



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA DENEYSEL POVIDON İYOT' UN EPİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HALİL SAMANCIOĞLU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Soner YAYCIOĞLU

AYDIN-2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA DENEYSEL POVIDON İYOT' UN EPİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HALİL SAMANCIOĞLU

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Soner YAYCIOĞLU

AYDIN-2012

TEŞEKKÜR

Maddi ve manevi destekleri ve fedakarlıkları için aileme, Tıp fakültesi ve Nöroşirürji eğitimimde büyük emeği olan meslektaşım ve hayatımda tanıdığım ilk beyin cerrahı, abim Dr. Ali Samancıoğlu' na, Nöroşirürjiye adım attığım ilk günden itibaren güven ve desteğini benden hiç esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Soner Yaycıoğlu, Dr. Varol Aydın, Dr. Ali Akyol, Dr. Cüneyt Temiz ve Dr. Nil Kaan'a, tezimin patoloji kısmında katkıda bulunan Dr. Canten Tataroğlu ve tez çalışmam esnasında Veterinerlik fakültesinin kapılarını bana açan ve her türlü teknik ekipmanı sağlayan başta değerli hocalarım Dr. Muharrem Balkaya ve Dr. Cengiz Ünsal olmak üzere tüm Veterinerlik Fakültesi çalışanlarına, ihtisasım süresinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, maddi, manevi desteğini benden hiç esirgemeyen, asistan arkadaşım Dr. Savaş Yalçın'a, servis ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ve tabiki, her zaman verdiği destek ve yanımda olmasıyla bana huzur veren hayatımı paylaştığım canım eşim Meral Samancıoğlu' na sonsuz teşekkürler.

Dr. Halil SAMANCIOĞLU

Aydın, 2012

KISALTMALAR

MR:	Magnetik rezonans
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FGF	Fibroblastik büyüme faktörü
EGF :	Epidermal büyüme faktörü
TGF β 1:	Transforme edici büyüme faktörü β 1
IGF 1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
CTGF:	Konnektif doku büyüme faktörü
ADCON-L:	Anti-adezyon bariyer jel
r-TPA:	Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
ADÜ:	Adnan Menderes Üniversitesi
HADYEK:	Hayvan deneyleri yerel etik kurulu
EPTFE:	Expandable polytetrafluroethylene membrane
CMC:	Karboksimetilsellüloz
PEO:	Polietilenoksit
H-E:	Hematoksilen eozin
Gd-DTPA	Gadolinium diethylenetriaminepenta asetik asit
Mm:	Milimetre
μm:	Mikrometre
ml:	Mililitre

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Fibrozis ve Yara İyileşmesi	3
Fibrozis ile Onarım	7
Epidural Fibrozisi Önlemek için Teknikler	8
Povidon İyot	9
MATERYAL VE METOD	12
Deney Hayvanları ve Deney Planı	12
Cerrahi	13
Patolojik Değerlendirme	14
İstatistiksel İnceleme	16
BULGULAR	17
TARTIŞMA ve SONUÇ	18
ÖZET	22
SUMMARY	24
KAYNAKLAR	25

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 1948 yılında Key ve Ford tarafından tanımlanan lomber diskektomi sonrası gelişen kök basısı ve tekrarlayan semptomlara neden olan epidural fibrozis, pek çok omurga cerrahisi sonrasında görülebilmektedir (1).

Laminektomi sonrası görülen en önemli cerrahi komplikasyonlar'dan biri olan epidural fibrozis, bir klinik seride başarısız bel cerrahisinin % 20-36'unun nedeni olarak gösterilmiştir (2). Cerrahi sonrası kontrastlı ve kontrastsız MR görüntüleme ve klinik sonuçlarla gösterilen yaygın skar dokusu, epidural fibrozis ve cerrahi sonrası ağrı arasında önemli bir ilişki olduğu, bu tür hastaların 6 ay içinde hareketle artan ve tekrarlayan radiküler ağrılarının epidural fibroze bağlı gelişebileceği belirtilmiştir (3,4,5).

Laminektomi sonrası hasar görmüş kaslar ve diğer bölgelerden gelen fibroblastlar ve sebep olduğu kollajen depozitlerinin bu bölgeye birikmesi veya fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç etmesi, yoğun bir skar dokusu, yapışıklık ve fibrozis oluşturur (6). Kökler ve dorsal kök ganglionu fibrozisin oluşturduğu skar dokusu gibi mekanik deformasyona çok duyarlıdır. Gelişen fibrozis, kökü çekerek, gererek ya da bası yaparak radiküler ağrıya neden olur. Ayrıca anulus fibrosusun etkilenmesinin skar dokusu oluşumunda önemli bir rol oynadığı, rüptüre olmuş diskten protein kaybının skar oluşumunda bir neden olabileceğini ileri sürülmüştür (7,8,9,10,11).

Epidural fibrozisi önlemek için öncelikli olarak cerrahi sahada hasar oluşumunu en aza indirmek, kanama kontrolünü sağlamak temel ilkedir (7). Temel ilkeleri yerine getirmek dışında fibrozisi önlemek amacıyla çeşitli maddeler kullanılmış, halen de kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları; otolog yağ greftleri, gelfoam, duragen, silastik, zenoderm, dacron, vicryl mesh, karboksimetilselülöz, polietilen oxide, rekombinant TPA, gore-tex membran ve ADCON-L gibi maddeler ile sodyum hyaluronat, mukolitik ajanlar, heparinli katkılı maddeleri, insan amniotik membranı, hyorulanik asit, spongostana emdirilmiş otolog sinoviyal sıvı, cis-4 hidroksil-l-prolin, steroid ve antiinflamatuvar tedavilerdir. Bunların bir kısmı deneysel hayvan modellerinde epidural fibrozis gelişimini engellemesine rağmen, bir kısmı ise fibrozis gelişimine katkıda bulunmuştur (12,13,14,15,16,17).

Günümüze kadar kullanılan maddeler içerisinde epidural fibrozisin önlenmesinde en yaygın maddenin yağ greftleri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu yağ greftlerinin dural adezyonları azalttığı fakat epidural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı hatta atrofi, nekroz, kauda equina sendromuna neden olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. Yapılan başka bir çalışmada ise gama interferon'un topikal düşük dozlarda uygulanmasının epidural fibrozis

gelişimini engellediği aynı şekilde emilebilir polilaktid film bariyerin fibrozis gelişimine katkısının olmadığı, yine yüksek moleküler ağırlıklı hiyrolanın epidural fibrozis gelişimini engellediğine dair yayınlar mevcuttur (18,19,20,21).

Literatürde epidural fibrozis üzerine yapılmış çok sayıda yayın mevcut olup, kullanımı deneysel çalışmalarda başarılı bir şekilde gösterildiği halde cerrahi ve klinik kullanımda henüz yeterli başarıların sağlanamadığı görülmektedir. Bu maddelerin kullanımının deneysel çalışmalarda sınırlı kalmasının başlıca nedenleri arasında ekonomik maliyeti ve maddenin temininde sıkıntı olması sayılabilir.

Yukarda bahsedilen ve cerrahi sonrası gelişen epidural fibrozis önlenmesinde belkide en önemli unsurlardan birisi de bizim cerrahi dokuya saygımız, daha az koter cinsi koagülatörlerin kullanılması, iyi bir hemostaz sağlanması, kullanılan spongostan, surgisel gibi materyallerin en aza indirilmesi ve yıkama solüsyonlarının etkilerinin bilinmesi ve bunların epidural fibrozis yapabileceği düşüncesi ile dikkatli kullanılmasıdır.

