

LITTERATURSTUDIE

Intraoperativ gastroesofagal reflux hos hund - fysiologi, patofysiologi och farmakologi

Intraoperativ gastroesofagal reflux är en vanlig komplikation till generell anestesi som kan leda till regurgitation och aspirationspneumoni som vanligen orsakas av en sänkning av trycket vid nedre esofagalsfinktern och minskat tryckförhållande mellan nedre esofagalsfinktern och ventrikeln. I sin litteraturstudie beskriver Adam Glovéus de patofysiologiska orsakerna bakom intraoperativ gastroesofagal reflux hos hund, och hur risken för komplikation kan minskas med hjälp av farmaka.

TEXT ADAM GLOVÉUS, LEG VETERINÄR, BLÅ STJÄRNANS DJURSIUKHUS

HANDLEDARE VAHID SARRAF, LEG VETERINÄR, SPECIALISTKOMPETENS I SJUKDOMAR HOS HUND OCH KATT, BLÅ STJÄRNANS DJURSIUKHUS

Intraoperativ gastroesofagal reflux (GER) är en vanlig komplikation till generell anestesi som kan leda till regurgitation och aspirationspneumoni. GER anses vara den vanligaste orsaken till esofagit och esofagala strikturer hos hund (21, 34). Rapporterad prevalens hos hund varierar, från 3,3 % (9) till 46–87,5 % (18, 23, 42, 46, 47, 49). Den vanligaste orsaken till intraoperativ GER är en sänkning av trycket vid nedre esofagalsfinktern (*LESP, lower esophageal sphincter pressure*) och minskat tryckförhållande mellan nedre esofagalsfinktern (*LES, lower esophageal sphincter*) och ventrikeln, det så kallade barriärtrycket (4, 22, 33). Bidragande riskfaktorer inkluderar perioperativ medicinering, fastetid, positionering under anestesi samt operativt ingrepp (2, 12, 19, 37, 40, 49). Syftet med arbetet är att beskriva de patofysiologiska orsakerna bakom GER, presentera tillgängliga farmakologiska preparat som kan påverka GER under anestesi samt farmaka som kan minska risken för intraoperativ GER hos hund.

LITTERATURGENOMGÅNG

Gastroesofagal reflux

Definition och diagnostik

GER definieras som patologiska uppstötningar av antingen saltsyra (HCl) och pepsin från magsäcken eller trypsin

och gallsyror från duodenum. Definitionsmässigt när GER inte munhålan till skillnad från regurgitation (29). Den vanligaste metoden för att diagnosticera och kvantifiera GER är pH-metri och eller impedansmätning i distala esofagus. Hos hund tyder pH <4 på reflux av magsyra medan pH ≥7,0→7,5 talar för reflux av duodenalt innehåll (1, 26, 31, 47, 50).

Fysiologi

Upprätthållande av tonus i LES är den viktigaste fysiologiska barriären för GER. LES är en funktionell sfinkter-liknande struktur av flera lager glatt muskulatur i distala esofagus som styrs av autonoma nervsystemet och vagusnerven (4, 10, 22, 33). Mekaniska faktorer som förhindrar GER är diafragmans crura, ett högt intrathorakalt tryck och en snäv vinkel mellan esofagus och ventrikel (4, 32, 34).

Hos vakna friska hundar är förekomsten av reflux låg. Autonomt styrda reflexer minskar både antalet GER och tiden som reflux finns i esofagus, ökar produktionen av neutraliserande saliv, stimulerar peristaltiken i esofagus samt ökar trycket vid LES (8, 10). Regelbundet sker tillfälliga relaxationer av LES för att undvika ökat intragastrisk tryck och minskat barriärtryck. Mekaniska och kemoreceptorer i magsäcksslemhinnan känner av gas och syra vilket leder till kontraktion eller

relaxation av LES för att förhindra GER av vätska men tillåta utflöde av gas. Sväljreflex inducerar avslappning av LES men är inte kopplade till de tillfälliga relaxationer som sker vid aktivering av mekaniska och kemoreceptorer i magsäcksslemhinnan (10, 38).

