

Gastroözofajial Reflü Hastalığında İntraözofajial Manometri ve pH Monitorizasyonu Bulgularının Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF ESOPHAGEAL MANOMETRIC AND
pH-METRIC FINDINGS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Ahmet DOBRUCALI*, Murat TUNCER*, Orhan ÖZGÜR**, Nevin BAGATUR*,
Süha GÖKSEL***, İbrahim YURDAKUL*, Mehmet ALTİN*, İsmail DİNÇ*

»istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD..

"Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji BD. "istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patolojik ABD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada, gastroözofajial reflüye bağlı şikayetleri olan 30 hastada, intraözofajial manometri ve pH monitorizasyonu bulguları arasındaki ilişki incelendi. Reflü süresi ile alt özofagus sfinkter basıncı ve distal özofagustaki Peristaltik dalga amplitüdüleri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. Peristaltik dalga amplitüdülerinin, reflü süresi yanında 5 dk'dan uzun süren reflü sayısı ile de ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgular, alt özofagus sfinkter basıncı ve/veya Peristaltik dalga amplitüdündeki düşüklüğün gastroözofajial reflü hastalığı patogenezinde rol oynayan faktörler olabileceği fikrini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Reflü özofajit, özofajial manometri,
pH monitorizasyonu

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:95-99

Gastroözofajial reflü hastalığı, iç hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinde sık rastlanılan bir problemdir (1,2). Hastalığın patogenezinde, alt özofagus sfinkter basıncının (AÖS) düşüklüğü ve/veya uygunsuz gevşemeleri, özofajial klirensin yetersiz oluşu, gecikmiş mide boşalımı ve hiatus hernisi gibi değişik faktörler suçlanmaktadır (3-8). Hastalığın tanı ve tedavisinde genellikle multj faktöryel bir yaklaşım gerekmektedir. Özofajial intraluminal manometri, özofagus peristaltizmi ve AÖS basıncı hakkında bilgi veren (9), 24 saatlik özofajial pH monitorizasyonu ise patolojik asit reflüsünün varlığını gösteren (10) yöntemlerdir. Bu çalışmada gastroözofajial reflü hastalığına (GÖRH) bağlı şikayetlerle başvuran 30 hastada pH-metrik ve manometrik ça-

Gelis Tarihi: 27.03.1995

Yazışma Adresi: Ahmet DOBRUCALI
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

In the study, the relationship between esophageal manometric and pH-metric findings was studied in 30 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. It was found that total percentage of reflux was significantly correlated to the resting pressure of lower esophageal sphincter and to the mean amplitude of the contractile waves of the distal esophagus. Also it was found that, the amplitudes of the contractile waves were related not only to the total percentage of reflux but also to the number of reflux episodes of greater than 5 min duration. Our results suggest that the reason of decreased lower esophageal sphincter pressure and/or peristaltic wave amplitude may be an important factor in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease.

Key Words: Reflux esophagitis, Esophageal manometry,
pH-monitoring.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:95-99

İşlemlerle elde edilen bulgular incelenerek hastalığın şiddeti ve birbirleri ile olan ilişkileri gözden geçirilmiştir.

HASTALAR VE METOD

Hastalar:

GÖRH'na bağlı şikayetleri olan ve bu nedenle kliniğimize başvuran 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 19'u kadın 11'i erkek olup yaş ortalamaları 44,9± 13'dü. Daha önce karın operasyonu geçiren, skleroderma, diabet ve başka sistem hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların hepsinden anamnez alınarak beden muayenesi, özofagogastroduodenoskopi, özofajial manometri ve 24 saatlik pH monitorizasyonu uygulandı. Asit salınımı ve gastrointestinal motiliteyi etkileyebilecek ilaç tedavileri bir hafta öncesinden kesilerek gerektiğinde sadece antasit almaları tavsiye edildi.