Omurga cerrahisinde sıklıkla kullandığımız ve cerrahi sahanın bir şekilde enfekte olabileceğini düşündüğümüz durumlarda, cerrahi klinikler başta olmak üzere tüm kliniklerde povidon iyotun değişik dilüsyonlarda tatbiki, geçmişten günümüze güncelliğini ve güvenilirliğini kaybetmeden halen kullanılmaktadır. Povidon iyotun bu kadar sık kullanılmasının başlıca nedenleri arasında kolay ulaşılabilirliği ve ekonomik maliyetinin uygun oluşuda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca povidon iyot, toraks ve batin cerrahisinde fibrozis ve adhezyon gelişimi amacıyla kullanılmakta olup, bazı çalışmalarda fibrozis yapması amacıyla plerödezisde kullanılmış, plevrada bir hasarlanma, inflamasyon ve fibrozis oluşturarak plevral aralığı ortadan kaldırmış, plevral aralıkta başarılı sonuçlar alınmıştır (22). Bu nedenle omurga cerrahisinde yaygın olarak kullanılan povidon iyotun, epidural fibrozis üzerine bir etkisinin olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Biz, bu amaçla povidon iyotun omurga cerrahisi sonrası gelişebilecek epidural fibrozis üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını görmek amacı ile farklı iki derişimde (%2,5 ve %10'luk) povidon iyotu laminektomi yapılmış sıçanlara uygulayıp patolojik değerlendirme eşliğinde ölçümler yaptık. Bu şekilde cerrahi uygulamalarda povidon iyodun omurga cerrahisinde kullanılabilirliği ve sonuçlarını test etmeği amaçladık

GENEL BİLGİLER

Fibrozis ve Yara İyileşmesi

Epidural fibrozis gelişimine önceleri operasyon sahasına dokülen talk ve pamuk lifleri gibi yabancı cisimler sorumlu tutulmuş, daha sonraları gelişen histopatolojik değişikliklerin yabancı cisim reaksiyonu şeklinde olmaması nedeniyle erken postoperatif dönemde epidural mesafede biriken kanın fibroblastik aktiviteyi uyardığına inanılmıştır. İşte bu aşamada cerrahinin temel prensipleri olan cerrahi hasarı en aza indirmek ve yeterli hemostazı sağlamanın gerekliliği ön plana çıkmıştır. 1974'te La Rocco ve McNab' ın fibrotik doku içindeki fibroblastlarda kontraksiyon bantlarını göstermelerinden sonra bunların kas kökenli miyofibroblastlar oldukları anlaşıldı (8,16,24). Bu gelişmeler ışığında epidural fibrozisinin oluşum mekanizması aydınlatılmaya başlandı.

Epidural fibrozis, ekstradural fibrotik dokuda şekillenerek dura ve sinir köklerine, arkada erektor spina adelelerine, önde disk ve vertebra korpusuna yapışmayla ortaya çıkar. Kalınlaşma ve yapışıklık genellikle pia matere, sinir köklerine, dura matere olup, hücre infiltrasyonu ve damarlanma ile epidural mesafede kalınlaşma oluşur. Sinir kökleri bası altında olacağından omurilik iskemik değişiklikler gösterecektir. Değişiklikler omurilik dışından başlayıp, sonrasında merkezine doğru kavitasyon gösterir. Basının derecesine bağlı olarak BOS daki protein miktarı artış gösterebilir. Bu değişiklikler geri dönüşümsüz olarak ilerleyip, steroid ve radyoterapi cevabına yanıtız kalabilir. Bu aşamada cerrahi dekompresyonun, yapışıklıkların ayrılmasına yarar sağladığı kesindir (3,7,25,26,27,28,29).

Rocca ve ark.(6) yaptığı bir çalışmada fibroblastik aktivitenin, birinci haftanın sonunda, derin kasın yüzeyel ucunda başladığı gösterilmiştir. Hematom alanında fibroblastik aktivite oluşup kalın bir skar dokusu omuriliğin lateralinden başlayıp, merkeze doğru ilerler. Üçüncü haftanın sonunda omuriliğin ön tarafında hematomun çözüldüğü, fibroblastik aktivitenin olduğu ve laminektomi mesafesi ile fibrozis boyutunun doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir.

Dekompresyon işleminden sonra alınan kemik ve epidural yağ dokusunun yerini doldurmak üzere gelişen fibrozis dokusu, duramater ve çevre dokulara yapışma sonucu, ikinci bir bası unsuru şeklinde omurilik ve omurilikten çıkan sinirleri etkileyerek klinik bulguların yeniden şekillenmesine yol açmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve dekompresyonla oluşan bu karmaşık yaranın iyileşmesinde; operasyon yapılan bölgenin omurgadaki yeri ve büyüklüğü, kullanılan hemostaz yöntemi ve bunun uygunluğu, kalan laminar kemiğin yüksekliği, alınan epidural yağ dokunun miktarı, cerrahin deneyimi, oluşturulan defektin

kapatılmasında kullanılan materyalin tipi gibi faktörler rol oynar. Dekompresyon yapılan bölgede oluşan hematoma; diseksiyon sırasında zedelenen kaslar, periost ve diğer bölgelerden gelen fibroblastlar tarafından istila edilir. Daha sonra hematoma yerini fibröz dokuya bırakması, fibröz kallus oluşumu, kırık dokusu farklılaşması ve son olarak da kemik dokusu oluşumu izlenir. Oluşan fibrozis sonucu omurga kanalında gelişen darlık, omuriliğin normal yapısının bozulması ve omurilikten çıkan sinirlerin basınç altında kalarak işlev yapamaması nedeniyle klinik bulgular ortaya çıkar (30,31,32).

Farklı etiyolojik ve fibrotik bozuklar, büyüme faktörleri, fibrojenik faktörler, anjiyojenik faktörler bağ dokunun şeklini ve normal mimarisi yok ederler. Dokulara hasar enfeksiyonlar dahil olmak üzere, çeşitli uyarılar, otoimmün reaksiyonlar, toksinler, radyasyon ve mekanik yaralanmalardan kaynaklanabilir. Onarım işlemi normalde 3 aşamada olur (33,34,35).

İnflamasyon fazında; doku hasarı sonrası bölgedeki kanamayı önlemeye yönelik koagülasyon kaskadı aktive olur. Fibrin depolanır ve trombositler selektin ve integrin reseptörlerine bağlanarak degranüle olup tromboksanlar, prostaglandinler, serotonin, fibrinojen, PDGF, EGF, TGF β 1 gibi faktörlerin bulunduğu inflamatuvar hücreler için kemotaktik ve mitojenik özellikte olan çok sayıda faktör salınıp, fibrin pıhtısı oluşumuna katkıda bulunurlar. Trombositlerden salınan kemotaktik faktörlerle ve kan akımıyla bölgeye yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. Erken fazda etkili olan nötrofiller damar duvarının dışına çıkıp ortamdaki nekrotik materyalleri ortadan kaldırıp, sitokin salınımına katkıda bulunurlar. İlerleyen dönemde ise monosit ve makrofaj göçü ile nötrofiller apoptozis yoluyla ortadan kalkarlar, makrofajlarda, nötrofiller gibi ortamdaki debris temizleyip, granülasyon dokusu oluşumu ve fibroblast proliferasyonunu tetikler (36,37,38).

