

MENİSEKTOMİ AMELİYATI NETİCELERİMİZ

Prof. Dr. Güngör Sami Çakırgıl (x)

Ortopedik literatürün tetkikinde menisektomi ameliyatının neticeleri hakkındaki verilerin şaşırtıcı ve hatta bazan bir birini nakseder mahiyette olduğu görülür. Yalnız müşterek olan husus, yırtık menisküs'un tam olarak çıkartılması veya hiç ameliyat edilmemiş olması halinde, geç artritlik değişiklikler ve sakatlığın önlenemeyeceği noktasında toplanmaktadır. Menisküs lezyonlarının tedavi edilmemesi halinde dizde gelişecek dejeneratif değişikliklerin radyolojik bulguları en erken beşinci aydan itibaren ortaya çıktığı görülmektedir. Diğer taraftan menisektomi ameliyatından sonra hastanın ağır fizik aktivite ve işlere dönebileceği ve iyi sonuç olarak vasıflanan vakaların yüzdesi % 96 olarak gösterilmektedir.

Genellikle hemfikir olunan husus, menisküs lezyonlarından sonra mümkün olduğu kadar erken (4 - 5 Hafta) yapılacak müdahalelerle en iyi klinik sonuçların alınacağıdır.

Bu çalışmada 15 yıl içinde müdahale edilen 355 menisküs lezyonunun sonuçları hastaların bizzat görülmesi veya mektuplaşmak suretile takipleri yapılmıştır. Bütün vakaların 1/4 i bizzat kontrole gelmiş, 2/4 i mektupları cevaplandırmış, 1/4 i de tahkip edilememiştir. Tahkip imkânı olmıyan hastaların da muhtemelen şikâyetlerinin geçimş olması şeklinde yorumlanabilir.

METOD

1960 - 1975 Yılları arasında Ankara Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniği ile diğer hastanelerde yapılır 355 meniseektomi ameliyatına bu çalışmalarımız istinad ettirilmiştir. Hastalara en çok 10 yıl takibedilmiş hasta tahkibi ya bizzat has-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği



Şekil 1 — Meniskus Lezyonlarının Oluş Mekanizması. Tibia yerde sabit ve diz fleksiyon durumunda iken vücudun sağa veya sola doğru ani rotasyonu, menisküslerde değişik tipte lezyonlara yol açabilir.

Tablo : 1

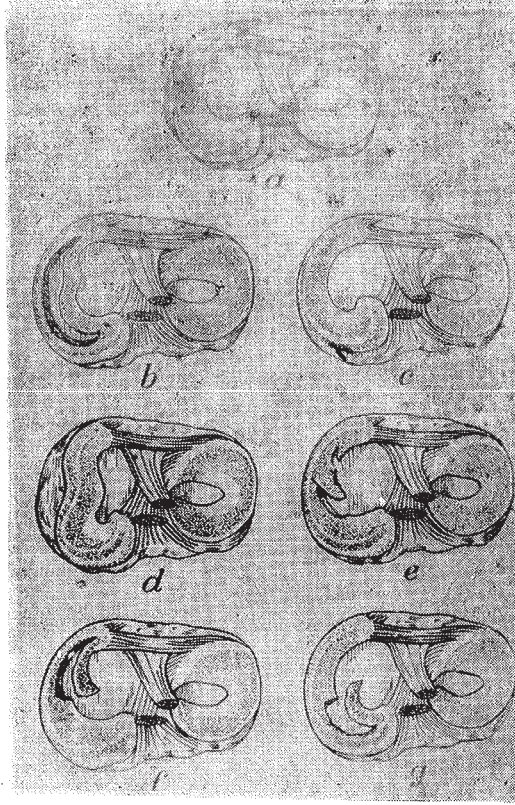
355 VAK'ANIN ANALİZİ

Hastanın	Sayısı	%
Yaşı		11 - 65
Cinsi	261	73.3 E
	94	26.7 K
Medial Lezyonu	241 - 176	65 Sol, 50 Sağ
Lateral Lezyonu	124 - 175	35 Sol, 50 Sağ

Tablo : 2

355 MENİKTOMİ VLK'ASINDA LEZYONUN ŞEKLİ

Lezyon Şekli	Vak'a Sayısı	%
Minimal Lezyon	13	5
Periferik Ayrılma	53	15
Kova Sapı Lezyon	71	20
Arka Boynuz Yırtığı	71	20
Ön Boynuz Yırtığı	147	40
Toplam :	355	100



Şekil 2 — Çeşitli Meniskus Lezyonları: Transvers yırtık, longitudinal veya kova sapı tarzı lezyon, minimal periferik lezyon, periferik ayrılma, iç kenar yırtığı, arka boyunuz yırtığı ve ön boyunuz yırtığı.

Tablo : 3

MENİSKUS LEZYONLARINDA FİZİK BULGULAR
(355 Vak'ada)

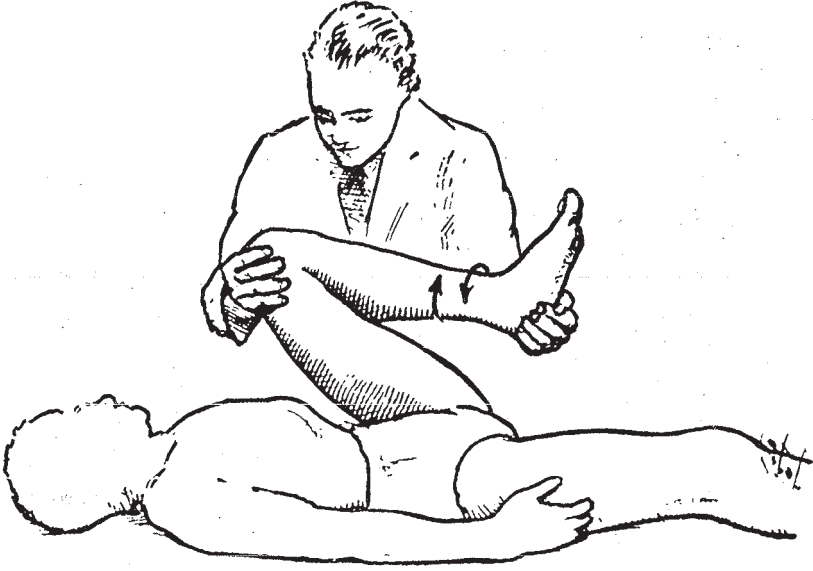
Bulgular	Hasta	%
Ördek Yürüyüşü Testi	324	91.4
Fıtıklaşma Belirtisi	312	88.1
Abduksiyon, Adduksiyon	261	73.8
Mc Murray Test ağrısı	236	66.6
Apley Testi	219	61.9

Tablo : 4

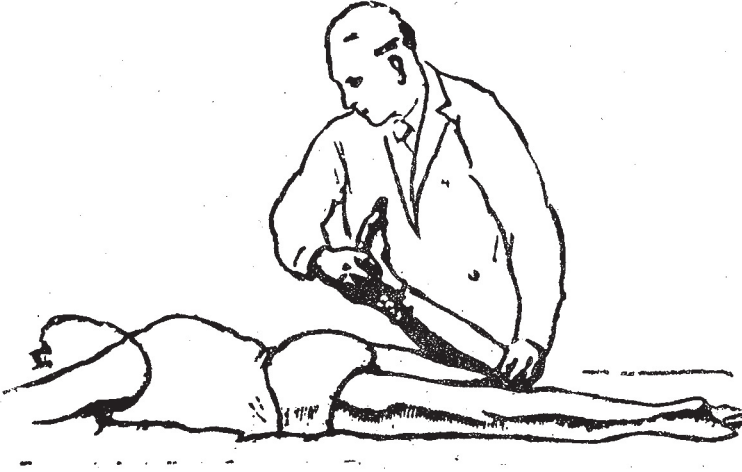
KLİNİĞİMİZDE POST MENİSEKTOMİ BAKIMI

Tesbit	7 — 10 gün
Aktif egzersizler	10 — 15 gün post operatif
İşine dönme süresi	3 — 4 Hafta pos operatif
Hafif antremanlar	6 hafta post operatim
Ağır antremanlar	12 hafta post operatif

