

Genitoüriner cerrahide kullanılan povidon iyodürün tiroid hormonları üzerine etkisi var mıdır?

Are there any effect of povidone iodine used in genitourinary surgery on thyroid hormones?

Soner Çoban¹, Ali Asan², Ali Rıza Türkoğlu¹, Muhammet Güzelsoy¹, Yasemin Üstündağ³, Murat Öztürk¹, Hakan Demirci⁴

¹ Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

² Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³ Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Bursa, Türkiye

⁴ Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Povidon iyodür (PI) bir çok cerrahi operasyon öncesinde kullanılan bir antiseptiktir. İyodun deriden absorbe olabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada, skrotal deriyi içeren genitoüriner bölge cerrahisinde antiseptik olarak kullanılan PI'nın tiroid hormonları üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Aynı zamanda diğer bir antiseptik olan klorheksidin glokonat (CHG) ile PI'yı antiseptik özelliği yönünden karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Herhangi bir tiroid patolojisi olmayan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba bölündü. Grup A deri antiseptiği olarak PI kullandığımız 46 hasta, Grup B de CHG kullandığımız 31 hastadan oluşmakta idi.

Hastaların göbük ile diz arası, skrotumu içine alacak şekilde, 50 ml antiseptik ile boyandı. PI grubunda operasyondan bir gün önce, operasyondan bir gün ve on dört gün sonra, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ölçüldü. İki grup, yara yeri antiseptik etkinliği açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup A da, sT3 düzeyi operasyondan 1 gün sonra anlamlı olarak düştü (preop: 3.45±0.47 pg/ml vs postop 1. gün: 2.70±0.44 pg/ml, p=0.001). Postoperatif 14 üncü gün bazal değere yaklaştı (3.40±0.3 pg/ml, p=0.05). Buna karşın TSH ve sT4 değerlerinde istatistiksel fark yoktu. Her iki grupta Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) kriterlerine göre cerrahi alan enfeksiyonu saptanmadı.

Sonuç: Araştırmamızda PI, sT3 düzeylerini anlamlı derecede azaltmıştır. Bu nedenle cerrahi alan temizliğinde PI yerine CHG kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Povidone iyodür, klorheksidin diglukonat, tiroid hormonları

Abstract

Aim: Povidone-iodine (PI) is a preoperative topical antiseptic used in many surgical operations. It is known that iodine can be absorbed by skin. In this study, we aimed to investigate the effect of PI on thyroid hormones during genitourinary surgery including scrotal skin. We also compared the antiseptic effect of PI and Chlorhexidine gluconate (CHG).

Material and Methods: Seventy-seven patients without any thyroid disease were included in this study. The patients were divided into two groups by random allocation. Group A included 46 patients that used PI and group B 31 patients that used CHG for skin disinfection. The operative site from umbilicus to knee including scrotum painted with 50 ml of antiseptic solution. Thyroid stimulating hormone (TSH), free T3 (fT3) and free T4 (fT4) hormone levels were measured on the day before the operation and on the 1st and 14th day of postoperative period in the PI group. Two groups were compared for wound antiseptic efficacy.

Results: One day after the operation, fT3 levels decreased significantly (preop: 3.45±0.47 pg/ml vs postop 1st day: 2.70±0.44 pg/ml, p=0.001) in group A. Post op 14th day, fT3 levels returned to basal value (3.40±0.3 pg/ml, p=0.05). However there was no significant difference in TSH and fT4 levels. In both groups no surgical site infections as defined by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) was developed.

Conclusion: In our study, PI significantly reduced sT3 levels. For this reason, it may be advisable to use CHG instead of PI for cleaning the surgical field.

