

# Trattamento conservativo delle fistole digestive: nostra esperienza



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 523-527

Maurizio Castriconi\*, Giuseppe Romagnuolo\*, Maria Elena Giuliano°, Giovanni Bartone\*,  
Francesco Chianese\*, Mauro Natale Domenico Maglio\*, Carlo Molino\*, Patrizio Festa\*,  
Enzo Saverio Zito\*, Guido De Sena\*  
con la collaborazione di Antonio Martino \*\*\* e Rossana Martino\*\*

A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli \*U.O.C. Chirurgia d'Urgenza (Direttore: Prof. G. De Sena)

\*\*U.O.C. Gastroenterologia (Direttore: Dott. A. Bolzano); \*\*\*U.O.C. Trauma Center (Direttore: Prof. A. Martino)

Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento Universitario di Chirurgia Generale, Geriatrica, Oncologica e Tecnologie Avanzate (Direttore: Prof P. Forestieri).

## Conservative treatment of the digestive fistulas: Personal experience

**OBJECTIVE:** *The authors, thanks to experience obtained in an Unit for the treatment of digestive fistulas, discuss the possibility of a conservative treatment for the anastomotic fistulas.*

**MATERIAL AND METHODS:** *From 2000 to 2003 were treated thirty-five patients with post-anastomotic gastroenteric fistulas marked according to their localization, way end output (51.5% high, 42.8% moderate and 5.7% low). The treatment is based on an aspiration system, sometimes integrated with an irrigation system. A semi-permeable barrier was created over the fistula by vacuum packing a synthetic, hydrophobic, polymer covered with a self-adherent surgical sheet. This system create a vacuum chamber equipped with a subatmospheric pressures between 262.2 and 337.5 mmHg (350-450 mmmbar), integrated with a continuous irrigation using antibiotic solutions or 3% lactic acid.*

**RESULTS:** *The AA. obtained the resolution in 30 patients (85.7%), 3 patients needs the surgery (8.6%), 2 died, one for sepsis and the other one for malnutrition. The mean time for the closure was 45 days (from 20 to 90). A part of digestive external fistulas goes to spontaneous resolution so comes the idea that the creation of particular condition is the basis of their closure.*

**KEY WORDS:** Conservative treatment, Digestive fistulas.

## Introduzione

Il concetto di fistola, di per sé noto fin dall'antichità, è legato alla formazione di un tramite di comunicazione tra visceri cavi (fistola interna) o fra questi e la cute (fistola esterna). Sulla tipologia della complicità fistolosa sono basati i numerosi criteri classificativi. Il criterio eziopatogenetico consente la distinzione in fistole congenite (di natura disembrionogenetica) e acquisite; tra queste ultime si individuano quelle spontanee (di natura infiammatoria, parassitaria, batterica, neoplastica) e provocate (radiazioni, traumi, chirurgia). Altri criteri di classificazione guardano alla localizzazione topografica (esofagee, gastriche, duodenali, digiunali, ileali, coliche, biliari, pancreatiche), al tragitto (semplici o complesse), al tempo di comparsa (precoci e tardive) ed alla portata (alta, media, bassa).

Il nostro studio si occupa esclusivamente delle fistole provocate, di origine chirurgica, fistole che vanno, dunque, interpretate come l'espressione cronica di una manifestazione acuta.

Il rischio che si verifichi il primum movens per lo sviluppo di tali fistole, cioè una deiscenza anastomotica dopo chirurgia gastrointestinale, ha una variabilità che oscilla dal 3 al 10%<sup>1-9</sup>.

Tale rischio è legato a numerose variabili attribuibili alle condizioni generali del paziente (età, patologia di base, malattie associate, patologie intercorrenti, stato nutrizionale), alle condizioni locali dell'anastomosi (tensione, ostruzione distale, eventi ischemizzanti) alla tecnica stessa di confezionamento dell'anastomosi (suture meccaniche o manuali, anastomosi termino-terminali o latero-laterali)<sup>10-13</sup>.

Se per il trattamento delle fistole spontanee l'orientamento terapeutico generale resta quello chirurgico, per le fistole da deiscenza anastomotica può sussistere l'indicazione ad un approccio di tipo conservativo.

