

PATOLOGIA I TERAPIA

WOJCIECH STUDNICKI

Kleje do zespalandia tkanek stosowane w chirurgii.

I. Właściwości klejów chirurgicznych – monomerów estrów kwasu alfa-cyanoakrylowego

Z Instytutu Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynarii AR w Lublinie

Podstawowymi czynnościami w zabiegach chirurgicznych są: cięcie i łączenie tkanek. W obecnej chwili dysponujemy bardzo szerokim arsenałem narzędzi do przecinania tkanek, mimo iż czynność ta wydaje się w swej istocie prosta. Bardziej złożoną czynnością jest przywracanie ciągłości rozciętym tkankom a jej historia przedstawia się następująco: Rzymianie do zblizania brzegów ran używali metalowych klamer. Znany jest również fakt, iż ludy pierwotne w tym celu stosowały szczęki mrówek oraz zespalały rany cierniami roślin z rodziny mimozowatych lub gumą arabską (4). Znacznie później wprowadzono do szycia ran włókna pochodzenia roślinnego i zwierzęcego a ostatnio włókna z tworzyw sztucznych.

Od około 30 lat datuje się rozwój badań, których celem jest zastąpienie konwencjonalnych metod szycia tkanek odpowiednio skonstruowanymi aparatami takimi jak: aparat Petza, Friedricha, Kłosa, UKŁ-40. Czynione są również próby zastąpienia szwu chirurgicznego klejeniem.

Kleje aby mogły znaleźć zastosowanie w chirurgii muszą spełniać wiele warunków, z których najważniejszymi są: nie mogą zmieniać wartości pH, muszą zestalać się w krótkim czasie bez współdziałania wysokich temperatur, podwyższonego ciśnienia i obecności katalizatorów. Ponadto kleje nie powinny działać toksycznie, uczulająco a ich zastosowaniu nie może towarzyszyć zbyt silna reakcja ustroju na ciało obce (6, 9, 18, 30, 47, 48). Zastosowane do klejenia tkanek muszą je nawilżać, łatwo rozprzestrzeniając się po ich powierzchni (30). Wytworzona błona polimeru powinna być bardzo cienka i w miarę elastyczna (30). Ponadto kleje muszą zachowywać swoje właściwości lepiące w odniesieniu do wilgotnych tkanek ulegając w krótkim czasie utwardzeniu, zespalać tkanki ze znaczną siłą aż do okresu wytworzenia się blizny i ulegać następnie resorpcji (4, 6, 9, 18, 30). Oprócz tkanek winny one sklejać tworzywa sztuczne. Muszą być łatwe do wyjąłowania lub sterylne z natury (4, 6, 9, 18, 30).

W piśmiennictwie po raz pierwszy opisano działanie kleju otrzymanego z osocza w 1940 r. W ostatnim dziesięcioleciu badano kleje oksydowe, poliuretanowe, żelatynowo-rezorcynowe oraz estry kwasu alfa-cyanoakrylowego (cyt. za 33). Szczególnie przydatne w chirurgii okazały się różne estry kwasu alfa-cyanoakrylowego, które spełniają większość z postawionych klejom chirurgicznym warunków. Ulegają one egzotermicznej polimeryzacji, którą w niższych temperaturach wyzwała woda, alkohole i słabe zasady. W wyniku polimeryzacji przechodzą one w stan stały wykazując znaczne właściwości klejące w stosunku do tkanek. Są one również nierozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych (18, 30). Oprócz tkanek kleją one szkło, metal, drzewo, gumę i tworzywa sztuczne z wyjątkiem polietylenu, polipropylenu, teflonu i podobnych (4).

Czynnikami mającymi duży wpływ na szybkość polimeryzacji poszczególnych estrów kwasu alfa-cyanoakrylowego są: zdolność rozprzestrzeniania się i zwilżania powierzchni tkanek, zawartość dwutlenku siarki w monomerze oraz łatwość dostępu katalizatorów do cząsteczki kleju (30). Monomer, który łatwo rozprzestrzenia się przez co udostępnia większą powierzchnię katalizatorom, co w znacznym stopniu przyspiesza polimeryzację. Jeżeli kropla kleju nie ma zdolności rozprzestrzeniania polimeryzacja w początkowej fazie ogranicza się do jej powierzchni, kropla zostaje otoczona samochroniącą błoną polimeru a to z kolei utrudnia dalszą dyfuzję katalizatorów i proces sklejanego przebiega znacznie wolniej (30). Stosunkowo małe właściwości rozprzestrzeniania się po wilgotnej powierzchni żywej tkanki mają estry: metylowy, etylowy i propylowy kwasu alfa-cyanoakrylowego, natomiast wyższe estry tego kwasu rozprzestrzeniają się dość łatwo (30). Na czas polimeryzacji wpływa również bardzo widocznie forma użycia kleju (30, 37, 47). I tak np. na powierzchni żywych tkanek estry heksylowy i heptylowy użyte w formie aerozolu polimeryzują natychmiast, n-butyłowy i izo-buty-

