

### Modül 12.3

## Gastrointestinal Fistüller ve Nütrisyon

Jon Shaffer, MD  
Prof. Stanislaw Klek, MD, PhD

Çeviri: İsmail GÖMCELİ

### Öğrenme Hedefleri

- Gastrointestinal fistüllü hastaların genel yönetimini öğrenmek;
- Gastrointestinal fistüllü hastaların nutrisyonel yönetimini öğrenmek;
- Gastrointestinal fistüllü hastalardaki metabolik ve nutrisyonel komplikasyonları öğrenmek.

### İçerik

1. Giriş
2. Tarihsel özet
3. Enterokutanöz fistül (EKF) etyolojisi
4. EKF yönetimi
  - 4.1 Tedavi stratejisi
  - 4.2 Septik komplikasyonların tedavisi
    - 4.2.1 Abdominal enfeksiyon ve sepsis'in tanısı
  - 4.3 Nutrisyonel durumun iyileştirilmesi
    - 4.3.1 Malnutrisyon
    - 4.3.2 Nutrisyonel tarama ve değerlendirme
    - 4.3.3 Enteral nutrisyon
    - 4.3.4 Parenteral nutrisyon
    - 4.3.5 Parenteral yağ asitleri
    - 4.3.6 İmmunonutrisyon
    - 4.3.7 İntestinal yetmezlik ile ilişkili karaciğer hastalığı
  - 4.4 Yara bakımı
    - 4.4.1 Problemlili yara
    - 4.4.2 Yara yüzeylerinin tedavisi
    - 4.4.3 Yara bakımında yardımcı yöntemler
  - 4.5 Anatomik değerlendirme
    - 4.5.1 Abdomen ve akıntının makroskopik analizi
    - 4.5.2 'Metilen mavisi' boyası
    - 4.5.3 Biyokimyasal analiz
    - 4.5.4 Radyolojik görüntüleme
      - 4.5.4.1 Floroskopi
      - 4.5.4.2 Bilgisayarlı tomografi
  - 4.6 İzlem ve yeniden müdahalenin zamanlaması
    - 4.6.1 Kendiliğinden kapanma
    - 4.6.2 Cerrahinin zamanlaması
  - 4.7 Cerrahi strateji
5. İyileşme
6. Özet
7. Kaynaklar

## Anahtar Mesajlar

- Enterokütan fistül gelişimi; belirgin morbidite ve mortalitesi olan, aşamalı özel tedavi gerektiren majör bir gastrointestinal komplikasyondur.
- Tedavi; sepsisin kontrolü, nutrisyonel durumun iyileştirilmesi, yara bakımı, fistülün anatomik değerlendirmesi, cerrahi zamanlaması ve cerrahi stratejisi üzerine odaklıdır.
- Açlık ve hastalık birlikteliği nedeniyle, enterokütan fistüllü hastaların %55-90'ı 'Malnourish' hastalardır.
- Nutrisyonel tarama ve sonrasındaki değerlendirme, nutrisyonel durum ve ihtiyaçlara ilişkin önemli bilgiler verir.
- Enteral nutrisyonun parenteral nutrisyona göre avantajları vardır ve mümkün olan durumlarda tercih edilecek beslenme yoludur.
- Kısa bağırsak sendromu, ileus, malabsorpsiyona neden olan yüksek debili fistül parenteral nutrisyon endikasyonlarıdır.
- Sepsisi kontrol etmek, inflamatuvar aktiviteyi yatıştırmak, normal vücut kompozisyonu ve fonksiyonunu (normal nutrisyonel durum) yeniden kazanmak için rekonstrüktif cerrahi öncesi iyileşme dönemi en az altı hafta (sıklıkla altı ay) olmalıdır.
- Fistülün kapanması sonrasında, hastaların büyük bir çoğunluğunun ilave bir yapay beslenme desteğine ihtiyacı kalmaz.

## 1. Giriş

Bir enterokütanöz fistül (EKF), intestin (enter) ile cilt (cutis) arasındaki anormal bağlantıdır (fistül) (1). Örneğin bir kanser hastasında, inflamatuvar bağırsak hastalığında veya radyoterapi sonrasında spontan olarak gelişebilir fakat sıklıkla iatrojenik intestinal lezyonlar yada anastomoz kaçakları sonrasında postoperatif olarak gelişir. Görünür bir mukozanın olduğu ve açık abdomen durumunda üzerini örten herhangi bir yumuşak dokunun olmadığı şekil, EKF'lerin özel bir alt grubunu oluşturan enteroatmosferik fistül (EAF) dür.

EKF hastalarının tedavisinin oldukça zorlu olduğu kanıtlanmış ve mortalite oranları geçmişte %40'larla sonuçlanmıştır. Mortalite genellikle sepsis, malnutrisyon ve elektrolit imbalansı nedeniyle. Tedavi; yara enfeksiyonları, yüksek debili fistüller nedeniyle karmaşıktır ve uzamış güvenli nutrisyon ihtiyacı nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Başarılı bir tedavi, bu hastaların yönlendirilebileceği özelleşmiş merkezlerde yapılabilir.

Tedavideki bazı gelişmeler; nutrisyon, yara bakımı, sıvı dengesi ve fizyolojisi konularında donanımlı cerrahları, gastroenterologları, radyologları, diyetisyenler ve hemşireleri içeren multidisipliner ekiplerle sistematik yaklaşımın gelişmesini sağlayarak mortaliteyi %40'lardan %10'ların altına düşürmüştür (2, 3). Welch (4) ve sonrasında Chapman (5), EKF hastalarına yaklaşımın yapısal temellerini oluşturdu. Bu daha sonra; sepsis ve cilt bakımının yönetimi, nutrisyonel destek, intestinal anatomisinin tanımlanması şeklindeki benzer prensiplere bağlı kalan çeşitli gruplar tarafından ve devamlılık gösteren fistüllerde kesin cerrahi yöntemin planlanması konusundaki gelişmelerle daha da ileri bir noktaya taşındı (5-7).

EKF insidansının 100.000'lik nüfusta 0.5'in altında olduğu tahmin edilen (6) ve abdominal operasyonların %0.8-2'sini karmaşıktığı düşünülen (8) nadir bir hastalıktır (9). Bu durum, özellikle ciddi vakaların tedavi edilebileceği üçüncü basamak merkezlerin kurulması gerekliliğini göstermektedir (10). Aşağıdaki giriş, EKF hastaları için geçtiğimiz son on yılda geliştirilen tedavi rehberine bir bakış sunmakta ve bu hastalarda gözlenen majör komplikasyonların değerlendirmesini içermektedir.

## 2. Tarihsel Özet

EKF'lü hastalar için ilk çalışma ve tanımlanan ilk büyük kohort 1960'da Edmunds ve ark. tarafından yapıldı (4). Serilerindeki mortalitenin; %78 elektrolit dengesizliği, %61 malnutrisyon ve %67 yaygın peritonit nedeniyle geliştiğini bildirdiler. Bu süre boyunca antibiyotik tedavisi uygulanmış olsa da genel mortalite oranının %40 olduğunu bildirdiler. EKF hastalarının tedavisi, 1964 yılında Chapman ve arkadaşlarının bu hastaların tedavisi için

yapılandırılmış klavuzun tanımlanması sonrasında gelişti (5). Klavuz, sağ kalım üzerine etki sırasına göre, major komplikasyonların tedavisi temelinde oluşturuldu. Öncelikle fistül debisinin kontrolünü, sepsisin tedavisini ve yeterli nutrisyonel durumun sağlanmasını kapsıyordu. Suboptimal beslenen grupla (%55) karşılaştırıldığında, yeterince intravenöz beslenen hastalarda mortalite oranlarında (%12) anlamlı düşüş gözlemlendi. Yazarlar yeterli nutrisyonel tedavinin, sağ kalım için belirleyici olabileceği sonucuna vardılar. Altmışların sonlarında glukoz, lipid ve aminoasit içeren parenteral nutrisyon uygulaması, fistül debisine ya da zayıf bağırsak fonksiyonuna bağlı olarak enteral nutrisyonun (EN) ihtiyaçları karşılama yetersiz olduğu durumlarda, yeterli miktarlarda makro ve mikronutrientler açısından seçilebilir bir nutrisyonel destek (11, 12). Soeters ve arkadaşları tarafından PN uygulamasının etkisi değerlendirildi. 1970 ve 1975 yılları arasında 'Massachusetts General Hospital'da PN alan ve almayan EKF hastalarının sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi (3). Mortalite açısından PN alan (%24.7) ve almayan (%16.3) arasında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte mortalite oranları açısından (%15.1) sonuçlar, 1960 ile 1970 arasında tedavi edilen ve PN almayan hastalarda farklılık göstermiyordu. Yazarlar bu sonuçları şunlarla ilişkilendirdiler 1) elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesini, solunum ve kardiyak yetmezliklerin desteklenmesini içeren daha iyi bir hasta takibi ve 2) akılcı cerrahi prensiplerin uygulanması. Sonuçta da PN grubundaki hastalar, PN ihtiyacı olmayan ya da PN almayan gruptakilere göre daha yüksek fistül debisi ve daha ileri hastalığı olanlardı. Her iki dönemde de sepsis, en belirgin ölüm sebebi olarak görüldü. Bundan sonra bir çok grup dikkatini, SOWATS olarak kısaltılan, sepsisin kontrolü, nutrisyonel desteğin optimizasyonu, yara bakımı, fistül anatomisinin tespiti, cerrahinin zamanlaması ve cerrahi strateji üzerine çevirerek tedavi protokollerini yeniden düzenledi. Klavuz aşağıda daha detaylı olarak tanımlanacaktır.

### **3. EKF Etiyolojisi**

EKF intestinal yetmezliğe neden olabilir. İntestinal yetmezlik; yaşamın ve/veya büyümenin sürdürülebilmesi için intravenöz ilaveler gerektiren ve tedavi edilmediğinde malnutrisyon, dehidrasyon ve eksikliklere yol açan, makronutrientlerin ve/veya su ve elektrolitlerin emilimi için ihtiyaç duyulan minimum bağırsak fonksiyonundaki azalma olarak tanımlanır (14). Üç tip intestinal yetmezlik görülür. Tip I intestinal yetmezlik, bir ay içerisinde düzelir ve sadece kısa dönem PN gerektiren esas olarak postoperatif ileus ve obstrüksiyonu kapsar. Tip II intestinal yetmezlik, bir ay sürer ve kompleks inflamatuvar bağırsak hastalığı, intestinal fistüller (EKF) ve abdominal sepsisi olan hastaları kapsar. Sıklıkla uzun dönem PN'a ihtiyaç duyarlar ve operatif çözüm gerekir. Tip III intestinal yetmezlik PN bağımlılığı ile sonuçlanır. Bu hastalar çoğunlukla kısa bağırsak sendromu ile sonlanır ve evde PN ihtiyacı duyarlar (15).

