

## ADEZIV CIANOACRILAT – VALOAREA LUI ÎN PROTEJAREA ANASTOMOZEI PE COLON ÎN EXPERIMENT: PRO VS CONTRA

Gheorghe Ghidirim – dr. hab. în şt. med., prof. univ., acad. AŞ RM<sup>1</sup>,

Igor Mişin – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.<sup>1,2</sup>,

Elena Pleşco – asist. univ.<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul Chirurgia Hepato-Pancreato-Biliară, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

<sup>2</sup>Institutul de Medicină Urgentă, Chişinău, Moldova

*E-mail: elena.plesco@mail.ru., GSM: +373079464568*

### Rezumat

Dehiscenta anastomozei intestinale reprezintă o problemă importantă a chirurgiei colorectale contemporane. În pofida, performanţelor medicinei contemporane şi a tehnicilor chirurgicale, incidenţa dehiscentei anastomozei pe colon rămâne înaltă şi continuă să fie cauza principală a morbidităţii şi mortalităţii în perioada postoperatorie la pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale pe colon. Actualmente se realizează multiple cercetări bazate pe studierea şi elaborarea diferitor metode de protejare locală a anastomozei colonice. În studiul nostru au fost demonstrate efectele, cât benefice atât şi negative, ale adezivului cianoacrilat asupra anastomozei pe colon.

**Cuvinte-cheie:** adeziv cianoacrilat, protejarea anastomozei pe colon, experiment

**Summary. Cianoacrilat adhesive – its value in local protection of colonic anastomosis in the experiment: pro vs contra**

Anastomotic leakage represents a major clinical problem of modern colorectal surgery. Despite of modern medicine performances and surgical techniques, incidence of anastomotic leakage remains high and is the main cause of morbidity and mortality in postoperative period in patients undergoing colorectal surgery. Nowadays, multiple studies have been realized for elaboration of colonic anastomoses local protection methods. In our study the positive and negative effects of cianoacrilat adhesive on the colonic anastomosis were demonstrated.

**Key words:** cianoacrilat adhesive, protection of colonic anastomosis, the experiment

**Резюме. Цианоакрилатный клей – значение в локальной защите толстокишечного анастомоза в эксперименте: за и против**

Несостоятельность толстокишечного анастомоза является важной проблемой современной колоректальной хирургии. Несмотря на совершенствование современной медицины и хирургических техник, частота развития несостоятельности толстокишечного анастомоза остается высокой и является главной причиной летального исхода в послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на толстом кишечнике. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, базирующиеся на изучении и разработке способов локальной защиты толстокишечного анастомоза. В настоящем исследовании были продемонстрированы, как положительные так и отрицательные эффекты цианоакрилатного клея, использованного для локальной защиты толстокишечного анастомоза.

**Ключевые слова:** цианоакрилатный клей, защита толстокишечного анастомоза, эксперимент

## Introducere

Chirurgia colorectală a fost și rămâne unul dintre domeniile importante ale chirurgiei contemporane. Atenția majoră către acest domeniu al chirurgiei se explică prin creșterea incidenței patologiei chirurgicale a colonului, cum ar fi: patologii oncologice, inflamatorii, dereglările de tranzit și vascularizare. Una din cele mai periculoase complicații, ce poate apărea în perioada postoperatorie la pacienții supuși chirurgiei colorectale, este dehiscența anastomozelor pe colon.

Dehiscența anastomozelor intestinale reprezintă o complicație cu pericol major pentru viața pacientului [1]. Dehiscența anastomozelor colorectale lungeste semnificativ perioada aflării pacientului în staționar și respectiv crește considerabil impactul financiar [2, 3]. Dehiscența anastomozelor poate fi considerată unul din indicatorii de calitate a funcționării centrelor chirurgicale specializate [4, 5]. Mortalitatea postoperatorie în cadrul apariției dehiscenței anastomozelor intestinale variază în limite vaste de la 6% la 22-30% [6-8] și până la 50% [9], și poate avea loc pe parcursul primei luni după intervenția chirurgicală [10, 11].

Utilizarea noilor fire de sutură, aplicarea suturii mecanice, antibioticoterapia, promovarea suturii intestinului într-un plan a permis micșorarea incidenței dehiscenței anastomotice, dar rezultatele sunt evidente doar în chirurgia colorectală programată, dar în cea de urgență – rămân neesențiale. Spre regret, siguranța suturii intestinale, în special, aplicată în condiții de peritonită sau de ocluzie intestinală, este incertă. În multiple studii a fost demonstrată permeabilitatea suturii intestinale pentru microflora lumenului intestinal [12].

Astfel, actualmente se realizează numeroase studii axate pe studierea și elaborarea metodelor de protejere a anastomozelor intestinale. Pentru acest scop a fost propusă aplicarea locală a diferitor adezive tisulare, cum ar fi: adezivul cianoacrilat, adezivul fibrinic etc.

