



Arrêt de commercialisation de robinets 3 voies lipido-resistants : le casse-tête de la radiologie interventionnelle !

Discontinuation of 3-way lipid-resistant valves: the headache of interventional radiology!

Barthélémy RAMEE^{1,*}, Benjamin MATHAT¹, Frédéric DOUANE²,
Christophe PERRET^{2,#}, Johann CLOUET^{1,3}, Fabien. NATIVEL^{1,3}

*Auteur correspondant : Barthélémy RAMEE, interne, Service Pharmacie, CHU Nantes
– Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes ; barthelemy.ramee@univ-nantes.fr

#Nouvelle affiliation : Institut de cancérologie de l'Ouest, 44805, Saint Herblain

Résumé

Les robinets trois voies lipido-résistants (R3VLR) sont des dispositifs médicaux utilisés lors de procédures d'embolisation en radiologie interventionnelle. Ils sont conçus pour résister aux interactions avec des produits lipidiques, car certains polymères utilisés dans la fabrication de dispositifs médicaux sont vulnérables à ces substances, entraînant un phénomène appelé *environmental stress cracking*, qui se manifeste par l'apparition de fissures dans le matériau. Suite à l'arrêt de commercialisation de la référence de R3VLR utilisée dans notre établissement, plusieurs alternatives ont été testées. Ces tests ont révélé la présence de fissures, et pour certaines références, une dégradation totale du dispositif. Afin de comprendre l'origine de ce problème, des investigations supplémentaires ont

été menées. Les résultats des tests suggèrent une interaction entre les colles chirurgicales à base de cyanoacrylate, utilisées en radiologie interventionnelle, et le produit de contraste iodé. Cette interaction pourrait être à une polymérisation des cyanoacrylates provoquée par la présence d'un produit de contraste iodé lipophile au sein du robinet. Bien que cette interaction ne soit pas encore entièrement élucidée, ces expérimentations nous ont permis d'identifier une nouvelle référence de R3VLR répondant aux exigences du service de radiologie interventionnelle. Ce remplacement garantit la sécurité et l'efficacité des procédures d'embolisation pour les patients.

Mots clés :

Embolisation, environmental stress cracking, cyanoacrylate, polymérisation

¹ Nantes Université, CHU de Nantes, Pharmacie, F-44000, Nantes

² Nantes Université, CHU de Nantes, Service Radiologie Interventionnelle, F-44000, Nantes

³ Nantes Université, Oniris, CHU Nantes, INSERM, Regenerative Medicine and Skeleton, RMeS, UMR1229, F-44000, Nantes

Abstract

Lipid-resistant three-way valves (R3VLR) are medical devices used during embolization procedures in interventional radiology. They are designed to resist interactions with lipid products, as some polymers used in the manufacture of medical devices are vulnerable to these substances, leading to a phenomenon known as environmental stress cracking, which manifests itself in the appearance of cracks in the material. Following the discontinuation of the usual R3VLR reference used in our facility, several alternatives were tested. These tests revealed the presence of cracks, and for some references, a total degradation of the device. In order to understand the origin of this problem, further investigations were conducted. The test results suggest an interaction between cyanoacrylate-based surgical adhesives, used in interventional radiology, and the iodinated contrast medium. This interaction could be due to the polymerization of cyanoacrylates induced by the presence of a lipophilic iodinated contrast medium within the valve. Although this interaction has not yet been fully elucidated, these experiments allowed us to identify a new R3VLR reference that meets the requirements of the interventional radiology department. This replacement ensures the safety and efficacy of embolization procedures for patients.

Keywords :

Embolization, environmental stress cracking, cyanoacrylate, polymerization

I. Introduction

La radiologie interventionnelle est une spécialité de la radiologie qui consiste à réaliser des interventions médicales sous contrôle radiologique. Cette spécialité implique l'introduction d'un cathéter dans une artère, suivi de sa navigation à travers le réseau vasculaire afin de réaliser des actes diagnostiques ou thérapeutiques. Parmi les principales indications figure l'angiographie, une technique qui permet de visualiser le système artério-veineux par injection d'un produit de contraste iodé à travers le cathéter. Cette technique est principalement utilisée pour diagnostiquer des thrombus, tels que la thrombose veineuse