Endoskopik ve Histolojik İnceleme:

%10'luk lidocain'le lokal anestezi ve gerektiğinde 5 mg İV Midazolam ile premedikasyonu takiben hastalara Pentax FG 32 endoskopi ile özofagogastroduodenos-

kopi yapıldı. Özofajitin endoskopik evrelemesinde Savary-Miller sınıflandırması kullanıldı (11). Endoskopi sırasında her hastadan, kardioözofajial bileşkenin 5 cm proksimalinden, 120 derece aralıklarla 3 adet biyopsi alınarak %10'luk formolde tespit edildi. Histopatolojik incelemede, preparatlar HE ile boyanarak ışık mikroskopi altında incelendi. Bazal hücre tabakasında hiperplazi, papillalarda hiperemi ve uzama, intraepitelyal iltihabı hücre infiltrasyonu ve ülser gibi mukozal bütünlüğünden bozulmayı yansıtan histolojik bulgular saptandığında gastroözofajial reflü hastalığının varlığına karar verildi (4,12).

Intraözofajial manometri:

Bir hafta öncesinden almakta oldukları ilaçları kesilen ve bir gece öncesinden aç bırakılan hastalara endoskopiden en az üç gün sonra intraluminal özofajial manometri uygulandı. Manometrik incelemede pnömohidrolik kapiller infüzyon sistemi ile çalışan, eksternal transdüserlerle bağlantılı dört kanallı manometrik kateterler (Synectics, Standart EMC4-S) ve tam otomatik özofajial motilite analizör sistemi (Synectics, PC Polygraph-Upper GI System Motility) kullanıldı. Manometrik kateterin nazogastrik yolla yutturulmasından ve kalibrasyonundan sonra station pull through yöntemi ile AÖS seviyesi saptandı. Daha sonra kateter, distal algılayıcı kanal ağzı AÖS seviyesinde kalacak şekilde nazal band kullanılarak özofagus içinde lokalize edildi. Otuz sn ara ile oda sıcaklığında 7 ml su yutturularak yapılan 10 yutkunma sonrasında AÖS'in 5 ve 10 cm proksimalinde oluşan 20 peristaltik dalganın ortalaması alınarak ortalama peristaltik dalga amplitüdüleri hesaplandı (OPDA-mmHg). AÖS seviyesinde ekspirasyon sonunda kaydedilen değerler sfinkter basıncı olarak kabul edildi (5,13,14,15).

pH Monitorizasyonu

Almakta oldukları ilaçları bir hafta öncesinden kesilen ve gerektiğinde ancak çalışmadan 8 saat öncesine kadar sadece antasit almalarına müsaade edilen hastalara, 8 saatlik açlık döneminden sonra 24 saatlik ambulatuvar özofajial pH monitorizasyonu uygulandı. pH-metrik çalışmalarda Synectics portabl pH monitorizasyon ünitesi (digitrapper kaydedici) ve mikrokristal antimon pH elektrodlar kullanıldı (Synectics, 24h internal reference mono pH probe). Bir ve 7 pH'lık tampon solüsyonlardaki kalibrasyondan sonra pH probu nazogastrik yolla yutturularak, pH sensörü daha önce manometrik çalışma sırasında seviyesi saptanan AÖS'nin 5 cm proksimalinde kalacak şekilde, nazal band kullanılmak suretiyle özofagus içinde lokalize edildi (16,17). Yirmidört saatlik kayıt süresince hastalara her zamanki günlük aktivitelerini yapmaları konusunda tavsiyede bulunuldu. Asitli gıdalar dışında diyet kısıtlaması yapılmadı. Kayıt süresince "heartburn" atakları, gıda alımı ve yatma dönemlerini kaydedici cihaz üzerindeki düğmelere basarak işaretlemeleri örnekleme yapılmak suretiyle gösterilerek öğütlendi. 24 saatlik kayıt periyodun-

