

# Kardiyovasküler Cerrahide Doku Yapıştırıcısı Olarak Kullanılan Etil 2-Siyanoakrilat'ın Antibakteriyel Etkinliğinin ve Mikrobiyal Kontaminasyon Riskinin Araştırılması

## ANTIBACTERIAL EFFECT AND MICROBIAL CONTAMINATION RISK OF ETHYL 2-CYANOACRYLATE, A TISSUE ADHESIVE USED IN CARDIOVASCULAR SURGERY

Serap Şimşek Yavuz, \*Mehmet Kaplan, \*Mustafa Sinan Kut, \*Mahmut Murat Demirtaş

Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, İstanbul  
\*Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Siyanoakrilat içeren doku yapıştırıcıları, son yıllarda kardiyovasküler cerrahide de kullanılabilir. Bu çalışmada, etil 2-siyanoakrilatın mikrobiyal kontaminasyon riski ve antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Etil 2-siyanoakrilatın mikrobiyal kontaminasyon riski açılmamış ve kullanılmış tüplerden alınan yapıştırıcının 5 değişik besiyerinde kültürünün yapılması ve kullanılmamış siyanoakrilat tüpleri içine birer koloni *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* inoküle edilmesiyle araştırıldı. Antibakteriyel etkinliği ise yukarıda belirtilen bakterilere karşı agar diffüzyon, agar well diffüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile test edildi.

**Bulgular:** Açılmamış ve kullanılmış tüplerden alınan etil 2-siyanoakrilatın kültürlerinde bakteriyel ve fungal üreme saptanmadı ve kullanılmamış tüplere direkt bakteri inokülasyonu sonunda da kontaminasyon olmadı. Agar diffüzyon yöntemleri ile, gram pozitif bakterilere karşı daha belirgin olmak üzere etil 2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkisi belirlendi. Broth mikrodilüsyon testi sonunda ise, test edilen bakteri kökenlerinin tümüne karşı etil 2-siyanoakrilatın 25 mg/mL konsantrasyonda antibakteriyel olduğu saptandı. Elde edilen etkinlik *E. faecalis* dışında bakterisidal, *E. faecalis* için ise bakteriyostatik idi.

**Sonuç:** Etil 2-siyanoakrilat gerek tekrarlayan kullanımlarında, gerekse direkt bakteri inokülasyonunda kontamine olmamaktadır. Etil 2-siyanoakrilatın cerrahi alan enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilen bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Doku yapıştırıcısı, etil 2-siyanoakrilat, kontaminasyon, antibakteriyel etki, enfeksiyon

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003;11:141-146

### Summary

**Background:** Tissue adhesives containing cyanoacrylate have also been used in cardiovascular surgery during the last years. We investigated microbial contamination risk and antibacterial effect of cyanoacrylate, in this study.

**Methods:** Microbial contamination risk of ethyl 2-cyanoacrylate was investigated by culturing adhesive from unopened and used vials to 5 different media and inoculating one colony from each of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* into unused vials. Antibacterial effect was tested against above-mentioned bacteria by using agar diffusion, agar well diffusion and broth microdilution methods.

**Results:** No bacterial or fungal growth was found in the cultures of ethyl 2-cyanoacrylate obtained from unopened and used vials. There was also no contamination following direct bacterial inoculation into unused vials. Agar diffusion methods revealed an antibacterial effect of ethyl 2-cyanoacrylate, particularly on gram-positive bacteria. Broth microdilution test demonstrated that ethyl 2-cyanoacrylate was antibacterial against all tested bacterial strains at the concentration of 25 mg/mL. The effect was bactericidal for all of the tested bacterial strains, except *E. faecalis*. It had bacteriostatic effect against *E. faecalis*.

**Conclusion:** Ethyl 2-cyanoacrylate is not contaminated during repeated uses or following direct bacterial inoculation. It was concluded that ethyl 2-cyanoacrylate has an antibacterial effect against bacteria frequently isolated in surgical site infections.