profonde, ou pour évaluer des sténoses. La radiologie interventionnelle est également utilisée pour des interventions thérapeutiques, notamment pour l'implantation d'endoprothèses vasculaires afin de restaurer et maintenir la perméabilité des vaisseaux sanguins, ou pour la thrombolyse visant à dégrader des caillots sanguins. Elle est également utilisée pour des stratégies d'embolisation, comme la chimio-embolisation (Figure 1) et la radio-embolisation, qui sont employées pour la prise en charge des malformations vasculaires, de certaines anomalies vasculaires spécifiques et de certains cancers^[1]. Ces techniques consistent à administrer localement des agents chimiothérapeutiques ou radioactifs, associés à des agents d'embolisation, pour traiter diverses maladies. De plus, la radiologie interventionnelle est également la technique de choix pour la prise en charge des fistules et des anévrismes. Cela se fait généralement par injection localisée de colle chirurgicale, souvent précédée de la pose d'un coil pour garantir une occlusion durable et efficace (Figure 2)^[2].

Pour visualiser l'administration de colle chirurgicale, adapter le volume déposé et maîtriser précisément la zone de dépôt, un produit de contraste iodé est utilisé comme diluant. Ce produit permet une visualisation précise durant l'intervention, garantissant ainsi une distribution efficace et ciblée du dispositif médical d'embolisation.

Il est essentiel de souligner que des interactions peuvent se produire entre dispositifs médicaux (DM), les colles chirurgicales et les produits de contraste iodés. Ce phénomène est particulièrement notable lorsque ces substances entrent en contact des polymères plastiques, qui ont des propriétés spécifiques et des résistances variables aux contraintes chimiques et physiques^[4]. En particulier, certains plastiques sont sensibles à la solubilité ou à l'absorption des émulsions lipidiques, comme les produits à base d'huile de graine de pavot iodée (LipiodolTM). Par conséquent, des dispositifs médicaux spécifiques, fabriqués à partir de polymères adaptés, sont utilisés pour permettre l'injection de produits lipidiques lors de procédures réalisées en radiologie interventionnelle. Ces interactions peuvent conduire à un phénomène appelé « *environmental stress cracking* » (ESC)^[5], où des fissures peuvent se former dans les matériaux plastiques, comme illustré sur la Figure 3.

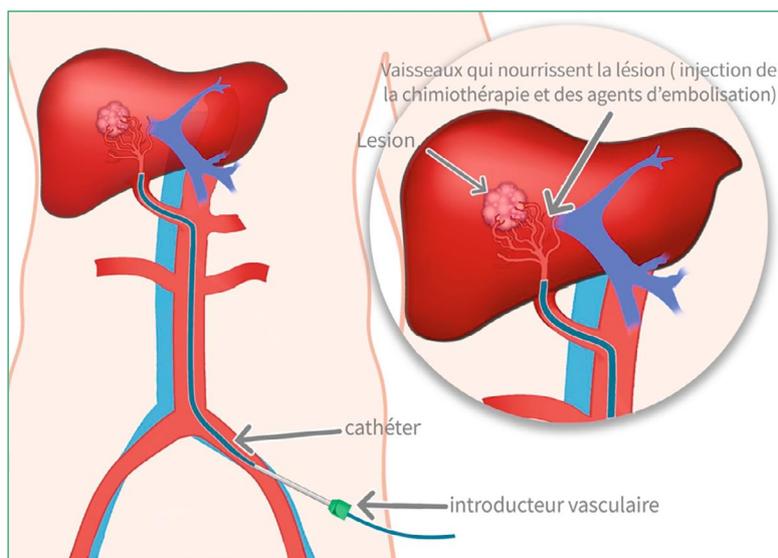


Figure 1 – Représentation schématique du cathétérisme de l'artère fémorale pour la réalisation d'une chimio-embolisation. Cette procédure, réalisée en radiologie interventionnelle, permet d'atteindre la zone lésée à l'aide d'un cathéter et de pratiquer une embolisation, avec ou sans administration de chimiothérapie. Schéma issu de la Société Française de Radiologie.

