

iç hastalıkları

Safra Reflusu Gastropatileri

*Nidai Sulhi ATMACA**

William Beaumont'un (1833) (Aşırı ihtiras, öfke gibi özel şartlar dışında, midede nadiren safra bulunur) gözleminden beri, özellikle Lambling ve ark. bilio-pankreatik salgıların duodeno-gastrik geriye akmasından ameliyatsız ve ameliyatlı midenin had ve kronik hastalıklarından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Çok sayıda çalışmalar, duodeno-gastrik geriye akış mevcudiyetini, nedenlerini sonuçlarını ve tedavisini araştırmıştır.

1983 Haziranında İsviçre de Brunnen kentinde yapılan uluslararası bir sempozyumda duodeno-gastrik geriye akış konusunda güncel veriler bir araya getirilerek derlenmiştir (21, 23).

Epidemiyolojik Veriler: Endoskopik muayene esnasında olağan gözlemlerden olan duodeno-gastrik geriye akış, midenin akut ve kronik bazı hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Bu da iki şekilde olmaktadır:

1. Ameliyatsız Midede

Kronik Gastrit:

Gastroskopi esnasında mide içine safra akışının mevcudiyeti ve bir gastritin de aynı anda gözlenmiş olmasıyla "Safra gastriti" tanısı ortaya atılmıştır.

1944'den beri Lambling mide yanmalarından şikayetçi hastalarda şu hususları tesbit etmiştir (17):

- Mide tubajının sistemik tatbikatı ile olguların % 40'ında safranin Iduodenumdan mide içine geri akışı saptanmıştır.
- Mide suyunun kimyasal tetkiki, olguların % 48'inde asit salgısında azalmayı göstermiştir.
- Nihayet, endoskopik tetkikte; olguların % 65'inde bir gastrit varlığı kanıtlanmıştır.

Daha yeni olarak, müküsün yeşile boyanması ile bir gastrit mevcudiyeti ve mide suyundaki safra asitleri yoğunluğu arasında müsbet bir ilişki kurul-

muştur. Nihayet, duodeno-gastrik reflunun antrumun kronik atrofik gastritinde sık ve normalde nadir olduğu gösterilmiştir.

Tablo - 1

Duodeno-Gastrik Reflu Sıklığı
(Anderson ve Boyce, 1974) (1)

	Hasta Sayısı	% Safra Reflusu
Şahit	32	9.3
Gastrit	70	74.2
Gastrik ülser	19	79
Duod. Ülseri	14	50
Özefajit	61	52.5

Bu gastrit, sıklıkla antrumda bulunur ve yüzeysel gastritin başlangıç döneminde, şişmiş ve kırmızı bir mukoza görünümüne verir. Bir müddet sonra, aynı hastada, safra reflusunun devam etmesiyle bu gastrit müzminleşir ve yayılır. Mukoza solar ve renk tonunu kaybeder. İşte bu devrede Atrofik gastritten bahsedilir ve intestinal metaplazi lezyonları da buna eşlik edebilir.

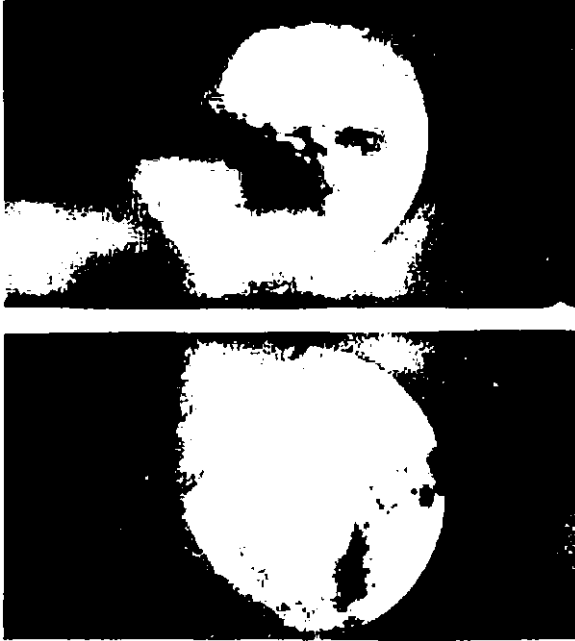
Akut Gastrit:

Çok sayıda deneysel çalışmalar; ilaçlara ve strese bağlı akut gastritlerin teşekkülünde, duodeno-gastrik reflunun rolüne hasredilmiştir.