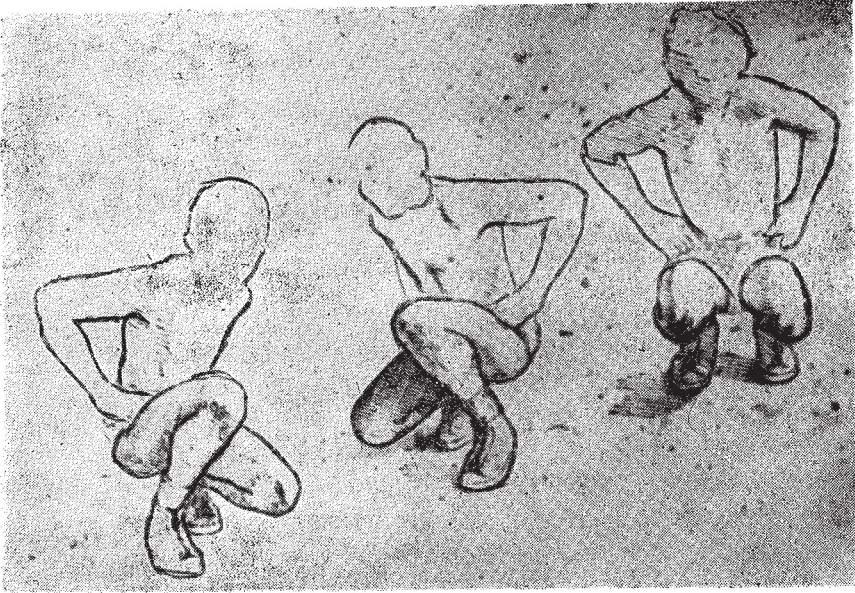
tayı görmek veya mektuplaşmak suretile semptomların, fizik aktivitenin, çalışma durumunun ve varsa dizin sakatlık derecesinin suallerle değerlendirilmesi yapılmıştır. Böylece 355 hastadan 124 vaka bizzat kontrole gelmiş, 127 vaka yazılan mektular cevaplandırmıştır. 106 Vaka ise taakipsiz kalmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde su esaslar alınmıştır: Çok iyi sonuçta; Dizle ilgili herhangi bir sakatlık veya semptom yoktur.



Şekil 3 — Mc Murray Testi. Diz hiperleksiyonda iken bir elle diz üzerinden, bir elle topukdan tutulur. Önce tibiaya dış rotasyon yaptırılarak bu durumda diz tedricen ekstansiyona getirilir. Bu manevra mafsalsın iç-arka kompartmanını daraltır. Eğer medial meniskus arka boyunuz yırtığı varsa, diz mafsalsı tam ekstansiyona getirilmez; zorlanırsa mafsalsın iç ve arka kısmında şiddetli bir ağrı şikâyeti olur. Medial meniskus sağlam ise, dizi ağrısız olarak tam ekstansiyona getirmek mümkün olur. Dış meniskus arka boyunuz lezyonu için tibiaya iç rotasyon vermek suretiyle aynı manevra tekrarlanır.



Şekil 4 — Apley Testi. Ters Mc Murray testi de denen bu muayene usulünde aynı prensipler uygulanır.



Şekil 5 — Çömelme Testi veya Ördek yürüyüşü testi. Menisküsler sağlamısa şahıs rahatça yere çömelir ve bu vaziyette öne arkaya yürüyebilir. Menisküs yırtığında hastanın yere çömelmesi çok güç ve ağrılıdır, çömelmiş durumda yürümesi ise imkansızdır.

Tablo : 5

NETİCELERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KRİTERLER

Değerlendirme	Kriterler
ÇOK İYİ	: Dizli ilgili semptom ve sakatlık yok
İYİ	: Minimal Semptomlar (Aşırı aktivitede ağrı, hydrartroz) Sakatlık yok.
ORTA	: Orta derecede Semptomlar (Ağrı, çömelme ve merdiven) çıkmada güçlük, hydrartroz. Minimal Sakatlık (Sporlara iştirak edemez)
FENA	: Ciddi Semptomlar (İstirahatte ağrı, hareket mahdudiyeti) kilitlenme. Ciddi Sakatlık (Yürümeyi kısıtlıyacak şekilde)

Tablo : 6

1960 - 1975 yılları arasında yapılan 355 Menisektomi vak'asında Follow - up

Kontrola gelen	Hasta	%
Müracaatla	120	34
Mektupla	127	36
Gelmeyen	108	30
Toplam :	355	100

Tablo : 7

Menisektomi Neticeleri ile ameliyat yaşı arasındaki münasebet

Yaş	Neticeler	Çok iyi	Orta	Zayıf	Başarı
20	9	40	35	16	50
21 - 30	44	26	21	9	70
31 - 40	43	31	16	10	74
41 - 50	53	22	8	17	75
50	50	17	8	25	73

LEZYONUN ŞEKLİ :

355 vakalılık serimizde ön boynuz yırtığı 142 (% 40), arka boynuz 71 (% 20) kava sapı longitudinal yırtık 71 (% 20), periferik ayrılma 53 (% 15), minimal lezyon 13 (% 5) olarak bulunmuştur.

Genellikle gençlerde lezyonların kova sapı tarzında olduğu ve travma ile yakından ilgili bulunduğu, yaşlılarda ise lezyonların horizontal yırtık şeklinde olduğu ve dejeneratif proseslerin ilgili gördüğü kanıtlanmıştır. Ameliyat edilen 11 vakada (% 2.9) herhangi bir yırtık tesbit edilememiştir. Bu vakalardan ancak 4 ünde ameliyat sonu başarı vermiştir, 7 Vakada ise sonuç alınmamıştır. Burada preoperatif teşhis hatasına dikkati çekmek isteriz.

Tablo : 8

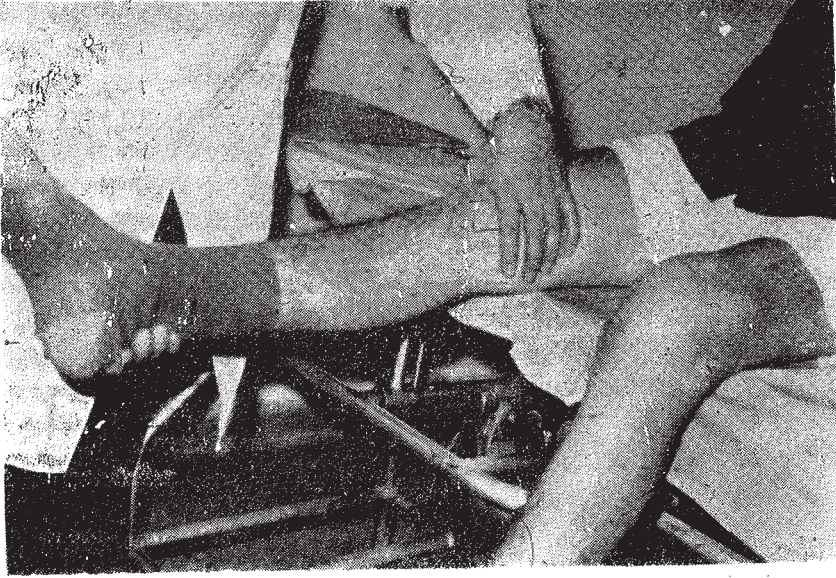
Ameliyattan Sonra Follow - Up Bulguları

Bulgular	Hasta Sayısı	%
Hidraartroz	102	29
Ağrı ve Rahatsızlık	134	38
Kilitlenme	31	9
Kuvvetsizlik	81	23
Dizde Boşalma hissi	28	8
Spor Yapmama	88	25
Lokal His Bozukluğu	39	11
Barometrik değişikliklerde ağrı	31	9

