كما تستخدم أوعية بلاستيكية لاحتواء المواد المقاءة أو المقلوسة .
- يتم الإرضاع بالزجاجة عند الرضع للحليب الموسوم بإعطائهم ثلث إلى نصف كمية الرضعة المعتادة .
- يعطى الطفل بعدها وجبة حليب غير موسوم لتنظيف البلعوم والمري من البقايا الموسومة.
- تلتقط الصور عبر كاميرا أمامية بمعظم المراكز .

- تؤخذ الصور بوضعية الاستلقاء supine لأنها أكثر حساسية من وضعية الكعب .

- تؤخذ الصور الحركية في البداية ثم تؤخذ الصور الثابتة لاحقاً.

- يبقى أخذ الصور المتأخرة بعد ١٨-٢٤ ساعة اختيارياً.

الومضان يمكن أن يظهر الاستنشاق الرئوي مع أعراض رئوية معدة

وPHمصري طبيعى وهذا ما يقترح حساسية تفوق مراقبة PH المري (٤).

وخلصت إحدى الدراسات إلى أن الومضان المريئي المعدي مع تقنية

التصوير المتأخر Gastroesophageal Scintigraphy with

GEOS Overnight Scan كشف أن ٨٢% من حالات داء الجزر

المعدي المريئي كان لديهم استنشاق رئوي بنتيجة التصوير المتأخر (٣١) .

كما وجدت دراسة أخرى أن الاستنشاق الرئوي حدث في ٥٠% من

المرضى الذين كان لديهم أعراضاً تنفسية غير مفسرة، في الوقت الذي

كانت فيه مراقبة PH المري سلبية في ثلثي الحالات ، وخلصت ذات الدراسة

إلى أن التصوير المريئي المعدي الومضاني المتأخر GEOS يجب إجراؤه

في كل حالات الأعراض التنفسية التي يمكن أن تعزى لداء الجزر المعدي

المريئي وخاصة مع وجود نتيجة سلبية لمراقبة PH المري أو سلبية التنظير

الهضمي العلوي (٣٢).

العلاج التجريبي :Empiric Trial of therapy

استخدمت هذه الطريقة على نطاق واسع عند البالغين ، حيث طبق الأوميبرازول وكذلك مضادات الهستامين والأدوية المؤثرة على حركية المري Prokinetic لدى مرضى بالغين كان لديهم سعال مزمن أو حرقة الفؤاد أو ألم صدري غير قلبي أو عسرة بلع (١٠) ويمكن تطبيق هذه الطريقة عند الأطفال الذين لديهم أعراض تعزى للجزر المعدي المريئي (١٠) و لكن لا يوجد دليل يؤكد أن العلاج التخبري هو اختبار تشخيصي عند الرضع وصغار الأطفال (٣٣).

المعالجة :

العلاج غير الدوائي و غير الجراحي (١):

المقاربة الأولى يجب أن تتضمن المتابعة الدقيقة للإطعام والتعامل مع الطفل خلال وبعد الطعام

. معظم الرضع إما أن يتم إطعامهم بشكل زائد أو بطريقة غير مناسبة .

البيانات من ١٠ دراسات تجريبية معشاة حول المعالجات غير الدوائية وغير

الجراحية أظهرت أن مثل هذه العلاجات أنقصت القلس (regurgitation)

لكنها لم تغير الجزر الحامضي (١).

تغيير نمط الحياة :

تنقيف الأهل ، التوجيه والدعم مطلوب وعادة كافي لتدبير قلس الرضيع

(infant regurgitation) (١).

تبديل الوضعة :

رغم الجاذبية فإن وضعية الجلوس تؤدي لنوب جزر أطول أو أكثر من وضعية الكب مع رفع الرأس ٣٠ درجة سواء " كان الطفل نائم أم مستيقظ (١).

الاستلقاء على الظهر (supine) والاستلقاء على الجانب الأيمن يترافق مع أعلى معدل للقلس. وضعية الكب (prone) تترافق مع معدل أقل للقلس، وضعية الكب مع عكس تراندلبرغ (prone anti Trandelenburg) تترافق مع أقل نسبة وقوع للقلس المعدي المريئي. (١)

كل الدراسات أظهرت نقص هام بالقلس الحامضي عند وضعية الاستلقاء البطني flat prone مقارنة مع الاستلقاء الظهر flat supine. (١) لكن النوم على البطن يترافق مع ازدياد خطورة الموت المفاجئ عند الرضيع. وقد خلصت دراسة Van Wijk إلى أن التأثيرات الأفضل كانت بالاضطجاع على الجانب الأيمن في الساعة الأولى بعد الوجبة ثم يتم وضع الطفل على الجانب الأيسر بعد ساعة ويبدو أن هذا يحفز الإفراغ المعدي وينقص القلس السائل في المرحلة المتأخرة ما بعد الوجبة . وهناك دراسة على سرير العناية بالطفل المضاد للقلس تقترح أن السرير الذي يضع الرضيع باستلقاء مع ارتفاع زاوية ٤٠ درجة ينقص القلس والجزر الحامضي والمقاس بمراقبة PH المري وينقص الأعراض المرافقة للقلس. (١)

تبديل نظام الحمية :

الحليب المكثف مسبقاً" ينقص القلس المرئي (visual regurgitation) ولا ينقص الجزر الحامضي (acid reflux) ولكن البيانات من ثلاث دراسات مستقلة تقترح بأن القلس الحامضي ينقص مع الحليب المكثف بنشاء الذرة (corn-starch) حيث أنه يحقّز إفراغ المعدة ، نشاء الرز قد يزيد القلس الحامضي، لكن الحليب المكثف سابقاً" أفضل من تكثيفه في المنزل لأن القيمة الغذائية والأوزمولية يتم أخذها بعين الاعتبار في الحليب المكثف مسبقاً". (١)

الحساسية لبروتين حليب البقر قد تكون سبباً" للقلس والجزر والإقياء وعادة" تترافق مع سلوك متهيج ، وعند أولئك الأطفال الحليب المحلّمه بشدة (extensive hydrolysed formula) مطلوب ، ولكن تحسن الأعراض باستخدام هذا الحليب لا يثبت التشخيص (تحسس لبروتين حليب البقر) لأن هذا النوع من الحليب يترافق مع إفراغ سريع للمعدة .. وهناك دراسات على الحليب المكثف جزئياً" والمحلّمه بشدة (theckend partial and extensive hydrolysed).(١)

وبالنظر للأمان والفعالية فإن تكثيف الحليب والحليب المضاد للقلس يبقى خط أول مقبول لتخفيف القلس (regurgitation).ولكن فعاليتها في علاج داء الجزر المعدي المريئي GERD تبقى مثار جدل وبالرغم من أن تأثيرها

تجمالي لكنها تساهم في طمأنة الأهل وتحسين نوعية الحياة للأهل والرضيع
(١).

