

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜLÜ HASTALARDA
CİSAPRİD'İN MİDE BOŞALMA ZAMANINA ETKİSİNİN
SİNTİGRAFİK YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa YILDIRIM

T 79823

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Erhan VAROĞLU

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZYON MERKEZİ**

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 1999

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
1-Gastroözofageal Reflü Hastalığı	3
2-Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tanısı	8
3-Gastroözofageal Reflü Hastalığının Komplikasyonları	16
4-Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tedavisi	17
5-Mide Anatomisi ve Fizyolojisi	19
6-Mide Boşalma Fizyolojisi ve Mide Boşalma Hızını Belirleyen Faktörler	20
7-Mide Boşalmasının Tespitinde Kullanılan Yöntemler	23
8-Mide Boşalma Sintigrafisi	25
III-MATERYAL METOD	37
IV- BULGULAR	43
V- TARTIŞMA	50
VI- KAYNAKLAR	58

Uzmanlık eğitimim süresince klinik içi ve klinik dışı hoşgörü, emek ve desteklerini esirgemeyen, tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük yardım ve desteğini gördüğüm sayın hocam Doç. Dr. Erhan Varoğlu, tez çalışmam sırasında yardımcı olan Dr. Hatice Uslu ve Nükleer tıp anabilim dalında görev yapan diğer tüm arkadaşlarıma, ayrıca tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Doç.Dr. M. Derya Onuk, Yard.Doç. Dr. M. Koruk, ayrıca tüm çalışmalarında maddi manevi desteğini esirgemeyen eşim Dr. Ümran hanıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Mustafa Yıldırım

ÖZET

Bu çalışma üst gastrointestinal sistem endoskopisinde Gastroözofageal Reflü (GÖR) saptanan hastaların mide boşalma zamanındaki değişiklikleri ve sisapridin mide boşalma zamanı üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya yaşları 22-72 arasında değişen (ortalama $\pm$ sd; 41.067 ± 14.157), 14 kadın, 16 erkek toplam 30 hasta ve yaşları 25-67 arasında değişen (ortalama $\pm$ sd; 41.05 ± 12.041), dispeptik şikayeti olmayan 12 erkek, 8 kadın toplam 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalara endoskopi yapıldıktan sonra mide boşalma sintigrafisi yapıldı. Endoskopik ve sintigrafik işlemleri tamamlanan hastalara sisaprid $3 \times 10 \text{ mg/gün}$ dozunda bir hafta süreyle uygulandı. Bu tedavinin bitiminden hemen sonra hastaların mide boşalma zamanları sintigrafik olarak tekrar değerlendirildi. Dispeptik şikayeti olmayan gönüllülere sadece bir kez mide boşalma sintigrafisi yapıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi mide boşalma zamanı ortalama 71.61 ± 18.06 dakika olarak hesaplandı. Sisaprid tedavisi sonrası mide boşalma zamanı ise ortalama 57.87 ± 13.91 dakika idi. Dispeptik şikayeti olmayan 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda ise mide boşalma zamanı ortalama 46.16 ± 8.09 dakika olarak bulundu. Çalışmamızda GÖR'lü 30 hastanın hepsinde kontrol gruplarına göre mide boşalma zamanlarının uzamış olduğu görüldü ($p=0.0001$, Mann-Whitney U testi). Bu hastaların 28'inde mide boşalma zamanı kısa süreli sisaprid tedavisinden sonra tedavi öncesine göre belirgin şekilde kısalırken ($p=0.0001$, Wilcoxon signed rank analiz), sadece iki hastada tedavi sonrası mide boşalma zamanları tedavi öncesine göre uzamıştı. Sisaprid tedavisi sonrası hastaların mide boşalma zamanları tedavi öncesine göre kısaltmakla birlikte, kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler yine de istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu ($p=0.0014$, Mann-Whitney U testi). Hastaların gastrointestinal sisteme ait klinik semptom ve bulguları değerlendirildiğinde, klinik skorlar tedavi öncesinde 6.0 ± 2.6

IV

iken tedavi sonrasında 4.0 ± 1.6 ' ya düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0001$, Wilcoxon signed rank analiz). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik skorlarının mide boşalma zamanları ile ilişkisinin değerlendirilmesinde; tedavi öncesi klinik skor ile mide boşalma zamanı arasında ve tedavi sonrası klinik skor ile mide boşalma zamanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Hastalardaki midede yanma hissi, regürjitasyon ve geğirme gibi semptomlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin şekilde iyileşirken ($p=0.0003$, $p=0.0003$, $p=0.03$, Wilcoxon signed rank analiz); kusma, pnömoni veya astma, apne, hematemez, yutma güçlüğü, ağırlı yutma ve non-kardiyak göğüs ağrısı gibi semptomlarda ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir iyileşme olmadı. Tedavi öncesi ve sonrası mide boşalma zamanı değerleri ile GÖR semptomlarında sisaprid tedavisi sonrasındaki meydana gelen iyileşme arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda tedavi sonrası mide boşalma zamanı ile midede yanma hissi semptomu arasında anlamlı korelasyon bulduk ($r= 0.4$, $p=0.01$, Spearman rank correlation coefficient).

Bu bulgular bize, GÖR'lü hastalarda mide boşalma zamanının normalden uzun olduğunu, kısa süreli sisaprid tedavisinin uzamış mide boşalma zamanında düzelme ve hastalardaki gastrointestinal sistem yakınmalarında büyük ölçüde iyileşme meydana getirdiğini gösterdi. Sisapridin antral gastrik disfonksiyonu ve pilorik motilite bozukluğunu düzeltmek yoluyla mide boşalma zamanını hızlandırıldığını aynı zamanda alt özofagus sfinkteri basıncını artırarak GÖR semptomları üzerine iyileştirici bir etki yaptığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak sisaprid gibi prokinetik ajanların kullanılması ile hem Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'nın fizyopatolojisinde rol oynayan uzamış mide boşalma zamanının düzeltilebilmesi, ve buna bağlı olarak hastalardaki gastrointestinal sistem semptom ve bulgularının tedavi edilmesi, hem de hastalarda uzun vadede GÖR'e bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonların önlenilmesinin mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

GİRİŞ

Mide muhtevasının özofagusa kaçması, Gastroözofageal Reflü (GÖR), fizyolojik bir olaydır. Fizyolojik reflü yemek sonrası olur, kısa sürelidir, semptom vermez ve gece asla oluşmaz (1). Ancak reflü fizyolojik sınırları aştığı zaman klinik olarak semptomatik olur. 24 saatlik pH ölçümleri ile sağlıklı kişilerde günde toplam 1 saatlik reflü olabileceği bilinmektedir (2). Uzun süreli reflü sonucu klinik ve histopatolojik bulgular oluştuğunda gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'dan bahsedilir (3). GÖR sık rastlanan bir semtom olup, Gallup tarafından yapılmış bir çalışmaya göre Amerikan toplumunun % 20'si ayda 3 kere dan fazla, % 25'i ayda bir kez reflü tanımlamaktadır (4). Yine A.B.D.'de yapılmış başka bir çalışmada toplumun % 7'sinde günlük reflü tespit edilmiştir (5). Finlandiya'da ise günlük reflü oranı % 10.3 olarak bulunmuştur (6). Ülkemizde ise böyle bir çalışma yoktur. Yurt dışı çalışmalara göre semptomatik hastalarda % 30-70 oranında endoskopik olarak özofajit bulguları saptanmıştır (7, 8).

GÖRH'nın pirozis, regürjitasyon, disfaji, odinofaji ve geçirti gibi klasik semptomları yanında non-kardiak göğüs ağrısı, pulmoner (astım, apne, bronşit, ateletazi, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner fibrozis) ve KBB ile ilgili semptom ve komplikasyonların (özellikle sabahları ses kalınlaşması, vokal kord granülomu, kronik öksürük, larinks ca, halitosiz ve dişte mine kaybı) nedenide olabilmektedir (3). Atipik semptomları olan hastalarda klasik semptomlar sıklıkla bulunmaz, bu nedenle GÖRH başlangıçta akla gelmeyebilir. GÖRH seyrinde Barret özofagusu denilen gastrik-intestinal metaplazi gelişebilmektedir ki, bu durum adenokarsinom gelişme riskini normal kişilere göre 75 kat arttırmaktadır (9). Reflü özofajitli hastalarda Barret özofagusu gelişme sıklığı ise % 4-20 arasında değişmektedir (10,11).

Bu yönüyle de GÖRH son yıllarda giderek artan oranda önem kazanmaktadır. Ayrıca son 2-3 dekat içinde peptik ülser ve antrum kanserinin azalmasına karşın GÖRH ile kardía ve özofagusun adenokanserinin arttığı da bildirilmektedir (12).

Sisaprid (R51619, Jansen Pharmaceutical Ltd) gastrointestinal sistemde düz kasların kasılmasını sitümüle eden yeni prokinetik bir ajandır (13). Bu ajanın GÖR'lü olgularda tedavi amacıyla kullanıldığı bir çok araştırmacı tarafından (14, 15-27) bildirilmektedir. Yine GÖR'lü hastalarda mide boşalma zamanının normale göre uzadığını ortaya koyan bir çok manometrik ve sintigrafik çalışma vardır (26, 28, 29, 30, 31).

Biz de bu çalışmada GÖRH' nda mide boşalma zamanındaki değişiklikleri incelemeyi ve bu değişiklikler üzerine kısa süreli cisaprid tedavisinin etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü (GÖR) distal özofagusun disfonksiyonu sonucu mide içeriğinin, barsak içeriğinin spontan olarak özofagusa dönmesi olarak tanımlanmaktadır (32, 33). GÖR'lü hastalarda özofagus alt sfinkter basıncında azalma, reflü periyotlarında artış, mide boşalma zamanında gecikmenin olduğunu bildirilmiştir (37-45). GÖR'de hem belirtilerin hemde özofagus hasarının temel nedeni, diğer asit peptik bozukluklardan farklı olarak aşırı asit salınımından çok yer değiştirmedir (46). GÖR'lünün özofagus patolojilerinin % 75'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (47). Pirozis sıklıkla tekrar eden bir semptom olup, batı ülkelerinde yaklaşık % 30 oranında, japonyada hastaneye başvuran hastaların % 1-2'sinde ve üst gastrointestinal sistem görüntülenmesi yapılan vakaların ise % 9.2'sinde bu şikayetin olduğu bildirilmektedir (34). Sağlıklı kişilerin % 2'sinde her gün bu yakınmanın olduğu, % 7'sinde haftada 1 - 2 kez, % 9.1'inde de bir ay içerisinde farklı zamanlarda tekrar ettiği bildirilmektedir. Bu sonuçların batı ülkelerinde bildirilenlere göre daha düşük olduğu görülmektedir (35). Sekiguchi ve ark ise üst gastrointestinal sistem incelemesi yapılanların % 0.6'sında günlük şikayet şeklinde, % 7.2'sinde ise sık olarak ve % 15.8'inde ise nadir semptom olduğunu bildirmiştir (36). Geçici reflüden retrosternal yanmaya ve özofagus hasarına doğru ilerleyiş alt özofagus sfinkterinin (AÖS) yapısal ve işlevsel bütünlüğüyle bağlantılı bir çok anatomik ve fizyolojik etmene dayanır (48).

Doğal seyir: Ağır reflü özofajiti olan birçok hasta, tıbbi müdahale gerekmeden aylar hatta yıllar önce semptomatik olabilir (49). Durumu ağır olan 200 hastalık bir seride, hastaların % 18'inin 1 yıldan kısa bir süredir belirgin semptomlar hissettiği, % 50'sinde 3 yıldan daha kısa süredir semptom görülmekte olduğu, % 24'ünün ise 10

yıldan uzun bir süredir hastalığı çektiği görülmüştür (50). Ancak GÖRH'nın kendiliğinden iyileşme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir (51). Hastalığın semptomları tedavi olmadan düzelebildiği ve hatta ortadan kalktığı bildirilmiştir (52).

Ayrıca GÖRH semptomlarının ağırlığı süre içinde değişkenlik gösterebilir ve özofajitin ağırlığı ile bağlantılı değildir. Prevalansı, kronikliği ve komplikasyon eğilimine karşın ölüme nadiren yol açar (54).

Fizyopatoloji: Sağlıklı bireylerde yemekten sonraki ilk üç saat süresince ortalama olarak saate bir-dört arasında GÖR meydana gelebilir (54). Bu normal fizyolojik reflü, AÖS (alt özofagus sfinkter) yutmaya yanıt olarak ya da diğer zamanlarda kendiliğinden gevşediğinde ortaya çıkar ve 30 saniye kadar sürebilir. GÖRH'nın gelişimi ve ağırlığı üç koşulun varlığına bağlıdır:

- Reflü sıklığında artış,
- Reflü süresinde artış,
- Mide içeriğinin özofagus mukozası üzerinde hasara yol açıcı etkileri.

Hastalarda bunun yanında çeşitli anormalliklerin ağırlığında söz konusu olabilir:

- * AÖS bütünlüğünün bozulması,
- * Noktürnal reflü artışı,
- * Özofageal klirensin aksaması,
- * Karın içi basınç artışı,
- * Mide içi hacim ve asidite artışı,
- * Midenin distansiyonu,
- * Duodenal- gastrik reflü,
- * Aşırı mide asidi salgılanması,
- * Özofageal doku bariyerinin hasar görmesi,
- * Hiatus hernisi.

Katkıda bulunan bu pek çok etmenin gelişiminden bir ölçüde AÖS'nin yapısal ya da işlevsel olarak aksaması sorumludur. Reflü ataklarının büyük çoğunluğu AÖS'nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılan evrede ortaya çıkar (55). Ancak, özofajitin ağırlığının artması ile bazal AÖS basıncının olmaması, artan oranda ortak bir mekanizma haline gelir ve ağır GÖR'lü hastaların % 23'ünden sorumludur.

Alt özofagus sfinkterinin rolü: AÖS, uzunluğu 2.5 -4 cm. arasında değişen özgün bir düz kaslar kuşağıdır, kısmen karın içinde ve kısmen diyaframın sağ krusu tarafından oluşturulan hiatal kanal içinde yer alır (56). AÖS, krural diyafram ve distal özofagusu diyaframa bağlayan frenoözofageal ligament, mide içeriğinin reflüsünü engelleyen anatomik bariyeri olan gastroözofageal bileşim yerini (GÖB) meydana getiren anatomik yapılardır. AÖS basıncı, normalde istirahat durumunda karın içi basıncından 12mmHg daha yüksektir ve böylece mide içeriğinin reflüsüne karşı engel oluşturur (57). Faringeal yutkunmaya bağlı oluşan peristaltik dalgayla gevşer ve tekrar istirahat durumuna döner (58). Açık kapaktan geriye kaçan mide suyu bir dizi peristaltik kasılma ile hızla mideye geri gönderilir (59).

GÖR, farklı mekanizmaların herhangi biriyle ortaya çıkabilirse de, ortak payda olarak alt sfinkter tonüsünün düşüklüğü görülmektedir ve bundan ya AÖS istirahat basıncının sürekli olarak düşük olması ya da AÖS'nin geçici olarak gevşemesi sorumludur (60).

Noktürnal reflü: GÖRH'nın patogenezinde anlamlı bir etmen olarak kabul edilse de, 24 saatlik pH çalışmaları, hafif erozif özofajiti yada hiçbir endoskopik bozukluğu olmayan hastaların çoğunda en fazla reflünün gündüz, yemeklerden sonra görüldüğünü ortaya koymuştur (61). Daha ağır özofajitle bağlantılı olan, gitgide daha fazla asitle temas temel olarak noktürnal reflüdeki artışa bağlıdır. Tamponlanmamış bazal mide

salgısı en uzun süre ile gece ortaya çıkar. Bu hem asidin özofagus klirensinin aksamasına hem de tükürükteki bikarbonat ile nötralizasyonun azalmasına bağlıdır. Uyku hem tükürük yapımını hem de özofagus motilitesini azaltır (62).

Özofageal klirens: Reflü olan mide içeriğinin özofagustan etkili bir şekilde uzaklaştırılması iki aşamalı bir süreçtir (63). Fizyolojik alt özofagus sfinkterinin geçiçi gevşemeleri (AÖSGG) sırasında reflü ile giren mide suyunun büyük bölümü faringeal yutkunmanın başlattığı birincil peristaltik dalga ile özofagustan temizlenir. Geri kalan az miktardaki asit, yutulan tükürükteki bikarbonat tarafından nötralize edilir. Klirensin yetersiz kalması yada gecikmesi, özofagusun mide suyu ile daha uzun süreli temasına yol açar ve dört önemli etken tarafından etkilenir (64):

- Özofageal motor etkinlik kusuru,
- Tükürük yapımında azalma,
- Yer çekiminin pozitif etkisinin olmaması,
- Distal özofageal karın içi desteklerinin kaybı (hiatus hernisi) (65).

Özofageal motor etkinlik kusuru; semptomatik özofajiti olan GÖR'lü hastaların tahminen % 48'inde özofageal peristaltik işlev bozukluğu vardır (66). Bu motor bozukluğun enflamasyondan önce geldiğini (67) ya da değişkenliğin geriye dönüşsüz olduğunu göstermektedir.

