

Influencia de la octreótida en la anastomosis tras obstrucción cólica experimental

Antonio Vázquez-Prado^a, Pedro Alejandro Blázquez-Márquez^b, José Luis González^c, Enrique Artigues-Sánchez de Rojas^a, Francisco Villalba-Ferrer^d y Ramón Trullenque^a

^aDepartamento de Cirugía. Universidad de Valencia. Valencia. Servicio de Cirugía. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ^bServicio de Urgencias. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. ^dServicio de Cirugía. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

Resumen

Introducción. Se valora el efecto de la octreótida sobre la oclusión experimental del colon y posterior anastomosis.

Material y método. Se realiza una oclusión de colon en dos grupos de ratas Wistar, a uno de los cuales se le administra octreótida. A las 48 h se relaparotomizó a los animales, se valoraron el grado de oclusión y el contenido intestinal y se resecó un fragmento intestinal para estudio histológico, confeccionando una anastomosis término-terminal. A los 7 días se reintervino a los animales y se valoraron las complicaciones, determinando la presión de rotura de la anastomosis, la cantidad de colágeno que contiene y su histología.

Resultados. El grupo tratado con octreótida presentó un mayor radio intestinal y peso de las heces en el asa ocluida, así como de la presión de rotura y tensión parietal de rotura, con diferencias estadísticamente significativas. La presencia de dehiscencia, fuga y complicaciones fue similar en ambos grupos. El valor de hidroxiprolina fue mayor en el grupo tratado, sin valor estadísticamente significativo. La ausencia de isquemia en el asa ocluida fue mayor en el grupo tratado y este valor predice una mayor tensión parietal de rotura de la posterior cicatriz anastomótica.

Conclusiones. El tratamiento con octreótida de la oclusión cólica experimental mejora la pared intestinal que va a ser sometida a una anastomosis.

Palabras clave: Oclusión intestinal. Octreótida. Anastomosis cólica. Presión de rotura. Tensión parietal de rotura. Hidroxiprolina. Colágeno. Cicatrización.

Correspondencia: Dr. A. Vázquez-Prado.
Palleter 7-12. 46008. Valencia. España.
Correo electrónico: avprado23@ono.com

Manuscrito recibido el 13-4-2003 y aceptado el 14-5-2003.

INFLUENCE OF OCTREOTIDE IN ANASTOMOSIS AFTER EXPERIMENTAL COLONIC OBSTRUCTION

Introduction. We evaluated the effect of octreotide on experimental colonic occlusion and subsequent anastomosis.

Methods. Colonic occlusion was induced in two groups of Wistar rats. One group was administered octreotide. At 48 hours, the animals underwent relaparotomy. The degree of occlusion and intestinal contents were evaluated and an intestinal fragment was resected for histological study. Termo-terminal anastomosis was performed. At 7 days, the animals again underwent surgery to evaluate complications and to determine the bursting strength of the anastomosis, collagen content, and histology.

Results. The octreotide-treated group presented greater intestinal radius and fecal load in the occluded loop, as well as greater bursting pressure and bursting wall tension and these differences were statistically significant. Dehiscence, leakage, and complications were similar in both groups. Hydroxyproline value was higher in the treated group but this difference was not statistically significant. The absence of ischemia in the occluded loop was greater in the treated group and this value predicts greater bursting wall tension of the subsequent anastomotic scar.

Conclusions. Octreotide treatment in experimental colonic occlusion improves the intestinal wall before anastomosis.

Key words: Intestinal occlusion. Octreotide. Colonic anastomosis. Bursting pressure. Bursting wall tension. Hydroxyproline. Collagen. Healing.

Introducción

La dehiscencia anastomótica es una complicación de la cirugía del colon frecuente y temida, con una incidencia que oscila entre el 1,2 y el 10%¹⁻³, y una elevada morbilidad global, que ronda en la actualidad entre el 2 y el 20%⁴⁻⁶ y que es mucho más alta cuando la cirugía se realiza de urgencia⁷.