Studiile clinice cu utilizarea adezivului cianoacrilat în cazul patologiei gastro-intestinale, au început în anii '70, ai secolului trecut. Orda și coaut. în studiu experimental – au demonstrat rezultatele utilizării adezivului *histoacrilic* cu scop de hemostază în plăgile splinei și a ficatului [13]. Saygun și coaut. în anul 2006, au utilizat în condiții experimentale la șobolani adezivul *histoacrilic* în caz de leziune a duodenului [14]. De asemenea, a fost studiat și evaluat diferiți derivați cianoacrilati. În 1962, O'Neill și coaut. au evaluat eficacitatea adezivului metil-cianoacrilat pentru aplicarea anastomozelor fără suturi [15]. Conform datelor acestui studiu majoritatea anastomozelor au fost satisfăcătoare. Studii similare au fost efectuate

de către Weilbaeher și coaut., care au demonstrat că strictura anastomotică apare în 40% după utilizarea adezivului *metil-cianoacrilat*, dar mortalitatea în acest grup a fost înaltă și a constituit 34% [16]. Adezivul *etil-cianoacrilat* a fost studiat de către Elemen și coaut. în aplicarea anastomozelor fără suturi termino-terminale, latero-laterale și latero-terminale [17]. Autorii studiului au concluzionat, că presiunea de explozie a anastomozelor a fost similară în ambele grupe, dar în grupul cu aplicarea anastomozelor intestinale fără suturi protejată de adezivul *etil-cianoacrilat* nivelul de hidroxiprolină a fost mai mare și durata operației a fost mai scurtă vs de grupul cu aplicarea anastomozelor cu suturi. Adezivul *N-butil-cianoacrilat* a fost evaluat și apreciat în mai multe studii cu efectuarea anastomozelor fără suturarea și aplicarea locală a adezivului [18-23]. Conform datelor acestor studii vindecarea anastomozelor a fost satisfăcătoare, incidența dehiscenței anastomotice a fost similară în ambele grupe. Adezivul *iso-butil-cianoacrilat* a fost cercetat în 4 studii, dar fără rezultatele pozitive [24-27]. Conform datelor acestor studii, în grupul cu utilizare adezivului cianoacrilat s-a determinat incidența sporită de stenoză, proces inflamator, rata mortalității a constituit până la 27%.

Astfel, adezivul cianoacrilat este efectiv în protecția anastomozelor pe colon fără suturare vs anastomozele prin suturare, faptul care a fost demonstrat prin următoarele – micșorarea duratei intervenției chirurgicale, presiunea de explozie a anastomozelor similară în ambele grupe, incidența dehiscenței anastomotice, la fel, a fost similară. Dar, este necesar de menționat, apariția modificărilor anatomo-morfologice nefavorabile, ca rezultat al utilizării adezivului și derivaților acestuia, cum ar fi: strictura anastomozelor, proces inflamator etc.

Așa dar, actualmente date despre eficacitatea adezivului cianoacrilat și a derivaților lui în protejarea locală a anastomozelor intestinale rămân contradictorii. Pentru extrapolarea corectă al acestor date în practica clinică sunt necesare studii ulterioare.

Scopul studiului prezent a fost evaluarea particularităților morfologice de vindecare a anastomozelor colonice, în cadrul utilizării adezivului tisular cianoacrilat și aprecierea eficacității lui în protejarea locală a zonei anastomotice în condiții experimentale.

## Material și metode

Studiul experimental a fost efectuat în conformitate cu directiva Consiliului Parlamentului European „DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL” referitor la protecția animalelor utilizate în scopuri științifice [28].

În studiul prezent au fost incluși 49 șobolani, de

ambele sexe. Subiecții au fost repartizați în 2 loturi – lotul I (n=21) cu aplicarea anastomozei colo-colonice neprotejate; lotul II (n=28) – anastomoză colo-colonică protejată prin aplicarea locală a adezivului cianoacrilat. Animalele au fost anesteziate cu 50 mg/kg ketamină hidrocloridi (Kalypsol®, Gedeon Richter, Ungaria) administrată intraperitoneal. În ambele loturi de animale a fost aplicată anastomoză colonică după metoda standardizată, care a inclus următoarele etape: deschiderea cavității abdominale prin laparotomie medio-mediană; transecarea colonului transvers la distanța de 1 cm de la cec cu aplicarea anastomozei colo-colonice termino-terminale cu sutură în continuu, într-un plan cu fir Polypropylene

monofilament 5-0. În lotul I a fost aplicată anastomoză colo-colonică neprotejată (Fig. 1); în lotul II - s-a aplicat anastomoză colo-colonică după metoda standardizată, cu aplicarea locală a adezivului cianoacrilat (Fig. 2).

Autopsia animalelor a fost efectuată, câte 7 șobolani din fiecare lot, la termenii următori de 3, 7, 14 zile postoperator, plus în lotul II s-a efectuat autopsie și la a 21-a zi postoperator. În timpul autopsiei s-a efectuat examinarea macroscopică a cavității peritoneale, aprecierea gradului de formare a aderențelor, evaluarea macroscopică a anastomozei colonice (Fig. 3, 4, 5, 6, 7).