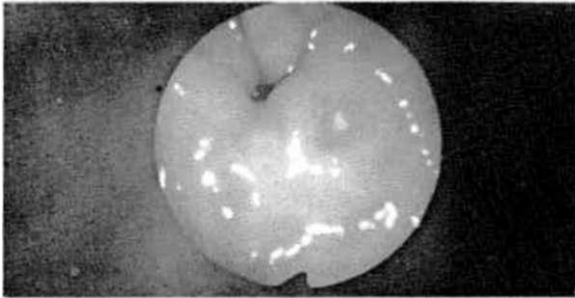
— Strese bağlı bir akut gastritin husul ve şiddetinin, duodeno-gastrik reflunun mevcudiyetine bağlı olduğu gösterilmiştir.

— İnsanda, strese maruz kalmış ve yoğun bakım ünitelerinde bakılan hastaların mide sularında, safra asitleri ve lizolesitinin, normal bireylere nazaran daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir.

* İç Hastalıkları Uzmanı



Şekil-1. Metilen mavisi ile boyamadan evvel (A) ve sonra (B) intestinal metaplazi ve antral gastrit.



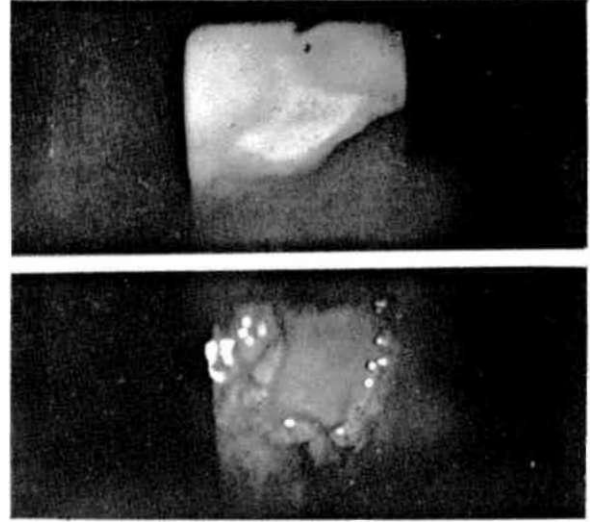
Şekil-2. İlaça bağlı eksülser akut gastrit.

Tablo — II

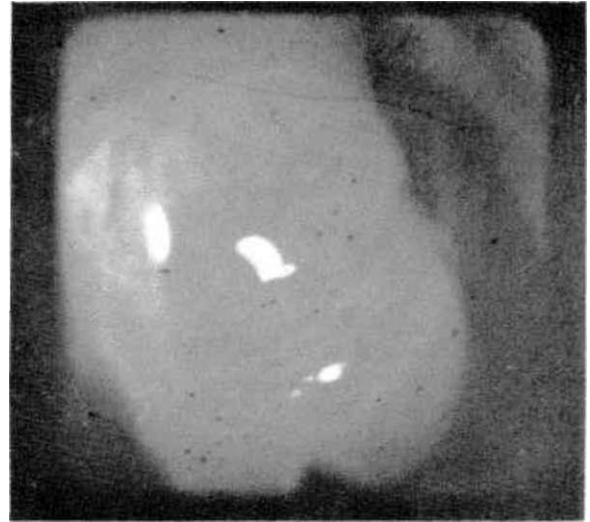
Stres Ülserasyonlan
(Hemorajik Şok) (Kıvılaakso ye ark. 1975) (16)

GRUP	ÜLSERASYON YÜZDESİ
Kontrol	90
Safra yollarında yön değiştirme	0
Safra yollarında yön değiştirme + Safra	20
Safra yollarında yön değiştirme O Duöd. Sıvısı	67

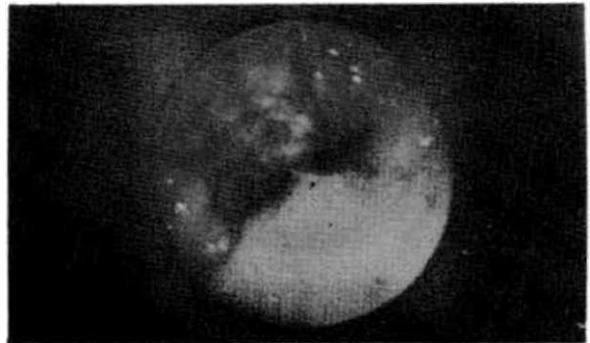
- Aynı zamanda ilaca bağlı akut gastritde, sadece ona bağlı değilse bile, hiç olmazsa önemli ölçüde duodeno-gastrik refluya tabidir. (Şekil - 2).