L'assenza di ostruzione distale, la presenza di una canalizzazione conservata e di un buono stato nutrizionale e

Pervenuto in Redazione Gennaio 2005. Accettato per la pubblicazione Giugno 2005.

Per la corrispondenza Dr. Maurizio Castriconi, Via Francesco Netti 36, 80131 Napoli.

la possibilità di garantire una buona detersione dell'ambiente peristolistico, volta a diminuire il rischio di sepsi, sono le condizioni indispensabili per l'attuarsi di una scelta terapeutica di tipo conservativo<sup>14</sup>.

Scopo del presente lavoro è di relazionare sull'esperienza maturata nel trattamento conservativo delle fistole da deiscenza anastomotica in una Unità dedicata in tre anni di lavoro.

## Materiali e metodi

Tra il settembre 2000 ed il settembre 2003 attraverso il lavoro di una Unità Operativa dedicata al trattamento delle Fistole Digestive appartenente al Reparto di Chirurgia d'Urgenza dell'A.O.R.N. "A. Cardarelli" sono stati reclutati 35 pazienti con fistole gastroenteriche.

Ai fini della valutazione dei risultati del trattamento si è deciso di limitare il criterio di inclusione dello studio ad un'unica tipologia fistolosa. Sono stati selezionati, infatti, solo pazienti portatori di fistole post-anastomotiche.

Sono stati, però, esclusi dallo studio i pazienti che hanno presentato una minima filtrazione anastomotica che è evoluta verso una risoluzione spontanea e coloro i quali, per il manifestarsi di una deiscenza totale dell'anastomosi, sono stati indirizzati al trattamento chirurgico. Sono state valutate fistole gastriche, digiunali, ileali, ileocoliche e coliche con distinzione fra quelle a tragitto singolo o a diramazioni multiple.

Si è utilizzata, inoltre, la classificazione che prevede l'individuazione di tre gradi di portata (bassa, media ed alta)<sup>13</sup>. Quanto alle condizioni generali dei pazienti si è convenuto di assumere il criterio di quantizzazione del rischio anestesiochirurgico (ASA).

Per lo studio anatomo-funzionale (caratteristiche e localizzazione delle fistole) e per la valutazione della risposta al trattamento da noi condotto, abbiamo fatto ricorso, a seconda dei casi, alla radiografia dell'apparato digerente per os con m.d.c. idrosolubile, al clisma opaco semplice, all'ecotomografia e alla Tomografia Computerizzata elicoidale del distretto addomino-pelvico ed alla fistolografia.

Per il trattamento delle fistole selezionate si è fatto ricorso ad un sistema di aspirazione, talvolta integrato da un sistema irrigativo, costituendo in tal caso un sistema "a doppia via".

In questi casi, attraverso una delle due, vie è stata attuata l'irrigazione con soluzioni antisettiche o talvolta antibiotiche ed attraverso l'altra l'aspirazione dei liquidi infusi e dei secreti espressi dal tramite fistoloso.

Il trattamento ha previsto in prima istanza, pertanto, una valutazione del posizionamento e della pervietà dei drenaggi tubulari endo-addominali qualora fossero presenti o, in caso contrario, il loro posizionamento sotto guida TC.

L'irrigazione è stata eseguita mediante un tubo di drenaggio endo-addominale, con modalità di continuità lun-

go le 24 h, utilizzando soluzione antibiotica o di acido lattico al 3%, a caduta.

L'aspirazione è stata eseguita con un altro tubo di drenaggio posto in stretta prossimità con l'anastomosi deiscente, collegato, mediante una busta colostomica, ad un apparecchio a pressione sub-atmosferica, variabile tra i 262,2 e 337,5 mmHg (350-450 mmbar), che ha determinato così la formazione di una camera sotto-vuoto. Laddove vi era evidenza di una fistola enterocutanea associata ad eventrazione, il sistema è stato integrato, inoltre, dalla creazione di una barriera semipermeabile ottenuta mediante copertura con polimero idrofobico.

Con il procedere del trattamento, ove si verificava la graduale chiusura della fistola, si è attuata prima la sostituzione graduale dei tubi di drenaggio con tubi a diametro progressivamente decrescente e poi la loro superficializzazione.