**Keywords:** Tissue adhesive, ethyl 2-cyanoacrylate, contamination, antibacterial effect, infection

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11:141-146

## Giriş

Kardiyovasküler cerrahide bazen yalnızca klasik sütür ve yama uygulaması gibi konvansiyonel teknikler doku bütünlüğünü sağlamak ve kanamayı durdurmak için yeterli olmaz ve geniş yüzeye etkili olabilen doku yapıştırıcıları (tissue adhesive) kullanmak gerekebilir. Etil 2-siyanoakrilat da bu doku yapıştırıcılarından biridir. Son yıllarda kardiyovasküler cerrahi sırasında durdurulamayan kanamaların kontrolünde, doku bütünlüğünün sağlanmasında, kritik kardiyak yaralanmalarda [1-3], infeksiyon veya mekanik nedenlerle sternal dehiscens gelişen kişilerde sternumun kapatılmasında [4,5] ve akciğer cerrahisi veya travması sonrası devam eden hava kaçağında [6] siyanoakrilat içeren doku yapıştırıcıları kullanılmaktadır. Biz de kliniğimizde, doku bütünlüğünü sağlamak amacıyla kardiyovasküler ve pulmoner cerrahide etil 2-siyanoakrilatı perikard, politetrafloroetilen yama (ePTFE, Cardiovascular Patch, Impra, Inc, Tempe, AZ, USA) veya Teflon felt ile birlikte kullanıyoruz [4,7].

Değişik çalışmalarda siyanoakrilatın antibakteriyel özellikleri araştırılmış olmakla birlikte [8-11], bu konu halen netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, etil 2-siyanoakrilatın mikrobiyal kontaminasyon riski ve antibakteriyel etkinliği farklı yöntemlerle araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

### Bakteri Kökenleri

Kontaminasyon riski ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinde kullanılan bakteri kökenleri, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında cerrahi alan infeksiyonu etkeni olarak izole edilen kökenlerdir. Kökenlerin identifikasyonları, klasik yöntemler ve BBL Chrystal Gram Positive (Lot No: 2015158, Becton Dickenson and Company, Maryland, USA) ve BBL Chrystal Gram Negative (Lot No: 1352155, Becton Dickenson and Company, Maryland, USA) identifikasyon kitleri kullanılarak yapıldı. Çalışmaya üçer adet metisilin rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisilin sensitif *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* kökeni dahil edildi.

### Etil 2-siyanoakrilat Doku Yapıştırıcısının Bakteriyel ve Fungal Kontaminasyon Riski

Kullanılmış veya henüz hiç kullanılmamış etil 2-siyanoakrilat tüplerinden birer damla örnek kanlı agar, çikolatamsı agar, MacConkey agar, Sabouroud-dextrose agar ve trypticase soy broth besiyerlerine ekilerek aerob ve anaerob ortamda kültürleri yapıldı. Ayrıca hiç kullanılmamış etil 2-siyanoakrilat tüpleri içine, her bir bakteri ayrı bir tüpe olacak şekilde, 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonucu üremiş birer koloni (~10<sup>8</sup> bakteri) MRSA, MSSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* kökeni, iğne öze ile inoküle edildi. İnoküle edilen flakonlar 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonunda kanlı agara pasajlandı ve pasaj yapılan plaklar da 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonunda mikroorganizma üremesi açısından kontrol edildi.

### Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

#### Agar Diffüzyon Yöntemi

Etil 2-siyanoakrilatın antimikrobiyal etkinliğini belirlemek için, öncelikle agar diffüzyon yöntemi kullanıldı [12]. Bakteriler McFarland 0.5 tüpüne göre suspanse edildikten sonra, Mueller Hinton agara yayıldı. Bakterilerin yayılmasının ardından 1'er damla (20 µL) etil 2-siyanoakrilat damlatıldı. 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonunda inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi.

#### Agar Well Diffüzyon Yöntemi

Agar diffüzyon yönteminde belirlenen etkinliğin, yapıştırıcının besiyeri ortamını bozarak üremeyi engellemesinden kaynaklanabileceği düşünüldüğü için, aynı mikroorganizmalar kullanılarak bu etkiyi ekarte edebilecek agar well diffüzyon yöntemi [13] ile de antibakteriyel etkinlik araştırıldı. Kısaca, Mueller Hinton agarda çapı 5 mm olan steril bir cam çubukla 5'er mm'lik kuyucuklar açıldı ve her bir kuyucuğun içine 0.1 mL etil 2-siyanoakrilat yapıştırıcı eklendi. Yapıştırıcı tamamen polimerize olduktan sonra bir bakteri kolonisi, eritilmiş 10 mL'lik Mueller Hinton agarda suspanse edilip vortekslendi ve ardından test plağının üzerine döküldü. Agar katılaşması gerçekleşmiş plaklarda 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonunda oluşan zon çapları ölçülerek kaydedildi.