Şekil-3. Metilen mavisi ile boyamadan evvel (A) ve sonra (B) antral ülser.

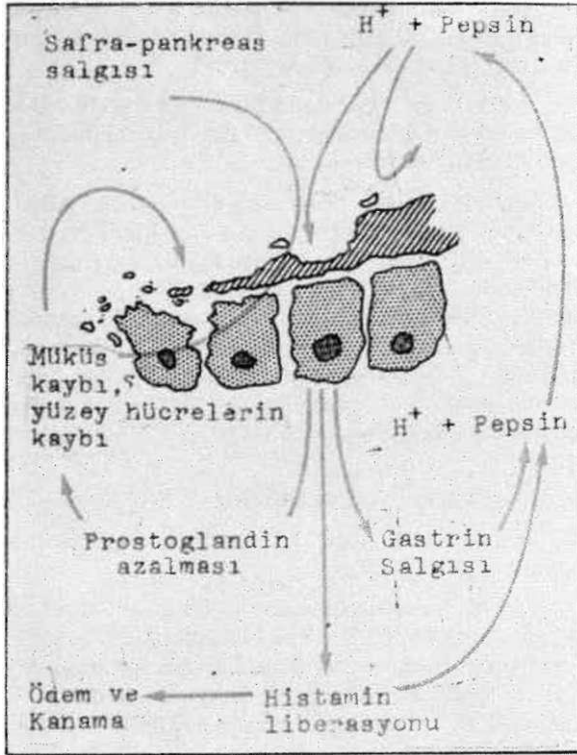


Şekil-4. Ameliyatlı midede safra reflüsü gastriti.

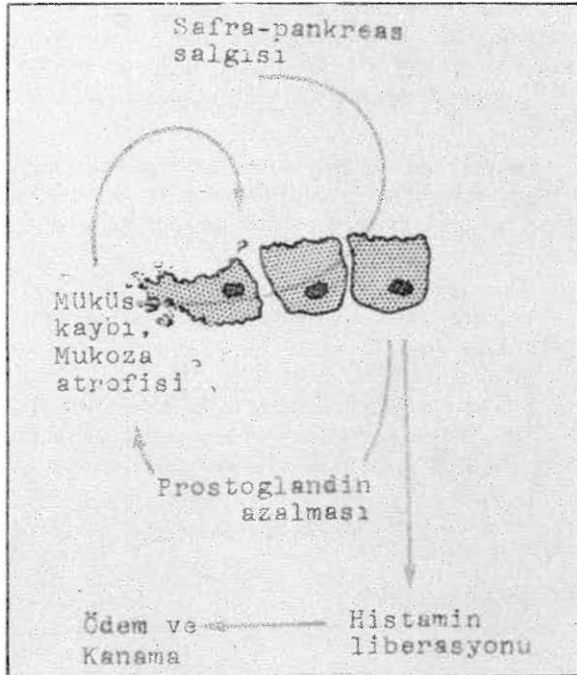


Şekil-5. Midenin dikey kısmında adenokarsinom.

— Hayvanda, duodeno-gastrik reflunun yeniden oluşunu engelleyen deneylerle, indometasin ve asetil şahsilik aside bağlı akut ülser husulünde safra asitlerinin kolaylaştırıcı rolü gösterilmiştir.

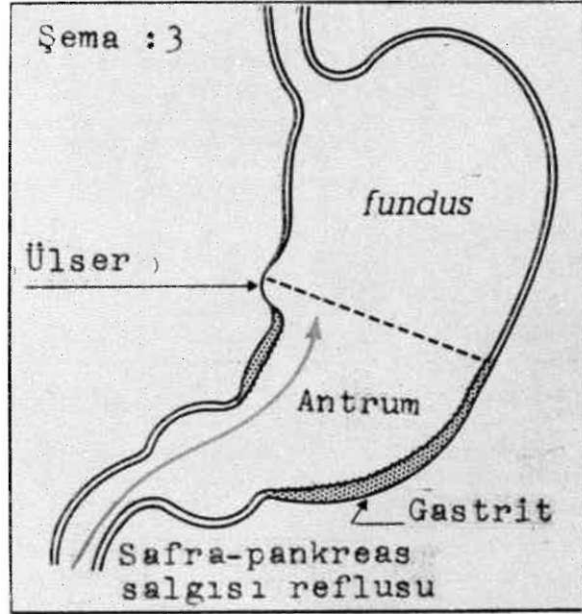


Şekil-6. Mukoza engeli yıkılmasının sonu.



Şekil-7. Yaygın kronik gastrit oluşumu.