Tükürük yapımında azalma normal bir peristaltik kasılmadan sonra özofagusta kalan asit mikrodamlarını nötralize edecek daha az miktarda tampon oluşmasına yol açar (68). Tükürük yapımında azalma sigara içimi (69), radyoterapi (70), antikolinerjik ilaçlar (71), yaş (72) gibi nedenlere bağlı olarak azalabilir. Aşırı reflüsü olan bazı hastalarda tükürük üretimi alt özofagustaki asite yanıt olarak artarak aşırı tükürük üretimine ya da mide ekşimesine yol açabilir (73).

Yer çekiminin pozitif etkisi; uyku sırasında yer çekimin olumlu etkisi olmadığı için, klirens gecikir (74). Normal fizyolojik reflü, peristaltik işlev bozukluğu ya da tükürük akımındaki azalma ile daha da aksayabilir.

Karın içi desteklerin kaybı; gastroözofageal bileşim yerini meydana getiren yapıların yakın anatomik ilişkisi diyaframın AÖS basıncında ve buna karşılık olarak reflünün önlenmesinde aktif rolü olduğunu düşündürür.

Karın içi basıncı: Karın içi basıncı AÖS istirahat tonüsünü aştığında stresin yol açtığı reflü ortaya çıkar (75). Çökme, eğilme ve zorlayıcı manevralar sağlıklı bireylerde geçici reflü ile bağlantılı olarak sık karşılaşılan etkinliklerdir (76). Bu reflü tetikleyicileri semptomları alevlendirebilir.

Mide hacmi: Aşırı yeme ya da mide boşalmasının gecikmesine bağlı olarak mide hacminin artması, AÖS istirahat tonüsünü aşarak fizyolojik AÖS geçici gevşemesinin ortaya çıkmasını arttırabilir (77).

Mide distansiyonu: Mide boşalmasının gecikmesine ya da aerofajiye (bilinçsiz olarak özofageal klirensi arttırmak amacı ile faringeal yutkunmanın artması) bağlı olabilir (78).

Duodenogastrik reflü: Yetersiz pilor sfinkterinin yol açtığı duodenogastrik reflü, aşırı miktarda proteolitik enzimlerin ve safra asitlerinin mideye ve sonuç olarak özofagusa geçmesine yol açabilir (79). Fiorucci ve ark. asitin özofajite iyi bilinen katkısını desteklemenin yanı sıra, ağır hastalıkta sıklıkla asit / alkali reflüsünün ortaya çıktığını da göstermişlerdir (80). Başka bir çalışmada ise Lin ve ark. reflü komplikasyonlarının varlığının ve şiddetinin, hem mekanik olarak kusurlu bir sfinkterle hem de özofagusun aşırı duodenum ve mide suyu ile temasıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (81).

Ancak Gotley ve ark. ise özofajitin şiddeti ile aspire edilen reflü sıvısındaki safra asitlerinin konsantrasyonu arasında hiçbir ilişki bulamamışlardır (82).

Aşırı mide salgısı: Aşırı mide salgısı konsatre olmuş asitin fizyolojik reflüsü ile özofagusun mide suyuna temasını arttırabilir. Mide suyu ile özofagus temasının artmış olduğu hastalarda yapılan çalışmada (24 saatlik pH izlenmesi ile saptanmıştır), hastaların % 28'inin aşırı miktarda mide asiti salgıladığı saptanmıştır (83). Ancak, GÖR komplikasyonlarının gelişiminde mekanik sfinkter kusuru midenin aşırı salgılanmasından daha önemlidir.

Özofageal doku bariyeri: Karmaşık anatomik ve fizyolojik komponentlerin bir araya gelmesi ile oluşur ve özofagus mukozasının bütünlüğünü korumaya çalışır (84). Skuamöz epitel hücrelerinin yüzeyinde çok yüksek konsantrasyonda mide asiti ile kısa süreli karşılaşma sonucu ortaya çıkan hafif hasar, canlı epitel hücreleri tarafından hızla onarılır (84).

Hiatus hernisi: Hiatus hernisi ile GÖR'lü hastalığı arasındaki patojenik ilişki bazen karışıklığa yol açar. AÖS basıncı 12mmHg ve üzerinde olan hastalar hiatus hernisi olup olmamasından bağımsız olarak semptomsuzdur. Daha düşük AÖS basıncı olanlar, hiatus hernisi olsun yada olmasın, semptomludur (85). Hiatus hernisi, eş zamanlı olarak AÖS basıncının düşük olduğu koşullarda, reflüye yatkınlığı arttırmaktadır. Bu nedenle AÖS basıncını azaltan ilaçlar, besinler ve alışkanlıkların reflüye yol açma olasılığı, hernisi olan hastalarda olmayanlara göre daha fazladır (86).

II. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tanısı:

A. Semptomlar: GÖR'lü hastalığında semptomlar çok çeşitlidir ve genellikle çok sayıda başka, bazen de daha ciddi hastalığı düşündürür.

GÖRH Semptomları:

Tipik

- Retrosternal yanma
- Asit regürjitasyonu
- Aşırı tükrük üretilmesi
- Odinofaji
- Tıkayıcı olmayan disfaji

Atipik

- Öksürük
- Alerjik olmayan astım
- Kronik bronşit
- Ses kısıklığı
- Pnömoni (aspirasyon)
- Anjina benzeri göğüs ağrısı (95, 96).

Tipik Semptomlar:

•**Retrosternal yanma** farinksten özefagusa doğru ilerleyen yakıcı, substernal bir ağrı olan retrosternal yanma (87), en sık karşılaşılan semptomudur (88).

Genellikle ortaya çıkışı:

- Yemeklerden 30-60 dak. sonra (89),
- Yemek yedikten sonra uzanma ile,
- Çeşitli vücut pozisyonları ile olur (90).

ABD toplumunun yaklaşık 1/10'unda her gün; 1/3'ünde ayda bir ve kadınların 1/4'ünde ise gebelikleri süresince retrosternal yanma hissi olduğu bildirilmektedir (91).

•**Asit regürjitasyonu** genellikle retrosternal yanmaya ve sindirim sularının boğaza regürjitasyonu eşlik eder. Bazen bir hasta, regürjitasyonu kusma olarak söyleyebilir; ayırıcı ipucu eforla olmaması ve genellikle postür değişikliği ile başlamasıdır (92).

•**Aşırı tükrük üretilmesi** bu durum asit reflüsüne karşı koruyucu bir yanıt olabilir (92). Odinofaji ve sıcak sıvılara ya da alkole karşı özofageal duyarlılık da GÖR' lü hastalığını düşündürür (93).

•**Odinofaji ve tıkayıcı olmayan disfaji** % 45'e varan oranlarda reflülü hastalarda bildirilmiştir (94). Sık karşılaşılan bu semptomlardan peristaltik bir anormallik sorumlu

olabilir. Ancak, disfaji varlığı dikkatli inceleme gerektirir, çünkü genellikle özofagus striktürü ya da Barret özofagusu varlığına işaret eder.

Atipik semptomlar: Göğüs ağrısı, solunum semptomları ve ses kısıklığı en önemli atipik semptomlardır. Yapılan bir çalışmada acil servislere miyokard enfarktüsü şüphesi ile kabul edilen hastaların % 23'ünde sonuç olarak sindirim yolu hastalığı ve sıklıkla özofajit bulunduğu bildirilmiştir (97). Daha sonraki yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise kardiyoloji servisine sevk edilen ve başlangıçta anjina düşünülen hastaların % 38'inde kalp dışı göğüs ağrısı ile GÖR'nün bağlantılı olduğu bulunmuştur (98). Solunum hastalığı reflü hastalığında giderek daha çok görülmektedir (99). Hipofarinkse ulaşan reflünün mikroaspirasyonları temel mekanizma olarak gözükmemektedir (100). Sonuçta ortaya çıkan semptomlar olan öksürük, tıkanma ve hatta yineleyen pnömoninin genellikle başlangıçta GÖR ile bağlantılı olduğu düşünülemez. Aspirasyona ikincil olarak ortaya çıkan epitel kaybının tamiri 7 güne kadar uzayabilir ve bu sürede asidin neden olduğu tahriş kronik öksürüğe yol açabilir (101). Dolayısıyla, onarım süreci sırasında yapılan incelemelerde öksürük ile reflü atakları arasında hiçbir ilişki bulunmayabilir (102). Aspirasyonunun nedeni, temel olarak AÖS işlevinin ve özofageal klirensinin anormal olmasında yatmaktadır ve bunlar pulmoner komplikasyonlu GÖR'lü hastalarında daha sık görülmektedir (103). Pulmoner semptomlar özellikle daha yaşlı hastalarda sık görülür, bu hastaların akciğer grafilerindeki radyolojik değişiklikler (parankimada nedbe ve plevral kalınlaşma) GÖR hastalığı için tek ipucunu oluşturabilir (104). Ses kısıklığı bazen önemli belirti olabilir (105). Reflüde fizyolojik etmenlerin bu laringeal belirtiye nasıl yol açabildiği bilinmemektedir. Ses kısıklığından şikayetçi ya da larinks kanseri olan hastalarda uzun süreli pH izlemesi distal özofagusta anormal asit reflüsü olduğunu göstermiştir, ama

farinks bölgesi için bu durum mutlak değildir (106). Eşlik eden şikayetler ise; boğaz ağrısı, kötü kokulu soluk, boğazda doluluk hissi (globus) (107).

B. Tanı: GÖR hastalığından şüphelenilen her hastada, özellikle de klasik retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları olan genç hastalarda, tanıya yönelik kapsamlı inceleme endike değildir. Eğer tıbbi özgeçmişinde semptomların yemeklerden hemen sonra ya da ani postür değişiklikleri (ağır egzersiz) ile bağlantılı olduğu görülüyorsa, bir süre ampirik tedavi denemesi uygundur (108). Atipik veya karma semptomların varlığında genellikle ileri tetkik gereklidir. Atipik veya geçmeyen semptomlar ya da birlikte kilo kaybı ve anemi olması her zaman şüphe uyandırmalıdır (109). Bugün için var olan tanıya yönelik testler şunlardır:

- Uzun süreli, genellikle 24 saatlik, pH izlemesi
- Alt özafagus sfinkterinin (AÖS) manometresi
- Özafagus gövdesinin manometresi
- Endoskopi ve biopsi
- Baryumlu özofagogram
- Uzun süreli motilite izlenmesi
- Asit perfüzyon (Bernstein) testi
- Sintigrafik incelemeler.

Uzun süreli pH izlemesi: Asitle temasın ölçümünde gold standart olan 24 saatlik pH izlenmesi;

- Hastalarda kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı gibi anormal semptomlar olduğunda,
- Semptomlar geleneksel tedavilere yanıt vermediğinde,
- Reflüye karşı cerrahi girişim hazırlandığında yapılmalıdır.

Ambulatuvar izleme küçük bir mikroeletrot pH probunun burundan AÖS'nin üst sınırının 5 cm yukarısına geçirilmesi ile gerçekleşir (110). Probdan gelen veriler, hasta

evinde ya da işinde günlük etkinliklerini sürdürürken, kemere takılan küçük bir kutuda toplanır (111). 24 saat izleme ile, tam bir sirkadyen çevrim sırasında değişik fizyolojik etkinliklerinin reflü üzerindeki etkisini ölçmeye olanak sağlar (112). Tanısal ölçütler şunlardır:

a-Özofageal mukozanın mide suyu ile temasta olduğu sürenin ölçümü,

b-Özofagusun asit reflüsünü uzaklaştırma yeteneği,

c-Reflü ataklarıyla semptomların bağlantısı (113).

Yemek yeme, yatma, kalkma saatlerini ve semptomların ortaya çıkışını kaydetmek için bir günlük veya pH monitörü üzerindeki bir kaydedici kullanılır; bu olayların tümü semptomlarla asit reflüsü arasındaki zamansal ilişkiyi saptamakta önemlidir (114).

Özofageal pH izlenmesi sırasında ölçülen değişkenler:

- *Reflü ataklarının sayısı,
- *5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı,
- *En uzun reflü atağı,
- *pH'nın 4'ten küçük olduğu sürenin yüzdesi,
- *Sırtüstü pozisyonda pH'ın 4'en düşük olduğu sürenin yüzdesi,
- *Dik pozisyonda pH'ın 4'ten düşük olduğu sürenin yüzdesi (115).

Duodenal reflü veya mide hipoklorhidrisine bağlı olarak yalancı negatif pH sonuçları ortaya çıkabilir (116). Proksimal özofagusa ya da farinkse ek bir elektrot yerleştirilmesi de kronik öksürüğü, ses kısıklığı ya da pulmoner aspirasyon semptomları olan hastalarda yardımcı olabilir (117). Eğer reflü farinske kadar ulaşıyorsa ve reflü atakları ile semptomların başlaması arasında anlamlı bir ilişki varsa, hastanın şikayetlerinin en olası nedeni reflüdür. Prob yerleştirilmesi, pH kaydedicisinin kalibrasyonu ve sonuçların

yorumlanması tam olarak yapıldığı takdirde uzun süreli pH izlenmesinin duyarlılığı % 88 ve özgüllüğü % 98' dir.

Alt özofagus sfinkterinin (AÖS) manometresi: Mide suyunun reflüsüne karşı sfinkterin direncini niceliksel olarak saptamada en doğru yöntem olan AÖS manometresi, AÖS'nin basıncını ve hem karın içi hemde genel uzunluğunu saptamaya olanak sağlar. 4 ile 8 arasında radyal yan deliği olan bir kateter burundan karın içine sokulur (118). Kateter gastroözofageal bileşim yerinde, bileşim yerinden geriye çekilirken geri çekişin her evresinde radyal olarak ölçülen basınçlar bir eksen üzerine çizilir ve başlangıçtaki mide basıncını temsil eder. Sfinkterin karın içi kısmını saptamak için, solunuma bağlı inversiyon noktası (basınç dalgasında nefes almanın yol açtığı karın içindeki pozitif dalgaların göğüs içinde negatife döndüğü düzey) kullanılır. Bilgisayar ekranında sfinkterin üç-boyutlu görüntüleri oluşturulup, asimetrisinin saptanması için kendi etrafında döndürülür. Bu görüntünün çevrelediği hacim, sfinkterin uzunluğu boyunca ve çevresine uygulanan basınçları tek bir sayıda birleştirir. Bu sayı, mide içeriği reflüsüne karşı sfinkter direncini temsil eder.

Özofagus gövdesinin manometresi: Bu ölçüm peristaltik kasılmalara bağlı olan özofageal itme gücünü değerlendirmek için gereklidir (119).

24 saatlik ambulator özofageal pH manometresi: Bu ölçümler özofagus gövdesinin işlevinin çeşitli fizyolojik koşullar altında gün boyunca değerlendirmesine olanak sağlar (120). Eş zamanlı özofageal pH izlenmesi özofagus gövdesinin kendiliğinden bir reflü atağına karşı dolaysız yanıtını değerlendirmeye olanak sağlar (121).

Endoskopi ve biopsi: Endoskopi, özofajit ve aynı zamanda özofageal striktür, Barret özofagusu gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde elimizdeki en yararlı testtir.

Endoskopi endikasyonları şunlardır:

- 1-Yaşlı hastalarda (> 50 yaş) kısa süreli semptom öyküsü,
- 2-Bağılantılı kilo kaybı,
- 3-Disfaji ya da kanama,
- 4-H₂ - reseptör antagonistlerine yanıtızsızlık (122).

Malignite ile ilgili hastanın şüphelerini ve bazen de hekimi rahatlatmak için özofagusun doğrudan görüntülenmesi de yararlı olabilir (123). Endoskopik açıdan normal özofagus görüntüsü dışındaki her koşulda genellikle biyopsi alınır.

Baryumlu özofagoskopi: GÖR'nün radyolojik olarak gösterilmesi mideden özofagusa geçen baryumun floroskopik olarak izlenmesini temel alır (124). Reflünün şiddeti baryum akışının geriye doğru, alt, orta ya da üst özofagusa kadar olup olmadığına bakılarak değerlendirilir. Semptomatik GÖR'lü erişkinlerde baryum radyolojik reflüsü, hastaların % 10-15'i arasında değişken başarı oranları gösterir. Buna karşılık çok az sayıda semptomsuz hastada kendiliğinden reflü radyolojik olarak saptanabilir. Stress manevraları reflünün görülmesini kolaylaştırırsa da, özgüllüğünü azaltır. Semptomatik hastaların yarısında ya da daha fazlasında baryumun kendiliğinden reflüsü gözlenmez. Baryum çalışmaları daha çok motor işlevlerin değerlendirilmesinde, hiatus hernisi ve özofagus divertikülü tanısında, özofagus striktürü ve ülserasyonu gibi reflü komplikasyonlarının saptanmasında yararlıdır (125).