In fase iniziale i pazienti sono stati supportati da nutrizione parenterale totale; in corso di trattamento, quando si sono osservati un buon funzionamento del sistema ed una canalizzazione presente si è passati alla nutrizione enterale prima ed all'alimentazione per os poi, con una dieta iperproteica ed ipercalorica basata su nutrienti selezionati.

## Risultati

Trentacinque pazienti sono stati trattati per fistole digestive da deiscenza anastomotica con un approccio conservativo basato su di un sistema di aspirazione o aspirazione-irrigazione nel periodo descritto. Si trattava di 13 femmine e 22 maschi, l'età media è stata 55 anni (con un range da 16 ad 80 anni).

Le fistole erano 4 gastriche (11,5%), 3 digiunali (8,5%), 16 ileali (45,7%), 8 ileo-coliche (22,8%), 4 coliche (11,5%). Di queste il 97,2% era a tragitto singolo ed il 2,8% con diramazioni multiple.

Diciotto pazienti presentavano una fistola ad alta portata (51,5%), quindici a media portata (42,8%), due a bassa portata (5,7%).

La stratificazione dei pazienti in sottogruppi rispetto alle condizioni generali ha consentito di individuarne il 5,7% in stadio ASA IV, il 74,3% in stadio ASA III ed il 20% in ASA II.

Lo stato dei soggetti pre-trattamento è riportato nella Tabella I, la quale in particolare individua le condizioni che nella pratica clinica influenzano maggiormente la prognosi della complicità fistolosa.

Durante il trattamento non sono stati utilizzati farmaci per la riduzione della secrezione gastroenterica. In caso di fistole ileo-coliche o coliche si è instaurata un'antibiototerapia.

La chiusura della fistola si è osservata in 30 pazienti su 35 (85,7%), per 3 pazienti si è dovuto ricorrere ad intervento chirurgico (8,6%), due pazienti (5,7%) sono deceduti per insorgenza di sepsi in un caso e per malnutri-

TABLE I – Stato dei pazienti all'inizio del trattamento conservativo

	N. casi	%
Stato settico	0	0
Malnutrizione	1	28,5
Plurilaparotomie	28	80
Patologia preesistente	4	11,5
Neoplasia stadio avanzato	2	5,7
Accidenti cerebro-vascolari	2	5,7
Grave sfacelo muscolo-aponeurotico	4	11,5

zione nell'altro.

Dei trenta pazienti nei quali si è assistito alla risoluzione della fistola, 4 sono deceduti a fine trattamento per le complicanze delle malattie associate.

I risultati del trattamento conservativo da noi adottato sono riassunti nelle Tabelle IIa e IIb.

In tutti i casi, già dopo venti giorni, si è osservata una diminuzione di circa il 65% della portata della fistola. Il tempo di chiusura medio è stato di 45 giorni (con un range da 20 a 90 gg.).

Le risoluzioni delle fistole sono state documentate con ecografia, dopo rimozione dei tubi di drenaggio, e con un follow-up ecografico medio di un mese.

TABLE IIa – Risoluzione, decesso e reintervento in base alla localizzazione delle fistole

Localizzazione	N° casi	Risoluzione n° casi (%)	Decesso n° casi (%)	Reintervento n° casi (%)
Fistole gastriche	4	2 (50%)	1 (25%) <i>malnutrizione</i>	1 (25%)
Fistole digiunali	3	2 (66,7%)	1 (33,3%) <i>sepsi</i>	
Fistole ileali	16	14 (87,5%)		2 (12,5%)
Fistole ileo-coliche	8	8 (100%)		
Fistole coliche	4	4 (100%)		

TABLE IIb – Risoluzione, decesso e reintervento in base alla portata delle fistole

Portata	N° casi	Risoluzione n° casi (%)	Decesso n° casi (%)	Reintervento n° casi (%)
Alta	18	15 (83,4%)	1 (5,5%) <i>sepsi</i>	2 (11,1%)
Media	15	13 (86,6%)	1 (6,6%) <i>malnutrizione</i>	1 (6,6%)
Bassa	2	2 (100%)		