وفيما يلي التوصيات المتعلقة بتغيير نمط الحياة لمنع داء الجزر المعدي
المرئي عند الأطفال (ESPGHAN May 2013) (٣٥)

- الوضعية: رفع رأس السرير ٣٠ درجة .
- النوم على الجانب الأيسر للمراهقين
- النوم على البطن بعمر أكبر من سنة
- الإطعام المتكرر بكميات أقل .
- مساعدة الطفل على التجشؤ بشكل مناسب ووضعية الانتصاب لمدة ٣٠ دقيقة بعد الإرضاع.
- إيقاف الطعام والشراب لمدة ساعة قبل النوم .
- تجنب الأطعمة المعروفة بتسبب GERD مثل البهارات ، الشوكولا ، الكافئين ، النعناع.
- تجنب التدخين المباشر عند المراهقين والسلبي عند الرضع .
- إنقاص الوزن عند كبار الأطفال والمراهقين .

العلاج الدوائي : (١)

Prokinetics الأدوية المؤثرة على حركية المري :

وتتضمن Metclopamide ,Domperidone ,Cisapride ,Erythromycine

(١) Metclopamide

الأدلة التي تدعم فعالية Metclopamide محصورة بالدراسات التي راقبت الإعطاء الوريدي ،التطبيق عند الرضع محدود بسبب التأثيرات الجانبية التي تحدث في ٢٠% من المرضى ومنها التأثيرات العصبية المركزية ، التأثيرات الغدية ، الهياج وهو أشيع تأثير جانبي مذكور .

يوجد تأثيرات جانبية أخرى مثل نعاس ، إقياء ، توقف تنفس ، تشدي ، در حليب و تحريض torsade de points.

: Domperidone

مراجعة الدراسات الحديثة عن Domperidone تظهر ٤ دراسات تجريبية معشاة فقط وهذا لايشكل دليل قوي لفعالية Domperidone عند الأطفال ، إضافة لأن معظم الدراسات أجريت عند كبار الأطفال أو باستخدام دواء اخر مضاد للجزر .ظهر تحسن عند ٤٩% من المرضى بعد ٤ أسابيع من العلاج

بالMetclopamide مقارنة مع ٢٩% بعد ٤ أسابيع من استخدام

(١) Domperidone

وحسب دليل الممارسة السريرية NASPGHAN /ESPGHAN لا يوجد دليل كافي ومقنع لاستخدام الأدوية المؤثرة على حركية المري (Domperidone

(Erythromycin, Metoclopramide) في علاج GERD عند الأطفال حيث

تتجاوز التأثيرات الجانبية المنفعة المرجوة منهم (٣٧).

Erythromycin (٦,٢٢):

يملك فعالية مضادة للدوبامين تحسّن الإفراغ المعدي من دون تأثير على أعراض

الجزر المعدي المريئي عندما يعطى وريدياً، ولايستخدم كعلاج لداء الجزر

المعدي المريئي حالياً".

Cisapride:

تطبيقه مقتصر على التجارب السريرية (٦,٢٢).

مضادات الحموضة (antacid) (alginate):

وتتضمن أملاح الكربونات والبيكربونات مثل بيكربونات الصوديوم، كربونات

المغنزيوم والكالسيوم ومركبات قلوية مثل هيدروكسيد الألمنيوم والمغنزيوم

(٦,٢٢) هذه الأدوية تسبب تخفيف سريع للأعراض بسرعة لكنها لا تؤثر على آلية

داء الجزر المعدي المريئي (٢٢). والعلاج طويل الأمد قد يسبب سمية بارتفاع

الألمنيوم: سمية عصبية، نقص تمعدن عظام، خرع، فقر دم كبير الكريات . و

متلازمة القلاء الحليبي (فرط كلس - قلاء - قصور كلوي) الناتجة عن الاستخدام

المديد لجرعات عالية من كربونات الكالسيوم، وبسبب هذه التأثيرات الجانبية

وبسبب شيوع استخدام مثبطات الحمض فقد قل استخدام هذه الأدوية، ويجب

استخدامها بحذر شديد عند الرضع وصغار الأطفال ، وعدم استخدامها لفترات طويلة الأمد . (٦,٢٢) علما " أن تأثيرها الأقوى عندما تعطى بعد الوجبة . (١)

عوامل حماية المخاطية Mucosal Protectors:

Sucralfate عامل حماية هو عبارة عن ملح ألمنيوم sucrose octasulfate

يتحول بال PH الحامضي لمادة بيضاء تشبه مادة لاصقة (Paste like) تلتصق بشكل خاص بالقرحات أو التقرحات عن طريق الانجذاب الالكتروني بين جزيئات السكريات المشحونة سلبيا" والمخاطية الملتهبة وهكذا فهو يعمل كحامي للمخاطية من خلال إبطاء انتشار الحمض ، الببسين ، الأملاح الصفراوية . وهو يثبّت بشكل مباشر ارتباط الببسين ببروتين القرحة ومن تأثيراته الأخرى المفيدة زيادة إنتاج المخاط والبيكربونات وتحفيز تجدد الخلايا البشرية . (١). الدراسة المقارنة المعشاة الوحيدة عند الأطفال أظهرت فعالية مماثلة للسيميتيدين بمعالجة التهاب المري ، له تأثيرات جانبية منها : إمساك ، تعرض مرضى القصور الكلوي لسمية الألمنيوم ، وشوهد تراكم الألمنيوم عند الأطفال المرضى بشدة مع قصور كلوي حاد البيانات المتوفرة حتى الآن غير كافية لتحديد سلامته عند الأطفال. (١)

وحسب دليل الممارسة السريرية NASPGHAN/ESPGHAN لا يوصى بالعلاج طويل

الأمد بال Sucralfate أو ال Alginates لأن العلاج بال PPIs أو H2RAs يعتبر أكثر

فعالية . (٣٧)

حاصرات مستقبلات الهستامين ومثبطات مضخة البروتون , PPIs

: H2RAs

بما أن التهاب المري يتطور كنتيجة للتعرض المستمر للحمض فإن المعالجة البدئية ل GERD تتوجه لإنقاص إنتاج الحمض في السبيل الهضمي العلوي والخيارات الدوائية الحالية تتضمن PPIs ,H2RAs. (٣٧,٣٨)

حاصرات مستقبلات الهستامين H2RAs تنقص المفرزات المعدية الحامضية عبر تثبيط مستقبلات الهستامين H2 في الخلايا الجدارية المعدية (٢٢)، تخفف الأعراض وتعزز شفاء المخاطية ولكن الاستخدام المديد لها قد يسبب تحمل دوائي (٣٧,٣٨)، ولكن تأثيراتها لا تصل لمستوى تأثيرات مثبطات مضخة البروتون PPIs ، إضافة لتأثيراتها الجانبية: صداع ، هيجية ، أذية كبدية ، وتثدي خاصة بالجرعات العالية (٢٢).

مثبطات مضخة البروتون PPIs :

PPIs تفوق H2RAs في تخفيف الأعراض وشفاء المري وبدون تحمل دوائي ، وقد تم الموافقة على عدة أدوية من PPIs من قبل FDA عند الطفل بعمر سنة و أكبر وتتضمن omeprazole , lansoprazole , esomeprazole لكن استخدام PPIs بعمر أقل من سنة لا زال موضع جدل (٣٧-٣٨) ، وفي آذار عام ٢٠١٣ وافقت FDA على استخدام ٥-١٠ مغ من مستحضرات Rabeprazole

(التي تحوي حبيبات التحرر المديد) لعلاج GERD عند الأطفال ١-١١ سنة ولمدة ١٢ أسبوع (٣٧).