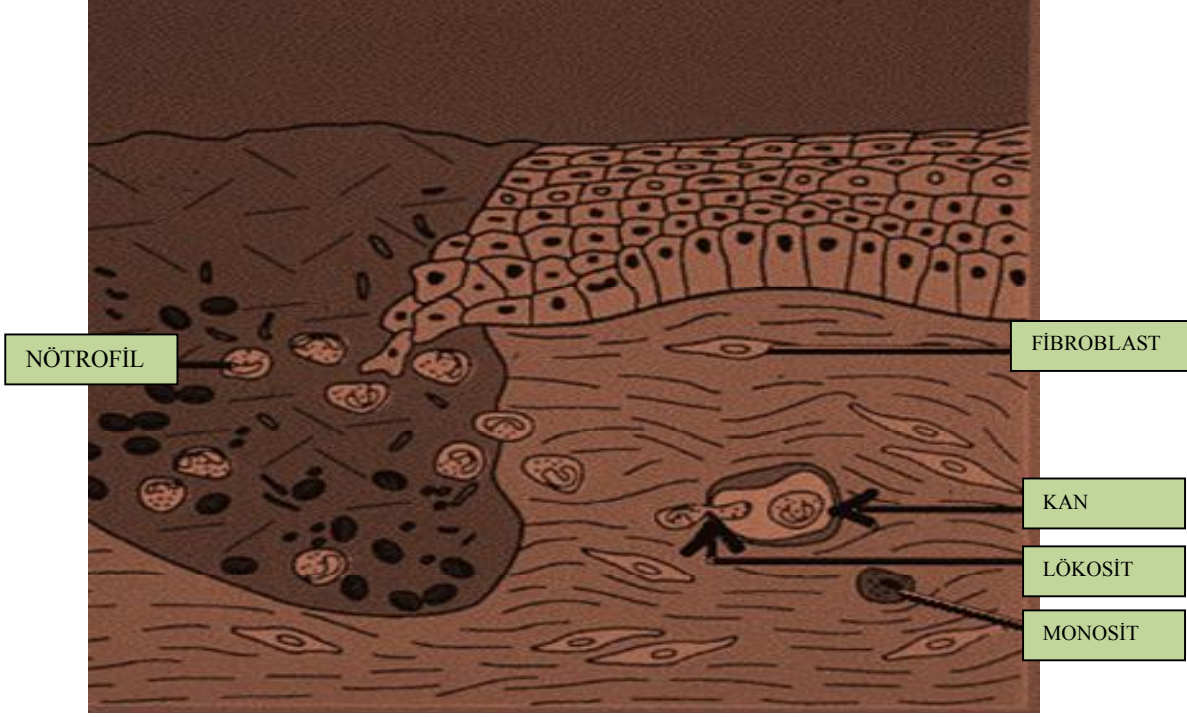


ŞEKİL 1: Doku hasarında kollajen dokunun trombositlere maruz kalması ve sitokinlerin onarım sürecini başlatması

Proliferatif fazda ise granülasyon dokusu oluşumunun olduğu evredir.

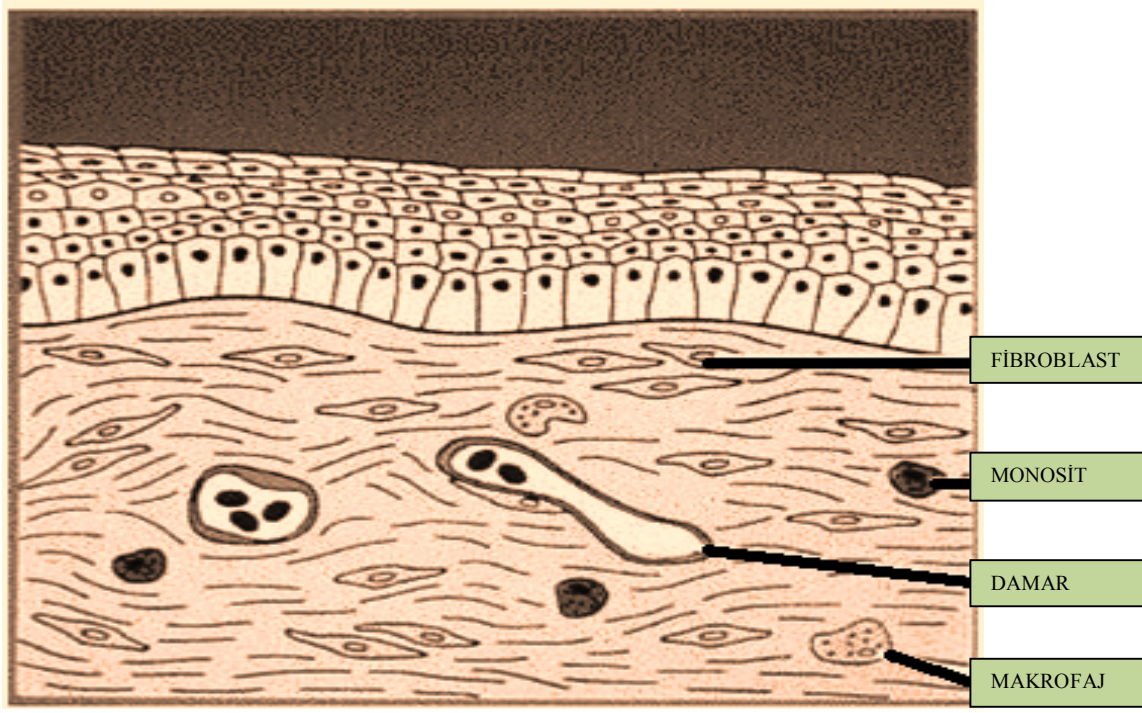
Fibronektin, hyolüranik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içinde yer alan makrofaj ve fibroblastlar yeni kan damarlarını oluştururlar. Fibronektin ve hyolüranik asit fibroblast ve makrofajlar için iskelet görevi görür. Ortama salınan kemokinler, fibroblast gelişimi ve yeni kollajen yapımını uyarır. Endotel hücreleride sitokinlerden etkilenip tomurcuklanma yoluyla yeni damar oluşumunu başlatır. Makrofajların ve fibroblastların yaşamalarını yeni oluşan kan damarları sağlar. Yara iyileşmesi ilerledikçe endotelial hücreler, plazminojen aktivatörleri ve kollajenaz gibi bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını parçalayıp, perivasküler alana geçip, yeni kan damarları oluşumu için proliferer olurlar (39,40,41).

Yara bölgesinin altındaki derin dermis ve yağ dokusu septalarından köken alan fibroblastlar; TGF, IGF-1, PDGF, CTGF gibi çeşitli büyüme faktörleri ile etkileşip geçici matriks içine ilerler ve proliferer olurlar. Erken dönemde fibroblastlarda fibronektin reseptör düzeyi artar. Fibronektin, fibroblastların ekstrasellüler matrikse yapışmasını sağlar, göçünü artırır. Fibroblastlar yara bölgesine göç edip, proliferer olurlar. Normal şartlarda miyofibroblastlar granülasyon dokusunun çözündüğü apoptotik fazda ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak herhangi bir nedenle bölgede uzun süre kalmaları halinde anormal skar kontraksiyonuna neden olurlar (36,40,42,43).