#### Broth Mikrodilüsyon Yöntemi

Etil 2-siyanoakrilat için belirlenen antibakteriyel etkinliğin, bakterisidal veya bakteriyostatik olup olmadığını belirleyebilmek amacıyla aynı kökenler kullanılarak, standart kaynaklarda belirtildiği şekilde [14], broth mikrodilüsyon testi gerçekleştirildi. Etil 2-siyanoakrilat, metanolde çözülerek solüsyon haline getirildi. Hazırlanmış bu solüsyonun, klasik kaynaklarda belirtildiği şekilde [15], broth'ta seri dilüsyonları hazırlandı ve ilk kuyucukta 100 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde, içinde broth ve bakteri bulunan mikrotitrasyon plaklarına eklendi. 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonunda üreme varlığı gözle incelendi. Üreme olmayan en son kuyucuktaki etil 2-siyanoakrilat konsantrasyonu minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değeri olarak kaydedildi. Daha sonra üreme olmadığı gözlenen tüplerden kanlı agara pasaj yapılarak minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değeri belirlendi. Broth mikrodilüsyon testinde her bir köken için bir pozitif ve bir negatif kontrol çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, tüm bakteriler sadece sıvı besiyeri ve 50 µL metanol içeren kuyucuklara da inoküle edilerek, etil 2-siyanoakrilat preparatını çözmek için kullanılan metanolün neden olabileceği antibakteriyel etkinlik araştırıldı (Tablo 1). Tüm deneyler en az iki kez tekrarlandı.

## Bulgular

### Etil 2-siyanoakrilat Doku Yapıştırıcısının Bakteriyel ve Fungal Kontaminasyon Riski

Daha önce kullanılmış veya hiç açılmamış etil 2-siyanoakrilat preparatlarının kanlı agar, çikolatamsı agar, MacConkey agar, Sabouroud-dextrose agar ve trypticase soy broth besiyerlerine ekilerek yapılmış aerob ve anaerob kültürlerinde herhangi bir bakteriyel veya fungal üreme gözlenmedi. Bakteri inokülasyonu yapılan etil 2-siyanoakrilat tüplerinin 35°C'de 24

**Tablo 1.** Broth mikrodilüsyon testi.

Köken	Kuyucuk no	1* 100 <sup>#</sup>	2* 50 <sup>#</sup>	3* 25 <sup>#</sup>	4* 12 <sup>#</sup>	5* 6 <sup>#</sup>	6* 3 <sup>#</sup>	7* 1.5 <sup>#</sup>	8* 0.7 <sup>#</sup>	9* 0.35 <sup>#</sup>	10 **	11 ***	12 ****
MRSA	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
MRSA	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
MRSA	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
MSSA	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
MSSA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
MSSA	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-

MRSA = metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA = metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*.

\* 140 µL besiyeri + 50 µL farklı konsantrasyonlarda çözünmüş etil 2-siyanoakrilat + 10 µL bakteri süspansiyonu; \*\* Metanol kontrol = 140 µL besiyeri + 50 µL metanol + 10 µL bakteri süspansiyonu; \*\*\* Pozitif kontrol = 190 µL besiyeri + 10µL bakteri süspansiyonu; \*\*\*\* Negatif kontrol = 200 µL besiyeri; #Siyanoakrilat konsantrasyonu (mg/mL); - = Üreme yok; + = Üreme var.

**Tablo 2.** Agar diffüzyon yöntemi ile belirlenmiş zon çapları.

Bakteriler (3'er adet)	Ortalama Zon Çapı (mm)
MRSA	19
MSSA	21
<i>S. epidermidis</i>	20
<i>E. faecalis</i>	15
<i>E. coli</i>	10
<i>P. aeruginosa</i>	9
<i>A. baumannii</i>	8

MRSA = metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA = metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*.

**Tablo 4.** Broth mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş MİK değerleri.

Köken (3'er adet)	Ortalama MİK değeri (mg/mL)
MSSA	6
MRSA	6
<i>S. epidermidis</i>	12
<i>E. faecalis</i>	3
<i>E. coli</i>	12
<i>A. baumannii</i>	12
<i>P. aeruginosa</i>	12

MİK = minimal inhibitör konsantrasyon; MRSA = metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA = metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*.