Keywords: Povidone iodine, chlorhexidine digluconate, thyroid hormones

Geliş tarihi (Submitted): 24.07.2017

Kabul tarihi (Accepted): 04.09.2017

Yazışma / Correspondence

Uzm. Dr. Soner Çoban

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği 16310 Bursa-Türkiye

Tel: 0530 849 5003

E-mail: sonercoban75@myinet.com

GİRİŞ

Povidon iyodür (PI), hastalara cerrahi müdahalelerden önce cerrahi alan temizliğinde kullanılan vazgeçilmez ürünlerden biridir. Bu güvenilir ve etkili dezenfektan neredeyse tüm işlemlerde kullanılır (1-3). Cerrahi alan temizliğinde kullanılan iyotun %18-25'inin sıcaklığa göre ilk dakikada ve % 88'i üç gün içinde buharlaşmaktadır (3,4). PI'nın sağlam cilt tarafından emilimi yaklaşık % 2,5 dur ve bu önemsizdir (5). Emilim miktarı, cilt hasarı veya daha ince derinin varlığı durumunda daha yüksektir, bu nedenle bebeklerde PI emilimi yüksek olduğu tespit edilmiştir (3,6). Aynı şekilde yanık hastalarında, yaralanmanın derinliği ve deri yüzeyinin genişliğine göre, serum total iyot düzeylerinin arttığı ve serbest iyot seviyelerinin yükselmesinden dolayı muhtemel sistemik komplikasyonlar gelişebileceği bildirilmiştir (7,8).

Öte yandan klorheksidin glukonat (CHG) yara iyileşmesini hızlandıran, toksisitesi olmayan ve minimal düzeyde yan etkisi olduğu bilinen bir antiseptiktir. Etkisini bakterinin hücre dışı membranı ve semipermeabl sitoplazmik membranını tahrip edip hücre içi komponentlerinin dışarı çıkmasına yol açarak gösterir. Aynı zamanda konsantrasyona bağımlı olarak intraselüler organellerin koagülasyonuna da neden olur (9).

Skrotal deri mukozaları, göz kapakları, yüz gibi derinin en ince ve emilimin en fazla olduğu alandır (10,11). Daha önce mukozal yüzey cerrahilerde, infantlarda, yanık hastalarında, orbita cerrahisinde, abdominal cerrahide antiseptik olarak PI kullanımı sonrasında iyot emilimi araştırılmış ancak skrotal deriyi de içeren genitoüriner bölge cerrahisi sırasında kullanımının tiroid metabolizması üzerine etkileri ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

Bu nedenle biz de, skrotal deriyi içeren genitoüriner bölge cerrahisinde antiseptik olarak kullanılan PI solüsyonunun cilde uygulandıktan sonra absorbe edilebilen iyotun tiroid hormonları üzerine etkisini araştırmayı ve öte taraftan diğer bir antiseptik olan CHG ile antiseptik özelliği yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Şubat 2014 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran, herhangi bir tiroid pa-

tolojisi olmayan, 18 yaş üstü 77 hasta dahil edildi. Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, tiroid patolojisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalar 48 varikosel, 20 hidrosel ve 9 benign prostat hiperplazi hastasından oluşmaktaydı. Hastalar göbek ile diz arası, skrotumu içine alacak şekilde, 50 ml antiseptik ile boyandı. Grup A'ya %10 PI kullandığımız 46 hasta dahil edildi. PI grubunda, operasyondan bir gün önce, bir gün ve on dört gün sonra, aynı hastaların serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ölçüldü. Operasyondan 1 gün önce ile 1gün ve 14 gün sonraki sT3, sT4 ve TSH değerleri karşılaştırıldı. Grup B'de genitoüriner cerrahi antiseptiği olarak CHG kullandığımız 31 hasta vardı. İki grup cerrahi alan enfeksiyonu gelişimini önlemedeki etkinlikleri açısından 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) kriterleri baz alınarak izlendi (12).

Hastalara operasyondan önce 1 gr sefazolin intravenöz profilaktik olarak yapıldı. Günlük yara yeri pansumanı önerilerek taburcu edildi.