Etiologi och patofysiologi

LES utgör den centrala komponenten i barriärtrycket och reducerar risken för GER (4). Ökat tryck i magsäcken ökar tonus i LES för att bibehålla ett positivt barriärtryck (10, 39, 41). I en äldre studie kunde inget direkt samband påvisas mellan ett lägre LES-tryck och generell anestesi men visade att reflexer som tillfällig LES relaxering, hämmades av CNS påverkan orsakad av generell anestesi (5, 41). Riskfaktorer till intraoperativ GER kan minska trycket vid LES, öka det intragastriska trycket och minska barriärtrycket vilket kan öka förekomsten av GER. Rapporterade faktorer är olika farmakologiska preparat (13, 15, 46, 49), kirurgiskt ingrepp (11, 40), kropp-position och positionsförändring under anestesi (32, 40, 45) och fastetid (12, 37, 42).

Samband har setts mellan anestesi-längd och risk för reflux då produktionen av saltsyra (HCl) i ventrikeln ökar med narkostiden (8, 40), vilket kan leda till



Esofagit och aspirationspneumoni är möjliga allvarliga komplikationer för samtliga patienter som ska genomgå operativa ingrepp under generell anestesi.

större slemhinneskador i esofagus (21, 40). I en studie där DT användes som undersökningsmetod sågs en ökad förekomst av vätska i esofagus vid förlängd anestesiduration (2).

Farmakologi

Pre-anestetika och anestetika

Många substanser som används innan och under anestesi sänker LESP och minskar barriärtrycket, bland andra tiopental, antikolinergika, diazepam, opioider, fentiazinpreparat, halotan, sevofluran och isofluran (4, 7, 12, 15, 22, 28, 46, 49). Propofol, när jämfört med tiopental, har visat sig signifikant sänka LESP vilket ökar risken för GER (44). N-metyl-D-aspartat-receptorantagonister som ketamin, har visat sig minska tillfällig relaxering av LES, vilket kan öka risken för ett högt intragastriskt tryck. Även metadon har till viss del visat sig minska tillfällig relaxering av LES men antas ej påverka LES negativt (3, 35). Opioider minskar magsäckstömningen, ökar magsäckens innehåll och ökar risken för reflux och regurgitation genom ökat

intrastriskt tryck och minskat barriärtryck (7, 16). En annan opioid, meperidin, har visat sig minska förekomsten av GER upp till 55 % när jämfört med morfin (49). Desfluran har inte påvisats ha en negativ inverkan på barriärtrycket till skillnad från halotan och isofluran (3). Wilson *et al.* (2006a) påvisade en icke-signifikant skillnad i minskad risk för GER vid användning av sevofluran jämfört med isofluran och halotan (46).

Gastroprotektiva

Protonpumpshämmare (PPI)

Omeprazol är en protonpumpshämmare som hämmar H^+K^+ -ATP:as och därigenom produktionen av saltsyra (HCl) i magsäckens parietalceller och det är den mest effektiva farmakologiska substansen som ökar pH i magsäcken (27).

När omeprazol eller esomeprazol administrerades två gånger preoperativt sågs en signifikant minskning av antal GER med $pH < 4$ intraoperativt och ett högre medel pH i esofagus (14, 26, 50). I ytterligare en randomiserad studie utförd på hund,

minskade risken för GER med nästan 65 % när omeprazol preoperativt administrerades en gång peroralt (31). I en annan studie ordinerades omeprazol tillsammans med maropitant kvällen före elektiv ovariektomi utan signifikant ökning av pH eller minskning av GER (25).

Histamin-2-receptorantagonister (H2-antagonister)

Histamin-2-receptorantagonister (H2-antagonister) minskar produktionen av HCl i parietalceller, i likhet med PPI. H2-antagonister är mindre effektiva än PPI och kan leda till takyfylaxi (27). I en studie där ranitidin användes preoperativt kunde ingen minskning av reflux ses (9). När ranitidin administrerades före atropin så motverkades minskning av LESP som normalt ses i samband med atropin (34).

Övriga

Sukralfat är en kombinationsprodukt som spjälkas till aluminiumhydroxid ($Al(OH)_3$) och oktasulfat i sur miljö. $Al(OH)_3$ buffrar magsyran och ökar pH

i magsäcken medan sulfat binder till exponerade proteiner i slemhinnan och bildar en skyddande hinna som hjälper läkning av sår. Det finns just nu inga studier som stöder användandet av sukralfat mot GER (27).