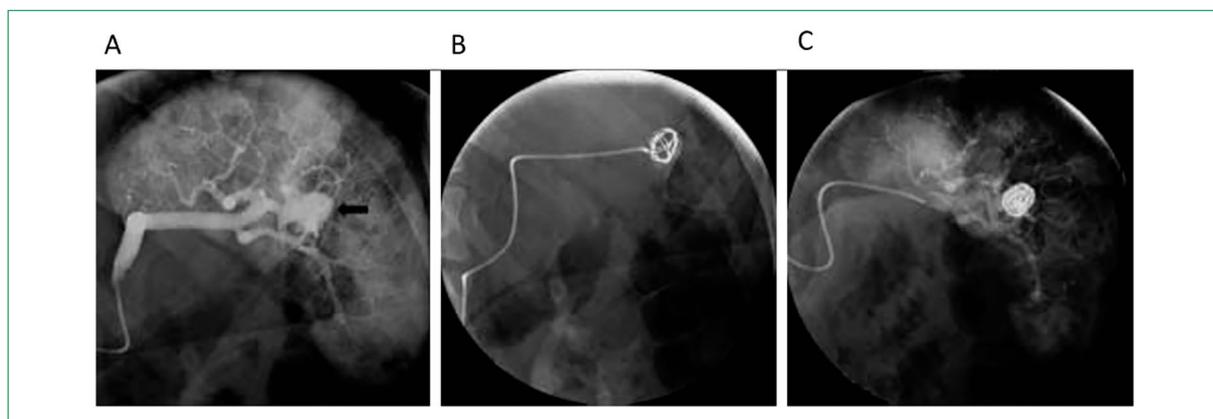


Figure 2 – Embolisation de l'artère splénique. (A) Artériographie pré-thérapeutique montrant un anévrysme du hile de l'artère splénique (indiqué par la flèche noire) ; (B) Pose de microcoils à l'intérieur de l'anévrysme pour en assurer l'obstruction ; (C) Artériographie de contrôle montrant l'occlusion complète du sac anévrysmal ; d'après Maillard M et al. ^[3]

Pour limiter l'apparition de fissures dues à l'ESC lors de l'utilisation de produits lipidiques visqueux comme les produits de contraste, il convient de choisir des polymères spécifiquement désignés comme lipido-résistants par le fabricant. Cependant, l'évaluation de cette lipido-résistance n'est pas standardisée, chaque fabricant effectuant des tests selon ses propres standards pour qualifier un polymère de lipido-résistant. Il est

donc important de réaliser des tests avant toute utilisation pour garantir la résistance du matériau. En 2022, la société Cook a interrompu la commercialisation de ses robinets 3 voies lipido-résistants (R3VLR), une référence indispensable pour les procédures d'embolisation en radiologie interventionnelle. Ce DM permet de mélanger efficacement la colle chirurgicale et le produit de contraste. Des références de remplacement ont été



Figure 3 – Exemple de fissuration due à l'« *environmental stress cracking* » sur une plaque en polymère, d'après Buchanan T^[6].

sélectionnées, mais la pharmacie a reçu des retours négatifs sur l'ensemble de ces R3VLR de la part du service utilisateur. Des tests de lipido-résistance ont alors été mis en place afin d'évaluer ces DM de remplacement, avec pour objectif de prévenir l'apparition de fissures dues à l'ESC et de garantir leur compatibilité avec le mélange produit de contraste-colle chirurgicale.

L'objectif principal de ce travail est donc de déterminer quels R3VLR sont adaptés à la pratique de l'embolisation en radiologie interventionnelle nécessitant l'injection d'un mélange de colle chirurgicale et de LipiodolTM. Il s'agit également de vérifier si ces R3VLR annoncés comme lipido-résistants respectent efficacement cette propriété. Un objectif secondaire de cette étude est d'identifier l'origine des fuites détectées au sein du service de radiologie interventionnelle afin de développer un rationnel sur les interactions avec les polymères et les produits utilisés dans le cadre des procédures d'embolisation.

II. Matériel et méthodes

1. Matériel

Le LipiodolTM utilisé a été acheté chez Guerbet. Deux types de colles cyanoacrylate ont été utilisées : Glubran2TM (GEM Italy) et Magic GlueTM

(Balt Group). Six références de robinets 3 voies lipido-résistants ont été testées : G00219 (Cook), R0301M (Cair), 876.20 (Vygon), 394600 (Bard), 13026 (Polymed) et R3LVBPAF (Didactic). Des seringues Plastipak 5 mL commercialisées par la société BD ont également été utilisées pour les tests.

