



# Cyanoacrylic tissue glues: Biochemical properties and their usage in urology

## *Siyanoakrilik doku yapıştırıcıları: Biyokimyasal özellikleri ve ürolojide kullanımı*

Sema Nur Ayyıldız<sup>1</sup>, Ali Ayyıldız<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Tissue adhesives are being used in medical and cosmetic industries and first aid for a long time. But their everyday usage has not been widespread. Only case report information is available about their usage. Despite good and meaningful results after they were used, there is lack of standard information that gives idea of about in which cases they could be helpful. Nowadays, cyanoacrylates are used in the surgery more frequently. In this review, we wanted to oversee the biochemical properties and the urological utilisation areas of cyanoacrylates.

**Keywords:** Biochemical features; cyanoacrylate; glue; urologic diseases.

### ÖZ

Doku yapıştırıcıları medikal, kozmetik ve ilk yardımda uzun süreden beri kullanılmaktadır. Ancak günlük kullanımda yaygınlaşmamıştır. Olgu bazında kullanımları mevcuttur. Kullanıldıklarında sonuçların iyi ve anlamlı olmalarına rağmen ürolojide hangi olgularda kullanılabileceğini gösteren standart bilgiler bulunmamaktadır. Son dönemlerde siyanoakrilatlar cerrahide daha sık kullanılmaktadır. Bu derlemede siyanoakrilatların hem biyokimyasal özelliklerini hem de ürolojide kullanım alanlarını gözden geçirmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Siyanoakrilat, yapıştırıcı, biyokimyasal özellikler, ürolojik hastalıklar

### Giriş

Doku yapıştırıcıları; doğal protein bazlı, biomimetik, sentetik ve hibrid doku yapıştırıcıları olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).<sup>[1]</sup> Siyanoakrilik (CA) yapıştırıcılar sentetik ve hibrid doku yapıştırıcılarından olup endüstri, medikal ve ev işlerinde yaygın olarak kullanılan kuvvetli ve hızlı yapışma özelliği gösteren kimyasal bir ailedir. CA ailesi, siyano ve etilen grupları ile değişken olan alkil gruplarına göre adlandırılmaktadır: metil-2-siyanoakrilat (2-MCA), etil-2-siyanoakrilat (2-ECA), n-butil siyanoakrilat (nBCA), isobutil siyanoakrilat, oktil siyanoakrilat (OCA) ve 2-Oktil siyanoakrilat (2-OCA) çeşitlerini içerir (Resim 1). 2-OCA; medikal, veterinerlik ve acil ilk yardımda kullanılır. OCA'lar toksisite endişelerini ortadan kaldırmak veya azaltmak, cilt irritasyonunu ve alerjik cevabı minimuma indirmek için geliştirilmiştir. İlk kez, 1966'da yaralanan askerlerde hastaneye gelene kadar kan kaybını azaltmak

için OCA'nın sprey formu kullanılmıştır. BCA ise 1970 yılına kadar kullanılmış, ancak ciltte irritasyonlara neden olması nedeniyle Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından daha fazla kullanılmasına izin verilmemiştir.<sup>[2]</sup> nBCA'nın kendisi irritatif etki gösterirken, günümüzde CA'lara ilave bileşikler eklenmesiyle oluşan siyanoakrilatların farklı varyasyonları medikal sahada rahatlıkla kullanılmaktadır.

Çalışmalar, yaraların kapatılmasında sütürlemeye göre daha güvenli ve daha fonksiyonel olduğunu onaylamıştır.<sup>[3]</sup> Zaman içinde yaraların kapanması, enfeksiyon insidansında azalma ve kozmetik iyileşme sağlanması açısından olumlu sonuçlar gözlenmiştir.<sup>[3-5]</sup> Cerrahi esnasında tümör dokusunun açılması sonucunda tümör ekiminin önlenmesi için CA'ların kullanıldığı ve olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Eğer uygulama için CA tüplerinin ağızları açılmaz ise bir yıl, açıldığında ise bir ay, raf ömürleri bulunmaktadır. Polimerizasyon -18°C'de durma noktasına gelir, saklama

<sup>1</sup>Clinic of Biochemistry, Ministry of Health, Ankara Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Urology, Ministry of Health, Ankara Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

**Submitted:**  
01.08.2016

**Accepted:**  
10.10.2016

**Correspondence:**  
Sema Nur Ayyıldız  
E-mail:  
urology52@gmail.com

©Copyright 2017 by Turkish Association of Urology

Available online at  
www.turkishjournalofurology.com

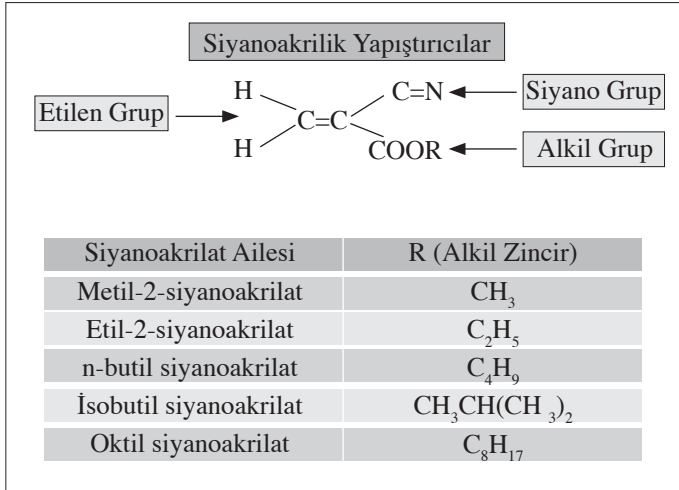
Tablo 1. Doku Yapıştırıcıları<sup>[1]</sup>

Doğal protein bazlı doku yapıştırıcıları	Biomimetik doku yapıştırıcıları	Sentetik ve hibrid doku yapıştırıcıları
<b>Fibrin Yapıştırıcılar</b> (Raplixa, Artiss, Evarrest, Tisseel, FloSeal, Proceed, CoStasis) -Fibrinojen ve Trombin karışımı içerirler -Etki: Koagülasyon	-Küçük Deniz Organizmaları (Midye, Solucan, Tüplü Solucanlar): Tarafından salgılanan yapıştırıcılar: Doku yüzeylerindeki amin ve thiol gruplarına bağlantı -Kırmızı ve kahverengi Algler: Fenol bileşikleri salgılarlar - Hidrofobik ve Hidrofilik yüzeylere bağlantı	<b>Siyanoakrilat yapıştırıcılar</b> -Monomerler; su, zayıf baz, hücre membranı ve dokuda polimerize olurlar
<b>Gelatine yapıştırıcılar</b> (Gelatine-mTG: Koagülasyon; Peptid bağlı polimer hidrojel: Dokulardaki transglutaminazlarla çapraz bağlantı; Gelatine-resorcinol-formaldehide (GFR) ve Gelatine-resorcinol-formaldehide-glutaraldehyde (GRFG): Dokudaki amin gruplarına kovalen bağlantı)	-Kellerler tarafından salgılanan yapıştırıcılar	<b>Kimyasal çapraz bağlanan yapıştırıcılar</b> -Kondroidin Sülfat-PEG yapışkanlı Hidrojeller (CS-PEG, CS-NHS, PEG-(NH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ) -İnsan serum albumin (HSA)+Trisuccinimidyl sitrat, disuccinimidyl tartarat (DST), disuccinimidyl malate -İsocyanate fonksiyone yapıştırıcılar: 2,4-toluene diisocyanate (TDI), 4,40-methylene-bis(phenyl isocyanate) (MDI) -1,2-ethylene glycol bis-(dilactic acid)+hexamethylene diisocyanate (HDI) - <b>Kitosan</b> : Kitin'in deasetilasyonu ile elde edilen lineer bir aminopolisakkarittir. Kitin, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında çok miktarda mevcut olan ve yeryüzünde selülozdan sonra en fazla bulunan doğal bir biyopolimerdir.
<b>Albumin yapıştırıcılar</b> (BioGlue: Albumin ve Glutaraldehyde)	-Avustralya Kurbağaları tarafından salgılanan yapıştırıcılar	<b>Işıklı çapraz bağlanan yapıştırıcılar</b> - <b>FocalSeal</b> : Hidrofilik polietilen glycol (PEG) ve glicolide veya lactide, trimethylene carbonate ve acrylic acid – Işıklı aktive olur ve dokuya yapışır - <b>Sebacic acid ve glyserol temelinde acrylate</b> – Işıklı polimerize olurlar - <b>Kitosan deriveleri</b> – UV ile aktive olurlar -Böceklerden ve midyeden elde edilen <i>dityrosine</i> – Işıklı aktive olurlar
		<b>Isıyla Aktive olan Yapıştırıcılar</b> -Lactide- $\epsilon$ -caprolactone -Trimethylolpropane-lactide- $\epsilon$ -caprolactone