Bu çalışmanın araştırma projesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik Komitesi tarafından onaylanmış olup, Helsinki Deklarasyonu hükümlerine uygundur. Araştırma öncesinde her hastadan yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

Operasyondan önce, sT3, sT4 ve TSH değerleri için antekübital venden sabah açlık kan örneği alındı. Serum hemen ayrılarak rutin parametreler çalışıldı. Ameliyattan sonraki 1. ve 14. günlerde, aynı hastaların, sT3, sT4 ve TSH hormonları için yeniden kan örnekleri alındı. Tiroid fonksiyon testleri için normal fizyolojik değerler sT3 için 2.0-4.9 pg/ml, sT4 için 0.7-1.7 ng/dl ve TSH için 0.25-5.0 uIU/ml olarak düşünülmüştür.

Povidon İyodür grubunda preoperatif ve postoperatif ortalama değerler karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar eşleştirilmiş örnek t-testi ile yapıldı. P değerlerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serum TSH, sT3 ve sT4 seviyeleri, orijinal ayıraçlarla biradvia centaur xp (Siemens) analizörü kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Yapmış olduğumuz çalışmada, öncelikle grup A'da, skrotal deriyi de içeren genitoüriner cerrahide antiseptik olarak kullanılan PI solüsyonunun cilde uygulandıktan

Tablo 1. Preoperatif 1. Gün ile postoperatif 1 gün sT3, sT4, TSH değerleri

	preop	postop 1. gün	p değeri
TSH	1.62±1.15	1.48±1.08	0.36
sT4	1.22±0.23	1.21±0.19	0.72
sT3	3.45±0.47	2.70±0.44	0.001

sT3: serbest T3, sT4: serbest T4, TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

Tablo 2. Preoperatif 1. Gün ile postoperatif 14 gün sT3, sT4, TSH değerleri

	Pre. 1.gün	Post. 14.gün	p değeri
TSH	1.62±1.15	1.81±1.55	0.37
sT4	1.22±0.23	1.25±0.15	0.45
sT3	3.45±0.47	3.40±0.37	0.05

sT3: serbest T3, sT4: serbest T4, TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

sonra iyotun tiroid hormonları üzerine etkisini inceledik. PI grubunda aynı hastaların preoperatif ve postoperatif kanlarına bakıldığı için yaş farkı yoktu. Serbest T3' ün operasyondan 1 gün önceki değer ile operasyondan 1 gün sonraki değer arasında (p=0.001) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (tablo1).

Yine operasyondan 14 gün sonraki değer'de düşüş mevcut olmakla birlikte (p=0.05) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Ayrıca sT3 değerlerinin günlere göre dağılımı şekilde gösterilmektedir (Şekil 1). Buna karşın hem postoperatif 1. gün hem de postoperatif 14. gün TSH ve sT4 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Ayrıca cerrahi alan enfeksiyonu gelişimini önlemedeki etkinlikleri açısından grup A ve grup B karşılaştırıldı. Grup A yaş ortalaması 37,91±16,74 ve Grup B yaş ortalaması 33,42±13,36 idi ve her iki grup arasında yaş farkı yoktu p= 0.21. Gruplar "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) kriterleri baz alınarak izlenmiştir ve cerrahi alan enfeksiyonu saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Skrotal deri, vücudun başka yerlerinde bulunan, deri altı yağ dokusundan yoksun, çok ince üzerinde bol miktarda ter ve yağ bezlerine sahip ve damar bakımından zengindir. Bu özellikleriyle yağda eriyen kimyasal maddelerin deri tarafından fazlaca emilerek hızla kana geçebilmesine olanak tanır. Yapılan çalışmalarda da skrotal deri aynı mukozalar, göz kapakları, yüz gibi derinin en