**Tablo 3.** Agar well diffüzyon yöntemi ile belirlenmiş zon çapları.

Bakteriler (3'er adet)	Ortalama Zon Çapı (mm)
MRSA	20
MSSA	23
<i>S. epidermidis</i>	22
<i>E. faecalis</i>	19
<i>E. coli</i>	9
<i>P. aeruginosa</i>	Zon yok
<i>A. baumannii</i>	Zon yok

MRSA = metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA = metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*.

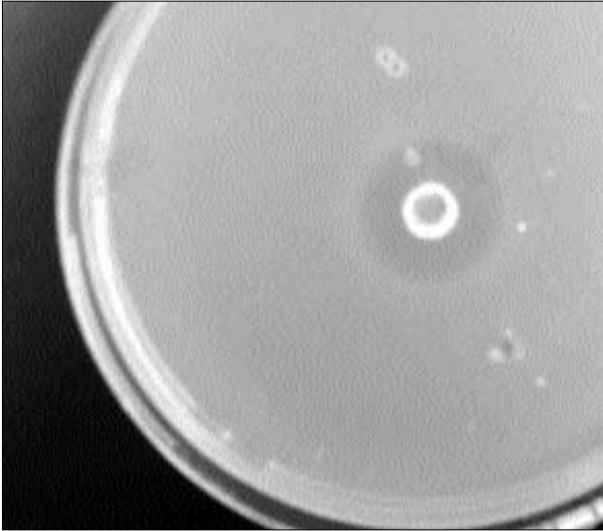
**Tablo 5.** Broth mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş MBC değerleri.

Köken (3'er adet)	Ortalama MBC değeri (mg/mL)
MSSA	25
MRSA	25
<i>S. epidermidis</i>	25
<i>E. faecalis</i>	> 100
<i>E. coli</i>	25
<i>A. baumannii</i>	12
<i>P. aeruginosa</i>	25

MBC = minimal bakterisidal konsantrasyon; MRSA = metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*; MSSA = metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*.



**Resim 1.** Agar diffüzyon yöntemi ile etil 2-siyanoakrilatın metisilin rezistan *Staphylococcus aureus* kökenine karşı antibakteriyel etkinliği.



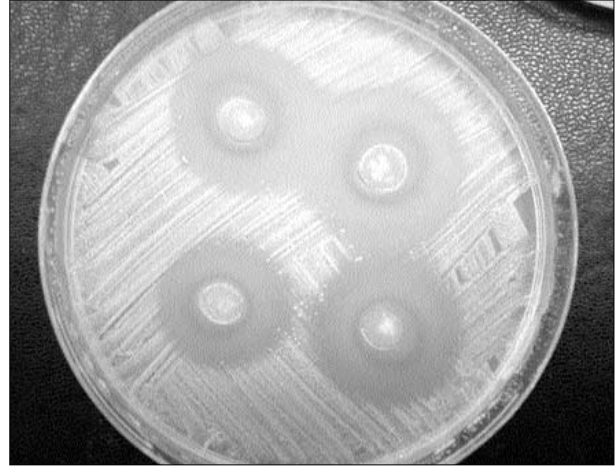
**Resim 3.** Agar well diffüzyon yöntemi ile etil 2-siyanoakrilatın *Enterococcus faecalis* kökenine antibakteriyel etkinliği.

saatlik inkübasyonundan sonra kanlı agara yapılan pasajlarında da 35°C'de 24 saatlik inkübasyon sonunda herhangi bir mikrobiyal üreme gözlenmedi.

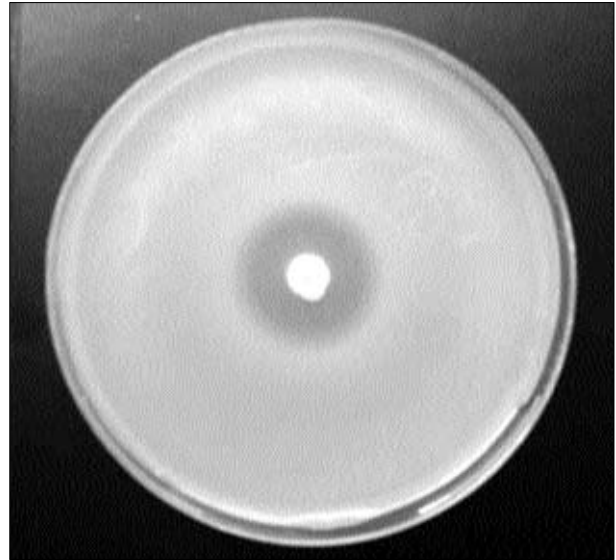
#### **Antimikrobiyal Duyarlılık Test Sonuçları**