În timpul autopsiei de la fiecare șobolan s-a colec-

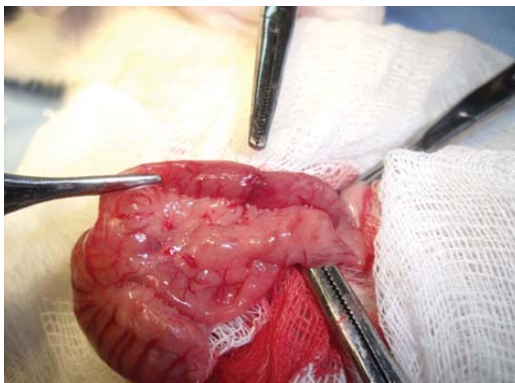


Fig. 1. Anastomoză colo-colonică neprotejată, imagine intra-operatorie



Fig. 2. Anastomoză colo-colonică protejată cu adeziv cianoacrilat, imagine intra-operatorie

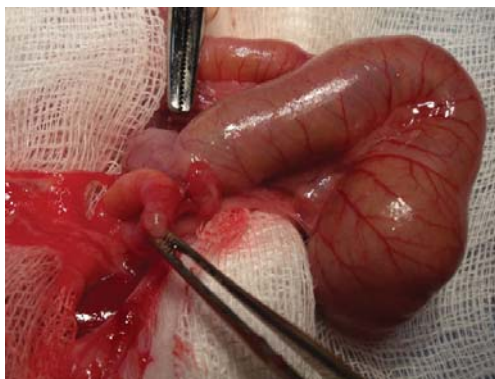


Fig. 3. Sacrificarea animalelor a 7-a zi postoperator (lotul I)



Fig. 4. Sacrificarea animalelor a 7-a zi postoperator (lotul II)



Fig. 5. Sacrificarea animalelor a 14-a zi postoperator (lotul I)



Fig. 6. Sacrificarea animalelor a 14-a zi postoperator (lotul II)



Fig. 7. Sacrificarea animalelor a 21-a zi postoperator (lotul II)



tat un fragment de colon cu lungime de aproximativ 4 cm cu anastomoza localizată în centru și câte 2 cm de colon pe ambele părți. Fragmentele de colon cu anastomoză au fost curățite de conținut prin utilizarea lavajului intestinal, iar capătul proximal a fost ligaturat cu fir de mătăasă 4.0. Segmentul distal al anastomozei a fost fixat prin ligaturare pe cateter conectat la seringă dotată cu manometru. Presiunea de explozie (kPa) a anastomozei a fost determinată prin insuflarea aerului în lumenul intestinal cu înregistrarea indicațiilor manometrului. Determinarea acestui parametru a fost efectuată imediat după sacrificare animalelor.

### Rezultate

Presiunea de explozie a anastomozei colonice a fost determinată în condiții experimentale și rezultatele obținute sunt prezentate în **Tab. 1**.

Reieșind din datele obținute, prezentate în tabelul 2, putem concluziona, că are loc creșterea presiunii de explozie a anastomozei de la a 3-a zi până la a 7-a zi postoperator cu scăderea ei statistic nesemnificativă de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator. Conform rezultatelor obținute în lotul II vs lotul I are loc creșterea presiunii de explozie a anastomozei statistic veridică la a 3-a și a 14-a zi postoperator.

### Examinarea histologică

Explorările morfopatologice au inclus examinarea macro- și microscopică, prin secțiuni longitudinale și transversale, la intervale de timp la a 3-a, 7-a, 14-a zi și plus la a 21-a zi postoperator în lotul II. Pentru cercetările histologice, probele tisulare prele-

vate prealabil au fost fixate în *Sol. Formol - 4%* în timp de 6-12 ore. Ulterior fiind tratate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice, utilizând rețeaua de histoprocurement și colorație automatizată „Diapath”. Piesele histologice s-au obținut prin confecționarea secțiunilor (4 din fiecare probă) la microtomul semiautomat Slee Mainz-cut 6062 cu grosimea de 2,5–3μ. La etapa de colorație au fost utilizate metodele ulterioare: *hematoxină-eozină* (H&E), *Van Gieson* (VG) – pentru evidențierea fibrelor colagene și *orceină* - pentru revizuire electivă a fibrelor elastice. Examinarea histologică s-a efectuat la microscopia convențională cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Calr Zeiss, *oculare* ×10, *obiectivele* ×2,5; ×4; ×10; ×20; ×40 și ×100. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

**Examinarea histologică** a preparatelor din lotul I în majoritatea cazurilor a demonstrat schimbări deformative și de volum a zonei anastomotice, edem reactiv, stenoze funcționale a anastomozei, proces aderent, discordanța și reținerea proceselor regenerativ-reparative. O particularitate esențială în anastomozele acestui lot a fost prezentată de activarea microflorei bacteriene locale, care la a 3-a și la a 7-a zi, datorită capacităților proteolitice s-a manifestat prin activitate excesivă, formând linia de demarcație bacterio-necrotico-purulentă. Flora bacteriană, procesele necrotic și inflamator semnificativ au contribuit la apariția microdehiscențelor (**Fig. 8, 9**). În aceste ca-