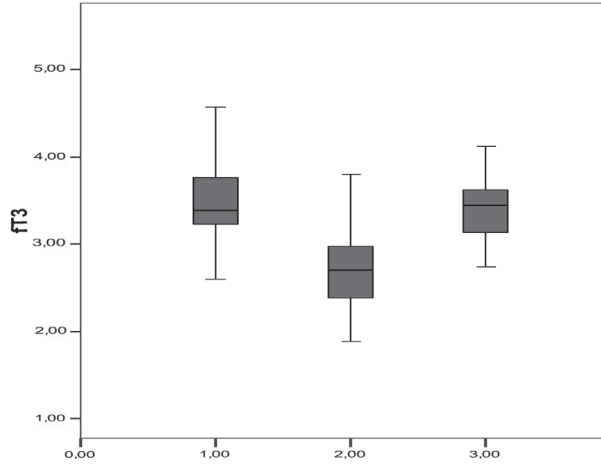
ince ve emilimin en fazla olduğu bölge olarak tespit edilmiştir (10,11).

Povidon İyodür, cerrahi alan temizliğinde kullanılan en güvenli ve etkili dezenfektandır (13). Ancak, PI'nın % 0.3-4.5'i uygulandığı alanın konsantrasyonuna ve boyutuna bağlı olarak absorbe edilir (5). PI'nın mukozal emilimini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Gosset ve arkadaşları post-pnömonektomi ampiyem ameliyatı sonrasında PI ile yıkamanın tirotoksikozis yol açtığını tespit etmiştir (14). Buna ek olarak, Fındık ve arkadaşları torakotomi hastalarında, PI'nın intraoperatif lavajı esnasında plevradan absorbe olduğunu ve tiroid hormonlarını etkilediğini ortaya koymuştur (3). Yine vajinal dezenfeksiyon için (1,15) günlük vajinal duş (1,15) ve gargara (1,16) için yapılan preoperatif preparatlarda PI kullanımının artmış serum ve idrar iyot düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Öte taraftan iyotun en önemli harici kullanımlarından birisi cilt sabunlarında dezenfektan olarak kullanılmasıdır. Özellikle güvenli antiseptikler olduğu düşünülen bazı elle yıkama solüsyonları büyük miktarda iyot içerir ve yaygın olarak kullanılırlar. Erdoğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, el yıkama işleminin iyot içeren solüsyonlarla yapıldığı ameliyathanelerde, iyotun ciltten emilip, iyot maruziyetine sebep olduğunu göstermişlerdir (17).

Ayrıca iyot absorpsiyonu, tiroid fonksiyon bozukluğunun yanı sıra (18,19), metabolik asidoz (20), hiperkloremi (21), elektrolit anormallikleri (21), hipernatremi (21) ve böbrek yetmezliği (22) gibi belli klinik anomalilere de sebep olabilir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, grup A'da, skrotal deriyi de içeren genitoüriner cerrahi bölgesinde antiseptik olarak kullanılan PI solüsyonunun cilde uygulandıktan sonra iyotun tiroid hormonları üzerine etkisini inceledik. Tiroid hormonlarının, sT3 ve sT4'ün yarılanma ömrü sırasıyla 0.75 gün ve 1 hafta olduğundan, en uygun zamanın postoperatif ilk gün ve 14. gün olduğunu düşündük. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada sT3' ün operasyondan 1 gün önceki değer ile operasyondan 1 gün sonraki değer arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Yine operasyondan 14 gün sonraki değerde düşüş mevcuttu fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar, skrotumu içine alan genitoüriner cerrahide antiseptik olarak kullanılan PI'nın tiroid hormon seviye-



Şekil 1: Serbest T3 değerlerinin günlere göre dağılımı (Grup A'da; 1: Preoperatif 1. gün sT3 değeri, 2: Postoperatif 1. gün sT3 değeri, 3: Postoperatif 14. gün sT3 değeri, sT3 değerleri pg/ml dir)

sini düşürdüğünü ama PI kullanımının tiroid fonksiyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Cerrahiden sonra sT3 düzeylerindeki düşüş, plazmada sT3'ün, sT4'ün periferik monodeiyodinyasyonu ile üretildiği süreçte bir azalma ile açıklanabilir. sT3 düzeylerindeki azalma, tiroid bezinden akut salgıya bağlı olabilir (18). Sonuçlar normal aralıkta olmasına rağmen, sT3, sT4, TSH düzeyleri ve klasik tiroid döngüsü arasındaki tutarsızlık, hasta tiroid sendromu veya dolaşımdaki hormonun hepatik veya böbrek katabolizması veya hormonların vasküler, ekstraselüler, intraselüler yeniden dağıtılması ile açıklanabilir (23).