— İnsanda, duodeno-gastrik reflü, düzenli asetil salisilik asit kullanan ve hiçbir sindirim şikayeti olmayan halde sindirim kanalı kanaması gösteren ve bu ay-



Şekil-8. Ülser oluşumu.

nı ilacı aynı miktarda alan hastalarda belirgin ve çok daha sık olarak saptanmıştır.

Ülser:

Duodeno-gastrik reflü-mide mukozası engelinin yıkılmasına bağlı ikincil olarak mukoza lezyonları husule getirerek, bir ülser oluşumunu kolaylaştıran yaygın kronik bir gastrite neden olabilir (8, 9, 10, 14).

Klinik ve deneysel gözlemler bu varsayımı doğrulamaktadır:

~ Mide ülseri daima iltihaplanmış mukozada yerleşir.

— Atrofik kronik gastritin yerleştiği mukoza, normal mukozaya nazaran çok daha kolay ülserleşir.

— Gastrit, daima ülser teşekkülünden önce mevcuttur.

— Ülser, duodeno-gastrik reflünün esas temas bölgesini teşkil eden üçgen bir bölgenin içinde, midenin küçük kurvaturunda daha sık görülür (Şekil - 3).

Diğer yöntemlerle de tetkik edilmiş duodeno-gastrik reflünün ülserlilerde daha sık, daha önemli olduğu ortaya konmuştur. (Tablo—IV).

ili Ameliyatlı Mide:

Ameliyat sonrası alkalen gastrit:

Gastrektomili hastalar, ameliyattan sonra, radio-endoskopik kontrolde ne barsak anslarına ait görevsel bozukluk ve ne de ülser nüksü gösterilemediği halde, devamlı mide ağrısından şikayet ederler.

Tablo - III

İlaça Bağlı Akut Ülserasyonlar-Aspirin
(Capron ve Ark. 1977) (3)

	Endoskopide Müküsün Boyanması		
	Şeffaf	Açık Yeşil	Koyu Yeşil
Sindirim Kanamaları (n = 18)	3	9	6 (x)
Kontrol (n = 20) (x) p< 0.01	15	5	0

Halbuki, gastroskopide ameliyatlı mide içine safra reflusunun gözlemi olağan olup, mukoza hipermisine sıklıkla rastlanır.

Böylece, ameliyat sonrası bir hazımsızlık sendromu; post-operatuvar alkalemi gastrit adı altında zikredilmekte olup, mide içine safra reflusunun mevcudiyetiyle bağlantılıdır (Şekil - 4).

Birçok klinik ve deneysel deliller bu sendromun gerçek olduğu lehinedir:

- Gastritin histolojik ağırlığı ile ameliyatlı mide içine kaçan safra asitlerinin 1 saatteki debisi arasında müsbet bir uyum mevcuttur.

— Endoskopik, radyolojik, kimyasal, sintigrafik çeşitli yöntemler, parsiyel gastrektomiden sonra duodeno-gastrik reflü sıklığını tanımayaya yardımcı olmuşturlardır.

Duodeno-gastrik reflü sıklığı, yapılan ameliyat tipinin işlevine göre değişkendir: parsiyel gastrektomiden sonra yüksek, supra-selektif vagotomiden sonra azdır.

Kanser:

Birçok yeni çalışmalar, duodeno-gastrik reflünün mikrop üreyip çoğalması ve mide içi nitrosaminler aracılığı ile ameliyatlı midede kanser gelişmesinde önemli rol oynadığını telkin etmektedir (Şekil - 5).

— Kronik atrofik gastritli hastalarda mide suyundaki asit azlığı, nitratları nitrit şeklinde azaltan bakterilerin üreyip çoğalmasını kolaylaştırır.

— Gastrektomili hastalarda safra asitleri yoğunluğu, lizolesitin ve mikrop üreyip çoğalma derecesi arasında müsbet bir uyum mevcuttur.

Duodeno-gastrik reflü, safra asitlerini ko-karsinogen bileşikler halinde parçalamaya muktedir enterobakteri çoğalmasını kolaylaştırabilmektedir. Diğer taraftan bu mikrop üreyip çoğalması olayı, nitratların nitritler haline dönüşmesini arttırmaya ve nitritlerin de nitrosaminlere değişiminin katalize edilmesine neden olur. Nitrosaminlerin deneysel olarak karsinogen olduğu ve gastrektomili hastalarda yüksek yoğunlukta bulunduğu kanıtlanmıştır.