Antiemetika och prokinetika

Maropitant

Maropitant är en neurokinin-1 antagonist som minskar illamående och kräkning genom central hämning vid *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). Perifert motverkas utsöndring av substans P, en neurotransmittor för bland annat smärta. Indikationer hos hund är åksjuka, illamående, kräkning och för att påskynda postoperativt foderintag (17).

I en kontrollerad och randomiserad prospektiv studie jämfördes maropitant med placebo. Maropitant minskade signifikant kräkningar men inte intraoperativ GER (18), vilket styrks av två ytterligare prospektiva studier där maropitant inte minskade intraoperativ eller postoperativ reflux (19). Vid administrering av maropitant i kombination med omeprazol kvällen före elektiv ovariektomi kunde ingen signifikant minskning av GER jämfört med placebo noteras (25).

Metoklopramid

Metoklopramid är en central och perifer dopaminreceptorantagonist (D₂) samt perifer serotoninantagonist (5-HT₃) och agonist (5-HT₄) i övre mag-tarmkanalen vilket ger ökad peristaltik i magsäck och tunntarm, ökat tryck i LES samt avslappning av pylorus (24). Effekterna blir antiemetiska och prokinetiska.

I prospektiva studier har metoklopramid i rekommenderade doser inte minskat förekomsten av GER under anestesi (9,19). I en studie Wilson *et al.* (2006b) kunde en markant minskning av intraoperativ GER påvisas vid hög intravenös bolusdos följt av en hög dos *constant rate infusion* (CRI) (47). Tidpunkten för metoklopramidgiva varierar i studier. När metoklopramid administrerats före premedicinering så har LESP ökat kraftigt och även kvarstått efter premedicinering med atropin (22). I en nyare studie utförd på vakna hundar påvisades inget ökat LESP när normaldos metoklopramid gavs (20). Om metoklopramid används så skall det administreras före andra substanser preoperativt både som bolus och CRI i höga doser, för att erhålla positiv effekt på intraoperativ GER (22, 47).

Cisaprid

Cisaprid är ett antiemetikum och ett perifert prokinetikum som verkar genom stark serotonin-receptor (5-HT₄) agonistisk effekt. Det tros öka acetylkolinutsöndring i det myenteriska plexus som stimulerar motilitet i mag-tarmkanalen (20, 30). Vid per oral engångsdos cisaprid har en signifikant ökning av LESP påvisats hos vakna hundar (20). När cisaprid jämfördes med placebo så kunde en minskning av intraoperativ GER påvisas i en studie (50). Administration av atropin som premedicinering innan cisaprid resulterade i hämning av cisaprids positiva effekt på LESP (30).

DISKUSSION

Prevalensen intraoperativ GER varierar mellan 3,3–78,5 % (18, 23, 36, 42, 47, 49). Att prevalensen varierar så kraftigt i studier är anmärkningsvärt och gör att resultat inte är direkt jämförbara. Variationen anses bero på skillnader i medicinering, patientfall, kirurgiskt ingrepp samt mätmetoder som placering av prob, använd definition eller kalibreringsmetod och variationer i den tid som pH är lågt i esofagus (1, 34). Den varierade prevalensen gör också att siffrorna behöver ifrågasättas före rutinmässiga åtgärder sätts in i kliniken för att motverka anestesirelaterad GER. Fler prospektiva prevalensstudier där tid och typ av medicinering, mätmetod och patient randomiserats är önskvärt. Det finns även behov av att vidare undersöka narkosens påverkan på esofagusmotilitet, anestesiidjupets inverkan på GER, vilken mängd av reflux som krävs för klinisk GER och om det är avgörande vilken tid refluxen finns i esofagus.

Den idag enklaste och mest använda metoden att mäta GER hos människa och hund är pH-mätning och impedans (1). En standardiserad och korrekt position av proben är viktig för att säkerställa homogenitet bland studier om intraoperativ GER. Idag är det många som använder sig av mätningar från Waterman & Hashim (1991) men om inte samtliga undersökningar använder samma mått kan resultaten skilja signifikant (43). Ett exempel är om proben ligger för proximalt placerad så kommer en mindre mängd eller mer distal mängd GER inte att analyseras och hunden kommer falskt att diagnosticeras som "ej GER". En standardisering av pH-mätning med en multifenestrerad prob skulle minska risken att missa vätska som ligger

lokalt eller proximalt i esofagus och falskt negativa värden. Fler studier behövs där probens läge i esofagus har standardiserats bättre.