Diğer bir antiseptik olarak kullanılan CHG, yara iyileşmesini hızlandırdığı, toksisitesinin olmadığı ve minimal düzeyde yan etkisi olduğu bilinen bir antiseptiktir. Yapılan çalışmalarda, CHG'in bakteriyel kolonizasyonu azaltma ve bu etkiyi sürdürülebilirliği özelliğinden dolayı PI'dan üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun CHG'in uzun antimikrobiyal etki ve güçlü doku afinitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. CHG'in germisidal aktivitesi, PI gibi kan, serum ve benzeri biyo-materyellerden etkilenmez (24,25). Bakteriyel direnç oluşumu PI'da gösterilmesine rağmen CHG de böyle bir durum söz konusu değildir (25,26).

Sekiz randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta-analizde, 4143 vasküler kateter çalışmaya alınmış (27) ve CHG'nin PI'ya göre, santral vasküler kateter giriş yerindeki kolonizasyonu önlemede ve lokal enfeksiyonun önüne geçmede istatistiksel olarak daha üstün olduğu

gösterilmiştir.

Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada santral ve periferik venöz kateter uygulamalarında antiseptik uygulamalarının karşılaştırılmasında en az üreme CHG grubunda, en çok üreme PI grubunda saptamışlardır (28).

Yaptığımız çalışmada grup A da cerrahi alan temizliğinde PI, Grup B de ise CHG kullanılmıştı. Gruplar cerrahi alan enfeksiyonu gelişimini önlemedeki etkinlikleri açısından CDC kriterleri baz alınarak izlenmiştir. Gerek PI'nın antiseptik olarak kullanıldığı grupta, gerek ise CHG'nin kullanıldığı grupta yara yeri enfeksiyonu gözlenmedi. Yani her iki grupta eşit antiseptik özelliğe sahip olarak değerlendirildi.

Cerrahi alan antiseptiği olarak kullanılan PI'nın tiroid fonksiyonları üzerine etkisi, daha önce mukozal yüzey cerrahilerde, infantlarda, yanık hastalarında, orbita cerrahisinde, abdominal cerrahi sırasında araştırılmış ancak skrotal deriyi de içeren genitoüriner cerrahi ile ilgili araştırma yapılmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışma bu açıdan ilk araştırma olması sebebiyle değerlidir. Ayrıca diğer bir antiseptik olan CHG ile PI'nın antiseptik özelliği yönünden karşılaştırmamız çalışmamızın değerini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz bu prospektif çalışmada, skrotal deriyi içeren genitoüriner cerrahide, antiseptik olarak kullanılan PI'nın tiroid hormonunu etkilediği gözlemlendi. Öte taraftan PI ile CHG yara yeri antiseptiği olarak karşılaştırıldığında aynı etkiye sahip olduğu tespit edildi. Bu yüzden PI yerine CHG kullanılmasını önermekle birlikte daha geniş katımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tomoda C, Kitano H, Uruno T et al. Transcutaneous iodine absorption in adult patients with thyroid cancer disinfected with povidone-iodine at operation. *Thyroid* 2005;15:600-3.
2. Georgiade GS, Georgiade NG, Grandy RP et al. The effect of povidone-iodine solutions used as surgical preparations on the bacterial flora of the skin. *Adv Ther* 1990;7:1-8.
3. Findik G, Gezer S, Aydogdu K et al. Effect of intrapleural povidone-iodine lavage on thyroid hormones in thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Sur* 2010;58:225-8.
4. Guy E, Abraham. The bioavailability of iodine applied to the skin. *Original Intern* 2008;15:77-9.
5. Below H, Behrens-Baumann W, Bernhardt C et al. Systemic