koşulları esnasında bu hususa dikkat edilmelidir.<sup>[7]</sup> CA'ların 2004 yılından günümüze kadar, Cochrane veri tabanında yaygın olarak kullanıldığını görmekteyiz.<sup>[7]</sup> Cerrahide, sütür materyallerinin alternatifi olarak enfeksiyon ve kaçağın önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CA'lar, yara iyileşmesinin evrelerinde oluşan granülasyon sürecinin benzeri bir mekanizmayla etki etmektedir.<sup>[3-5,8]</sup>

### Biyokimyasal Özellikleri (Tablo 2)

Siyanoakrilatlar; suyun varlığında, özellikle hidroksit iyonlarıyla, 5-6 saniyede yüzeye yapışarak bağlanan ve son aşamada 60 saniye içinde ekzotermik olarak polimerize olan bir akrilik reçinedir (Resim 2). Dokuya mükemmel bağlanır ve bakteriyostatik etkilidir. Uygulanan yapıştırıcıların kalitesi ve dokunun tipine göre uygulama sürecinde etki süreleri değişiklik gösterebilir-

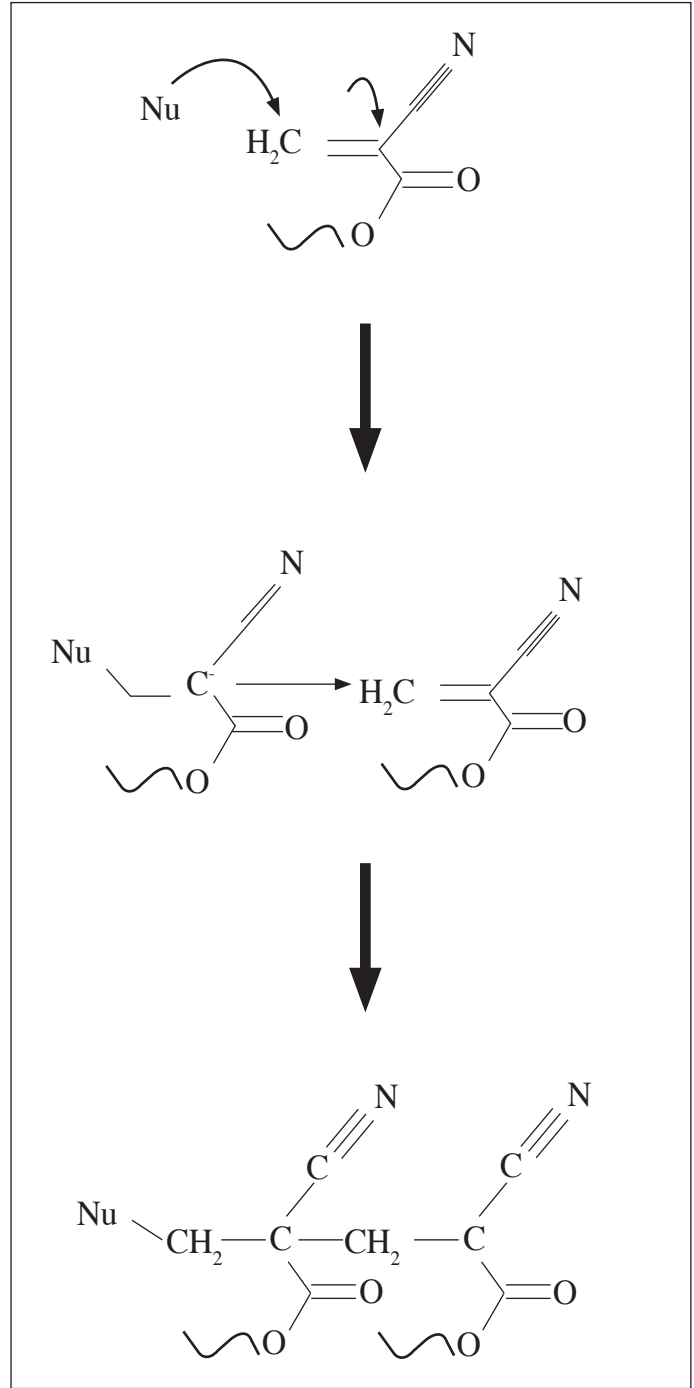


Resim 1. Siyanoakrilat ailesi

ken yapıştırıcının oluşturduğu film tabakası hidrolitik çözülme ile elimine edilebilir. Medikal ve veterinerlik uygulamalarında nBCA and OCA yaygın olarak kullanılmaktadır ve genellikle ağrıya neden olmazlar. Butil ester formları kuvvetli ve sert-rijit bağlantı sağlarken oktil ester formları ise daha zayıf bağlıdır ve uzun zincirli olmaları nedeniyle daha yavaş degradasyona uğrarlar. nBCA'lar 1970'den günümüze kadar; medikal yapıştırıcı, hemostatik ve embolik ajan olarak yaralanmaların tamirinde, çocuk cerrahisinde cildin kapatılmasında, konjenital inguinal hernilerdeki prosesus vaginalisin oblitere edilmesinde, parankimal organların hemostaz kontrolünde, aort ve torasik cerrahide, arterio-venöz malformasyonların tedavisinde, gastrik varislerin kanamasında, vasküler nöroradyoloji ve girişimsel radyoloji uygulamalarında kullanılmaktadır.<sup>[9-12]</sup> Preklinik ve klinik çalışmalarında; nBCA'nın bazı temel kurallara uyulduğunda hem eksternal hem internal kullanımda güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>[13]</sup>

Siyanoakrilik yapıştırıcılar diğer yapıştırıcılarla karşılaştırıldığında biyolojik dokular arasında yüksek bağlanma sağlamlılığını garanti etmektedir. Siyanoakrilatlar iki formdan oluşur: kısa zincirli (metil-2 veya etil-2) ve uzun zincirli (n-butil-2 ve n-oktil-2). Polimerizasyon mekanizması sayesinde uygulandıkları dokuda kan veya suyla temas ettiklerinde sıkı bir örtü oluştururlar. Kısa zincirli nadiren kullanılırlar. Çünkü; çok çabuk degrade olurlar ve oluşan formaldehit doku için çok toksiktir. Uzun zincirli olanlar yavaş degrade olurlar ve toksik etkileri minimaldir. Topikal uygulamalarda ve cilt kapatmada rahatlıkla kullanılabilirler. Uzun zincirli olanlarının son 10 yılda kullanılışında geniş bir artış gösterdiği bildirilmektedir.<sup>[14]</sup>

Son dönemlerde, siyanoakrilik yapıştırıcıların toksik etkisini minimuma indirmek amacıyla geliştirilen Glubran® (General Enterprise Marketing, Viareggio, Lucca, Italy), Etil-2-Siyanoakrilat, Butil Akrlat ve Metakriloksisulfalan içerir; Glubran-2® (General Enterprise Marketing, Viareggio, Lucca, Italy) ise, n-butil siya-

Resim 2. Siyanoakrilik yapıştırıcıların polimerizasyonu  
Nu: nükleofil, yüklü proton

noakrilat ve metakriloksisulfolen monomerlerinin birleşiminden oluşmaktadır.<sup>[15-17]</sup> Kull ve ark.<sup>[18]</sup> yaptıkları bir çalışmada, Glubran-2®'nin biyolojik dokularla polimerize olmuş film tabakası arasında yüksek gerginlik yarattığı ve bu sayede kuvvetli bir bağlanma kapasitesi olduğu tüm testlerde kanıtlanmıştır. Gerilme testlerinde; polimerize olan yapıştırıcının yüksek kopma direnci olduğunun altı çizilerek kabul görmüştür.