Asit perfüzyon (bernstein) testi: Hastanın atipik semptomlarının aside bağlı olup olmadığının saptamak için asit perfüzyon testi kullanılır. Nazogastrik tübün ucu burun deliklerinden 35 cm uzaklığa yerleştirilir ve özofagusa önce 15 dak. süre ile dakikada 120 damla hızında salin solüsyon ve ardından 30 dak. (aynı hızda) 0.1 N HCL perfüzyonu uygulanır (126). Asit perfüzyonu sırasında semptomlar ortaya çıkarsa, salin

solüsyon uygulaması yenilenir. Hastanın semptomlarının asitle ortaya çıkması ve salın solüsyonla giderilmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Bu test reflü semptomlarını gösteren hastaların çoğunda (% 80-90) pozitifdir. Ancak, sağlıklı ve semptomu olmayan kontrollerin % 10-% 15'inde pozitif olabilir. Ayrıca, atipik semptomları olan bazı hastalar da aside bağlı hastalığın diğer kanıtları olmadığından eşdeğer yanıt verir. Bernstein testi koroner hastalığı olduğu bilinen hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır, çünkü kardiyak yükü attırarak angina semptomlarına yol açabilir (127).

Sintigrafik inceleme: Tc^{99m} sülfür kolloid ve Tc^{99m} DTPA gibi ajanlarla yapılan dinamik sintigrafik görüntüleme GÖR saptanmasında uygun ve non-invazif bir tekniktir (128). İlk kez 1976 yılında Fisher ve ark. GÖR sintigrafisinden bahsetmişlerdir. GÖR teşhisinde sintigrafik yöntem hastanın uzun zaman takip edilebilmesi, yüksek sensitiviteye sahip olması ve hastaların düşük doz radyasyona maruz kalması gibi nedenlerden dolayı diğer teşhis yöntemlerinin yerine tercih edilmektedir. Yapılan bir çok çalışmada reflülü hastalarda medikal ve cerrahi tedaviye cevabın gösterilmesinde ve takibinde GÖR sintigrafisinin kullanılabileceği bildirilmiştir (129-136). Bununla birlikte diğer özofagus hastalıklarında (spazm, darlık, akalazya, kardiya spazmı veya gevşeme bozukluğu ve skleroderma gibi özofagus hastalıklarında) özofagusun motor fonksiyonu bozulur. Bu fonksiyon bozukluklarında özofagusun dinamik çalışmasının (yani özofagus transit zamanının ölçülmesi gibi) sintigrafik yöntemler klinik olarak büyük önem taşır. GÖR' de izlenen bozulmuş mide boşalma zamanı ise sintigrafik olarak mide boşalma zamanının incelenmesi yöntemi ile gösterilebilir. Mide boşalma sintigrafisi ise daha sonraki bölümlerde anlatılacaktır.

III. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Komplikasyonları:

GÖR'lü hastalığının en önemli komplikasyonları eroziv/ülseratif özofajit, özofageal striktür ve Barret özofagusudur ve bunların tümü mide suyunun özofagus mukozasında yol açtığı hasar, bunu izleyen onarım ve fibroza bağlı değişiklikler sonucunda ortaya çıkar (137).

•**Özofajit:** Endoskopideki görünüme göre özofajit 1'den 4'e kadar evrelendirilmiştir:

*Evre 1-Özofagusta erozyonsuz kırmızılık, endoskopik saptamanın duyarlılığı gözlemciye göre değişir; biyopside mukozanın polimorf nüveli hücreler, lenfosit, ezonofiller ve balon hücreleri (138) ile infiltrate olduğunun görülmesi kanıt sağlar,

*Evre 2-Dokunulduğunda kolayca kanayan granülasyon dokusu ile örtülü çizgisel lezyonlar,

*Evre 3-Erozyonlar birleşerek geride epitel adaları bırakır; bu görüntüye "kaldırım taşı" özofagus adı verilir,

*Evre 4-Striktür varlığı, endoskopun rahat ya da zorlukla geçirilmesi ile değerlendirilir; derin ülser. Kanama eroziv özofajitin komplikasyonu olabilir (139).

•**Özofagus striktürü:** Şiddetli eroziv özofajitle bağlantılı striktürler submukozal ve sonuçta intramüral fibroz sonucu gelişir. GÖB yerinde başlarlar ve değişebilen uzunluklarda proksimale doğru ilerlerler (140). Lezyonlar 1-2 cm uzunluğunda ve 2-3 mm kadar olabilir (141). Reflü nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık % 10'unda peptik striktür vardır, ama striktürlü hastaların % 25'inde hiç bir GÖR semptomu olmayabilir (142). Striktürün sonucunda disfaji ve yiyeceklerin takılması gelişebilir (143). Ancak reflüye bağlı striktürlerin çoğu aslında Barret özofagusu komplikasyonudur. Fibrotik striktürler, mide suyu ile uzun süreli yinelenen teması gösteren kesin kanıtlar olmadan, reflü özofajite bağlanmamalıdır.

•**Barret özofagusu:** Toplumda 376/100.000 prevalansında olduğu ve klinikte tanı konan vakalardan 16 kat daha fazla görüldüğü ortaya çıkarılmıştır (144). Reflüli hastalarda Barret özofagusu insidansının, endoskopi yapılan diğer hastalara göre daha yüksek olduğu kabul edilir (145). Çalışmaların çoğunda Barret özofagusu GÖB'nin 3 cm üzerinde özelleşmiş silindirik epitel olarak tanımlanmıştır (146). Barret özofagusunu karmaşıklaştıran striktürler, en fazla hasar olan bölgede, silindirik ve skuamöz epitellerin birleşme yerinde gelişirler (147). Silindirik epitel aside daha dirençli olduğundan (148), Barret özofagusuna retrosternal yanmada hafifleme eşlik eder. Barret'te görülen tipte özofageal değişiklikleri olduğu bilinen hastaların % 25'inde hiç bir reflü semptomu yoktur (149). Bu hastaların bağlantılı komplikasyonlar gelişene kadar yıllar boyu semptomsuz kalması olağandır (150). Barret özofagusu gelişiminde alkali reflüsü ve diğer toksik ajanların belli rolü oynadığı ve asit hasarının patolojiye yol açan birincil mekanizma olduğu gözükmemektedir. Barret epiteli gelişimi, karsinom gelişimine yatkınlığı nedeni ile, reflü hastalığının en rahatsızlık verici komplikasyonu olmayı sürdürmektedir (151). Bu nedenlerden dolayı Barret epiteli olan olguların optimal şekilde endoskopik takibi gerekmektedir (152).

IV. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tedavisi:

Reflü hastalığının birincil hedefi özofagus mukozasının asitli mide içeriği reflüsü ile teması sonucu ortaya çıkan semptomların tam olarak giderilmesidir (153).

GÖR'lü hastarda tedavi yaklaşımları:

Evre I:

- Eğer semptomlar diyetle bağlantılı ise diyeti değiştir
- Eğer aşırı kilolu ise zayıflat (her zaman yararlıdır)
- Sigara ve alkol kullanımını azalt (her zaman yararlıdır)
- Eğer noktürnal semptomlar ve şiddetli özofajiti varsa yatağın başucunu yükselt
- Eğer semptomlarla bağlantılı ise bazı ilaçlardan kaçın

Evre II:

- Anti asit
- Aljinik asit
- Sukralfat
- Prokinetik ajanlar
- H₂- reseptör antagonistleri
- Asit pompası inhibitörleri

Evre III:

- Reflüye karşı cerrahi girişimler (155).

Reflü yemeklerden sonra ve karın içi basıncının arttığı dönemlerde daha sık görülür. Özofageal klirens vücut sırtüstü yatar pozisyonda ve özellikle tükürük salgılanması ve yutkunmanın en aza indiği uyku sırasında, oldukça gecikebilir (154). Bu nedenle hastaların yemek yedikten kısa süre sonra yatmamaları ve yatma zamanından 2-3 saat öncesi ise yemek yememelidirler. Sigaranın özofajitin şiddeti ve iyileşme hızı ile de bağlantılı olduğu düşünülmekle birlikte (156), sigarayı bırakmanın reflüye bağlı semptomların azalttığına dair hiçbir inandırıcı veri yoktur (157). Alkol AÖS amplitüdünü, sırtüstü peristaltik dalgaları ve kasılmaların sıklığını azaltır (158). Yatağın başucunu yükseltme özofagegal klirensi artıracak ve yutkunmayla tükürük yapımının en düşük düzeyde olduğu uyku sırasında özofagusu koruyacaktır (159). Bir çok çalışma, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ), özellikle GÖR'lü hastalarda, özofagus hasarıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir (160).

Prokinetik ilaçlar: Bu ajanlar sisaprid ve metoklopramid gibi ilaçlardır. Bu iki ilaç gastrik ve ince bağırsak motilitilitesini stimüle etmektedir.

Sisaprid: En yeni prokinetik ve geniş etki spektrumunu gösterir. Sisaprid'in kimyasal yapısı cis-4-amino-5-chloro-N- [1- (3- (4- fluoro-phenoxy] propyl) -3-methoxy-4-piperidinyl] - 2 - methoxybenzamide - monohydrat şeklindedir. Sisaprid ne

antidopaminerjik ne de antikolinerjik bir ilaç olup, miyenterik pleksusun postganglionik nöronlarında asetil kolin salınımı ile indirekt ilişkili olabilir. Sisapridin antidopaminerjik ekisinin metoklopramid'den daha düşük olduğu gösterilmiştir. Reflü tedavisinde rol oynadığı (161), AÖS basıncını ve özofagus peristaltizmini desteklemekte olduğu ve mide boşalmasını hızlandırmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Sisaprid oral alındıktan sonra GİS'den hızla absorbe olduğu, serum yarı ömrünün ise 10-15 saat olduğu bilinmektedir. Sisapridin noktürnal retrosternal yanmayı gidermede etkili olduğu gösterilmekle birlikte, yüksek iyileşme hızı saptanamamıştır. Sisaprid genel olarak iyi tolere edilen, ancak GİS ve sinir sistemindeki yan etkileri sık olup, bu durum ilacın kesilmesini gerektirebilir. Baş ağrısı, diare, abdominal ağrı, abdominal distansiyon, rinitis, üriner sistem enfeksiyonları, ras, artralji, taşikardi, dehidratasyon gibi yan etkileri vardır.

Metoklopramid: Paraaminobenzoik asidin lipid solüble türevidir. GİS üzerine etkisi santral antidopaminerjik, periferik antidopaminerjik etkisi, kolin receptörlerinin direk ve indirek stimülasyonu şeklindedir. Vagatomi metoklopramid'in etkisini azaltmaz, ancak AÖS ve mide üzerine olan etkisi atropin ve L- DOPA tarafından antagonize edilir.

V. Mide Anatomisi ve Fizyoloisi:

Mide J biçiminde üst abdomene lokalize sindirim sisteminin özofagus ile bağırsaklar arasında kalan müsküler bir organdır. Midenin özofagus ile birleştiği bölgeye kardias adı verilir. Bu bölgede özofagusun son kısmı hipertrofiye uğrayarak kardias sfinkterini oluşturur. Kardias bölgesine anatomik olarak tam bir sfinkter denemez. Özofagus ile midenin birleştiği bu bölgede yer alan düz kaslar, normalde sürekli bir tonik kasılma durumunda olduklarından, fizyolojik olarak bir sfinkter rolü

oynarlar. Özofagus boş iken kasılı durumda olan, dolayısıyla midenin girişini kapayan bu yapı, her hangi bir besin maddesinin yutulması ile meydana gelen peristaltik dalganın buraya ulaşması sonucu gevşeyerek, yutulan besinin mideye girmesini engellemiş olur. Bu sfinkterin esas fonksiyonu mide içeriğinin özofagusa geçmesini önlemektir. Mide fizyolojik olarak iki bölgeye ayrılır. (1) korpus ve (2) antrum . Anatomistler korpusun üst kısmını ayrı bir bölge olarak değerlendirip, buraya fundus adını verirler. Mide ile bağırsağın birleştiği bölgeye de pilor adını verirler. Aynen midenin girişinde olduğu gibi çıkışında da bir sfinkter vardır. Pilorik sfinkter adı verilen bu sfinkterin fonksiyonu, bağırsak içindeki maddelerin mideye geri dönüşlerini engellemektir. Mide sempatik ve parasempatik sinirler alır. Parasempatik sinir nervus vagustur. Sempatik sinirler ise plexus coeliacus'tan gelirler. Nervus vagus'un mideye etkisi, plexus myentericus ve plexus submukoza yoluyla olur.

VI. Mide Boşalması Fizyolojisi ve Mide Boşalma Hızını Belirleyen Faktörler:

Mide yapısal olarak tek bir organ olduğu halde mide 2 farklı kısım olarak ele alınmalıdır. Proksimal kısım oluşturan, fundus ve midenin gövdesi primer olarak rezervuar görevi yapar. Distal kısım olan antrum ise karıştırma, öğütme ve boşalma işlemini yapar. Kontraksiyon dalgaları midenin orta kısmından başlar peristaltik olarak pilora doğru ilerleyerek bir "antral pompa" mekanizması yaratır. Bu mekanizmanın mide boşalması üzerinde sadece peristaltik kontraksiyonların frekansı ve kuvveti ile değil aynı zamanda antrumun boyutları ile de yakından ilişkilidir.

Gastrik kasın elektromiyografisi antral motor aktivitenin anlaşılmasına olanak verir. Büyük kurvaturun üzerinde yukardan bir pacemakerden çıkan elektriksel "yavaş dalgalar" longitudinal kas tabakasından pilora doğru uzanır. Elektriksel yavaş dalga kas

membranının insanlarda parsiyel depolarizasyon ve repolarizasyonlarıyla seyreden bir dalgadır ve dakika/3 frekansa meydana gelir. Fizyolojik şartlarda bu frekans son derece sabittir ve musküler kontraksiyonun olmasına veya olmamasına bakılmaksızın sürekli yavaş dalgalar üretilir. Bazen, muhtemelen uygun stimülasyon şartları altında, yavaş-dalga depolarizasyonun alt ucuna doğru hızlı-dalga depolarizasyonu patlar. Bu depolarizasyonlar kas kontraksiyonlarının başlamasını engelleyerek hareket eden yavaş dalgalardır, phase-bağılı olarak antruma doğru ilerlerler. Hızlı-dalga aktivitesi ve bunun yanında gastrik peristaltizmin kontrolünün tam olarak mekanizması bilinmemektedir. Mide, değişik derecelerde tahdit altında bir pompa olarak görülebilir. Hakikaten, boşalmayı hızlandıran gastrik şişkinlik haricinde diğer bütün gastrik motor aktivitesi üzerindeki etkiler inhibe edicidir. Duodenal mukoza içindeki reseptörler osmolariteye, asiditeye ve duodenal içerikteki yağ konsantrasyonuna sensitiftir ve gastrik boşalmayı inhibe eden enterogastrik sinir reflexlerini başlatır. Buna ilave olarak, secretin, kolesistokinin, enterogastrin, belkide duodenumdaki diğer hormonlar ve gastrin antral mukozadan salınır, gastrik boşalmayı geciktirir. Böylece, kompleks bir tarzda gastrik motor aktivitesi ve boşalması, santral sinir impulsları, lokal ve santral sinir reflexleri ve intrinsik gastrik neuromuscular apparatus üzerine etki eden hormonal etkilerin entegre bir sonucudur. Öğünler arasında gastrik hareketlilik tarzında enteresan bir değişiklik olur, bu 3 faza ayrılır. Phase I'de, yemekten 1.5-2 saat sonra oluşur, gastrik kontraksiyonlar bariz olarak dakikada 3'den her 4-5 dakikada bire düşer. Phase II'de 30 dakikalık zaman süresinde Phase III'e yol açan irregüler kontraksiyonlar vardır, bunda mideden çekuma kadar olan yolu geçen çok şiddetli yayılan kontraksiyonlar 5-15 dakikalık periyotta olur. Bu faz sırasında sekresyonlar, hazmedilemeyen gıda fiberleri

ve büyük partiküller barsağa boşalır ve bu tekrar phase I aktivitesi ile devam eder. Bir sonraki yemeğin alınması ile bu interdiyetif gastrik motor ritmi bozulur.

Mide boşalma hızını belirleyen faktörleri:

a-Nöronal

b-Hormonal

c-Yiyeceğin etkisi olmak üzere, 3 grupta değerlendirilebilir.

Nöronal: Sempatik sistemine ait efferent sinirler sirküler kas tabakasının kasılma gücünü azaltır ve vagus tarafından indüklenen motilite artışını inhibe eder. Duodenum ve jejunum distansiyonunun sebep olduğu antral inhibisyonu kontrol eder. Afferent sinirler temel olarak mide duvarının distansiyonuna bağlı olarak gelişen ağrı hissini taşırlar (165). Parasempatik sistem ise; bilateral vagatomi sonrasında peristaltis zayıflar ve boşalma gecikir. Vagal afferent sinirler gastrik pH (< 3 veya > 8) ve gastrik distansiyon değişiklikleri ile stimüle edilirler (165). Enterogastrik refleks de gastrik motiliteyi deprese eder. Ağrı, anksiyete, üzüntü ve diğer duygusal durumlarda santral sinir sistemi gastrik motilite ve sekresyon üzerinde etki gösterirler.