Estudios realizados en ratas sobre el metabolismo del colágeno en el colon obstruido demuestran que existe una caída de su concentración y contenido en la pared del intestino⁸, y la distensión del asa obstruida⁹ es el factor primordial que predispone a la dehiscencia anastomótica.

La somatostatina y su derivado, la octreótida, tienen una acción inhibitoria de las funciones gastrointestinales endocrinas, secretoras y motoras¹⁰, lo cual hace que modifiquen la cascada fisiopatológica desencadenada por la obstrucción intestinal¹¹.

Presentamos un estudio experimental sobre la influencia de la octreótida en la oclusión de colon y su posterior anastomosis.

Material y método

Siguiendo la normativa de la Comunidad Europea sobre investigación animal, hemos utilizado dos grupos de ratas Wistar (20 animales en cada uno), administrando octreótida (10 mg/kg/día) por vía subcutánea a uno de ellos. Al otro, se le administró el mismo volumen de suero salino.

El primer día, tras anestesiar a la rata, efectuamos una laparotomía y realizamos una obstrucción del colon por encima de la reflexión peritoneal, con una ligadura simple. Se inició el tratamiento con octreótida al grupo correspondiente.

Tras 48 h de oclusión, se relaparotomizó la rata, comprobando la existencia de complicaciones locales. Se extrajo el contenido intestinal, localizado entre el ciego y la oclusión, para la valoración del peso y electrolítos. Se midió el diámetro del colon ocluido, y se resecó un segmento del mismo para su estudio histológico. Se realizó anastomosis término-terminal colo-cólica entrecortada con 6 puntos de material reabsorbible de 4 ceros.

A los 7 días se reintervino y se resecó el segmento de colon que contenía la anastomosis, y se valoró la existencia de complicaciones locales: presencia de adherencias (si se localizan en la anastomosis o por fuera de ella), obstrucción, dehiscencia, absceso y peritonitis. Se midieron la presión de rotura (PR) y tensión parietal de rotura (TPR), y se estudiaron la histología de la cicatriz y su contenido en hidroxiprolina.

Al realizar la explosión del fragmento de intestino que contenía la anastomosis, éste podía romperse por la anastomosis o por fuera de ella. Existen tres tipos de salida de contenido intestinal por la anastomosis: la dehiscencia, la fuga y la rotura. Fuera de la anastomosis puede romperse por el segmento proximal o por el distal.

Para medir la PR, el fragmento de colon que contenía la anastomosis se interpuso entre dos catéteres, uno de los cuales estaba conectado a una bomba de infusión continua que perfundía suero fisiológico y el otro a un transductor de presión.

El estudio histológico del grado de cicatrización de la anastomosis se realizó utilizando los parámetros semicuantitativos estandarizados por Houdart et al¹² y Hutschenreiter et al¹³.

En el asa ocluida se valoró el grado de isquemia. En la anastomosis se valoraron el grado de reepitelización mucosa, el granuloma inflamatorio y el tejido de granulación (presencia de células inflamatorias, neovasos, fibroblastos y fibrosis) y la capa muscular (presencia de necrosis isquémica, continuidad e infiltrado inflamatorio). Por último, se valoró el material de sutura (presencia de células polinucleares en la anastomosis, linfocitos, histiocitos y células gigantes).

El estudio de hidroxiprolina se realizó según el método de Woessner¹⁴, consistente en un hidrolizado del fragmento del colon que contenía la anastomosis, y espectrometría de la solución resultante.

Para la valoración de los resultados se utilizó el programa SPSS para Windows. Realizamos un análisis comparativo entre los 2 grupos y un análisis multivariante tomando la TPR e hidroxiprolina como variables dependientes. Utilizamos el modelo de regresión lineal múltiple, método *backward*, que selecciona las variables cuya significación es $p > 0,1$ y las excluye del test, y también el método *stepwise*, más estricto que el *backward* ya que sólo incluye las variables con una $p < 0,05$.