Tabelul 1

**Presiunea de explozie a anastomozei colo-colonice**

Lotul	Termen	Presiune (kPa)			
		A 3-a zi (kPa)	A 7-a zi (kPa)	A 14-a zi (kPa)	A 21-a zi (kPa)
Anastomoza colo-colonică neprotejată (lotul I)		7.893±0.32	32.00±0.38	30.80±0.33	-
Anastomoza colo-colonică protejată cu adeziv cianoacrilat (lotul II)		9.72±0.31	33.73±0.57	33.50±0.49	37.56±0.47
p		0.0286	NS	0.0286	-

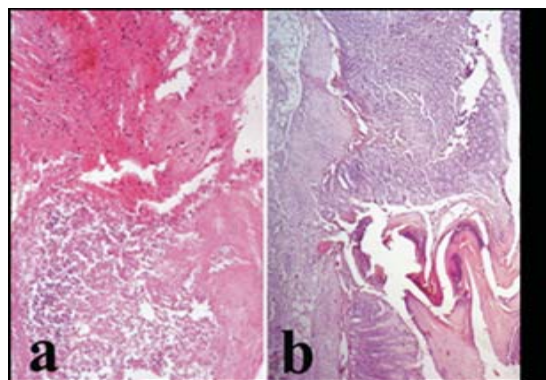


Fig. 8. Zona internă: a) procesul necrotico-detersiv abacterian; b) microdehiscență anastomozei cu colonizarea activă bacteriană × 75 (a), × 25 (b). Colorație H&E

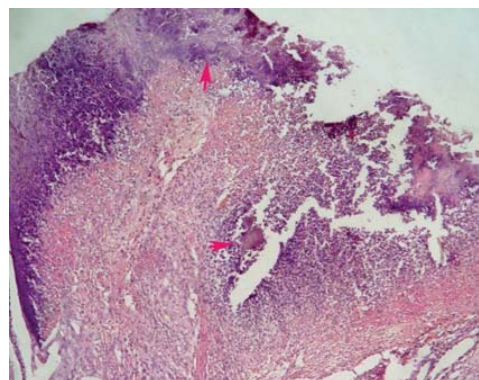


Fig. 9. Zona internă – pliul anastomozei cu procesul detersiv. Leziuni bacteriene cu penetrarea în profunzimea pliului × 75. Colorație H&E

zuri s-a atestat infiltrația cu celule polimorfonucleare în peretele colonic, inclusiv la distanță de la anastomoză cu implicarea țesutului mezenterial. Un rol semnificativ în cadrul proceselor de restabilire morfo-funcțională aparține modificărilor plexurilor nervoase mezenterice. Frecvent s-a determinat persistența proceselor distrofice a structurilor ganglioneuronale a plexului Auerbach, inclusiv la distanță până la 2,5 cm de la anastomoză manifestate prin granulare, microvacuolizare, atrofia, fiind întâlnite preponderent în anastomoze cu aspect stenozant funcțional.

**Examinarea histologică** a anastomozelor din lotul II a constatat modificări semnificative de volum. Comparativ cu lotul precedent procesul necrolitico-detersiv frecvent era lipsit de colonizare bacteriană, ce s-a atestat într-un caz la a 3-a și într-un caz la a 7-a zi complicat cu dehiscența anastomozelor și diverticulizarea cavității acoperite cu mucus și mase necrotice, dar în zona peretelui la a 7-a zi, fiind prezente infiltrate abcedante și conglomerate trombo-hemoragice (**Fig. 10**). Este necesar de menționat, că elementele adezivului cianoacrilat s-au atestat și în cazurile examinate la a 14-a zi, însă cu predilecție în 2 cazuri la a 21-a zi, resturi de adeziv au avut aspect de insule mici sau conglomerate frecvent circumscrise de celule polimorfonucleare și înglobate în țesut de granulație. Într-un caz la a 21-a zi a avut loc apariția formațiunii extraanastomotice. În 2 cazuri la a 7-a zi s-a stabilit predominarea fibrelor de collagen cu evoluția țesutului fibro-vascular în cel cicatricial, inclusiv în prezența proceselor necrotico-detersive. De asemenea, într-un caz la a 21-a zi postoperator s-a determinat regenerarea accentuată a mucoasei (**Fig. 11**).

Astfel, conform rezultatelor obținute utilizarea adezivului cianoacrilat provoacă restanțierea proceselor regenerative în primele 3-7 zile, inactivează microflora bacteriană și micșorează agresivitatea florei bacteriene la nivelul zonei interne a anastomozelor.

De asemenea, contribuie la stimularea elementelor celulare mononucleare, cu predominarea limfocitelor, ce relevă o reacție imunocelulară. Dar în acest lot vs lotul I s-a constatat persistența procesului inflamator celular cu celule polimorfonucleare, inclusiv la a 14-a și la a 21-a zi, ce induce formarea abceselor, inclusiv în aria țesuturilor neoformate.