Glubran® and Glubran-2®'nin biyouyumluluğu, sitotoksitesi, kan ile uyumluluğu, antimikrobiyal aktivitesi test edilmiştir. Biyokimyasal olarak 'neutral red uptake testi' kullanılarak yapılan invitro çalışmalarda polimerizasyondan sonra Glubran® ve Glubran-2® ekstraktlarının, kültür ortamlarında L929 hücrelerine 1:10 dilüsyonla uygulandığında toksik etkileri olmadığı gözlenmiştir. Her iki yapıştırıcı da parsiyel tromboplastin zamanını (APTT) anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu nedenle arzu edilen hemostaz da sağlanmaktadır. APTT'nin azalması hemostatik bir etki sağlar ve bundan dolayı yapıştırıcılar tarafından indüklenen dokunun adezyonuna katkıda bulunur. Diğer taraftan, protrombin aktivitesi, fibrinojen, trombosit sayısı, total ve alt grup lökosit sayıları üzerinde herhangi negatif bir etki bildirilmemiştir. Bu nedenle hemolitik etki göstermezler. Glubran® ve Glubran-2® arasında kan parametreleri üzerindeki etki aynıdır.<sup>[15,19]</sup> Montanaro ve ark.<sup>[15]</sup>, yapıştırıcılar seyreltilmeden yoğun kullanıldığında sitotoksik etkilerin olabileceğini, seyreltilmediğinde ise kabul edilebilir düzeyde yan etkilere yol açabileceğini bildirmişlerdir. Diğer taraftan, yapıştırıcıların yoğun kullanımında kan uyumluluğunun kabul edilebilir düzeyde olduğunu teyit etmişlerdir.<sup>[15,19]</sup>

### Toksosite

Siyanoakrilatlar doku ile reaksiyona girerler. CA ve dokunun reaksiyonundan ortaya çıkan dumanlar CA monomerlerinin buharlaşmasından oluşmaktadır ve göz, burun ve boğazdaki duyarlı membranları irrite ederler. Membranlardaki nem ile anında polimerize olurlar ve atıl hale gelirler. Bu riskleri en aza indirmek için CA kullanılırken çok iyi havalandırma gereklidir. Devamlı maruz kalanların yaklaşık %5'inde grip benzeri semptomlara yol açan duyarlılık gelişebilir. Cilt için iritan olabilir ve allerjik cilt reaksiyonlarına yol açabilir. Nadiren astım krizlerini tetikleyebilir.<sup>[20]</sup> Association Advancing Occupational and Environmental Health (ACGIH) maruziyet sınırını her bir milyarda 200 parça olarak belirlemiştir. Tüm siyanoakrilat yapıştırıcıları için toksisitenin tek bir ölçümü bulunmamaktadır. Çünkü, çok farklı siyanoakrilat formülleri bulunması yapıştırıcıların daha çok sayıda olmasına yol açmaktadır. 'United States National Toxicology Programme' ve 'United Kingdom Health ve Safety Executive' kısa zincirli olmalarına rağmen ECA'ların da kuralara uyulduğunda kullanımının güvenli olduğunu, bu nedenle ilave çalışmalara gerek olmadığını bildirmişlerdir.<sup>[20]</sup> 2-OCA bileşikler ise daha uzun organik omurgaya sahip olduklarından daha çok yavaş çözünürler ve doku toksisite eşiklerine ulaşmazlar (Tablo 2).

### Ürolojik Hastalıklarda Kullanımı

CA'lar; tek bileşenli, çözücü içermeyen, çabuk kuruyan (2-50 saniye), ısı direnci yüksek olan, az bir miktarla yapışma sağlayan, çok küçük boşluklara bile nüfuz eden bir yapıştırıcıdır. Ürolojide kullanılan Glubran® ve Glubran-2®; CA'ların etil ve n-butil versiyonlarıdır. İlk kez 2. Dünya Savaşı esnasında geliştirilmiş ve kullanılmıştır.<sup>[17]</sup> Hava, kan ve dokularla temas eder

Tablo 2. Siyanoakrilik yapıştırıcılar ve özellikleri

Siyanoakrilik yapıştırıcılar (Akrilik reçine)	Biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri	
<b>Metil-2-siyanoakrilat (2-MCA)</b> (Kısa Zincirli)	-Formaldehit açığa çıkar -Toksik	-Bakteriostatik etkili
<b>Etil-2-siyanoakrilat (2-ECA)</b> (Kısa Zincirli)	-Formaldehit açığa çıkar -Toksik	-APTT'yi anlamlı azaltır -Bakteriostatik etkili
<b>N-butil siyanoakrilat (nBCA)</b> (Uzun Zincirli)	-Yavaş degrade -Toksik etkileri minimal -Kuvvetli ve sert- rijit bağlantı	-Yüksek gerilime sahiptir -Kuvvetli bağlanma -APTT'yi anlamlı azaltır -Bakteriostatik etkili
<b>İsobutil siyanoakrilat</b>	-Yavaş degrade -Toksik etkileri minimal -Kuvvetli ve sert-rijit bağlantı	-Bakteriostatik etkili
<b>Oktil siyanoakrilat (OCA)</b> (Uzun Zincirli)	-Yavaş degrade -Toksik etkileri minimal -Daha zayıf bağlantı	-Bakteriostatik etkili

etmez hemen reaksiyon tetiklenir, polimerize olmaya başlar ve 60-90 saniye içinde yüksek gerilim dirençli bir film tabakası oluşturur.<sup>[15-17]</sup> Yüksek adeziv, hemostatik özellikli, şeffaf sentetik sıvı yapıdadır. Islak zeminlerde, nemli ortamlarda gerilime dirençli, sıvı geçişine izin vermeyen ve antibakteriyel özellikli bir film tabakası oluşturur.<sup>[21]</sup> Siyanoakrilatlar; hemostatik, embolik ve yapıştırıcı özelliklerinden dolayı ürolojide kullanımı önemli bir yer tutmakta; etil, butil ve oktil ester formları sıkça kullanılmaktadır.<sup>[17,22]</sup> Siyanoakrilat yapıştırıcının optimal polimerizasyon sıcaklığı 45°C'dir ve antiseptik özellikleri bulunmaktadır.<sup>[23]</sup> FDA, 1998'de dış yaraların ve cerrahi insizyonların örtülmesinde 2-Oktil-Siyanoakrilat kullanımını onaylamıştır.<sup>[17]</sup>

### DeneySEL Çalışmalar

#### Testisler

Ayyıldız ve ark.<sup>[24]</sup> yaptıkları bir rat deneyinde Glubran-2®'yi testis dokusu ve tunika albugineaaya uyguladıklarında; testis dokusunda olumsuz etkiye neden olduğu, seminifer tübüllerde

hasara yol açtığını ve spermatogenezin etkilendiği, tunika albuginea düzensizliğe ve bir olguda da testiste kalsifikasyona yol açtığı göstermişlerdir. Bu nedenle testis uygulamalarında çok dikkatli olunması gerektiği ifade edilmektedir.<sup>[24]</sup>

### Penil doku

Akgül ve ark.<sup>[25]</sup> deneysel olarak oluşturdukları penil fraktür sonrası Glubran 2®'nin kavernoöz cerrahisindeki etkinliğine bakmışlar ve hemostatik, yapıştırıcı ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle iyileşmeye olumlu katkı sağladığını bildirmişlerdir. Fibrozis gelişmesini azaltmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonu daha az bildirilmiştir.<sup>[25,26]</sup> Akut dönemde yapılan patolojik incelemenin sonuçları mükemmeldir. Uzun dönem penil doku ile reaksiyonları da değerlendirilmeli ve hatta ratların çiftleşmelerinin de gözlenmesi gerekmektedir.<sup>[25]</sup> Uzun dönem ereksiyon üzerindeki etkileri gözden geçirilmelidir.