Muayene Yöntemleri

Uzun zamandan beri kullanılan farklı yöntemler ancak niteliksel vasıftaydı:

— Radyolojik yöntemler ve özellikle Capper ve ark. tarafından bildirileni çok kullanılmıştır (Şekil-9). Buna göre; duodenumun 2'nci kısmındaki bir sondadan az miktarda baryum zercedilerek mide içine vukubulacak reflüyü göstermek mümkün olmaktadır (2).

- Endoskopi, çok daha yaygın kullanılan bir yöntemdir. Yeşilimsi bir mide müküsü adacığı mevcudiyeti reflü olduğuna delildir (Şekil - 10). Safra asidi yoğunluğu ile müküs adacığının yeşil renginin şiddeti arasında belirgin bir uyum olduğu gösterilmiştir.

Bununla beraber bu yöntemler tartışılabilir. Zira, sondanın mide içine yerleştirilmesi, hava verilmesi ve premedikasyon, gastro-duodenal hareketleri değiştirebilir.

Böylece, daha az zararlı ve niceliksel yeni yöntemler geliştirilmiştir:

— Kimyasal yöntemler; mide suyunda safra-pankreas salgısının normal elemanları olan bilirubin, safra asitleri ve lizolesitini tayin etmekten ibarettir.

Tablo - IV

Duodeno-Gastrik Reflü ve Gastrik Ülser (9)

	KONTROL	GASTRİK ÜLSER
Safra Asitlerinin Post-Prandial Yoğunluğu: mmol/L	0.21 ±0.07	2.68 t 1.01
Lizolesitin Yoğunluğu: µg/ml	18	199
Baryum Reflüsü: %	0	66
ENDOSKOPİK REFLÜ: %	3	66

— Teknesyum — 99 ile işaretlenmiş iminodiase-tik asit radioaktif taraması (Şekil - 11), radioaktif maddenin safra yolundan atılmasını ve önemini nice-lendirmeye ve mide seviyesindeki muhtemel reflü süresini hassas bir şekilde göstermeye yarar (22).

Üamma-kamera yoksa, mide suyundaki radioak-tivite miktarı ölçülebilir ve bilgisayar ile veriler deęer-lendirilebilir.

Bu yöntemler şimdilik tercihan yapılan hassas ve zararsız yöntemlerdir. Onları, fizyolojik denilen çok az ve/veya aralıklı bir reflü, patolojik denilen önemli ve/veya devamlı bir reflü şeklinde dinamik ve nicelik-sel olarak ayırmak mümkündür.

Bununla beraber, endoskopı gereklidir. Zira, bir-likte bulunan mide lezyonlarını görmeye ve biyopsi yapmaya yarar. Ameliyatlı midede olduğu kadar ameliyatsız midede de bu lezyonların önemini ve tabi-atını tayin etmek için biyopsi gereklidir.

-- Safra Reflusu Nedenleri:

Duodeno-gastrik reflü nedenleri tartışmalıdır. Şe-matik olarak 3 varsayım öne sürülmüştür.;

1. Pilor Yetersizliği:

Her ne kadar insan pilorunun endoskopik (Şe-kil - 12), radyolojik ve anatomik bir özelliği varsa da, sfinkteri olup olmadığı henüz tartışmalıdır.

2. Mide Hareketinde Bozukluk:

Hiçbir mide hareket değişikliğinin, duodeno-gas-trik reflüyü kolaylaştırmış olduğu doğrulanmamıştır. Buna karşın, mide boşalmasındaki yavaşlamanın, mu-koza engeli üzerine uzun süre zararlı etkiler yapabilen safra-pankreas salgısının durgunluğuna neden olduğu şüphesizdir.

3. Duodenum Hareketinde Bozukluk:

Anti-peristaltik kasılmalarla husule gelir. Bu var-sayım, ancak hayvanlarda yapılan ve eksik deneysel çalışmalara dayansa bile güncel olarak, geçerli kabul edilmektedir.

Tablo - V
Duodeno-Gastrik Reflü ve
Ameliyatlı Mide (36)

Ameliyat Tipi	Reflü Yüzdesi
Billroth II	75
Billroth I	75
Proksimal vagotomi	12
Vagotomi + piloroplasti	45
Vagotomi + antrektomi	78

FİZYOPATOLOJİ

Mukoza Engelinin Yıkılması:

Normalde, mide suyu karşısında mukozanın korunması, mukoza engeli ile sağlanır.

— Bu mukoza engeli, müküs ve bikarbonatları sızdırmaz birleşmelerle kendi aralarında bağlantılı epi-tel hücrelerinden teşekkül etmiştir.