Hormonal:

1- Enterogastrin; yüksek asidite ve yağ konsantrasyonunun mide motilitesini inhibe etmesinden sorumludur.

2- Sekretin; Gastrin'in etkisini yok etmeye çalışır. Yüksek pH'nın gastrik motiliteyi inhibe etmesinden sorumludur.

3- Kolesistokin; yağların mide motilitesi ve boşalma üzerine olan inhibitör etkilerini kontrol eder.

4- Gastrin motiliteyi azaltır.

5- Motilin; düz kası stimüle edici etkisi vardır.

Yiyeceklerin etkisi: Bu etki gıdaların fiziksel özellikleri, ince bağırsağa geçen kimusun fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Genel olarak sıvılar ve küçük parçacıklardan oluşan süspansiyonlar büyük parçacıklardan daha çabuk olarak mideyi terkederler. Mide fundusunun kasılmasının sıvı, antral kasılmanın da katı yiyeceklerin mideden boşalmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Antrum, katı yiyeceklerin parçalanması ve itilmesi için temel gücü sağlamasına rağmen, gastroduodenal motor aktivitenin diğer komponentlerinin koordine hareketleri olmaksızın bunu gerçekleştiremez. Pilor duodenogastrik rezistansın majör komponentini oluşturur ve antireflü kontrol cihazı olarak görev yapar (166). Ayrıca yiyeceklerin volümü ne kadar fazla ise mide boşalması o kadar hızlanır (167). Mide asitesi (pH) ne kadar düşükse, boşalma o kadar yavaştır. Yağlar, safra asitleri ve pankreatik sıvının varlığında mide boşalmasını yavaşlatan en güçlü kimyasal ajanlardır. Mide boşalmasının barsaklar tarafından yapılan kontrolü sadece duodenum ile sınırlı değildir, jejunum veya ileum'un protein solüsyonları ile irriga edilmesi de mide boşalmasını inhibe eder (168).

VII. Mide Boşalmasının Tespitinde Kullanılan Yöntemler:

A.Entübasyon yöntemleri

B.Radyolojik yöntemler

C.Sintigrafik yöntemler

A.Entübasyon yöntemleri: İzotopik yöntemler kullanılmaya başlanmadan önce mide boşalması hakkındaki bilgilerin çoğu entübasyon yöntemleriyle elde edilmiştir. Ewald test yiyeceği metodunda katı ve sıvı yiyecekler birlikte alınmakta, 30 veya 60 dak. sonra bütün gastrik içerik aspire edilmektedir. Bu metodla katı yiyecek partikülleri tübe yapışabilir. Bu teknikle gastrik volüme katkıda bulunan mide sekresyon volümü ölçülmez (169). Seri test yiyeceği adı verilen diğer teknikte ise sıvı yiyeceğe absorbe

olmayan bir marker eklenir. Çalışma farklı günlerde tekrar edilip, her seferinde farklı zamanlarda gastrik içerik aspire edilerek her örneğin içindeki marker'ın volüm ve konsantrasyonu hesaplanarak mide boşalma hız ve paterni tespit edilir. Bu yöntem farklı günlerde entübasyon gerektirdiğinden pratik değildir (170). Nazoduodenal tüp kullanılarak yapılan diğer bir entübasyon yönteminde ise, içinde marker olan test yiyeceği mideye bırakıldıktan sonra duodenumdan seri aspirasyonlar yapılır. İntestinal entübasyon metodları da invazivdir ve gastrik entübasyondan daha çok zaman alır.

B.Radyolojik yöntemler: Baryum çalışmaları, Real-time Ultrasonografi ve Potansiyel tomografi' dir. Baryum çalışmaları kantitatif değildir. Real-time Ultrasonografi ise invasiv olmayıp, hastaya radyasyon vermez. Ancak doğru yorumlanabilmesi için tecrübeye gereksinim olması, sadece sıvıların boşalmasının değerlendirilmesi gibi dezavantajları da vardır. Potansiyel tomografi ise yine non-invasiv olmayıp, multiple yüzey elektrotları ile doku direncindeki değişiklikleri ölçer. Abdominal direnç değişikliklerinin seri görüntüleri ile bir mide boşalma profili elde edilir. Asid sekresyonu simetidin ile inhibe edildiği sürece, bu yöntemin sıvıların boşalmasında sintigrafi ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (171). Mideden absorbe olmayıp bağırsaktan absorbe olan parasetamol, glukoz gibi maddelerin kan ve tükürük konsantrasyonları ölçülerek de sıvıların mide boşalması konusunda kabaca fikir edinilebilir (172).

C.Sintigrafik yöntemler: Mide boşalma sintigrafisi 1966 yılında Griffith ve ark' larının mide boşalmasını kantifiye etmek amacıyla Cr^{51} ile işaretli yiyecek vererek sintilasyon kamerasını kullanmalarıyla başlamıştır (173). Daha sonraki yıllarda ise I^{-131} , Ind^{111} ve teknesyum $99m(^{99m}Tc)$ de bu amaçla kullanılmaya başlanılmıştır.

VIII. Mide Boşalma Sintigrafisi:

Bu amaçla kullanılacak radyonüklidin ve radyofarmasötüğün ideal olabilmesi için şu özellikleri bulundurması gerektirmektedir:

Radyonüklidin özellikleri:

- a. β emisyonu olmaksızın γ emitör olması
- b. Kısa yarılanma zamanı
- c. Uygun görüntüleme özellikleri
- d. Yüksek sayım hızı
- e. Kullanılan dozlarda düşük radyasyon vermesi

Radyofarmasötüğün özellikleri:

- a. Ucuz olmalı
- b. Toksik olmamalı
- c. Gastrik mukozadan absorbe olmamalı
- d. Yiyeceğin içinde homojen dağılım göstermeli
- e. Yiyeceğin belirli bir parçasına sıkıca bağlanmak gibi özellikleri bulundurması gerekmektedir.

Mide boşalma çalışmaları tek faz ile yapılabileceği gibi (katı ya da sıvı), her faz farklı bir radyonüklid ajan ile işaretlenerek katı ve sıvı mide boşalması birlikte çalışılabilir (dual izotop çalışması).

Katı faz işaretleme metodları:

1. ^{99m}Tc ile işaretli tavuk karaciğeri
 - a. İn vivo tavuk karaciğeri
 - b. Yüzey invitro tavuk karaciğeri
 - c. Enjekte edilen invivo tavuk karaciğeri

2. ^{99m}Tc ile işaretli yumurta

- a. Sülfür kolloid-yumurta
- b. MAA-yumurta
- c. HSA-yumurta
- d. Ovalbümin-yumurta şeklinde grublandırılabilir.

Radyofarmasötik ile katı yiyecek arasındaki sıkı bağlanma problemi Meyer ve arkadaşlarının *invivo* tavuk karaciğeri yöntemini bulmalarıyla çözümlenmiştir. Bu çalışmada ^{99m}Tc -sülfür kolloid tavuğa enjekte edilir. Radyofarmasötik karaciğerdeki Kupfer hücreleri tarafından fagositoza uğrar. Daha sonra tavuk öldürülüp, karaciğeri çıkartılır ve pişirildikten sonra hastaya verilir. Bu yöntemde işaretleme etkinliği yüksektir, peptik sindirime dirençlidir ve katı partiküller gibi boşalır. Katı boşalma çalışmalarında bu şekilde işaretlenen karaciğer, diğer yöntemlerin karşılaştırmasını yapmak amacıyla standart olmaktadır. Ancak canlı tavuğa gereksinim duyulması, pek çok bölüm için bu tekniği uygulanamaz kılmaktadır. Bu nedenle katı faz için başka işaretleyiciler geliştirilmiştir. ^{99m}Tc -sülfür kolloid yumurta ya da yumurta beyazı, ^{99m}Tc -tin kolloid kek ve *in vitro* işaretli tavuk karaciğeri gibi yöntemler uygulanmaktadır. Ancak bunların işaretleme yüzdesi *in vivo* tavuk karaciğerinden daha düşüktür. ^{99m}Tc -sülfür kolloid ile işaretli patates püresi de katıların mide boşalmasını tesbit etmek için başarıyla kullanılmaktadır. ^{99m}Tc -sülfür kolloid, pişirilmeden önce su ve süt ile karıştırılmalıdır. Hazırlanışından sonra püreye eklenirse, radyonüklidin büyük bir yüzdesi yiyeceğin sıvı fazına disosiasyona uğrayacaktır. Tavuk ya da diğer hayvanların karaciğeri yüzeysel olarak ^{99m}Tc -sülfür kolloid ile *invitro* olarak işaretlenebilir. Bunlar gastrik aside daha az dayanıklıdır, ancak rutin mide boşalma testi için kullanılabilirler (44).

İşaretli yiyeceklerin stabilitesini test etmek amacıyla, hazırlanan karaciğer ya da yumurtalar çiğneme fonksiyonunu simüle etmek için 3 mm'lik partiküllere bölünmekte, daha sonra gastrik aktiviteyi simüle etmek amacıyla 37 °C'de mide suyunun içine bırakılmaktadır. 3 saat sonra mide suyundaki stabiliteleri tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: İşaretli yiyeceğin gastrik sıvıdaki stabilitesi

Tc ^{99m} -yumurta	Tc ^{99m} -Karaciğer						Yüzey
	OA	SK	MAA	HSA	İn vivo	Enjekte edilen	
Filtre edilmiş							
Bağlanan %:1 st	98	92	96	90	99	93	93
Bağlanan %:3 st	84	82	82	74	98	87	84

Bu tabloya göre; en iyi katı yiyecek in vivo tavuk karaciğeridir. Ancak elektrolitik olarak işaretlenmiş ^{99m}Tc-ovalbümin, ^{99m}Tc-sülfür kolloid yumurta ya da in vitro enjekte edilen tavuk karaciğeri de tatmin edicidir (44). Bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlere ek olarak sellüloz asetat lifleri, ya da plastik partiküller gibi sindirilemeyen yiyecekler tek başına ya da sıvı, katı veya semisolid yiyeceklerle eklenerek kullanılabilir (46).

Eğer dual isotop çalışması yapılmayacaksa ve sadece tek faz çalışılabilir ise, sıvı faz yerine katı fazın çalışılması daha uygun bir yöntemdir. Çünkü mide boşalma anomalilerini tesbit etmek için sıvılar katılar kadar sensitiv değildir. Bazı hastalarda sıvı ve katı mide boşalması oldukça farklıdır. Hastaya sadece sıvı işaretleyici kullanılarak katı-sıvı karışık bir yiyecek verilirse, sıvı mide boşalma zamanı normal çıkabilir. Bu nedenle eğer sıvı faz çalışılıyorsa, verilen yiyecek mideyi su ya da karbonhidrattan daha yavaş terkeden protein ya da yağ içermelidir (43).

Yiyecekler uygun bir radyofarmasötik ile karıştırılarak direk olarak işaretlenebileceği gibi, radyoaktiviteyi taşıyan sindirilemeyen (non-digestible) bir işaretleyici ile karıştırılarak indirek olarak da işaretlenebilir. Mide boşalma çalışmalarında kullanılan yiyecekler, bileşim, sindirilebilirlik, kalori içeriği, besin dansitesi, partikül büyüklüğü (büyük partiküller, boşalmaları interdigestif periyotta farklı bir mekanizma ile gerçekleştiği için uzamış mide boşalma zamanına sebep olacaktır) ve volüm gibi mide boşalmasını etkileyen faktörler açısından farklılıklar göstermektedir. Bu da sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (46).

Mide boşalmasında şu faktörlerde etkilidir;

1. Cinsiyet
2. Çalışmanın yapıldığı zaman
3. Pozisyon
4. Ekersiz
5. Stress hali

Cinsiyet: Geçmişte kadın ve erkeğin eşit mide boşalma hızına sahip olduğu kabul ediliyordu. Erkekler ile premenaposal kadınlarda mide boşalmasını karşılaştıran çalışmalar sonucunda, kadınlarda katı ve sıvı boşalmasının önemli ölçüde yavaş olduğu gösterilmiştir. Kadın-erkek farklılığının kadın sex hormonlarına (progesteron, estradiol) bağlı olup olmadığını anlamak amacıyla pre ve postmenaposal kadınlarda yapılan çalışma sonucunda, kadınlarda postmenaposal dönemde mide boşalmasının, erkekler ile benzer olarak, daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Estradiol ve progesteron mide boşalmasını gastrointestinal motilite üzerinde direk etki ile azaltıyor olabilir. Düz kası stimüle edici etkisi olan motilinin hamilelikte azaldığı bilinmektedir. Progesteron bu hormonun kan seviyesini azaltarak indirek etki ile mide boşalmasını yavaşlatıyor olabilir (47, 48).

Çalışmanın yapıldığı zaman: Günün erken saatleri ile geç saatlerinde yapılan çalışmanın mide boşalmasına etkisini ortaya koymak amacıyla 16 sağlıklı insanda saat 8.00 ve 20.00'de yapılan çalışmalar sonucunda, akşamları mide boşalma hızının sabah yapılan çalışmalardan önemli ölçüde yavaş olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca normal insanlarda farklı günlerde yapılan katı boşalma hızları % 87, sıvı boşalma hızları da % 166 oranında değişebilirlik göstermektedir (50).

Pozisyon: 8 kişilik bir grupta 4 farklı pozisyonda, farklı günlerde mide boşalma çalışması yatar pozisyon, oturur pozisyon, ayakta durur pozisyon, oturur-ayakta durur pozisyonlar olmak üzere yapılmıştır. Oturur-ayakta durur pozisyonla karşılaştırıldığında, yatar pozisyonun mide boşalmasını % 102 oranında yavaşlattığı gösterilmiş. Yatar durumda mide boşalmasını geciktiren mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak yerçekimi etkisinin olmayışı, azalmış aktivite, yiyeceğin göllenmesi ve antral distansiyon sebepler arasında sayılabilir (51).

Egzersiz: Egzersiz mide boşalmasını önemli ölçüde etkileyen fizyolojik bir girişimdir. 3.2 km / saatlik bir hızla yürüme mide boşalmasını % 39 oranında artırır. Yürümenin hızını 2 katına çıkarmak mide boşalmasında eş oranda bir artışa sebep olur. Egzersiz ile uzamış mide boşalmasının sebebi bilinmemektedir. Maraton koşucularında yapılan çalışmalarda, egzersiz ile mide boşalmasının değişmediği gösterilmiştir. Bu da otonomik etkilere bağlı adaptasyonu düşündürmüştür (52).

Stres: 12 kişilik bir grupta üç ayrı mide boşalma çalışması yapılmış;

1.Çalışma kontrol olarak alınmış,

2.Çalışmada yiyeceğin alınımından sonraki ilk 20 dk. içinde aritmetik çalışma verilerek psikolojik stres uygulanmış,

3.çalışmada ise 20 dk süreyle elleri buzlu suyun içinde tutarak fiziksel stres uygulanmış. Bu çalışmanın sonucunda fiziksel stresin hem katı hem de sıvıların mide boşalmasını önemli ölçüde yavaşlattığı, buna rağmen ruhsal stresin istatistiksel önemi olan bir farka yol açmadığı tesbit edilmiştir (52).

Bu faktörlerin dışında, radyoaktif maddenin mide içindeki hareketi de mide boşalma zamanı üzerinde etkilidir. γ ışınları da doku ile atenué oldukları için, detektör anterior yerleşimli ise radyoaktivite proksimalden distale hareket ettikçe detektör tarafından tesbit edilen sayım sayısı artacaktır (53, 54). Midenin görüntülenme pozisyonunda sonuç üzerinde etkili olup, anterior görüntülemenin mide boşalma hızını % 26 oranında yavaş gösterdiği bulunmuştur. Yalnızca posterior detektörün kullanıldığı durumlarda ise, mide boşalma hızı olduğundan çabuk görünmektedir (53).

Mide boşalması kompton saçılmasına da bağlı olarak da farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu etkinin ortadan kaldırılması ise ortalama bir fantom datası kullanılarak düzeltilebilir (55, 61).

Septal Penetrasyon; mideden kaynaklanan bazı geniş açılı emisyonlar, detektör tarafından mide dışından, midenin yakın komşuluğundan kaynaklanıyormuş gibi görünür. Yoğun imaj çevresinden çizilen bir ilgi alanı bu geniş açılı emisyonları dışlayacak, böylece mideden kaynaklanan bir kısım aktivite ilgi alanı dışında kalacaktır. Bu hata durumu ise yemeğin tamamlanışından sonra tespit edilen sayımlar % 100 olarak kabul edilirse, çalışma süresince rölatif olarak sabit olan septal penetrasyon miktarı mide boşalma zamanı analizinde çok önemli bir faktör olmayacaktır (62).

Mide volümünde boşalma zamanında etkili olup, bu volüm 500-700 ml arasında ise problem oluşturmaz iken, 700 ml' yi aşan volümlerde mide bir miktar ince

bağırsağın üzerinde olacağından ince barsaktaki aktivite mide ilgi alanı içinde tespit edildiği için, boşalma zamanı uzamış gibi gözükecektir. Tek bir detektörün kullanıldığı durumlarda, detektör maksimum aktivite üzerinde lokalize edileceği için volümden kaynaklanan bu problem minimal olacaktır (63, 64).