Resultados

El tamaño del radio intestinal y el peso de las heces fueron mayores en el grupo con tratamiento con octreótida, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$ y $0,026$, respectivamente).

Los valores de sodio obtenidos en nuestro estudio no son estimables, puesto que cifras por debajo de 20 mmol/l no son detectables por el aparato analizador, y todas las muestras obtenidas estaban por debajo de ese límite. Los valores de potasio en el contenido intestinal no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,541$).

Los valores medios de PR y TPR fueron mayores para el grupo al que se le administró octreótida, con diferencia estadísticamente significativa (tabla 1).

TABLA 1. Valores descriptivos de la presión de rotura (PR), tensión parietal de rotura (TPR) e hidroxiprolina (OH-prolina) en los dos grupos de animales estudiados

t de Student	PR (mmHg)				TPR (dinas/cm)				OH-prolina (ng/mg)			
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 1		Grupo 2	
Media	176,51		231,53		81151,19		109451,88		1,102		0,119	
Error estándar	15,30		11,53		7999,33		7433,29		0,011		0,009	
Significación	$p = 0,007$				$p = 0,014$				$p = 0,229$			

Grupo 1: grupo sin tratamiento; grupo 2: grupo con tratamiento.

TABLA 2. Complicaciones y adherencias en la anastomosis

	Complicaciones								Adherencias											
	Obstrucción				Absceso				Peritonitis				Total		Anastomosis		Extraanastomosis		Extra y anastomosis	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Grupo sin tratamiento	1	19	4	16	1	19	9	11	20	0	16	4	16	11	16	4	16	4	16	4
Grupo con tratamiento	0	20	2	18	0	20	4	16	17	3	9	11	9	11	6	14	6	14	16	14
Significación	$p = NS$		$p = NS$		$p = NS$		$p = 0,095$		$p = NS$		$p = 0,024$		$p = 0,0017$							

El número de dehiscencias (2) y de fugas (3), fue mayor en el grupo sin tratamiento, ya que en el grupo tratado no hubo dehiscencia y sólo 2 fugas, sin que estas diferencias sean significativas estadísticamente ($p = 0,547$). El número de estallidos por fuera de la anastomosis fue mayor en el grupo que recibió tratamiento (17 casos frente a 13 en el grupo sin tratamiento) y la rotura tuvo lugar predominantemente en el segmento proximal a la misma. Estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística ($p = 0,1492$).

El estudio de la presencia de complicaciones fue mayor en el grupo sin tratamiento, sin que las diferencias alcanzaran valor con significación estadística (tabla 2). Sólo habían diferencias estadísticamente significativas en el número de complicaciones si se agrupan en si las hubo o no ($p = 0,095$).

Las adherencias en la anastomosis fueron similares en ambos grupos ($p = 0,231$) mientras que las extraanastomóticas fueron más numerosas en el grupo sin tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,024$). Al agruparlas en su totalidad (anastomóticas y extraanastomóticas), también existían diferencias significativas, con menor número en los animales que recibieron tratamiento ($p = 0,0017$).

La presencia de adherencias en la anastomosis fue más numerosa en el grupo sin tratamiento, sin significación estadística. Sí existían diferencias significativas en el estudio de las adherencias extraanastomóticas: los animales que recibieron tratamiento tenían menos. Considerando la existencia o no de adherencias en conjunto, independientemente de su localización, observamos diferencias significativas entre ambos grupos, con menor número de adherencias en los animales que recibieron tratamiento (tabla 2).

Los resultados obtenidos en el estudio de la hidroxiprolina muestran que su valor fue mayor en el grupo al que se le administró octreótida, sin que esta diferencia alcanzase valor estadísticamente significativo (tabla 1).

El estudio histológico del asa ocluida mostró que la presencia de isquemia fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas ($p = 1$). En ningún caso hubo necrosis ni microperforación.