### Üretra ve spongiozal doku

Yine Ayyıldız ve ark.<sup>[24]</sup> Glubran 2® ile yaptıkları aynı çalışmada hasar oluşturulan rat üretra ve spongiozal dokusuna uygulandığında; iyileşmenin mükemmel düzeyde ve olumlu etkilendiği gösterilmiştir. Başta hipospadias cerrahisi olmak üzere tüm üretral cerrahilerde ve penil dokularda rahatlıkla uygulanabilir olduğu bu çalışma ile desteklenmiştir.<sup>[24]</sup>

### Renal arter oklüzyonu

Cylwik ve ark.<sup>[27]</sup> yaptıkları bir hayvan çalışmasında kateter yardımıyla ulaştıkları renal arterleri siyanoakrilik yapıştırıcıyla embolize etmişler ve 3 ay sonra histopatolojik değerlendirmede yapıştırıcının absorbe olmadığını göstermişlerdir. Yedi gün sonra kollagen, elastik lifler, retikülün dejenerasyonu ve tumefaksiyon geliştiğini, 24 saat sonra inflamasyonun başladığını, 2-3 ay sonra sekonder kollajenasyon ve hiyalinizasyon oluştuğunu gözlemlemişlerdir. İnflamasyon damar çevresinde oluşmaktadır. İki-üç ay sonra böbrekte infarksiyon meydana gelmeden nefronlarda progresif atrofi ve parankimde fibrozis gelişmektedir.<sup>[27]</sup>

### Hasta Uygulamaları (Tablo 3)

#### Sünnet

Son dönemlerde, doku yapıştırıcılarının kullanımının kolaylığı, prosedür süreçlerini kısaltması, standart sütür tekniklerine göre kozmetik sonuçların mükemmel olmasından dolayı yaygınlaştığı görülmektedir.<sup>[28-30]</sup> Özellikle gram pozitif bakteriler için antimikrobiyal etkileri yara bakımında çok önemlidir.<sup>[31]</sup> Diğer önemli avantajları sinüs oluşumunu ve doku granülasyonlarını azaltmasıdır.<sup>[32]</sup> Lazer ile yapılan sünnetlerde gelişen yukarıdaki problemler doku yapıştırıcılarının ilave olarak kullanılmasıyla birlikte üstesinden gelinmektedir. Diğer taraftan hematoma oluşumu ve sütür ilişkili yapışıklıkların oluşma riskini önler.<sup>[33]</sup> Sütür kullanmadan yapılan sünnet sonrası hematoma ve hemoraji gibi komplikasyonlarla Kelly ve ark.<sup>[32]</sup> siyanoakri-

**Tablo 3. Siyanoakrilik yapıştırıcıların ürolojide kullanıldığı yerler**

#### Siyanoakrilik Yapıştırıcıların Ürolojide Kullanıldığı Yerler

##### Hasta uygulamaları

Sünnet

Üriner fistüller

Enterik fistüller

Lenfösel

Endoskopik kullanım

Laparoskopi

Mesane tümörü eksizyonları-kanama

Üretrokutanöz fistüller

Parsiyel nefrektomi

Tümör rüptürü

Varikozel

Arterio-venöz fistüller

Hipospadias

Priapizm

Cilt kapatılması

Çocuk ürolojisi

Mesh fikzasyonu

lat kullandıkları 502 olguluk serilerinde karşılaşmamışlardır. Görgülü ve ark.<sup>[33]</sup> da lazer sonrası siyanoakrilat kullanmışlar ve komplikasyonların minimum düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Standart tedavide hematoma oranları %1,4, hemoraji oranları ise %2,2 iken kombinasyon tedavisinde %0 gibi inanılmaz oranlar bildirmişlerdir. Kombinasyon grubunda %0,8 oranında sünnet alanında ayrılma görülmüştür.<sup>[33]</sup>

#### Üriner fistüller

Bardari ve ark.<sup>[21]</sup>, Glubran® kullandıkları 3 olguyu yayımladılar. İlk olgu, BPH nedeniyle suprapubik prostatektomi yapılan bir hastaydı. Bu hastaya daha önce rektum kanseri nedeniyle abdomino-perineal rezeksiyon yapılmıştır. Prostat loju-perine arasında fistül gelişmiştir. İki ucu açık ureter kateteri fistül içine yerleştirilerek, mesane boşken siyanoakrilik yapıştırıcı ile fistül sorunsuz kapanmıştır. Diğer iki olguya radikal sistoprotektomi yapılmıştır; birinde yeni mesane ile ileum arası fistül, diğerinde yeni mesane ile üretra arasındaki anastomozda kaçak

gelişmiştir. Fistüller, yeni mesane kaynaklı olduğundan uyulama; yeni mesane doldurularak gerginleşmiş durumda iken yapılmıştır. Yapıştırıcıyı yerleştirmede ve hızlı polimerizasyonun sağlanmasında sıcak serum fizyolojik kullanılmıştır. Her üç olguda 2 mL Glubran® yeterli iyileşmeyi sağlamıştır. Üretoral kateterlerin süresi 2-7 gün arasında olup iyileşme sorunsuz sağlanmıştır.<sup>[21]</sup> Ortalama 21 aylık takipte hastaların hiçbirinde üriner kaçak, fistül bulgusu, taş oluşumu ve herhangi bir yan etki görülmemiştir.<sup>[21]</sup>

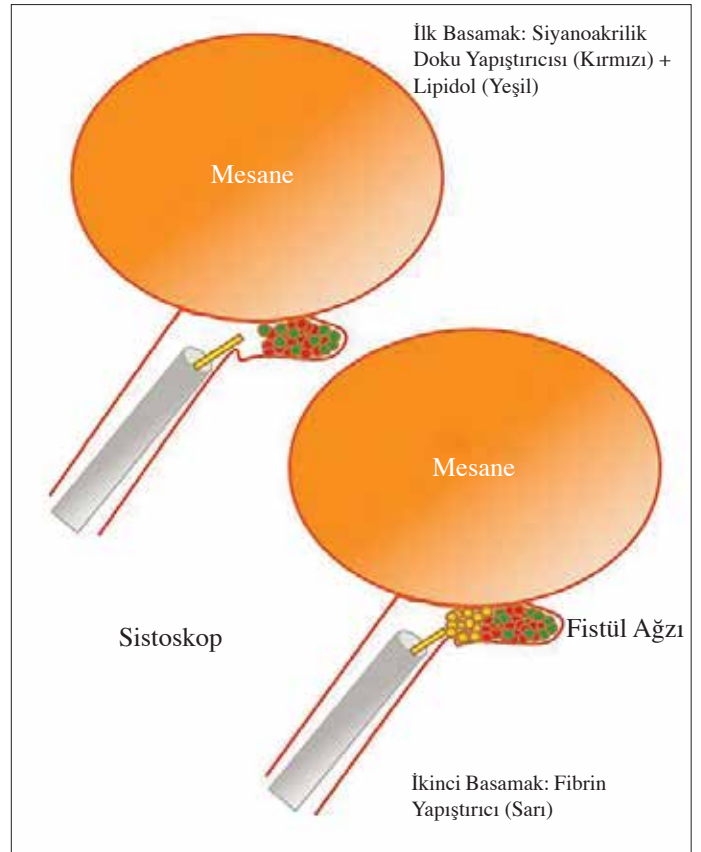
Muto ve ark.<sup>[34]</sup> farklı etyolojilere bağlı olarak gelişen üriner fistüllerde siyanoakrilik yapıştırıcıları endoskopik, perkütan ve endovajinal yolla kullanmışlardır. İatrojenik ve inflamatuvar üriner fistüllü 13 hastayı 1-3 mL uyguladıkları Glubran® ile başarılı bir şekilde tedavi etmişler ve 1 cm'den daha dar ve uzun fistüllerde tam başarı sağlanırken 1 cm'den daha geniş ve kısa fistülü olan 2 olguda bu tedavinin yetersiz olduğunu vurgulamışlardır. Başarı sağlanan olgularda ortalama takip süresi 35 ay olup ve nüks görülmemiştir. Yazarlar, siyanoakrilik yapıştırıcıların endoskopik, perkütan ve endovajinal kullanımda oklüzyon tedavisinde emniyetli ve minimal invaziv olduğunu ve üriner fistüllerin tedavisinde birincil opsiyonda düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>[34]</sup>