EKF'lerin küçük bir kısmı (%10-25) Crohn hastalığı, kanser, radyasyon hasarı ve divertikülitler nedeniyle spontan gelişir (Tablo 1) (2, 16-18). EKF'lerin büyük çoğunluğu (%75-90); sindirim sistemi malignitesi, Crohn hastalığı ya da bağırsağın enfeksiyöz hastalıkları nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda esas olarak iatrojenik lezyonlar ya da anastomoz kaçakları sonucunda gelişir (2, 16, 19). Bu hastalarda, intestinal içerik hasarlı bağırsaktan karın içine geçerek abse oluşumuna neden olur. Bu abse, yakın zamanda kapatılmış yara gibi düşük dirençli alanlara kendiliğinden rüptüre olabilir veya cerrahi ya da radyolojik drenaj sonrasında cilde uzanan bir yol bulabilir. Bu yolla, hasarlı bağırsak içi ile cilt arasında bir bağlantı oluşmuş olur ve enterokütanöz fistül gelişir.

### **4. EKF Yönetimi**

#### **4.1 Tedavi Stratejisi**

EKF hastaları düşük bir insidans ve oldukça heterojen bir grup olarak nadiren karşımıza çıkar. Hastaların çoğu ilk tedavilerini komplikasyonun geliştiği hastanede alır fakat mevcut ekipler bu oldukça nadir görülen hasta grubu ile çok az karşılaşmış durumdadırlar. EKF hastaları için belirlenmiş merkezlerin olmaması ve hastaların karmaşık yapısı nedeniyle bu

hastalarda farklı tedavi seçeneklerinin randomize kontrollü çalışmalarını yapmak fiili olarak mümkün değildir. Dolayısı ile en uygun tedavi protokolünü oluşturmak büyük ölçüde kohort serileri ve uzman görüşleri çerçevesinde olmaktadır. Özelleşmiş merkezlerin olmamasının en önemli nedeni, gerçi hatırı sayılır bir kaynak gerektirmekle birlikte, EKF yönetimine dair geri ödemelerin özel bir kodla belirlenmemiş olmasının yarattığı zorluklardır (20). Tedavi klavuzlarının geliştirilmesi ile birkaç deneyimli merkez bu hastaların bakımının optimizasyonu için katkıda bulundu (10, 18, 21). Her ne kadar klavuzların içerikleri kurumlar arasında farklılık gösterse de öncelikli tedavi sıralaması açısından genel bir uzlaşma vardır. Öncelik sırasına göre tedavi stratejisi ise; sepsisin tedavisi, nutrisyonel durumun iyileştirilmesi, yara bakımı, anatomik değerlendirme, cerrahinin zamanlaması ve cerrahi yöntem şeklindedir (20) (SOWATS; Tablo 2). Tam bir fistül yönetimi için yapılması gereken ilk adım EKF varlığının tespit edilmesidir. Klinisyen hastayı; tedavinin genel taslağı, tedavinin süresi ve sonrasında muhtemel cerrahi girişimler konusunda bilgilendirmelidir (10).

**Tablo 1**  
**Fistül oluşumunun yaygın nedenleri**

<b>Oluşum</b>	<b>Neden</b>
Spontan %10-25	Crohn hastalığı Kanser Divertikülit Radyasyon enteriti
Cerrahi %75-90	İatrojenik lezyon (sütürler) Anastomoz yetmezliği Abdominal duvar ayrışması Mesh rüptürü Dren deliği
Travmatik < %5	Tanısal girişim (Ponksiyon) Kaza (Trafik)

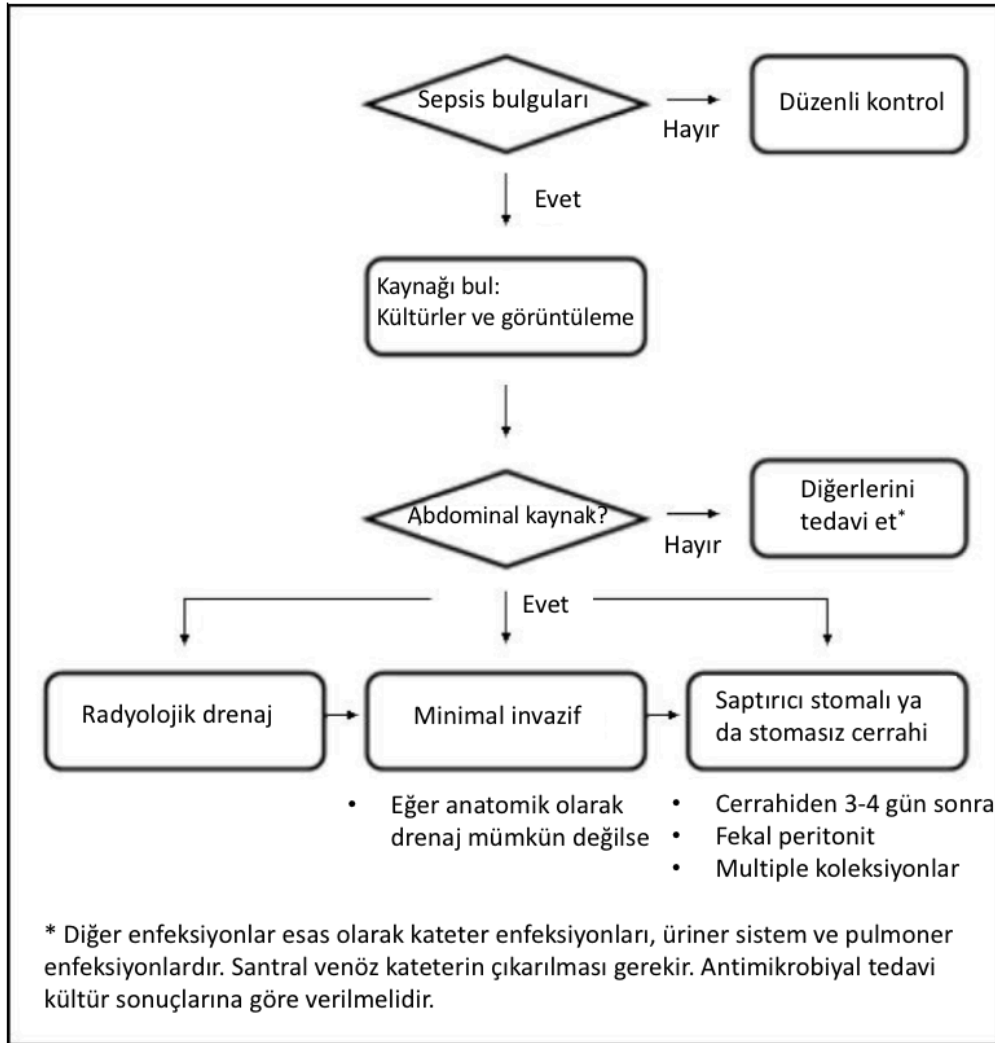
**Tablo 2**  
**SOWATS klavuzu doğrultusunda EKF hastalarının tedavisi**

<b>Basamak</b>	<b>Değerlendirme ve eylem</b>
Sepsis kontrolü	Sepsis belirtileri Absenin radyolojik drenajı Gerektiğinde relaparotomi
Nutrisyonel durumun iyileştirilmesi	Rehidrasyon ve elektrolit ilavesi Parenteral/enteral nutrisyon
Yara bakımı	Yara bakım cihazları ile yara bakımı Vakumlu pompa (Sump suction)
Bağırsak ve fistül anatomisi	Kontrastlı fistülografi MRI ya da BT enterografi Fistül traktı Bağırsak ve fistül trakt uzunluğunun görüntülenmesi Stenoz, obstrüksiyon, sıvı koleksiyonu
Cerrahinin zamanlaması	Klinik olarak stabil Laboratuvar değerlerinin normal olması Fistül oluşumundan sonra > 6 hafta geçmiş olması Defansif
Cerrahi strateji	Devamlılığın sağlanması Bağırsağa dikkatli erişim Sütür hatlarının omentumla kapatılması Tehlikeli alanlarda uzak durma

## 4.2 Sepsis Tedavisi

### 4.2.1 Abdominal enfeksiyon ve sepsis'in tanısı

Geçtiğimiz dekatta EKF hastalarında mortalitenin temel nedeni sepsis olmuştur. Bu nedenle sepsisin tanı ve sonrasında tedavisi en yüksek önceliğe sahiptir. Fistüllerin pek çoğu bir sepsis dönemi sonrasında tespit edilir. Bu nedenle sepsis, fistül oluşumunun başlangıç noktasıdır. Bununla birlikte; santral venöz kateter enfeksiyonu, pnömoni ve yara enfeksiyonu gibi diğer nedenler de sepsise neden olabilir ve fistül gelişimine eşlik edebilir (3-5, 22, 23). Sepsisin klinik belirtileri; sıvı retansiyonu ve ödem, ateş ve organ yetmezliğidir. Hastalar laboratuvar parametrelerinde; beyaz küre sayımında ve CRP'de artış, plazma albümin seviyelerinde azalma gibi inflamasyon ve enfeksiyonu yansıtan değişimler gösterirler (24). Santral venöz kateter enfeksiyonundan her zaman şüphelenilmelidir ve eğer tespit edilirse yerel protokollere göre tedavi edilmelidir. Eğer sepsis cerrahi sonrasında gelişirse, intraabdominal enfeksiyon ya da abseden şüphelenilmeli ve dışlanmalıdır. Bu olgularda absenin BT ya da ultrason eşliğinde drene drene edilmesinin, enfeksiyonu kontrol etmek açısından son derece değerli olduğu kanıtlanmıştır (25). Eğer multiple koleksiyonlar varsa ve/veya radyalog dreni koleksiyon içerisine yerleştiremiyorsa, operatif yöntemler gerekir. Minimal invazif işlemler ilk seçenektir fakat sepsisi kontrol etmek gerekiyorsa tam bir laparotomi uygulanmalıdır (Şekil 1). Görüldüğünde relaparotomi yapmakla planlı relaparotomi yapmak arasında klinik sonuçlar açısından fark yoksa da görüldüğünde yapılan relaparotomi stratejileri daha düşük maliyet ile sonuçlanmaktadır (26).