Tablo : 9

Derisektomi neticeleri ile preoperatif semptomların devamı arasındaki münasebet

Semptomların Devamlı	Neticeler				
	Çok iyi	İyi	Orta	Fena	Başarısız
1 - 6 Ay	44	23	20	13	13
1 - 6 Ay	39	27	25	9	9
7 - 12 Ay	52	29	—	19	19
13 - 24 Ay	44	20	16	50	50
24 Ay	26	40	24	10	10



Şekil 6 — Aduksiyon, Abduksiyon Zorlama Testi. Diz ekstansiyonda iken tibianın adduksiyon veya abduksiyon zorlanmasında mafsalsal aralığının iç ve dış kompartmanında daralma olacaktır. Eğer menisküslardan birinde lezyon varsa mafsalsal aralığının içi veya dış kısmında şiddetli bir ağrı ortaya çıkar.

İyi sonuçta : Minimal semptomlar (aşırı aktivitede ağrı, takatsizlik ve hidrartroz) yer alır, sakatlık mevcut değildir. Orta neticede : Orada derece semptomlar gelişir (çömelme, merdiven çıkıp inmede güçlük, dizer ağrı takatsizlik ve periodik hidrartroz) sakatlık ise minimal derecededir. (kayak, futbol, tenis gibi sporlara iştirak edemez). Zayıf sonuçta ise : semptomlar ciddidir (istirahatte bile diz ağrısı, hareket mahdudiyeti ve kilitlenme) sakatlık derecesi de aynı şekilde ciddi olarak vasıflandırılır (yürümeyi kısıtlayacak derecede)

NETİCELER

Hastaların yaşı 11 - 65 arasında olup bunlardan 261 (% 73.3) erkek, 94 (% 26.7) kadın olarak kaydedilmiştir. Vakaların taa-

kip süresi 3-10 yıldır, lezyonların 241 (% 65) i medial, 124 (% 35) lateralde lokalize olmuştur. (Sol diz için). Sağ dizde ise iç ve dış meniskus lezyonlarının görülme oranları takriben % 50 bulunmuştur.

Tablo : 10

355 MENİSEKTOMİ AMELİYATININ SONUÇLARI

Sonuçlar	Hasta	%	Başarı
ÇOK İYİ	134	38	87
İYİ	106	30	
ORTA	66	19	
FENA	47	13	
TOPLAM	355	100	

Başarılı sonuçlarda ameliyat indikasyonunun tam manasie konması gerekir. Bunun için de, dizin, rahatça muayene edilebilmesi ki bu, travmadan 3-4 hafta sonra mümkün olur ve semptomların devam edip etmediğini bilmek gerekir.

Menisektomi yapılan kadın hastalarda % 40, erkek hastalarda % 10 oranında menisküslerin sağlam olduğu ancak hipermobil veya gevşek durumda oldukları görülmüştür.

ÖZET

Menisektomi ameliyatının geç etkilerini tayin için, komplike olmayan 355 meniskus lezyonlarının on yıllık taakipleri yapıldı. Yaralanmadan sonra müdahalenin geç yapılması netice üzerine etkili olmadığı görüldü. Ameliyat yaşının 20 altında olduğu vakalarda mükemmel ve iyi sonuçların sayısı az bulundu. Kadınlarda erkeklere oranla teşhis güçlüğü ve ameliyattan istifade imkanları daha azdı. Menisektomi ameliyatından sonra fizik aktivite ve sporlara iştirake değişiklik kaydedilmedi. Bu seride % 87 oranında başarılı klinik sonuç elde edildi, ancak erkeklerde % 45, kadınlarda % 10 semptomsuz bir diz elde edildi.



Şekil 7 — Fitiklaşma belirtisi. Meniskusun periferik ayrılma tarzında bir lezyonu söz konusu ise hasta o taraf üzerine yük verince, yırtık menisküs gözle görülebilecek derecede dışarı doğru bir fitiklaşma yapar; bu bölgeye parmakla basıldığında hasta şiddetli bir ağrı ile ırkılır.

SUMMARY

LATE RESULTS OF MENISECTOMY

Three hundred fifty five patients with uncomplicated meniscus injury were studied ten years after their menisectomy in order to determine the late effects of surgery. Delay of operation after injury did not effect the ultimate result. Patients less than twenty years old at the time of operation had fewer excellent and good results. The diagnosis is more difficult and



Şekil 8 — Ameliyatta sonra hasta, kendisine verilen talimata harfiyen riayet ettiği takdirde, Quadriseps izometrik kontraksiyonlarını ve dizin ağırlıklı aktif egzersizlerini muntazaman yapması halinde, ameliyattan 4 hafta sonra resimde görüldüğü gibi dizin normal fonksiyonlarını kazanmaması için hiçbir sebep yoktur.

the benefit of meniscectomy is less certain in women than man. Persistence in a physical occupation or participation in non-contact sports seems not to alter the course after meniscectomy. Sixty-eight percent of patients in our series had satisfactory clinical results, but only 45 per cent men and 10 per cent women had symptom-free knees.

LİTERATÜR

- 1 — Cave, E. F.: Combine Anterior-Posterior Approach to the Knee Bone and Joint Surg., 17: 427-430, Apr. 1935.
- 2 — Fairbank T. J.: Knee Joint Changes after Meniscectomy. J. Bone Joint Surg. 30-B: 664-670, 1948.
- 3 — Goor, M. W.: The Late Result of Meniscectomy. Brit. J. Surg.: 54 270-272, 1967.
- 4 — LOVE, R. J.: Prognosis after Removal of Semilunar Cartilages. Brit. Med. J.: 2: 324-326, 1923.
- 5 — PEREY, O.: Follow-up Results of Meniscectomy with Regard to the Working Capacity. Acta Orthop. Scandinavica, 32: 457-460, 1962.
- 6 — SMILLIE, I. S.: Surgical Pathology of the Menisci. Injuries of the Knee Joint Ed., 3, pp 51-90 Baltimore, The William Wilkins 60, 1962.

AŞAĞI ÖZOFAGUS SIFINKTERİ

Dr. U. KANDILCI(*)

Dr. Z. PAYKOÇ()**

İnsanlarda özofagogastrik bileşkede anatomik olarak spesifik bir düz adale sfinkterinin varlığı gösterilememiş isede, bu bölgede pozitif mide içi basınç ile negatif özofagus içi basıncını ayıran fonksiyonel bir mekanizmanın varlığı bilinmektedir. Manometrik olarak yüksek basınçlı bu bölge çok iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bu bölge yutma ile relaksasyona uğrar. ve özofagus ile mide arasında serbest bir pasaj sağlar. Yutmalar arasındada mide asitinin özofagus içine reflüksünü önliyen bir basınç bariyeri görevini yapar. Bununla beraber, gastroözofajial reflüksün önlenmesinde ve gastroözogajial basınç gradientinin sağlanmasında primer olarak fonksiyonel bir sfinkterin mi yoksa mekanik bir faktörün mü veya her ikisinin de mi birlikte sorumlu olduğu senelerden beri tartışılmaktadır.