## Discussione

Trattare le fistole digestive significa dover affrontare una complicanza che grava pesantemente sul risultato di un

intervento chirurgico. Bisogna considerare, infatti, che la fistola si presenta nel 90% dei casi a seguito di chirurgia o trauma e solo in una piccola percentuale come evento spontaneo correlato ad una patologia di base<sup>15</sup>. Il problema, a dispetto dei numerosi approcci terapeutici, è ancora gravato da un'alta morbilità e mortalità, variabile quest'ultima dal 6,3 al 21,3%<sup>16,17</sup> e che aumenta progressivamente con il crescere della portata (fistole ad alta portata 32-54% vs fistole a bassa portata 6-26%)<sup>18,19</sup>. Ipotizzare la chiusura spontanea di una fistola mediante un trattamento conservativo è possibile, ma il successo è la risultante di diversi fattori, tra i quali, i principali sono correlati alle condizioni generali del paziente (patologie di base, malattie associate, patologie intercorrenti), alla stato di nutrizione sia in fase iniziale (pre- e post-operatorio) sia in fase di trattamento della complicanza fistolosa, alla tipologia della fistola anastomotica (localizzazione e portata).

Ben definite sono le condizioni che controindicano un qualsiasi trattamento conservativo.

Foster e Lefor le hanno indicate con l'acronimo FRIEND (foreing body, radiation, inflammation, epithelialization, neoplasm, distal obstruction)<sup>20</sup> ed a queste vanno, inoltre, aggiunte malnutrizione e sepsi.

Per i pazienti nei quali si verificano uno o più di queste condizioni il trattamento elettivo è quello chirurgico sia laparotomico sia video-laparoscopico<sup>21</sup>.

In letteratura resta ancora aperta la problematica sulla gestione di fistole ad alta portata ed a localizzazione alta, la tesi propositiva dello studio è quella di dimostrare l'esistenza di una percentuale di fistole che può non necessitare di trattamento chirurgico.

Com'è noto le basi concettuali del trattamento medico sono: drenaggio della fistola e monitoraggio della sua portata, prevenzione della sepsi e controllo dello stato nutrizionale del paziente.

Nella pratica consolidata, generalmente, si prevede l'utilizzo di NPT con paziente a digiuno, di antibioticoterapia e di farmaci, quali la cimetidina e/o la somatostatina, che aiutano a diminuire le secrezioni gastro-enteriche<sup>22</sup>.

Una variante della tecnica conservativa è stata descritta in letteratura e consiste nell'introduzione della colla di fibrina per via endoscopica, nell'associazione di colla di fibrina e AlloDerm<sup>23-25</sup> o nell'utilizzo del sistema Vacuum-Assisted Closure (VAC), sistema sovrapponibile a quello da noi adottato<sup>26-29</sup>. Se da un lato questi sistemi hanno dimostrato una buona percentuale di successo, dall'altro il numero esiguo dei pazienti arruolati non permette di estrapolare dati definitivi.

L'utilizzo di un sistema lavaggio-drenaggio, da noi impiegato, ha sfruttato pertanto l'idea che è alla base del razionale della chiusura della fistola, la creazione cioè di un ambiente assolutamente deterso nel quale i naturali processi di riparazione possano instaurarsi fino all'obliterazione completa del tragitto fistoloso.

Il principio fondamentale di questo trattamento risiede,

dunque, principalmente nella capacità di individuare la zona nella quale porre il drenaggio e di percepire le eventuali modificazioni del comportamento della fistola stessa.

Nella nostra esperienza, in accordo con quella della maggioranza degli Autori sono stati esclusi quei pazienti nei quali vi era evidenza di sepsi, ostruzione intestinale distale, emorragia o dove la linea di deiscenza anastomotica era maggiore di un quarto della linea anastomotica.

Sono state, di contro, arruolate fistole di qualsiasi portata e localizzazione.

Tra i diversi supporti nutrizionali si è preferita la nutrizione enterale a quella parenterale totale fino alla ripresa dell'alimentazione per os.

Il razionale della nutrizione enterale è rappresentato dalla determinazione di minori modificazioni cito-strutturali della mucosa intestinale rispetto alla NPT e dalla riduzione della traslocazione batterica<sup>30,31</sup>.

I dati riportati hanno dimostrato che, in un periodo di circa 45 giorni, l'85,7% dei pazienti con fistole gastrointestinali evolve verso la guarigione.