Astfel, adezivul cianoacrilat are o acțiune histotoxică, faptul care provoacă discordanță proceselor de neoangiogeneză și fibrilogeneză, contribuind atât la restanțierea proceselor de fibrilogeneză, cât și viceversa activarea proceselor imune și a depozitării de collagen, inclusiv la evoluția precoce a proceselor de cicatrizare.

Examinarea morfologică a anastomozelor a demonstrat frecvența apariției diferitelor complicații postoperatorii. La a 3-a zi postoperator în lotul I și II au fost depistate complicații similare, câte 2 cazuri de deformații anastomotice, 2 – microdehiscențe și câte 1 caz de diverticul în ambele loturi. La a 7-a zi postoperator – s-a depistat câte 3 deformații anastomotice, 1 – microdehiscență în ambele loturi și un caz de formare a diverticulului în lotul I vs lotul II. La a 14-a zi postoperator nivelul deformațiilor anastomotice a fost similar în ambele loturi. În lotul I au fost depistate 2 cazuri de dehiscență vs 0 cazuri în lotul 2. La a 21-a zi postoperator în lotul II complicațiile au fost reprezentate de deformații anastomotice.

Reieșind din datele prezentate, se determină micșorarea incidenței de dehiscență anastomotică în lotul II vs lotul I, dar această diferență este statistic nesemnificativă. Rata apariției deformațiilor anastomotice, diverticulelor este similară în ambele loturi. Astfel, putem concluziona, că utilizarea adezivului cianoacrilat pentru protejarea anastomozelor pe colon nu are efectele pozitive.

Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute a fost utilizat pachetul de Soft STATISTICA 7.0. al

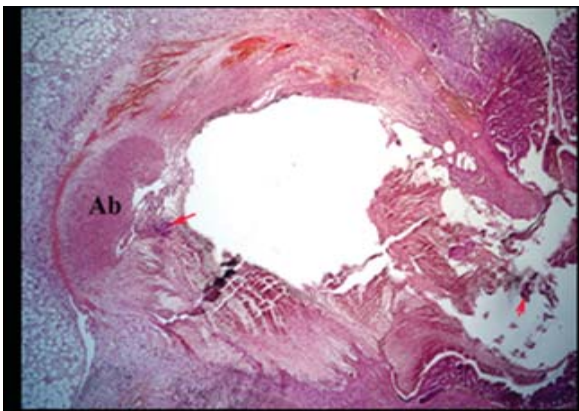


Fig. 10. Dehiscență anastomozelor cu microcolonizare bacteriană (↑ roșie) cu diverticulizarea și infiltrate abcedante (Ab)

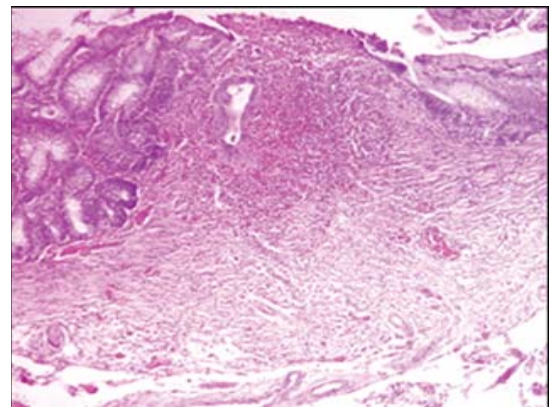


Fig. 11. Cicatrizare anastomozelor la a 21-a zi asociată cu regenerarea mucoasei și procese aderențiale × 25. Colorație VG

companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006. Analiza statistică a modificărilor histopatologice atestate în cadrul vindecării anastomozei colonice a fost efectuată prin evaluarea exprimării următoarelor procese: exudativ-detersiv; infiltrativ-extrinsec; infiltrativ-intrinsec; procesul de neoangiogeneză și fibrilogenază la 7-a zi postoperator (Fig. 12, 13).

Așa dar, analiza statistică comparativă a intensității proceselor de vindecare al anastomozelor în lotul I și II în dependență de perioada de timp (la a 3-a, a 7-a, a 14-a și a 21-a zi) a stabilit, că în primele 3 zile are loc predominarea proceselor exudativ-detersiv și infiltrativ extrinsec ( $p \leq 0,05$ ). La a 7-a zi aceste procese predomină în mod abuziv în lotul II. O altă distribuție a intensității proceselor histomorfologice incluse în procesul de vindecare s-a relevat la a 14-a zi, când predomină procesele infiltrativ-intrinsec, neoangiogeneză, dar și cel de fibrilogenază în lotul II ( $p < 0,05$ ). Este necesar de menționat, că la a 21-a zi lotul II se determină o diminuare pronunțată a proceselor infiltrativ intrinsec și neoangiogeneză, predominant fiind procesul de fibrilogenază ( $p < 0,05$ ).