2. Protocole de test et critère d'évaluation

Chaque référence de R3VLR a été testée à trois reprises avec les deux colles chirurgicales, en utilisant différentes dilutions dans le LipiodolTM. Cependant, la référence du laboratoire Cook n'a pas pu être testée avec la colle chirurgicale Magic Glue en raison de l'arrêt de commercialisation de son R3VLR. Les dilutions de colle chirurgicale testées sont les suivantes :

- 1 volume de colle chirurgicale pour 1 volume de LipiodolTM ;
- 1 volume de colle chirurgicale pour 4 volumes de LipiodolTM ;
- 1 volume de colle chirurgicale pour 6 volumes de LipiodolTM ;
- 1 volume de colle chirurgicale pour 9 volumes de LipiodolTM ;

Les références ont également été évaluées dans des conditions où la colle chirurgicale et le LipiodolTM étaient non dilués et non mélangés.

La composition de chaque référence de robinet testée est présentée dans le tableau I.

Tableau I : Composition des robinets R3VLR testés.

| LABORATOIRE | RÉFÉRENCE | POLYMÈRE CORPS | POLYMÈRE ROBINET |
|-------------|-----------|----------------------|------------------|
| Cook | G00219 | NC | NC |
| Cair | R0301M | PC | HDPE |
| Vygon | 876.20 | PC | PC |
| Bard | 394600 | PC | HDPE |
| Polymed | 13026 | PC | HDPE |
| Didactic | R3LVBPAF | Tritan TM | HDPE |

NC : non communiqué ; PC : polycarbonate ; HDPE : polyéthylène haute densité

Le critère d'évaluation de la lipido-résistance repose sur la présence ou l'absence de fuites

après injection, à travers le R3VLR, du produit testé seul (colle chirurgicale, Lipiodol™) ou du mélange (produit de contraste-colle chirurgicale). Les injections du produit testé sont réalisées pendant 5 minutes à travers le R3VLR, ou jusqu'à l'apparition d'une fuite. Les résultats obtenus sont classés en trois catégories distinctes (figure 4) :

- Fuite immédiate : apparition d'une fuite en moins de 5 secondes ;
- Fuite après « x » temps : survenue d'une fuite après un certain temps, avec précision du moment où la fuite est apparue ;
- Absence de fuite : aucune fuite après 5 minutes de test.

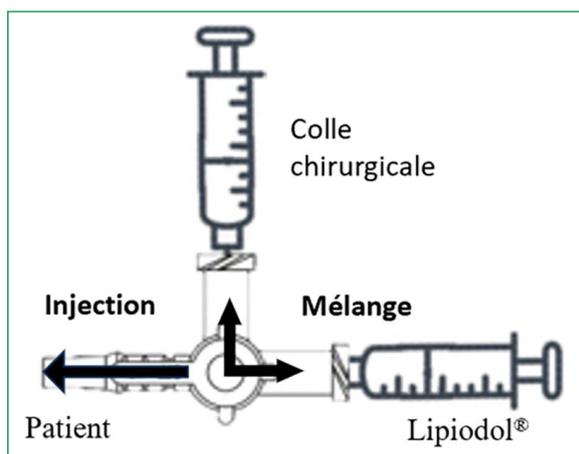


Figure 4 – Schéma du montage utilisé lors du protocole de test. Les transferts du produit testé sont réalisés à travers le robinet 3 voies lipido-résistant à l'aide de deux seringues Plastipak™ de 5 mL.

III. Résultats

Les évaluations de lipido-résistance, décrites précédemment, ont été réalisées pour identifier la référence présentant des propriétés de lipido-résistance compatibles avec une utilisation par le service de radiologie interventionnelle. Les résultats des tests sont présentés dans le tableau II.

Les résultats obtenus montrent qu'aucune dégradation des DM testés n'a été observée en l'absence de mélange colle chirurgicale-Lipiodol™. En revanche, une augmentation de la concentration en colle chirurgicale dans le

mélange colle chirurgicale-Lipiodol™ est associée à une accélération significative de la dégradation de la majorité des R3VLR testés.

Aucune dégradation n'a été observée pour les références fabriquées par les sociétés Didactic et Cook, indépendamment de la dilution. Une dégradation similaire est observée pour les robinets des laboratoires Cair, Vygon et Polymed, commençant à partir de la dilution au 1/5 jusqu'à la dilution 1/1. En revanche, le robinet du laboratoire Bard présente une cinétique de dégradation plus lente, malgré une composition similaire selon les fiches techniques des différentes références de R3VLR.

Cette dégradation se manifeste par l'apparition d'ESC, pouvant aller jusqu'à la dégradation totale des voies du R3VLR (Figure 5).