تثبط هذه الأدوية إفراز الحمض عبر تثبيط مضخة البروتون (Na-K ATPase) ، وهي فعالة في تثبيط الإفراز الحامضي بعد الوجبات وفي إبقاء حموضة المعدة أعلى من ٤ ولفترة طويلة ، تعطى مرة واحدة قبل الإفطار ويستمر تأثيرها المثبط لإفراز الحمض ٤ أيام . (٢٢)

لم يرخص استخدام هذا النوع من الأدوية تحت عمر السنة على الرغم من ازدياد استخدامها في هذا العمر . (٢٢)

معظم الدراسات أثبتت نجاح PPIs في علاج GERD عند الأطفال من خلال شفاء التهاب المري وثبت سلامته عند الطفل فوق عمر السنة ، (١) ، وبالنسبة لدليل الممارسة السريرية NASPGHAN /ESPGHAN توصي باستخدام PPIs عند الأطفال فوق عمر السنة الذين يشكون من حرقة خلف القص لمدة ٤ أسابيع إضافة لتبديل نمط الحياة ، فإذا زالت الأعراض نستمر بالعلاج ٣ أشهر وإذا استمرت الأعراض مع العلاج أو نكست بحال الطفل إلى أخصائي أمراض هضمية عند الأطفال . (١)

تقسم التأثيرات الجانبية ل PPIs إلى أربع مجموعات (١):

• ذاتية: صداع ، غثيان ، إسهال ، إمساك والحل هنا إما إنقاص الجرعة أو

تبديل الدواء إلى دواء آخر من زمرة PPIs .

• تداخلات دوائية .

• فرط غاسترين الدم : يحدث فرط تصنع في الخلايا الجدارية و أحيانا"

بوليبات غدية في قاع المعدة بسبب تثبيط إفراز حمض المعدة وفرط

غاسترين الدم (يحدث في ٧٣% من الأطفال المعالجين ب PPIs وليس له

علاقة بالجرعة ، نمط الدواء ،مدة أو تواتر الإعطاء .

• نقص حمض كلور الماء وهذا يسبب تبدل في فلورا السبيل الهضمي وفرط

نمو جرثومي وبالتالي زيادة أخماج السبيل التنفسي والهضمي .

الدراسات التجريبية المختلفة تفاوتت نتائجها بين غياب التأثيرات الجانبية إلى

تأثيرات نادرة ولكن شديدة تتضمن التهاب الكولون النخري عند الرضع وأخماج

السبيل التنفسي السفلي ، الرئة المكتسبة بالمجتمع ، بوليبات معدة و التهاب المعدة

والأمعاء الحاد عند الأطفال .(٣٩)

معظم الدراسات التي أجريت عند الرضع استخدمت اللانسوبرازول .

Lansoprazole : يتواجد على شكل كبسولة بطيئة التحرر ١٥-٣٠ مع ، وأمبولات

حقن ٣٠ مغ ومعلق فموي تركيزه ٣ مغ/مل ، وأقراص tab .يعطى مرة واحدة

يوميًا" قبل الطعام ،التأثيرات الجانبية تتضمن :عدم ارتياح هضمي ، صداع ، تعب

، طفح ، التهاب كولون مجهري ،ينتج بإسهال مائي .قد ينقص امتصاص

ايتراكونازول- كيتوكونازول ، أملاح الحديد ، الأمبيسيللين ، وقد يزيد تأثير الوارفارين ، يزيد تصفية التيوفيللين ، ويجب إنقاص الجرعة في القصور الكبدي، كل الجرعة تعطى قبل الوجبة ويجب إعطاؤها قبل السكرافات ب ٢/١ ساعة على الأقل ، يجب عدم مضغ أو تحطيم الحبيبات ولكن يمكن فتح الكبسولة capsule ويمكن مزج الحبيبات في وسط حامضي (مع العصير مثلاً) (٤٠)

العلاج الجراحي :

كما عند البالغين يجب اعتبار الجراحة آخر خط بالعلاج وتستطب فقط عند الأطفال الذين لا يتحملون العلاج الدوائي لفترات طويلة بسبب اختلاطات مهددة للحياة أو إذا كان العلاج الدوائي غير فعال (٣٧). أو عند حصول اختلاطات محددة مثل (تضييق مري ، استنشاق ، إصابة طرق هوائية ، مري باريت). (١)

المعيار الذهبي للعلاج الجراحي لداء الجزر المعدي المريئي عند الأطفال هو طي قاع المعدة بالجراحة التنظيرية (laproscopic Nissen fundoplication) (٣٧)

الدراسة العملية

أولاً- مسوغات البحث:

الجزر المعدي المريئي هو الاضطراب المريئي الأشيع عند الأطفال بكل الأعمار ،

مع ذروة بعمر الـ ٤ أشهر .(٢)

٦٠-٧٠% من الرضع يعانون من الجزر المعدي المريئي بعمر ٣-٤ أشهر .

الإنذار عند الرضع جيد جداً" وتشفى معظم الحالات بعمر ٢٤ شهر و بأعمار أكبر

تميل الأعراض للإزمان ، لكن الشفاء التام لا يحدث بأكثر من نصف الحالات .
(٢)

رغم أن الجزر المعدي المريئي تتراجع أعراضه عفويا" بعمر ١٢-٢٤ شهر ،
هناك حالات تحتاج إلى معالجة دوائية .وتحتاج إلى علاج جراحي أحيانا".(١)
مضادات الحموضة(antacids): شائعة الاستعمال :تسبب تخفيف سريع وعابر
للأعراض ، مثبطات مضخة البروتون PPIs لديها أقوى تأثير مضاد للحموضة
بتثبيط مضخة هيدروجين / بوتاسيوم ATPase التي تفرز الحمض المعدي. تفضل
مثبطات مضخة البروتون على H2RAs في معالجة التهاب المري الشديد والمتفرح
(١).

استخدام PPIs فعال في تخفيف أعراض داء الجزر المعدي المريئي عند البالغين
لكن فائدتها في تخفيف السلوك المرافق ل GERD عند الرضع لا زال غير معروف

ثانيا"- أهداف البحث:

١-دراسة دور اللانسوبرازول في علاج داء الجزر المعدي المريئي

٢-وضع خطة لعلاج داء الجزر المعدي المريئي

ثالثا"- مكان وزمان الدراسة :

مشفى الأطفال الجامعي في الفترة الواقعة بين ٢٠١٣/٧/١٥ و ٢٠١٤/٧/١٥

رابعاً"- مجموعة الدراسة :

المرضى المقبولين في مشفى الأطفال بين ٢٠١٣/٧/١٥ و ٢٠١٤/٧/١٥ بأعمار تتراوح بين عمر ٢٨ يوم وحتى عمر ١٣ سنة ، والمشخص لديهم داء الجزر المعدي المريئي GERD_ وتم الاعتماد بالتشخيص على الأعراض السريرية التي تتماشى مع داء الجزر المعدي المريئي مع إيجابية واحد على الأقل من الفحوص التالية :

- صورة ظلية للمري والمعدة تتماشى مع القلس وتنفي وجود تشوهات تشريحية أو عيب في إفراغ المعدة .
 - مراقبة PH المري لمدة ٢٤ ساعة تتماشى مع جزر معدي مريئي .
 - وجود التهاب مري هضمي إما بالرؤية العيانية بالتنظير الهضمي العلوي ، أو بالتحليل النسجي لخزعة نهاية المري .
- والذين استمرت الأعراض لديهم بعد أسبوع من العلاج اللادوائي .