Şekil 2: Doku hasarını takiben birinci gün, nötrofillerin damar duvarından çıkıp, endotel hücrelerine saldırıları (İnflamatuvar fazın başlangıcı)

Maturasyon fazında ise yara iyileşmesinin son dönemi olup matriks sentezinde önemli yer tutan fibronektin düzeyi azalır, yerine önce tip 3 daha sonra tip 1 kollajen demetleri alır. Fibronektin içeren geçici matriks, proteazlar tarafından kolayca parçalanabilirken, özellikle tip 1 kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir. Erken matriksde yer alan diğer bir önemli komponent olan hyalüranik asit, fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunan bir moleküldür. Hyalüranik asit, yara iyileşmesinin ilerleyen döneminde sayıca azalır ve yerini kollajen sentezi ve olgunlaşmasında görevli olan dermatan sülfat ve kondroidin sülfat gibi proteoglikanlar alır. Yara iyileşmesi süreci ilerledikçe bölgedeki endotelial ve inflamatuvar hücrelerin sayısı giderek azalır ve kollajen matriks giderek daha kalın ve organize bir hal alır. Bu durum skar dokusunun gelişiminin temelini oluşturur (37,39,40).



Şekil 3: Remodeling fazı, ekstrasellüler matriks elemanları arasında sentez ve yıkım arasında dengenin kurulmaya çalışılması

Fibrozis ile Onarım

Hem parankimal dokunun hemde stroma çatısının ciddi zedelenme ve yaralanma durumunun da yalnızca parenkimal rejenerasyon ile onarım yapılamaz. Bu durumda proliferatif fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri rejenerasyon olmayan parenkimal hücrelerin yerini alırlar. 3-5 gün içinde iyileşmeyi belirten granülasyon dokusu sağlanır. Granülasyon gevşek hücre dışı matriks ve proliferatif fibroblastlardan oluşmuştur. Bu oluşan granülasyon dokusu ileride bağ dokusu matriksinin birikimi ve fibrozisi oluşturacaktır. Bu olayın 3 bölümü bulunmaktadır: Yeni kan damarı oluşumu, fibrozis ve yeniden şekillenmedir (39,40).

Yeni kan damarı oluşumu, onarım alanında bulunan damarların tomurcuklanması ile oluşur. Öncelikli olarak ana damar bazal membranı parçalanıp, kapiller oluşumuna olanak verip damar uyarımına doğru endotel hücre göçü olur. Endotel hücreleri, göç eden hücrelerin önünde gelişip, kapiller tüp içinde endotel hücreleri olgunlaşır. VEGF ve FGF yeni damar oluşumunu uyaran en önemli faktörler olup her ikisinde bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanır, bu yapılar hasarlanınca serbestleşir. VEGF ve FGF direkt veya dolaylı yoldan olgunlaşan endotel hücrelerini uyarır, bu uyarımla bazal membranı parçalayan proteinazlar salgılanır, endotel hücre göçü ve gelişimini uyarıp, endotel hücrelerin ilerlemesi ile damarları oluşturur (37,39,41).

Fibroplazi ve fibrozis inflamasyonun erken safhasında başlayıp granülasyon dokusunda yeni damarlar ve hücre dışı matriks çatısında gelişir. Fibrozis, zedelenme alanına fibroblastların göçü, çoğalması, damar oluşumu gibi olgulaşma süreçlerinden geçtikten sonra sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle onarım sürecinin ileri safhalarında granülasyon dokusunun hücresel bileşeninin azalması, kollagen özellikle de disorganize kollagen birikimi ve elastin parçalarından yoğun, az sayıda damar içeren, daha sert bir doku ortaya çıkmasıyla oluşur. Kollajen sentezinin yanı sıra yıkımında fibrozis gelişiminde rol oynadığı unutulmamalıdır (38,39).

Yeniden şekillenmede ise bir takım kollagen yıkımda görevli enzimler ön plandadır. Metalloproteinaz ve jelatinaz gibi enzimler fibroblastlar, makrofajlar, nötrofiller, sinoviyal hücreleri ve bazı epitelyal hücreler tarafınca yapılıp, yapım ve salgılanmaları büyüme faktörleri, sitokinler ve fagositik uyarılar tarafınca düzenlenir. Bu enzimler sayesinde zedelenme alanındaki kollajenin parçalanması, yaralanma alanının onarımı ve şekillenmesi kısmi ve geçici olarak düzenlenir (36,39).

Epidural Fibrozisi Önlemek için Teknikler

Epidural fibrozisi azaltmak için cerrahi teknikler ve çeşitli tedaviler literatürde tartışılmıştır. Epidural fibrozisin oluşumundaki etmenlere ek olarak, önerilen cerrahi tekniklere uyulmalı minimum cerrahi travma ile aşırı laminektomi ve fasetektomiden kaçınılmalı, çok iyi hemostaz sağlanmalı mümkün olduğunca epidural venler koterize edilmemeli, epidural yağ dokusu mümkün olduğunca korunmalıdır. Daha küçük insizyonla minimal invaziv cerrahi ve kas diseksiyonu, cerrahi esnasında kısıtlı müdahaleler ve uygun hemostazın epidural fibrozisin miktarını azalttığı belirtilmiştir. Eldivenlerdeki pudra ve pamuk liflerin epidural alanda daha fazla reaksiyon yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle yabancı materyal ve toksinlerin epidural bölgenin lavajıyla uzaklaştırılması fibrozis oluşumunu azaltmaktadır (25,44,45,46,47).

Literatürde hemostatik ajanlar ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile dokular ve dura arasına yerleştirilen mekanik bariyerler, sentetik ve biyolojik materyallerin kullanımı, epidural bölgenin CO2 lazerle diseksiyonu ve cerrahi tekniklerin değişimi ile epidural fibrozisin azaldığı belirtilmiştir. Uygulanacak materyal her ne olursa olsun laminektomi bölgesinde medulla spinalis ve sinir köklerine bası oluşturmaması, vertebral kaslar ile medulla spinalis arasında bir bariyer oluşturmaması, infeksiyon riski taşımaması ve vücuda biyolojik uyum göstermesi gerekir (6,45,46,48,49).

Yağ greftleri lomber diskektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesinde ilk tedavi olarak uygulanmıştır. Yağ greftleri cerrahi insizyon bölgesinde subkutanöz olarak elde edilmiş ve duranın üzerine durayı kapatacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu yağ greftlerinin dural yapışıklıkları azalttığı ancak epidural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı anlaşılmıştır (11,28,46). Yağ greftleri dışında ADCON-L, bioelastik maddeler, durasel, gelatin sponge, 3-cis4hidroksilprolin, okside rejenere selluloz, gelfoam, oksipleks, CMC, chitin, fibrin glue, hyorulonik asit, mukolitik ajanlar, EPTFE, kollagen bazlı dolgu, gorateks, mitomycin C, 5-fluorouracil, siklosporin A, amniotik membran, poruspolietilen, r-tpa, Gore-Tex, protein bazlı polimer yapıdaki maddeler, fibrozisi engellemek amaçlı kullanılmıştır. İnterpozisyon membranları olarak kullanılan bu materyallerden klinik uygulamada en çok kabul göreni serbest yağ greftleri olmuştur (12,49,50,51,52,53,54,55,56).