Ektrofia vezikale ameliyatı (iki olgu) sonrasında oluşan vezikokutanöz fistülde yapıştırıcı kullanımı sonrasında deepitelizasyon ile fistülün kapandığı gösterilmiştir. Glubran 2®'nin çocuk olgularda güvenli olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır.<sup>[35]</sup>

Radikal prostatektomi sonrası anastomotik kaçak oranının %3,5-23 arasında olduğu bildirilmektedir.<sup>[36]</sup> Lim ve ark.<sup>[37]</sup>, radikal prostatektomi (1828 olgu) sonrası gelişen veziköüretal anastomoz kaçacağını sistoskopi yardımıyla nBCA (Histoacryl®) ve fibrin yapıştırıcının başarıyla kullanıldığı lokal anestezi altında tedavi ettikleri 10 olguyu (%0,5) sundular (Resim 3). Histoacryl'in erkenden polimerizasyonundan kaçınmak için kateter içine yapıştırıcıdan önce %5 dekstrozu verdikleri, böylece nBCA'nın donmasını önlediklerini, uygulamanın kolayca bu şekilde yapılabildiğini ifade ettiler. Bir olguda yapıştırıcının mesaneye kaçmasına bağlı mesane taşı geliştiğini gözlemişlerdir.<sup>[37]</sup> Mesane taşı oluşumu fibrin yapıştırıcılara bağlanmış, yine de her ihtimale karşın Histoacryl®'in uygulama sonrası mesaneye kaçıp kaçmadığının kontrol edilmesini önermektedirler.<sup>[37]</sup> Ayrıca, siyanoakrilik yapıştırıcılarla beraber lipidiolün kullanılması radyografik görüntüleme avantajı da sağlamaktadır.<sup>[37]</sup>

### Enterik fistüller

Genellikle, gastrointestinal sistemin herhangi bir cerrahi tedavisinden sonra oluşur. Abdominal cerrahinin ciddi komplikasyonlarından biridir. Yeniden cerrahi uygulanması hem morbiditeyi hem de mortaliteyi artırır.<sup>[38,39]</sup> Ayrıca, sosyal aktivitelere geri dönüşte gecikme ve hastanede kalış süresinde uzamaya yol açar.



Resim 3. Üretro-perineal fistül uygulama<sup>[37]</sup>

İkinci cerrahi başarısızlığında da morbidite ve mortalite riski çok yükselecektir. Bu nedenden dolayı fistülün kapanma zamanını kısaltmak ve ikinci bir ameliyatı önlemek için siyanoakrilik yapıştırıcılar kullanılmıştır.<sup>[38-40]</sup> Daha önceleri köpük ve fibrin yapıştırıcılar gibi geçici ajanlar enterik fistüllerde kullanılmıştır. Bu ajanlar siyanoakrilat yapıştırıcılarının sağladığı gibi gerilme ve yapışma dayanımını sağlamamaktadırlar.<sup>[15,16]</sup> Mauri ve ark.<sup>[40]</sup>, Glubran 2®'nin kimyasal ve fiziksel özelliklerinden faydalanarak gastrointestinal kaynaklı kanser cerrahisi sonrası gelişen enterik fistüllerde üç olgunun analizini yapmışlardır. Olguların ikisinde tedavi hemen, birinde ise gecikmeli olarak başarılı olmuştur. Yazarlar bu tür fistüllerde fistülü perkütan kapatmak için en ideal ajanın siyanoakrilik yapıştırıcılar olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>[40]</sup> Siyanoakrilik substratı en iyi şekilde kullanmak ve komşu dokuların yapışmasını sağlamak için uygulama ve embolizasyon öncesi sıvının veya absenin tamamen drenajının sağlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Yazarlar bu uygulama esnasında görüntüleme için siyanoakrilik yapıştırıcıya birkaç damla lipiodol ilave etmişlerdir. Hasta sayısı az olsa da bu sayede görüntü rehberliğinde bu enjeksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Bu tekniğin postoperatif enterik fistül tedavisinde iyileşme zamanını azaltmada potansiyel yardımcı olacağı ve tekrardan operasyon sayısını azaltacağını göstermişlerdir.<sup>[40]</sup>

**Lenfösel**

Pelvik ve retroperitoneal lenfadenektomi sonrası gelişen lenförea ve lenföselde, yine pelvik cerrahi sonrası gelişen hematoma hemostatik kontrolünde siyanoakrilatların etkili olduğu ifade edilmektedir.<sup>[21]</sup>

**Endoskopik kullanım**

Mesanein dolu olması ve ıslak ortam şartlarında daha hızlı polimerizasyon gerçekleşmektedir. Endoskopik kullanım için bu durum, polimerizasyonu daha da kolaylaştırmaktadır. Dolu mesane durumunda yapıştırıcıyı yerleştirmede risk oluşmamaktadır.<sup>[21]</sup>

**Laparoskopi**

Yirmi altı merkezi içeren 1347 laparoskopik parsiyel nefrektomili (LPN) olgunun değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, LPN'nin, transfüzyon gerektiren kanama ve idrar kaçağı gibi önemli komplikasyonların riski yanısıra ablasyon ve rekonstrüksiyon gereksinimine bağlı endişeler taşıyan, teknik olarak oldukça zor bir işlem olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[41]</sup> Bu olgular detaylı olarak irdelendiğinde 15, 34 ve 36 olguluk serilerde Glubran®'nin tek başına veya fibrin yapıştırıcılarla birlikte kullanıldığını görmekteyiz. Son yıllarda, yeni ortaya çıkan doku yapıştırıcılarının rolünü araştıran çalışmalar, hemostaz ve toplayıcı sistem onarımı için kullanıldığında başarıyı arttırdığını, komplikasyon oranlarını azalttığını göstermekte ve LPN'de güvenli olduğunu kanıtlamaktadır.<sup>[42]</sup> Koşina ve ark.<sup>[43]</sup> 23 olguluk LPN serilerinde Glubran 2®'nin kullanımının emniyetli ve etkili olduğunu, uzun dönem takiplerinde tümör rekürrensine rastlanmadığını, operasyonlara ek olarak ciddi maliyet getirdiğini bildirmişlerdir.