خامساً"- تصميم وطريقة الدراسة :

دراسة مستقبلية تجريبية معشاة

أجريت الدراسة على المرضى المقبولين في مشفى الأطفال بين ٢٠١٣/٧/١٥ و ٢٠١٤/٧/١٥ والمشخص لديهم داء الجزر المعدي المريئي GERD (كما ذكر سابقاً) وكان عددهم ٢٤ مريض :

تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين مجموعة :

المجموعة الأولى (وشملت ١١ مريض)

توضع على علاج :-توصيات غذائية (وجبات مكثفة-الحليب المكثف مسبقاً" - ، قليلة الكمية مع زيادة عدد الوجبات)

-توصيات تتعلق بالوضعية .(وضعية نصف جلوس)

-علاج دوائي بال Domperidone

المجموعة الثانية: (وشملت ١٣ مريض)

توضع على العلاج السابق بالإضافة إلى لانسوبرازول ١ مغ /كغ/اليوم.

يتم تقييم الاستجابة بعد أسبوع وبعد ٤ أسابيع وتقدر استجابة الطفل على العلاج من خلال تحسن الأعراض (بنسبة ٥٠% على الأقل) و كسب الوزن .

سادساً- وسائل الدراسة :

اعتمدنا على تجهيزات مشفى الأطفال (تنظير هضمي ، PHمصري ،قسم الأشعة)

مع متابعة المرضى بشكل دقيق.

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

مشفى الأطفال

استمارة مريض جزر معدي مريئي

اسم الطفل :
اسم الأم :

رقم الإضبارة :
اسم الأب:

الوزن :
الطول:
العمر:

الأعراض:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ☐ إقياء : | ☐ نوب زرقة : |
| ☐ عسرة بلع : | ☐ ذات رئة متكررة: |
| ☐ قلس: | ☐ بكاء وهياج : |
| ☐ سعال مزمن : | ☐ فشل نمو: |
| ☐ شردقة متكررة : | ☐ وزير : |
| ☐ حرقة الفؤاد: | ☐ ألم شرسوفي: |

وسائل التشخيص :

صورة مري ومعدة ظليلة: يوجد قلس:

يوجد فتق حجابي :

قياس حموضة المري:

ومضان المري بالتكنسيوم المشع :

تنظير هضمي علوي : وجود فتق حجابي :

يوجد علامات التهاب مري:

خزعة المري :

استجابة الطفل للعلاج :

تراجع الأعراض :
كسب وزن :

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة ببحث:

دور اللانسو برازول في علاج الجزر المعدي المريئي .

أنا الدكتورة: هبه الشديدي طالب الدراسات العليا ماجستير في اختصاص الأمراض الهضمية عند الأطفال في كلية الطب – جامعة دمشق ،أنفذ هذا البحث الذي يهدف ل:

دراسة دور اللانسوبرازول عند مرضى الجزر المعدي المريئي:

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث ،علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ،وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها ،كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) ، كذلك أتعهد بعدم اجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد .

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض /الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي ،كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ،وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة .وعليه المشاركة ليست الزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولك حق الانسحاب متى شئت ،فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .

الموافقة على المشاركة :

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك ،وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ،كما و أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع :

الرقم المتسلسل للمشارك :

التوقيع

التاريخ : / /

ملاحظة :بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة ،تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور أحد الأهل.

تحليل النتائج والمعطيات:

انطبقت معايير الدراسة على ٢٤ طفل تراوحت أعمارهم بين شهر ونصف و سنتين

١١ مريض ضمن المجموعة الأولى

١٣ مريض ضمن المجموعة الثانية

وكانت النتائج كالتالي :

المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	العدد الكلي	
١١	١٣	٢٤	عدد المرضى
٧	٨	١٥	عدد المرضى الذين استجابوا للعلاج
٤	٥	٩	عدد المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج
٦٤%	٦٢%		نسبة الاستجابة

ومنه نجد أن نسبة الاستجابة في المجموعة الأولى التي لم تتلقى العلاج

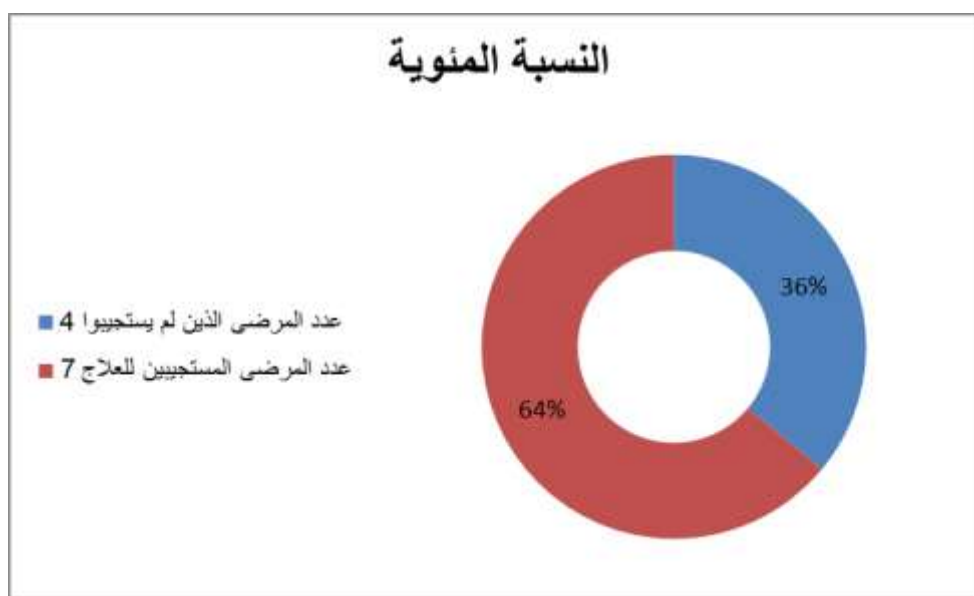
باللانسوبرازول أعلى ولكن بشكل طفيف ، وليس ذو قيمة إحصائية .