En la anastomosis, el estudio histológico no mostró diferencias entre ambos grupos en el grado de reepitelización de la mucosa ($p = 0,297$). Sí que había evidencia en el granuloma inflamatorio, mayor presencia de celularidad, neovascularización, fibroblastos y fibrosis en los animales tratados, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,056, 0,294, 0,47$ y $0,095$, respectivamente) (tabla 3).

Al estudiar la capa muscular, la presencia de necrosis isquémica no mostró diferencias significativas ($p = 0,49$); sin embargo, sí hubo mayor ausencia de la continuidad muscular en la anastomosis de los animales que recibieron tratamiento, con valor estadísticamente significativo ($p = 0,0435$), aunque la escasa cifra de valores esperados podría cuestionar el resultado. Ambos grupos presentaron una cantidad de infiltrado inflamatorio similar ($p = 0,18$) (tabla 4).

Existe un número similar de células polinucleares en la cicatriz de la anastomosis de ambos grupos ($p = 0,496$), mientras que el número de linfocitos e histiocitos fue mayor en el grupo tratado, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,008$ y $0,012$, respectivamente). También hubo una mayor presencia de células gigantes en el grupo con tratamiento, sin que alcancase significación estadística ($p = 0,095$) (tabla 5).

Con el análisis de regresión multivariante, método *backward*, al utilizar la variable dependiente hidroxiprolina, obtenemos que las variables incluidas en el test son la cantidad de linfocitos y de histiocitos en la histología de la anastomosis. La presencia de linfocitos en la anastomosis predice un aumento de la hidroxiprolina, y la presencia de histiocitos en cantidad abundante predice una reducción de la hidroxiprolina.

TABLA 3. Resultados del estudio histológico de la cicatriz de la anastomosis. Valores obtenidos en la reepitelización mucosa y en el granuloma inflamatorio

Mucosa				Granuloma inflamatorio					
Epitelización		Células inflamatorias		Neovasos		Fibroblastos		Fibrosis	
Incompleta	Completa	Escaso	Intenso	Escaso	Intenso	Escaso	Intenso	No	Sí
G1	16	4	15	5	7	13	14	6	11
G2	19	1	9	11	4	16	16	4	16

G1: grupo sin tratamiento; G2: grupo con tratamiento.

TABLA 4. Resultado del estudio histológico de la cicatriz de la anastomosis. Valores de la capa muscular

Capa muscular					
Necrosis isquémica			Continuidad muscular		Infiltrado inflamatorio
Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia
G1	18	2	13	7	5
G2	20	0	19	1	15

G1: grupo sin tratamiento; G2: grupo con tratamiento.

TABLA 5. Resultados del estudio histológico de la cicatriz de la anastomosis

	Polinucleares		Linfocitos		Histiocitos		Células gigantes	
	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia
G1	13	7	7	13	13	7	16	4
G2	15	5	0	20	5	15	11	9

G1: grupo sin tratamiento; G2: grupo con tratamiento; NS: no significativo.

Cuando utilizamos la variable dependiente TPR el test incluye las variables PR, grado de isquemia del intestino ocluido, infiltrado inflamatorio y fibroblastos de la anastomosis. Estas variables pueden explicar el 91,3% de la variabilidad de la TPR.

Los resultados muestran que un aumento de la PR implica un aumento de la TPR, que la ausencia de isquemia en la obstrucción implica un aumento de la TPR, que la presencia de infiltrado inflamatorio predice una disminución de la TPR y que la aparición intensa de fibroblastos en la anastomosis predice un aumento de la TPR.

Con el método *stepwise* no se ha hallado correlación de ningún tipo con la variable dependiente hidroxiprolina y solamente hemos obtenido correlación para la variable dependiente TPR. Las variables incluidas por el test son la PR y el grado de isquemia en la histología del intestino obstruido. Obtenemos que ambas variables son capaces de explicar el 89,6% de la variabilidad de la TPR. En ambas variables existe un coeficiente positivo, de modo que el hecho de no presentar isquemia en el intestino ocluido predice un aumento de la TPR y que el incremento en la PR implica un aumento de la TPR.