IV. Discussion

La radiologie interventionnelle est essentielle pour traiter des pathologies complexes, telles que les malformations vasculaires et certains cancers, en utilisant la combinaison de colles chirurgicales et de Lipiodol™ pour l'embolisation. Cependant, cette approche présente des défis techniques, notamment en termes de compatibilité des DM avec les produits injectés. Notre protocole de test a souligné l'importance cruciale d'utiliser des R3VLR capables de résister aux effets potentiellement dégradants du mélange colle chirurgicale-Lipiodol™.

Les résultats obtenus montrent des différences notables de performance entre les références de R3VLR, certaines présentant une lipido-résistance insuffisante et inégale malgré des compositions similaires, comme celles proposées par les sociétés Bard, Cair et Polymed. La cinétique de dégradation plus lente observée avec les robinets du laboratoire Bard, malgré une composition annoncée similaire à celle des autres dispositifs dégradés, soulève des questions sur l'influence de facteurs autres que la composition des polymères, tels que le procédé de fabrication ou de conception du dispositif, et leur résistance aux produits lipidiques.

Les dégradations observées, attribuées à l'« *environmental stress cracking* » (ESC), suggèrent que la résistance des polymères dépend de

Tableau II : Résultats de la dégradation des R3VLR selon les différentes conditions testées (Lipiodol™ seul, colle chirurgicale seule, et mélange de colle chirurgicale et Lipiodol™ à différentes concentrations). En vert, les conditions où aucune apparition de fuite n'a été observée après 5 minutes de test ; en rouge, les conditions où une fuite immédiate (en moins de 5 secondes) a été observée ; en orange, les conditions où une fuite est survenue au cours du test sans être immédiate.

| Laboratoire / Fournisseur | COOK | | CAIR | | VYGON | | BARD | | POLYMED | | Didactic | |
|---|----------|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Glubran® | Magic Glue® | Glubran® | Magic Glue® | Glubran® | Magic Glue® | Glubran® | Magic Glue® | Glubran® | Magic Glue® | Glubran® | Magic Glue® |
| Compatibilité testée | | G00219 | | R0301M | | 875.20 | | 394500 | | 13025 | | R3LYBPAF |
| Colle chirurgicale seul | ✓ | Non réalisé | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Lipiodol seul | ✓ | Non réalisé | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dilution colle-Lipiodol 1/1 | ✓ | Non réalisé | x Fuite immédiate | x Fuite immédiate | x Fuite immédiate | x Fuite immédiate | x Fuite 40 secondes | x Fuite 40 secondes | x Fuite immédiate | x Fuite immédiate | x Fuite immédiate | ✓ |
| Dilution colle-Lipiodol 1/5 ^{bonne} | ✓ | Non réalisé | x Fuite 20 secondes | x Fuite 2 minutes | x Fuite 2 minutes | x Fuite 20 secondes | x Fuite 20 secondes | x Fuite 20 secondes | ✓ |
| Dilution colle-Lipiodol 1/7 ^{bonne} | ✓ | Non réalisé | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | x Fuite 3 minutes | x Fuite 3 minutes | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dilution colle-Lipiodol 1/10 ^{bonne} | ✓ | Non réalisé | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