dan sonra digitrapper'e kaydedilen veriler bilgisayara aktarılarak değerlendirildi (Polygram, Upper GI Edition, 1987-91, Gastrosoft İne), reflü epizodunun, distal özofagustaki pH değerinin 4'ün altına indiğinde başladığı ve tekrar 4'ün üzerine çıktığında bittiği kabul edildi. Her vakede, daha önce Johnson ve DeMeester tarafından tarif edilen pH monitorizasyonu parametrelerinden, pH 4'ün altındaki total süre (dk ve % olarak), toplam reflü epizodu sayısı, 5 dk'dan uzun süren reflü sayısı ve özofajial klirens (dk./reflü) hesaplandı (18). Kontrol grubu olarak, daha önce laboratuvarımızda pH monitorizasyonu ve intraözofajial manometri uygulanan 15 sağlıklı gönüllü kullanıldı (Kontrol grubunda; AÖS basıncı: 18,7±9 mmHg, OPDA: 88±26 mmHg, pH<4 süre: 21,6±7 dk. (%1.44). Toplam reflü epizodu sayısı: 14,2±9, 5 dk. dan uzun süren reflü şayiası: 1,1±0,3, özofajial klirens: 1,9±0,6 idi) (Ortalama±SD).

Manometrik ve pH-metrik çalışmalarda elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak birbirleri ile endoskopik özofajitin şiddeti ile olan ilişkileri incelendi. İstatistiksel analizlerde Spearman korelasyon matrisi (SPSS For Windows) kullanıldı (19).

SONUÇLAR

Endoskopik İncelemede, hastaların 8'inde normal mukozaya rastlanırken 13 hastada 1. derece, 9 hastada 2. derece özofajit bulguları tespit edildi. Normal mukozaya görülen hastaların 7'sinde (%87.5) histolojik olarak özofajit bulguları varken bir hastada normal histoloji saptandı. Endoskopide 1. ve 2. derece özofajit bulguları olan 22 hastanın hepsinde (%100) histolojik incelemede özofajit bulguları vardı. Genel olarak değerlendirildiğinde GÖR semptomları ile başvuran 30 hastanın 29'unda (%96.6) histolojik İncelemede özofajit bulguları elde edildi.

GÖR semptomu olduğu halde endoskopide normal özofagus mukozası görülen 8 hastanın 5'inde (%62.5) patolojik sınırlarda pH monitorizasyon bulguları varken, 1. derece özofajiti olan 13 hastanın 11'inde (%86.4), 2. derece özofajiti olan 9 hastanın 7'sinde (%77.7) patolojik pH monitorizasyonu bulguları elde edildi. Hastaların tümü ele alındığında 30 hastanın 7'sinde fizyolojik (%23.3), 21'inde ise patolojik (%76.6) pH monitorizasyonu bulguları saptandı. Endoskopik özofajitin şiddeti ile patolojik pH monitorizasyonu saptanan hasta sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, normal mukozaya görülenlerle 1. ve 2. derece özofajiti olan hastalar arasında anlamlı fark varken (p<0,05) 1. ve 2. derece özofajiti olan hastalar arasında anlamlı fark görülmedi. pH 4 altındaki ortalama süre normal mukozaya görülenlerde 114,3±47 dk., 1. derece özofajiti olanlarda 414,3±287 dk., 2. derece özofajiti olanlarda ise 409±173 dk. idi (r=0,44, p<0.013) (Tablo 1). Ortalama reflü epizodu sayısı bakımından ele alındığında, normal mukozaya görülenlerde 13,1±21,1, 1. derece özofajiti olanlarda 52,1±39, 2. derece özofajiti olanlarda ise 68,4±61 reflü epizodu tespit edildi (r=0,77, p<0.0001) (Tablo 1). Distal özofagusun pH 3 ve 6 arasındaki kü-

Tablo 1. Endoskopik görünüm ve PH monitorizasyonu bulguları

Endoskopik	p<4 toplam süre (dk.)	Reflü sayısı	Özofajial klirens (dk/reflü)	5 dk. dan uzun süren reflü sayısı
Kontrol grubu (n-15)	21,6±7	14,2+9,3	1,93±0,6	1,1±0,3
Normal mukoza görülenler (n-18)	114,3±47	31,1 ±21	3,26+2,7	3,12+2,9
1. derece özofajiti olanlar (n-13)	407±273	52,2+39	12,26+10,8	7,53+5,4
2. derece özofajiti olanlar (n-9)	407±273	68,4+61	23,9±19,8	9,6±8,8

