

Siyanoakrilat'ın bronş kapamadaki etkinliğinin deneysel bir modelde saptanması

Akın Yıldızhan (*), Nurettin Yiyit (*), Fatih Hikmet Candaş (*), Rauf Görür (*), Turgut Işıtmangil (*)

ÖZET

Bronkoplevral fistül, bronşiyal rezeksiyonlar sonrası oluşan, mortaliteye sebep olabilen ciddi bir komplikasyondur. Çalışmamızda doku yapıştırıcısı siyanoakrilatın bronş kapama yöntemleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Deneysel çalışma sırasında toplam 40 adet koyun akciğeri ve trakeası birlikte çıkartıldı. Bu örneklerle sol pnömonektomi yapılarak her biri 10 adet olmak üzere dört alt grup oluşturuldu. Bronş güdüğü Grup I'de 4/0 Premilene® kontinyu horizontal matris+over-over kontinyu sütür ile kapatıldı. Grup II'de bronşiyal stapler kullanılarak bronş güdüğü kapatıldı. Grup III'de, Grup I'de kullanılan yöntemle bronş güdüğü kapatılıp üzerine siyanoakrilat uygulandı. Grup IV'de ise bronş güdüğü 4/0 Premilene® ile tek sıra kontinyu horizontal sütüre edilip üzerine siyanoakrilat uygulandı. Modeller önceden sfingomanometre ile bağlantısı yapılmış endotrakeal tüp ile entübe edildi. Modeller su altına batırıldı ve manşon ile sağlanan basınçla güdükten kaçak tespiti her grup için kaydedildi. Grup III'deki median kaçak basıncı (300 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.01$). Diğer metodların kaçak basıncı ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilat, yüksek basınçlarda bronşiyal kaçakların önlenmesinde başarılı olmuştur. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ve geliştirilecek yöntemlerle siyanoakrilatın, pnömonektomi sonrası güdüklelerin kapatılmasında etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Bronşiyal fistül, siyanoakrilat, stapler

SUMMARY

Determination of the efficiency of cyanoacrylate in bronchial closure in an experimental model

Bronchopleural fistula is a serious complication occurring after bronchial resections and may lead to mortality. In this study we aimed to investigate the effect of cyanoacrylate, a tissue adhesive, in bronchial closure methods. During this experimental study a total of 40 sheep lung and trachea were removed together. After left pneumonectomy in these cases, four groups with 10 cases in each were constituted. In Group I bronchial stump was closed with 4/0 Premilene® continuous horizontal matrix+over and over continuous sutures. Bronchial stapler was used in Group II. In Group III, bronchial stump was closed with the same technique used in Group I and cyanoacrylate was applied onto it. In Group IV, bronchial suturing was made using 4/0 Premilene® in a continuous horizontal suture and then cyanoacrylate was applied onto it. Cases were intubated with an endotracheal tube which was already connected to a sphygmomanometer. The cases were sank into the water, and the leakage test from the bronchial opening was performed with the pressure provided by the cuff. The median leakage pressure (300 mmHg) in Group III was statistically significantly higher ($p<0.01$). There were no statistically significant differences among the mean leakage pressures of the other methods ($p>0.05$). Cyanoacrylate, a tissue adhesive was successful in preventing bronchial leakages in high pressures. We suggest that cyanoacrylate may be used as an efficient method in the closure of bronchial stumps after pneumonectomy with more detailed studies and further techniques that will be developed

Key words: Bronchial fistula, cyanoacrylate, stapler

*GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Cerrahisi Servisi

Ayrı basım isteği: Dr. Akın Yıldızhan, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Cerrahisi Servisi, Üsküdar-34660, İstanbul
E-mail: akinyildizhan@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 13.01.2012 • Kabul tarihi: 18.01.2012 • Çevrim içi basım tarihi: 14.09.2012