Discusión

La existencia de una obstrucción intestinal tiene como consecuencia una distensión del asa preestenótica. La valoración de dicha distensión se realiza mediante la medición del radio del asa¹⁵. En nuestro estudio hemos apreciado diferencias significativas entre los dos grupos a estudio, con menor incremento en el grupo tratado debido al menor acúmulo de material fecal por delante de la obstrucción, lo que parece confirmar el efecto inhibidor de la octreótida sobre la secreción intestinal¹⁶.

En los trabajos revisados, los valores de sodio suelen verse afectados; en los animales que no reciben tratamiento con octreótida se observa un aumento de su secreción y una pérdida de líquido. Hemos apreciado el efecto de pérdida de líquidos, pero no hemos podido calcular los valores de sodio, ya que todos han sido inferiores al mínimo detectable por el analizador. Los valores de potasio no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

La medición de la PR y TPR se considera como el test más objetivo para valorar la fuerza de una anastomosis. Cuando se estudia la evolución de la cicatriz de un asa intestinal se aprecia que al cuarto día la rotura se produce siempre por la anastomosis, lo que indica debilidad o inmadurez de la cicatriz, mientras que a par-

tir del séptimo día, la rotura se produce en un 60-80% por pared de colon normal, es decir en la zona extraanastomótica, lo que indica que el proceso cicatricial alcanza su máxima resistencia alrededor de este día¹⁷. Además, el radio anastomótico es rígido y menor que el del intestino normal debido a la retracción cicatricial, por lo que se necesitará mayor presión en la anastomosis para provocar el estallido, ya que la presión intraluminal necesaria para provocarlo en una zona de menor radio es superior a la que hace falta para provocarlo en una de radio mayor¹⁸.

En nuestro estudio hemos obtenido una mayor resistencia de la anastomosis, tanto en los valores de PR como de TPR, en el grupo tratado respecto al no tratado estadísticamente significativa. Estos mismos hechos han sido comprobados por estudios realizados en el intestino delgado¹⁹.

Realizamos la medición al séptimo día por ser cuando se recobran los valores normales de concentración de colágeno durante el período de cicatrización²⁰, y comprobamos que en la mayoría de los animales hay predominio de estallidos extraanastomóticos. Podemos considerar significativa la diferencia de PR obtenida a favor del grupo con tratamiento, ya que, aun midiendo la resistencia de la pared cólica yuxtaanastomótica, de forma indirecta medimos la resistencia de la anastomosis. Mayor número de roturas extraanastomóticas indican más resistencia anastomótica y, por tanto, mayor síntesis de colágeno anastomótico.

En el estudio realizado por Yamaner et al¹⁵, la octreótida no tiene un efecto claramente conocido sobre la fuerza de rotura de la anastomosis, aunque los datos obtenidos son evidentemente favorables. Esto puede deberse a un efecto directamente beneficioso sobre la cicatrización por parte de la octreótida, lo cual no está demostrado en la actualidad²¹, o bien al estado previo del asa, mucho mejor conservado y preservado por la acción de la octreótida en la fase de obstrucción, hecho comprobado y estudiado por numerosos autores²²⁻²⁵ y demostrado en el análisis de regresión lineal multivariante que hemos realizado.

La submucosa es la capa más fuerte de la pared intestinal y es la responsable de la fuerza e integridad del resto de la pared, por lo que es considerada el esqueleto de la misma²⁶. Se compone casi enteramente de fibras de colágeno y contiene la mayor parte del colágeno de la pared intestinal²⁷. Esto hace que las variaciones del colágeno se utilicen como indicador de cicatrización, ya que la fuerza de la anastomosis depende fundamentalmente del depósito de colágeno en la cicatriz.