Povidon İyot

1811 yılında Bernard Courtois iyot elementini keşfettikten sonra 1839 yılında ilk olarak yara yerinde kullanılmaya başlandı. Yüksek iyot içeren istridye ve yosun gibi deniz ürünleri American sivil savaşı boyunca kullanıldı. Adını Yunancada menekşe anlamına gelen iodes den alan iyot 113. 5°C de eriyip, 184,4°C de kaynar. İyot az reaktif halojen, eter ve etanol içinde kolayca erir. İyot çözümleri sulu şartlarına bağlı olarak birçok farklı türü mevcut olabilir. İyodun sembolü I olup, iki atomlu moleküler yapıya sahiptir. Normal olarak iki atomlu moleküler yapıya sahip olmasına rağmen yüksek sıcaklıkta tek atomlu hale gelebilir. Serbest iyot, proteinlerin ve bu arada enzimlerin -SH gruplarını oksitleyip, disülfür (S-S) şekline sokarak bu maddelerin yapılarını ve şekillerini bozmaktadır. Alkollü ve yüksek derişimlerinde, deride reaksiyona ve boyanmalara sebep olur. Geniş spektrumlu antibiyotikler gibi bakterilere etkisi yanında, mantar ve HIV'de dahil olmak üzere virüslere de etkili olduğu bilinmektedir. 1950 yılına kadar gözden düşen iyot, polivinilpirilidon ile moleküler birleşmesi ile mevcut kullanım alanlarında kendine yer bulmuştur (57,58,59,60)

Povidon iyot, iyot bazlı bir topikal antiseptiktir. Mukozal yüzeylerden yoğun olarak absorbe olabilmektedir. Tiroid glandı tarafından da absorbe edilebilir ve tükruk, ter ve süte gecebilir. Yüksek derişimlerde ekzojen iyodun tiroidin bağlanma reaksiyonu bozarak tiroid hormon sentezini azaltır. Duyarlı bireylerde tirotoksikozu neden olabilir. Çok az metabolize edildiğinden değişime uğramadan olduğu gibi idrar ile atılır (61,62,63).

Her ne kadar yukarıda da bahsettiğimiz gibi bazı çalışmalarda ekzojen iyotun yüksek derişimlerde organik bağlanma ve coupling reaksiyonları bozduğu ve tiroid hormon sentezini azalttığı ve tiroid fonksiyonlarını bozduğu söylene de yapılan başka bir çalışmada

povidon iyot ile plöredezis yapılan 12 yetişkin hastada tiroid fonksiyonlarında etkilenme saptanmamıştır (64).

Povidon iyot'un klinikte 3 ana uygulaması mevcuttur, el yıkama dezenfektanı olarak, üriner veya damar yolu gibi küçük veya büyük cerrahi hadiselerle hazırlık aşamasında ve antiseptik yıkama amaçlı kullanılmaktadır. Antiseptik olarak kullanılmasındaki amaç; geniş spektrumlu olması ve organizmalara hızlı ve kalıcı şekilde etki etmesidir. Klinik çalışmalar povidon iyot kullanılarak ovma ile bir çok mikroorganizmanın yok edildiğini, povidon iyot kullanılarak peritoneal yıkama ile intraabdominal bakteriyel infeksiyon gelişiminin azaltıldığını göstermiştir. Batında tümöral veya başka herhangi bir cerrahi işlem sonrası infeksiyon riski açısından, barsakların povidon iyot ile yıkanmasının serum fizyolojik ile kıyaslandığında, povidon iyotun etkinliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Apendektomi sonrası infeksiyonu azaltığı ve en az polimiksin, neomisin ve basitrasın içeren bir poliantibiotik sprey kadar etkili olduğu gösterilmiştir (65,66,67,68,69).

Akut travmatik yaralarda ise povidon iyot kullanımı son 20 yılda tartışmalı bir konu olarak kalmıştır. Dikkat edilmesi gereken nokta, farklı iyot derişimlerinin farklı özelliklere sahip olduğudur. Bakteri, mantar ve sporlara karşı etkilidir. Öldürme işlemi saniyeler içinde gerçekleşir. Hayati işlevinin sitoplazmik substratları inaktive ettiği düşünülmektedir. Serbest iyotun % 80 plazma proteinlerine bağlanır. Organik maddenin varlığı iyotun az öldürücü derişimleri üzerinde belirgin bir yatıştırıcı etkiye sahiptir. İnhibitörlerinin yokluğunda dezenfeksiyon muhtemelen daha hızlıdır. Antiseptikler içeren hayvan çalışmaları iyotun fibroblastlar için toksik olduğu göstermiştir. Düşük derişimlerde bile povidine iyotun granülosit ve monositler üzerine toksik etkili olduğu ve kemotaksisi azalttığı belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise %10 luk povidon iyodun 1: 10 seyreltilmiş halinin bakterisidal ve sitotoksik etkileri kıyaslanmış, gram (–) ve gram (+) bakterileri öldürdüğü, normal fibroblast hücrelerine zararlı olmadığı görülmüştür (70,71).

Povidon iyot solusyonu cerrahi yaraları dezenfekte etmekte kullanılabilen, geniş spektrumlu bir dezenfektandır. Aynı zamanda yara iyileşmesi ve kemik kaynamasına negatif etkileri bildirilmişse de bir çalışmada % 0.35 povidon iyodun seyreltilmiş formunun spinal cerrahide güvenli bir şekilde kullanılabileceği ve kemik iyileşmesine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (72).

Toraks cerrahisinde de kullanımı mevcut olan povidon iyot, tekrarlayan effüzyon olgularında plöredezis tedavisinde talka ulaşmanın zor olduğu ya da solunum rezervi kısıtlı olan olgularda alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (22,61).

Yenidoğan konjunktivite neden olan bakterilerin üreme oranları yüksektir. Bu

amaçla yapılan bir çalışmada, povidin iyot ile profilaksi sonrasında konjuktiva kültüründe üreyen mikroorganizmaların anlamlı şekilde azadığı görülmüştür (73). Yapılan başka bir çalışmada % 10'luk povidon iyotun % 1'lik derişimli hali *Acinetobacter baumannii* suşlarına ikinci dakikada, beşinci dakikada, onuncu dakikada ve otuzcu dakikada etkinliğine bakılmış sırasıyla % 10, % 20, % 40 ve % 60 oranında etkinlik gösterdiği görülmüştür (74).

Isenberg ve ark.(75) yaptığı çalışmada ise göz ameliyatlarından sonra bir hafta boyunca günde üç kez kullanılan, % 2,5 ve % 1.25 derişimli povidon iyot solusyonlarında, kontrol grubuna göre infeksiyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak %2,5 derişimli povidon iyotun geniş spektrumlu olmasının yanında kornea ve konjuktiva üzerine toksitesinin saptanmamış olması, göz hastalıklarında özellikle de infeksiyöz hadiselerde sık kullanılmasına neden olmuştur (76).

MATERYAL VE METOD

Deney Hayvanları ve Deney Planı

Çalışma 09.04.2010 tarihli ve B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2010/29 sayılı ADÜ-HADYЕК onayı alındıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesince sağlanan deneklerle Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Denek olarak ağırlıkları 230 ± 20 gram arasında değişen 24 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 8 hafta boyunca ad libitum beslendi ve 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık döngüsüne uyuldu. Hayvanlara günlük taze musluk suyu verildi ve haftada en az iki kez olmak üzere kafes ve altlık temizliği yapıldı. Ortam sıcaklığının 20-24 °C arasında olması gerekliliğine uyuldu. Sakrifikasyon öncesi tüm hayvanlar tartılarak, ağırlık değişimleri not edildi.