Giriş

Bronkoplevral fistül (BPF) ilk defa 1933 yılında Graham ve Singer tarafından yapılan pnömonektomi ameliyatı sonrasında bildirilmiştir (1). 1942 yılında Reinhoff ve ark. yaptıkları çalışmayla bronşiyal güdük iyileşmesinin histolojik temellerini göstermişlerdir (2). Sweet ve Overholt çeşitli güdük kapama yöntemleri geliştirmişlerdir (3,4). Bronş stapleri 1961 yılında Amasov'la birlikte yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (5). 1970'li yılların sonlarına doğru siyanoakrilat, göğüs cerrahisinde BPF'ü önlemek için kullanılmaya başlanmıştır (6). Günümüzde çeşitli serilerde olguların etiyojisi, uygulanan cerrahi teknik ve cerrahi deneyime bağlı olarak pnömonektomi sonrası BPF gelişme sıklığı %1-15 arasında değişmektedir (7-9). Çalışmamızda siyanoakrilat ile desteklenen bronş güdüğünün üzerindeki mekanik sağlamlığını ve hava geçirmezliğini test etmeyi sağlayan deneysel bir model geliştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Siyanoakrilatın bronş kapama yöntemleri üzerine etkisini göstermeyi amaçladığımız bu çalışmamızda, 40 adet sakatat koyun akciğeri kullanıldı. Örnekler (n=40) onarlı dört gruba ayrıldı. Trakea ve ana bronşlar, bronşiyal lümenlerinde hasar oluşturmayacak şekilde diseke edilip hayvanların ölümlerinden sonra en geç 24 saat içerisinde model olarak hazırlandı. Bronşiyal duvar kalsifikasyonu saptanan örnekler çalışmaya alınmadı. Hazırlanmış olan örnekler dört alt grup oluşturacak şekilde randomize edildi. Onarlı gruplar halinde 40 sol ana bronş diseke edilip trakeaya olan uzaklığı 10 mm olacak şekilde kesildi. Bronş lümen çapları ve bronşiyal mukoza kalınlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Sütür olarak non-absorbable polypropylene bir monofilamen olan 4/0 Premilene® ve stapler olarak RLV 30 Ethicon® 4.8 bronşiyal stapler kullanıldı. Grup I'de bronşlar sütür aralıkları 3 mm olacak şekil-

de iki sıra halinde devamlı horizontal sütün ardından üçüncü bir sıra olacak şekilde over-over devamlı sütünlerle kapatıldı (Şekil 1). Grup II'de bronşlar stapler ile kapatıldı. Grup III'de Grup I'deki yöntemle bronşlar kapatılıp üzerine siyanoakrilat uygulandı (Şekil 2). Grup IV'de ise bronşlar tek sıra horizontal sütünle edilip üzerine siyanoakrilat uygulandı. Ardından 8.5 numaralı endotrakeal tüp karınaya 2 cm mesafe kalacak şekilde yerleştirildi ve kaf şişirildi. Önceden hazırlanmış sfingomanometre endotrakeal tüp proksimaline konnekte edildi (Şekil 3). Sağ ana bronş ka-



Şekil 1. İki sıra devamlı horizontal+over-over sütünle bronş lümeni



Şekil 2. İki sıra devamlı horizontal ve over-over sütünle edilmiş bronş lümeni üzerine siyanoakrilat uygulanması



Şekil 3. 8.5 numaralı endotrakeal tüp proksimaline konnekte edilmiş sfingomanometre düzeneği