Mide Boşalma Datasının Analizi:

Eksternal görüntüleme ile ilk mide boşalma analizleri mideden çizilen ilgi alanından tesbit edilen ve radyoaktivite bozunum koreksiyonu yapılmış sayımların azalma hızına dayanır. Ancak mide, yiyecek alınımlı sürerken boşalmaya başlayabilir. Bu durum özellikle sıvı yiyecekler ile problem yaratabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar yiyeceğin alınımlı zamanını başlangıç noktası olarak kabul etmektedirler (44).

Diğer bir yöntemde gama kameranın tüm görüntü alanından gelen sayımlar alınır. Böylece midedeki sayımlar total radyoaktivitenin yüzdesi şeklinde ifade edilebilir. Ancak bu yöntemle, midedeki sayımların diğer görüntü alanına, barsağa geçen radyoaktivitenin de midenin ilgi alanına saçılma uğraması problem yaratır (44).

Mide boşalma zamanında kullanılan **matematiksel analiz** şu şekilde yapılmaktadır; İşaretli yiyecek alındıktan sonra midedeki aktivite 1-2 saatlik bir süre boyunca takip edilir. Ölçülen sayımların radyoaktivite bozunum koreksiyonu yapıldıktan sonra mide boşalma eğrisi çıkarılır. Sıvı yiyeceklerin alınımlından sonra ilk bir kaç dakika içindeki boşalma hızı, daha sonraki monoeksponansiyele yakın boşalma hızından yavaş ya da hızlı olabilir. Monoeksponansiyel regresyonun yarılanma hızı boşalma hızını tanımlayıcı parametre olarak kullanılabilir. Yiyeceğin tipine bağlı olarak boşalma başlamadan önce geçen belirli bir lag zamanı vardır. Bu süre, katı yiyeceğin

midenin proksimal kesiminden distal kesime hareketi ve mideden geçebilecek kadar küçük partiküllere bölünmesi için geçen zamanı temsil eder. Lag zamanı pek çok araştırmacı tarafından değerlendirilmemektedir. Eğer lag zamanı kısa ise bu hata küçük olacak, ancak lag zamanı uzadıkça mide boşalma hızının tayini yanlış sonuçlar verecektir. Diğer bir deyişle, lag zamanı dikkate alınmadığından, tesbit edilen mide boşalma zamanı, olduğundan daha yavaş gözükülecektir. Lag zamanının 10 dakikadan kısa olduğu durumlarda, hata payı % 10'dan az olacaktır. Bu nedenle lag zamanını dikkate almayan çalışmalar mide boşalma hızı hakkında doğru olmayan sonuçlar ortaya koyabilir (44).

Mide boşalma datası, mide boşalmasını tanımlayan tüm parametrelerin karakterizasyonuna olanak veren matematiksel fonksiyonlarla tanımlanmalıdır. Bu parametreler mide boşalmasının fizyolojisini yansıttığı gibi, normal ve normal olmayan grupların istatistiksel karşılaştırmasına olanak vermelidir. Mide boşalmasını analiz eden her metod, mide boşalmasının bifazik tabiatını (lag zamanı ve bunu takip eden gerçek mide boşalması) ortaya koyabilmelidir. Mide boşalmasının bazı anormal paternleri lag zamanındaki uzama ile kendini göstereceği için, lag zamanını tanımlamak amacıyla standart bir metod olmalıdır. Pek çok ilacın lag zamanını kısaltarak etki gösterdikleri tesbit edilmiştir.

Daha önce tanımlanan boşalma indeksi, temel komponent analizi ve power eksponansiyel metodlarıyla karşılaştırıldığında, son yıllarda geliştirilen modifiye power eksponansiyel metodunun katı yiyeceklerin mide boşalmasının tanımlanmasında güvenilir bir yöntem olduğu ve bifazik eğri analizinde doğru sonuçlar verdiği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (65).

Katı yiyeceklerin mide boşalmasında izlenen lag zamanının, katı yiyeceğin mideden geçebilecek kadar küçük partiküllere bölünmesi için geçen zamanı temsil ettiğini belirtmiştik. Köpek ve insanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, tavuk karaciğeri 0.25 mm'lik partiküller halinde bir radyonüklid ajanla, 10 mm'lik partiküller halinde de başka bir radyonüklid ajanla işaretlendiğinde, 0.25 mm'lik partiküller hemen hiç lag zamanı olmaksızın hızla boşalırken, 10 mm'lik partiküller belirli bir lag zamanından sonra boşalma fazına geçmektedir (küçük partiküllerle karşılaştırıldığında daha yavaş olarak).

Lag periyodunun süresindeki değişiklikler şu faktörlerle olabilir (65).

- I. Yiyecek partikülünün büyüklüğü
- II. Yiyeceğin kalori miktarı
- III. Katının tipi ve miktarı
- IV. Ölçüm metodu
- V. Gastroparezinin tipi

Lag fazını analiz etmek için bilinen 3 yöntem vardır:

- a. Aktivitenin ilk kez duodenumda ortaya çıkışını vizüel analiz ile tesbit etmek (VLAG).
- b. Zaman-aktivite eğrileri kullanarak doruk mide aktivitesinin % 2 oranında düştüğü noktayı tesbit etmek (CLAG).
- c. Modifiye power eksponansiyel metodunu kullanarak matematiksel tanımlama yapmak (TLAG).

Üçüncü yöntem ile elde edilen lag fazı, vizüel ya da zaman aktivite eğrisinin analizi ile hesaplanandan daha uzundur. Eksponansiyel eğri metodunu kullanan grup ise, VLAG ya da CLAG'nin lag fazını olduğundan kısa gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar lag fazını midedeki katıların büyük bir bölümünün 1-2 mm'den küçük

partiküllere parçalanması için geçen zaman olarak kabul etmektedirler. Ancak bazı katı partiküller 1-2 mm'den küçüktür ve parçalanmaya gerek duymadan hızla mideden boşalırlar. VLAG ve CLAG midenin boşalmaya başlama zamanını göstermektedir, (yiyeceğin içinde bulunan 1-2 mm'den küçük partiküllerin mideden boşalmaya başladığı zaman). TLAG ve antrumdaki doruk aktivite ise total parçalanma zamanını (sabit mide boşalma fazının başlangıcını) gösterirler (68).

Mide Boşalma Zamanındaki Bozukluklar:

Uzamış mide boşalma zamanı mekanik (gastrik çıkış lümeninin daralması) ya da fonksiyonel (gastrik motilite anomalisi) nedenli olabilir.

Fonksiyonel gastrik stazın etyolojisi:

A. Geçici olarak uzamış mide boşalması

- Postoperatif ileus
- Akut viral gastroenterit
- Hiperglisemi
- Hipokalemi
- İlaçlar: Morfin, Antikolinerjik ajanlar, β adrenerjik agonistler

B. Kronik gastrik staz

- Diabetes Mellitus
- Cerrahi sonrası
- Gastroözofageal reflü
- Anoreksia nervosa
- Progresif sistemik skleroz
- Kronik idiopatik intestinal psödoobstrüksiyon
- Amiloidoz
- Myotonia distrofika
- Ailevi disotonomi
- Dermatomyosit
- Spinal kord yaralanması

Hızlanmış mide boşalmasının etyolojisi:

A. Gastrik cerrahi sonrası

- Vagatomi (sıvılar)
- Antrektomi (subtotal gastrektomi)

B. Zollinger -Ellison Sendromu

C. Duodenal Ülser

Mekanik bir obstrüksiyonun yokluğunda, intralüminal içeriğin mideden uzamış transiti ile karakterize motilite bozukluğuna gastroparezi adı verilir. Klinik presentasyonu değişken olmakla beraber, bulantı, kusma, şişkinlik, erken doygunluk hissi semptomlar arasında sayılabilir. En sık olarak diabetik hastalarda görülmekle beraber, üst gastrointestinal sisteme ait şikayeti bulunmayan, kronik ağır konstipasyon gibi yaygın motilite bozukluğu olan hastalarda da nadir değildir (40). Gastroparezi spesifik ve kuantifiye edici diagnostik tekniklerle rahatlıkla değerlendirilebilir (70). Gastropareziye yol açan kontraktilite bozuklukları multifaktoriyeldir. Muhtemel mekanizmalar arasında bozulmuş fundus tonüsü, bozulmuş ya da zayıf antral pompalama, gastrik pacemaker potansiyellerin aritmisi, antral peristaltik dalga ile pilor sfinkter rölaksasyonu ya da proksimal duodenal kontraksiyonların koordinasyon bozukluğu sayılabilir. Gastrik fundus, sıvıların boşalma hızını kontrol eder ve yemek bolusu mideye girdiğinde gastrik tonusu azaltır. Fundusun tam olarak gevşememesi erken doygunluk hissinden sorumlu olabilir. Trunkal vagotomi sonrasında fundus tonusunun arttığı sıklıkla rapor edilmiştir (10). Ancak gastroparezi olan hastaların çoğunda katı yiyeceklerin boşalması gecikirken, sıvılarınki korunmaktadır (10, 71). Bu da, gastroparezi olan hastaların çoğunda fundus tonüsünün korunduğunu düşündürmektedir .

Antral kontraksiyon anomalilerinin bozulmuş mide boşalmasına yol açtığı daha olası gözükmemektedir. Selektif vagotomi gastropareziye yol açmazken, antrumun vagal inervasyonunun bozulması uzamış mide boşalmasına sebep olmaktadır. Uzamış boşalma kontraktil gücün azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak betanekolün mide boşalma hızını etkilemeksizin, kontraktil gücü artırması, kontraktil gücün tek başına yetersiz olduğunu göstermektedir. Yavaş dalgaların gastrik pace-maker'dan pilora iletim hızındaki anomaliler de uzamış mide boşalmasından sorumlu tutulan bir diğer faktördür. Elektriksel gastrogramların daha yaygın kullanımıyla antrumun elektriksel aktivitesinin gastroparezinin patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılmaktadır (70).



MATERYAL METOD

Bu çalışma, Mayıs 1998 - Nisan 1999 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bilim dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dallarına tanı ve tedavi amacıyla başvuran, üst gastrointestinal endoskopisinde (ÜGİE) GÖR saptanan hastaların mide boşalma zamanındaki değişiklikleri ve sisapridin mide boşalma zamanı üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışmaya yaşları 22-72 arasında değişen (ortalama $\pm$ sd: 41.0 ± 14.1), 14 kadın, 16 erkek toplam 30 hasta ve yaşları 25-67 arasında değişen (ortalama $\pm$ sd; 41.0 ± 12.0), dispeptik şikayeti olmayan 12 erkek, 8 kadın toplam 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Pirozis, regürjitasyon, disfaji, odinofaji ve geğirti gibi klasik semptomları yanında non-kardiak göğüs ağrısı, astım, bronşit, atelektazi, aspirasyon pnömonisi, sabahları ses kalınlaşması, kronik öksürük gibi atipik semptomları ile Gastroenteroloji bilim dalına başvuran hastalara yapılan ÜGİE sonucunda GÖR saptananlar çalışma kapsamına alındı.

Hastaların kusma, pnömoni veya astma, apne, midede yanma hissi, özofajitis, hematemesis, regürjitasyon, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, geğirti, non-kardiak göğüs ağrısı, sigara, alkol alımı, ilaç kullanımı gibi semptom, şikayet ve alışkanlıkları, sıfırdan üçe kadar puanlar verilmek yoluyla skorlandırıldı. Bu skrolama tablo 2' de gösterilmiştir.

Organik digestif bozukluklar (safra yolları, pankreas ve karaciğer hastalıkları), irritabl barsak sendromu, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü olanlar, nörolojik ve

ciddi psikiyatrik hastalıklar, özafagus varisi, akalazya, neoplaziler, DM gibi sistemik hastalıklar, gebeler ve çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol gruplarından antiasit, antiülser tedavisi, steroid, NSAİ, bizmut tuzları, gibi ilaçları sintigrafik tetkikten en az 4 hafta öncesine kadar kullanmamış olmaları istendi. Hasta ve kontrol grubuna çekimden en az 18 saat önce alkol, sigara, kahve yasaklandı.

Hastalara ÜGİE yapıldıktan en erken 24 saat sonra mide boşalma zamanlarını tespit etmek amacıyla mide boşalma sintigrafisi yapıldı.

Endoskopik ve sintigrafik işlemleri tamamlanan hastalara sisaprid 3x10mg/gün dozunda bir hafta süreyle uygulandı. Bu tedavinin bitiminden hemen sonra hastaların mide boşalma zamanları sintigrafik olarak tekrar değerlendirildi.

Dispeptik şikayeti olmayan gönüllülere sadece bir kez mide boşalma sintigrafisi yapıldı.

Görüntüleme Metodu

Mide boşalma sintigrafisi için hastanın en az 6 saat öncesinden aç kalması istendi. 0,5-1mCi ^{99m}Tc sülfür kolloid ile tavada yağ kullanmadan pişirilen bir yumurta karıştırılıp, iki dilim ekmeğin arasına konularak (50 gr.lık 2 dilim ekmek; 40 kalori, 1 yumurta; 70 kalori, toplam 110 kalori) hastadan 5 dakika içinde bu yemeği yemesi istendi. Hemen ardından hasta gama kamera altına sırt üstü yatırılarak anterior pozisyonda 15 dakikalık dinamik, 30., 45., 60., 75., 90., 105. ve 120. dakikalarda birer dakikalık statik görüntüler alındı. Görüntü alma işlemi için gama kameranın soft ware'inde bulunan mide boşalma sintigrafisi protokolü kullanıldı.

Dinamik görüntüler 128x128 matrix boyutunda, statik görüntüler 256x256 matrix boyutunda kaydedildi. Gama kameranın enerjisi 140 keV ve % 20'lik enerji

penceresine ayarlandı. Görüntüleme için genel amaçlı, geniş görüş alanlı, düşük enerjili, paralel delikli kolimatör takılı gama kameralar kullanıldı. Görüntüler iki ayrı kamerada (General Elektrik 3200 XR/T ve General Elektrik 4000 XC/T) alındı. Görüntüler arasında hastanın oturmasına ve dolaşmasına izin verilmedi. Her çalışmanın saat 10-12 arası yapılmasına özen gösterildi ve her çalışma toplam 2 saat sürdü. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan mide boşalma sintigrafileri için aynı kameralar kullanıldı.

Elde edilen görüntüler gama kameranın software'inde bulunan program yardımı ile proses edilerek mide boşalma zamanları hesaplandı. Bu proses işlemi için mideki aktivite alanı etrafına ilgi alanı çizilerek ve bu ilgi alanları kaydedilen tüm görüntüler üzerine uygulanarak, başlangıçtaki mide aktivitesinin çalışma süresi boyunca mideden elimine olmasını ifade eden zaman aktivite-eğrileri elde edildi. Elde edilen bu zaman - aktivite eğrilerinden yararlanılarak başlangıç mide aktivitesinin yarılanmasına kadar geçen süre ($T_{1/2}$) ölçüldü ve mide boşalma zamanları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası mide boşalma zamanları kontrol grubundan elde edilen normal değerlerle karşılaştırıldı. Bunun için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre mide boşalma zamanında meydana gelen değişikliklerinin değerlendirilmesi için Wilcoxon Signed Rank Analiz kullanıldı. Bunlara ilaveten hastaların semptomlarında tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki farklılıklar yine Wilcoxon Signed Rank Analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası mide boşalma zamanları ile hastalık semptomlarının ağırlığı arasındaki ilişki Spearman Rank Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Hastalarda klinik skorların genel olarak sisaprid tedavisi öncesi ve

sonrası değişiminin değerlendirilmesinin yanı sıra kusma, pnömoni veya astma, apne, midede yanma hissi, özofajit, hematemez, regürjitasyon, yutma güçlüğü, ağırlı yutma, geğirti ve non-kardiyak göğüs ağrısı gibi klinik semptomların da teker teker sisaprid tedavisinden ne şekilde etkilendikleri araştırıldı.