### Discuții

Chirurgia colorectală până în prezent atrage atenție sporită datorită complicațiilor sale, care pot apărea în perioada postoperatorie. Una din cele mai periculoase complicații este dehiscența anastomozei intestinale, care actualmente, reprezintă o problemă majoră a chirurgiei contemporane. În literatura de specialitate, actualmente, se discută diferite metode și substanțe utilizate pentru protejarea locală a zonei anastomotice. Pentru acest scop pot fi folosite diverse adezive tisulare, cât biologice, atât și sintetice. Adezivele tisulare pot fi divizate în 3 grupuri: biologice, sintetice și semisintetice [29]. De asemenea aceste substanțe pot fi clasificate în 2 grupe: grupul I,

care conțin factori de coagulare (adezive biologice) – fibrinic și trombinic și grupul II nu conțin factori de coagulare – cianoacrilic, polietilenglicolic, gelatinic, colagenic [30]. Din grupul adezivelor sintetice face partea adezivul cianoacrilat.

Adezivele cianoacrilate asigură o nouă viziune și abordare alternativă a tehnicilor tradiționale de suturare. Luând în considerație, proprietățile lor mecanice, fizice și biologice adezivele tisulare pot facilita o conexiune optimală între porțiunile intestinale anastomozate cu efectele negative neglijabile asupra perfuziei peretelui intestinal [31].

Pentru prima data adezivul cianoacrilat și efectele lui a fost descris de către Coover HW și coaut. în anul 1959 [32]. Adezivul cianoacrilat formează o conexiune intertisulară strânsă, ce se explică prin transformarea componentelor monomeri cianoacriilați în lanț polimeric. Procesul de polimerizare este indus de anioni, cum ar fi  $I^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $OH^-$ , baze organice și aminoacizi [33]. Stratul de adeziv polimerizat formează o barieră pe suprafața tisulară, care reprezintă un mediu natural ce asigură vindecarea tisulară și simultan formează o peliculă flexibilă, impermeabilă pentru apă și respectiv previne invazia microbiană [34]. Biodegradarea adezivului se efectuează prin hidroliză graduală a grupelor alchilice de esterazele lizozomale. Produsele degradării se excretă pe calea renală [35]. Este necesar de menționat, că orice adeziv are efecte cât negative atât și pozitive. Dezavantajele adezivilor cianoacriilați sunt următoarele - histotoxicitate, formarea granuloamelor extinse, proces aderențial marcat, atenuarea proceselor de regenerare, durata lungă a biodegradării, costul înalt. Avantaje - funcționează la nivelul peretelui intestinal și pe toată suprafața aplicării adezivului, interacțiunea între polimerii cianoacriilați nu duce la distrugerea structurii și integrității

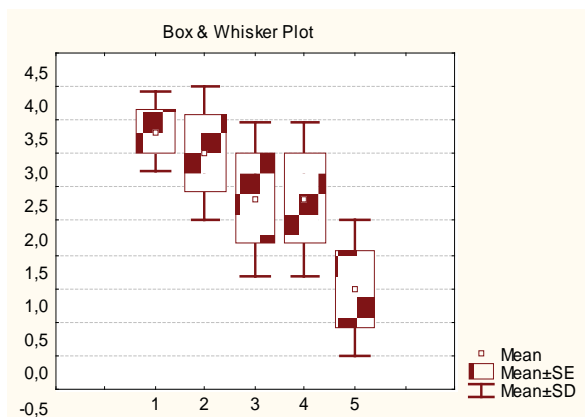


Fig. 12. Intensitatea proceselor de vindecare în anastomozele neprotejate la a 7-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ extrinsec; 3 - infiltrativ intrinsec; 4 - neoangiogeneză; 5 - fibrilogenază

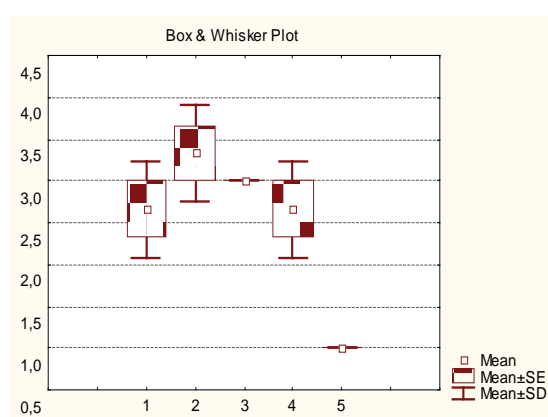


Fig. 13. Intensitatea proceselor de vindecare în anastomozele protejate cu adeziv cianoacrilat la a 7-a zi : 1 - procesul exudativ-detersiv ; 2 - procesul infiltrativ extrinsec; 3 - procesul infiltrativ intrinsec; 4 - neoangiogeneză; 5 - fibrilogenază



țesuturilor implicate [29], nu rămân microcavități, care predispun la contaminare cu flora intestinală bacteriană [33].