rına hizasından klemlendi. Hazırlanan örnekler sıra ile su yüzeyinden 5 cm derinliğe yerleştirilip manşon ile endotrakeal tüpten pozitif basınç uygulanmaya başlandı. Bronşiyal güdükten olan hava kabarcıklarının izlendiği manşon basıncı "kaçak basıncı" olarak kaydedildi. Aynı zamanda kaçak yerleri de bronşiyal güdüğün ortasından veya kenarından olmak üzere iki farklı şekilde kaydedildi. Böylece bronşiyal güdüğün çeşitli tekniklere karşı mekanik sağlamlığı ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS ("Statistical package for social sciences") for Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanı sıra örneklerin lümen çapı ve kaçak basınçları değerlendirildiğinde grupların dördü birlikte Kruskal Wallis varyans analizi, grupların ikişerli değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kaçak yerleri değerlendirilirken Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Grupların kaçak basınç ortalamaları incelendiğinde üçüncü grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (Tablo I) ($p < 0.01$). Üç sıra sütün atılarak kapatılıp üzerine siyanoakrilat uygulanan Grup III'ün ortalama kaçak basıncı, diğer gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksek gerçekleşti (medyan=300) ($p < 0.01$). Diğer yöntemlerin kaçak basıncı ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Gruplar arası homojenitenin sağlandığı, bronş çapı ve kalınlığı ortalamalarının ve medyan değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesi ile teyit edildi ($p > 0.05$).

Uygulanan tekniklere bağlı olarak oluşan kaçak yerleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekteydi (Tablo II). Kaçak yerinin lokalizasyonunda, siyanoakrilat kullanılan gruplar ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Bronş güdüğünün ortasından gözlenen kaçak, Grup I'de %90 ve Grup II'de %30 oranında görülürken, siyanoakrilat kullanılan Grup III ve Grup IV'deki örneklerin hepsinde tespit edildi.

Bronş güdüğünün kenarından olan kaçak oranı Grup I'de %10, Grup II' de %70 oranında görüldü. Siyanoakrilat kullanılan Grup III ve Grup IV'de ise bronş güdüğünün kenarından kaçak olmadı.

Tartışma

Reinhoff ve ark. BPF ve bronşiyal güdük iyileşmesinin histolojik temellerini göstererek, gelecek çalışmalar için bir kapı açmışlardır (2). Pnömonektomi yapılan hastalarda bronş kapama yöntemlerinde 4 temel özellik dikkati çekmektedir. Bunlar sütür tekniği, sütür materyali (absorbable, non-absorbable, stapler), bronşiyal klemp kullanılıp kullanılmaması ve güdüğün çeşitli dokularla desteklenmesi şeklindedir (3,5,8). Kısa güdük bırakılması ve bronşiyal vasküler yapının korunması da şiddetle tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte özellikle kanser cerrahisinde sistematik nodal diseksiyon sırasında çoğu kez peribronşiyal doku zarar görmektedir. Buna rağmen çalışmamızda Grup I'de kullandığımız üçlü sütürasyon tekniğinin kullanıldığı yayınlarda BPF oranı %1.5 düzeylerinde kalmaktadır (9). Yine bu çalışmada gelişen tüm fistüllerin, çalışmamızın da temeli olan erken dönem fistüller (postoperatif 15 gün içinde oluşan BPF) olduğu belirtilmiştir. Bu sütürasyon tekniği aynı zamanda tansiyonu eşit biçimde dağıttığı için, iyi bir hava geçirmezliği sağlar ve vaskülariteyi de en az düzeyde etkiler (8,9).

Stapler kullanımı sonrası BPF gelişimi serilerde değişiklik göstermektedir (%0.8-15.2). Asamura ve ark. 533 pnömonektomi olgusunun %91'inde stapler kullanmış ve bu olguların BPF sıklığını %1 olarak

tespit etmişlerdir (10). Manuel sütür kullandıkları olgularda ise % 4 oranında BPF görülmüştür. Stapler kullanımının başlıca faydaları tüm vakalarda uniform bir metod izlenmiş olması, tek aşamada bronşiyal kesi sağlanması ve operasyon zamanını önemli ölçüde kısaltmasıdır. Bununla birlikte staplerin kalın bronşlarda güdüğün köşelerinden kaçaklara sebep olduğu belirtilmekte ve inflame bronşun kapatılması için uygun olmadığı düşünülmektedir (7-9). Staplerin üstünlüğü ile birlikte güdüğün desteklenmesini savunan Klepetko ve ark.nın 129 olguluk serilerinde bronşiyal güdük stapler ile kapatılmış olup, yalnızca bir hastada (%0.8) BPF gelişmiş ve 7 olgu hariç hepsinde bronşiyal güdük desteklenmiştir (11). Çeşitli serileri kapsayan bronş kapama yöntemleri ve BPF ilişkisi Tablo III'de sunulmuştur.