Tablo 2. Endoskopik bulgular ve özofagusun kümülatif aside maruz kalma oranları

Endoskopik bulgular	Has. sayısı	pH<6	pH<5	pH<4	pH<3	pH<2
Kontrol grubu	15	23,3±3,9	5,5±1	2,2±0,4	0,9*0,2	0
Normal mukoza görülenler	8	64,9+26,3	23,1 ±19,3	7,8±5	3,5±2,7	1,97+1,06
1. derece özofajiti olanlar	13	78,7±17,8	36,4+18,2	24,07±11	8,16±12	4,13+4,3
2. derece özofajiti olanlar	9	76,3±28	43,3±25,2	23,6±18,5	15,94±10,3	7,71 +6,9

Tablo 3. AÖS basıncı ve reflü parametreleri (AÖS: Alt özofagus sfinkteri)

AOS basıncı (mmHg)	<5(n-8)	5-10 (n-9)	>10(n-13)
Toplam reflü sayısı	71,2±37	51,8±21	39,7±14
pH<4 zamanı (%)	58,3±31	22,4±8	6,7±3

Tablo 4. Özofagustaki ortalama peristaltik dalga amplitüdü ile reflü parametreleri

Ortalama Peristaltik dalga amplitüdü (mmHg)	<30(n-9)	>30(n-21)
5 dk. dan uzun süren reflü sayısı	10,4+4,4	5,8±3,2
Özofajial klirens (dk/reflü)	28,5±17	2,8±0,5

mülatif aside maruz kalma oranları (KAMO) incelendiğinde, pH 4 altındaki KAMO normal mukoza saptanan grupta %7,8±5 iken, 1 ve 2. derece özofajiti olanlarda sırasıyla %24,4+21 ve %23±18 olarak bulundu (r=0,73, p<0.001) (Tablo 2).

GÖRH olan 30 hastada saptanan ortalama AÖS basıncı 13,4±7,3 mmHg idi. AÖS basınçları, normal özofagus mukozası olan hastalarda 16,3±6 mmHg, 1. derece özofajiti olan grupta 11,3±5 mmHg, 2. derece özofajiti olan grupta 8,3+5,5 mmHg bulundu. 30 hastanın 8'inde (%26,6) AÖS basınçlarının 5mmHg ve altında, 9'unda (%30) 5-10mmHg arasında ve 13'ünde (%43,3) 10 mmHg'nin üzerinde olduğu saptandı. AÖS basıncı 5 mmHg altında olan hasta sayısı, normal özofagus görülen hasta grubunda 1 (%12,5), 1. derece özofajiti olan grupta 3 (%23) ve 2. derece özofajiti olan grupta da 4(%44,4)'dü. AÖS basıncı 5 mmHg altında olan hastalarda toplam reflü sayısı 71,2+37, pH 4'ün altındaki süre %58,3±31 iken AÖS basıncı 10 mmHg üzerinde olan hastalarda bu değerler sırasıyla 39,7+14 ve %6,7±3 bulundu. AÖS basınçları ile endoskopik özofajitin şiddeti ve pH monitorizasyonu bulguları ara-

sında anlamlı korelasyon tespit edildi (Sırasıyla r=-0,42, p<0.02 ve r=0,90, p<0.0001) (Tablo 3).