**Endoskopik Mesane Tümörü Rezeksiyonu**

Carmignani ve ark.<sup>[44]</sup> tarafından 81 yaşında grade 3, stage pT3N0M0 transizyonel hücreli karsinoma (TCC) olgusunda nefroüretrektomi uygulanan ve alt ekstremitelerinde varisler nedeniyle heparin kullanan bir hastada mesanede TCC nüksü nedeniyle yapılan TUR-M sırasında meydana gelen arteriyel kanamanın normal endoskopik tekniklerle durdurulamaması, akabinde daha önceki tecrübelerine dayanarak kanayan alanın çevresine 3 ml Glubran-2®'nin 5 mm derinlikte uygulanması sonucunda kanamanın tamamen durdurulduğu gösterilmiştir. Yazarlar aynı olguyu daha önceden de yaşadıklarını ve olumlu sonuçlar aldıklarını ifade etmektedirler. Sistoskopik prosedürler sırasında meydana gelen kanamanın herhangi bir şekilde durdurulamaması halinde ilk seçeneğin siyanoakrilik yapıştırıcılar olduğunu vurgulamaktadırlar. Uygulama esnasında mesane duvarında yapışma özelliklerinin sağlanması ve film tabakasının oluşumuna izin vermek için mesanein 90 saniye kadar dolu ve gergin tutulması gerektiğini göstermişlerdir.<sup>[44]</sup>

**Üreterokutanöz Fistül**

Üreterokutanöz fistül böbrek cerrahisinin nadir komplikasyonlarından biridir. Otuz üç yaşında bir kadın hastada oluşan fistül için retrograd endoskopik yaklaşımla üretral lümen içinden 2 mL CA yapıştırıcı fistül traktına verildikten bir hafta sonra fistülün kapandığını ve 5 aylık takipte semptomların tamamen kaybolduğunu göstermişlerdir. Üreterokutanöz fistüllerde bu yaklaşımın uygun ve etkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[45]</sup>

**Açık Parsiyel Nefrektomi**

Laparoskopi uygularken açık parsiyel tümör nefrektomiye geçilen ve açık cerrahi uygulanan olgularda kanama, idrar kaçağını önlemek için Koşina ve ark.<sup>[43]</sup> siyanoakrilik yapıştırıcıyı kullanmışlardır. Sonuçların laparoskopik cerrahiye benzer olduğunu, kanama ve idrar kaçağı olmadığını, üç yıllık takiplerde tümör rekürrensi görmediklerini bildirmişlerdir.

**Varikozel Embolizasyonu**

Favard ve ark.<sup>[46]</sup>, varikozel embolizasyonu uyguladıkları Glubran 2®'nin de olduğu üç ajanı retrospektif olarak karşılaştırdıklarında; siyanoakrilik yapıştırıcı kullandıkları hastalarda 1, 7 ve 30. günde embolizasyon sonrası ağrının tüm olgularda minimal olduğunu, skopi süresinin daha az olduğunu, ortalama 25 ay sonra varikozelin tekrarlama süresinin Glubran 2® kullananlarda diğer ajanlara göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha uzun zamanda görüldüğünü bildirmişlerdir. Glubran 2®, sklerozis ve trombozis ile lokal inflamatuvar bir reaksiyona neden olur, fakat bu durum diğer embolik ajanlardan daha çok ağrı yaratmaz. Glubran 2® siyanoakrilik yapıştırıcı varikozel embolizasyonunda hızlı ve pratik uygulamaya ilaveten emniyetli, daha az radyasyona ve daha az oranda rekürrense yol açmaktadır.<sup>[46]</sup>

**Arteriovenöz Malformasyonlar**

Ekzersiz yaparken tekrarlayan hematüri epizotları tanımlayan ve pelvik arteriovenöz malformasyon tanısı alan genç bir hastaya transkateter ile Glubran-2® embolizasyonu uygulanmıştır. Pelvik arteriovenöz malformasyondaki tüm dallar başarılı bir şekilde oklüze edilmiş, hastada semptomlar gerilemiş ve 6 aylık takip sonucunda A-V malformasyon oklüzyonu kalıcı hale gelmiştir.<sup>[47]</sup>

**Hipospadias**

Ayyıldız ve ark.<sup>[24]</sup>, klinik tecrübelerinde (az sayıda olgu) Glubran 2®'nin hipospadias tamiri esnasında primer onarıma ilave olarak kullanılmasında herhangi bir sakınca olmadığını ifade etmektedirler (Yayınlanmamış veriler). Buna karşın, Hosseini ve ark.<sup>[35]</sup> ise hipospadiaslı iki olguda yapıştırıcının aşırı kullanımına bağlı cilt nekrozu bildirmişlerdir.

**Priapizm**

Gandini ve ark.<sup>[48]</sup>, posttravmatik priapizm gelişen 2 olguda arteriovenöz fistülün tedavisi için Glubran-2®'yi kateter yardımıyla

fistül embolizasyonunda uygulamışlardır. Priapizm olguları 24 saat sonra başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Hastalarda 30 gün sonra tekrardan seksüel aktivitenin başladığını ve 12 aylık takiplerde arteriovenöz fistülün kalıcı olarak kaybolduğunu göstermişlerdir.<sup>[48]</sup>

### Cilt Kapatılması

2-Oktilsiyanoakrilat doku yapıştırıcıları (2-OCA; Dermabond®, Ethicon, Inc., Sommerville, New Jersey) son dönemlerde minör laserasyonlar ve minör cerrahi insizyonların tedavisinde yara kapatılması için kullanılmaktadır. Shimizu ve ark.<sup>[49]</sup>, 2006 yılından bu yana radikal prostatektomi ameliyatlarından sonra yaranın kapatılmasında yapıştırıcı kullandıklarını, 2006 yılından önce de stapler kullandıklarını ifade etmektedirler. Stapler (133 hasta) ve 2-OCA (101 hasta) kullandıkları olguları ekonomik yönden retrospektif olarak karşılaştırmışlardır. Yapıştırıcı kullandıkları 3 olguda yara yeri enfeksiyonu gelişirken stapler kullandıkları 3 olguda da enfeksiyon gelişmiştir. Yapıştırıcı kullanılan grupta 1 olguda yara ayrılması görülmüştür. Cerrahi sonrası stapler yerine sentetik yapıştırıcıların kullanılması maliyeti oldukça düşürmektedir ve kabul edilebilir yan etkilere sahiptir.<sup>[49]</sup>

### Çocuk Ürolojisinde Uygulamalar

Prestipino ve ark.<sup>[50]</sup>, hipospadias cerrahisi için CA yapıştırıcılar kullanıldığında oluşan film tabaka fazladan katmanlar oluşturmaması, dokuları birbirine yapıştırması açısından sütürlenmeye alternatif uygulama yapılabileceğini ve sonuçların mükemmel olduğunu bildirmişlerdir. Yapıştırıcılar idrar ve kan gibi sıvılardan su geçirmez bir bariyer sağlar. Gaita ve diğer enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanan oluşuma karşı iyi bir bariyerdir, sağlıklı bir doku tamiri olgusunu destekler ve ödem ile hematomu engeller. Ancak, bu pozitif etkilerine rağmen pediatrik kullanımı sınırlıdır. Uygulamalar cerrahi insizyonun kapatılması, sünnet uygulamaları ve hipospadias cerrahisi sonrası gelişen üretrokutanöz fistüllerin kapatılmasını içerir.<sup>[50]</sup>

CA'lar, sünnet uygulamalarında yaranın kapatılması için uygulanan konvansiyonel tekniklere göre iyi bir alternatiftir ve operasyon süresini kısaltır, uygulaması kolaydır, güvenli iyileşme sağlar, daha iyi kozmetik sonuçlar gözlenir, postoperatif ağrının süresini oldukça kısaltırken<sup>[24]</sup> diğer kullanım alanı ise hipospadias cerrahisi sonra gelişen üretrokutanöz fistüldür.<sup>[24,51]</sup>

CA'ların gerilme gücü sayesinde fistülün tüm köşelerine teması sonucunda sonuçları mükemmel olan bir iyileşme süreci gözlenmektedir. Bu cerrahi olmayan uygulama gerçekten cesaret vericidir ve fistüllerin cerrahi uygulama olmadan kapatılmasına olanak vermektedir. Bu iyileşme hem erken hem de geç dönem ve uzun süreli fistüllerde meydana gelmektedir. Bu tedavi, ailelerin anksiyetelerini azaltmakta ve genel anesteziye gerek kalmadan kolayca uygulanabilmektedir.<sup>[22,50]</sup>



Resim 4. Uygulama aparatları

Ayrıca, hidrosel tamirinde prosesus vaginalisin obliterasyonunda etkin bir şekilde kullanıldığı da bildirilmektedir.<sup>[9-12]</sup>