- iodine absorption after preoperative antisepsis using povidone-iodine in cataract surgery – an open controlled study. *Dermatology* 2006; 212: 41 –6.
6. Findik RB, Yilmaz G, Celik HT et al. Effect of povidone iodine on thyroid functions and urine iodine levels in caesarean operations. *Maternal-fetal nonatal medicine, Doi*; 10.3109/14767058.2013
 7. Pietsch J, Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patient. *Lancet I* 1976;280–28,
 8. Aiba M, Ninomiya J, Furuya K et al. Induction of a Critical Elevation of Povidone-Iodine Absorption in the Treatment of a Burn Patient: Report of a Case. *Jpn J Surg* 1999;29:157–9.
 9. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Ta111, 2. baskı, s. 35, Banş Yayınları, İzmir 1995.
 10. Vaizoğlu O. Deriden ilaç penetrasyonuna etki eden faktörler. *Dermatolojide Gelişmeler -2*, 1993, İstanbul. *Teknografik Matb. İstanbul*.1993:185-91.
 11. Bergstrom KG, Strober BE. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* Eds. Wolff K, Goldsmith LA et al. 7. Baskı, McGraw Hill Newyork. 2008:2091-146.
 12. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. Published online, May 3, 2017.
 13. Tomoda C, Kitano H, Uruno T et al. Transcutaneous iodine absorption in adult patients with thyroid cancer disinfected with povidone-iodine at operation. *Thyroid* 2005;15:600–3.
 14. Gosset M, Bentayeb H, Poulet C et al. An unusual complication of thoracostomy. *Rev Mal Respir* 2008;25:344–6.
 15. Vorherr H, Vorherr UF, Mehta P et al. Vaginal absorption of povidone-iodine. *J Am Med Assoc* 1980;244:2628–9.
 16. Nobukuni K, Kawahara S. Thyroid function in nurses: the influence of povidone-iodine hand washing and gargling. *Dermatology* 2002;204:99–102.
 17. Erdoğan MF, Tatar FA, Ünlütürk U et al. The effect of scrubbing hands with iodine-containing solutions on urinary iodine concentrations of the operating room staff. *Thyroid*. 2013;23:342-5
 18. Prager EM, Gardner RE. Iatrogenic hypothyroidism from topical iodine containing medications. *West J Med* 1979;130:553–5.
 19. Tsunoda A, Shibusawa M, Kamiyama G et al. Iodine absorption after intraoperative bowel irrigation with povidone iodine. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1127–32.
 20. Pietsch J, Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients. *Lancet* 1976; 1:280–1.
 21. Scoggin C, McClellan JR, Cary JM. Hypernatraemia and acidosis in association with topical treatment of burns. *Lancet* 1977;1: 959
 22. Bayliff CD, Sibbald WJ, Mills DG et al. Electrolyte abnormalities following povidone-iodine topical therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15:801–2.
 23. Oyama T, Shibata S, Matsuki A et al. Serum endogenous thyroxine levels in man during anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1969;41:103–8.
 24. Hanazaki, K, Shingu, K, Adachi W et al. Chlorhexidine dressing for reduction in microbial colonization of the skin with central venous catheters: Chlorhexidine Versus Povidone-Iodine. *J Hosp Infect*. 1999;42:165-8.
 25. Maki DG, Ringer M, Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338: 339-43.
 26. Garland J.S, Alex C.P, Mueller C.D et al. A randomized trial comparing povidone iodine to a chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001;107:1431-6.
 27. Chaiyakunapruk N, Veenstra D.L, Lipsky B.A. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: *Ann Intern Med* 2002;136:792-801.
 28. Ersöz ŞE, Akkaya A, Koçoğlu E et al. Oktenidin hidroklorür, klorheksidin diglukonat ve povidon iyodürün, santral ve periferik venöz kateter uygulamalarında antiseptik etkilerinin karşılaştırılması. *Abant Medical Journal* 2016;5:16-22.