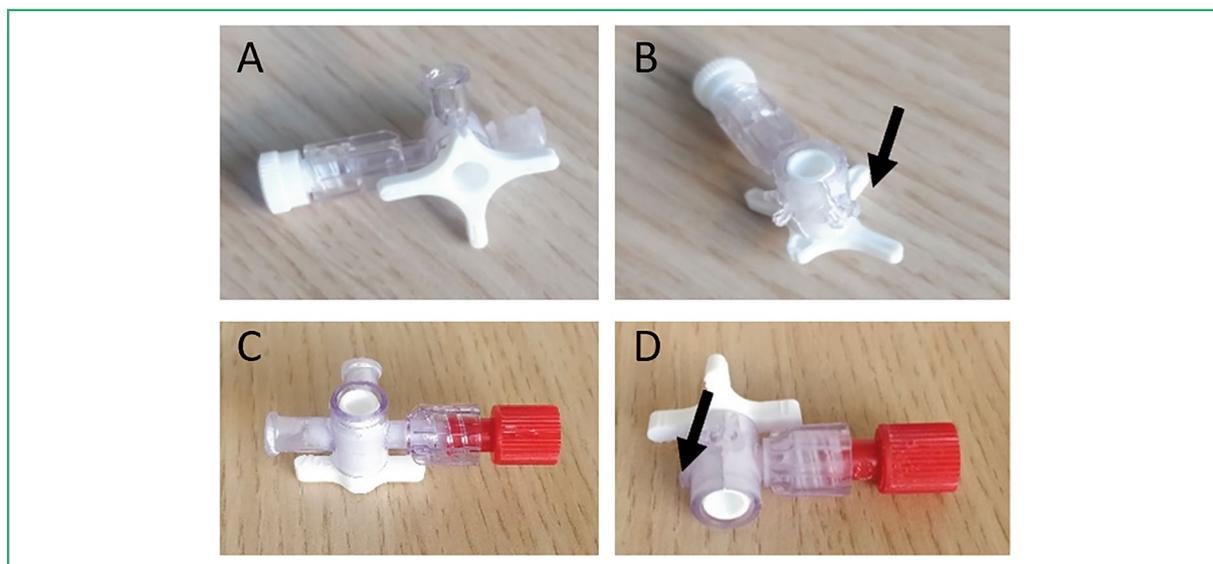


Figure 5 – Observation des robinets 3 voies lipido-résistants (R3VLR) après tests de dégradation.
 (A, C) : Robinets exposés à Lipiodol™ seul, ne montrant pas de dégradation particulière ;
 (B, D) : Robinets après mélange Lipiodol™/colle chirurgicale à une dilution de 1/1, où une dégradation importante est observée, incluant le phénomène d’« *environmental stress cracking* », entraînant la destruction complète des voies mâles des R3VLR testés (flèches noires).

leur interaction avec les émulsions lipidiques. Cependant, ce phénomène ne résulte pas uniquement de l’interaction entre un lipide et un polymère, mais peut également être influencé par des variations de température ou des contraintes appliquées au matériau^[7]. La ductilité, ou capacité du polymère à se déformer sous contrainte, se divise en trois phases : (i) une phase ductile, avec déformation sans altération structurelle, (ii) une phase de transition, et (iii) une phase de cassure (ou *brittle* en anglais) marquée par une altération irréversible du matériau, permettant à ce dernier de relâcher la contrainte une fois sa capacité de déformation saturée. L’absorption des liquides, influencée par la viscosité du liquide et la structure du polymère, peut entraîner l’apparition des fissures, soulignant l’importance de choisir des polymères adaptés aux produits avec lesquels ils entreront en contact.

L’absence de dégradation observée sur les robinets des sociétés Cook et Didactic pourrait s’expliquer par l’utilisation de polymères différents. Le laboratoire Didactic utilise le Tritan™, un copolyester composé de trois monomères le di-méthyltéréphthalate, le 1,4-cyclohexanediméthanol et le 2,2,4,4-tétraméthyl-1,3-cyclobutanédiol (Figure 6). Développé pour remplacer le bisphénol A, le Tritan™ offre une

résistance accrue à l’abrasion, au stress thermique, et aux chocs, ainsi qu’une meilleure transparence^[8,9].

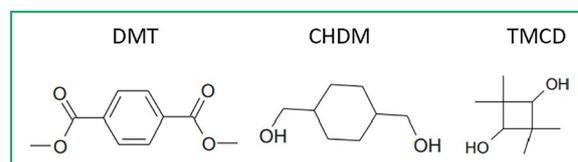


Figure 6 – Schéma moléculaire des trois monomères composant le Tritan™, d’après Osimitz T.G et al⁸.
 Abréviations : DMT : di-méthyltéréphthalate ;
 CHDM : 1,4-cyclohexanediméthanol ;
 TMCD : 2,2,4,4-tétraméthyl-1,3-cyclobutanédiol.

Cependant, le Tritan™ suscite des controverses, en raison de ses potentielles propriétés de perturbateur endocrinien, en raison de sa liaison aux récepteurs oestrogéniques^[10]. Quant à la composition des robinets Cook, elle n’était pas spécifiée, leur opacité suggère qu’ils pourraient ne pas contenir de polycarbonate. Cette hypothèse pourrait expliquer leur résistance aux tests réalisés, étant donné que tous les R3VLR ayant présenté des signes d’ESC sont fabriqués en polycarbonate.