Propofol som induktionsmedium har visat sig sänka trycket i LES till signifikant låga nivåer (44). I en retrospektiv studie undersöktes vilka faktorer som bidrar till förekomsten av postoperativ regurgitation, kräkning och illamående (6). Studien visade att propofol var en bidragande faktor till ökad förekomst av regurgitation men inte kräkning eller illamående, vilket delvis kan extrapoleras som en ökad risk för reflux. Ketamin kan användas som ett induktionsmedium och har inte samma negativa påverkan på LESP som propofol (3). Tillgänglig litteratur indikerar att propofol har en ökad risk för reflux avseende dess noterbara negativa effekt på LESP. Det behövs dock fler randomiserade prospektiva studier där GER mäts med esofagal pH-prob och resultaten jämförs mellan hundar inducerade med de olika preparaten.

I en randomiserad, kontrollerad prospektiv studie på hund opererade med elektiv ovariektomi sågs GER hos cirka 50 % av hundarna, oavsett om de ingick i en behandlad grupp som fått en eller två preoperativa doser av omeprazol eller i obehandlad kontrollgrupp. Däremot sågs signifikanta skillnader i förekomst av pH <4 i esofagus mellan grupperna. Bara 7 % av hundarna i den grupp som hade behandlats med två preoperativa doser hade vid något tillfälle pH <4, jämfört med 35 % av hundarna som hade behandlats med en preoperativ dos och 55 % av hundarna som ingick i kontrollgruppen (26). I en liknande randomiserad prospektiv studie då två preoperativa doser omeprazol administrerats sågs en signifikant minskning av antal reflux med pH <4 och en ökning av genomsnittligt pH i esofagus (14). I studier där omeprazol hade administrerats en gång preoperativt varierar resultaten, från avsaknad av signifikant skillnad både i pH och GER jämfört med placebo till signifikant minskning av pH och förekomst av GER (25, 26, 31). Fler prospektiva randomiserade studier är önskvärda för att en slutsats ska kunna dras om optimalt antal preoperativa doser. Aktuell litteratur tyder på fördelen av två preoperativa doser omeprazol för att uppnå en signifikant ökning av pH i esofagus och minska antalet reflux med pH <4.

Hos människa har omeprazol sammankopplats med ett flertal biverkningar,

bland annat akuta och kroniska njurskador, kardiovaskulära skador och osteoporos. Dessa studier är observationsstudier och retrospektiva varför sambandet har ansetts vara svagt och evidens för nämnda biverkningarna saknas i veterinärmedicinen. Hos hund har däremot diarré visat sig vara den vanligaste associerade biverkan. Användande av PPI hos hund rekommenderas att bedömas från fall till fall och rapporterade biverkningar bör tas i beaktande (27). Ett liknande förhållningssätt är sannolikt applicerbart även inom veterinärmedicinen, även om flertalet studier visar på mycket goda effekter av PPI för att motverka GER under anestesi hos hund (14, 26, 31).

I en randomiserad och kontrollerad prospektiv studie på metoklopramid i högre än rekommenderade doser sågs en signifikant minskning av intraoperativ reflux. GER minskade från 66 % i placebo-gruppen till 50 % i gruppen som hade fått metoklopramid (47). Samma höga dos metoklopramid användes i en mindre men randomiserad och kontrollerad studie dock utan samma signifikanta minskning av intraoperativ GER (9). I studien användes inte morfin vilket troligen hade påverkat den generellt låga nivå GER (<8 %). I likhet med Favarato (2012) kunde Jones & Fransson (2019) inte heller påvisa minskat antal reflux med metoklopramid (9, 19). I de först nämnda studierna gavs metoklopramid som bolus och därefter CRI vilket Jones & Fransson (2019) inte gjorde (19). Fler studier som undersöker dosering och intervall är önskvärdt innan standardiserade rekommendationer kan ges angående metoklopramid som rutin för att motverka GER under anestesi.