Son senelerde aşağı özogagus sfikteri (A.Ö.S.) fonksiyonu ve disfonksiyonu hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. Manometrik metodların gelişmesi ve gastrointestinal hormonların sfinkterin kontrolünde rol oynadıklarının bulunmuş olması gastrointistinal traktüsün bu bölgesine olan ilgiyi tekrar artırmıştır.

Gastroözofajial reflüksün önlenmesinde mekanik faktörlerin rolü çok önemli değildir. Üzerinde durulan muhtemel anatomik faktörler şunlardır: 1) Diafragmatik kıskaç. 2) Dar özofagogastrik açısı. 3) Bir kapakcık rolünü oynayan mide içine girmiş özofagus mukoza kıvrımı. 4) İntraabdominal basıncın destekleyici etkisi. 5) Freno-özofajial membran (I). Köpeklerdeki sistemik cerrahi çalışmalarla bu faktörlerin her birinin

* A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği uzman asistanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Kürsü Başkanı

ayrı ayrı değerlendirilmeleri yapılmıştır. Cerrahi olarak bu faktörler ortadan kaldırılmış olmasına rağmen A.Ö.S. basıncında önemli değişiklikler gözlenememiştir (2 - 5). Son olarak bu konunun desteklenmesi Thomas ve Erlam tarafından 1974 senesinde gösterilmiştir. Araştırmacılar diafram ve diğer çevresel yapıları tamamen ortada kaldırılmış in-vitro izole, perfüzyonlu köpek özogagus ve mide örneğinde, ösofagogastrik bileşkede yüksek bir basınç bölgesinin olduğunu göstermişlerdir (6).

İnsanlarda gastroösofajial reflüks semptomlarının genellikle bir hiatal herni ile birlikte olması, hiatal herni üzerinde önemle durulmasına sebep olmuştur. Buna rağmen dikkatli yapılan çalışmalar sadece hiatal herninin bulunmasının reflüks semptomları ile çok az bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Alkinson ve arkadaşları (7) hiatal hernili hastalardaki A.Ö.S. basıncı düşüklüğünde diafragmanın dıştan kompresyonunun rol oynamadığını göstermişler ve hastalarda reflüks ve düşük A.Ö.S. basıncı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Yazarlar neticede «İntrinsek sfinkterin tonusu reflüksün önlenmesinde kardinal öneme sahiptir» fikrini ortaya atmışlardır. Bu bulgu Wankling, Warriian ve Lind (8) tarafındanda doğrulanmıştır. Benzer neticeler Cohen ve Harris (9) tarafından da gösterilmiştir, Yazarlar gastroösofajial reflükste hiatal herninin rolünün olmadığını göstermişler ve bu nedenle reflüksü bulunan hiatal hernili hastalarda cerrahi düzeltmenin etkili bir mudahale olmayacağını bildirmişlerdir. Şiddetli reflüks semptomları bulunan hastalarda, hiatal herninin önemsiz olduğunu gösteren benzer okservasyonlar vardır (10 - 12).

A.Ö.S. nin önemli bir karakteri, intraabdominal basınç artışlarında buna paralel olarak sfinkter basıncında artmasıdır. Bu tesir başlangıçta sfinkterin intraabdominal segmentinin mekanik şekilde, pasif olarak sıkışmasına bağlanmıştır (13,14) Intraabdominal basınç artışı periton vasıtası ile eşit olarak bütün karın organlarına iletiildiği gibi abdomen içinde kalan özofagus segmentine de iletilir (15). Bu şekilde özofagus alt ucundaki yüksek basınç bölgesi ile fundus basıncı arasındaki mevcut barier etkinliğini devam ettirmiş olur. Hiatal hernili hastala-

rın reflükslerinin izahı bu şekilde yapılmak istenmiştir. Ancak daha ileri çalışmalar intragastrik basınç artışı ile sifinkter basıncı artışı arasında ilişki olmadığını göstermiştir. 1966'da Lind ve arkadaşları (3) A.Ö.S. basıncındaki artışın, intragastrik basınç artışından ortalama % 60 oranında fazla olduğunu göstermişlerdir. Hiatal hernili hastalarda da sifinkterdeki bu aşırı basınç artışı gösterilmiştir. Yine 1970 senesinde Cohen ve Harris (16) intragastrik basınç artışına cevap olarak ortaya çıkan, dinlenme A.O.S. basıncı veya taban A.Ö.S. basıncı arasında lineer bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. A.Ö.S. nin intragastrik basınca verdiği bu cevap özofagusu korumak için önemli intirinek bir mekanizmadır. Bu mekanizma kolinerjik bir refleks arkı veya vagus mediatörlüğü ile alakalı olabilir (3,17-19).

AŞAĞI ÖZOFAGUS SİFINKTERİ'NİN KONTROLÜ

Sifinkterin fizyolojik fonksiyonunun kontrolü kompleks ve birbirine tesir eden üç faktörle yapılmaktadır. Bu faktörler: I - Sifinkter düz adalesi II - Otonom nöral innervasyon. II. Bazı gastrointestinal hormonlardır (20).

Sifinkter Düz Adalesi

Son zamanlarda yapılan çeşitli invitro çalışmalarda, pek çok farmakolojik ve hormonal ajanlara karşı sifinkter adalesinde değişik cevaplar elde edilmiştir. Oposumlarda sifinkterden elde edilen soyulmuş adale liflerinde, çeşitli ajanlara karşı elde edilen izometrik kontraksiyon eşiği, özofagusun diğer bölgelerinden elde edilen adale liflerine göre daha az bulunmuştur (21). Gastrine karşı bu bölge adalesinin verdiği cevap, komşu özofagus ve mide adalelerine nazaran çok fazladır (22). Sifinkter adalesinin yalnız şimik mediatörlere değil, pasif olarak germeye karşı cevabı da komşu adalelere göre çok fazladır (22,23). Diğer invitro bir çalışma ile, oposumlarda sifinkter adalesinde asetil kolin ve fisostigmin ile elde edilen kontraksiyonların elektrik stimulasyonları ile inhibe olduğu gösterilmiştir. Böyle bir cevap proksimal özofagus ve mide adalesinde görülmemektedir (24). Benzer cevap kedi ve maymun adalelerinde

de görülmüştür. Ancak adale cevabı sinirsel kontrol altındadır ve nöral antogonist tetrodotoksin ile bu relaksasyon cevabı inhibe edilmiştir.

Sifinkterin Nöral Kontrolü

Gastrointestinal sistemin motor fonksiyonunun regülasyonunda rol oynayan üç sinir sistemi vardır. 1 — kolinerjik sistem 2 — Adrenerjik sistem 3 — Nonadrenerjik inhibitör sinirler (purinerjik nervöz sistem).

İnsanlarda vagotomiden sonra nadir olarak geçici disfaji görülebilmektedir. Bu disfajinin A.Ö.S. basıncında ortaya çıkan bir yükselmeden olabileceği düşünülmüştür (25). Ancak trunkal vagotominin sifinkter dinlenme basıncına etkisi olmadığı anlaşılmıştır (17,23,26,27). Oposumlarda da servikal vagal denervasyonlardan sonra sifinkter basıncında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (23). İnvitro çalışmalarda kolinerjik ilaçların sifinkter basıncını artırdığı, atropinin ise basınca düşürdüğü gösterilmiştir (20). İnsanlarda bethanecholun farmakolojik dozları basınç artışına sebep olmaktadır. Atropinle de basıncın düştüğü tesbit edilmektedir (20). Gastrinin'de A.Ö.S. basıncını artırdığı ve bunu yaparken düz adaleyi, postganglionik nöral stimülasyon ve asetil kolin salınımı yolu ile stimüle ettiğine inanılmaktadır (28).