##### **Agar Diffüzyon Testi Sonuçları**

Agar diffüzyon testi sonuçlarına göre gram pozitif mikroorganizmalarda daha belirgin olmak üzere, test edilen mikroorganizmaların tümünde, Tablo 2'de belirtilen miktarlarda üreme inhibisyon zonu gözlemlendi (Resim 1).



**Resim 2.** Agar well diffüzyon yöntemi ile etil 2-siyanoakrilatın metisilin sensitif *Staphylococcus aureus* kökenine antibakteriyel etkinliği.



**Resim 4.** Agar well diffüzyon yöntemi ile etil 2-siyanoakrilatın *Staphylococcus epidermidis* kökenine antibakteriyel etkinliği.

##### **Agar Well Diffüzyon Testi Sonuçları**

Agar well diffüzyon testi sonuçlarına (Tablo 3) göre ise, gram pozitif mikroorganizmalara karşı belirgin etkinlik görüldükçe (Resim 2, 3 ve 4), gram negatif mikroorganizmalardan *E. coli*'ye karşı zayıf etki belirlendi. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı ise etkinlik belirlenemedi.

##### **Broth Mikrodilüsyon Testi Sonuçları**

Negatif kontrollerde üreme olmazken, pozitif kontrol ve metanol içeren kuyucuklarda üreme görüldü. 12 mg/mL konsantrasyondaki etil 2-siyanoakrilatın denenen kökenlerin tümüne karşı bakteriyostatik etkinlik gösterdiği (Tablo 1). 25 mg/mL konsantrasyondaki etil 2-siyanoakrilat, *E. faecalis* hariç

denenen kökenlerin tümüne karşı bakterisidal etkinlik gösterdi. *E. faecalis* için elde edilen etkinlik ise bakteriyostatik idi. MIK değerleri Tablo 4'te, MBC değerleri ise Tablo 5'te görülmektedir.

## Tartışma

Siyanoakrilat içeren yapıştırıcılar göz [8], diş hekimliği [9], çocuk cerrahisi [16] ve genel cerrahi [17] gibi tıp alanlarında uzun yıllardan beri doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır. Oktisiyanoakrilata, Amerika Birleşik Devletleri'nde kısa süre önce cilt laserasyonlarında doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verildi [17]. Siyanoakrilat içeren yapıştırıcılar kardiyovasküler cerrahi alanında da kullanıma girmiştir. Özellikle klasik yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda, doku bütünlüğünün sağlanmasında [1-3], mekanik nedenlerle ve mediastenit sonrası gelişen sternum dehisensinde stabilitenin sağlanması amacıyla sternum kapatmalarında son yıllarda doku yapıştırıcısı olarak tercih edilebilmektedir [4,5]. Bu doku yapıştırıcılarından biri de kliniğimizde ve bu çalışmamızda kullandığımız etil 2-siyanoakrilattır. Etil 2-siyanoakrilatı klinikte kullanma endikasyonlarımız aortotominin veya anastomoz hattının kanama nedeniyle desteklenmesi gerektiği torasik aort cerrahisi, redo sternotomi veya disseksiyon sırasında sağ ventrikül serbest duvar laserasyonu, sol ventrikül anevrizma rezeksiyonu sonrası kanama, koroner arter bypass greft cerrahisi sırasında proksimal anastomozdan olan kanama, sol ventrikül hidatid kisti nedeniyle yapılan sol ventrikülotomi sonrası kanama, superior vena kava laserasyonu, koroner sinüs rüptürü, sternal dehisens, devam eden akciğer hava kaçağı (akciğerin elektif rezeksiyonu veya travmatik laserasyonu sonrası) ve femoral arter epidermoid karsinoması operasyonunda femoral arter kanamasıdır. Padro ve arkadaşları [18], miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler rüptür gelişen 13 hastaya siyanoakrilatlı teflon yama uyguladıklarını ve 5 yıllık izlemde sağkalm oranının %100 olduğunu bildirmektedirler. Onüç hastanın 11'i asemptomatik iken, yalnızca 2 hastada egzersiz anjinası saptamışlardır. Bu bulgular, siyanoakrilat uygulamasının uzun dönemde efektif olduğunu göstermektedir. Eastman [3], Padro [18], Robicsek [1], Lijoi [19] ve arkadaşları, Kardiyak yaralanma ve miyokard enfarktüsü sonrası oluşan subakut kardiyak rüptürün onarımında etil 2-siyanoakrilatlı perikard ve teflon yama kullanımı bildirilmektedir [1,3,18,19].