Cisaprid ger en kraftig ökning av LESP och har prokinetiska egenskaper hos hund (20, 30). I en randomiserad, kontrollerad prospektiv studie undersöktes hundar som hade fått två preoperativa normaldosers cisaprid i kombination med esomeprazol jämfört med enbart två doser esomeprazol samt placebo. I gruppen med hundar som fick cisaprid i kombination med esomeprazol var GER signifikant lägre, 11 % jämfört med 38 % i placebo-gruppen (50). En svaghet i studien är att cisaprid ej har använts som ensam substans i någon av grupperna, vilket vore fördelaktigt för att bättre koppla resultat till cisaprid utan inverkan av andra substanser som esomeprazol. I en prospektiv studie på sex vakna beaglehundar undersöktes LESP efter administration av antingen en normaldos cisaprid, en dos metoklopra-

mid eller placebo. I gruppen som blev administrerade cisaprid sågs signifikant ökning av LESP en timme efter administration och fram till studiens slut efter sju timmar (20). Antalet studier och hundar i studierna är få även om resultaten talar för en minskad förekomst av GER. Fler prospektiva studier behövs före kliniska rekommendationer om perioperativ cisaprid för att motverka GER ges. Olika effekt vid bolus och CRI jämfört med enbart CRI, användande av enbart cisaprid utan kombination med PPI och högdos jämfört med rekommenderad dos kan vara av intresse att studera.

Sammanfattning

Gastroesofagal reflux (GER) av främst magsyra men även duodenalt innehåll är en komplikation till generell anestesi som kan leda till allvarlig esofagit och aspirationspneumoni. Vakna friska hundar har skyddsmekanismer som förhindrar GER. Flera av de normala funktionerna avviker vid anestesi och operation vilket ökar risken för reflux. Dokumenterade riskfaktorer är hämning av normala reflexer, minskat tryck vid nedre esofagalsfinktern (LES, lower esophageal sphincter), positionsförändringar under narkos, kirurgiskt ingrepp, premedicinering, preoperativ fasta och patienttyp (ras, vikt, ålder, kön). Perioperativ medicinering kan minska risken för GER under anestesi genom att öka pH i magsäcken, öka trycket i LES (*LESP, lower esophageal sphincter pressure*) eller öka magsäckens tömningshastighet.

Omeprazol har i försök visat sig ha en signifikant positiv påverkan på GER genom att öka pH i magsäcken. Metoklopramid ökar tonus i LES samt tömningshastigheten av magsäcken vilket i vissa studier där högre än rekommenderade doser lett till en signifikant minskning av GER. En studie genomförd med cisaprid, ett licenspreparat, indikerar en signifikant påverkan på GER genom positiv verkan på LESP. Vidare studier avseende diagnostik och terapi rekommenderas då risker och komplikationer med intraoperativ GER kan bli förödande.

Summary

Gastroesophageal reflux (GER) is a potentially complication to general anaesthesia with passive movement of primarily gastric acid but also duodenal content into the esophagus that could lead to serious esophagitis and aspiration pneumonia. Safety mechanisms prevent GER in awake healthy dogs. However, many of these physiological processes are limited and inhibited during anaesthesia and surgery leading to increased risk of reflux. Confirmed risk factors are inhibition of physiological reflexes, decreased pressure of the lower esophageal sphincter (LES), change of position during anaesthesia, surgical procedure, premedication, preoperative fasting and the specific patient. Perioperative drug administration can reduce the risk of GER by increasing the LES pressure (LESP), increase the pH of the gastric content and reduce the gastric

Intraoperativ gastroesofagal reflux. Tabellen representerar en lista över faktorer som kan skydda mot eller öka risken för GER.

Fysiologiska skyddsmekanismer	Anatomiska, mekaniska och autonoma styrda reflexer som samverkar för att minska risken för GER.	<ul style="list-style-type: none"> • Barriärtrycket • Nedre esofagalsfinktern • Diafragmans crura • Esofagus och magsäcksvinkel • Autonoma reflexer
Påverkande riskfaktorer	Icke-farmakologisk faktorer som kan påverka risken för intraoperativ GER.	<ul style="list-style-type: none"> • Fastetid • Premedicinska preparat • Kirurgiskt ingrepp • Positionsförändringar • Patienttyp
Farmakologiska preparat	Vanligt förekommande preparat som används pre- samt intraoperativt och kan öka risken för GER.	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-anestetika och anestetika I. Tiopental, ketamin, antikolinergika, diazepam, opioider, fentiazinpreparat, inhalationsgas
	Preparat tillgängliga perioperativt för att minska risken och morbiditeten av GER.	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroprotektiva I. Omeprazol, esomeprazol II. H₂-antagonister III. Sukralfat • Antiemetika & prokinetika I. Maropitant II. Metoklopramid III. Cisaprid