Adrenerjik nervöz sistemin sifinkter basıncı üzerine önemli tesirleri görülmektedir. Kedilerde alfa - adrenerjik ilaçlar sifinkterde kontraksiyon yapar. Oposumlarda da alfa - adrenerjik denervasyon yapıldığında bazal basınç düşer. Bu observasyonlar oposumlarda dinlenme sifinkter basıncının alfa - adrenerjik kontrolle kısmen alakalı olduğunu gösterir.

Son zamanlarda Goyal ve Rattan (30) oposumlarda invivo olarak prostaglandin E₁'in sifinkterde doza bağlı olarak relaksasyon yaptığını göstermişlerdir. Bu tesir muhlemelen cyclic AMP aktivitesindeki artmayı taklit ederek olmaktadır ve inhibisyon, bir adenyl cyclase inhibitörü veya bir phosphodiesterase stimülatörü ile olmaktadır. Bu çalışmalar intra sellüler cyclic AMP'nin sifinkter relaksasyonu regülasyonunda muhte-

melen «ikinci messenger» olarak rol oynayabileceğini gösterir (30,31)

Sifinkterin Hormonal Regülasyonu

A.Ö.S. üzerine gastrointestinal hormonlardan, gastrinin ve sentetik pentagastrininin tesirlerini ilk defa 1969 senesinde Giles ve arkadaşları incelenmişlerdir (32). Giles gastrinin sifinkter tonusunu artırdığını tesbit etmiştir. Gastrinin gastrik asit sekresyonunu stimule etmesi yanında A.Ö.S. de reflükse karşı rezistansi da artırması ilginç görülmüştür. Bu etkinin atropinle ortadan kalktığını da görmüşlerdir. Aynı sene Castell ve Harris (33) Gilles ve arkadaşlarından ayrı olarak gastrinin sifinkter basıncını artırdığını göstermişlerdir. Bir sene sonra aynı araştırmacılar (34) endojen gastrin salınımını, mide içine alkali, pepton veya % 10'luk alkol vererek uyarmışlar ve sifinkter üzerinde aynı etkiyi tesbit etmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda Cohen ve Lipshutz (35) gastrine karşı yüksek dozlarda cevap eğrisi elde etmişlerdir. Cohen bu çalışmasında A.Ö.S. basınç artışlarını taban basıncının artış yüzdesi olarak değerlendirmiştir. Bu şekilde elde edilen değerler farklı taban basıncı olanlarla karşılaştırılabilmektedir. 1973 senesinde Stuart ve ark. (36) pentagastrinin bolus şeklinde verilmesi ile elde edilen sifinkter basıncı yüksekliğinin, devamlı infuzyon yolu ile verilene oranla daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Castell ve ark. (33,34) 0.1N HCL ile gastrik asidifikasyondan sonra sifinkter basıncında anlamlı düşmeler olduğunu görmüşlerdir. Benzer çalışma Cohen ve Lipshutz (37) tarafındanda yapılarak basıncın % 60 - 70 oranında azaldığı görülmüştür. Bunun endojen gastrin salınımının azalması sonucu neticesine varılmıştır. Gastell ve ark. (38,39) bir protein yemeğinden sonra sifinkter basıncında artma ile beraber, serum gastrinindeki artmayı izlemişlerdir.

Sifinkter üzerine gastrinin etkileri hayvan deneyleri ile de gösterilmiştir. Lipshutz, Hughes ve Cohen (40) opossumlara tavşan antigastrin serumu vererek dinlenme sifinkter basıncında % 80 oranında azalma olduğunu tesbit etmişlerdir. Yine invitro opossum düz adale çalışmalarında A.Ö.S. adalesinin

komsu ösofagus ve mide düz adalesine nazaran gastrine 100 kat daha fazla hassas olduğu gösterilmiştir (22).

Bu çalışmalar endojen gastrinin A.Ö.S. kontrolünde çok önemli fizyolojik bir rolü olduğunu destekler. Ancak Zollinger-Ellison sendromu gibi endojen gastrin salınımının aşırı arttığı vak'alarda A.Ö.S. basıncında beklenildiği kadar yükselme olmamaktadır. Zollinger - Ellison sendromunda A.Ö.S. basıncında artma olduğunu gösteren Isenberg ve ark. (41) bu değeri, serum gastrin seviyelerine göre daha düşük olarak bulmuşlardır. Son iki senede yapılan çalışmalarda gastrinin sfinkter basıncında oynadığı fizyolojik rol hakkında önemli çelişkilerin varlığında saptanmıştır. Kline ve arkadaşları (42) NaHCO_3 ve HCL acid ile yapılan intragastrik «ph» değişikliklerinden sonra A.Ö.S. basıncında gerekse serum gastrin seviyelerinde anlamlı farklılık bulmamışlardır. Dodds ve arkadaşları (43) normal kimselerde açlık A.Ö.S. basıncı ile serum gastrin konsantrasyonları arasında ilişki bulamamışlardır.

Bazı çelişkili gözlemleri Castell ve arkadaşları da yapmışlardır. (44) Araştırmacılar normallerde 4 ayrı alkalize edici ajanla yaptıkları çalışmada sfinkter basınçlarında artış bulmuş olmalarına rağmen, serum gastrin seviyelerinde anlamlı değişiklikler bulmamışlardır. Yazarlar sfinkter basıncındaki bu artışın intragastrik «ph» ile alakalı olabileceğini, gastrin mediatörlüğünü gerektirmediğini, ancak bunun mekanizmasının bilinmediğini bildirmişlerdir. Sfinkter basıncının yükselmesinde gastrinin rolü tamamen inkar edilemez. Fakat gastrin ile birlikte otonom sinir sisteminin ve sekretin, glukagon, kolostokinin gibi gastrointesitinal hormanların sfinkter basıncını azaltıcı etkileri hesaba katılmalıdır. Ayrıca insan serumunda en azından 8 değişik gastrin fraksiyonu mevcuttur. Radyoimmünoassey metodunun bütün bu fraksiyonlarını ölçüp ölçmediği şüphelidir. Serumda bir veya birkaç gastrin fraksiyonu, total serum gastrin konsantrasyonunu değiştirmeksizin artmış olabilir. Bunun için bu metodla alkalinizasyondan sonra salınan gastrin doğru olarak ölçülememiş olabilir. Ölçülememiş gastrin fragmanları sirküle eden gastrinin aktivitesine katkıda bulunabilir. Serum gastrin seviyesinin A.Ö.S. basıncı-

na etkisi hakkında şüpheleri daha ileri götüren diğer bir çalışma Brooks, ve ark. tarafından yapılmıştır (45). Araştırmacılar normal ve antrektomili hastalarda serum gastrin ve A.Ö.S. basıncı değişikliklerini incelemişlerdir. Ayrıca hastalara intragastrik glycine, hidroliysat ve porein hidrolizatları vererek serum gastrin ve A.Ö.S. basınçlarını incelemişlerdir. Antrektomili hastalar Billroth I ve Billroth II olarak subgruplara ayrılarak değerlendirilmişlerdir. Bütün guruplarda A.Ö.S. basınçları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bazal serum gastrin değerleri ise anlamlı farklılıklar göstermiştir. Antrektomi serum gastrin seviyelerini azaltmış olmasına rağmen A.Ö.S. basıncında değişiklik ortaya çıkarmamıştır. Protein hidrolizatları verildikten sonra ise bütün guruplarda sifinkter basınçlarında artma görülmüştür. Gastrindeki yükselme ise ancak normal gurupta görülmüş, antrektomili hastalarda gastrin artışı olmamıştır. Bu çalışmadaki bulgular şu şekilde özetlenebilir a) Periferik gastrinin ölçülmesi A.Ö.S. basıncını yansıtan zayıf bir indekstir. b) Gastrik rezeksiyon A.Ö.S. basıncını değiştirmez. c) Proteine bağlı A.Ö.S. basıncı yükselmesi gastrin salınımından başka nedenlere bağlı olabilir.