Genel olarak değerlendirildiğinde GÖRH semptomları ile başvuran 30 hastanın distal özofagustaki ortalama peristaltik dalga amplitüdüleri (OPDA) 58,7±16 mmHg idi. OPDA'leri normal mukoza görülen hastalarda 87,3+16 mmHg, 1. derece özofajiti olan hastalarda 56,6+18 mmHg ve 2. derece özofajiti olanlarda da 32,2+15 mmHg olarak bulundu. Normal görünümde özofagusa sahip 8 hastanın hepsinde OPDA'leri 30 mmHg üzerideyken 1. derece özofajit saptanan hastaların 3'ünde (%23) ve 2. derece özofajiti olanların 6'sında (%66) 30 mmHg altındaydı. OPDA 30 mmHg altında olan hastalarda 5 dk. dan uzun süren reflü sayısı 10,4+4 ve özofajial klirens (dk/reflü) 28,5±17 iken OPDA 30 mmHg üzerinde olan hastalarda bu değerler sırasıyla 5,8+3,2 ve 2,8+0,5 bulundu. OPDA ile endoskopik özofajitin şiddeti ve pH monitorizasyonu bulguları arasında anlamlı korelasyon tespit edildi (r=-0,73, p<0.001 ve r=-0,80, p<0.001), (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda, distal özofagustaki reflü süresi ile AÖS basıncı arasında tersine ve anlamlı korelasyon olduğu görülmektedir. AÖS basınçları 5 mmHg'den az, 5-10 mmHg arasında ve 10 mmHg'den yüksek olanlarda pH 4 altındaki toplam süreler ve reflü sayıları Tablo 3'de görülmektedir. AÖS basıncı 5 mmHg'dan düşük olanlarda pH monitorizasyon parametreleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan manometrik çalışmalarda, reflü semptomları olan geniş hasta serilerinin incelenmesiyle GÖRH'daki AÖS basınçları hakkında önemli veriler elde edilmiştir. Bu araştırmalarda AÖS basıncının 10 mmHg'den az olmasının GÖRH'daki duyarlılığının düşük olduğu (%58) ancak özgüllüğünün ise %84 gibi iyi sayılabilecek bir oran gösterdiği saptanmıştır (20,21,22,23,24). AÖS basıncının 6 mmHg altında olmasının GÖRH tanısında duyarlı bir kriter olduğu (5,25), reflü potansiyelinin belirgin olarak arttığı, AÖS basıncı

20 mmHg üzerinde olan şahıslarda ise refluye bağlı semptomlara çok nadir rastlandığı bildirilmektedir (26).

Aynı şekilde, çalışmamızda distal özofagustaki OPDA ile 5 dk. dan uzun süren reflü sayısı ve özofajial kllrens değeri arasında tersine ve anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 4). Bu bulgular reflü özofajit etyopatogenezindeki uzamış özofajial kllrens fikrini desteklemektedir. Daha önceki bazı çalışmalarda, gastroözofajial reflünün tıbbi ve/veya cerrahi tedavisinden sonra özofagustaki peristaltizmin düzeldiği gösterilmiş ve peristaltizmdeki defektin hastalığın sebebi olmaktan ziyade sonucu olduğu fikri ileri sürülmüştür (27,28,29).