Siyanoakrilatın doku yapıştırıcısı olduğu ilk defa Esthman Kodak Company tarafından 1951 yılında bulununca bu konuda geniş araştırmalar başlamıştır (12). Siyanoakrilatın birlikte kullanıldığı katalizöre (formaldehid) ve kalınlaştırıcı maddeye (metilakrilat) bağlı olan toksik ve düşük matürasyonlu kanserojen etkisi uzun süren çalışmalar sonucunda geliştirilen n-butil siyanoakrilat ile ortadan kaldırılmıştır (13). Daha sonra yapılan çalışmalarda siyanoakrilatın uygulandıkları dokuda bakterisid ve bakteriostatik etkileri ile enfeksiyon gelişimini önlediği saptanmıştır (14).

Göğüs cerrahisinde siyanoakrilat, bronş ve trakea rezeksiyonları sonrası BPF gelişmesini önlemek ve anastomozun güvenliğini sağlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. 1977 yılında Hartmann ve Ra-

Tablo I. Kaçak basıncına (mmHg) göre grupların dağılımı

Gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	p
I Premilene®/üç sıra sütürasyon	10	199	78.2375	160	
II Stapler	10	194	85.4010	150	
III Premilene®/üç sıra sütürasyon+siyanoakrilat	10	304	5.1640	300	0.001
IV Premilene®/tek sıra sütürasyon+siyanoakrilat	10	138	14.7573	140	

Tablo II. Kaçak basınç yerlerine göre grupların dağılımı

Gruplar	Orta (n)	Kenar (n)
I Premilene®/üç sıra sütürasyon	9	1
II Stapler	3	7
III Premilene®/üç sıra sütürasyon+siyanoakrilat	10	-
IV Premilene®/tek sıra sütürasyon+siyanoakrilat	10	-

Tablo III. Bronkoplevral fistül insidansları

Araştırmacı	Yıl	Bronş kapama yöntemleri	%Bronkoplevral fistül
Vester ve ark.	1991	Stapler	4.1 (20/489)
Al-Kattan ve ark.	1995	Manuel (devamlı sütür)	1.5 (7/471)
Hubaut ve ark.	1999	Manuel (mukozal flep)	2.4 (5/209)
Klepetko ve ark.	1999	Stapler	0.8 (1/129)
Eng ve ark.	1989	Siyanoakrilat	0 (0/25)
Sabanathan ve ark.	1993	Siyanoakrilat	0.5 (1/187)

usch BPF'ü siyanoakrilat kullanarak başarıyla tedavi etmişlerdir (6).

Sabanathan ve ark. primer bronkojenik kanser nedeniyle bronşiyal rezeksiyon yaptıkları 187 olguda bronş güdüğünü kapattıktan sonra güçlendirici olarak intraoperatif siyanoakrilat uygulamışlardır. 187 olgudan sadece 1 tanesinde BPF görülmüştür (%0.5). Pnömonektomi yapılan 40 olgudan sadece birisinde BPF gelişmiştir (%2.5). Lobektomi ve sleeve rezeksiyon yapılan olgularda BPF görülmemiştir. Özellikle sleeve rezeksiyon olmak üzere bronşiyal rezeksiyonun sütür atılarak kapatıldığı durumlarda, sütür sayısı azaltılarak uygulanan siyanoakrilat güvenli bir anastomoz sağlamıştır. Sleeve rezeksiyonlardan sonra görülen bronşiyal darlığın önlenmesinde siyanoakrilatın önemli bir etkisi olduğu öne sürülmüştür (15).