Gastrin çalışmalarından sonra diğer gastrointestinal hormonlarında sifinkter basıncına tesiri gösterilmiştir. Cohen ve Lipshutz (35) duodenumun eksojen asidifikasyonu ile endojen sekretin salınımını stimüle etmişler ve A.Ö.S. basıncında minimal bir azalma olduğunu görmüşlerdir. Sekretin gastrinin sifinkter basıncını artırıcı etkisini inhibe etmektedir. Bu etki kompetitif bir antagonizmaya benzemektedir. Ancak sekretin asit sekresyonunu stimüle ederek gastrini inhibe etmek suretiyle etkili olabilir.

Kolosistokinin - pankreozimin (CCK - PZ) sifinkter dinlenme basıncını azaltır. Ayrıca gastrinin sifinkter basıncını artırıcı etkisini inhibe eder. Bu inhibisyon kompetitif inhibisyon suretiyle olur. Gastrinin ve CCK - PZ'nin moleküler terminal yapıları benzerdir. Kompetitive inhibisyon bu nedenle olur (46)

A.Ö.S. basıncına tesirli diğer bir gastrointestinal hormon glucagondur. Hcgan, Dodds ve arkadaşları (47) Şişman ol-

mayan 20 sağlam erişkinde glukagonun sfinkter basıncında anlamlı düşmelere sebep olduğunu göstermişlerdir. Pentagast-rin infüzyonu sırasında verilen glukogonda, yükselmiş olan A.Ö.S. basıncını anlamlı şekilde düşürmüştür. Glukogon, sek-retine benzer aktif terminal peptidi olan bir kormondur. Etkisi Cohen'e göre gastrini antogonize etmek suretiyledir.

Gastroösofajial reflüksü bulunan hastalarda semptomlar genellikle postprandial olarak deklanşe olmaktadır. Yağlı yiyecekler sfinkter basıncında azalmaya sebep olur. Yağlara karşı entoleransın izahı bu şekilde yapılmak istenmiştir. (48). O. Nebel ve D. Gastell son senelerde yaptığı incelemelerde (38,39) yağ, protein ve karbonhidratlardan sonra ortaya çıkan sfinkter basıncı değişiklikleri belirlenmiştir. Çalışmalarında protein alını mı ile basınçta artma, protein + HCL ile basınçta düşme, kar-bonhidratla hafif bir yükselme yağ,yemeğinden sonrada ba-sınçta anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir. Protein alını-mı gastrin stimülasyonu yaparak basıncı artırmaktadır. Kar-bonhidratlarda aynı şekilde etkili olmaktadırlar. Yağların si-finkter basıncını düşürmelerinin sebebi duodonumdan kolo-sistokinin ve sekretin salınımına sebep olmalarındandır.

Çikolata, sigara içme, ethanol ve vasoaktif intestinal pep-tit (V.I.P.) de sfinkter basıncını düşüren ajanlardandır (20). Rattan ve Goyal (49) 1975 senesinde nikotinle yaptıkları bir çalışmada anestezi edilmiş oposyumlarda i.v. nikotin sulfatın A.Ö.S. basıncında düşme yaptığını göstermişlerdir. Nikotinin bu etkisi bilateral servikal vagotomi, atropin, propranol veya reserpin ile antogonize edilememiştir. Bu observasyonlara da-yanarak yazarlar nikotin tesirinin, vagal nöronlarda mevcut non - kolinerjik, nor - adrenerjik inhibitor nöronlarla olduğunu bildirmektedirler.

Kolinerjik stimulatörlerden bethanechol, methacholine ve-ya antikolinesteraz edrophonium'dan herbiri sfinkter basıncını artırır (28,50). Raymond, Roling ve Castell'in çalışmaların-da (28) gastroösofajial reflükslü A.Ö.S. basıncı düşük hastalar-da gastrik alkalinizasyon, pentagastrin, tensilon, betahanec-hol ile sfinkter basıncında anlamlı yükselmeler tesbit etmiş-

lerdir. Ayrıca oral olarak verdikleri bethanechol ile de bu tesiri elde etmişlerdir. Bir düz kas stimulatörü olan metoclopramid'de A.Ö.S. basıncını artırır. Metoclopramid ile yapılan bir çalışmada (51) radyolojik kontrolle bu ilacın ilk 5-10 dakika içinde reflüksü önleme tesiri şüpheli görülmüş isede daha sonra yapılan pek çok çalışmada bu hususta herhangi bir tartışma görülmemektedir. Stanciu ve Bennet (52) i.v. metoclopramid vererek gastroösofajial reflüksü 30 hastada sifinkter basıncında anlamlı yükselmeler görmüşlerdir. Atropinle bu tesir inhibe edilmiştir. Atropinle bu etkinin önlenmesi metoclopramid'in intramural kolinerjik norömusküler apparatus aracılığı yolu ile etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada metoclopramid'den önce ve sonra gastroösofajial reflüksü hastalarda asid clearing testi yapmışlardır ve anlamlı istatistik fark tesbit etmişlerdir. Yine Moises Guelrud (53) reflüksü hastalarda kontrol guruplarına göre sifinkter basınçlarında anlamlı yükseklikler tesbit etmişlerdir. Gallum ve arkadaşları da aynı neticeyi elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu ilaçların gastroösofajial reflüksün önlenmesinde A.Ö.S.'inde stimulator etkili ve yan tesirlerinde az olmaları nedeni ile etkili olabileceğini zannedilmektedir.

A.Ö.S. BASINCI DİSİRİTMİLERİ :

Sifinkter fonksiyonundaki bozukluklarının bir kısmı, fonksiyonu kontrol eden üç faktörden birinin ortada kalkması ile olabilir. (Sifinkter düz adalesi, nörolojik mekanizma, hormonlar.) Son çalışmalarda bir kısım hastalıklar ve klinik semptomlarda sifinkter fonksiyonu yetersizliği gösterilebilmiştir.