- Midenin bu mukoza engelinin fiziko-kimya-sal özellikleri, mide boşluğu içine bir defa salgılanmış olan H⁺ iyonlarını tekrar geriye geçmesine ve diğer anlamda, iç ortamı terketmeyen Na⁺ iyonlarına geçirgen olmadığını göstermektedir.

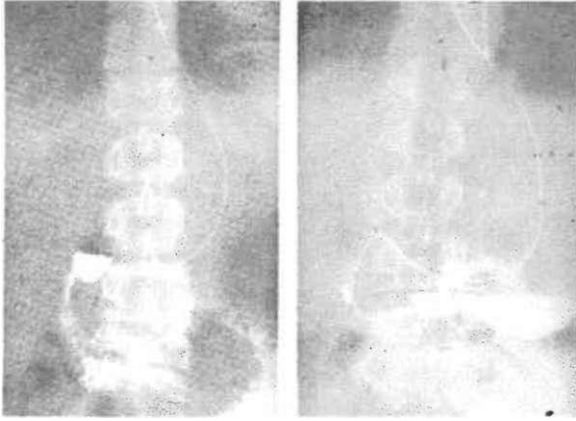
Bu mukoza engeli, asetil şahsilik asit ve alkol gibi ekzojen ve safra-pankreas salgısı gibi endojen tesirlerle kırılabilir.

— Martin'in gösterdiği gibi, safra-pankreas salgısı, müküsün molekül yapışıklığını azaltarak, onun fizik özelliklerini değiştirir.

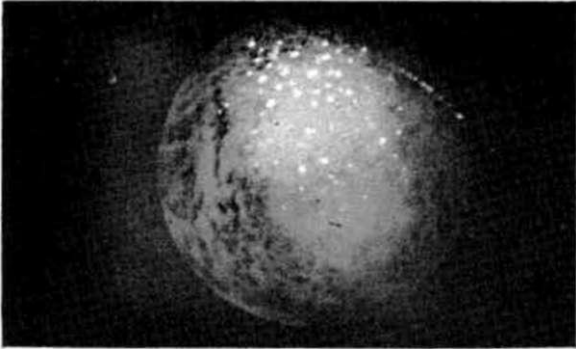
— Vizkozitedeki bu azalma, epitel üzerine sal-dırgan olan etkenlerin tesirini kolaylaştırarak, muko-za değişikliğine neden olur.

Tablo - VI
Ameliyatlı Mide (Keighley ve Ark. 1975)

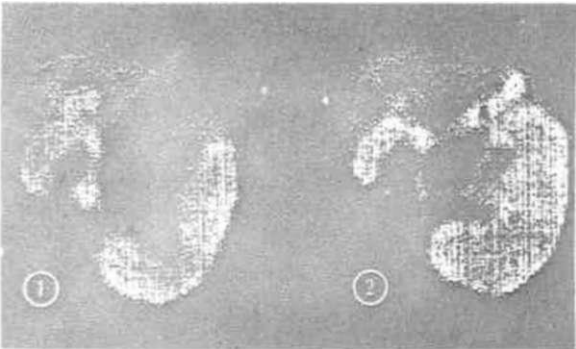
Muayene Yöntemleri	Hasta Sayısı		P
	Dispepsili	Dispepsisiz	
Mide içinde bilirubin (< 10 mg/L)	3	12	<0.01
(>10mg/L)	12	3	
Radyolojik Reflü Yok	4	13	< 0.01
Radyolojik Reflü Var	9	0	
Endoskopı = Normal Mukoza	7	13	<0.02
Konjestif mukoza	7	1	



Şekil 9. Carper'in radyolojik yöntemi.



Şekil-10. Endoskopide gözlenen reflü.



Şekil-11. İmino-diasetik asit radyoaktif taraması.

— Duane ve VViegand'ın mide mukozası üzerindeki çalışmaları, safra asitleri toksisitesinin, hücre zarındaki lipidlerin miseller çözündürme gücüne bağlı olduğu varsayımına uygun düşmektedir.

Safra-pankreas salgısının toksisitesinde çok sayıda etkenler, özellikle farklı nedenlerin niteliksel ve niceliksel dağılımı eurilidir.

Mukoza Engeli Yıkılmasının Sonucu;

Müküs ve epitel zarındaki yapı değişikliği, onları, safra-pankreas salgısı ve mukoza içine nüfuz eden H^+ iyonlarına geçirgen kılar ve metabolizması bozulur. Böylece, antral mukozada, ilk dokunumla, safra-pankreas salgısı nüfuzu ve H^+ iyonlarının geriye geçişi bu l'inci zaman içinde husule gelir (Şekil - 6).