علما" أنه تم مراقبة المرضى لمدة ٤ أسابيع مع تقييم النتائج بعد أسبوع وبعد ٤

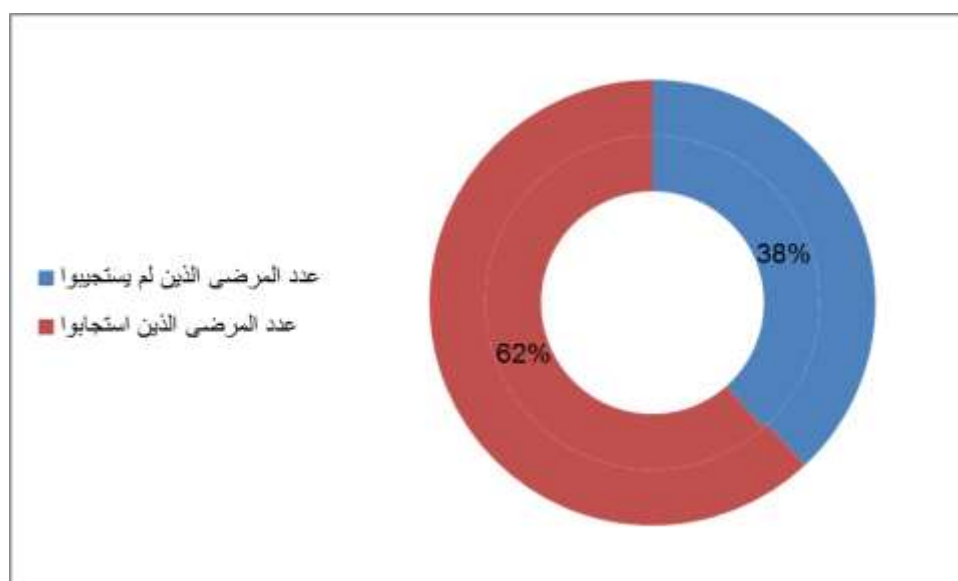
أسابيع والنتائج متطابقة أي المرضى الذين استجابوا بعد أسبوع استمروا بالاستجابة

والتحسن بعد ٤ أسابيع ، والمريض الذي لم يستجيب للعلاج بعد أسبوع لم يستجيب بعد ٤ أسابيع .

المجموعة الأولى : (التي لم تتلقى لانسوبرازول)

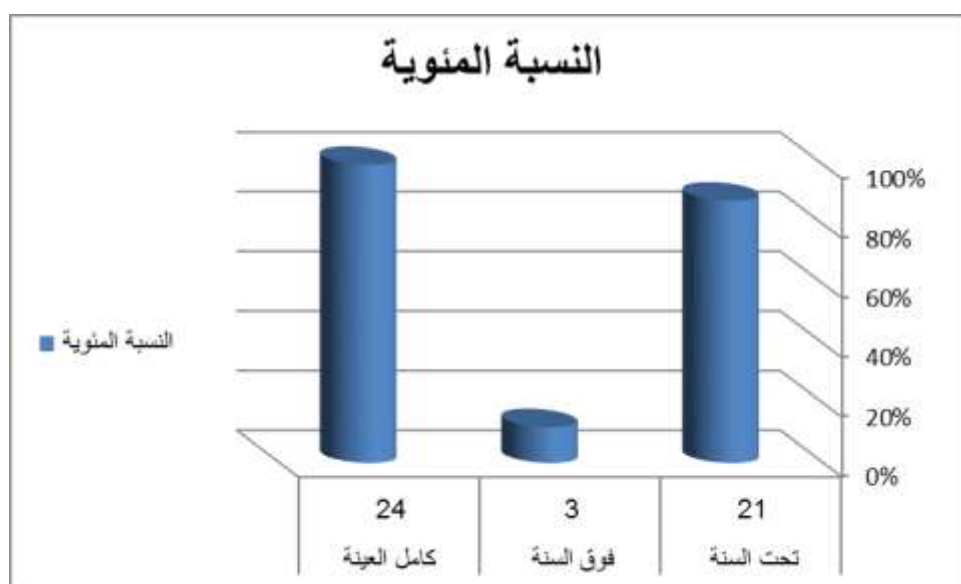


المجموعة الثانية : (التي تلقت علاج بالانسوبرازول)



دراسة توزيع المرضى حسب العمر:

النسبة المئوية	العدد	
٨٨%	٢١	تحت عمر السنة
١٢%	٣	فوق عمر السنة
١٠٠%	٢٤	العدد الكلي



النسبة الأكبر من مرضى الدراسة كانت تحت عمر السنة .

وبتقسيم المرضى إلى قسمين في كل مجموعة (رضع – فوق عمر السنة) كانت

النتائج كالتالي :

المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
تحت عمر السنة	فوق عمر السنة	تحت عمر السنة	فوق عمر السنة
٩	٢	١٢	١
عدد المرضى			
٦	١	٧	١
عدد المرضى الذين استجابوا للعلاج			
٣	١	٥	٠
عدد المرضى الذين لم يستجيبوا			
٦٧%	٥٠%	٥٨%	١٠٠%
نسبة الاستجابة			

فوق عمر السنة ثلاث مرضى ٢ لم يتلقوا العلاج بالانوسوبرازول (مريض واحد

منهم استجاب للعلاج) ومريض كان ضمن المجموعة الثانية (تلقى العلاج

بالانوسوبرازول) واستجاب للعلاج.

مجموع المرضى تحت عمر السنة كان ٢١ مريض :

٩ بالمجموعة الأولى

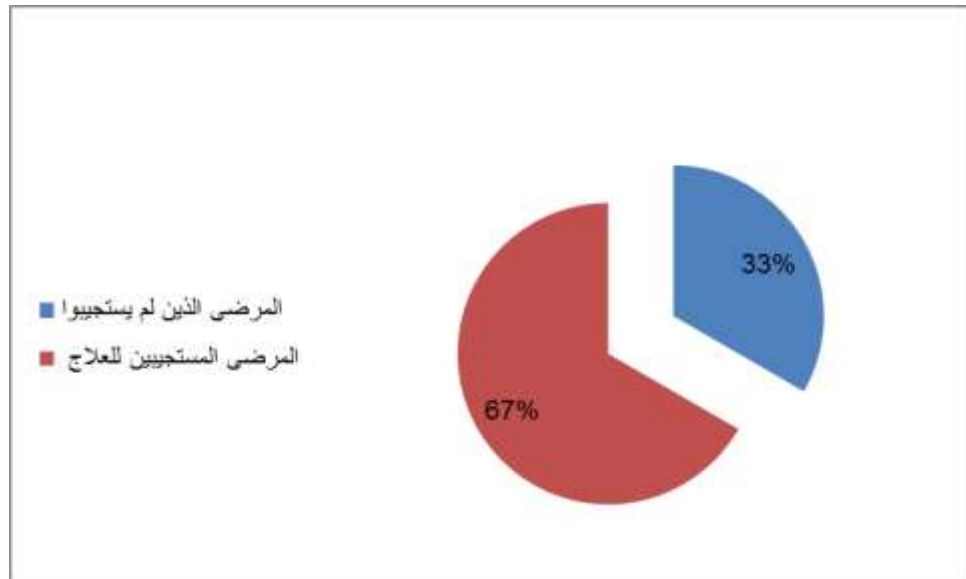
١٢ بالمجموعة الثانية

وكانت النتائج كالتالي :