lowy po 4 sekundach, metylowy, etylowy i propylowy po 20—30 sekundach (30, 37, 47). Przy stosowaniu formy kroplowej polimeryzacja przedłuża się o 10—20 sekund (30, 37, 47).

Ze zrozumiałych względów wiele dotychczasowych badań poświęcono działaniu toksycznemu klejów alfa-cyjanoakrylowych, w których stwierdzono, że właściwości te maleją wraz z wydłużaniem się łańcucha alkilowego (26, 30). Najbardziej toksycznym w stosunku do zlepianych tkanek okazał się ester metylowy. W powłokach skórnych zlepianych tym klejem stwierdzano długo utrzymujące się nacieczenie zapalne skóry i tkanki podskórnej (30, 33). W mięśniach obserwowano zmiany odpowiadające zwyrodnieniu toksycznemu (30, 32, 33). Działa on również toksycznie na komórki i włókna nerwowe (cyt. za 30). Zastosowany do klejenia naczyń krwionośnych wywoływał uszkodzenie i silny odczyn zapalny w błonie wewnętrznej. Odczyn ten przechodził aż na błonę zewnętrzną (33). W klejonej tkance płucnej ester metylowy powodował rozległe zmiany zapalne (30). Po jego stosowaniu stwierdzono również powstawanie jałowych ropni. Badania przeprowadzone nad możliwością zastosowania estrów kwasu alfa-cyjanoakrylowego w chirurgii oka wykazały np., że zastosowaniu estru etylowego towarzyszy silny i długo utrzymujący się odczyn tkanek oka. Po zastosowaniu natomiast estru n-heptylowego odczyn tkanek tego narządu był niewielki (14, 15). Przyczynione obserwacje (wspomniane wyżej) potwierdzają tezę, że im wyższy ester tym mniejsza jego toksyczność w odniesieniu do tkanek (1, 30, 34).

Badania poświęcone rakotwórczości estrów kwasu alfa-cyjanoakrylowego są prowadzone od około 12 lat jednak problem ten pozostaje nadal bez odpowiedzi. U szczurów po podskórnym wstrzyknięciu estru metylowego stwierdzano powstawanie włókniako - mięsaków. Mniejsza ilość tego kleju nie powodowała powstawania podobnych zmian (cyt. za 30). Po zastosowaniu kleju u psów nie udało się wykazać działania karcinogennego.

Kleje chirurgiczne alfa-cyjanoakrylowe mają posiadać właściwości bakteriobójcze i bakteriostatyczne. W miejscu ich użycia nie stwierdzono nigdy rozwoju infekcji (2, 49). Zastosowane doświadczalnie do sklepienia ran zakażonych gronkowcami, bardzo skutecznie hamowały ropienie rany, skracając tym samym czas gojenia (10). Niektórzy autorzy twierdzą, że estry te nie posiadają tych właściwości ponieważ wykryto w nich zarodniki i żywe bakterie (27, 36). Udowodniono, że użycie kleju nie przeciwdziała rozwojowi bakterii w ranie, a przeciwnie, odczyn zapalny w ranie jaki towarzyszy dłuższemu pozostawianiu kleju, sprzyja miejscowemu zakażeniu (27). Badania własne estru n-butyloвого kwasu alfa-cyjanoakrylowego przeprowadzone z gronkowcami zlocistymi, pałeczkami

E. coli i drożdżakami wyizolowanymi z wydzieliny zapalnej gruczołu mlekowego krów wykazywały wyraźną strefę zahamowania wzrostu tych drobnoustrojów (12, 47).