Une autre observation importante concerne l’interaction probable entre le polycarbonate de certains robinets et les dérivés cyanoacrylates

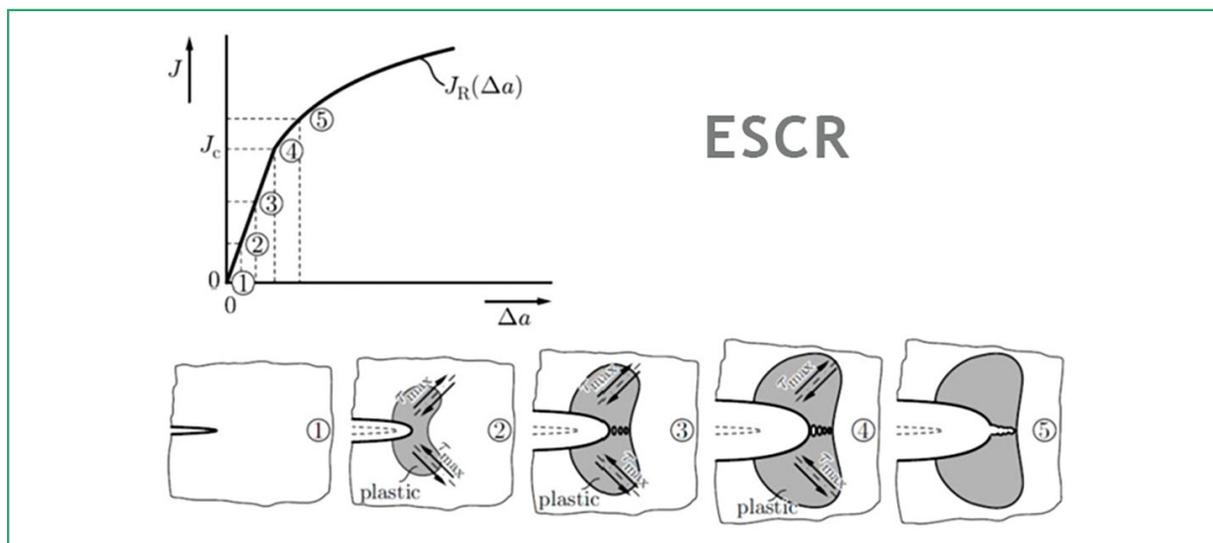


Figure 7 – Cinétique de l'apparition d'une fissure due au stress causé par l'adsorption d'un liquide au sein d'un polymère. (1) Aspérité à la surface du polymère ; (2) Le liquide comble l'aspérité, appliquant des forces sur l'ensemble de la surface de l'aspérité ; (3,4) Élongation du polymère ; (5) Apparition d'une fissure ; d'après Eurolab ^[14].

présents dans les colles chirurgicales. Bien que ces colles chirurgicales soient conçues pour s'activer au contact des tissus organiques ou en présence d'eau, l'absorption du produit de contraste lipidique par le polymère pourrait entraîner une perte d'eau, conduisant à une polymérisation de la colle chirurgicale dans les fissures causées par le LipiodolTM (Figure 7) ^[11-13].

La polymérisation des motifs cyanoacrylate pourrait alors favoriser l'extension des fissures, menant à des phénomènes d'ESC significatifs (Figure 8) ^[9,15]. La résistance accrue observée avec le TritanTM et le polymère des robinets Cook pourrait donc

être attribuée à l'absence d'adsorption des lipides, prévenant ainsi ces dégradations.

Bien que la dégradation du polycarbonate utilisé dans certains R3VLR ne soit pas entièrement comprise, une synergie entre le produit de contraste iodé et les colles chirurgicales à base de cyanoacrylate est fortement suspectée. Nos tests fournissent une alternative pour l'utilisation des R3VLR dans l'embolisation par colle chirurgicale. Les centres souhaitant évaluer d'autres références de R3VLR peuvent suivre le protocole proposé pour obtenir des données reproductibles.

Ces résultats soulignent l'importance d'évaluer les DM dans des conditions d'utilisation réelles. Le manque de transparence sur la qualification des matériaux par les fabricants, notamment concernant les tests de résistance aux émulsions lipidiques, représente un risque potentiel d'injections de microparticules plastiques, voire de macroparticules, avec un impact significatif sur la santé des patients. La norme ISO 10993, qui repose sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux selon un processus de gestion des risques, pourrait devenir un critère d'achat au sein des pharmacies à usage intérieur. Cependant, il reste essentiel de réaliser des tests spécifiques pour chaque nouveau DM, en tenant compte des particularités de chaque utilisation.