Şekil 1: Sepsis tedavisinin akış şeması

### 4.3 Nutrisyonel Durumun İyileştirilmesi

#### 4.3.1 Malnutrisyon

Malnutrisyon patofizyolojisi, vücut kompozisyonunda değişikliklere ve fonksiyonda azalmaya neden olan çeşitli derecelerde yetersiz beslenme (negatif besin dengesi) ve inflamatuvar aktivitenin kombinasyonundan oluşur (27). EKF hastaları; yetersiz gıda alımı, fistül distalindeki bağırsağın kullanılamaması ve aşırı gastrointestinal içerik kaybı ile birlikte katabolizmaya neden olan enfeksiyona bağlı inflamatuvar aktivite ve artmış enerji tüketiminin sıkıntısını yaşarlar (14). Sonrasında EKF hastalarının %55-90'ı ciddi 'malnourish' hasta durumuna gelirler (4, 28, 29). Malnutrisyon iyileşme kapasitesini azalttığı gibi daha sonraki enfeksiyonlara yatkınlığı da artırır. Edmunds ve ark. ile Chapman ve ark, fistülü olan hastalardaki malnutrisyonun, artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlandığını göstermişlerdir (4, 5).

#### 4.3.2 Nutrisyonel Tarama ve Değerlendirme

Nutrisyonel tarama ve değerlendirme, malnutrisyon riski ve bazal enerji ihtiyacı hakkında bilgiler verir. Kilo kaybı, vücut kitle indeksi, gıda alımı ve hastalık şiddeti tedavi sürecinde yapılabilecek kolay tarama ölçütleridir. 'Nutrisyonel Risk Taraması 2002' (Nutritional Risk Screening 2002/ NRS 2002), bu parametreleri kombine eder ve uygulaması kolaydır (30). Geçerli diğer araçlar; 'Üniversal Malnutrisyon Tarama Aracı' (Malnutrition Universal Screening Tool) (31) ve 'Subjektif Global Değerlendirme Aracı' (Subjective Global Assessment Tool) (32) dir. Nutrisyonel tarama sonucunda risk altında olduğu görülen bir hastada, nutrisyon planı oluşturmak için vücut kompozisyonunun ve enerji gereksiniminin detaylı bir değerlendirmesi önerilir. Bireysel enerji gereksinimi onaylanmış bir çok denklemle hesaplanabilir ya da kesin ölçümlerin hayati olduğu vakalarda havalandırılan fanusların kullanıldığı indirek kalorimetrik ölçümler yapılabilir.

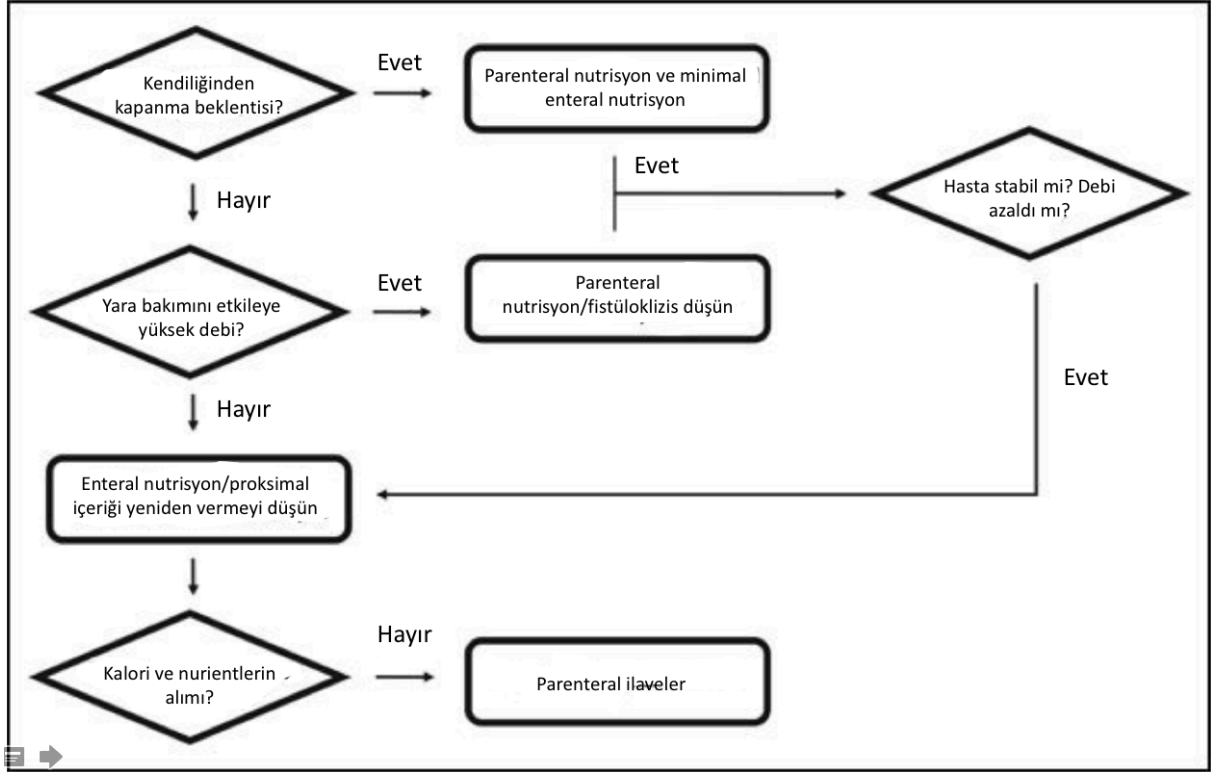
#### 4.3.3 Enteral Nutrisyon

EN'nun ister oral ister intragastrik ya da intrajejunal olsun, parenteral nutrisyondan bir çok avantajları vardır. İnflamatuvar yanıtı azaltır (33), enterohepatik dolaşımın devamını sağlar (34), bağırsak fonksiyonu ve yapısının devamını sağlar (35), bakteri çoğalmasını azaltır (36), intravenöz yolun komplikasyonlarından kaçınılmasını sağlar (37), hipermetabolik stres yanıtını azaltır (38) ve organ yetmezliğini azalttığı iddia edilir (39). Bununla birlikte, multiple organ disfonksiyonu sendromunda bağırsak fonksiyonları etkilenmiş olabilir ve EN her zaman tolere edilemez. Aynı zamanda EN açık yaralarda, fistülü olan hastaların yara yönetimini ciddi şekilde karmaşıktırabilir ve intestinal yetmezlik yeterli nutrisyonel destek alımını engelleyebilir. Bununla birlikte yeterli yara bakımı sağlandığında enteral nutrisyon vermekten çekinilmemelidir (40). EN nutrisyon ile ilişkili komplikasyonlar; aspirasyon, diyare, nazogastrik tüpün yanlış yerleşimi, bulantı, kusma, obstrüksiyon (ileus) dur ve yakın takip gerektirir. Özellikle yüksek debili (> 500 mL/gün) incebağırsak fistülü olan hastalar PN desteğine ihtiyaç duyabilirler. Alternatif olarak, nutrisyonel ürünler fistülün distalinden bağırsağa verilebilir: fistüloklizis. Restoratif işlemler için hazırlanan 12 hastalık bir grupta 11 hasta, fistüloklizis sayesinde PN'dan ayrılabilmiştir (41). Yakın zamandaki bir yazıda, fistül proksimalinden çıkan sıvının toplanarak bağlı olmayan distal bağırsağa yeniden verilmesi anlayışı güncellenmiştir (42).

#### 4.3.4 Parenteral Nutrisyon

Nutrisyonel gereksinimlerini sadece enteral yol ile karşılayamayan hastalar, nutrisyonel durumu sürdürmek ya da iyileştirmek için parenteral ilavelere gereksinim gösterebilir (Şekil 2). Özellikle yüksek debili incebağırsak fistülü olan hastalarda fistül traktının distalindeki bağırsak, absorpsiyon sürecine katılmaz ve malabsorpsiyon ile sonuçlanır. Soeters (3)

tarafından tartışıldığı ve Fazio (43) tarafından vurgulandığı gibi, reoperasyonun ciddi şekilde riskli olabileceği şiddetli hastalığı olanlarda PN, cerrah girişimin ertelenebilmesine olanak sağlar. PN, enfeksiyonun uygun şekilde tedavi edilmesi koşuluyla, bu dönemde nutrisyonel durumunu koruyabilir ve hatta iyileştirebilir.



**Şekil 2:** Nutrisyonel yönetimin akış şeması

EKF hastalarının tedavisinde eş zamanlı başka tedaviler uygulandığı için PN'nun yararlı etkilerini tespit etmek güçtür (3). Aynı zamanda; enteral yol ile yeteri kadar beslenemeyen hastalarda, uygun PN beslenme desteği verilmesinin yararı açıktır zira tedavi edilmeyen grupları içerecek olan bir randomize çalışma etik olmayacaktır. Bu faydanın sonucu olarak bir çok hasta, sonrasında ölümcül olabilecek, başlangıçtaki hastalıktan ve komplikasyonlardan kurtuldu. Bu durum, EKF'li hasta popülasyonunun daha ciddi hastalık ve daha yaşlı hastalar olmasıyla sonuçlandı ve son dekadlarda mortalite anlamında tedavi sonuçları değişiklik göstermedi (3, 43). Önceki çalışmalar, uygun vakalarda PN tarafından sağlanan cerrahideki ertelenebilirliğin aynı zamanda bazı spontan kapanmaları da sağladığını göstermiştir (44, 45).