— Korion'un mastisitleri ile histamin açığa çıkar. Histamin ise şunları tenbih eder:

Bir taraftan, mukoza ödemi ve kapiller geçirgenlik artmasına neden olan korion damarlarının H_2 reseptörlerini,

— Diğer taraftan, H^+ iyonu salgısını arttıran fundus glandlarındaki parietal hücrelerin H_2 reseptörlerini tenbih eder.

— Asid salgısının ikincil artması ile antral gastrin salgısı tenbih edilir.

— Büyük bir olasılıkla, prostoglandinlerin azalmasına bağlı olarak, mukozanın kendini koruma mekanizmasında (özellikle müküs salgısında azalma, hücre yenilenmesinde yavaşlama, azalma husule gelir.

2'nci zaman da (Şekil - 7); şayet safra-pankreas salgısı ile saldırganlık devam ediyorsa, antrum mukozası atrofiye uğrar. Bunun sonucu olarak, antrum salgısı ve dolayısıyla fundus asit salgısı azalır.

Bundan başka, antrum mukozasının bu ilerleyici atrofisi, asit salgılayan bölge yüzeyini azaltarak, fundusa doğru yayılmaya başlar. Bu yaygın kronik gastrit şunların görülmesini kolaylaştırır:

— Ameliyat olmamış midede, antrum ve fundus mukozasının geçiş bölgesinde, özellikle duodeno-gastrik reflunun temas noktası olan küçük kurvatur üzerinde ülser oluşumunu kolaylaştırır (Şekil - 8).

— Ameliyatlı midede ise; gastrik aklorhidri husule getiren mikrop üreyip çoğalması aracılığı ile midede kanser oluşumunu kolaylaştırır.

Klinik Belirtileri

Bulguların klinik durumu değişken ve kendine özgüdür. Her ne kadar safralı kusma duodeno-gastrik bir reflunun mevcudiyetini hatırlatırsa da, sadece epigastrik ağrının da onu yapabileceği düşünülmelidir. Her ne kadar epigastrik ağrı sindirim hastalıklarında sık rastlanan bir belirti ise de, yemekten sonra yanma tarzında artması, hemen gastrit tanısına yönlendirir ve safralı kusmaların birlikte olduğu oranda, duodeno-gastrik reflü mevcudiyetini aramalıdır.

Bununla beraber, mukozanın histolojik ve veya makroskopik hali ve klinik belirti arasında bir uyumsuzluk olduğu bilinmektedir. Bazen hastanın hiç şikayeti olmadığı gibi, ancak muayene ve tetkik esnasında bir reflü mevcudiyeti ve birlikte bulunan lezyonlar ortaya konabilir.