Tablo 2: Hastaların semptom, şikayet ve alışkanlıkları

Semptom veya Şikayetleri	Skorlama
KUSMA	
Yok/ gün	0
1-3 kez/ gün	1
> 3 < 7 kez/ gün	2
> 7kez/gün	3
PNÖMONİ VEYA ASTMA	
Yok	0
1kez/ gün	1
>1	2
APNE	
Yok	0
1kez/gün	1
MİDEDE YANMA HİSSİ (Pirozis, heartburn)	
Yok	0
> 3 < 7	1
> 7	2
ÖZÖFAJİTİS	
Normal	0
Orta derecede	1
İleri derecede	2

HEMATEMEZİS

Yok	0
1- 2 kez/gün	1
> 5	2

REGÜRJİTASYON

Yok/ gün	0
1-3 kez/ gün	1
> 3 < 7 kez/ gün	2
>7kez/gün	3

YUTMA GÜÇLÜĞÜ

Yok	0
Nadir	1
Sık, her gün 1-2 kez	2
Devamlı	3

AĞRILI YUTMA

Yok	0
Nadir	1
Sık,her gün 1- 2 kez	2
Devamlı	3

GEĞİRTİ

Yok	0
Seyrek, günde bir kaç kez	1
Sık,günde bir kaç kez	2
Devamlı, günlük yaşamı etkileyecek derecede sık	3

NON-KARDİAK GÖĞÜS AGRISI

Yok	0
Seyrek, haftada bir	1
Sık, her gün	2
Devamlı, günlük yaşantıyı etkileyecek derecede	3

SİGARA

yok	0
< 5 sigara/gün	1
5 - 20 sigara/gün	2
> 20 sigara/gün	3

ALKOL GRUP 1

(düşük alkol dereceli, bira, şarap)

yok	0
Günde 1 bardak şarap,	
<13 gr / gün	1
>13<160 gr/gün	2
>160 gr/gün	3

ALKOL GRUP 2

(damıtık içkiler, rakı, viski, cin)

yok	0
Günde 1 duble rakı veya bir bardak	
viskiden az,	
<16 gr / gün	1
>16<160 gr/gün	2
>160 gr/gün	3

İLAÇ KULLANIMI

Anti asit	Hayır	Evet
H2RA - PPI	Hayır	Evet

Üst sindirim şikayeti nedeniyle

röntgen veya endoskopi gereksinim	Hayır	Evet
--	-------	------

Cerrahi müdahale

Hayır	Evet
-------	------

Bilinen başka hastalık

Hayır	Evet
-------	------

BULGULAR

Hasta grubunda tedavi öncesi mide boşalma zamanı ortalama 71.61 ± 18.06 (43.95-111.55) dakika olarak hesaplandı. Sisaprid tedavisi sonrası mide boşalma zamanı ise ortalama 57.87 ± 13.91 (30.6-89.89) dakika idi. Dispeptik şikayeti olmayan 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda ise mide boşalma zamanı ortalama 46.16 ± 8.09 (34.02 - 58.08) dakika olarak bulundu.

Çalışmamızda GÖR'lü 30 hastanın hepsinde kontrol grublarına göre mide boşalma zamanlarının uzamış olduğu görüldü ($p=0.0001$, Mann-Whitney U testi). Bu hastaların 28'inde mide boşalma zamanı kısa süreli sisaprid tedavisinden sonra tedavi öncesine göre belirgin şekilde kısalırken ($p=0.0001$, Wilcoxon signed rank analiz), sadece iki hastada tedavi sonrası mide boşalma zamanları tedavi öncesine göre uzamıştı. Sisaprid tedavisi sonrası hastaların mide boşalma zamanları tedavi öncesine göre kısalma ile birlikte, kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler yine de normale göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu ($p=0.0014$, Mann-Whitney U testi).

Bir hasta dışında hastaların hepsinde endoskopik incelemede özofagusta özofajit bulgularının mevcut olduğu görüldü. Özofajit tespit edilmeyen bu hastada (no:12) ve diğer bir hastada (no:21) mide boşalma zamanının sisaprid sonrası kısalmadığı tespit edildi. Bu iki hastada başlangıç mide boşalma değerleri sırasıyla, 63.208 ve 51.635 dakika şeklinde, tedavi sonrası mide boşalma değerleri 79.745 ve 58.756 dakika şeklinde idi. Tedavi öncesi bu değerler ortalama düşük düzeyde idi. Bu hastaların tedavi sonrası değerleri ise, tedavi sonrası ortalama mide boşalma değerlerinden yüksek bulundu.

Hastaların klinik skorları genel olarak değerlendirildiğinde tedavi öncesi klinik skor 6.0 ± 2.6 iken tedavi sonrası bu skor 4.0 ± 1.6 'ya düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0001$, Wilcoxon signed rank analiz)

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası mide boşalma değerleri ile kontrol grubunun mide boşalma değerleri ortalama $\pm$ SD şeklinde topluca tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Hastaların tedavi öncesi ve sonrası mide boşalma zamanları ve kontrollerin mide boşalma zamanları (ortalama $\pm$ SD).

Mide Boşalma Zamanı (T 1/2) dk	
Tedavi öncesi*	71.61 $\pm$ 18.0
Tedavi sonrası $\diamond$	57.87 $\pm$ 13.9
Kontrol ∞	46.16 $\pm$ 8.09
* $\diamond$ p=0.0001	
* ∞ p=0.0001	
$\diamond\infty$ p=0.0014	

Tüm hastalarda tedavi öncesi mide boşalma değerleri ve tedavi sonrası hastaların mide boşalma zamanı değerleri tablo 4'de, kontrol grubu olarak alınan tüm sağlıklı gönüllülerin mide boşalma zamanları ise tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası mide boşalma değerleri
(Ort± SD).

Mide Boşalma Zamanı (T 1/2) dk					
No / Hasta Adı	Cinsiyet	Yaş	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
1- E.B	E	22	61.365	56.862	
2 - S.U	K	35	99.005	89.895	
3- M.N	E	41	62.057	34.173	
4- G.Y	E	31	111.550	70.893	
5- S.Ö	K	72	103.530	68.857	
6- T.K	E	28	78.758	71.581	
7- M.K	E	33	98.699	53.166	
8- H.E	K	56	60.876	30.623	
9- M.Ç	E	24	90.723	74.568	
10- T.B	E	40	61.935	41.595	
11- E.D	K	58	69.876	59.178	
12- Ş.E	E	67	63.208	79.745	
13- R.M	K	46	72.072	51.498	
14- S.Y	K	67	70.468	52.387	
15- G.T	K	66	85.020	80.123	
16- H.A	K	24	56.151	50.245	
17- A.S	K	35	64.653	45.045	
18- S.Ö	K	22	55.653	54.789	
19- R.B	E	35	47.620	44.807	
20- P.K	E	26	63.268	58.306	
21- N.K	K	50	51.635	58.756	
22- A.Ç	E	43	60.286	57.632	
23- F.T	E	44	67.763	62.077	
24- V.Y	E	29	55.316	50.221	
25- E.Ö	E	38	43.950	40.436	
26- E.E	K	48	87.250	67.099	
27- İ.K	E	35	49.453	44.054	
28- S.K	K	41	91.470	57.988	
29- İ.K	E	35	73.453	60.243	
30- S.K	K	29	91.876	69.345	
Mide boşalma zamanı (ort±SD)			71.61 ± 18.0	57.87 ± 13.9	

Tablo 5 : Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerin mide boşalma zamanı değerleri (Ort± SD).

No	Hasta Adı	Cinsiyet	Yaş	Mide boşalma zamanı (T 1/2) dk
1-	N.O	E	42	43.208
2 -	A.Ö	E	44	51.702
3-	A.D	E	26	37.928
4-	C.Ş	E	32	36.793
5-	H.E	E	49	54.980
6-	İ.H	E	51	38.284
7-	L.C	K	25	43.208
8-	E.U	K	54	51.702
9-	S.K	K	57	54.928
10-	G.O	K	40	34.682
11 -	N.O	E	42	50.208
12 -	A.Ö	E	44	43.762
13 -	A.D	E	26	47.028
14-	C.Ş	E	32	56.791
15-	H.E	E	67	54.006
16-	İ.H	E	54	58.087
17-	L.C	K	25	41.208
18-	E.U	K	37	36.744
19-	S.K	K	45	54.072
20-	G.O	K	29	34.022
Mide boşalma zamanı (ort±SD)				46.1 ± 8.09

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik skorlarının mide boşalma zamanları ile ilişkisinin değerlendirilmesinde; tedavi öncesi klinik skor ile mide boşalma zamanı arasında ve tedavi sonrası klinik skor ile mide boşalma zamanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

GÖR hastalarının klinik skorlarında sisaprid tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişiklikler tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Hastaların semptomlarına göre klinik skorları.

Hasta No:	Toplam Klinik Skor	
	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>Tedavi sonrası</u>
1	7	5
2	6	5
3	9	3
4	4	4
5	8	3
6	6	6
7	7	0
8	12	6
9	10	7
10	5	3
11	4	3
12	3	3
13	6	4
14	5	4
15	8	7
16	7	5
17	3	2
18	6	4
19	3	3
20	12	6
21	4	3
22	3	1
23	9	5
24	3	3
25	3	3
26	3	5
27	8	6
28	4	4
29	7	5
30	5	3
Ortalama skor	6.0 ± 2.6	4.0 ± 1.6

Kusma, pnömoni veya astma, apne, midede yanma hissi, özofajit, hematemez, regürjitasyon, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, geğirti ve non-kardiyak göğüs ağrısı gibi semptomların sisaprid tedavisine yanıtı tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Hastaların önemli bazı klinik semptom skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi .

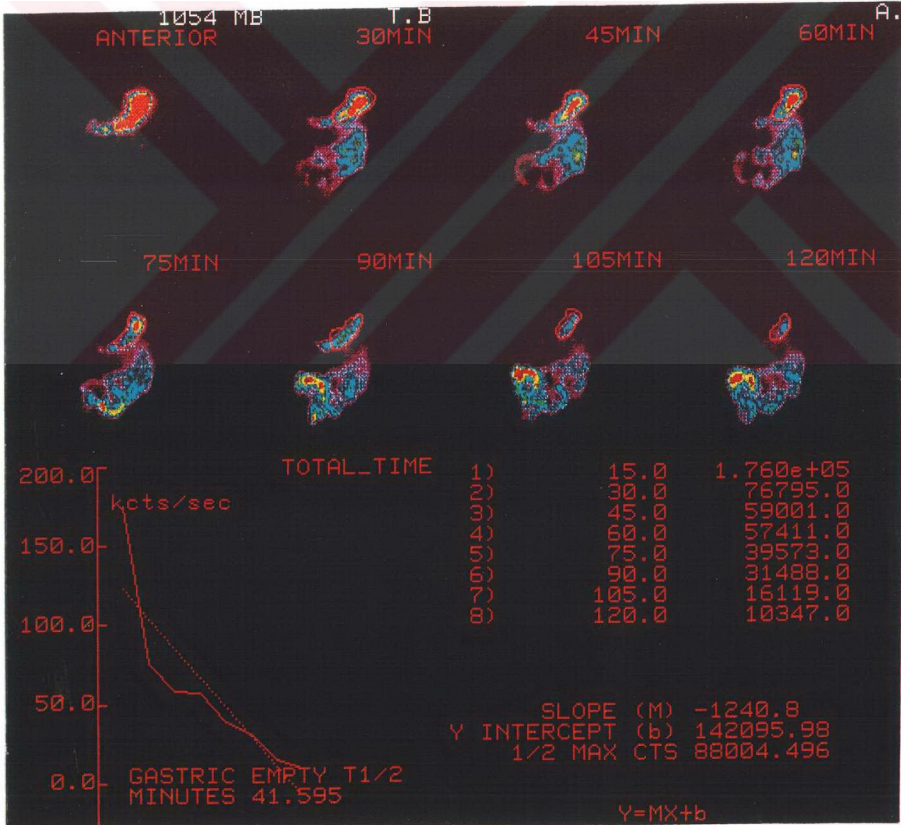
Semptom	Klinik Skor	
	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>Tedavi sonrası</u>
Kusma	0.06	0
Pnömoni veya astma	0.3	0.2
Apne	0	0
Midede yanma hissi	1	0.5
Özofajitis	1.1	değerlendirilmedi
Hematemez	0.03	0.03
Regürjitasyon	1.5	0.5
Yutma güçlüğü	0.3	0.2
Ağrılı yutma	0	0
Geğirti	1.1	0.7
Non-kardiyak göğüs ağrısı	0.3	0.3

Hastalardaki midede yanma hissi, regürjitasyon ve geğirme gibi semptomlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin şekilde iyileşirken ($p=0.0003$, $p=0.0003$, $p=0.03$, Wilcoxon signed rank analiz); kusma, pnömoni veya astma, apne, hematemez, yutma güçlüğü, ağrılı yutma ve non-kardiyak göğüs ağrısı gibi semptomlarda ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir iyileşme olmadı. Hastalara tedavi sonrası hastalara ÜGİE yapılmadığı için bu bulgunun tedavi sonrasındaki değişimi değerlendirilemedi.

Tedavi öncesi ve sonrası mide boşalma zamanı değerleri ile GÖR semptomlarında sisaprid tedavisi sonrasındaki meydana gelen iyileşme arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda tedavi sonrası mide boşalma zamanı ile midede yanma hissi semptomu arasında anlamlı korelasyon bulduk ($r=0.4$, $p=0.01$, Spearman rank correlation coefficient).

Bilgisayar yardımı ile mide boşalma zamanının hesaplanması **şekil 1'** de gösterilmiştir.

Şekil 1 : Bilgisayar yardımı ile mide boşalma zamanının hesaplanması



TARTIŞMA

Mide boşalma sintigrafisi ilk kez 1966 da Griffith tarafından ^{51}Cr sodyum chromat kullanılarak gerçekleştirilmiştir (142, 143). Mide boşalma sintigrafisi mide fizyolojisi ve patofizyolojisi konusunda ayrıntılı bilgi verememesine rağmen, dinamik mide boşalma sintigrafisi gastrik motilitenin elektromekanik bulgularının incelenmesine olanak tanıyan mukozal elektrogastrografi ve intraluminal manometriye göre daha fonksiyonel, uygulanımı daha kolay ve non-invaziv bir yöntem olması, çocuklarda bile rahatlıkla uygulanabilmesi nedeniyle son yıllarda midenin fonksiyonel incelemelerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmuştur. Mide boşalma sintigrafisi ile lag faz, mide boşalma hızı, total gastrik boşalma oranı, antral motilite, hızlı ve yavaş gastrik boşalma incelenebilir, fonksiyonel gastroparazide açlık ve postprandial hipomotilite, bradigastri, taşigastri, non-expulsive antral kontraksiyonlar, anormal antro-pilorik kontraksiyonlar gösterilebilir (144-147). Mide boşalmasının incelenmesinde kullanılabilen kontrast radyografi ve real-time ultrasonografi de postprandial antral kontraksiyonları gösterebilir. Ancak bu metodlardan kontrast radyografinin daha invaziv karakter taşıması ve hastaya yüksek radyasyon vermesi, ultrasonografinin ise kullanıcı deneyimi gerektirmesi bu yöntemlerin yaygın kullanımlarını sınırlandırmaktadır (148).

Dinamik mide boşalma sintigrafisi ile son 10 yıldır önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Non-invaziv olması, sık kullanılabilirliği, antral kontraksiyon amplitüdlerini, mide hareketi ile mide boşalma arasındaki korelasyonu göstermesi dinamik mide boşalma sintigrafisinin önemini artırmaktadır (148). Son 10 yıldır likit ve solid mide boşalma eğrilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi kompleks mide fizyolojisini biraz olsun anlamaya olanak vermiş, mide kısımlarının analizi mide

boşalma gecikmesinin patofizyolojik mekanizmasını anlamamızı sağlamıştır. Mide boşalma sintigrafisi kolay uygulanabilirliği, fizyolojik karakter taşıması, düşük radyasyon yükü, likit ve solitler için ayrı ayrı test imkanı, hızlı sonuç vermesi nedeni ile gold standartlığını halen sürdürmektedir. Mide boşalma sintigrafisi gastroparezik sendromlar, gastrointestinal bozukluklar, gastrokinetik ilaçların etkisinin değerlendirilmesi, üst GİS cerrahisinden sonra gelişen persistan semptomların tanısı, mide ile ilgili medikal ve cerrahi tedavilerin takibi gibi durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (149, 142).

Solidlerin mideden boşalması grafik olarak sigmoid şekilde, başlangıç fazı, lag faz, takiben uzamış lineer faz ve son olarak da çok yavaş fazdan oluşur.

Araştırmacılar mide boşalma hızının gecikme nedenlerini non-expulsive antral kontraksiyonlara, pilorik dismotilitateye ve anormal motor ince barsak paternine bağlamışlardır (150). Postprandial peristaltizm antrumdan başlar ve buradaki peristaltizm korpus ve büyük kurvatürdeki peristaltizme pace-maker görevi yapar. Solid gıdalar normalde bu şekilde boşalır. Midenin depo görevini fundus ve korpus yapar. Ancak dispepsili hastalarda antrum depo görevi görür (142, 151). Solid gıdalar 1 mm büyüklüğünde ufak partiküllere ayrılmadan duodenuma geçemezler. Elektrofizyolojik ve monometrik çalışmalar midenin proksimal kısmının rezervuar (depo), distal kısmının pompa görevi yaptığını göstermiştir. Mide boşalma sintigrafisi ile de bu özellikler saptanabilir (142). Likit gıdalar için mide boşalması grafik olarak sigmoid özellik göstermez. Çünkü likitlerde lag faz ve gıdanın depolanması yoktur. Mideyi transit olarak geçerler.