La hidroxiprolina es un aminoácido que se encuentra casi exclusivamente en el colágeno, y su determinación es un método indirecto para valorar la síntesis de colágeno. Al igual que en otros estudios²⁸, los valores de hidroxiprolina que hemos obtenido no muestran diferencias significativas entre los 2 grupos, aunque sí una tendencia a una mayor concentración en el grupo tratado con octreótida. Yamaner et al¹⁵ tampoco observan un efecto claramente confirmado de la octreótida sobre la síntesis de colágeno, pero tampoco una inhibición de la producción de hidroxiprolina.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones habidas en la anastomosis, siendo aún más numerosas en el grupo no tratado. Lo mismo ocurre con la presencia de adherencias anastomóticas; sin embargo, sí se aprecia una diferencia muy significativa en la presencia de adherencias extra-anastomóticas, mucho menor dentro del grupo tratado con octreótida. Cuando reunimos el conjunto de todas ellas, la diferencia es aún más significativa. Este hecho ha sido contrastado en múltiples experiencias²⁹, y podría explicarse porque la octreótida realiza su efecto fundamentalmente durante el período de oclusión, disminuyendo las secreciones y atenuando la producción de bolo fecal, el cual se ha demostrado que puede ser responsable de mayor número de adherencias y complicaciones³⁰.

La realización de una oclusión intestinal conlleva una distensión de la pared y una alteración en su histología al iniciarse un proceso de isquemia³¹. En nuestro trabajo hemos encontrado un menor grado de isquemia del asa ocluida en el grupo tratado con octreótida: el análisis de regresión multivariante ha mostrado correlación entre la ausencia de isquemia y el aumento de TPR. Esto da idea de la importancia que tiene el buen estado del asa en la situación previa a la realización de una anastomosis. En experiencias de isquemia reperfusión, también se ha comprobado un mayor déficit de hidroxiprolina y presión de rotura a mayor grado de isquemia intestinal³².

En cuanto a la histología de la cicatriz de la anastomosis cólica, hemos encontrado que la cicatriz anastomótica es más inflamatoria en el grupo tratado.

Como conclusión, podemos decir que la menor cantidad de contenido intestinal en el segmento ocluido de los animales tratados con octreótida implica una menor distensión del colon y, por tanto, un menor grado de isquemia de la pared, lo cual favorece la mejor cicatrización de la anastomosis que se efectúe en él, comprobado mediante la mayor resistencia a la rotura, a pesar de que no tenga excesiva influencia en el aumento de colágeno y la cicatriz anastomótica sea más inflamatoria.

Esta mejoría evidente y objetiva en el asa ocluida y la cicatrización de la anastomosis del grupo tratado con octreótida no queda reflejada en la experiencia en un menor número de dehiscencias y, aunque el grupo con tratamiento presentó sólo 2 dehiscencias y ninguna fuga frente a 3 dehiscencias y 2 fugas en el grupo sin tratamiento, no existe significación estadística.

Resta, por último, comentar el problema de su aplicabilidad clínica. Evidentemente, el mejor tratamiento del colon ocluido es la cirugía de urgencia, y no está justificado retrasarla para iniciar un tratamiento con octreótida, pero

aquellos pacientes en los que se tenga que retrasar la cirugía por que no existe una oclusión completa, se pretenda mejorar su estado general, completar su estudio y no exista la posibilidad de colocar una prótesis autoexpandible, podrían beneficiarse de este tratamiento.