5. Duane WC, DM Wiegand: Mechanism by which bile salt disrupts the gastric mucosal barrier in the dog. *J. Clin. Invest.*, 66, 1044-1049, 1980.
6. Dupas JL, A Papazian, JP Capron, JL Gineston, A Lorriaux: Nouvelle methode d'etude du reflux duodeno-gastrique: mesure des debits pyloriques de bilirubine. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 4, 206-210, 1980.
7. Editorial. Bacteria in the stomach. *Lancet*, 2, 906-907, 1981.
8. Gadacz TR, GA Zuidema: Bile acid composition in patients with and without symptoms of postoperative reflux gastritis. *Am. J. Surg.* 135, 48-52, 1978.
9. Goldner FH, HW Boyce Jr: Relationship of bile in the stomach to gastritis. *Gastrointest. Endosc.*, 22, 197-199, 1976.
10. Harmon JW, CD Lewis, T Gadacz: Bile salt composition and concentration as determinants of canine -gastric mucosal injury. *Surgery* 89, 348-354, 1981.
11. Hoare AM, MRB Keighley, B Siarkey, J Alexander-Williams: Measurement of bile acids in fasting gastric aspirates: an objective test for bile reflux after gastric surgery. *Gut*, 19, 166-169, 1978.
12. Kalima T, M Matikainen, M Taavitsainen: The detection of duodenogastric reflux with a non-invasive method using cholescintigraphy. *Scand J. Gastroenterol*, 16, suppl. 67, 37-41, 1981.
13. Kayem D, SJ Mehta, JP Showalter: Manometric studies of the human pylorus *Gastroenterology* 70, 477-480, 1976.
14. Keighley MRB, P Asquith, J Alexander-Williams: Duodenogastric reflux: a cause of gastric mucosal hyperaemia and symptoms after operations for peptic ulceration. *Gut*, 16, 28-32, 1975.
15. Kelly KA, CF Code: Duodenogastric reflux and showed gastric emptying by electrical pacing of the canine duodenal pace setter potential *Gastroenterology*, 72, 429-433, 1977.
16. Kivilaakso E, TV Kalima, M Lempinen: Role of pyloric reflux in experimental stress ulceration during haemorrhagic shock. *Eur. Surg. Res.*, 7, 129-135, 1975.
17. Lambling A, JR Gosset: Reflux des secretions alcalines duodenopancreaticobiliaires en physiopathologie gastrique. *Arch. PR. Mai. App. Dig.*, 37, 163-190, 1948.
18. Lawson HH: Is the lesser curvature an area especially susceptible to injury by duodenal contents. *Br. J. Surg.* 63, 589-591, 1976.
19. Martin GP, E Marriott, IW Kellaway: Direct effect of bile salts and phospholipids on the physical properties of mucus. *Gut.*, 19, 103-107, 1978.
20. Meshkinpour H, JW Marks, LJ Schoenfield, CG Bonnoris, S Carter: Reflux gastritis syndrome: mechanism of symptoms. *Gastroenterology*, 79, 1283-1287, 1980.
21. Mosimann F, B Burri, H Diserens, C Fontolliet, WW Loup, V Mirkovitch, R Mosimann: A long term study of experimental duodenogastric reflux on the vagotomized stomach in dogs. Second international symposium on duodenogastric reflux. Brunnen Switzerland, June 23-24-25 1983.
22. Muhammed I, GP McLoughlin, S Holt, TV Taylor: Non-invasive estimation of duodenogastric reflux using technetium-99 m p-butyl-immodiacetic acid. *Lancet*, 2, 1162-1165, 1980.
23. Muller C, D Liebermann-Mettert, M Allcower: The different outcome of duodenal and pyloric channel leers after proximal gastric vagotomy: clinical and morphological results. Second international symposium on duodeno-gastric reflux. Brunnen Switzerland, June 23-24-25 1983.
24. Papazian A JL Dupas, JP Capron: Les gastrites par reflux biliaire: fails et hypotheses. *Acta Endoscopica*, 12, 2.129-135, 1982.
25. Papazian A, BK Nguyen Phuoc: Le reflux duodeno-gastrique: mise en evidence, affections associees, consequences, traitement. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 6, 1020-1028, 1982.
26. Rees W, J Rhodes: Bile reflux in gastro-oesophageal isease. *Clin. Gastroenterol.*, 6, 179-200, 1982.
27. Rees WDW, VLW Go, JR Malagelada: Simultaneous measurement of antroduodenal motility, gastric emptying, and duodenogastric reflux in man in man. *Gut*, 20, 963-970, 1979.
28. Ritchie WP Jr.: Alkaline reflux gastritis. An objective assessment of its diagnosis and treatment. *Ann. Surg.* 192, 288-298, 1980.
29. Ritchie WP Jr.: Bile acides, the "barrier", and reflux-related clinical disorders of the gastric mucosa. *Surgery*, 82, 192-200, 1977.
30. Ritchie WP Jr., JP Delanay: The susceptibility of experimental atrophic gastritis to ulceration. *Gastroenterology* 60, 554-559, 1971.
31. Ruddle WSJ, ES Bone, MJ Hill, LM Blendis, CL Walters: Gastric juice nitrite: a risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? *Lancet* 2, 1037-1039, 1976.
32. Schumpelick V, F Begemann, G Bandomer, D Grossner, M Doehn: Intra-gastrale Gallensauren und Lysolecithin beiklinischer Stressulkus-Gefahrung. *Dtsch Med. Wochenschr.* 103, 735-737, 1978.
33. Schumpelick V, A Garbrecht, P Begemann: Duodenogastraler Reflux nach Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik. *Z. Gastroenterol.*, 17, 538-546, 1979.
34. Tolin RD, IS Malmud, F Stelzer, R Menin, PT Jr Makler, G Applegate, RS Fisher: Enterogastric reflux in normal subjects and patients with Billroth II gastroenterostomy. Measurement of enterogastric reflux. *Gastroenterology*, 77, 1027-1033, 1979.
35. Valenzuela JE, C De Flippi, A Csendes: Manometric studies on the human pyloric sphincter. Effect of cigarette smoking, metoclopramide and atropine. *Gastroenterology* 70, 481-483, 1976.
36. Van Heerden JA, SF Phillips, MA Adson, DC McIlrath: Postoperative reflux gastritis. *Am. J. Surg.*, 129, 82-88, 1975.