#### 4.3.5 Parenteral Yağ Asitleri

Hastalar sıklıkla triaçilgliseroller, uzun zincirli yağ asitlerini (LCFA) içeren PN formülleri alırlar. LCFA esansiyel yağ asitleri yanısıra kalori kaynağıdır ve yağ asidi kaynağı olarak kullanıldığında şu anda en düşük fiyata sahip lipid emülsiyonudur. Bununla birlikte, LCFA içeren yağ emülsiyonlarının temizlenmesi her zaman optimal değildir ve hipertrigliseridiye yol açar (46, 47). Aşırı serbest yağ asidi yüklemesi henüz tam olarak açıklanmayan mekanizmalar nedeniyle steatoz ve steatohepatite yol açabilir. Fazla yağ asitlerinin proinflatuvar etkisi vardır ve insülin direncine neden olan reaktif oksijen türevleri üretirler (48). Bu döngüyü kırarak ya da hipertrigliseridemi azaltacak belirlenmiş bir metod yoktur. Bu komplikasyonu önlemek için pek çok lipid solüsyonu geliştirilmiştir fakat klinik pratik içindeki etkinlikleri henüz tam olarak belirlenmemiştir. İnsanlardaki PN ve lipid emülsiyonları üzerindeki tüm RKÇ'lerden sadece bir alt grup, potansiyel bir steatoz göstergesi olarak

plazma trigliserit konsantrasyonlarını bildirmiştir. Bu çalışmalarda; soya yağı (SO), balık yağı (FO), zeytinyağı (OO), orta zincirli trigliserid (MCT)/uzun zincirli trigliserid (LCT) karışımları, yapısal lipidler (STG) ve SMOFlipid'ler farklı kombinasyonlarda karşılaştırılmışlardır. Ancak bu lipid emülsiyonları arasında hiçbir fark görülmemiştir [FO ile SO (49, 50), MCT/LCT/FO ile SO (51), OO ile SO (52-55), OO ile FO (56, 57), OO ile MCT/LCT (58), STG ile SO (59-62), STG ile MCT/LCT (63), SMOF ile SO (64-68) ve muhtelif (69) ]. Sadece iki bildiri [Sandstrom ve arkadaşları tarafından STG ile LCT'nin karşılaştırılması (70), Schlotzer ve arkadaşları tarafından SMOF ile LCT'nin karşılaştırılması (65) ] LCT almayan grup lehine trigliserid konsantrasyonunda azalma gösterilmiştir fakat ölçümler sadece 6 saatlik infüzyon periyodundan sonra yapılmıştır.

#### **4.3.6 İmmünonutrisyon**

İmmünonutrisyon; immün yanıt üzerinde yararlı etkileri olan özel besin öğelerini, yiyeceklerde normalde bulduklarından daha fazla miktarlarda içeren beslenme şeklinde tanımlanabilir. Bu yararlı immünolojik etki yirmi yıldan fazladır glutamin'e atfedilmektedir. Glutamin'in bu potansiyel pozitif etkisi halen tartışma konusudur ve henüz EKF'li hastalarda çalışma yapılmamıştır (71, 72).

Arginin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidler gibi maddelerin enteral ilaveleri, kritik hastalarda ve infantlarda , enfeksiyon oranlarında ve hastanede kalış sürelerinde azalma ile sonuçlanmış fakat genel mortalitede azalma görülmemiştir (72-74). İmmünonutrisyon rejimlerinin etkileri EKF'li hastalarda çalışılmamıştır.

#### **4.3.7 İntestinal Yetmezlik İle İlişkili Karaciğer Hastalığı**

İntestinal yetmezlikle ilişkili karaciğer hastalığı (IFALD), intestinal yetmezlikli hastalarda bir komplikasyon olarak gelişir. Kısa bağırsak sendromu (SBS) ve enterokütanöz fistül (EKF) (75, 76) gibi intestinal yetmezliği olan hastaların %5-50'sinde gelişir ve potansiyel olarak son dönem karaciğer hastalığında kronik intestinal yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar (77). Ortaya çıkması; parenteral nutrisyon, sepsis ve mide, karaciğer, pankreas, incebağırsak sekresyonlarının dışa kaybı gibi bir çok faktörle ilişkili bulunmuştur (78). İlk ikisi daha detaylı olarak çalışılmış olsa da incebağırsak sıvı kaybının önemi daha az belirlenmiştir. Eski bir çalışma; EKF'den kaybedilen intestinal sıvının toplanarak distal bağırsağa yeniden verilmesinin, karaciğer testi anormalliklerini ve albümin düzeyini normale getirdiğini göstermiştir (19). Safra asitlerinin belirli miktarda kaybının kolestaz ve IFALD gelişiminde önemli bir rol oynayacağı belirtilmiştir. Bu teori için destek, kenodeoksikolik asit (CDCA) ve kolik asit (CA) gibi safra asitlerini farnesoid X reseptörü (FXR) ile bağlayan çalışmalarda bulunabilir (78, 80). FXR karaciğer, bağırsak, böbrek ve adrenallerde bulunur. Safra asitlerinin bağırsak ve karaciğerde FXR ile bağlanması, enterohepatik sirkülasyonu düzenleyen negatif feedback'i indükler. Üstelik FXR; lipid, karbonhidrat ve glukoz metabolizmasını düzenler (81). Aksine, safranin EKF ile kaybedilmesi FXR aktivasyonunda azalmaya sonrasında safra homeostazında bozulmaya ve karaciğer ile bağırsakta inflamatuvar belirtilere neden olabilir.

FXR'nin lipid metabolizması için önemi; hayvan çalışmalarında, diğer genlere nazaran FXR stimülasyonu azalmasının 'sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c' (82-85), yağ asid sentetaz (82, 86), asetil koenzim A karboksilaz (83, 87) ekspresyonu artışına yol açarak, hepatik lipid birikimi ile steatoza ve bazı hastalarda steatohepatite neden olduğu gösterilerek vurgulanmıştır (88, 89). İntestinal hasar ve safra asid kaybı ile gelişen intestinal bakteriyel çoğalma ve sonrasında azalmış FXR ekspresyonu da karaciğer hasarı gelişiminde eşit derecede önemli olabilir (90-92). Bu durumda bakteriyel endotoksinler portal dolaşım ile karaciğere ulaşabilir ve karaciğer hasarı yanı sıra, artan TNF-alfa düzeyleri ile sistemik inflamasyona yol açabilir (93). Bu FXR ekspresyonunu daha da baskılar (82,94) fakat aynı zamanda direk olarak hepatik yağ birikimini stimüle eder (94). Bu mekanizma hakkındaki bilgiler kolestaz, steatoz ve FXR gen ifadesi durdurulmuş hayvan modellerinden elde



edilmiştir. EKF hastalarını daha iyi yansıtabilecek 'non-kolestatik biliyer drenaj modeli' çalışmaları yoktur.

#### **4.4 Yara Bakımı**

##### **4.4.1 Problemlı Yara**

EKF büyük miktarlarda sıvı üretebilir. Yüksek debili fistül genelleksel olarak, 24 saatte 500 ml'den fazla sıvı kaybı olarak tanımlanır. 24 saatte 200-500 ml arası kayıplar bazı yazarlar tarafından orta debili fistül olarak kabul edilir. Sıvı kaybı 24 saatte 200 ml'nin altında ise, bu fistül düşük debili fistül olarak tanımlanır (1, 96). Sıvı, elektrolit ve nutrientler yanısıra fistül sıvısı, cilt ya da ayrışmış abdominal yaralardaki bağırsak ve dışı açıldığı yerdeki çevre yapıları hasara uğratabilecek proteolitik enzimleri ve safra asitlerini içerir. Sonrasında bu alan inflame, ağrılı olur ve enfekte olmaya yatkındır. Yara masere olabilir, granülasyon dokusu masere olabilir ve yeni epitelize olmuş tabakalar desquame olabilir. Anastomozların uygun iyileşmesi ve restoratif işlemler sonrasında abdomenin başarıyla kapatılabilmesi için cilt, bağırsak ve yara yerinin sağlıklı olması, enfekte olmaması gerekir.

##### **4.4.2 Yara Yüzeylerinin tedavisi**

Yara bakım uzmanlarından oluşan özel bir ekip; uygun yara ve stoma bakımı, fistül çıktısının ve yara akıntısının toplanması ve de cilt korunması için çok büyük öneme sahiptir. Tozları, pastaları, adezyon materyalleri, bariyerler, yara torbaları vs gibi sınırsız sayıda yara bakım ürünü mevcuttur. Dearlove yara bakımında yol gösterebilecek önemli unsurları raporladı: fistülün kaynağı, akıntının içeriğı, cildin durumu ve fistülün lokalizasyonu (97). Irving ve Beadle'in (98) belirttiğı gibi, cilde temas eden tek ağızlı fistüller cildi kurulayıp temizledikten sonra silikon bariyer ile çevrelenerek uygun şekilde tedavi edilebilir. Adeziv diskin ortasındaki delik fistül sınırlarına yakın bir şekilde yerleştirilmeli, fistül etrafındaki cildi yeterince örtmelidir. Yüksek debili fistüllerde, negatif basınç olsun ya da olmasın bir yara bakım cihazı kullanılması avantajlı olabilir. Abdominal duvarı boylu boyunca kat edip cilde ulaşan, kemik çıkıntılara yakın tek ya da multiple dren traktları, skarlar ve benzerleri, olukların pasta ile doldurulmasından sonra abdomen üzerine yerleştirilecek yara bakım cihazları veya geniş stoma gereçleri ile tedavi edilebilir. Bir abdominal duvar defekti içinde yerleşmiş fistüller en zorlu durumları oluşturur ve bunların insidansı geçtiğimiz dekadlarda ciddi olarak artmıştır (23, 99-101). Küçük bir abdominal duvar defektine yerleşmiş olan fistüller, kenarları dolgu pastasıyla korunduktan sonra geniş bir adeziv disk plakla tedavi edilebilir. Fistül çıktısını toplayabilmek için genellikle bir yara bakım cihazı gereklidir. Laparostomi yarasındaki fistüller, negatif basınç olsun ya da olmasın bir yara bakım cihazı ile efektif şekilde tedavi edilir. Düşük basınçlı bir emici dren yerleştirilmesi, hafif bir vakumla sıvının yarıdan sabit şekilde torbaya drenajını, cildin ve açık yarada ortada bulunan bağırsağın intestinal içerikle hasarlanmasını mümkün olduğunca önler (Şekil 3).

##### **4.4.3 Yara Bakımında Yardımcı Yöntemler**

EKF hastalarında somatostatin analogları rutin olarak önerilmez. Debiyi azaltmak için kullanılabilir (102, 103), yara bakımını kolaylaştırmayı amaçlar fakat fistülün spontan kapanma oranı gibi sonlanım noktaları üzerine avantajı yoktur (103, 104). Vakum yardımcı kapama teknikleri, sonrasında tedaviyi daha da komplike hale getirebilecek yeni fistül oluşumlarına yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Fisher tarafından özetlendiğı gibi, bu yeni fistüller artmış mortalite ile ilişkili olabilir (105).