AKALAZYA

Akalazyada karakteristik manometrik bulgu; ösofagus gövdesinde peristaltizmin yokluğu, A.Ö.S. dinlenme basıncında bari yükselme ve yutkunma esnasında sifinkterde yetersiz relaksasyondur. Akalazyalı hastalarda sifinkter dinlenme basıncı yüksektir. Yutkunma ile husule gelen parsiyel relaksasyona rağmen, rezidüel bir basınç devam eder; bu basınç sifinkterin aşağısında bulunan mide basıncından yüksektir. Devam eden

bu basınç bölgesi, peristaltizmin yokluğu ile beraber yutkunma esnasında ösofagusun boşalmasını güçleştirir. Bu konudaki son bir çalışma Uribe ve ark. (54) tarafından yapılmıştır. 50 akalazyalı ve 30 normal kişide yaptıkları çalışmada akalazyalı hastalarda anlamlı sfinkter basıncı yüksekliği bulmuşlardır. Yutkunma esnasında da % 52.6 oranında relaksasyon olduğunu tesbit etmişlerdir. Akalazyalı hastalarda A. Ö.S. basıncında bariz yükseklik olduğu halde serum gastrin seviyeleri normaldir. Ancak antral asidifikasyon yaparak serum gastrin seviyeleri düşürüldüğünde sfinkter basıncında erken ve ani bir düşme görülmektedir (55). Ayrıca akalazyalı hastalarda küçük dozlardaki gastrine karşı A.Ö.S.'de normallerden çok daha fazla olarak artma olmaktadır. Bu durum akalazyalı hastalarda sfinkterin, gastrine karşı aşırı hassas olabileceğini akla getirmektedir. Gastrine karşı bu aşırı hassasiyet Cannon'un observasyonlarına benzetilebilir. Çünkü gastrinin sfinktere etkisi kolinerjik sinirin postganglionik segmentinin stimülasyonu suretiyle olmaktadır. Denerve edilmiş kimselerde de gastrine karşı aşırı hassasiyet tesbit edilmiştir (56). Hastanın kendi endojen gastrinine karşı aşırı hassasiyeti, akalazyada hipertonic bir sfinkterin bulunmasını izah edebilir. Cohen gastrine karşı hassasiyetin yaşla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Süt çocuklarında görülen fizyolojik akalazyanın gastrine karşı bu dönemde olan duyarsızlıktan ileri gelebileceği düşünülmüştür.

Son zamanlarda prostaglandin E tipi ile üç akalazyalı hastada taban sfinkter basınçlarında azalma tesbit edilmiştir (56). Glukogond farmakolojik dozlarda A.Ö.S. basıncını düşürmektedir (47). İntrasellüler sıklık AMP'nin basıncı azalttığı gösterilmiştir (54). bulgular akalazyanın medikal tedavisinde bazı ajanların etkili rolü olabileceğini akla getirmektedir.

SİKLERODERMA

Siklerodermanın karakteristik motilite bozukluğu yavaşlamış veya ortadan kalkmış peristaltizma ve düşük veya tamamen yok olan A.Ö.S. basıncıdır. Bu manometrik bozukluklar yalnız 2/3 aşağı ösofagusta bulunur. Üst bölümde normal pepistaltik aktivite vardır. Bu manometrik bulgular sikleroder-

mada sıklıkla görülen pirozisi izah eder. Siklerodermalılarda metacholine sifinkter cevabı normaldir. Bu hastalıkta sinirsel bir disfonksiyon tesbit edilmemiştir. Ancak ösofagustaki müsküler atrofinin nörolojik defekte bağlı olabileceği de akla gelebilir. (20).

GASTROÖSOFAGEAL REFLÜKS

A.Ö.S.'deki primer basınç düşüklüğü genel olarak kronik pirozise sebep olur. Endojen gastrinin, normal sifinkter basıncının sürdürülmesindeki rolü gözönünde tutulursa sifinkter yetersizliği sebebinin, endojen gastrin salınımındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. (55). Ancak sifinkter basıncı ile serum gastrin seviyelerinin simültan kontrollerinde normallerle, reflükslü hastalar arasında farklılık bulunamamıştır. Ayrıca reflükslü hastalarda i.v. pentagastrine karşı sifinkter basıncındaki artış normallere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Eğer gastrin yetersizliği sifinkter yetersizliği için tek bir neden olsa idi, gastrin veyapentagastrin vermekle basıncın normal seviyelere çıkması gerekirdi. Ancak gastrinin rolünü tamamen reddetmek kabil değildir. Gastrin yetersizliği bu hastalarda etkili olan bir çok faktördenbiri gibi görünmektedir. Total mekanizma çok kompleks olsa gerektir ve muhtemelen düz adalenin kendisinde de bir anormallik vardır.

ZOLLİNGER - ELLİSON SENDROMU

Zollinger - Ellison sendromlu hastalarda serum gastrin seviyesi çok yüksek olduğu için sifinkterde basınç yüksekliğini bulunması beklenir. Hakikaten İsenberg ve arkadaşları (4) bu basınç yüksekliğini tesbit etmişlerdir. Bu bulgunun aksine basıncın normal veya çok hafif şekilde yükselmiş olduğunu bildirir çalışmalarda vardır. (55). Bu hastalarda eksojen gastrine karşı duyarsızlık olduğu düşünülmüştür. A.Ö.S. düz adalesinin gastrine karşı duyarsızlığı yanında CCK - PZ veya sekretin yüksekliğinin gastrin tesirini inhibe etmesi gibi faktörlerinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

PERNİSİYÖZ ANEMİ

Pernisiyöz anemili hastalarda serum gastrin seviyeleri anlamlı şekilde yüksektir. A.Ö.S. basıncı ise düşük olarak bulunmuştur (57) Sifinkterin pentagastrin enjeksiyonlarına ve düz kas stimulatörlerine cevabıda az bulunmuştur (57). Bu hastalarda primer defektin ösofagogastrik bölgede düz adalede olması düşünülmektedir. Bu hastalarda mide korpusunda görülen müsküler atrofinin sifinkter adalesinde de olduğu zannedilmektedir. Pernisiyöz Anemili hastalarda sifinkter hipotansiyonunun klinik problem yaratmamasının sebebi beraberinde gastrik aklorhidrinin bulunmasıdır.

LİTERATÜR

- 1 — Pope C.E. The med. Clin. of North Amer. 58, 6, 1974.
- 2 — Meiss JH, Grindlay JH, Ellis PH: The gastroesophageal sphincter mechanism J. Thorac Surg. 36: 156-165, 1958.
- 3 — Lind JF, Cotton DJ, Blanchard R, et al: Effect of thoracic displacement and vagotomy on the canine gastroesophageal junctional zone. Gastroenterology 56: 1078-1085, 1969.
- 4 — Bremmer CG, Schlegel JF, Ellis FH: Studies of the «gastro-esophageal sphincter mechanism» the role of phrenoesophageal membrane. Surgery 67: 735 - 740 1960.
- 5 — Vandertoll DJ, Ellis FJ, et al: An experimental study of the role of gastric and Esophageal muscle in gastroesophageal competence, Surg Gynecol obstet 122: 579 - 586, 1966.
- 6 — Thomas PA, Earlam RJ: The effect of the gastrointestinal polypeptide hormones on the electrical activity and pressure of the isolated and perfused canine gastro-oesophageal sphincter, in proceeding of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility, edited by Daniel EE. Vancouver, Mitchell Pres, 1974, pp. 243-250.
- 7 — Atkinson M, Edwards DA, Honaour AJ, et al: The cesophagogastric sphincter in hiatus hernia. Lancet 2: 1138-1142, 1957.
- 8 — Wankling WJ, Warrian WG, Lind JF: The gastroesophageal sphincter in hiatus hernia. Can J Surg 8: 61-67, 1965