emptying time. In several studies, omeprazole has shown to significantly decrease the incidence of pH <4 GER by increasing the gastric pH. Metoclopramide increases the tonus of LES and reduces the gastric

emptying time. In a study with higher than recommended dosages metoclopramide showed a significant reduction of intraoperative GER. One study with cisapride suggests a significant increase of the LESP

and reduction of intraoperative GER. Further investigation of both diagnostics and therapeutics is warranted regarding GER in dogs, as it can cause serious complications in dogs during anaesthesia. ■

ARTIKELNS REFERENSER

- Alasia, A. C., Levionnois, O., & Raillard, M. (2021). A systematic review of the methods of assessment of gastro-oesophageal reflux in anaesthetized dogs. *Animals*, *11*(3), 852.
- Benzimra, C., Cerasoli, I., Rault, D., Chalvet-Monfray, K., Cauvin, E., Couturier, L., & Gatel, L. (2020). Computed tomographic features of gastric and esophageal content in dogs undergoing CT myelography and factors influencing the presence of esophageal fluid. *Journal of veterinary science*, *21*(6), 84.
- Chassard, D., Toumadre, J. P., Berrada, K. R., Bryssine, B., & Bouletreau, P. (1996). Effect of halothane, isoflurane and desflurane on lower oesophageal sphincter tone. *British journal of anaesthesia*, *77*(6), 781-783.
- Cotton, B. R., & Smith, G. (1984). The lower oesophageal sphincter and anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, *56*(1), 37-46.
- Cox, M. R., Martin, C. J., Dent, J., & Westmore, M. (1988). Effect of general anaesthesia on transient lower oesophageal sphincter relaxations in the dog. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, *58*(10), 825-830.
- Davies, J. A., Fransson, B. A., Davis, A. M., Gilbertsen, A. M., & Gay, J. M. (2015). Incidence of and risk factors for postoperative regurgitation and vomiting in dogs: 244 cases (2000-2012). *Journal of the American veterinary medical association*, *246*(3), 327-335.
- De Miguel Garcia, C., Pinchbeck, G. L., Dugdale, A., & Senior, J. M. (2013). Retrospective study of the risk factors and prevalence of regurgitation in dogs undergoing general anaesthesia. *The open veterinary science journal*, *7*, 6-11.
- Favarato, E. S., de Souza, M. V., dos Santos Costa, P. R., Pompermayr, L. G., Favarato, L. S., & Júnior, J. I. (2011). Ambulatory esophageal pHmetry in healthy dogs with and without the influence of general anesthesia. *Veterinary research communications*, *35*(5), 271-282.
- Favarato, E. S., Souza, M. V., Costa, P. R., Favarato, L. S., Nehme, R. C., Monteiro, B. S., & Bonfá, L. P. (2012). Evaluation of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs. *Research in veterinary science*, *93*(1), 466-467.
- Franzi, S. J., Martin, C. J., Cox, M. R., & Dent, J. (1990). Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *The American journal of physiology*, *259*(3), 380-385.
- Galatos, A. D., & Raptopoulos, D. (1995a). Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of age, positioning and type of surgical procedure. *The veterinary record*, *137*(20), 513-516.
- Galatos, A. D., & Raptopoulos, D. (1995b). Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of preoperative fasting and premedication. *The veterinary record*, *137*(19), 479-483.
- Galatos, A. D., Savas, I., Prassinou, N. N., & Raptopoulos, D. (2001). Gastro-oesophageal reflux during thiopentone or propofol anaesthesia in the cat. *Journal of veterinary medicine*, *48*(5), 287-294.
- Garcia, R. S., Belafsky, P. C., Maggiore, A. D., Osborn, J. M., Pypendop, B. H., Pierce, T., Walker, V. J., Fulton, A., & Marks, S. L. (2017). Prevalence of gastroesophageal reflux in cats during anesthesia and effect of omeprazole on gastric pH. *Journal of veterinary internal medicine*, *31*(3), 734-742.
- Hall, A., Moossa, A., Clark, G. C., & Skinner, D. (1975). The effects of premedication drugs on the lower oesophageal high pressure zone and reflux status of rhesus monkeys and man. *Gut*, *16*(5), 347-352.