Resim 1: Sıçanda T8-T10 laminektomi sonrası omurilik görüntüsü

Cerrahi

24 adet Wistar albino cinsi sıçanlara, intraperitoneal 60 mg/kg dozunda Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Alfazyne %2, Ege Vet Hayvancılık Bornova-İzmir, Alfasan International BV Hollanda) verilerek genel anestezi uygulandı. Sıçanlar operasyon masasına tespit edildikten sonra %10' luk povidon iyot (Poviodoks, Kimpa, İstanbul) ile lokal antisepsi sağlandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. Prone pozisyonda T8- T10 seviyesinde cilt, cilt altı dokular geçildi. Paravertebral kas fasyası geçilerek kaslar yanlara künt diseksiyon ile sıyrıldı. Mikroskop altında tur yardımıyla T8- T10 laminektomi uygulandı. Povidon iyot solusyonu hazırlanırken; ikinci grup için 10 ml %10' luk povidon iyot 30 cc distile su ile sulandırılıp % 2,5' luk derişimi elde edildi. Üçüncü grup için % 10' luk povidon iyot hazırlandı.

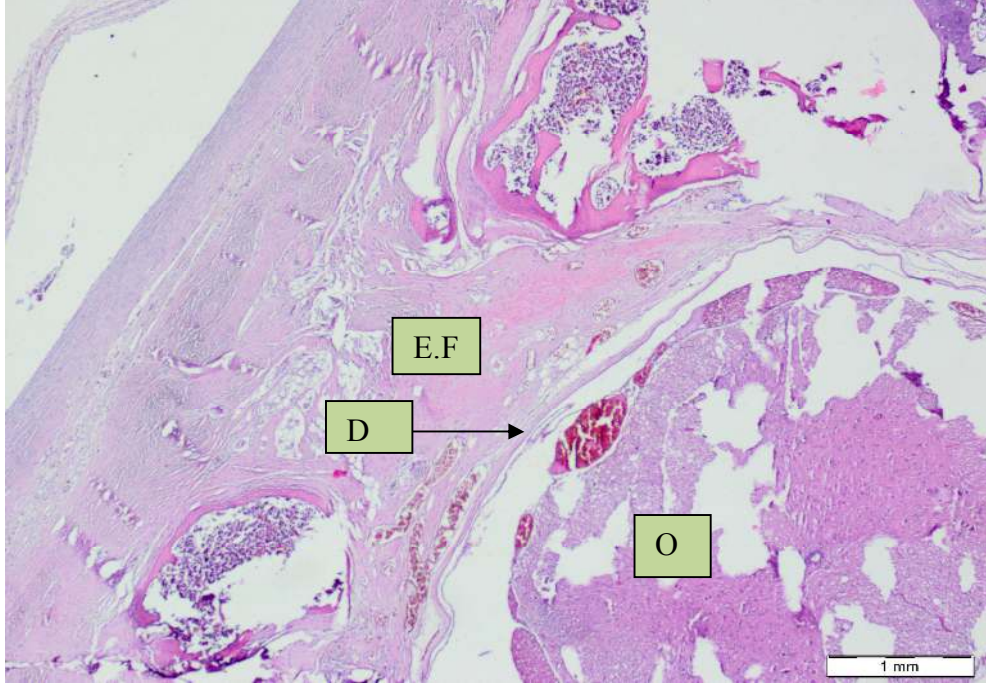
Birinci (n=7) grup; sadece laminektomi yapıldı.

İkinci (n=6) grup; laminektomi yapılp, 0.5 ml epidural % 2,5 derişimli povidon iyot uygulandı ve en az 5 dakika bekletildi.

Üçüncü (n=7) grup; laminektomi yapılarak, 0.5 ml epidural %10 povidon iyot uygulandı ve en az 5 dakika beklenildi.

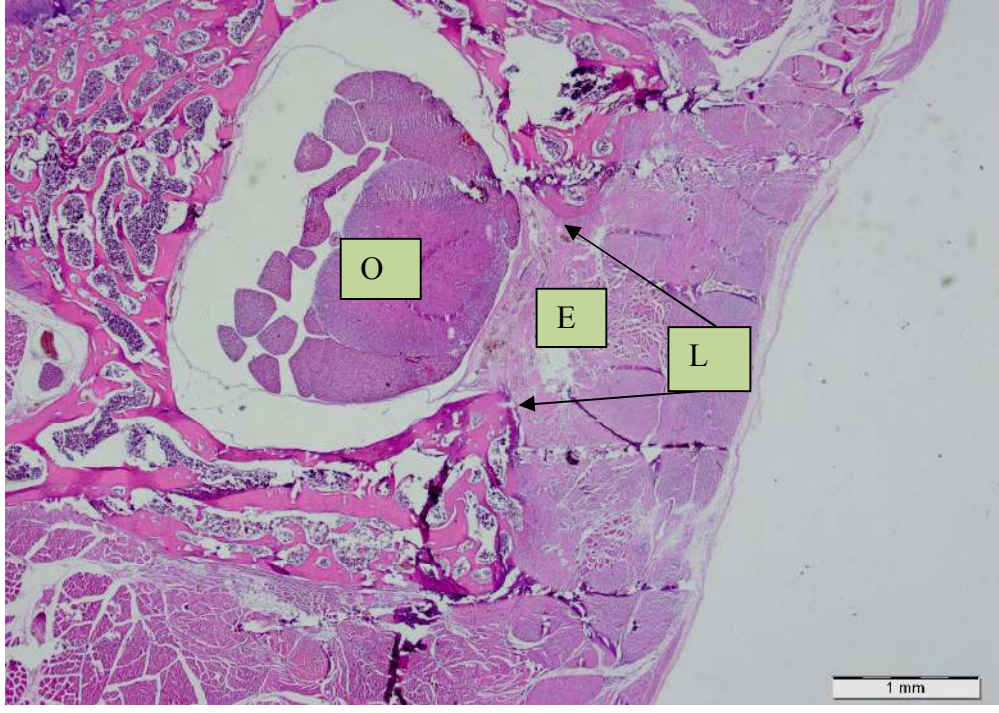
Sıçanlar 8 hafta yaşatıldıktan sonra intraperitoneal yüksek doz (100 mg/kg) Tiopental Sodyum (Pental, Ulagay, İstanbul-Turkey) verilerek sakrifiye edildi. T8-10 omurgası dahil olacak şekilde blok olarak çıkarıldı. Operasyon esnasında omuriliğinde yaralanma olan, postoperatif infeksiyon tesbit edilen dört sıçan çalışma dışı bırakıldı.

Patolojik Değerlendirme



Resim 2: Laminektomi sahasında epidural fibrozis görülüyor. O: Omurilik, DM: Dura mater, EF: Epidural fibrozis, HEx20, (İkinci grup).