Katı yiyeceklerin mide boşalmasında izlenen lag faz; yiyeceğin midenin proksimal kesiminden distal kesimine hareketini ve antral bölgede mideden geçebilecek kadar küçük partiküllere bölünmesi için geçen zamanı gösterir. Siegel ve

ark. lag fazı yiyeceğin mideden geçebilecek kadar küçük partiküllere parçalanması için geçen zaman olarak tarif etmişlerdir (135). Daha sonra Urbain ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da yiyecek partikülünün büyüklüğü arttıkça lag fazın uzadığı tesbit edilmiştir (154). Lag fazın maksimal antral aktiviteyi gösterdiği ve sabit mide boşalma fazının başlangıcını temsil ettiği, başka araştırmacılar tarafından da bildirilmektedir (138, 152). Bu bulgular bizi lag zamanı kısa olan hastalarda antral aktivitenin güçlü olduğu sonucuna ulaştırmaktadır.

Urbain ve ark. ile Loo ve ark. semptomatik veya asemptomatik diabetli hastalarda mide boşalma gecikmesi ile ilgili geniş çalışmalar yapmışlardır. Boşalma oranı normal korunurken lag fazın uzadığını aynı zamanda gastroparezisi olmayan diabetiklerde de lag fazın uzadığını gözlemlemişlerdir (153, 154). Haucksen ve ark. Housken ve ark., gastroparezi ve dispepsinin beraber olduğu durumlarda antrumda gıda retansiyonu, buna bağlı lag fazın uzadığını bulmuşlardır (155, 156). Urbain ve ark. ise diabetik gastroparazili hastalarda semikantitatif olarak gıdanın önemli derecede midenin proksimalinde retansiyona uğradığını, bunun nedenin de fundus motor aktivitesinde azalma olduğunu tesbit etmişlerdir (144). Buna karşılık gastroparezisi olmayan fonksiyonel dispepsili hastalarda proksimal mide boşalımının normal olduğunu gösteren ve bunu elektromekanik bulgularla doğrulayan çalışmalar da vardır (150).

Mide boşalma zamanı çalışmalarında en yaygın kullanılan radyonüklid ^{99m}Tc dir. Corinalders ve ark. mide boşalma çalışmalarında radyoizotopik maddelerin bağlanma tekniklerini araştırmışlar, ^{99m}Tc -SC (sülfür kolloid)' in invivo ve invitro olarak tavuk karaciğerine bağlandığında solid faz için ideal bir marker oluşturduğunu ve solidlere bağlanma oranının % 97 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu teknik, canlı tavuğa

1 mCi ^{99m}Tc -SC enjekte edilip yarım saat sonra tavuk öldürölüp, karaciğerinden 20 gr. hastaya yedirilmesi esasına dayanır. Bu yöntemde bağlanma oranı yüksek olmasına karşın uygulanımı zordur (143). Corinalders ve ark. ^{51}Cr 'in solid gıdalara bağlanmasını araştırmışlar, bunun için 100 mCi ^{51}Cr - Cl_3 , pH =4' de, 300 ml tuzlu su içerisinde, 10 gr. pişmemiş et koymuşlar, 18 saat bekletip sonra pişirmişler, bu yöntemde ^{51}Cr in ete % 45 oranında bağlandığını saptamışlardır. Bu yöntemin dezavantajı bağlanma oranının düşük olması ve 18 saat gibi inkübasyon periyodu gerektirmesidir. Yine aynı araştırmacılar bizim de kullandığımız ^{99m}Tc -SC'in yumurtaya bağlanması yöntemini kullanarak bağlanma oranını % 69 olarak hesaplamışlardır (143). Bu yöntemde bir yumurta teflon tavada yağsız pişirilip 0.5 mCi ^{99m}Tc sülfür kolloid karıştırılır, iki dilim ekmeğin arasında hastaya verilir. Bağlanma oranı düşük olsa da her hangi bir nükleer tıp bölümünde kolaylıkla uygulanabilen ve hastalar tarafından kolaylıkla kabul edilen bir yöntemdir.

Wegener ve ark., Urbain ve ark. ve Kao ve ark. esansiyel non-ülser dispepsili hastalarda, diabetik gastroparezisi olan hastalarda ve Hp (+) ülser ya da gastriti olan hastalarda ^{99m}Tc sülfür kolloid ile işaretli yumurta metodu kullanarak mide boşalma sintigrafisi yapmışlardır (157, 158, 141). Biz de çalışmamızda son zamanlarda birçok araştırmacı tarafından kullanılmış olan bu yöntemi kullanmayı tercih ettik. Bunlardan başka ^{99m}Tc -DTPA, ^{111}In -DTPA, ^{113}In -DTPA, ^{67}Ga -EDTA gibi maddeler daha çok likit faz için kullanılan radyoizotoplardır (143, 151).

Mc Kallum ve ark. 1981 yılında 20 semptomatik GÖR olgusunda yapmış oldukları mide boşalma zamanı sintigrafisinde mide boşalma zamanının 30, 60 ve 90 dakikalardaki ölçümlerde kontrol grubuna göre daha yavaş olduğunu bulmuşlar ve

özellikle antrumdaki gastrik motor fonksiyon bozukluğunun GÖR ile yakından ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (159).

Biz de çalışmamızda GÖR' lü hastalarda mide boşalma zamanının normale göre belirgin şekilde uzun olduğunu bulduk. Bu bize bu hastalarda özellikle antrumda gastrik motor fonksiyon bozukluğu ve pilorik motilite bozukluğunun GÖR gelişiminden sorumlu olabileceğini, buna bağlı olarak da gastrik motor fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesine yönelik tedavilerin GÖRH üzerine ne şekilde etki yapacağını araştırılmasının gerektiğini düşündürdü. Bu amaçla hastalarımıza son yıllarda gastrointestinal motilite bozukluklarında yaygın olarak kullanılan prokinetik bir ajan olan sisaprid tedavisi uyguladık. Bu uygulamada sisapridi 3x10mg/gün dozunda, 1 hafta süreyle hastalarımıza verdik. Bu tedavi sonrasında hastaların mide boşalma sintigraflerini tekrarlayarak, mide boşalma zamanındaki değişiklikleri ve bunların semptomlarla olan ilişkisini değerlendirdik.

İlk kez 1985 yılında Gilbert ve ark. sisapridin GÖR tedavisinde kullanılabileceği bildirmişlerdir (160). Bundan sonra bir çok araştırmacı GÖR'lü hastalarda sisapridin etkinliğini araştırmaya yönelik bir çok çalışmaya yayınlamışlardır.

Martin-Abreu ve ark. sisapridin diurnal ve nokturnal reflux semptomlarının insidansının azaltılmasında plaseboya göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Plasebo kullanılan vakaların % 73'ünde, sisaprid kullanılan olguların ise % 95'inde semptomların baskılandığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, reflüye bağlı semptomlarının kontrol edilmesinde sisapridin kullanılabileceğini ve sisapridin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini bildirmişler, sisapridin bu etkisini alt özofagus sfinkter basıncını artırmasının yanında, özofagus boşalmasını ve mide boşalması hızlandırması ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. (14).

H.Rode ve ark 40 GÖR'lü infantlarda 1mg/kg/gün dozunda sisapridin tedavi amacıyla verilmesinden sonra tüm olgularda toplam reflü sayısında, reflux zamanında, özofagus klirens zamanında kontrol grubuna göre anlamlı oranda düzelme bulmuşlar, sonuç olarak % 86 oranında reflünün azaldığını ve bu azalmanında sisapridin alt özofagus sfinkteri üzerine olan etkisi ile ilişkili olduğunu, kısa dönem tedavide sisapridin yan etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (17).

Corrocio ve ark. 24 saatlik ambulator özofageal pH manometresi ölçümleri ile tespit ettikleri reflülü 14 çocukta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde mide boşalma zamanının uzamış olduğunu ve bu çocukları 8 haftalık sisaprid tedavisi sonrası 24 saatlik ambulator özofageal pH manometresi ölçümleri ve ultrasonografi ile yeniden değerlendirdiklerinde mide boşalma zamanlarının tedavi öncesine göre anlamlı biçimde kısalmış olduğunu bulmuşlardır (161). Ancak mide boşalma zamanı ile 24h' den fazla süre içindeki toplam reflü oranı arasında belirgin bir korelasyon gösterememişlerdir. Sonuç olarak bu araştırmacılar sisapridin GÖR' lü hastaların tedavisinde efektif olduğu ve mide boşalmasını düzenlediğini bildirmişlerdir (161).

Cucchiara ve ark. 25 olguda sisapridin mide boşalmasını düzenlediğini, bu etkisinin plasebodan daha iyi olduğunu, sisapridin alt ösefagus sfinkter basıncını değiştirici etkisinin bulunmadığını ancak özofagus peristaltik amplitüdünü artırdığını bildirmişler (20).

Lysgard ve ark.' da sisapridin solid gıdaların gastrointestinal transit zamanına olan etkisini araştırmak amacıyla 12 sağlıklı gönüllüde yapmış oldukları çalışmada, oral 10 mg sisaprid alımını takiben yapılan mide boşalma sintigrafisinde mide boşalma zamanının hızlandığını bulmuşlardır (21). Benzer şekilde Fraser ve ark. da diabetes mellitus, GÖR ve idiopatik gastropareziden oluşan 12 gastroparezi olgusunda ve 9

sağlıklı gönüllüde bolus tarzında intravenöz sisaprid verilmesini takiben mide boşalmasının hızlandığını bildirmişlerdir (162).

Biz de çalışmamızda 3x10mg/gün dozunda 1 haftalık sisaprid tedavi sonucunda GÖRH' da mide boşalma zamanının belirgin şekilde kısaldığını gördük. Bu kısalma hastalarımızın çok büyük bir çoğunluğunda (% 93.3) mevcuttu. Bunun yanında hastaların sisaprid tedavisi öncesi gastrointestinal semptomlarının tedaviden sonra belirgin şekilde iyileşme gösterdiğini tespit ettik. Bu semptomlardan özellikle midede yanma hissi, regürjitasyon ve geğirme de tedaviyi takiben belirgin bir düzelme olduğunu gözlemledik. Hastaların reflü ile ilgili gastrointestinal yakınmaları ile sisaprid öncesi ve sonrasında hesaplanan mide boşalma sintigrafisi sonuçları ile karşılaştırdığımızda özellikle mide yanma hissindeki düzelme ile mide boşalma zamanı arasında anlamlı bir korelasyon bulduk. Bu bulgular bize kısa süreli sisaprid tedavisinin GÖR' lü hastalarda uzamış mide boşalma zamanını düzelttiğini ve bununla birlikte hastalardaki gastrointestinal sistem yakınmalarının büyük ölçüde iyileştiğini gösterdi. Sisapridin muhtemelen antral gastrik disfonksiyonu ve pilorik motilite bozukluğunu düzeltmek yoluyla mide boşalma zamanını hızlandırıldığını aynı zamanda alt özofagus sfinkteri basıncını artırarak GÖR semptomları üzerine iyileştirici bir etki yaptığını düşünmekteyiz.

Zimbu ve ark. kronik bronkopulmoner hastalık ile birlikte GÖR' lü 14 hastada sisapridin akut dönemde özofagus pH ölçümlerini normalize ettiği, ancak sisapridin kronik etkisinin bu hastalarda nasıl etki edeceğinin bilinmesi için başka çalışmalara da ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (19). Biz de sisapridin kısa süreli kullanımının yanı sıra uzun süreli tedavi uygulamalarında GÖR' lü hastalarda gastrointestinal sistem semptomlarına ne şekilde etki ettiğinin araştırılması için çalışmaların devam ettirilmesinin gerekliliğini bir kez daha vurguluyoruz.

Sisaprid gibi prokinetik ajanların kullanılması ile hem GÖRH' nin fizyopatolojisinde rol oynayan uzamış mide boşalma zamanının düzeltilebilmesi, ve buna bağlı olarak hastalardaki gastrointestinal sistem semptom ve bulgularının tedavi edilmesi, hem de hastalarda uzun vadede reflüye bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilecektir.



KAYNAKLAR

1-Richter J E: Typical and atypical presentation of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75.

2-Johnsson L F, De Meester T R: Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325.

3-Richter J E: Gastroesophageal reflux disease. In management of gastrointestinal disease. Chapter 1 Ed. S J Winaver, Gower Med Pub., New York, 1992

4-A Gallup survey on heart burn across America. Princeton, NJ, the Gallup organisation Inc 1988

5-Nobel O T- Fornes M F, Castell D O : Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976; 21: 953.

6-Isolauri J, Laippala P: Prevalence of symptoms suggestive of gastro-esophageal reflux disease in a adult population . *Ann Med* 1995;27: 67.

7-DeMeester T R- Wang C L, Wernly J A, et all : Tecnique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovas Surg* 1980; 79:656.

8-Johnsson F, Joelsson B, Gudmunson K, et all: Symptoms and endoscopic finding in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714.

9-Williamson W A- ellis F HJr, Gibb SP et all: Barrett's esophagus: prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med*,1991;151:2212.

10-Winter C, Spurling T J- Chobanian S J et all: Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 118.

11-Borrie J, Goldwater L: Columnar cell-lined esophagus: assesment of etiology and treatment. J thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 825.

12-El-Serag H B- sonnenberg A : Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. Gastroenterology 1997 ;112: A 113.

13-Van Nucten J M, Schuurkes J A J. Stimulating effects of Cisapride on isolated preperations of stomach, small and large intestine of qinea pig. Gastroenterology 1984 86:1288.

14-Luis Martin - Abreu, Joao Jose -Branco da Silveira, et all. Cisapride controls choronic Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms in patients with Oesophagitis. Today's Therapeutic Trends 1988;6 (2), 1-11.

15-Yvan Vandenplas, Catherine de roy, et all. Cisapride Decreases Prolonged Episodes of reflux in Infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1991;12: 44-47.

16-Yvandenplas, Michel Deneyer, et all. Gastro-oesophageal reflux incidence and Respiratory Dysfunction During Sleep in Infants: Treatment with Cisapride. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1989;8: 31-36.

17-H. Rode, R J. Stunden, et all. Pharmacologic control of gastro-oesophageal reflux in children with cisapride. Pediatr. Surg Int 1987; 2:22-26.

18-Z. Saye and P.P.Forgen. Effect of Cisapride on Esophageal pH monitoring in Children with Reflux-Associated Bronchopulmonary Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1989; 8: 327-332.

19-Zimbu N. Sale, Pierre Forget, et all. Effect of Cisapride on Gastroesophageal Reflux in children With Chronic Bronchopulmonary Disease: A double-blind cross-over pH-monitoring study. Pediatric Pulmonology 1987;3:8-12..

20-S Cucchiara, A Staiano, et al. Cisapride for gastro-esophageal reflux and peptic oesophagitis. *Archives of Disease in Childhood* 1987;62: 454-457.

21-Jan Lysgard Madsen. Effect of Cisapride on Gastrointestinal transit in Healthy Humans. *Dig Dis Sci* 1990; 35 (12):1500-1504.

22-Maurits van Eygen, Herman Van Ravensteyn. Effect of Cisapride on Excessive Regurgitation. *Clinical Therapeutics* 1989;11(5).

23-Jane Moller Hansen, Peter Bytzer et al. Placebo-Controlled Trial of Cisapride and Nizatidine in Unselected Patients With Functional Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology* 1998;93(3):368-374.

24-Yvan Vandenplas, Catherine de Roy and Liliane Sacre. Cisapride Decreases Prolonged Episodes of reflux in Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991; 12: 44-47.

25-Shy-Den Chen, Chia-Hung Kao, et al. Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis: Effect of Cisapride. *J Nuc Med* 1998; 39: 1449-1452.

26-Richard W., McCallum, et al. Gastric Emptying in Patients with Gastroesophageal Reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285-291.

27-Fabio Baldi, Roberto Corinaldesi, et al. Gastric secretion and Emptying of Liquids in Reflux Esophagitis. *digestive Disease and Sciences* 1981;26(10).

28-Vandenplas Y and Liliane Sacre. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991;6: 220-224.

29-Orlando RC. reflux esophagitis. In: Yamada T ed. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: J B Lippincott. 1991: 1123-1147.

30-Pope C II. Acid-Reflux disorders. *N Engl. J Med*. 1994;331:456-60.

31-Haruma K. GERD and Helicobacterpylori in Japanese dyspepsia-Topical Issues. In Kawai K. Sekiguchi Teds, 1996:10-4.(in Japenese)

32-Toshikazu Sekiguchi, Tsutomu horikoshi, et all. Gidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD. Digestive Endoscopy.1997:9(3): 167-172.

33-Sekiguchi T. Heartburn increasing in the elderly. Medical Tribune 196: Nov.21:Issue:32-3.(in Japenese)

34-Wittman T, Kiss J, et all. Presented at the SEUGW, Barcelona, 1993(A-163).

35-Janssens J, Ceccatelli P, Vantrappen G. Cisapride restores the decreased lower esophageal sphincter pressure in reflux patients. Digestion 1986; 34:139.

36-Corazziari E, BontempoI, et all. Effect of cisapride on primary peristaltis and lower esophageal sphincter (LES) pressure. Gastroenterology. 1984: 86: 1054.

37-Smot A JP M, Bogaard J W, et all. Effect of cisapride, a new gastro-intestinal prokinetik substance, on interdigestive and postprandial motor activity of the distal oesophagus in man. Gut. 1985; 26: 246-251.