Il sistema da noi adottato garantisce, inoltre, attraverso l'instaurazione di una barriera cutanea semipermeabile, l'isolamento della cute da parte dell'azione distruttiva dei liquidi gastro-enterici, riducendo pertanto il rischio di lesività cutanea ed inoltre, consente di evitare il ricorso all'intervento chirurgico per i pazienti ad alto rischio anestesilogico (ASA elevato o multiple laparotomie).

Laddove si è dovuti intervenire chirurgicamente, in un secondo tempo, si è avuto il vantaggio di lavorare in un ambiente "pulito", con la conseguente diminuzione del rischio operatorio<sup>32</sup>.

Infine, la nostra esperienza dimostra che questo tipo di trattamento incontra una buona compliance da parte del paziente.

## Riassunto

**OBIETTIVO:** Gli Autori, attraverso l'esperienza maturata in un'Unità Operativa dedicata al trattamento delle fistole digestive, discutono le effettive possibilità del trattamento conservativo delle fistole anastomotiche e presentano la loro casistica.

**MATERIALE E METODO:** Oggetto dello studio sono 35 pazienti con fistole gastroenteriche post-anastomotiche trattate dal settembre 2000 al settembre 2003, distinte in base alla loro localizzazione, al tragitto ed alla loro portata (51,5% alta, 42,8% media e 5,7% bassa). Il trattamento delle fistole selezionate è basato su di un sistema di aspirazione talvolta integrato da un sistema di irrigazione. L'aspirazione viene eseguita mediante un apparecchio a pressione sub-atmosferica, variabile tra i 262,2 e 337,5 mmHg (350-450 mmbar), che determina la formazione di una camera sottovuoto e l'irrigazione, con modalità di continuità per 24 h, utilizzando soluzione antibiotica o di acido lattico al 3%, a caduta.

**RISULTATI:** La chiusura della fistola si è osservata in 30 pazienti su 35 (85,7%), per 3 pazienti si è dovuto ricorrere ad intervento chirurgico (8,6%), due pazienti (5,7%) sono deceduti per insorgenza di sepsi in un caso e per malnutrizione nell'altro. Il tempo di chiusura medio è stato di 45 giorni (con un range da 20 a 90 gg.).

**CONCLUSIONI:** Dalla nostra esperienza si può desumere che un'altissima percentuale di fistole post-operatorie può essere trattata conservativamente. Il criterio di inclusione al trattamento conservativo è affidato al chirurgo secondo le indicazioni indicate all'interno del lavoro.

## Bibliografia

- 1) Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ: *Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection*. Colorectal Dis, 2003; 5(5):478-82.
- 2) De Salvo L, Razzetta F, Cagnazzo A, Tassone U, Arezzo A, Mattioli FP: *Comparison of colorectal mechanical suture techniques*. Ann Ital Chir, 1997; 68(3):381-84.
- 3) Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR: *Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis*. Br J Surg, 2003; 90(1):59-65.
- 4) Isbister WH: *Anastomotic leak in colorectal surgery: A single surgeon's experience*. ANZ J Surg, 2001; 71(9): 516-20.
- 5) Kirkpatrick AW, Baxter KA, Simons RK, Germann E, Lucas CE, Ledgerwood AM: *Intraabdominal complications after surgical repair of small bowel injuries: An international review*. J Trauma, 2003; 55(3):399-406.
- 6) Lang H, Piso P, Stukenborg C, Raab R, Jahne J: *Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2000; 26(2):168-71.
- 7) Penna Ch: *Management of anastomotic fistula following excision of rectal cancer*. J Chir (Paris), 2003; 140(3):149-55.
- 8) Tersigni R, Alessandrini L, Baiano G, Cavallaro G, Palmieri I, Pantano F, Tremittara S: *Anastomosis dehiscence in anterior resection of the rectum with total excision of the mesorectum*. Chir Ital, 2002; 54(2):179-84.
- 9) Testini M, Margari A, Amoruso M, Lissidini G, Bonomo GM: *The dehiscence of colorectal anastomoses: The risk factors*. Ann Ital Chir, 2000; 71(4):433-40.
- 10) Falconi M, Pederzoli P: *The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: A review*. Gut, 2001; 49(suppl 4):IV2-10.
- 11) Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S: *Risk factors for anastomotic leakage after left-sides colorectal resection with rectal anastomosis*. Dis Colon Rectum, 2003; 46(5):653-60.
- 12) Picardi N: *History of mechanical sutures in digestive system surgery*. Ann Ital Chir, 2002; 73(1):1-10.
- 13) Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds): *Maingot's Abdominal Operaton*. X ediz. Oxford: Appleton & Lange, 1997; 593-625.
- 14) Li J, Ren J, Zhu W, Yin L, Han J: *Management of enterocutaneous fistulas: 30-years clinical experience*. Chin Med J (Engl), 2003; 116(2):171-75.