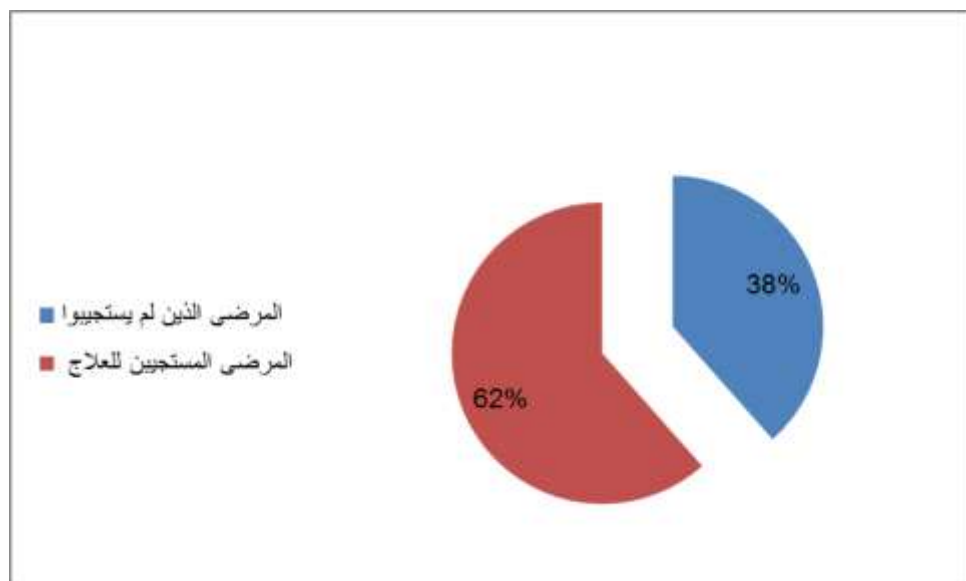
المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	
٩	١٢	عدد المرضى
٦	٧	عدد المرضى الذين استجابوا للعلاج
٣	٥	عدد المرضى الذين لم يستجيبوا
٦٧%	٥٨%	نسبة الاستجابة

نلاحظ أن الاستجابة تحت عمر السنة كانت في المجموعة الأولى أعلى

الاستجابة في المجموعة الأولى تحت عمر السنة :



الاستجابة في المجموعة الثانية تحت عمر السنة :



وبهذا نجد أن اللانسوبرازول ليس له تأثير مفيد في علاج داء الجزر المعدي المريئي تحت عمر السنة .

دراسة توزيع المرضى حسب الجنس:

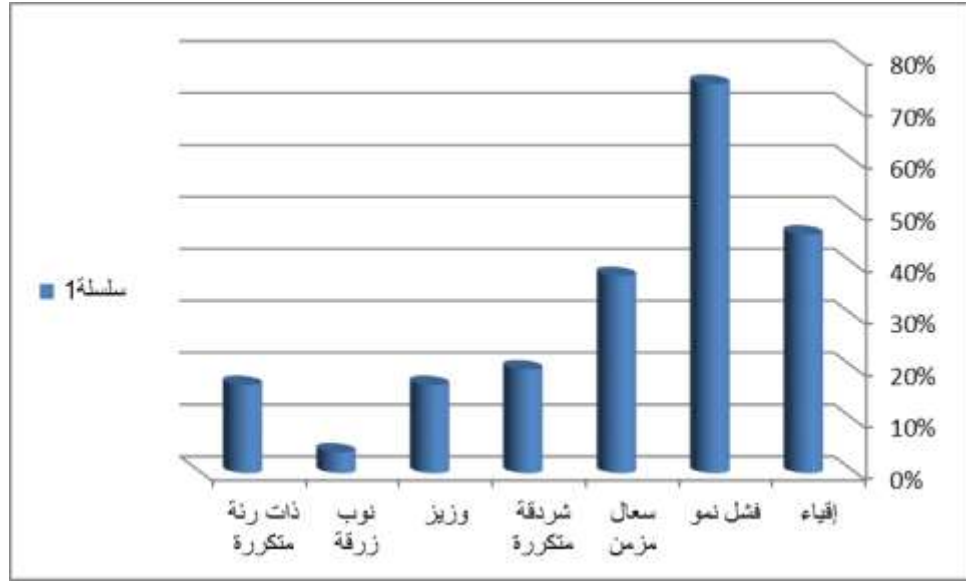
النسبة المئوية	العدد	
٥٠%	١٢	إناث
٥٠%	١٢	ذكور
١٠٠%	٢٤	كامل العينة



نسبة إصابة الإناث والذكور بداء الجزر المعدي المريئي متساوية تماما" وهذا يتوافق مع النسب العالمية .

دراسة انتشار الأعراض :

ذات رنة متكررة	نوب زرقة	وزيز	شردقة متكررة	سعال مزمن	فشل نمو	إقياء	
٤	١	٤	٥	٩	١٨	١١	عدد المرضى
١٧%	٤%	١٧%	٢٠%	٣٨%	٧٥%	٤٦%	النسبة المئوية



العرض الأشيع هو فشل النمو يليه الإقياء ثم السعال المزمن .

دراسة حساسية وسائل التشخيص :

وسائل التشخيص المستخدمة في الدراسة هي (صورة المري والمعدة الظليلة ،

مراقبة PHمري، تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعة نهاية المري).

أجريت الصورة الظليلة عند جميع المرضى وكانت إيجابية للقلس المعدي المريئي

في ١٩ مريض (٧٩%)

تمت مراقبة PH المري عند ٢٢ مريض وكان إيجابي عند ١٧ مريض (٧٧%)

(لم يتم إجراء ال PH عند ٢ من المرضى لأنه تم إجراء التنظير الهضمي العلوي

قبل ال PH وتبين وجود التهاب مري درجة ثانية)

أجري التنظير الهضمي عند ٢٢ مريض أبدى التنظير علامات التهاب مري عند ٤ مرضى تم أخذ خزعة من واحد منها وكان مري باريت . والحالات الثلاث لم يتم أخذ خزعات منها . و ١٨ مريض لم نجد لديهم علامات التهاب مري بالتنظير وكانت خزعة نهاية المري سلبية في ١٤ حالة وأبدت علامات التهاب مري بالتشريح المرضي في ٤ مرضى .

إيجابية الخزعة في حال سلبية التنظير	إيجابية التنظير الهضمي	مراقبة PHمري	الصورة الظليلة	
٤	٤	١٧	١٩	عدد النتائج الإيجابية
٢٢%	١٨%	٧٧%	٧٩%	النسبة المئوية

نلاحظ أن حساسية صورة المري والمعدة الظليلة هي الأعلى تليها مباشرة وبنسب متقاربة حساسية مراقبة PH المري .