**Şekil 3a ve 3b**

- 3a.** Abdominal duvar defektinde enterokütanöz fistül  
**3b.** Yara bakım cihazı ile yapılan uygun yara bakımı

#### **4.5 Anatomik Değerlendirme**

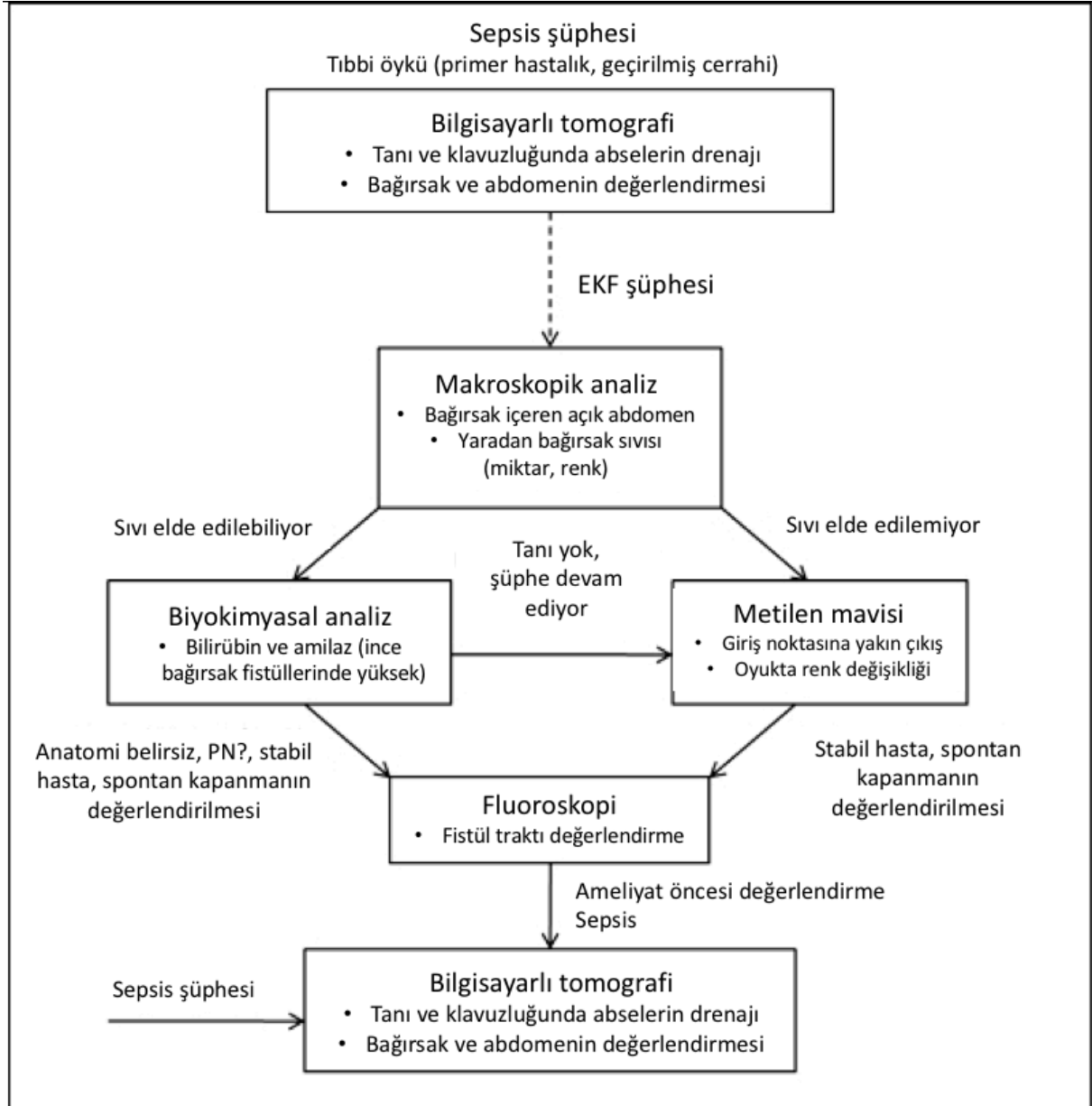
##### **4.5.1 Abdomen ve Akıntının Makroskopik Analizi**

Ayrışmış bir abdominal duvarda fistül içeren bağırsak ile birlikte direk olarak görülebilen EKF'nin makroskopik tanısı büyük problem oluşturmaz (Şekil 4). Düşük viskoziteli ve yeşil-sarımsı bir incebağırsak sıvısı, göreceli yüksek miktarda safra asitleri ve bilirübin nedeniyledir. Kalın bağırsaktan kaynaklanan bir sıvı daha kahverengimsi görünümde, daha kokulu ve daha yüksek viskozitelidir. Aynı zamanda, birkaç istisna dışında kalın bağırsaktan kaynaklanan sıvının debisi 500 mL/gün den azdır (106). Bunun yanı sıra sıvının makroskopik değerlendirmesi, özellikle fistülden sıvı akışının düşük olması ya da fistülün bir abse ya da defonksiyone bağırsak ansı ile ilişkili olduğu durumlarda hep kesin olmayabilir (Şekil 4).

##### **4.5.2 'Metilen Mavisi' Boyası**

İntestinal sıvının makroskopik analizi yeterince bilgi vermezse, metilen mavisi EKF tespitinde yardımcı olabilir (107). Metilen mavisinin oral alımı ya da rektal enema ile uygulanmasının ardından EKF görünür hale gelebilir. Eğer metilen mavisi koyu renkte ve uygulamanın ardından hemen görünür olmuşsa, intestinal defekt büyük bir ihtimalle mavi boyanın veriliş noktasına yakın yerleşimlidir. Bununla birlikte, EKF direk olarak bir abse kavitesine drene oluyor ya da defonksiyone bir ansda lokalize ise yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Metilen mavisinin yüksek bakteri konsantrasyonlarında ( $>10^9$  colony forming units/mL ) renksiz lökometilene indirgenebileceği ve bunun da yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği de akılda bulundurulmalıdır (108). Boyanın veriliş yeri ile fistül arasındaki mesafe uzun olduğu ve EKF'nin kolonda ( $>10^{11}$  colony forming units/mL içeren) yer aldığı durumlarda da yüksek yanlış negatif sonuçlar içerir. Aynı zamanda parenteral nutrisyona bağımlı olan ve/veya enteral açlık durumundaki hastalarda da intestinal bakteriyel aşırı çoğalma kolaylıkla

gelişebilir (109). Metilen mavisi hızla emilir ve eğer fazla miktarlarda verilirse idrarı çok belirgin şekilde olmak üzere seröz sıvıları hafifçe boyar. Fistüle metilen mavisi verildikten saatler sonra sıvı sekresyonları açık maviye dönüşmüşse bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla beraber metilen mavisi uygulaması; kolay, ucuz ve bazı vakalarda çabuk sonuç verebilen ve bazı vakalarda da EKF varlığını hızlıca doğrulayan bir uygulamadır (107).



**Şekil 4:** Fistül anatomisini tespit etmek için akış şeması

#### 4.5.3 Biyokimyasal Analiz

EKF tanısında kullanılabilecek üçüncü metod, yaradan gelen intestinal sıvının biyokimyasal analizini içerir. İntestinal sıvıda bilirubin ve amilaz ölçümü; kolay, ucuz ve hızlı sonuçlanabildiği gibi EKF anatomisi hakkında yukarıda tarif edilen metodlardan daha fazla bilgi verir. Bu metod her ne kadar sık kullanılsa da, ince ve kalın bağırsak fistüllerinin ayırımında bilgi verecek bir kesim değeri konusunda yapılmış çalışma yoktur.

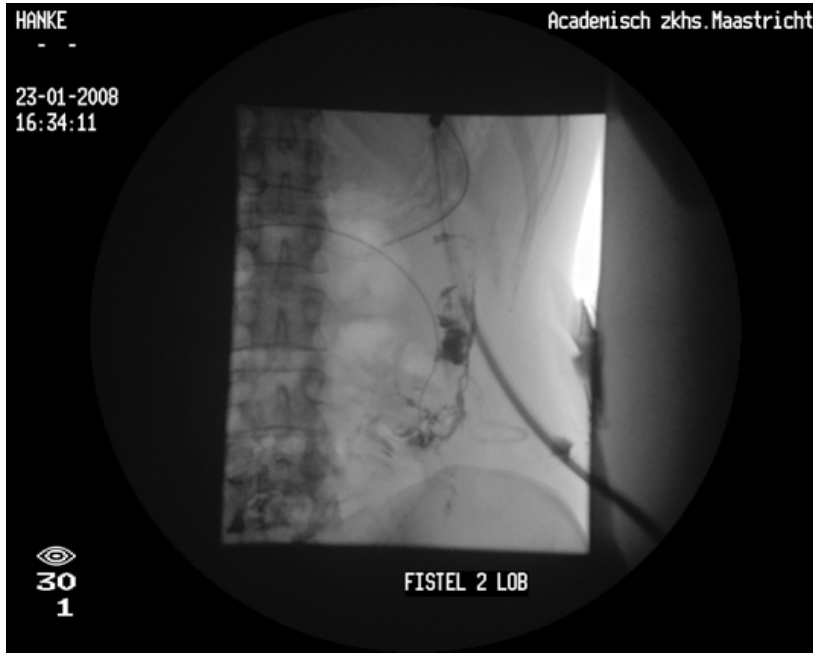
#### 4.5.4 Radyolojik Görüntüleme

Yukarıda söz edilen tanı yöntemleri, tek unkomplike fistüllü bir çok olguda yeterli bilgi sağlayabilir. Spontan kapanma beklendiğinde EKF'nin ve anatomisinin belirlenmesi yeterli olacaktır. Bununla birlikte yukarıda tanımlanan tanı yöntemleri bazen yeterli bilgi sağlayamayabilirler ve özellikle preoperatif dönemde EKF'nin özelliklerini saptamak için radyolojik görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulabilir. Radyolojik görüntüleme EKF'nin sadece tam anatomik kaynağını belirlemekle kalmaz aynı zamanda, EKF'nin izlediği yolu, fistülün proksimal ve distalindeki bağırsağın uzunluğunu ve postoperatif suture iyileşmesini ya da spontan kapanmayı engelleyebilecek bir stenoz veya obstrüksiyon varlığını belirleyebilir. Daha da önemlisi, abseler tespit edilebilir ve sonrasında radyolojik görüntüleme eşliğinde drene edilebilir (25, 110). Bu, invazif cerrahi girişimleri ve buna ilişkin özellikle aktif infeksiyonu olan hastalarda gelişebilecek komplikasyonları önleyebilir (111). Böylelikle sepsis kontrolünde, fistül yönetiminin ilk aşamasına önemli bir katkı sağlar.