Badania histologiczne skrawków skóry klejonej przy pomocy estrów kwasu alfa-cyjanoakrylowego wykazywały, że w miejscu zespolenia wytwarza się blizna, a warstwa kleju ulega fagocytozie przez histocyty i komórki olbrzymie, zanikając zupełnie po upływie 3 tygodni (2, 30, 33, 34). Inni autorzy stwierdzali po 6 miesiącach obecność estru n-butylowego użytego do klejenia ran wątroby (23, 30). W tym samym czasie nie obserwowano jego obecności w zespalanych jelitach (23, 30). W tkance płucnej (estr metylowy) ulegał resorbcji po upływie 2—3 miesięcy (49). Należy sądzić, że czas zalegania kleju zależy od rodzaju kleju, formy użycia (aerazol, kropla), ilości, ucisku na tkanki podczas polimeryzacji jak również i właściwości biologicznych klejonych tkanek (18, 30, 47). Zagadnienie rozpadu tego rodzaju kleju w tkankach badano również w oparciu o technikę izotopową. Badano wydalanie estrów kwasu alfa-cyjanoakrylowego, które w swej strukturze posiadają C^{14} emitujący promienie beta. Stwierdzono metodą autoradiografii, że z powłok skórnych świnki morskiej ester metylowy zniknął zupełnie po 107 dniach. Większa część tego związku wydalana była z moczem, mała z kałem zaś najmniejsza z wydychanym dwutlenkiem węgla. Najsilniejszą radioaktywność stwierdzono w ciągu dwóch pierwszych dni, po których zmniejszała się ona o połowę. Przypuszcza się, że początkowo wydalany był zaabsorbowany monomer a później dopiero rozpadający się polimer (30, 42).

W chwili obecnej istnieje wiele fabrycznych odmian klejów chirurgicznych otrzymywanych na podłożu pochodnych akrylowych i cyjanoakrylowych; należy wymienić wolnopolimeryzujące Palakos-Kulzer — NRF i Cjakin — ZSRR oraz szybkopolimeryzujące Eastman 910, Ethicon — USA, Tiox K1-Tiox — Austria, Aron-Alpa S₁, Aron-Alpa S₂ — Sankyo — Japonia, Finofix, Finofix B — NRD, Akuto-SPOFA — Czechosłowacja, Plastubol-EGYT — Węgry, Histoakryl B — Braun — NRF i wiele innych.

W Polsce kilka estrów kwasu alfa-cyjanoakrylowego otrzymano doświadczalnie w Instytucie Chemii Organicznej PAN badano ich właściwości oraz możliwość praktycznego zastosowania w oparciu o współpracę z różnymi ośrodkami naukowymi w kraju (12, 14, 15, 31, 32, 33, 34, 37, 47, 48). Badania wartości tych estrów w chirurgii dotyczą głównie doświadczeń na zwierzętach, chociaż ostatnio coraz częściej ukazują się również doniesienia o stosowaniu klejów chirurgicznych u ludzi (3, 17, 39). Własne badania wykonywane w Instytucie Chorób Niezakaźnych dotyczą klejów otrzymanych w Instytucie Chemii Organicznej PAN (12, 47, 48).

Technika użycia klejów chirurgicznych

Technika użycia klejów chirurgicznych szybko polimeryzujących choć bardzo prosta wymaga jednak przestrzegania pewnych zasad, niezbędnej dokładności, wprawy i znajomości zagadnienia. W praktyce należy stosować tylko klej świeży, przechowywany w niskiej temperaturze (około -4°C) a po otwarciu opakowania winien być zużyty w ciągu 72 godz. (18). Zasada ta choć zalecana przez wielu autorów nie odnosi się najprawdopodobniej do wszystkich odmian klejów. W doświadczeniach własnych używano kleju (ester n-butyłowy kwasu alfa-cyjanoakrylowego) przechowywanego w lodówce przez okres 10 miesięcy w pojemniku z polietylenu, wielokrotnie otwieranego (12, 47, 48). W porównaniu z klejem świeżym jego właściwości nie uległy zmianie z wyjątkiem nieznacznego przedłużenia się okresu polimeryzacji.

Sklejane powierzchnie muszą być osuszone (w sensie chirurgicznym). W tym celu należy zahamować krwawienie na okres zaopatrywania rany klejem i polimeryzacji przez podwiązanie naczyń względnie czasowe założenie odpowiednich zacisków (klemy jelitowe, zaciski Quetscha lub Nakayama itp.) oraz mechaniczne osuszenie zlepianych powierzchni. Zaciski można zdjąć natychmiast po wytworzeniu się błony polimeru (18, 30, 47, 48).