- Hardy, J. F. (1988). Large volume gastroesophageal reflux: a rationale for risk reduction in the perioperative period. *Canadian journal of anaesthesia*, *35*(2), 162-173.
- Hay Kraus, B. L. (2017). Spotlight on the perioperative use of maropitant. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, *8*, 41-51.
- Johnson, R. A. (2014). Maropitant prevented vomiting but not gastroesophageal reflux in anesthetized dogs premedicated with acepromazine-hydromorphone. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *41*(4), 406-410.
- Jones, C. T. & Fransson, B. A. (2019). Evaluation of the effectiveness of preoperative administration of maropitant citrate and metoclopramide hydrochloride in preventing postoperative clinical gastroesophageal reflux in dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, *255*(4), 437-445.
- Kempf, J., Lewis, F., Reusch, C. E., & Kook, P. H. (2014). High-resolution manometric evaluation of the effects of cisapride and metoclopramide hydrochloride administered orally on lower esophageal sphincter pressure in awake dogs. *American journal of veterinary research*, *75*(4), 361-366.
- Kook, P. H. (2021). Esophagitis in cats and dogs. *The veterinary clinics of North America: Small animal practice*, *51*(1), 1-15.
- Laitinen, S., Mokka, R. E., Valanne, J. V., & Larmi, T. K. (1978). Anaesthesia induction and lower oesophageal sphincter pressure. *Acta anesthesiologica scandinavica*, *22*(1), 16-20.
- Lambertini, C., Pietra, M., Giorgia, G., Torresan, F., Pinna, S., Pisoni, L., & Romagnoli, N. (2020). Incidence of gastroesophageal reflux in dogs undergoing orthopaedic surgery or endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract. *Veterinary sciences*, *7*(4), 144.
- Lorenzutti, A. M., Martín-Flores, M., Litterio, N. J., Himelfarb, M. A., & Invaldi, S. H. (2017). A comparison between maropitant and metoclopramide for the prevention of morphine-induced nausea and vomiting in dogs. *The Canadian veterinary journal*, *58*(1), 35-38.
- Lotti, F., Boscan, P., Twedt, D., Warrit, K., Weir, H., Vogel, P., Wilcoxon, E., Vaca, C., & Bryan, S. (2018). Effect of maropitant, maropitant with omeprazole and esophageal lavage on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *45*(6), 885.e8-885.e9.
- Lotti, F., Twedt, D., Warrit, K., Bryan, S., Vaca, C., Krause, L., Fukushima, K., & Boscan, P. (2021). Effect of two different pre-anaesthetic omeprazole protocols on gastroesophageal reflux incidence and pH in dogs. *Journal of small animal practice*, *62*(8), 677-682.
- Marks, S. L., Kooks, P. H., Papich, M. G., Tolbert, M. K., & Willard, M. D. (2018). ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, *32*(6), 1-18.
- Martin, C., Auffray, J. P., Ragni, J., Guillen, J. C., Auge, A., Lambert, D., & Gouin, F. (1992). Measurement of lower oesophageal pH during induction of anaesthesia: use of oesophageal probe. *Acta anesthesiologica scandinavica*, *36*(3), 226-229.
- Muenster, M., Hoerauf, A., & Vieth, M. (2017). Gastro-oesophageal reflux disease in 20 dogs (2012 to 2014). *Journal of small animal practice*, *58*(5), 276-283.
- Neufang, T., Schramek, P., Lüttke, F. E., & Lepsien, G. (1991). Cisapride effects on canine lower esophageal sphincter under various pharmacological pretreatments. *Digestive diseases*, *9*(6), 396-400.
- Panti, A., Bennett, R. C., Corletto, F., Brearley, J., Jeffrey, N., & Mellanby, R. J. (2009). The effect of omeprazole on oesophageal pH in dogs during anaesthesia. *Journal of small animal practice*, *50*(10), 540-544.
- Pitt, K. A., Mayhew, P. D., Barter, L., Pollard, R., Kass, P. H., & Marks, S. L. (2017). Consistency and effect of body position change on measurement of upper and lower esophageal sphincter geometry using impedance planimetry in a canine model. *Diseases of the esophagus*, *30*(4), 1-7.