Elde ettiğimiz sonuçlar, alt özofagus sfinkter basıncı ve distal özofagustaki Peristaltik dalga amplitüdündeki düşüklüğün gastroözofajial reflü hastalığı gelişiminde etkili rol oynayabileceğini düşündürmekte ve bu iki faktörün, hastalığın etyopatogenezinde ileri sürülen asit hipersekresyonu (30), gecikmiş mide boşalımı (31,32), uygunsuz AÖS gevşemeleri (33,34) ve duodenogastrik reflü (30,35) gibi sebepler yanında önemli bir yere sahip olabileceği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Nebel OT, Fornes MF, Casttelli DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976, 21; 953-56.
2. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastroesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986. 27; 1127-31.
3. DeMeester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management *Sur Clin North Am* 1976. 56; 39-53.
4. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. In: Management of Gastrointestinal Diseases. Ed: Winawer SJ, Gower Med. Publishing. New York, 1992. pp; 51-67.
5. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux Ösophagitis. *New Eng J med* 1982, 307:1547-52.
6. Helm JR, Dodds WJ, Pele LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from esophagus. *New Eng J Med* 1984, 310; 284-88.
7. Peters L, Maas L, Petty D, et al. Spontaneous non cardiac chest pain. Evaluation by 24 hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988, 94; 878-86.
8. Katz PO, Castelli DO. Esophageal manometry. In: Castelli DO, Wu WC, Ott DJ, Eds. Gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, diagnosis, therapy, Mount Kisco, NY: Futura, 1985:129-38.
9. DeMeester TR, Wang CL, Wernly JA, et al. Technique, indications and clinical use of 24-h esophageal monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656-70.
10. Savary M, Miller G. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Soteure, Switzerland: Gassmann AG, 198; 135-9.
11. Kahrilas PJ, Hogan WJ. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Gastrointestinal Disease, Ed: Sleisenger MH, Fordtran JS. WB Saunders Company. Philadelphia, Second edition, 1994, 378-90.
12. DeMeester TR. Prolonged esophageal pH monitoring. In: Gastrointestinal Motility, Which Test? Ed: NW Read. Wrightson Biomed. Publ. Ltd, Guilford, 1989.41-52.
13. Sivri B. Özofagus motilite tekniği. Özofagus manometrisi ve 24 saatlik pH monitorizasyonu. *Türk Gastroenteroloji derneği motilite grubu, İstanbul* 1984, 41-60.
14. Stein HJ, DeMeester TR. Indications, technique and clinical use of ambulatory 24 hour esophageal motility monitoring in a surgical practice. *Ann Surg* 1993, 217; 128-37.
15. Caestecker JS, Heading RC. Esophageal pH motironing. *Gastroenterol Clin North Am* 1990,19:645-69.
16. Cehadle WG, Vitale GC, Sadek SA, et al. Computerized ambulatory esophageal pH monitoring in 50 asymptomatic Volunteer subjects. *Am J Surg* 1988; 155; 50x3-8.
17. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner Db. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann surg* 1976; 184; 459-70.
18. Temel Biyoistatistik. ed: Şenocak M. Çağlayan Kitabevi, İstanbul, 1990, Birinci baskı, s; 116-170.
19. Graham DY, Lancer F, Dorseh BR. Symptomatic reflux esophajitis: A double blind controlled comparison of antacids and alginate. *Current Ther Res.* 1977. 22: 653.
20. Breen KJ, Whelan G, The diagnosis of reflux esophagitis, an evaluation of five investigative procedures. *Aust NZ J Surg* 1978,49; 156-61 (abst).
21. Battle WS, Nyhus LM, Bombeck Gt. Gastroesophageal reflux, diagnosis and treatment. *Ann surg* 1973,177; 560-5.
22. Benz U, Hotkin LA, Margulies S, Donner MW, Cauthorne RT, Hendrix TR. A comparison of clinical measurements of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1972,62; 1-5.
23. Skucas J, Schrank WW. The routine air contrast examination of the asophagus. *radiology* 1975,115; 482-4.
24. Pope CE. Acid reflux disorders. *New Eng J Med.* 1994, 330; 656-60.
25. Thurer RC, DeMeester TR, Johnson LF. The distal esophageal sphincter and its relationship to gastroesophageal reflux. *J Surg Res* 1974, 16; 418-23 (abst).
26. Stanciu C, Bennett JR. Oesophageal acid clearing: One factor in the production of reflux oesophagitis. *Gut* 1974; 15: 852-7.
27. GIN RC, Bowes KL, Murphy PD-et al. Esophageal motor abnormalities in gastro-esophageal reflux and the effects of fundoplication. *Gastroentoroly* 1986; 91:364-9.
28. Ortiz A, Martinez de Haro, LF, Parrilla P, et al. surgery improves defective oesophageal peristalsis in patinets with gastro-esophageal reflux. *Br J Surg* 1991; 78:1095-7.

30. CrumpHn MKH, StoJl DW, Murphy QM, et al. The pattern of bile salt reflux and acid secretion in sliding hiatal hernia. *BR J Surg* 1974; 61:611-6.
31. Dubois A. Clinical relevance of gastroduodenal dysfunction in reflux esophagitis. *J. Clin Gastroenterol* 1986; 8 (suppl): 17-25.
32. Little AG, Martinez EI, De Meester TR, et al. Duodenogastric reflux and reflux esophagitis. *Surgery* 1984; 96:447-54.
33. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJO. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J med* 1982;307:1547-52.
34. MittalRK, McCallum RW. Characteristics and frequency transient relaxation of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988; 95:593-9.
35. Kaye MD, Showalter JP. Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *J. Lab Clin Med* 1974;83:198-205.