- 15) Martinez-Ordaz JI, Luque-de-Leon E, Suarez-Moreno RM, Blanco-Benavides R: *Postoperative enterocutaneous fistula*. Gac Med Mex, 2003; 139(2):144-51.
- 16) Dudrick SJ, Maharaj Ar, McKevej AA: *Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas*. World J Surg, 1999; 23(6):570-76.
- 17) MacFadyen G, Dudrick SJ, Ruberg RL: *Management of gastrointestinal fistulas with hyperalimentation*. Surgery, 1973; 74(1):100-5.
- 18) Levy E, Frileux P, Cugnenc PH, Honiger J, Ollivier JM, Parc R: *High-output external fistulae of the small bowel: Management with continuous enteral nutrition*. Br J Surg, 1989; 76(7):676-79.
- 19) Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Siges-Creus A: *Management of postoperative enterocutaneous fistulas: The roles of parenteral nutrition and surgery*. Br J Surg, 1982; 69(3):147-50.
- 20) Foster CE IIIrd, Lefor AT: *General management of gastrointestinal fistulas. Recognition, stabilization and correction of fluid and electrolyte imbalances*. Surg Clin North Am, 1996; 76(5):1019-33.
- 21) Kazantsev GB, Balli JE, Franklin ME: *Laparoscopic management of enterocutaneous fistula*. Surg Endosc, 2000; 14(1):87.
- 22) Torres AJ, Landa JI, Moreno-Azcoita M, Arguello JM, Silecchia G, Castro J, Hernandez-Merlo F, Jover JM, Moreno-Gonzales E, Balibrea JL: *Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. A multicenter trial*. Arch Surg, 1992; 127(1):97-99;discussion 100.
- 23) Hwang TL, Chen MF: *Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula*. Br J Surg, 1996; 83(1):112.
- 24) Lamont JP, Hooker G, Espenschied JR, Lichliter WE, Franko E: *Closure of proximal colorectal fistulas using fibrin sealant*. Am Surg, 2002; 68(7):615.
- 25) Rabago LR, Ventosa N, Castro JL, Marco J, Herrera N, Gea F: *Endoscopic treatment of postoperative fistulas resistant to conservative management using biological fibrin glue*. Endoscopy, 2002; 34(8):632-38.
- 26) Alvarez AA, Maxwell GL, Rodriguez GC: *Vacuum assisted closure for cutaneous gastrointestinal fistula management*. Gynecol Oncol, 2001; 80(3):413-16.
- 27) Cro C, George KJ, Donnelly J, Irwin ST, Gardiner KR: *Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistula*. Postgrad Med J, 2002; 78(920):364-65.
- 28) Hyon SH, Martine-Garbino JA, Benati ML, Lopez-Avellaneda ME, Brozzi NA, Argibay PF: *Management of a high-output postoperative enterocutaneous fistula with a vacuum sealing method and continuous enteral nutrition*. ASAIO J, 2000; 46(4):511-14.
- 29) Saklani AP, Delicata RJ: *Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistula*. Postgrad Med J, 2002; 78(925):699.
- 30) Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhart CD, Hollander D, Gornbein J, Kopple JD, Vijayaraghavan SR: *Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans*. JPEN, 1995; 19:453-60.
- 31) Dudley MA, Wykes LJ, Dudley AW jr, Burrin DG, Nichols BL, Rosenberger J, Jahoor F, Heird WC, Reeds PJ: *Parenteral nutrition selectively decreases protein synthesis in small intestine*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 1998; 274:G131-37.
- 32) Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E: *Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula*. World J Surg, 1983; 7(4):481-84.