38-Weiser H F, Hölscher A H, et all. Influence of cisapride on esophageal acid learance. In: Koslowski L- ed. Chirurgisches Forum 4 84 für experimentelle und Klinische forschung. Berlin: Springer -Verlag. 1984:131-134.

39-Horowitz M, Maddox A, et all. The effect of single dose and chronic administration of cisapride on gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. Gastroenterology 1987; 92: 1899-1907.

40-Jian R, Oucrot F, et all. Measurument of gastric emptying in dyspeptic patients. Effect of a new gastrokinetic agent (cisapride). Gut. 1985; 26: 352-358.

41-Corazziari E, Scopinaro F, et all. Effect of R 51 619 on distal oesophageal motor activity and gastric emptying . Ital J Gastroenterol 1983; 15: 185-186.

42-Mc Callum R W, Petersen J, et al. Effect of cisapride on gastric emptying and symptoms associated with gastroparesis. *Gastroenterology* 1986; 90: 1541.

43-Hillemeier A C- Grill B B, et al. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux. during infancy. *Gastroenterology* 1983; 84: 741-746.

44-Christie D L, O'Grady L R, et al. Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease in infancy and childhood. *J Pediatr* 1978; 93: 23-27.

45-Schuurkes J A J, Van Neuten J H, et al. Motor stimulatory properties of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 251-61.

46-Behar J, Ramsby G: Gastric emptying and antral motility in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1978;74:253-256.

47-Csendes A, Henriquez A: Gastric emptying in patients with reflux esophagitis or benign strictures of the esophagus secondary to reflux compared to controls. *Scand J Gastroenterol* 1978;13: 205-207.

48-Coleman S L, Rees WDW, et al. Normal gastric function in reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1979;76: 1115 (A).

49-Quigley EMN. Gastroesophageal reflux disease: the roles of motility in pathophysiology and therapy. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 1649-1651. Editorial.

50-DeMeester TR- Stein HJ. Gastroesophageal reflux disease. In: Moody FG, Carey LC- Jones RS- et al, eds. *Surgical Treatment of Digestive Disease*. Chicago, Ill: Year book Medical Publisher; 1989: 65-108.

51-Johnson DA. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 1992; 92(suppl SA): 88S-97S.

52-Wienbeck M, Barnet J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 156(suppl): 7-13.

53-Brunnen PL, Karmody AM, et all. Severe peptic oesophagitis. Gut. 1969; 10:831-837.

54-Sontag SJ. Rolling review: Gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol ther. 1993; 7:293-312.

55-Palmer ED. The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex. twenty-year prospective study. Am J Med. 1968; 44: 566-579.

56-Dent J, Holloway RH, et all. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29:1020-1028.

57-Mittal RK. The sphincter mechanisms at the lower end of the oesophagus: an overview. Dysphagia 1993; 8:347-350.

58-Bozymski EM. Pathophys and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Am J Hosp Pharm 1993;50 (suppl 1):S4-S6.

59-Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease. Surg Clin North Am 1993; 73: 1119-1144.

60-Ippoliti A. Inflammatory and infectious In : Gitnick G, ed. Principles and Practice oJ Gastroenterology and Hepatology, 2nd ed. Norwalk, conn: Appleton & Lange; 1994:37-49.

61-Dodds W J, Dent J, Hogan WJ, et all. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patient with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982; 307:1547-1552.

62-Bell N J, Burget D, et all. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (suppl1): 59-67.

63-Robertson D, Aldersley M, et all. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. Gut 1987; 28:1484-1488.

64-Robinson M. Gastroesophageal reflux disease: selecting optimal therapy. *Postgrad Med.* 1994; 95:88-102.

65-Morton LS, Fromkes JL. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and medical therapy. *Geriatrics* 1993;48:60-66.

66-Kahrilas PJ, Dodds WJ, et al. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73-80.

67-Katz PO, Knuff TE, et al. Abnormal esophageal pressures in reflux oesophagitis: cause or effect?. *Am J Gastroenterol* 1986;81:744-746.

68-Helm JF, Dodds WJ, et al. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1987;93:1393-1397.

69-Fiorucci S, Santucci L, Chiocchi S, et al. Gastric acidity and gastroesophageal reflux disease. patterns in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 1992;103:855-861.

70-Lin K M, Ueda R K, et al. Etiology and importance of alkaline esophageal reflux. *Am J Surg* 1991; 162: 553-557.

71-Gotley D C, Morgan A P, et al. Composition of gastroesophageal reflux. *Gut* 1991; 32: 1093-1099.

72-Barlow A P, DeMeester T R- et al. Significance of the gastric secretory state in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1989; 124: 937-940.

73-Orlando R C. Reflux esophagitis. In: Yamada T, Alpers D H, Owyang C, Powell D W, Silverstein F E, eds. *Text-book of Gastroenterology*. Philadelphia, pa: Lippincott ; 1991:1123.

74-Cohen S, Harris L D. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284:1053-1056.

75-Sloan S, rademaker A W, Kahrilas P J. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982.

76-Tierney L M, McPhee S J, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Norwalk, conn: Appleton & Lange; 1994:479-482.

77- Richter J E. A critical review of cunent medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(suppl 1): 72-80.

78-Anggiansah A, Owen W A, Owen W J. The investigation and management of gastro-esophageal reflux disease. *Br J Clin Pract* 1993; 47:256-261.

79-Singh S, Stein H J, et all. Nonobstructive dysphagia in gastroesophageal reflux disease: a study with combined ambulatory pH and motility monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 562-567.

80-Bennett J R, Atkinson M. The differentiation between oesophagealand cardiak pain. *Lancet* 1966; 2: 1123-1127.

81-Anggiansah A, Chambers J, Cooke R, et all. Non-cardiac chest pain (NCCP)- is it gastro-esophageal reflux? *Gut* 1991; 32: A 1212-A 1213. Abstract.

82-Clouse R E, Chokshi H R. The esophagus. In: Gitnick G, ed. *current Gastroenterology*, Vol.14. St. Lous, Mo: Mosby-Year Book, Inc; 1994:1-28.

83-Pellegrini CA, Demeester TR, et all. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979;86: 110-119.

84-Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA. Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. *Am j Surg* 1992;163:401-406.

85-Stein HJ, DeMeester TR, et al. Circadian esophageal motor function in patients with unobstructive dysphagia grade C and normal esophageal acid exposure. *Gastroenterology* 1991;100: A 168.

86-Ott DJ, Dodds WJ, et al. Current status of radiology in evaluating gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4: 365-375.

87-Mellow MH, Simpson AG, et al. Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Induction of myocardial ischemia. *Gastroenterology* 1983;85:306-312.

88-Jenkins AF, Cowan RJ, Richter JE. Gastroesophageal scintigraphy: is it a sensitive screening test for gastroesophageal reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 1985;7:127-131.

89-Devos PG, Forget P, et al. Scintigraphic evaluation of gastroesophageal reflux (GER) in children. *J Nucl Med* 1979;20:636 (abstract).

90-Malmud LS, Fisher RS: Quantitation of gastroesophageal reflux before and after therapy using the gastroesophageal scintiscan, *South Med J* 1978;71(suppl 1): 10-15.

91-Malmud LS, Charkes ND, et al. The mode of action of alginic acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux. *J Nucl Med* 1979;20: 1023-1028.

92-Menin RA, Malmud LS, et al. Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1980; 191:66-71.

93-Jeesurun J, Yardley JH, et al. Intracytoplasmic plasma proteins in distended esophageal squamous cells (balloon cells). *Mod Pathol* 1988;1:175-181.

94-Riih I, Manner R, Hietanen E, et al. Radiographic pulmonary changes of gastro-esophageal reflux disease in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:250-255.

95-Katz PO, Bishop SG, et al. Chronic dysphagia secondary to gastroesophageal reflux (GER): Diagnosis with continuous dual-ambulatory pH monitoring (CDA pHM). *Gastroenterology* 1988;94:A219.Abra.

96-DeMeester TR, Wang CI, et al. Technique, indications and clinical use of 24-hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:656-670.

97-Jakop P, Kahrilas PJ, et al. Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux faringitis." *Gastroenterology* 1991;100:305-310.

98-Stein HJ, DeMeester TR, Naspetti R, et al. Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1991;214:374-384.

99-Cameron AJ, Zinsmeister Dr, et al. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-922.

100-Green PHR. What is the prevalence of Barrett's in the general population and in patients with GERD? Syllabus, NY Soc Gastrointest Endosc Postgrad Course November 10-11, 1994:2-3.

101-Johnson Da, Winters C, et al. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:23-27.

102-Spechler SJ. Barrett's esophagus: what's new and what to do. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:220-223. Editorial.

103-Garnett WR. Efficacy, safety and cost issues in managing patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50(suppl 1): S11-S18.

104-Koelz HR, Birchler R, et al. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology* 1986;91:1198-1205.

105-Dent J. Long-term aims of treatment of reflux disease, and the role of non-drug measures. *Digestion* 1992;51 (suppl 1) : 30-34.

106-Hogan WJ, Viegas de andrade SR, et all. Ethanolin-duced acute esophageal motor dysfunction. *J appl Physiol* 1972; 32:755-760.

107-Mayer En, Grabowski Cj, et all. Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function. *Gastroenterology* 1978; 75:1133-1136.

108-Sontag S, Schnel T, et all. NSAIDS with or with out prednisone: bad news for the gut mucosa. *Gastroenterology* 1989; 96: A483. Abstract.

109-Heller SR, Fellows IW, et all. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bening oesophageal stricture. *Br Med J* 1982; 285:167-168.

110-Wilkins We, Ridley MG, et all. Bening stricture of the oesophagus : role of non-steroidal anti -inflammatory drugs. *Gut* 1984; 25:478-480.

111-Lanas A, Hirschowitz BI. Significant role of aspirin use in patients with esophagitis. *J clin Gastroenterol* 1991;13:622-627.

112-Ramirez B, Richter JE. Review article:promotility durugs in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:5-20

113-Griffith GH, Owen GM, et all. Measurument of rate of gastric emptying using Chromium-51. *lancet* 1966;1:1244-1245.

114-Heading Rc, Tothill P, et all. Gastric emptying rate measurement in man. *Gastroenterology* 1976;71:45-50.

115-Bullock J. Stomach; In Bullock J, Boyle J (eds): *Physiology*, Pennsylvaina. 1984; pp.278-280.

116- Read N, Houghton L. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastropareses. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18: 359-382.

117-Minami H, Mc Callum WR. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984; 86: 1592-1610.

118-Scarpignato C. Gastric emptying measurement in man; in Scarpignato C, Bianchi Rorro (eds): *Clinical investigation of gastric function*. Front Gastrointest Res. Basel, Karger 1990; 17: 198-246.

119-Stacher G, Bergman H. Scintigraphic quantitation of gastrointestinal motor activity and transport: Oesophagus and stomach. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 815-823.

120-Leb G, Lipp R. Criteria for labelled meals for gastric emptying studies in nuclear medicine. *Eur J Nuc Med* 1993; 20: 185-186.

121-Malmud L, Fisher LS, Knight LC, Rock E. Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Semin in Nucl Med* 1982; 17: 116-125.

122-Datz FL, Christian PE, Moore JG. Gender related differences in gastric emptying *J Nucl Med* 28: 1204-1207.

123-Datz FL, Christian PE, Moore JG. Differences in gastric emptying rates between menstruating and postmenopausal women. *J Nucl Med* 1987; 28: 604-605 (abstr)

124-Goo RH, Moore JG, Greenberg E, et al. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 515-518.

125-Brophy CM, Moore JG, Christian PE, et al. Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 799-806.

126-Moore JG, Datz FL, Christian PE, et al. Effect of body posture on radionuclide measurements of gastric emptying. *Dig Sci* 1988; 33: 1592-1595.

127-Datz FL, Christian PE, Hutson WR, et al. Physiological and pharmacological interventions in radionuclide imaging of the tubular gastrointestinal tract. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 140-152.

128-Tothill P, Mc Loughlin GP, Heading RC. Techniques and errors in scintigraphic measurements of gastric emptying. *J Nucl Med* 1978; 19: 256-261.

129-Moore JG, Christian PE, Taylor AT, Alazraki N. Gastric emptying measurements: Delayed and complex emptying patterns without appropriate correction. *J Nucl Med* 1985; 26: 1206-1210.

130-Christian PE, Moore JG, Sorenson JA, Coleman RE, Welch DM. Effects of meal size and correction technique on gastric emptying time: Studies with two tracers and opposite detectors. *J Nucl Med* 1980; 21: 883-885.

131-Van Daventer G, Thomson J, Graham LS, Thomasson D, Meyer JH. Validation of corrections for errors in collimation during measurement of gastric emptying of nuclide labelled meals. *J Nucl Med* 1983; 24: 187-196.

132-Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86: 485-494.

133-Chaudhuri TK: Use of Tc-DTPA for measuring gastric emptying time. *J Nucl Med* 1974; 15: 391-395.

134-Harvey RF, McKie DB, Brown NJG, Keeling DH, Davies WT: Measurement of gastric emptying time with a gamma camera. *Lancet* 1970; i: 16-18.

135-Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, et al. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 1988; 29: 85-89.

136-Moore JG, Christian PE, Brown JA, Brdphy J, Datz F, et al. Influence of meal weight and caloric content on gastric emptying of meals in man. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 513-519.

137-Moore JG, Christian PE, Coleman RE. Gastric emptying of varying meal weight and composition in man. *Dig Dis Sci* 1981;26: 16-22.

138-Babington CKY, Sostre S. Lag phase in solid gastric emptying: Comparison. of quantification by physiological and mathematical definitions. *J Nucl Med* 1993; 34: 1701-1705.

139-Reynolds JC. Prokinetic agents: A key in the future of gastroenterology. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18: 437-452.

140-Minami Howard and Richard W. Mc Collum. The Physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterologi* 1984; 86: 1592-1610.

141-Urbain JLC, Vantrappen G, Janssens J, et al. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med* 1990; 31: 1490-1493.

142-Urbain JLC and Charkes ND. Recent advances in gastric emptying scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine* 1995; 25: 318-325

143-Corinaldesi R, Stanghellini C, Calamelli R, et al. Validation of radioisotopic labelling techniques in gastric emptying studies. *J Nucl Med Allied Sci* 1987; 31: 207-212.

144--Urbain J-LC, Vekemans MC, Bouillon R, et al. Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using the scintigraphic technique. *J Nucl Med* 1993; 34: 576-581.

145-Urbain JLC, Van Cutsem E, Siegel JA, et al. Visualization and characterization of contractions using a radionuclide technique. *Am J Physiol* 1990; 259: G1062-G1067.

146-Camilleri M, Malagelada J-R, Brown ML, et al. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985; 249: G580-G585.

147-Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, et al. Postprandial antropyloro duodenal motility and gastric emptying in gastroparesis-effect of cisapride. *Gut* 1994; 35: 172-178.

148-Özden A. H.pylori eradikasyonunda claritromycine. In Özden Ali (ed). *İşte Helicobacter Pylori, Gastrit, Peptik Ülser*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Derneği 1995; S150-152.

149-Chatterion BE. Gastric Motility. Murray IPC- Ell PJ (eds.). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong 1994; 1: pp 393-405.

150-Urbain JL, Vekemans MC, Parkman H, et al. Characterization of gastric antral motility in functional dyspepsia using digital antral scintigraphy. *J Nucl Med* (in press).

151-Kairemo KJA, Kaskenpato J, Korppi-Tommola EF, et al. A dual- tracer method for studying intragastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Nuc Med Comm* 1998; 19: 143-147.

152-Urbain J-LC, Siegel JA, Charkes ND, et al. The two component stomach: effects of meal particle size on fundal and antral emptying. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 254-259.

153-Loo FD, Palmer DW, Soergel Kh, et al. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86: 485-494.

154-Urbain J-L, Siegel JA, Buysschaert M, et al. Characterization of the early pathophysiology of diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 930 (abstr A 31).

155-Haucksen T, Berstad A. Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia. Effect of cisapride. Scand J Gastroenterol 1992; 23: 427-432.

156-Housken T, Berstad A. Effect of glyceryl trinitrate on antral motility and symptoms in patients with functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 23-28.

157-Wegener M, Börsch G, Schaffstein J, et al. Are dyspeptic symptoms in patients with *Campylobacter pylori* associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol 1988; 83: 737-740.

158-Kao Ch, Wang SJ, Chen GH, et al. The relation ship between *Helicobacter pylori*- associated gastritis or ulcer disease and gastric emptying. Eur J Nucl Med 1994; 21: 209-211.

159-Jian R. Ducrof F. et all. Measurument of gastric emptying in dyspeptic patients: effects of a new gastrokinetic agent (cisapride). Gut 1985;26; 352-8

160- Jian R. Ducrof F. et all. Measurument of gastric emptying in dyspeptic patients: effects of a new gastrokinetic agent (cisapride). Gut. 1985;26; 352-8

161-Carroccio A, Iacono G, et all. Gastric emptying in Infants with Gastroesophageal Reflux. Scand J Gastroenterol 1992; 27:799-804

162-R J Fraser, M Horowitz, et all. Postprandial antropyloroduodenal motility and gastric emptying in gastroparesis- effects of cisapride. Gut 1994;35:172-178.