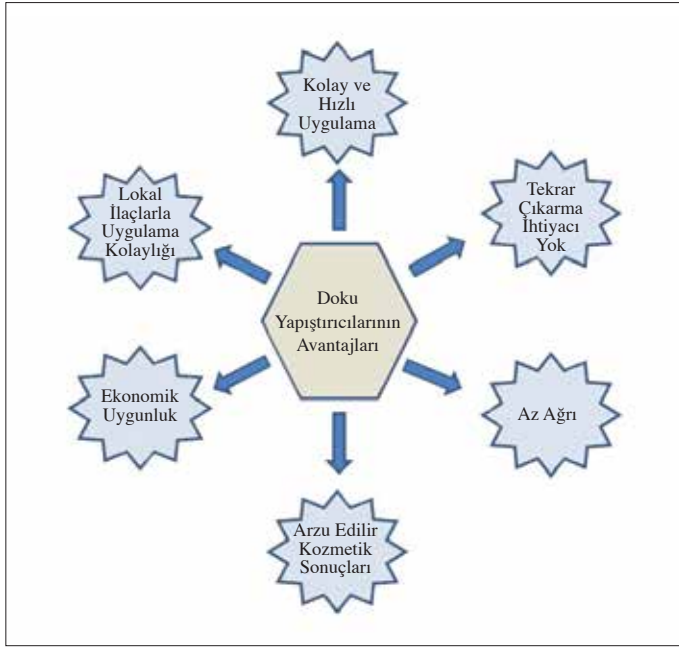
### Mesh ile Kullanım

Kukleta ve ark.<sup>[13]</sup>, siyanoakrilik yapıştırıcı - nBCA (Histoacryl®) ile tavşanlarda mesh fiksasyonu yaptıkları deneysel bir çalışmada; akut dönemde kas dokusunda doku reaksiyonu gözlememişlerdir. Hafif ve orta derecede inflamatuvar hücrelerle birlikte fibroblastik doku reaksiyonu bildirmişlerdir. Üç yüz atmış gün sonra yapılan değerlendirmede ise; hafif derecede fibröz dokuda artış, az miktarda mononükleer hücre artışı, multinükleer dev hücrelerde fokal artış göstermişlerdir. Doksan günden sonra yapıştırıcının dokuda kaybolduğunu ortaya koymuşlardır. Histoacryl® siyanoakrilik yapıştırıcıyı laparoskopik herni tamirlerinde meşlerin fiksasyonlarında kullanmışlardır. Meşleri fikse etmek için 1336 olguda sütür yerine 6-8 damla doku yapıştırıcısı kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Doku reaksiyonunun minimal olduğu bildirilmiştir. Sütürleme ve stapler ile karşılaştırıldığında doku yapıştırıcıları ile aralarında hiçbir fark bulamamışlardır. Fayda ve ekonomik yük karşılaştırıldığında ilk seçenek olarak kullanılmasının uygun olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.<sup>[13]</sup>

### Siyanoakrilik Doku Yapıştırıcılarının Uygulanması

Yüzeysel, mesane, ureter ve uretra içine, doku içine, damar içine ve laparoskopik uygulama aparatları bulunmaktadır. Resim 4'te uygulama aparatları gösterilmektedir. Ayrıca ürolojide sıkça kullanılan ureter kateteri, veziköüretal reflünün endoskopik tedavisinde kullanılan iğneler de kullanılmaktadır. CA doku yapıştırıcılarının avantajları Resim 5'te gösterilmiştir.





Resim 5. CA doku yapıştırıcılarının avantajları

Sonuç olarak, literatürde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre kullanımları çoğunlukla olgu bazlı olup, sonuçların iyi ve anlamlı olmasına rağmen ürolojide hangi olgularda kullanılabileceği hakkında standart bilgiler bulunmamaktadır. Ancak, şu bir gerçektir ki; yeni dizayn edilen siyanoakrilat (Glubran®)'ların uygulamaları dokularda herhangi bir hasara yol açmamaktadır. Bu gerçek gözönüne alınarak komplikasyonları önlemede, uygulama yapıldığında kar-zarar ikilemi gözönüne alınarak hangi olgularda kullanılması gerektiği araştırılmalıdır. Doku yapıştırıcıları; cerrahi sonrası kanamalarda, tümörün açılması durumunda tümör ekimini önlemede, idrar kaçağı olması muhtemel durumlarda rutin olarak kullanılabilir. İyatrojenik ve hipospadias tamiri sonrası üretrokutanöz fistüllerde, cerrahiye alternatif olarak değil, öncelikli olarak kullanmak morbidite ve mortaliteyi azaltır. Hem kısa hem de uzun zincirli siyanoakrilik doku yapıştırıcıların yeni formülasyonları sayesinde toksik etkilerinin minimal olduğu ifade edilmektedir. Biyokimyasal özellikleri ve hızlıca dokuya yapışmaları, antiseptik ve hemostaz etkileri dikkate alınarak günlük pratikte uygulanmalarında sakınca görülmemektedir. Ancak, genel olarak doku yapıştırıcıları tek başına tüm olası problemleri halledemezler, tabii ki iyi bir cerrahi tekniğe de ihtiyaç vardır. Ayrıca, uygulamanın yerinin görüntülenmesi amacıyla siyanoakrilik yapıştırıcılarla birlikte lipiodol gibi radyopak maddelerin kullanımı bir avantajdır. Ek olarak dar ve uzun traktlı fistüllerin tedavisinde cerrahi öncesi siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının denenmesinin önemli bir alternatif olacağı unutulmamalıdır.

**Peer-review:** This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

**Author Contributions:** Concept - S.N.A.; Design - S.N.A.; Supervision - A.A.; Resources - S.N.A., A.A.; Materials - S.N.A.; Data Collection and/or Processing - S.N.A.; Analysis and/or Interpretation - S.N.A., A.A.; Literature Search - S.N.A., A.A.; Writing Manuscript - S.N.A.; Critical Review - A.A.; Other - S.N.A., A.A.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hakem Değerlendirmesi:** Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlandığından bilimsel değerlendirme Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.N.A.; Tasarım - S.N.A.; Denetleme - A.A.; Kaynaklar - S.N.A., A.A.; Malzemeler - S.N.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.N.A.; Analiz ve/veya Yorum - S.N.A., A.A.; Literatür Taraması - S.N.A., A.A.; Yazıyı Yazan - S.N.A.; Eleştirel İnceleme - A.A.; Diğer - S.N.A., A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Bochynska AI, Hannink D, Grijpma DW, Buma P. Tissue adhesives for meniscus tear repair: an overview of current advances and prospects for future clinical solutions. *J Mater Sci* 2016;27:85-102. [CrossRef]
- Singer AJ, McClain SA, Katz A. A porcine epistaxis model: hemostatic effects of octylcyanoacrylate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:553-7. [CrossRef]
- Dalvi AA, Faria MM, Pinto AA. Non-suture closure of wound using cyanoacrylate. *J Postgrad Med* 1986;32:97-100.
- Fischl RA. An adhesive for primary closure of skin incisions: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1962;30:607-10. [CrossRef]
- Rothnie NG, Taylor GW. Sutureless Skin Closure. *BMJ* 1963;2:1027-30. [CrossRef]
- Zoccali C, Covello R, Di Francesco A, Zoccali G. A cyanoacrylate and silastic patch to reduce the risk of opening of the tumor: technical note. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:44-5. [CrossRef]
- Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyanoacrylate>
- Coulthard P, Worthington H, Esposito M, Elst M, Waes OJ. Tissue adhesives for closure of surgical incisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD004287.
- Amiel GE, Sukhotnik I, Kawar B, Siplovich L. Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in elective surgical incisions-long term outcomes. *J Am Coll Surg* 1999;189:21-5. [CrossRef]
- Esposito C, Damiano R, Settini A, De Marco M, Maglio P, Centonze A. Experience with the use of tissue adhesives in pediatric endoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004;18:290-2. [CrossRef]