- Pratschke, K. M., Bellenger, C., McAllister, H., & Campion, D. (2001). Barrier pressure at the gastroesophageal junction in anesthetized dogs. *American journal of veterinary research*, *62*(7), 1068-1072.
- Rodríguez-Alarcón, C. A., Beristain-Ruiz, D. M., Rivera-Barreno, R., Díaz, G., Usón-Casaús, J. M., García-Herrera, R., & Pérez-Merino, E. M. (2015). Gastroesophageal reflux in anesthetized dogs: a review. *Revista Colombiana de ciencias pecuarias*, *28*(2), 144-155.
- Salla, K. M., Lepajoe, J., Candido, M. V., Spillman, T., & Casoni, D. (2020). Comparison of the effects of methadone and butorphanol combined with acepromazine for canine gastroduodenoscopy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *47*(6), 748-756.
- Savvas, I., Rallis, T., & Raptopoulos, D. (2009). The effect of pre-anaesthetic fasting time and type of food on gastric content volume and acidity in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *36*(6), 539-546.
- Savvas, I., Raptopoulos, D., & Rallis, T. (2016). A "light meal" three hours preoperatively decreases the incidence of gastro-oesophageal reflux in dogs. *Journal of the American animal hospital association*, *52*(6), 357-363.
- Stakeberg, J., & Lehmann, A. (1999). Influence of different intragastric stimuli on triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxation in the dog. *Neurogastroenterology and motility*, *11*(2), 125-132.
- Thörn, K., Thörn, S.-E., & Wattlew, M. (2006). The effects on the lower esophageal sphincter of sevoflurane induction and increased intra-abdominal pressure during laparoscopy. *Acta anesthesiologica scandinavica*, *50*(8), 978-981.
- Torrente, C., Viguera, I., Manzanilla, E. G., Villaverde, C., Fresno, L., Carvajal, B., Fiñana, M., & Costa-Farré, C. (2017). Prevalence of and risk factors for intraoperative gastroesophageal reflux and postanesthetic vomiting and diarrhea in dogs undergoing general anesthesia. *Journal of veterinary emergency and critical care*, *27*(4), 397-408.
- Toumadre, J. P., Chassard, D., Berrada, K. R., & Bouletreau, P. (1996). Effect of pneumoperitoneum and trendelenburg position on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter pressure. *British journal of anaesthesia*, *76*(1), 130-132.
- Viskjer, S., & Sjöström, L. (2017). Effect of the duration of food withholding prior to anesthesia on gastroesophageal reflux and regurgitation in healthy dogs undergoing elective orthopedic surgery. *American journal of veterinary research*, *78*(2), 144-150.
- Waterman, A. E., & Hashim, M. A. (1991). Measurement of the length and position of the lower esophageal sphincter by correlation of external measurements and radiographic estimations in dogs. *The veterinary record*, *129*(12), 261-264.
- Waterman, A. E., & Hashim, M. A. (1992). Effects of thiopentone and propofol on lower esophageal sphincter and barrier pressure in the dog. *Journal of small animal practice*, *33*(11), 530-533.
- Waterman, A. E., Hashim, M. A., & Pearson, H. (1995). Effect of body position on oesophageal and gastric pressures in the anaesthetized dog. *Journal of small animal practice*, *36*(5), 196-200.
- Wilson, D. V., Boruta, D. T., & Evans, A. T. (2006a). Influence of halothane, isoflurane, and sevoflurane on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *American journal of veterinary research*, *67*(11), 1821-1825.
- Wilson, D. V., Evans, A. T., & Mauer, W. A. (2006b). Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *American journal of veterinary research*, *67*(1), 26-31.
- Wilson, D. V., Evans, A. T., & Mauer, W. A. (2007). Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, *34*(1), 15-22.
- Wilson, D. V., Evans, A. T., & Miller, R. (2005). Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *American journal of veterinary research*, *66*(3), 386-390.
- Zacuto, A. C., Marks, S., Osborn, J., Douthitt, K. L., Hollingshead, K. L., Hayashi, K., Kapatkin, A. S., Pypendop, B. H., & Belafsky, P. C. (2012). The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, *26*(3), 518-525.