Blok olarak çıkarılan omurga % 10' luk tamponlu formalinde fiske edildikten sonra dört gün süre ile dekalsifiye (% 10 formik asit) edildi. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra laminektomi uygulanan bölgelerden örnekler alındı. Bu örnekler yıkandıktan sonra rutin doku takip işleminden geçirildi. Parafin bloklardan 5 mm kalınlığında her vaka için 3 ayrı seviyeli kesitler alınıp, hematoxilen eozin ile boyandı ve bunlarda yapılan ölçümlerin ortalamaları alındı. Tüm ölçümler mikroskop (Olympus DP 25) bağlantılı DP- BSW (Microscope digital camera software) programıyla bilgisayarda yapıldı. Epidural fibrozis dokusunun μm^2 cinsinden kapladığı alan hesaplandı. Ayrıca iki kemik arasındaki en derin (laminektomi yapılan) uzaklık (μm), fibrozisin en geniş uzunluğu (μm) ve subdural en geniş mesafe (μm) ölçüldü.



Resim 3: Laminektomi sahasında epidural fibrozis görölüyor. O: Omurilik, LM: Laminektomi mesafesi, EF: Epidural fibrozis, HEx40, (Üçüncü grup).

İstatistiksel İnceleme

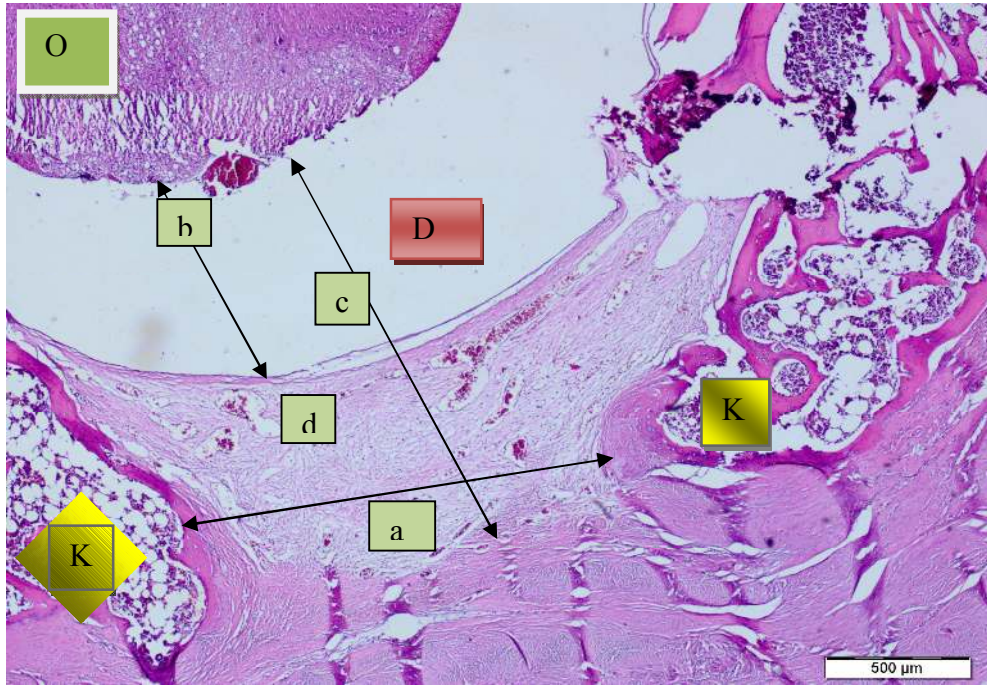
Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 14. 0 programında değerlendirildi. Gruplar arasında fibrozis alanı (μm^2), fibrozisin alanının (μm^2), iki kemik arasındaki en derin (laminektomi yapılan) uzaklığa (μm) oranı, fibrozisin en geniş uzunluğu (μm) ile subdural en geniş mesafe (μm) farkı, Kruskal Wallis testi ile incelendi. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İsimlendirmede kolaylık olması açısından;

fibrozis alanı; d olarak

iki kemik arasındaki en derin uzaklık; a olarak

fibrozisin en geniş uzunluğu; c olarak

subdural en geniş mesafe; b olarak isimlendirildi.



Resim 4: Laminektomi sahasından görünüm. O: Omurilik, DM: Dura mater, K: Kemik yapı, a: iki kemik arasındaki en derin uzaklık, b: subdural en geniş mesafe, c: fibrozisin en geniş uzunluğu, d: fibrozis alanı, HEx20, (Üçüncü grup).

BULGULAR

Kruskal Wallis Testi

	Grup I (Medyan 25-75 persantil)	Grup II (Medyan 25-75 persantil)	Grup III (Medyan 25-75 persantil)	p
d	718075 (486467- 2020621)	678547,5 (188491,25-1480680)	173190 (388321- 1622838)	0,816
d/a	1242,3 (474,7- 1715,2)	666,3 (298,85- 1065,9)	971,9 (397,6- 1244,6)	0,338
c-b	827,5 (641- 1170)	676 (279,5- 897)	862 (764- 962)	0,366

Fibrozis alanı bakımından üç grup kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$)

Fibrozis alanının, iki kemik arasındaki en derin uzaklığa(μm) oranı, üç grup arasında kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Fibrozisin en geniş uzunluğu ile subdural en geniş mesafe farkı, üç grupta kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dar kanal, disk hernisi, omurilik yaralanmaları, infeksiyonlar gibi birçok nedene bağlı olarak yapılan laminektomiler sonrasında görülen epidural fibrozisi azaltmak için cerrahi teknikler ve çeşitli tedavi seçenekleri literatürde tartışılmıştır.

Epidural fibrozisi önlemek amacıyla öncelikli olarak mekanik ve kimyasal bariyerler düşünülmüştür. Bu bariyerler, hasar görmüş kas dokusundan, fibroblastların nöral elemanlara göçünü olumsuz etkileyip, bu sayede epidural mesafeye doku birikimi engellenecekti ancak laminektomi yapılmayıp diskektomi yapılan olgularda bu tedavi şekli etkili olmayacağı için bu amaçla; katı veya sıvı, biyolojik veya atıl, emilebilir veya emilemeyen birçok malzeme istihdam edilmiş, düşünülenin aksine fibroze tamamen etkili bir bariyer bulunamamıştır (18,77).

Bu amaçla kullanılan maddelerden biri non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Diskektomi sırasında ortaya çıkan posterior longitudinal ligaman yırtığı ve hasarlı nukleus pulposus, araknoid ve epidural mesafelerde belirgin inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. İnsan intervertebral diskinde nukleus pulpozusun yüksek oranda fosfolipaz A2 içermesi ve fosfolipoz A2'nin hücre membranı üzerine direkt inflamatuvar etkisinin yanında, araşidonik asit metabolizmasını da etkileyerek prostaglandinler, prostanoidler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktor ve lizofosfolipidler gibi inflamatuvar ara maddelerin açığa çıkmasına neden olması nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, siklooksijenaz aktivitesini bozarak, araşidonik asit metabolizmasını değiştirdiği, bu mekanizma ile tromboksanlar ve prostaglandin sentezini bozduğu, lökosit göçünü, ödem ve trombosit birikimi gibi inflamatuvar olayları bu yolla inhibe ettiklerini düşündürmüştür (78).

Bütün bu kullanılan epidural fibrosis önleyici madde ve ilaçların yanı sıra bizimde ameliyatlarda epidural fibrosis gelişimini aza indirebilecek önlemler olabilmektedir. Özellikle kullanılan kan durdurucu, BOS kaçağını önleyici gibi yabancı materyallerin epidural alandaki etkileri henüz açık değildir. Kullanılan bu materyallerden birisi de povidon iyotun değişik derişimlerdeki yıkama solüsyonlarıdır. Beyin ve sinir cerrahisinde, özellikle omurga ameliyatlarında yıkama amaçlı sıkça kullanılan povidon iyodun epidural mesafede fibrosisle ilgili etkisini bildiren herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma, deneysel bazda yapılan ve ileride klinik çalışmalarla beraber desteklenebilecek öneme haiz bir araştırmadır.