Siyanoakrilat içeren yapıştırıcılarla ilgili üzerinde en çok durulan noktalardan biri de, bu maddenin bakteriyel kontaminasyon riski ve antibakteriyel özelliğidir [8-11, 20]. Quinn ve arkadaşlarının [11], N-2-butilsiyanoakrilat için yaptığı çalışmadakine benzer şekilde, bizim çalışmamızda da etil 2-siyanoakrilat doku yapıştırıcısının mikroorganizmalarla kontamine olmadığı belirlendi. Diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda, etil 2-siyanoakrilat tüplerine yüksek konsantrasyonda (~10<sup>9</sup> bakteri) bakteri inoküle edildi, ancak bu tüplerde de kontaminasyonun söz konusu olmadığı gözlemlendi. Bu veriler, siyanoakrilat içeren yapıştırıcıların bakteriyel veya fungal kontaminasyon riski taşımamaları nedeniyle, bu yönden güvenle kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Siyanoakrilat preparatının antibakteriyel etkinliğini araştıran geçmişte yapılmış çalışmalarda, ya agar diffüzyon [9,10] veya

agar well diffüzyon yöntemi [8] kullanılmıştır. Siyanoakrilat preparatlarının antibakteriyel etkinliğinin yapıştırıcının besiyeri ortamını bozarak üremeyi engellemesinden kaynaklanabileceği düşünüldüğü için, bu etkiyi ekarte edebilen bir yöntem olan agar well diffüzyon yöntemi de çalışmamıza dahil edildi. Agar diffüzyon veya agar well diffüzyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda, siyanoakrilat preparatlarının genellikle gram pozitif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel olduğu bildirilmektedir [8-11, 20]. Çalışmamızda da sözedilen yöntemlerle gram pozitif bakterilerde (MRSA, MSSA, *S. epidermidis* ve *E. faecalis*) daha belirgin olmak üzere, etil 2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliğinin olduğu belirlendi. Ayrıca, gram negatif mikroorganizmalara (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) agar diffüzyon yöntemi ile belirlenen zayıf antibakteriyel etkinlik, agar well diffüzyon yönteminde belirlenemedi. Bu durumda agar diffüzyonda belirlenmiş etkinliğin, yapıştırıcının besiyeri ortamını bozarak üremeyi engellemesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Etil 2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliği, yukarıdaki yöntemlere ek olarak broth mikrodilüsyon yöntemi ile de araştırıldı. Broth mikrodilüsyon testinde etil 2-siyanoakrilatın, denenen tüm mikroorganizmalara karşı (MRSA, MSSA, *S. Epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *E.coli*) 12 mg/mL konsantrasyonlarda bakteriyostatik, *E. faecalis* dışında tüm kökenlere karşı 25 mg/mL konsantrasyonda ise bakterisidal olduğu belirlendi. Agar diffüzyon ve agar well diffüzyon yöntemlerinde gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkinlik belirlenememesine karşın, broth mikrodilüsyonda bu etkinliğin belirlenmesinin nedeni, yapıştırıcının katı besiyerinde iyi diffüze olamaması ve agar diffüzyonda etkili olabilen etil 2-siyanoakrilat konsantrasyonunun az olması olabilir. Ancak bu konunun netlik kazanması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Howell ve arkadaşları [20], domuzlarda oluşturdukları yaralanma bölgelerine *S. aureus* inoküle ettikleri çalışmalarında, yaraları sütür veya siyanoakrilat ile kapattıklarını ve siyanoakrilatın *S. aureus* üzerine bakteriyostatik etki gösterdiğini bildirmektedirler. Quinn ve arkadaşları [11], in vitro çalışmalarında, siyanoakrilatın özellikle gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkisi olduğunu ve açıldıktan sonra birçok kez kullanılan siyanoakrilat formlarında bile bakteriyel kontaminasyon saptamadıklarını bildirmektedirler.