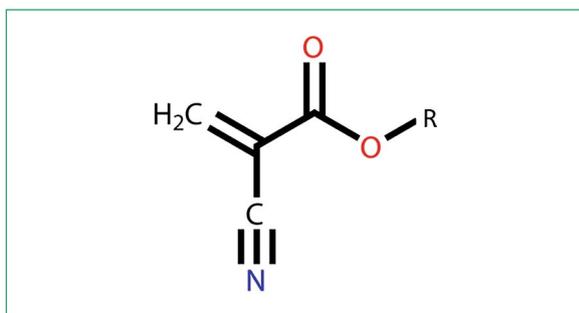


Figure 8 – Représentation moléculaire d'un monomère cyanoacrylate présent dans les colles chirurgicales Magic GlueTM et Glubran 2TM. La fonction R correspond à une chaîne alkyle dont la longueur varie selon la référence.

V. Conclusion

Les tests réalisés soulignent l'importance de sélectionner des polymères adaptés pour les robinets 3 voies utilisés en radiologie interventionnelle, en particulier lors de l'utilisation d'émulsions lipidiques. La variabilité dans la performance des DM renforce l'idée d'une évaluation rigoureuse et spécifique pour chaque application. Il est crucial de renforcer la transparence des fabricants et d'adopter des normes plus strictes, telles que celles définies par la norme ISO 10993, pour garantir la sécurité des patients. La mise en place de protocoles de tests rigoureux et adaptés aux conditions réelles d'utilisation est essentielle pour éviter les dégradations et assurer la fiabilité des DM en situation clinique.

VI. Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt susceptibles d'influencer ce travail.

Références

1. Bester L, Meteling B, Boshell D, Chua TC, Morris DL. Transarterial chemoembolisation and radioembolisation for the treatment of primary liver cancer and secondary liver cancer: a review of the literature. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58(3):341-352.
2. Abissegue Y, Lyazidi Y, Bakkali T, Chtata HT, Taberkant M. Embolisation par coil des pseudoanévrismes et fistules artério-veineuses post-traumatiques des artères gonales et jambières. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2016;41(1):74-79.
3. Maillard M, Novellas S, Baudin G, Benzaken T, Karimdjee BS, Anty R, Coco L, Chevallier P. Anévrisme de l'artère splénique : diagnostic et thérapeutique endovasculaire. *Journal de Radiologie.* 2010;91(11, Part 1):1103-1111.
4. Portnoy RC. *Medical Plastics: Degradation Resistance and Failure Analysis.* USA : William Andrew, 1998:1-215.
5. Jansen JA. Ductile-to-brittle transition of plastic materials: failure analysis of polymers often shows that the part failed after the material changed from a ductile to a brittle microstructure. *Advanced Materials & Processes.* ASM International; 2006;164(2):39-43.
6. Buchanan T. Plastic part failure caused by environmental stress cracking. *Curbell plastics, Inc* 2022;1-17
7. Robeson LM. Environmental stress cracking: A review. *Polymer Engineering & Science.* 2013;53(3):453-467.
8. Osimitz TG, Eldridge ML, Slotter E, Welsh W, Ai N, Sayler GS, Menn F, Toole C. Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman's Tritan™ copolyesters. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(6):2196-2205.
9. Eromosele IC, Pepper DC, Ryan B. Water effects on the zwitterionic polymerization of cyanoacrylates. *Die Makromolekulare Chemie.* 1989;190(7):1613-1622.
10. Glausiusz J. Toxicology: The plastics puzzle. *Nature.* Nature Publishing Group; 2014;508(7496):306-308.
11. Bastioli C, Guanella I, Romano G. Effects of water sorption on the physical properties of PET, PBT, and their long fibers composites. *Polymer Composites.* 1990;11(1):1-9.
12. Campo EA. Selection of Polymeric Materials: How to Select Design Properties from Different Standards. *William Andrew;* 2008:1-243
13. Pearson R, Buschow KHJ, Cahn RW, Flemings MC, Ilshner B, Kramer EJ, Mahajan S, Veyssière P. *Thermoset Adhesives.* *Encyclopedia of Materials: Science and Technology;* 2001:9204-9208.
14. ESCR Environmental Tension Cracking Resistance Tests – EUROLAB [Internet]. [cited 2024 Aug 1]. Available from: <https://www.eurolab.com.tr/en/sektorel-test-ve-analizler/uygunluk-testleri/escr-cevresel-gerilim-catlama-direnci-testleri>
15. Behan N, Birkinshaw C. The mechanism of polymerisation of butyl cyanoacrylate in aqueous dispersions. *Macromolecular Rapid Communications.* 2000;21(13):884-886.