المناقشة :

أجريت دراسة من قبل Springer M , AtkinsonS في جامعة لويسيانا في الولايات المتحدة (Children Clinical Research Center,Louicsiana State University Health Sience center ,Shreveport ,Louiciana,USA) تم في الدراسة السابقة دراسة فائدة و أمان اللانسو برازول عند مرضى الجزر المعدي المريئي تحت عمر السنة حيث تم تطبيق اللانسوبرازول قبل البدء بالمعالجة لمدة ٥ أيام مع مراقبة المرضى لمدة شهر لتحري التأثيرات الجانبية.(٣)

تضمنت الدراسة ٢٨ وليد (العمر أقل من ٢٨ يوم) و ٢٨ رضيع بعمر (< ٢٨ يوم و > سنة) تم تطبيق جرعة ١,٥-١٠ مغ /كغ /اليوم للولدان و ١-٢ مغ/كغ /اليوم للرضع فوق ٢٨ يوم ،تم مراقبة ال PH داخل المري والمعدة في ٦ رضع و ٦ ولدان باليوم الأول والخامس .(٣)

كان تحمل اللانسو برازول جيدا" من قبل الرضع والولدان ، ٤ ولدان ورضيع واحد أظهر تأثير جانبي خفيف إلى معتدل خلال فترة تطبيق الدواء ، وليد واحد طور تأثير جانبي شديد وكان غير مرتبط بالمعالجة .أدى تطبيق اللانسو برازول إلى زيادة في المدة التي يكون فيها PHالمعدة <٣,٤,٥ و ٦ خلال ٢٤ ساعة بعد تطبيق الجرعة خلال الأيام ١-٥ وأدى إلى تناقص بعدد نوب القلس و الإقياء عند الرضع خلال أيام العلاج، وعند الرضع لوحظ تناقص بأعراض GERD.(٣)

أجريت دراسة في كلية الطب في Pittsburgh (University of Pittsburgh school of medicine) لتقييم سلامة و فائدة ال Lansoprazole بمعالجة الرضع (١-١٢ شهر) مع أعراض تنسب إلى GERD والذين استمرت أعراضهم بعد أسبوع أو أكثر من علاج لا دوائي ، الدراسة تجريبية ثنائية التعمية تم تقسيم العينة فيها عشوائيا" إلى مجموعة تلقت علاج باللانسوبرازول و مجموعة تلقت علاج بالغفل placebo لمدة ٤ أسابيع وتم مراقبة الأعراض خلالها .الفعالية عرفت بالبدء بنقص ٥٠% بالبكاء المرتبط بالطعام ، ولاحقا" بالتغيرات في بقية الأعراض ، الأمان اعتمد تقديره على التأثيرات الجانبية والبيانات المخبرية والسريرية .(٤١)

وكانت النتائج كالتالي ١٦٢ مريض انطبقت عليهم معايير الدراسة ، ٥٤% من كلا المجموعتين استجابوا للعلاج ولم يكن هناك اختلاف بين الغفل واللانسوبرازول في أي من القياسات اللاحقة أو تقييم الفعالية خلال العلاج ، ٦٢% من المجموعة التي تلقت العلاج باللانسوبرازول تعرضوا لحالة حادة مقارنة مع ٤٦% من المجموعة التي تلقت الغفل ($P=,058$) ، الحالة الحادة كانت بشكل رئيسي خمج تنفسي سفلي حدث في ١٠ مرضى ممن تلقوا الغفل و ١٢ مريض ممن تلقوا اللانسوبرازول ($P=,032$) والنتيجة كانت أن لا فرق في الفعالية بين اللانسوبرازول والغفل عند الرضع بعمر ١-١٢ شهر . مع ازدياد الحالات الحادة (Acute emergent) عند المرضى الذين تلقوا اللانسوبرازول. (٤١)

معظم الدراسات أوصت بدراسات أوسع لدراسة فائدة اللانسوبرازول في داء الجزر المعدي المريئي . علماً أن استخدام PPIs عند الأطفال والرضع المصابين ب GERD في ازدياد .

وفي دراستنا:

بإلقاء النظر على مجموعة الدراسة التي تشمل ٢٤ مريض وحيث النتائج كانت :

نسبة الاستجابة في المجموعة الأولى : ٦٤%

نسبة الاستجابة في المجموعة الثانية : ٦٢%

وبتحليل نتائج الدراسة إحصائياً نجد :

2.36= Chi square

5%= Significance level

0,1-0,15= P value

ومنه نجد أن $0,05 < P \text{ value}$ ومنه فإن الاختلاف بالنتائج ليس ذو قيمة إحصائية .

وبدراسة المرضى تحت عمر السنة كانت النتائج كالتالي :

نسبة الاستجابة في المجموعة الأولى: ٦٧%

نسبة الاستجابة في المجموعة الثانية: ٥٨%

وبتحليل نتائج الدراسة إحصائياً نجد :

3,12 = Chi square

5%=Significance level

0,05-o.1=Pvalue

ومنه نجد أن $0.05 < P \text{ value}$ وبالتالي الاختلاف بالنتائج ليس ذو قيمة هامة إحصائية" .

وبالمقارنة مع دراسة Orenstein SR (٤١) حيث كانت نسبة الاستجابة متماثلة

تماماً" في المجموعتين ٥٤% وبالتالي لم يكن هناك فرق بالفعالية بين

اللانسوبرازول والغفل. نجد أن النتائج متقاربة حيث لم نجد بدراستنا فروق هامة

إحصائية" بين تطبيق اللانسوبرازول أو عدم تطبيقه .

وبالنسبة للآثار الجانبية فلم تسجل في دراستنا أية تأثيرات جانبية يمكن أن تعزى

للانسوبرازول، وهذا يتعارض مع دراسة Orenstein SR (٤١) حيث لاحظ

تأثيرات جانبية (الحالات الحادة acute emergent) في ٦٢% من المجموعة التي

تلقت اللانسوبرازول مقارنة مع ٤٦% من المجموعة التي تلقت الغفل حيث كانت P

value=0.058≥0.05 بينما الخمج التنفسي السفلي حدث في ١٠ مرضى ممن

تلقوا الغفل و ١٢ مريض ممن تلقوا اللانسوبرازول وكانت P

value=0,032≤0.05 أي ذات دلالة هامة إحصائية" .

ولكن بالنظر إلى عينة الدراسة القليلة لا يمكننا الاعتماد على نتائج دراستنا في تقييم

سلامة اللانسوبرازول عند الرضع .

نتائج الدراسة :

• لا فرق بين اللانسوبرازول والغفل في علاج داء الجزر المعدي المريئي عند

الرضع .

- تقييم سلامة اللانسوبرازول عند الرضع بحاجة إلى دراسات أكثر وبحجم عينة أكبر حيث لم تذكر تأثيرات جانبية في دراستنا على عكس ما ذكر في الدراسات الأخرى .

التوصيات :

- عدم إضافة اللانسوبرازول مبدئياً" في علاج داء الجزر المعدي المريئي عند الرضع بانتظار دراسات حاسمة حول الموضوع .
- الرؤية العيانية بالمنظار غير كافية لنفي وجود التهاب مري هضمي .
- عند الشك السريري بوجود داء الجزر المعدي المريئي عند الأطفال لاكتفى باستخدام استقصاء واحد للنفي .

المراجع: (حسب ورودها في النص)

1- Yvan nandenplas, Pediatrics gastrointestinal and liver disease

4th edition 2011 section 3 chapter 22.

2- Seema khan ,susan R.Ornestein,nelson textbook of pediatric

19th edition chapter 315.