Sonuç olarak, etil 2-siyanoakrilatın gerek hiç açılmamış preparatlarının, gerekse açılarak kullanıldıktan sonra kalan kısmının bakteri ve funguslarla kontamine olmadığı, hiç kullanılmamış tüplere bakteri inokülasyonu yapılsa bile kontaminasyon gözlenmediği belirlendi. Hem gram pozitif, hem de gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğu; etkinliğin *E. faecalis* dışındaki kökenlerde bakterisidal, *E. faecalis*'te ise bakteriyostatik olduğu saptandı. Etil 2-siyanoakrilatın cerrahi alan infeksiyonlarında sıklıkla izole edilen bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin belirlenmiş olması, bu maddenin, özellikle enfekte olan dokuların kapatılmasında önemli avantajlarının olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca elde edilen bu sonuçlar, etil 2-siyanoakrilat doku yapıştırıcısının, özellikle kontrol altına alınamayan kanamalarda, doku bütünlüğünün sağlanmasında, stabil olmayan ve enfekte sternumların

kapatılmasında konvansiyonel yöntemlere yardımcı veya yerine göre alternatif olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Robicsek F, Rielly JP, Marroum MC. The use of cyanoacrylate adhesive (crazy glue) in cardiac surgery. *J Card Surg* 1994;9:353-60.
2. De la Fuente A, Agudo O, Sanchez R, Fernandez JL, Moriones I. Repair of left ventricular rupture after mitral valve replacement: Use of a teflon patch and glue. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1802-3.
3. Eastman DP, Robicsek F. Application of cyanoacrylate adhesive (Crazy glue) in critical cardiac injuries. *J Heart Valve Dis* 1998;7:888-9.
4. Demirtaş MM, Akçar M, Sarıkaya S. Avoidance of sternal nonunion with cyanoacrylate gluing. *Ann Thorac Surg* 1998;66:304-6.
5. Oguş NT, Emir M, Çiçek S, Işık Ö. Prevention of recurrent osteomyelitis using cyanoacrylate gluing in mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1761-2.
6. Horsley WS, Miller JI Jr. Management of the uncontrollable air leak with cyanoacrylate glue. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1492-3.
7. Demirtaş MM, Çimen S, Ketenci B, et al. Late follow-up of cyanoacrylate usage in cardiothoracic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999;7:195-9.
8. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol* 1983;101:958-60.
9. Blum GN, Nolte NA, Robertson P. In vitro determination of the antimicrobial properties of two cyanoacrylate preparations. *J Dent Res* 1975;54:500-3.
10. Giray CB, Us D, Güney C, Araz K. Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2-cyanoacrylate used as a tissue adhesive. *Mikrobiyol Bul* 1993;27:154-63.
11. 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.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed; Approved Standard M2-A6. Villanova, PA: NCCLS 1997.
13. Nathan P, Law EJ, Murphy DF, MacMillan BG. A laboratory method for detection of topical antimicrobial agents to treat infected burn wounds. *Burns* 1978;4:177-87.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. Approved Standard M7-A4. Villanova, PA: NCCLS 1997.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 8th informational supplement M100-S8. Villanova, PA: NCCLS 1997.
16. Bruns TB, Robinson BS, Smith RJ, et al. A new tissue adhesive for laceration repair in children. *J Pediatr* 1998; 132:1067-70.
17. Singer AJ, Quinn JV, Clark RE, Hollander JE. Closure of lacerations and incisions with octylecyanoacrylate: A multicenter randomized controlled trial. *Surgery* 2002;131:270-6.
18. Padro JM, Mesa JM, Silvestre J, et al. Subacute cardiac rupture: Repair with a sutureless technique. *Ann Thorac Surg* 1993;55:20-4.
19. Lijoi A, Scarano F, Parodi E, et al. Subacute left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction. Successful surgical repair with a sutureless technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37:627-30.
20. Howell JM, Bresnahan KA, Stair TO, Dhindsa HS, Edwards BA. Comparison of effects of suture and cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:559-60.