Conform datelor lui Bae KB și coaut. presiunea de explozie a anastomozei în cadrul aplicării adezivului cianoacrilat a fost considerabil mai mică comparativ cu grupul, unde a fost aplicată anastomoză intestinală prin suturare [36]. Datele similare au fost obținute și de către Ozmen și coaut. [21]. În contrast, Kanellos și coaut. au demonstrat o presiune de explozie a anastomozei mai înaltă în grupul unde a fost efectuată anastomoză cu aplicare locală de 2-octil-cianoacrilat, ce posibil se explică prin componența chimică a adezivului [27].

Conform datelor lui Paral J., și coaut. utilizarea adezivelor sintetice absorbabile se manifestă prin vindecarea anastomotică satisfăcătoare egală cu anastomozele mecanice. Anastomozele cu aplicarea adezivului cianoacrilat se caracterizează prin presiune intraluminală micșorată vs anastomozele mecanice, dar această presiune este statistic semnificativ mai mare comparativ cu presiunea intraluminală fiziologică [33].

O altă problemă a aplicării locale al adezivului cianoacrilat este aprecierea dozei corecte de adeziv. În prezent este cunoscută reacția exotermică, care are loc în timpul polimerizării. Astfel, supradozajul adezivului poate cauza alterarea directă tisulară și sporirea procesului de formare a aderenților, majorarea perioadei de biodegradare [37].

Examinările histologice în studiu prezent au demonstrat discordanță proceselor de neoangiogeneză și fibrilogeneză în lotul II și reacție imunocelulară semnificativă la adezivul cianoacrilat comparativ cu anastomozele din lotul I. Aceste date sunt similare cu datele literaturii mondiale. Ozmen și coaut. în studiu său au raportat reacția inflamatorie mai severă cu necroză chimică în grupul anastomozelor cu aplicarea locală a adezivului cianoacrilat și sporirea procesului de formare a aderenților în faza precoce [21]. Dar unii autori au raportat absența intensificării procesului aderențial în grupul cu aplicarea adezivului cianoacrilat [20, 38]. Kirkegaard și coaut. au observat întârzierea proceselor regenerative în grupul cu utilizarea adezivului cianoacrilat [26]. Conform datelor literaturii de specialitate, histotoxicitate adezivului cianoacrilat se caracterizează prin prezența procesului inflamator, necrozei tisulare, formarea granuloamelor, dehiscenta anastomozei [39]. Dar este necesar de menționat, că pentru aplicarea acestor adezive nu sunt necesare tehnice speciale și metoda de aplicare este foarte simplă. Aplicarea adezivelor cianoacrilate este de durată scurtă, indoloră, de care poate se beneficieze pacienții pediatrici, nu necesită utilizarea ane-

steticelor, utilizarea pansamentelor sau imobilizarea suprafeței tratate, asigură vizibilitatea excelentă a leziunii [40]. Astfel, eficacitatea adezivului cianoacrilat în protejarea locală a anastomozei pe colon rămâne contradictorie.

### Concluzie

Presiunea de explozie a anastomozei pe colon în perioada postoperatorie la a 3-a și a 14-a a fost mai mare în lotul II vs lotul I ( $p=0.0286$ ). În urma examinărilor morfologice a fost demonstrată - histotoxicitatea adezivului cianoacrilat, care s-a manifestat prin formarea aderenților, discordanță proceselor de neoangiogeneză și fibrilogeneză. În pofida, creșterii presiunii de explozie a anastomozei, histotoxicitatea adezivului limitează semnificativ utilizarea lui pentru protejarea locală a anastomozei pe colon.

### Bibliografie

1. Dekker JWT, Liefers GJ, Otterloo J, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Research*. 2011;166(1):27-34.
2. Snijders, HS, Wouters MW, van Leersum NJ, Kofschoten NE, Henneman D, de Vries AC, Tollenaar RA, Bonsing BA. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(11):1013-1019.
3. Rahbari, NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 2010;147(3):339-351.
4. Lodhi FB, et al. Anastomotic leak after small gut surgery. *Professional Med J Mar*. 2006;13(1):47-50.
5. Essani R, Bergamaschi R. Anastomotic leak in colorectal surgery: a review. *Gastroenterol Pol*. 2009;16(2):123-127.
6. Teoh CM, Gunasegaram T, Chan KY, Sukumar N, Sagap I. Review of risk factors associated with the anastomosis leakage in anterior resection in Hospital University Kebangsaan Malaysia. *Med J Malaysia*. 2005;60(3):275-280.
7. Soerensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*. 1999;86(7):927-931.
8. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(2):105-113.
9. Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT. Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg*. 1991;78(3):308-311.
10. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors

for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2003; nr.46(5), p.653-660.

11. Agaba AE, Duthie GS. Anastomotic leakage: experience from a colorectal unit. *Nigerian J of Surg Research*. 2004;6(1):49-52.

12. Червяк П, Грубник ВВ, Ковальчук АВ. Особенности использования фибринового клея для герметизации анастомозов желудка и кишечника. Сборник научных трудов «Актуальные проблемы клинической хирургии». Медицина, 1991, с.129-131.