3-Springer M , Atkinson S ,North I , Raanan M , Pediatric DRUGs

2008,(10):255-63

4-Colin D. Rudolph, MD, Ph Eric Hassall, MBChB, FRCPC ,Walker,s

Pediatric Gastrointestinal Disease 5th edition p 59-71

5-Behrman,Kliegman,Jenson.Nelson Text Book Of Pediatrics 18th

edition.p1217-1224

6-Robert Wyllie,Jefry S.Hyams.Pediatric Gastrointestinal and

Liver Disease Pathophysiology,Diagnosis,Management.2006-p305-

325

7-Newell S,Sarkar P,Booth I, Mcneish A. Maturation of the lower

esophageal sphincter in the preterm neonate.Pediatric Res 1986

p692

8-Dodds W,Hogan W,Reid D, Stewart E ,Arndorfer R. A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallow.1973;35;851-857.

9-Guyton&Hall;Text Book of Medical Physiology 11th edition.chapter 62p771-776.

10-Walker,Goulet,Kleinman,Sherman,Shneider,Sanderson;Pediatric Gastrointestinal Disease.Pathophysiology.Diagnosis.Management 4th edition.p(388-423)(1809-1814)(1907-1920)

11-Mittal R Holloway R Prenagini R ,et,al.Trasient Lower Esophageal Sphincter Relaxation.Gastroenterology 1995;509-601

12-Makoto Sakate ,Guilherme Lopes Slivera, Bruno Paulino de Muzio ,et al.Gastroesophageal Reflux :A comparative study of receptiveness and sensitivity of upper gastrointestinal series and ultrasonography .Radiologia Brasilia vol 42 no.4 Paulo July/Aug.2009.

13-Stephen J.Sontag.Gastroesophageal Reflux and Asthma.GI Motility On Line 2006 doi:10.1038/gimo 47.

14-Rudolph ,Colin D,Mazur Lynnette J ,Liptak Gregory S,et al.Guidelines for Evalulation and Treatment of Gastroesophageal

Reflux in infants and children . Journal of Pediatric

gastroenterology & nutrition supplement 2 Jan 2001p(1-31).

15-Tucios And Frank; Pulmonary Manifestation Of Pediatrics

Disease:Philadelphia 2009 p(99-107).

16-Gunnarsdottir A, Stenstrom P,Arnbjornsson E.48-hours

wireless esophageal PH –monitoring in children:are two days

better than one Eur J Pediatr Surg 2007;17;378-381.

17-Vandenplas Y,Belli D ,Boige N ,et al. Astandardized protocol

for the methodology of esophageal PH Monitoring and

interpretation of the data for diagnosis of gastroesophageal reflux .J

Pediatric Gastroenterol Nutr 1992;14;467-471.

18-Vandeplas Y ,De Wolf D,Deneyr M ,Sacre L .Incidence of

Gastroesophageal Reflux in Sleep ,awake and post –prandial periods

in asymptomatic and symptomatic infants .J Pediatric

Gastroenterol Nutr 1988;7;177-181.

19-John T Boyle . Gastroesophageal Reflux Disease in 2006

.Pediatric radiology .2006 Sep ;36;192-195.

20-Klein Man et al.Esophagitis ,Gastro esophageal Reflux Disease

,PH Measurement .Pediatric Gastrointestinal disease ,fourth ed

2004.

- 21-Jose Moreno –villary , Maria Jose Galiano Segovia ,Isabel Polanco.An Atlas of Investigation and Management .Pediatric Gastroenterology: 2009;UK.p13.
- 22-Vandenplas Y,Colin D Rudolph ;Carlo Di Lorenzo; et al :
Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines
.Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition .Vol 49. No 4.oct 2009.
- 23-Wezel Tobias G ,Morodor Christoph ,Trachterna Morten ,et al .
Esophageal PH Monitoring and Impedance Measurement :A
Comparison of Two Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux
.Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition :Vol 34 (5 May)2002 p519-523.
- 24-Gold BD . Gastroesophageal Reflux Disease :Am J Med Sep 6 2004 ;117 suppl 5 A: 23s,29s.
- 25-Zvi Bar-server.Gastroesophageal Reflux and pulmonary aspiration in S.T. Treves .Pediatric Nuclear Medicine PET Third Edition 2007 Boston p162-192.
- 26-Stringer DA,Nadel H.Techniques for investigation of pediatric gastrointestinal tract .in Stringer DA , Babyn PS ,editors. Pediatric

gastrointestinal imaging and intervention.2nd edition Hamilton
(ON) :BC Decker Inc ;2000.p15 -74.

27-Lopez Alonso M;Moya MJ ;Cabo JA,et al :Twenty –four hours
esophageal impedance –PH monitoring in healthy preterm
neonates :rate and characteristics of acid,weakly acidic ,and
weakly alkaline gastroesophageal reflux . Pediatric 2006;10;10.

28-Rachel Rosen ,Samuel Nurko :The Importance of Multichannel
Intraluminal Impedance in the evaluation of children with
Persistant Respiratory Symptoms .American Journal of
Gastroenterology 2004;99;1-7.

29-Van Wijk ,Michiel p;Benninga,Marc A et al :Role of
Multichannel Intraluminal Impedance Technique in infants and
children .Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
:January 2009-Volume 48 issue 1-p(2-12).

30-Giralamo Mattioli;Alessio Pini Prato ;Valerio Gentlino
Caponcelli ;et al:Esophageal Impedance –PH Monitoring in
Pediatrics Patients :Preliminary Experience with 50 Cases.Dig dis
Sci 2006 ;51 : p(2341-2347).

31-Thach BT .Maturation and transformation of reflux that protect the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life .Am J Med 2001;111(8A):69S-77S.

32-Alberto .Ravelli ,M.Beatrice Panarotto ,Lucio Verdoni .et al
Pulmonary Aspiration Shown by Scintigraphy in Gastroesophageal Reflux –Related Respiratory Disease . Chest November 2006 vol 130 no 5 p(1520-1526).

33-Vakil N .Review article :How valuable are proton pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-esophageal reflux disease ? Aliment pharmacol therapy 2005;22supple 1p(64-69).

34-Chao HC,Vandeplas Y.Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation ,gastric emptying ,and weight gain in infants with regurgitation .Nutrition .2007;23:p(23-28).

35-Eileen D.Mandel ,Claudia Ashforth,Kristine Daupherty.Pediatric GERD Diagnosis and Management .Clinical Reviews May 2013.

36-Tucker ME .FDA approves pediatric formulation of proton – pump inhibitors www.medscape.com/view_article/781615.Accessed April 4.2013.

37-Vandenplas Y, Rudolph CD ; Di Lorenzo C; et al : Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Gastroenterology

M,Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) .J of Pediatr

Gastroenteral and Nutr.2009 49p(498-547).

38-Bharwani S.Gastroesophageal Reflux Disease in Children :from
infancy to adolescence . J Med Sci 2011;4;250-39.

39-Van der Pol Rd.Smits Md, VanWijk MP,et al,Efficacy of Proton
Pump Inhibitors in Children with Gastroesophageal Reflux Disease
:asymptomatic review .Pediatrics.2011,127:925-935.

40-Megan M.Tschudy and Kristin M.Arcara A.Harriet Lane
Handbook nineteenth edition 2012 p842.

41-Orenstein SR. Hassall E,Furmagga-Joblonska W,Atkinson ,Rana
M. University of Pittsburgh School of Medicine ,Pittsburg ,PA,USA
sro,pitt .edu@verizon.net.