Eng ve ark. pulmoner rezeksiyon yaptıkları 25 olguda bronşiyal güdüğü güçlendirmek için siyanoakrilat uygulamışlardır. Pnömonektomi yapılan 11 olgu ve sleeve rezeksiyon yapılan 14 olgunun (13 bronşiyal anastomoz, 1 trakeal anastomoz) hiçbirinde BPF görülmemiştir. Siyanoakrilat bronşiyal anastomoz yapılan olgularda sütür sayısı azaltılarak başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Olguların hiçbirisinde postoperatif dönemde bronşiyal darlık gelişmemiştir. Bronş rezeksiyonları sonrası fistül oluşumunu önlemede siyanoakrilat ideal bir ajan olarak değerlendirilmiştir (16).

Scappaticci ve ark. BPF gelişen 12 olguyu endoskopik olarak siyanoakrilat kullanarak %83'lük bir başarı oranıyla tedavi etmişlerdir. On olguda siyanoakrilat bronkoskop yardımıyla başarıyla uygulanmıştır. Fistül açıklığı 0.5 cm'den geniş olan 2 hastada ise başarılı olunamamıştır (17). Mora ve ark. BPF tespit ettikleri 18 olguda bronkoskoplara siyanoakrilat uygulamışlar ve %85.7 oranında başarı elde etmişlerdir (18).

Sonuç olarak doku yapıştırıcısı siyanoakrilat, bronşiyal kapama yöntemlerinde güçlendirici bir ajan olarak güvenle kullanılabilir. Özellikle pos-

tooperatif olarak gelişen BPF tedavisinde bronkoskop yardımıyla başarıyla kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of entire lung for carcinoma of the bronchus. J Am Med Assoc 1933; 101: 1371-1374.
2. Rienhoff WF, Gannon J, Scherman I. Closure of the bronchus following pneumonectomy. Ann Surg 1942; 116: 481-491.
3. Sweet RH. Closure of the bronchial stump following lobectomy or pneumonectomy. Surgery 1945; 18: 82-84.
4. Overholt RJ. General considerations pertaining to all resections. In: Overholt RJ, Langer L (eds). The Technique of Pulmonary Resection. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1949: 24-68.
5. Amosov NM, Berezovsky KK. Pulmonary resection with mechanical suture. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 41: 325-329.
6. Hartmann W, Rausch V. New therapeutic application of the fiberoptic bronchoscope. Chest 1977; 71: 237.
7. Vester SR, Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Jensik RJ. Bronchopleural fistula after stapled closure of bronchus. Ann Thorac Surg 1991; 52: 1253-1258.
8. Hubaut JJ, Baron O, Al Habash O, Despains PH, Duveau D, Michaud JL. Closure of the bronchial stump by manule suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 418-423.
9. Al-Kattan K, Cattalani L, Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy with a hand suture technique. Ann Thorac Surg 1994; 58:1433-1436.
10. Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R. Management of the bronchial stump in pulmonary resection: a review of 533 consecutive recent bronchial closures. Eur J Cardiovasc Surg 2000; 17: 106-110.
11. Klepetko W, Taghavi S, Pereszlenyi A, Birsan T. Impact of different coverage techniques on incidence of post-pneumonectomy stump fistula. Eur J Cardiovasc Surg 1999; 15: 758-763.
12. Dutton J, Yates PO. An experimental study of the effects of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate monomer (M2 C-1) in various tissues. J Neurosurg 1966; 24: 876-882.

13. Tseng YC, Hyon SH, Ikeda Y. Modification of synthesis and investigation of properties for butyl-2-cyanoacrylate. *Biomaterials* 1990; 11: 73-76.
14. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngeal Head Neck Surg* 1990; 116: 546-550.
15. Sabanathan S, Eng J, Richardson J. The use of tissue adhesive in pulmonary resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 657-660.
16. Eng J, Sabanathan S. Tissue adhesive in bronchial closure. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 683-685.
17. Scappaticci E, Ardisson F, Ruffini E, Baldi S, Mancuso M. Postoperative bronchopleural fistula: endoscopic closure in 12 patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 119-122.
18. Mora G, de Pablo A, García-Gallo CL, et al. Is endoscopic treatment of bronchopleural fistula useful? *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 394-398.