Bibliografía

- Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2003;237:363-7.
- Van Geldere D, Fa-Si-Oen P, Noach LA, Rietra PJ, Peterse JL, Boom RP. Complications after colorectal surgery without mechanical bowel preparation. *J Am Coll Surg* 2002;194:40-7.
- Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:239-43.
- Kasperk R, Philips B, Vahrmeijer M, Willis S, Schumpelick V. Risk factors for anastomosis dehiscence after very deep colorectal and colanal anastomosis. *Chirurg* 2000;71:1365-9.
- Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. Br J Surg* 1997;84:1731-6.
- Singh KK, Barry MK, Ralston P, Henderson MA, McCormick JS, Walls AD, et al. Audit of colorectal cancer surgery by non-specialist surgeons. *Br J Surg* 1997;84:343-7.
- Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:24-30.
- Sümer Y, Dursun B, Mahmut M, Türker B, Olcay Ç, Evin A. Effects of octreotide on healing of intestinal anastomosis following small bowel obstruction in rats. *Dis Colon Rectum* 1995;38:308-12.
- Nelgard P, Bojío L, Cassuto J. Importance of vasoactive intestinal peptide and somatostatin for fluid losses in small-bowel obstruction. *Escand J Gastroenterol* 1995;30:464-9.
- Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002;22:1187-92.
- Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 1994;35:S1-S4.
- Houdart R, Lavergne A, Gallan A, Hautefeuille P. Evolution anatomo-pathologique des anastomoses digestives bord à bord en un plan. Etude de 210 anastomoses coliques chez le rat de 2e and 180e jour. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:465-73.
- Hutschenreiter G, Haina D, Paulini K, Schumacher G. Wundheilung nach laser und rotlichtbestrahlung. *Z Exp Chir* 1980;13:75-85.
- Woessner J F. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this iminoacid. *Arch Biochem Biophys* 1961;93:440-7.
- Yamaner S, Bugra D, Müslümanoglu M, Bulut T, Çubukçu O, Ademoglu E. Effects of octreotide on healing of intestinal anastomosis following small bowel obstruction in rats. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:308-12.
- Ripamonti C, Panzeri C, Groff L, Galeazzi G, Boffi R. The role of somatostatin and octreotide in bowel obstruction: pre-clinical and clinical results. *Tumori* 2001;87:1-9.
- Hesp F, Hendriks T, Lubbers EJC. Wound healing in the intestinal wall: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1984;27:462-7.
- Christensen H, Langfeldt S, Laurberg S. Bursting strength of experimental colonic anastomoses. A methodological study. *Eur Surg Res* 1993;25:38-45.
- Miller SK, Martindale RG, Gao XX, Gadacz TR. The effects of octreotide on healing of small bowel anastomosis. *Am Surg* 1996;62: 733-7.
- Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomoses. *Breaking strength and collagen in the colonic wall following left colon resection and anastomosis in the rat. Acta Chir Scand* 1984;150:671-5.

21. Türkçapar AG, Demier S, Sengül N, Ersöz S, Kuterdem E, Renda N, et al. The adverse effects of octreotide on the healing of colonic anastomoses in rats. *Surg Today* 1998;28:279-84.
22. Törnvquist A, Blomquist P, Ahonen J, Jiborn H, Zederfeldt B. The effect of stenosis on collagen metabolism in the colonic wall. *Acta Chir Scand* 1988;154:389-93.
23. Golub R, Golub RW, Cantu R, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomosis. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-72.
24. Mann B, Kelinschmidt S, Stremmel W. Prospective study of hand-sutured anastomosis after colorectal resection. *Br J Surg* 1996;83: 29-31.
25. Testini M, Margari A, Amoruso M, Lissidini G, Bonomo GM. The dehiscence of colorectal anastomoses: the risk factors. *Ann Ital Chir* 2000;71:433-40.
26. Egorov VI, Schastlivsev V, Turusov RA, Baranov AO. Participation of the intestinal layers in supplying of the mechanical strength of the intact and sutured gut. *Eur Surg Res* 2002;34:425-31.
27. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental anastomoses. Parameters of repair. *Dis Colon Rect* 1990;33:891-901.
28. Alper D, Levy A, Kadouri A, Abarbanel J, Chaimoff C, Kyzer S. The effect of octreotide on wound healing: an in vitro and in vivo experimental study. *Eur J Surg* 1997;163:773-7.
29. Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg* 2000; 43:43-7.
30. Martínez E, Vázquez A, Larrocha M, Artigues E, Lloris JM, Trullenque R. The impact of low-residue enteral feeding on the healing colonic anastomoses. *Hepatogastroenterology* 1993;40:481-4.
31. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, Haile T, Debas H T. The effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. *Ann Surg* 1988;207:169-73.
32. Kologlu M, Yorgancı K, Renda N, Sayek I. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery* 2000;128:99-104.