11. Miyano G, Yamataka A, Kato Y, Tei E, Lane GJ, Kobayashi H, et al. Laparoscopic injection of dermabond tissue adhesive for the repair of inguinal hernia: short- and long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 2004;39:1867-70. [CrossRef]
12. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy* 2001;33:126-39.
13. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. *Hernia* 2012;16:153-62. [CrossRef]
14. Sinha S, Naik M, Wright V, Timmons J, Campbell AC. A single blind, prospective, randomized trial comparing n-butyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive (Indermil) and sutures for skin closure in hand surgery. *J Hand Surg Br* 2001;26:264-5. [CrossRef]
15. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filipini F, et al. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* 2001;22:59-66. [CrossRef]
16. Loffroy R. Using Glubran 2 acrylic glue to maximize results of transcatheter arterial embolization for refractory upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1306-7. [CrossRef]
17. Pursifulla NF, Moreyb AF. Tissue glues and nonsuturing techniques. *Curr Opin Urol* 2007;17:396-401. [CrossRef]
18. Kull S, Martinelli I, Briganti E, Losi P, Spiller D, Tonlorenzi S, et al. Glubran-2 surgical glue: in vitro evaluation of adhesive and mechanical properties. *J Surg Res* 2009;157:e15-21.
19. Pascual G, Sotomayor S, Rodríguez M, Pérez-Köhler B, Kühnhardt A, Fernández-Gutiérrez M, et al. Cytotoxicity of cyanoacrylate-based tissue adhesives and short-term preclinical in vivo biocompatibility in abdominal hernia repair. *PLoS One* 2016;11:e0157920.
20. Available at: <http://www.ca-plus.com/faq.html>
21. Bardari F, D'Urso L, Muto G. Conservative treatment of iatrogenic urinary fistulas: the value of cyanoacrylic glue. *Urology* 2001;58:1046-8. [CrossRef]
22. Lapointe SP, N-Fékété C, Lortat-Jacob S. Early closure of fistula after hypospadias surgery using N-butyl cyanoacrylate: preliminary results. *J Urol* 2002;168:1751-3. [CrossRef]
23. Bady S, Wongworawat MD. Effectiveness of antimicrobial incise drapes versus cyanoacrylate barrier preparations for surgical sites. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1674-7. [CrossRef]
24. Ayyıldız A, Nuhuğlu B, Cebeci O, Caydere M, Ustün H, Germiyanoglu C. The effect of cyanoacrylic glue on rat testis, urethra and spongiosal tissue: an experimental study. *J Urol* 2006;175:1943-7. [CrossRef]
25. Akgül T, Ayyıldız A, Cebeci O, Nuhuğlu B, Ozer E, Germiyanoglu C, et al. Effect of cyanoacrylic glue on penile fracture: an experimental study. *J Urol* 2008;180:749-52. [CrossRef]
26. Zhu H, Yang XJ, Li XL, Zhang HX, Zheng FY. Non-suture technique for rabbit oviduct anastomosis with 2-octyl cyanoacrylate: a histopathologic and biomechanical analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:685-91. [CrossRef]
27. Cylwik B, Darewicz J, Karasewicz B. Morphometric and histological examinations of dog kidneys after embolization of the renal artery with the cyanoacrylic glue "Chirurcoll-Polfa". *Int Urol Nephrol* 1985;17:303-9. [CrossRef]
28. Toriumi DM, O'Grady K, Desai D, Bagal A. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:2209-19. [CrossRef]
29. Maw JL, Quinn JV, Wells GA, Ducic Y, Odell PF, Lamothe A, et al. A prospective comparison of octylcyanoacrylate tissue adhesive and suture for the closure of head and neck incisions. *J Otolaryngol* 1997;26:26-30.
30. Bruns TB, Worthington JM. Using tissue adhesive for wound repair: a practical guide to dermabond. *Am Fam Physician* 2000;61:1383-8.
31. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med* 1995;13:581-5. [CrossRef]
32. Kelly BD, Landon DJ, Timlin ME, Sheikh M, Nusrat NB, D'Arcy FT, et al. Paediatric sutureless circumcision-an alternative to the standard technique. *Pediatr Surg Int* 2012;28:305-8. [CrossRef]
33. Gorgulu T, Olgun A, Torun M, Kargi E. A fast, easy circumcision procedure combining a CO<sup>2</sup> laser and cyanoacrylate adhesive: a non-randomized comparative trial. *IBJU* 2006;42:113-7.
34. Muto G, D'Urso, Castelli E, Formiconi A, Bardari F. Cyanoacrylic glue: a minimally invasive nonsurgical first line approach for the treatment of some urinary fistulas. *J Urol* 2005;174:2239-43. [CrossRef]
35. Hosseini SM, Bahador A, Foroutan HR, Sabet B, Geramizadeh B, Zarenezhad M. The application of a new cyanoacrylate glue in pediatric surgery for fistula closure. *Iran J Med Sci* 2011;36:54-6.
36. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:1-15. [CrossRef]
37. Lim JH, You D, Jeong IG, Park HK, Ahn H, Kim CS. Cystoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate followed by fibrin glue for the treatment of persistent or massive vesicourethral anastomotic urine leak after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2013;20:980-5. [CrossRef]
38. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001;49(Suppl 4):2e10.
39. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, Harris HW, Napolitano LM, Wexner SD, et al. Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg* 2009;209:484e91.
40. Mauri G, Sconfienza LM, Fiore B, Brambilla G, Pedicini V, Poretti D, et al. Post-surgical enteric fistula treatment with image-guided percutaneous injection of cyanoacrylic glue. *Clinical Radiology* 2013;68:59e63.
41. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170:64-8. [CrossRef]
42. Breda A, Stepanian SV, Lam JS, Liao JC, Gill IS, Colombo JR, et al. Use of Haemostatic Agents and Glues during Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Multi-Institutional Survey from the United States and Europe of 1347 Cases. *Eur Urol* 2007;52:798-803. [CrossRef]

43. Košina J, Pacovský J, Hušek P, Holub L, Broďák M. Tissue cyanoacrylate glue in partial nephrectomy - our own experience and assessment. *Rozhl Chir* 2016;95:79-82.
44. Carmignani L, Acquati P, Rocco F. Case report: Cystoscopic use of cyanoacrylate glue for bleeding during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol* 2006;20:923-4. [[CrossRef](#)]
45. Omar M, Abdulwahab-Ahmed A, El Mahdey Ael D. Endoscopic management of a chronic ureterocutaneous fistula using cyanoacrylic glue. *Cent European J Urol* 2014;67:430-2. [[CrossRef](#)]
46. Favard N, Moulin M, Fauque P, Bertaut A, Favelier S, Estivalet L, et al. Comparison of three different embolic materials for varicocele embolization: retrospective study of tolerance, radiation and recurrence rate. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:806-14.
47. Gandini R, Angelopoulos G, Konda D, Messina M, Chiocchi M, Perretta T, et al. Transcatheter embolization of a large symptomatic pelvic arteriovenous malformation with Glubran 2 acrylic glue. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:1030-3. [[CrossRef](#)]
48. Gandini R, Spinelli A, Konda D, Reale CA, Fabiano S, Pipitone V, et al. Superselective embolization in posttraumatic priapism with glubran 2 acrylic glue. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:544-8. [[CrossRef](#)]
49. Shimizu T, Masumori N, Hirobe M, Hashimoto K, Maeda T, Fukuta F, et al. Use of 2-octylcyanoacrylate tissue glue for skin closure in radical retropubic prostatectomy. *Hinyokika Kyo* 2010;56:495-8.
50. Prestipino M, Bertozzi M, Nardi N, Appignani A. Outpatient department repair of urethrocutaneous fistulae using n-butylcyanoacrylate (NBCA): A single-centre experience. *BJU Int* 2011;108:1514-7. [[CrossRef](#)]
51. Elemen L, Seyidov TH, Tugay M. The advantages of cyanoacrylate wound closure in circumcision. *Pediatr Surg Int* 2011;27:879-83. [[CrossRef](#)]