13. Orda R, Wiznitzer T, Goldberg GM, et al. Repair of hepatic and splenic injuries by autoplasmic peritoneal patches and butyl-2-cyanoacrylate monomer. An experimental study. *J Surg Res*. 1974;17(6):365-374.

14. Saygun O, Topaloglu S, Avsar FM, Ozel H, Hucumenoglu S, Sahin M, Hengirmen S. Reinforcement of the suture line with an ePTFE graft attached with histoacryl glue in duodenal trauma. *Can J Surg*. 2006;49(2):107-112.

15. O'Neill P, Healey JE, Clark RL, Gallager HS. Nonsuture intestinal anastomosis. *Am J Surg*. 1962;104(5):761-767.

16. Weilbaecher DA, Mathieu, FJ, Cohn I Jr. Nonsuture intestinal anastomosis. *Am J Surg*. 1964;107:353-360.

17. Elemen L, Sarimurat N, Ayik B, Aydin S, Uzun H. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative? *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):581-586.

18. Matsumoto T, Hardaway 3rd RM, Pani KC, Leonard F, Heisterkamp 3rd CA, Margetis PM. Intestinal anastomosis with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. *Surgery*. 1967;61(4):567-572.

19. Tebala GD, Ceriati F, Miani N, Nori S, Piantelli M, Ceriati E, Cotroneo A. Polymeric glues in intestinal surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1994;16(1-2):13-20.

20. Weiss M, Haj M. Gastrointestinal anastomosis with histoacryl glue in rats. *J Invest Surg*. 2001;14(1):13-19.

21. Ozmen MM, Ozalp N, Zulfikaroglu B, Abbasoglu L, Kacar A, Seckin S, Koc M. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: Experimental study. *ANZ J Surg*. 2004;74(12):1107-1100.

22. Kayaoglu HA, Ersoy OF, Ozkan N, Celik A, Filiz NO. Effect of Nbutyl-2-cyanoacrylate on high-risk colonic anastomoses. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25(4):177-183.

23. Ensari CO, Genc V, Cakmak A, Erkek B, Karayalcin K. Effects of Nbutyl-2-cyanoacrylate on high-level jejunojunostomy. *Eur Surg Res*. 2010;44(1):13-16.

24. Hale J, Ellis H. Isobutyl cyanoacrylate as a tissue adhesive. *Br J Surg*. 1968;55(11):850-852.

25. Uroskie TW, Swank M, Wolferth CC, Matsumoto T. Effects of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive on small bowel anastomosis in puppies. *Am Surg*. 1971;37(7):397-404.

26. Kirkegaard P, Christensen AB, Ibsen J. Experimental nonsuture colonic anastomoses. *Am J Surg*. 1980;139(2):233-236.

27. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomosis in the rat: A randomized controlled study. *Tech Coloproctol*. 2002;6(3):143-146.

28. Hartung T. Comparative analysis of the revised Directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC - a t4 report. *ALTEX*. 2010;27(4):285-303.

29. Paral J, Subrt Z, Lochman P, Klein L, Hadzi-Nikolov D, Turek Z, Vejbera M. Suture-free anastomosis of the colon experimental comparison of two cyanoacrylate adhesives. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(3):451-459.

30. Shekarriz B, Stoller ML. The use of fibrin sealant in urology. *J Urol*. 2002;167(3):1218-1225.

31. Byrne DJ, Hardy J, Wood RA, McIntosh R, Hopwood D, Cuschieri A. Adverse influence of fibrin sealant on the healing of high-risk sutured colonic anastomoses. *J R Coll Surg Edinb*. 1992;37(6):394-398.

32. Coover HW, Joyner FB, Sheare TH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *Soc Plastic Engrs J*. 1959;15:413-417.

33. Paral J, Lochman P, Blazej S, Pavlik M. Glued versus stapled anastomosis of the colon: an experimental study to determine comparative resistance to intraluminal pressure. *Asian J Surg*. 2014;37(3):154-161.

34. Leonard F, Kulkarni RK, Brandes G, Nelson J, Cameron IJ. Synthesis and degradation of poly (alkyl-cyanoacrylate). *J Appl Polym Sci*. 1966;10:259-272.

35. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphan-dary H, Couvreur P. Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(4):519-548.

36. Bae KB, Kim SH, Jung SJ, Hong KH. Cyanoacrylate for colonic anastomosis; is it safe? *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(5):601-606.

37. Wu Z, Boersema GSA, Vakalopoulos KA, Daams F, Sparreboom CL, Kleinrensink G-J, Jeekel J, Lange JF. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(3):635-642.

38. Tebala GD, Ceriati F, Ceriati E, et al. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high-risk intestinal anastomoses. *Surg Today*. 1995;25(12):1069-1072.

39. DeBono R. A simple, inexpensive method for precise application of cyanoacrylate tissue adhesive. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100(2):447-450.

40. Borley NR, Mortensen NJ. Topical adhesive as a wound dressing for elective abdominal surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001;83(4):285-286.