Kontrast meddeler fistül traktının görüntülenmesi için kullanılır. Baryum seyreltilmeden kaldığı için, mukozal yüzeyler hakkında ayrıntılı bilgi sağlamak için uygun bir ajandır (112) ancak peritoneal boşluğa kaçarsa kimyasal peritonite neden olabilir (113). Bu nedenle, bunun yerine iyotlu suda-eriyen kontrast maddeler kullanılmalıdır. Bununla birlikte; sulu bir kontrast madde ile inceleme kesin sonuç vermediğinde, bağırsak defekti muhtemelen çok küçüktür ve baryum kontrast uygulaması önerilir (114). Fistül traktının hem oral hem de rektal yoldan kontrast madde infüzyonuyla eş zamanlı doldurulması, fistül anatomisi ve bağırsak anatomisi hakkında en eksiksiz bilgileri sağlar (115). İnce bir kateterin EKF'nin dış ağzından trakta yerleştirilmesini takiben suda çözünen kontrast maddenin kibarca trakt içine verilmesi genellikle traktın tamamen doldurulmasını sağlar. Fistülografi floroskopi ve BT taraması ile ve nadir olgularda ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yapılabilir.

##### 4.5.4.1 Floroskopi

Suda çözünür kontrast madde, iki boyutlu görüntüler aracılığıyla etkin bir takip yapabilmek için, fistülün ciltteki açıklığından enjekte edilir (Şekil 5) (116). Ancak floroskopi, tüm fistül traktı, gastrointestinal kanal (stenoz ve obstrüksiyonlar) ve abdominal abseler hakkında bilgi vermez. Ayrıca floroskopik görüntülemeyi (ve diğer görüntülemeleri) engelleyen dar fistül traktları her zaman kontrast madde ile dolmayabilir. Bu hastalarda ilave BT'ler gerekir.



Şekil 5: EKF'nin floroskopik görüntüsü

Ciltteki dış ağızdan bir kateter yerleştirilir ve kontrast sıvı ile doldurulur. Floroskopik görüntü kontrast sıvı ile dolan bağırsağı gösterir.

#### 4.5.4.2 Bilgisayarlı Tomografi

Bir hasta herhangi bir sepsis ya da kötü klinik gelişme gösterdiğinde BT taraması önerilir. İnce kesitler, diğer bağırsak anslarını doğru şekilde ayıran net üç boyutlu görüntüler sağlar (Şekil 6). İşlemden önce, bağırsak dışındaki koleksiyonları bağırsaklardan ayırt edebilmek için, bağırsakları suda çözünür kontrast madde ile doldurmak gerekir. İşlem sırasında intravenöz kontrast verilmesi, abselerin tanısında yardımcı olur. Özellikle riskli renal fonksiyonları olan hastalarda olmak üzere, kontrast nefropatisini önlemek için öncesinde ve sonrasında hidrasyon gereklidir. Ek olarak BT taraması, direkt ya da baryum enemalı bağırsak incelemesi gibi geleneksel radyolojik incelemelere göre hastaları daha fazla radyasyona maruz bırakır. BT taraması, bir abse tespit edildiğinde, radyoloji eşliğinde drenaja imkan sağlaması ile ek bir avantaj sağlar (110, 117). Radyolojik drenajın tanımlanması, EKF'li hastalarda cerrahi müdahalenin ertelenmesini sağlamış ve bu hastalarda sonuçların kısmen iyileşmesine neden olmuştur (13).



**Şekil 6:** EKF' nin bilgisayarlı tomografik görüntüsü

İnce bağırsaktan köken alan enterokütanöz fistüllü bir kadın hastanın bilgisayarlı tomografik görüntüsü

## 4.6 İzlem ve Yeniden Müdahalenin Zamanlaması

### 4.6.1 Kendiliğinden Kapanma

Kendiliğinde kapanma oranı %20 ile %70 arasında değişir (17, 18, 44, 118). Genellikle mide ve duodenumdan köken alan fistüllerde, diğer bağırsak bölümlerinden köken alanlara göre, daha sık olur (13, 119). İntestinal obstrüksiyon, tam ayrışma, yabancı cisim varlığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir bağırsaktaki fistül, drene edilmemiş sepsis varlığı ve radyasyon enteriti gibi olumsuz anatomik özelliklerin varlığında kendiliğinden kapanma nadiren olur (120, 121). Abdominal duvar defektinde yer alan fistül daha az spontan kapanma eğilimindedir (Tablo 1) (99, 122). Campos ve arkadaşları yaptıkları çok değişkenli bir analizde kendiliğinden kapanma oranını %31 olarak bildirmişler ve biliyer-pankreatik fistülleri de içeren gastrointestinal fistüllerin kendiliğinden kapanmasında, cerrahi dışı nedenlerin, yüksek debinin, başka bir hastaneden transfer edilmiş olmanın ve enfeksiyöz komplikasyonların negatif ve bağımsız etkenler oldukları sonucuna varmışlardır (118). Geçtiğimiz yıllarda yayınlanmış çalışmalarda çok değişkenli analizler sonrasında; yüksek debili fistüllerde, ek hastalık varlığında, jejunal fistüllerde ve açık abdominal duvarda yer alan fistüllerde kendiliğinden kapanma eğiliminin daha az olduğu bulunmuştur (123- 125). Ek olarak nekahat dönemindeki uzama, kendiliğinden kapanma oranını %16'dan %29'a çıkmasını sağlar (126). Crohn hastalarında 54 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, TNF-alfa inhibitörü infliximab'ın kendiliğinden kapanma oranını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (127). Fransa'dan, büyük GETAID grubundan bir rapor, basit Crohn fistüllerinin üçte biri kadarının Infliximab tedavisi ile iyileştiğini göstermiştir. Kompleks fistül, distal stenoz ve intraabdominal sepsis'in hariç tutulmasına dikkat edilmesi önerilmiştir. Crohn hastası olmayan üç hastalık bir raporda da infliximab ile kendiliğinden kapanma bildirilmiştir (128). EAF asla kendiliğinden kapanmazlar.

### 4.6.2 Cerrahinin Zamanlaması

Kendiliğinden kapanma gerçekleşmediği zaman fistülü kapatmak için cerrahi girişim gerekebilir. EKF'lerin büyük çoğunluğu cerrahi kapama gerektirir. Restoratif işlemlere dönmeye önce hasta mutlaka stabil bir sağlık durumunda olmalıdır. Bu tıbbi açıdan olduğu kadar psikolojik açıdan da (daha öznel) düşünülür. Hasta restoratif işleme için zihinsel olarak istekli olmalı ve sonucun başarılı olacağına inanmalıdır. Hasta çevresine ilgili ve eve dönmek için istekli olmalıdır.

İyileşmenin klinik belirtileri; ödem ve negatif sıvı dengesinde azalma ile kas gücünde artıştır. Enfeksiyon parametreleri normale gelmeli ve plazma albümin seviyesi normale ya da normale yakın bir düzeye yükselmelidir (129, 130). Sepsisin azaltılması, uygun şekilde beslendiği takdirde beslenme durumunun iyileştirilmesini sağlar. Parenteral ve kompleks enteral beslenmenin tanımlanmasından önce restoratif işlemler, hastaların suboptimal olarak beslendiği süreyi kısaltmak için, nispeten kısa bir iyileşme döneminden sonra uygulanırdı (5). Parenteral nütrisyon ve enteral yapay nütrisyon uygulamalarının tanımlanmasından bu yana, sepsis uygun şekilde tedavi edilinceye ve hastanın sağlık durumu stabilize edilinceye kadar cerrahi müdahaleyi ertelemek mümkün olmuştur (131).

İnflamatuvar aktivitenin bir ölçüsü olarak düşük albümin seviyesi, olumsuz sonuç ile ilişkilidir ve restoratif işleme başlamadan önce normale getirilmelidir (28, 125, 129, 132, 133). Ancak, prospektif bir çalışmada (126) anlamlı sayıdaki bir hasta grubunda (% 20), albümin seviyelerini söz konusu bu zaman dilimi içerisinde 25 g / L'nin (restoratif işlem için önceden belirlenmiş hedef) üzerine çıkarmanın mümkün olmadığı gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda olgular ya çok hastalardı ve acil cerrahi geçirdiler ya da bir iyileşme döneminden sonra artış eğilimi göstermeyen stabil bir albümin konsantrasyonuna sahiptiler. Buna karşılık çok değişkenli bir analiz, iyileşme süresi uzadığında önemli derecede azalmış nüks riski göstermiştir (126). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, ameliyat için ideal zamanı tahmin etmek mümkün olmuştur. Bu yazarlar, fistül nüksünü azaltmanın yanısıra optimum hasta fizyolojisinin gerçekleşmesi ve cerrahi mortalite ve morbiditeyi azaltmak için 6

ila 12 ay arasında bir zaman aralığı önermektedir (134). Martinez ve arkadaşları, iyileşme süresi ile nüks oranı arasındaki ilişkiyi incelememiş ancak nüks oranının yüksek fistül debisi ve rezeksiyon dışı cerrahi seçenek ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (132). Cerrahi sonucun başarısını olumsuz yönde etkileyen ek değişkenler arasında fistülün jejunumda yerleşmiş olması, çoklu fistül varlığı (28), yüksek debili fistüller (118), ek hastalık (124) ve ileri yaş (133) bulunur.

#### 4.7 Cerrahi Strateji

Günümüzde hastaların% 60 ila 80'i, genellikle bu vakaların% 85 ila 90'ında başarılı olan bir restoratif işleme gereksinim duyarlar (18, 28). Restoratif işlem dikkatli ve sabırla yapılmalıdır. Birlikte çalışan deneyimli cerrahlara, uzun ameliyat süresi ve sıklıkla gereken ameliyat sonrası yoğun bakım imkanlarına sahip özelleşmiş merkezlerden gelen düzenli derlemelere ihtiyaç vardır. İşlem, dikkatli bir adezyolizi ve EKF'nin distalindeki obstrüksiyon/stenozun ortadan kaldırılmasını içerir. Ardından hastalıklı bağırsak kısmını içeren fistül traktı rezekt edilir. Anastomoz sayısı mümkün olduğunca az olmalıdır, bazen iki ya da daha fazla EKF birbirlerinden oldukça uzakta yerleşmişse veya diseksiyon sırasında bağırsak yaralanmaları gelişmişse, daha geniş bir bağırsak kısmının rezeksiyonu gerekebilir. Bu sınırlı sayıda anastomoz olmasını sağlar. Anastomozun yeri tercihen, sağlıklı çevre dokusu ile kaplanacak ve böylece diğer sütürlerden, apselerden ve meshlerden korunacak şekilde olmalıdır. Fasya yaklaştırılmazsa, abdominal kas/fasya tabakaları iki yada üç kat emilebilir vicryl mesh ile kapatılmalıdır.