- 9 — Cohen S, Harris LD: Does hiatus hernia effect competence of the gastro-esophageal sphincter N Engl J Med. 284: 1053-1056, 1971.
- 10 — Haddad JK: Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures. Gastroenterology 58: 175-184, 1970.
- 11 — Hiebert CA: Primary incompetence of the gastric cardia. Am J Surg 119: 365 - 371, 1970.
- 12 — Olsen AM, Schlegel JF, Payne WS: The hypotensive gastroesophageal sphincter Mayo Clinic Proc 48: 165 - 172, 1973.
- 13 — Fyke FE, Code CF, Schlegel JF: The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. Gastroenterologia 86: 135-150, 1956.
- 14 — Pope CE: A dynamic test of sphincter strength: Its application to the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 52: 779 - 786, 1967.
- 15 — Clinical Gastroenterology Howard M. Spiro M.D. 1970.
- 16 — Cohen S, Harris LD: Lower esophageal sphincter strength. Gastroenterology 58: 157-162, 1970.
- 17 — Crispin JS, Melver DK, Lind JF: Manometric study of the effect of vagotomy on the gastroesophageal sphincter. Can J Surg 10: 299-303, 1967.
18. — Lind JF, Crispin JS, Melver DK: The effect of atropine on the gastro-esophageal sphincter. Can J physiol Pharmacol 46: 233 - 238, 1968.
- 19 — Behar J, Kastendieck J: Studies on sphincter competence (abstract) gastroenterology 66: 834, 1974.
- 20 — Castell, C.D.O.: The lower esophageal sphincter, physiologic and clinical Aspects. Ann. of Inter - Med. 83, 3 - 390 - 401, 1975.
- 21 — Christensen J: Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter. J Clin Invest 49: 681 - 691, 1970.
- 22 — Lipshutz W. Cohen S: Physiological determinants of lower esophageal sphincter function. Gastroenterology 61: 16 - 24, 1971.
- 23 — Christensen J, Freeman BW, Miller JK: Some physiological characteristics of esophagogastric junction in the opossum. Gastroenterology. 64: 1119 - 1125, 1973.
- 24 — Tuch A. Cohen S: Lower esophageal sphincter relaxation: Studies on the neurogenic inhibitory mechanism. J. Clin Invest 52: 14-20, 1973.
- 25 — Hoyumpa. A.M, J.R.M.D, Morrison. J.M.D., Matkomitz, M., M.D. Postvagotomy dysphagia. The Amer. J. of Gastroenterology 57: 133-138, 1972.

- 26 — Blackman AH, Nassullah M, Thayer WR: Transabdominal vagectomy and lower esophageal function. *Arch Surg* 102: 6-8, 1971.
- 27 — Mann CV, Hardcastle JD: The effect of vagotomy on the human gastro-esophageal sphincter. *Gut* 9: 688-695, 1968.
- 28 — Raymond L. LCDR, Farrell, MC. USN, Gerald T. CDR. Roling. MC. USN and Castell D.O. Stimulation of the incompetent lower esophageal sphincter. *Amer. J. of Diges. Disease* 18: 646-650, 1973.
- 29 — Zfass AM, Prince R, Allen FN, et al: Inhibitory beta adrenergic receptors in the human distal esophagus. *Am. J. Dig Dis.* 15: 303-310, 1970.
- 30 — Goyal RK, Rattan S: Mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation. *J. Clin Invest* 52: 337-341, 1973.
- 31 — Goyal RK, Rattan S, Hers T: Comparison of effects of prostaglandins E1, E2 and A2, and of hypovolemic hypotension on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 65: 608-612, 1973.
- 33 — Castell DO, Harris LD: The link between control of gastric acid secretion and control of lower esophageal sphincter strength (abstr). *Gastroenterology* 56: 1249, 1969.
- 34 — Castell DO, Harris LD: Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength. *N Engl Med* 282: 886-889, 1970.
- 35 — Cohen S, Lipshutz W: Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: The interaction of gastrin and secretin. *J Clin Invest* 50: 449-454, 1971.
- 36 — Stuart A.F, Claries O.W, and Jonh S.F: The effect of continuous pentagastrin (PG) infusion on lower esophageal sphincter pressure (LES) (abst). *Gastroenterology* 64: 728, 1973.
- 37 — Cohen S, Lipshutz W, Hughes W: Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal sphincter hypertension in achalasia. *J. Clin Invest* 50: 1241-1246, 1971.
- 38 — Nebel OT, Castell DO: Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology* 63: 778-783, 1972.
- 39 — Nebel OT, Castell DO: Inhibition of lower esophageal sphincter by fat mechanism for fatty food intolerance. *Gut* 14: 270-274, 1973.
- 40 — Lipshutz W, Hughes W, Cohen S: The genesis of lower esophageal sphincter pressure: its identification through the use of gastrin antiserum. *J Clin Invest.* 51: 522-529, 1972.

- 41 — Isenberg J, Csenbes A, Walsh JH: Resting and pentagastrin-stimulated gastroesophageal sphincter pressure in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 61:655-658, 1971.
- 42 — Kline, MM, Gurry N, Sturdevant, R. And Mc Callum, V.A.: Effect of gastric alkalization on lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin (abstr.) *Gastroenterology*. 66:724, 1974
- 43 — Dodds, W.J, Hogan W.N., Miller, W.N. and et al. Relationship between serum gastrin levels and lower esophageal sphincter pressure in fasting subjects (abstr.) *Gastroenterology* 66:686, 1974.
- 44 — Higgs R.H., Smyth R.D., Castell, D.O. Gastric alkalization. Effect on lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin. *The New Eng J of Med*. 5: 486-490, 1974.
- 45 — Morris, D.W, Schoen, H., Brooks, F.B. and Cohen, S. Relationship of serum gastrin and lower esophageal sphincter pressure in normals and patients with antrectomy (abstract). *Gastroenterology* 66:750, 1974.
- 46 — Grossman MI: Hypothesis: Gastrin, cholecystokinin, and secretin act on one receptor. *Lancet* I: 1088 - 1089, 1970.
- 47 — Hogan, W.J. Dodds, W.J, Hoke, S.E, Read, D.P, Kalkhoff, R.H, Arndorfer, R.C.: Effect of glucagon on Esophageal motor function *Gastroenterology* 69:160 - 165, 1975.
- 48 — Saint-Hilaire S, Lavers MK, Kennedy J. et al: Gastric acid secretory value of different foods. *Gastroenterology* 39:1-11, 1960.
- 49 — Rattan, S. Goyal R.K. Effect of Nicotine on the lower esophageal sphincter. Studies on the mechanism of action. *Gastroenterology*. 69: 154-159, 1975.
- 50 — Callum R.W, Kline, M.M, Curry N, Sturdevant, R.A.L: Comparative effects of metoclopramide and bethanechol on lower esophageal sphincter pressure in reflux patients *Gastroenterology* 68:1114-1118, 1975.
- 51 — Clanville. J.N, Walls, W.D. Effect of intravenous metoclopramide on gastroesophageal reflux. *Gut* 13: 31 - 32, 1972.
- 52 — Stanciu. C and Bennet. J.R. Metaclopramide in gastroesophageal reflux. *Gut* 275 - 279, 1973.
- 53 — Guelmd M.M.D. Effect of intravenous metoclopramide on the incompetent lower esophageal sphincter. *The Amer. J. of Gastroenterology* 61: 119 - 124, 1974.

- 54 — Uribe, P. JR, Csendes, A, M. O, Larrain A, M. D, Ayala, M: Motility studies in fifty patients with achalasia of the esophagus. *The Amer. J. Of gastroenterology* 62: 333 - 336, 1974.
- 55 — Cohen. S.M.D., and Harris. L.D.: The lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 63: 1066 - 1073, 1972.
- 56 — Goyal RK, Mukhopadyay A, Rattan S: Effect of prostaglandin E2 on the lower esophageal sphincter in normal subjects and patients with achalasia (abstract) *Clin Res* 22: 358, 1974.
- 57 — Farrell RL, Nebel OT, McGuire AT, et al: The abnormal lower oesophageal sphincter in pernicious anemia. *Gut* 14: 767-727, 1973.