Klej powinien być nałożony jedną, cienką i równomierną warstwą. Gojenie bowiem rany, w której zalega zbyt gruba warstwa kleju przebiega nieprawidłowo, ponieważ warstwa taka stanowi nieprzenikliwą barierę dla fibroblastów (18, 30, 47).

Nieklejone tkanki i narządy należy zabezpieczyć przed przedostaniem się na ich powierzchnie monomeru. Można to osiągnąć stosując między innymi serwety z folii polietylenowej. Narzędzia i rękawiczki operującego należy smarować olejem silikonowym, który zapobiega zlepianiu (4, 30). W związku z drażniącym działaniem kleju na drogi oddechowe i narząd wzroku niektórzy autorzy zalecają stosowanie specjalnych masek osłaniających twarz (30). To ostatnie wskazanie ma szczególne znaczenie przy użyciu formy aerozolowej kleju (37).

Po zakończeniu czynności sklejanie i wytworzeniu się błony polimeru należy sprawdzić wynik. Jeżeli z jakichś powodów połączenie tkanek budzi zastrzeżenia, to po uprzednim dokładnym zdjęciu warstwy kleju wszystkie czynności należy powtórzyć od początku (30, 37, 47, 48).

Nakładanie kleju na łączone tkanki odbywać się może przez smarowanie, zakraplanie i roz-

pylanie (30, 37, 47, 48). W pierwszych dwóch sposobach (smarowanie i zakraplanie) do rozprowadzenia kleju używamy pałeczek, zakraplaczy, rurek szklanych lub polietylenowych względnie pędzelków z polietylenu. W tym przypadku jako nośnika dla kleju użyć można błony kolagenowej, na której powierzchni polimeryzacja przebiega wolniej (15, 37). Metody te są szczególnie zalecane w przypadku klejenia np. naczyń krwionośnych i jelit, gdzie zachodzi konieczność anatomicznego i czynnościowego odtworzenia uszkodzonego narządu. Użycie w takim przypadku bardzo szybko polimeryzującej aerozolowej formy kleju nie pozwoliłoby na wykonanie prawidłowej adaptacji ścian naczyń krwionośnych czy jelita (30). W operacjach na narządach mięsnych najbardziej praktyczny jest klej w formie aerozolu (30, 37). Pozwala on uzyskać bardzo cienką, równomierną warstwę polimeru między klejonymi powierzchniami. Aerozol rozpyla się z odległości 10 do 15 cm przez okres 1 do 2 sekund. Dłuższe rozpylanie nie jest wskazane, ponieważ mikrokropelki kleju spadają na powstającą już błonę polimeru co z kolei utrudnia sklejanie. W postaci aerozolowej kleju jako nośnika gazowego używa się azotu, dwutlenku węgla lub freonów (30).

Ades autora: dr Wojciech Studnicki, 20-030 Lublin, ul. Raabeo 7 m 21.

ARDREY W. B., ARMSTRONG P., MEINERSHAGEN W. A., FRANK F. W.: Rozpoznawanie wibrionozy i enzoptycznego ronienia u owiec w oparciu o odczyn immunofluorescencji. (Diagnosis of ovine vibriosis and enzootic abortion of ewes by immunofluorescence technique). Am. J. vet. Res., 33, 2535—2539, 1972 (12).

Enzoptyczne ronienia lub przedwczesne wykoty w stadach owiec występują zazwyczaj w związku z zakażeniem *Vibrio fetus* lub chlamydiami. Autorzy przebadali możliwość zastosowania odczynu immunofluorescencji do wykrywania wibrionozy i zakażeń chlamydiami. Badania przeprowadzono z płodami i błonami płodowymi od 261 owiec, przy czym 114 owiec było uodpornione typem I lub V *Vibrio fetus* i chlamydiami zaś 147 pochodziło od owiec ze stad terenowych. Surowice odpornościowe dla V. fetus var. intestinalis typ I i V oraz dla chlamydii wyprodukowano na królikach; frakcje gamma globulinowe po wytrąceniu z surowicy odpornościowej siarczanem amonowym znakowano izotiocyanianem fluoresceiny. Celem likwidacji niespecyficznego świecenia do konjugaty dodawano rodaminy w ilości 1:20. Metoda immunofluorescencji spełniała wszelkie wymagania stawiane rutynowym metodom rozpoznawania wibrionozy i enzoptycznego ronienia. Jednakże na podstawie pojedynczego negatywnego wyniku badań nie można wykluczyć zakażenia wywołanego również występowania reakcji krzyżowych z konjugatami dla typu I i V *Vibrio fetus*.

R.