#### 5. İyileşme

Restoratif işlem sonrasında tam iyileşme, tatmin edici bir yaşam kalitesini yeniden kazanmak için uzun bir rehabilitasyon süreci gerektirir ki bu fiziksel, zihinsel, bilişsel ve immünolojik olarak sağlıklı olmaları gerektiği anlamına gelir. Kronik inflamatuvar durum kaçınılmaz olarak, genellikle ameliyattan önce tam olarak iyileştirilmemiş önemli bir kas kütlesi kaybına yol açar. Restoratif işlemin kendisi, genellikle hastaların sonrasında sadece 6 hafta ile 3 ayda tam olarak iyileşebildikleri katabolik bir duruma neden olan majör bir ameliyattır. Bu nedenle ameliyat sonrası erken dönemde beslenme rehberliği gereklidir ve hastaların kendileri ya da fizyoterapistlerin yardımı ile aktif rehabilitasyona ihtiyaçları vardır. Hastaların az bir kısmı, geriye kalan bağırsağın besinlerin yeterli bir şekilde emilmesini sağlamak için yetersiz olmasından dolayı, evde PN'ye bağımlı hale gelir. Bu hastalar ömür boyu rehberlik ve özel desteğe ihtiyaç duyarlar.

Mortalite son on yılda%40'dan %10-20'ye düşmüştür (1-3). Son çalışmalar, toplam mortalitenin %10-20 oranında sabitlendiğini göstermektedir (123, 124, 126). Ancak, postoperatif mortalite oranının azaldığı görülmektedir (135, 136). Bu durum ameliyat için uygun, daha iyi preoperatif hasta seçimine bağlanabilir. Bununla birlikte sabit kalan mortalite oranı göz önüne alındığında, belirli bir hasta alt grubunun önemli ölçüde hasta olduğu ve cerrahi girişiminden bağımsız olarak hastalığa yeniliyor olduğu anlamına gelebilir.

EKF'li hastalarda uzun süreli sağlıkla ilişkili kalitenin tatmin edici olduğu görülmüştür (137). Ortalama olarak hastalar çok fazla engel olmadan günlük aktivitelerini yapabiliyorlardı. Bununla birlikte yaşam kalitesi, YBÜ'ye başvuran hastalarınki ile eşit görünüyor.

#### 6. Özet

EKF'li hastalar, tedavilerini zorlaştıran yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Antimikrobiyal tedavi, parenteral nütrisyon ve abselerin BT eşliğinde drenajı bu hastaların tedavisinde önemli bir tıbbi gelişme olmuştur. Tedavi multidisipliner bir ekip tarafından kılavuzlara göre yapılmalıdır. Birkaç grup; sepsis kontrolü, nütrisyonel durumun iyileştirilmesi, yara bakımı, EKF anatomisinin belirlenmesi, cerrahinin zamanlaması ve cerrahi strateji etrafında dönen, klavuzun (SOWATS klavuzu) temel odak noktalarını tanımlamışlardır. Fistül gelişen hastalarda hastalığın ciddiyeti, tedavilerinin karmaşıklığı ve

nadir görülmeleri; morbidite-mortaliteyi en aza indirmek ve sonuçları iyileştirmek için bu hastaların tedavilerinin, yeterince hastanın tedavi edildiği ve dolayısıyla yeterli deneyim ve uzmanlığa sahip merkezlerde (genellikle Bağırsak yetersizliği birimleri olarak adlandırılır) yapılmasını gerektirir.

## 7. Kaynaklar

1. Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas. *World J Surg* 1999;**23**(6):570-6.
2. Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, Connor JT, Remzi FH, Fazio VW. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg* 2004;**240**(5):825-31.
3. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 1979;**190**(2):189-202.
4. Edmunds LH, Jr., Williams GM, Welch CE. External fistulas arising from the gastro-intestinal tract. *Ann Surg* 1960; **152**:445-71.
5. Chapman R, Foran R, Dunphy JE. Management of Intestinal Fistulas. *Am J Surg* 1964;**108**:157-64.
6. Scott NA, Leinhardt DJ, O'Hanrahan T, Finnegan S, Shaffer JL, Irving MH. Spectrum of intestinal failure in a specialised unit. *Lancet* 1991;**337**(8739):471-3.
7. Chintapatla S, Scott NA. Intestinal failure in complex gastrointestinal fistulae. *Nutrition* 2002;**18**(11-12):991-6.
8. Wainstein DE, Fernandez E, Gonzalez D, Chara O, Berkowski D. Treatment of High-output Enterocutaneous Fistulas with a Vacuum-compaction Device. A Ten-year Experience. *World J Surg* 2008.
9. European Commission. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. <http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2000&serie=L&textfield2=18&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en> (Accessed March, 2010).
10. Carlson GL. Surgical management of intestinal failure. *Proc Nutr Soc* 2003;**62**(3):711-8.
11. Schuberth O, Wretling A. Intravenous fat emulsions, phosphatides and emulsifying agents. Clinical and experimental studies. *cta Chir Scand* 1961;**supp 278**(1).
12. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;**64**(1):134-42.
13. Rinsema W. Thesis: Gastro-intestinal Fistulas, Management and Results of treatment: Maastricht University, 1992.
14. Nightingale JM. The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity. *Proc Nutr Soc* 2003;**62**(3):703-10.
15. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;**24**(1):19-31.
16. McIntyre PB, Ritchie JK, Hawley PR, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Management of enterocutaneous fistulas: a review of 132 cases. *Br J Surg* 1984;**71**(4):293-6.
17. Li J, Ren J, Zhu W, Yin L, Han J. Management of enterocutaneous fistulas: 30-year clinical experience. *Chin Med J (Engl)* 2003;**116**(2):171-5.
18. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;**91**(12):1646-51.
19. Rinsema W, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Reinfusion of secretions from high-output proximal stomas or fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1988;**167**(5):372-6.
20. Klek et al .ESPEN endorsed recommendation. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).
21. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2006;**93**(9) :1045-55.
22. Rinsema W, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, van der Linden CJ, Soeters PB. Primary conservative management of external small-bowel fistulas. Changing composition of fistula series? *Acta Chir Scand* 1990;**156**(6-7):457-62.
23. Schein M, Decker GA. Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg* 1991;**161**(4):435-8.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;**31**(4):1250-6.
25. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC, Birkett DH, Nabseth DC. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five-year experience. *N Engl J Med* 1981;**305**(12):653-7.
26. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *Jama* 2007;**298**(8):865-72.
27. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008;**27**(5):706-16.
28. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic Management of Postoperative Enterocutaneous Fistulas: Factors Related to Outcomes. *World J Surg* 2007.
29. Schirmer CC, Gurski RR, Gugel FL, Lazzaron AR, Brentano L, Kruehl CD. Alternative surgical treatment for complex enterocutaneous fistula. *Int Surg* 1999;**84**(1):29-34.
30. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;**22**(3):321-36.



31. Elia M. Screening for Malnutrition: A Multidisciplinary Responsibility. Development and Use of the Malnutrition Universal Screening Tool ('MUST') for Adults. Redditch: BAPEN. 2003.
32. Pham NV, Cox-Reijven PL, Greve JW, Soeters PB. Application of subjective global assessment as a screening tool for malnutrition in surgical patients in Vietnam. *Clin Nutr* 2006;**25**(1):102-8.
33. Luyer MD, Buurman WA, Hadfoune M, et al. Pretreatment with high-fat enteral nutrition reduces endotoxin and tumor necrosis factor-alpha and preserves gut barrier function early after hemorrhagic shock. *Shock* 2004;**21**(1):65-71.
34. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;**104**(1):286-301.
35. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;**25**(2):157-61.
36. Luyer MD, Jacobs JA, Vreugdenhil AC, et al. Enteral administration of high-fat nutrition before and directly after hemorrhagic shock reduces endotoxemia and bacterial translocation. *Ann Surg* 2004;**239**(2):257-64.
37. Ovayolu N, Torun S, Ucan O, et al. Review of data of the patients receiving total parenteral nutrition at the intensive care unit of a university hospital. *J Natl Med Assoc* 2006;**98**(12):1958-62.
38. Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995;**90**(2):190-200.
39. Soeters PB, Luyer MD, Greve JW, Buurman WA. The significance of bowel permeability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;**10**(5):632-8.
40. Schein M. What's new in postoperative enterocutaneous fistulas? *World J Surg* 2008;**32**(3):336-8.
41. Teubner A, Morrison K, Ravishankar HR, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Fistuloclysis can successfully replace areteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;**91**(5):625-31.
42. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. Picot D, Layec S, Dussaux L, Trivin F, Thibault R. *Clin Nutr*. 2017 Apr;**36**(2):593-600.
43. Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E. Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg* 1983;**7**(4):481-8.
44. MacFadyen BV, Jr., Dudrick SJ, Ruberg RL. Management of gastrointestinal fistulas with parenteral hyperalimentation. *Surgery* 1973;**74**(1):100-5.
45. Aguirre A, Fischer JE, Welch CE. The role of surgery and hyperalimentation in therapy of gastrointestinal-cutaneous fistulae. *Ann Surg* 1974;**180**(4):393-401.
46. Grau T, Bonet A, Rubio M, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007;**11**(1):R10.
47. Llop J, Sabin P, Garau M, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr* 2003;**22**(6):577-83.
48. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;**346**(16):1221-31.
49. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; **35**(3):700-6.
50. Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*; **97**(6):804-9.
51. Linseisen J, Hoffmann J, Lienhard S, Jauch KW, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an omega-3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with alpha-tocopherol. *Clin Nutr* 2000;**19**(3):177-84.
52. Cano NJ, Saingra Y, Dupuy AM, et al. Intradialytic parenteral nutrition: comparison of olive oil versus soybean oil-based lipid emulsions. *Br J Nutr* 2006;**95**(1):152-9.
53. Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;**37**(2):161-7.
54. Goulet O, de Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999;**70**(3):338-45.
55. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition* 2008;**24**(11-12):1057-64.
56. Badia-Tahull MB, Llop-Talaveron JM, Leiva-Badosa E, et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. *Br J Nutr*; **104**(5):737-41.
57. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Rohm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol* 2009;**26**(12): 1076-82.
58. Garcia-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; **94**(2):221-30.
59. Bellantone R, Bossola M, Carriero C, et al. Structured versus long-chain triglycerides: a safety, tolerance, and efficacy randomized study in colorectal surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;**23**(3):123-7.
60. Rubin M, Moser A, Vaserberg N, et al. Structured triacylglycerol emulsion, containing both medium- and long-chain fatty acids, in long-term home parenteral nutrition: a double-blind randomized cross-over study. *Nutrition* 2000;**16**(2):95-100.

61. Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K. Structured triglycerides were well tolerated and induced increased whole body fat oxidation compared with long-chain triglycerides in postoperative patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;**19**(5):381-6.
62. Nordenstrom J, Thorne A, Olivecrona T. Metabolic effects of infusion of a structured-triglyceride emulsion in healthy subjects. *Nutrition* 1995;**11**(3):269-74.
63. Chambrier C, Guiraud M, Gibault JP, Labrosse H, Bouletreau P. Medium- and long-chain triacylglycerols in postoperative patients: structured lipids versus a physical mixture. *Nutrition* 1999;**4**(4):274-7.
64. Mertes N, Grimm H, Furst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab* 2006;**50**(3):253-9.
65. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)--a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab* 2004;**48**(4):263-8.
66. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;**28**(3):142-8.
67. Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006;**45**(1):55-60.
68. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and Efficacy of a Lipid Emulsion Containing a Mixture of Soybean Oil, Medium-chain Triglycerides, Olive Oil, and Fish Oil: A Randomised, Double-blind Clinical Trial in Premature Infants Requiring Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.
69. Puiggros C, Sanchez J, Chacon P, et al. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;**33**(5):501-12.
70. Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K. Structured triglycerides to postoperative patients: a safety and tolerance study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;**17**(2):153-7.
71. Grover Z, Tubman R, McGuire W. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD005947.
72. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006;**12**(46):7537-41.
73. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;**27**(12):2799-805.
74. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *Jama* 2001;**286**(8):944-53.
75. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;**132**(7):525-32.
76. Lloyd DA, Zabron AA, Gabe SM. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: prevalence and predisposing factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**(7):552-60.
77. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005;**40**(5):755-62.
78. Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;**12**(3):265-72.
79. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; **284**(5418):1362-5.
80. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999;**284**(5418):1365-8.
81. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;**89**(1):147-91.
82. Endo M, Masaki T, Seike M, Yoshimatsu H. TNF-alpha induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;**232**(5):614-21.
83. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004;**113**(10):1408-18.
84. Matsukuma KE, Bennett MK, Huang J, Wang L, Gil G, Osborne TF. Coordinated control of bile acids and lipogenesis through FXR-dependent regulation of fatty acid synthase. *J Lipid Res* 2006;**47**(12):2754-61.
85. Volynets V, Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Bischoff SC, Bergheim I. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J Lipid Res* 2010.
86. Shen LL, Liu H, Peng J, et al. Effects of farnesoid X receptor on the expression of the fatty acid synthetase and hepatic lipase. *Mol Biol Rep* 2010.
87. Herrema H, Meissner M, van Dijk TH, et al. Bile salt sequestration induces hepatic de novo lipogenesis through farnesoid X receptor- and liver X receptor alpha-controlled metabolic pathways in mice. *Hepatology* 2010;**51**(3):806-16.
88. Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res*; **51**(4):771-84.
89. Kong B, Luyendyk JP, Tawfik O, Guo GL. Farnesoid X receptor deficiency induces nonalcoholic steatohepatitis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice fed a high-fat diet. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;**328**(1):116-22.

90. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**(10):3920-5.
91. Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J Immunol* 2009;**183**(10):6251-61.
92. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007;**28**(4):384-93.
93. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005;**24**(1):16-31.
94. Kim MS, Shigenaga J, Moser A, Feingold K, Grunfeld C. Repression of farnesoid X receptor during the acute phase response. *J Biol Chem* 2003;**278**(11):8988-95.
95. Markovic O, O'Reilly G, Fussell HM, et al. Role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes in the relationship between serum lipids and inflammatory parameters, and the lipid-lowering effect of fish oil in healthy males. *Clin Nutr* 2004; **23**(5):1084-95.
96. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; **76**(5):1009-18.
97. Dearlove JL. Skin care management of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996;**76**(5): 1095-109.
98. Irving M, Beadle C. External intestinal fistulas: nursing care and surgical procedures. *Clin Gastroenterol* 1982; **11**(2):327-36.
99. Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. Management of postoperative enterocutaneous fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg* 1982;**69**(3):147-50.
100. Conter RL, Roof L, Roslyn JJ. Delayed reconstructive surgery for complex enterocutaneous fistulae. *Am Surg* 1988;**54**(10):589-93.
101. 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):676-9.
102. di Costanzo J, Cano N, Martin J, et al. Treatment of external gastrointestinal fistulas by a combination of total parenteral nutrition and somatostatin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;**11**(5):465-70.
103. Gayral F, Campion JP, Regimbeau JM, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg* 2009;**250**(6):872-7.
104. Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 1995;**82**(5):638-41.
105. Fischer JE. A cautionary note: the use of vacuum-assisted closure systems in the treatment of gastrointestinal cutaneous fistula may be associated with higher mortality from subsequent fistula development. *Am J Surg* 2008;**196**(1):1-2.
106. Thomas HA. Radiologic investigation and treatment of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; **76**(5):1081-94.
107. Falconi M, Sartori N, Caldiron E, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. Management of digestive tract fistulas. A review. *Digestion* 1999;**60 Suppl 3**:51-8.
108. Probst RL, Reinecke F, Geginat G. Methylene blue in the evaluation of gastrointestinal tract integrity: potential limitations. *Eur Surg Res* 2005;**37**(4):246-9.
109. Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007;**66**(4):530-8.
110. Johnson WC, Gerzof SG, Robbins AH, Nabseth DC. Treatment of abdominal abscesses: comparative evaluation of operative drainage versus percutaneous catheter drainage guided by computed tomography or ultrasound. *Ann Surg* 1981;**194**(4):510-20.
111. Montgomery RS, Wilson SE. Intraabdominal abscesses: image-guided diagnosis and therapy. *Clin Infect Dis* 1996; **23**(1):28-36.
112. Ott DJ, Gelfand DW. Gastrointestinal contrast agents. Indications, uses, and risks. *Jama* 1983;**249**(17):2380-4.
113. Deveaux PG, McCafferty MH. Planned delayed operation for barium extravasation into the peritoneal cavity. *Int J Colorectal Dis* 2006;**21**(4):392-4.
114. Foley MJ, Ghahremani GG, Rogers LF. Reappraisal of contrast media used to detect upper gastrointestinal perforations: comparison of ionic water-soluble media with barium sulfate. *Radiology* 1982;**144**(2):231-7.
115. Pickhardt PJ, Bhalla S, Balfe DM. Acquired gastrointestinal fistulas: classification, etiologies, and imaging evaluation. *Radiology* 2002;**224**(1):9-23.
116. Alexander ES, Weinberg S, Clark RA, Belkin RD. Fistulas and sinus tracts: radiographic evaluation, management, and outcome. *Gastrointest Radiol* 1982;**7**(2):135-40.
117. Papanicolaou N, Mueller PR, Ferrucci JT, Jr., et al. Abscess-fistula association: radiologic recognition and percutaneous management. *AJR Am J Roentgenol* 1984;**143**(4):811-5.
118. Campos AC, Andrade DF, Campos GM, Matias JE, Coelho JC. A multivariate model to determine prognostic factors in gastrointestinal fistulas. *J Am Coll Surg* 1999;**188**(5):483-90.
119. Reber HA, Roberts C, Way LW, Dunphy JE. Management of external gastrointestinal fistulas. *Ann Surg* 1978; **188**(4):460-7.
120. Halasz NA. Changing patterns in the management of small bowel fistulas. *Am J Surg* 1978;**136**(1):61-5.
121. Coutsoftides T, Fazio VW. Small intestine cutaneous fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1979;**149**(3):333-6.
122. Schein M, Decker GA. Gastrointestinal fistulas associated with large abdominal wall defects: experience with 43 patients. *Br J Surg* 1990;**77**(1):97-100.

123. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic Management of Postoperative Enterocutaneous Fistulas: Factors Related to Outcomes. *World J Surg* 2008;**32**(3):436-43.
124. Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**28**(9):1111-21.
125. Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment Strategies in 135 Consecutive Patients with Enterocutaneous Fistulas. *World J Surg* 2008;**32**(3):445-453.
126. Visschers RG, van Gemert WG, Winkens B, Soeters PB, Olde Damink SWM. Guided treatment improves outcome of patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2012. Epub 6 June.
127. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;**350**(9):876-85.
128. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Alex M, et al. Long-term outcome of Enterocutaneous Fistula in Patients with Crohn's Disease treated with Anti-TNF therapy. A Cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:1443-1444.
129. Altomare DF, Serio G, Pannarale OC, et al. Prediction of mortality by logistic regression analysis in patients with postoperative enterocutaneous fistulae. *Br J Surg* 1990;**77**(4):450-3.
130. Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, Stone HH. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg* 1993;**128**(2):193-8; discussion 198-9.
131. HIMAL HS, Allard JR, Nadeau JE, Freeman JB, Maclean LD. The importance of adequate nutrition in closure of small intestinal fistulas. *Br J Surg* 1974;**61**(9):724-6.
132. Lu CY, Wu DC, Wu IC, et al. Serum albumin level in the management of postoperative enteric fistula for gastrointestinal cancer patients. *J Invest Surg* 2008;**21**(1):25-32.
133. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Ballinas-Oseguera G, Mendez JD, Juarez-Oropeza MA, Roman-Ramos R. Factors predictive of recurrence and mortality after surgical repair of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2012;**16**(1):156-63; discussion 163-4.
134. de Fries F, Atema J, van Ruler, Vaizey CJ, Serlie MJ & Boermeester MA. A Systematic review and Meta-analysis of timing and outcome of Intestinal failure surgery in patients with Enteric Fistula. *World J Surg*. 2018;**42** (3):695-706.
135. Connolly PT, Teubner A, Lees NP, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg* 2008;**247**(3):440-4.
136. Datta V, Engledow A, Chan S, Forbes A, Cohen CR, Windsor A. The management of enterocutaneous fistula in a regional unit in the United Kingdom: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2010;**53**(2):192-9.
137. Visschers RG, Olde Damink SW, van Bekkum M, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Health-related quality of life in patients treated for enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2008;**95**(10):1280-1286.