Povidon iyotun yara iyileşmesi ve fibroblast hücrelerine etkisi literatürde tartışmalıdır. Öyle ki % 10' luk povidon iyot' un dört değişik derişimli formu (% 0,01, % 0,025, %0,1, %1) in vitro hücre kültürü kullanılarak değerdendirilmesinde, yara iyileşmesi için hücre büyümesinin gerektiğı, povidon iyotun mitotik hücreler için toksik olduğı, %10 povidon iyotun %0,01 ve %0,025 seyreltilmiş formlarının fibroblastik büyümei engellediğı, % 0, 1 ve %1' lik derişimli formların fibroblastlara toksik olduğı görülmüştür. Yapılan benzer bir çalışmada ise povidon iyotun düşük derişimlerde bile, konak savunmasında önemli yeri olan fagositik hücreleri için toksik olduğı, kemotaksisi olumsuz yönde etkilediğı sadece % 0.005 derişimde monositlerde canlılık ve işlevin normal olarak gözlendiğı bildirilmiştir (79,80). Bu çalışmalardan yola çıkarak farklı derişimlerde fibroblastik aktiviteyi engeleyen povidon iyodun bu sayede epidural bölgede fibrozis oluşumunun hem akut, hemde kronik fazında oluşan inflamatuvar hücre yanıtını azalttığı ve kronik dönemde oluşabilecek fibroblast proliferasyonu, kollagen birikimi ve sonucunda fibrotik dokuların oluşamayacağı düşünölebilir. Bizim çalışmamızda yaptığımız gibi, povidon iyotun farklı derişimlerde dahi fibroblastlara toksik olması, fibroblastik aktivinin her şekilde inflamasyon fazında bir duraklamaya ve fibrozis gelişimine engel olacağı anlamına gelir.

Bulut ve ark.(81) yaptığı bir deneysel çalışmada ise omental greftin epidural fibrozisin önlenmesindeki etkinliğini araştırılmışdır. Bilindiğı gibi omentum, peritoneal kavitede inflamatuvar eksudanın ortadan kaldırılmasında görevlidir. İnflamasyon ise yoğun skar ve nekrotik doku gelişiminde etkili olup fibrotik doku oranını artırmaktadır. Buradan yola çıkarak povidon iyodun da antiseptik özelliğı nedeniyle, inflamasyonu önlemedeki rolü düşünöldüğünde aynı etki mekanizması ile inflamasyonu engeleyip, fibrozis gelişimini olumsuz yönde etki edeceği düşünölebilir.

İn vitro ve in vivo olarak yapılan bir hayvan çalışmasında ise povidon iyotun seyreltilmiş formunun, fibroblast ve yara iyileşmesi sürecini, yaranın çekme gücünü ve yeniden epitelizasyonunu deneysel kornea ve deri defektlerinde etkilemediğı görülmüştür (82, 83). Aynı şekilde fibroblastik aktiviteyi etkilememesi, fibroblastik hücre proliferasyonunda artma olmaması, fibrozis gelişimine çok katkısının olmadığını düşöndürebilir.

Peter ve ark.(84) yaptığı bir çalışmada ise povidon iyotun kapiller ve arterioller düzeyde beslenmeyi önemli ölçüde arttırdığı, bu etkinin de plasmin aktivitesi ile ilişkili olabileceği, alfa -2 globulin parçalanması, oluşan ara maddenin plasma kininaz sentezinde kofaktör gibi rol alıp vazodilatasyona neden olacağı, lökositler üzerinde ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir. İnflamasyon kaskadının erken döneminde oluşabilecek kapiller vazodilatasyon, fibrin oluşumu, lökosit agregasyonunda artış, fibrozis gelişimini artıracak unutulmamalıdır. Povidon iyotun, lökosit gibi inflamasyonun erken dönemlerinde etkili olan inflamatuvar hücreleri etkilememesi belkide fibrozise niye katkısının olmadığı bir göstergesidir.

Yapılan başka bir çalışmada ise arteriyol ve kapiller düzeyde etkisinin olmamasına rağmen kemik iyileşmesinde özellikle de kemik yapıdaki damarlanmayı artırabileceği, bu etkinin makrofajlar üzerinden sağlandığı belirtilmiştir. Bilindiği gibi makrofajların yara iyileşmesi esnasında nekrotik dokuları ortamdaki uzaklaştırma, sitokin ve büyüme faktörleri salınması, mezenkimal hücrelerin toplanması, gelişimi ve değişimi gibi görevleri ve etkileri mevcuttur. Çalışmada buradan yola çıkarak povidon iyotun makrofajları aktive edeceği, aktive olan makrofajların sitokin salınımı ve yara içine monosit ve T lenfosit akımına neden olacağı sonucunda kemik morfogenetik proteinleri üretiminde ve dönüşümünde insan mezenkimal hücrelerini uyarıp yeni kemik oluşumu için teşvik edici rol oynayabileceği düşünülmüş, omurga ameliyatlarında güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir. Bunun yanında nöral yapılara etkisinin ise halen şüpheli olduğu bildirilmiştir (71). Povidon iyodun, makrofajları aktive etmesi akla iki sonucu getirmektedir; birincisi inflamatuvar hücrelerin ortamda artması ve sonucunda fibrozis gelişimi, ikincisi ise makrofajların ortamdaki nekrotik dokuları temizlemesi fibrozis oluşumunun engellenmesidir. Bu iki zıt mekanizmadan da anlaşılabilen gibi fibrozis gelişiminde tek faktör fibrozisi engellemek amacıyla kullanılan madde olmayıp, kişisel faktörler, maddenin konsantrasyonları, dokunun yapısı, dokunun inflamatuvar hücre salınımı sonucu ortaya çıkan sitokinlere yanıtı, hemostaz ve diğer cerrahi faktörlerinde etkili olacağı unutulmamalıdır (85).

Akut yara modelinde ise, yara yeri enfeksiyonu olmadan iyotun merhem formunun epidermal yenilenmeyi uyardığı, merhem ve serum fizyolojik solusyonu ile tedaviler karşılaştırıldığında; iyotun, makrofajlar ya da diğer hücre tipleri tarafından sitokin üretimi üzerine etki ederek keratinosit proliferasyonu, göç ve farklılaşmasını uyarması, daha hızlı epitelizasyon, epidermal hücre tabakalarının bir ölçüde daha fazla sayıda oluşumu ve farklılaşması görülmüş, epidermal hücrelerin yenilenmesinde olumlu yönde etkisinin olduğu bildirilmiştir (86). Bu çalışmada ise yukarıda bahsettiğimiz gibi fibrozis gelişiminde etkili olan sadece maddenin kendisinin olmadığı, farklı derişimlerin, tatbik edilen dokuların yapısı

ve diğ er cerrahi faktörlerinin göz önünde bulundurulmasını, farklı derişimlerde povidon iyotun fibrozis ve yara iyileşmesine olumlu yanıt verebileceğinin göstergesidir.

Povidon iyot kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi, laminektomi aşamasında omurganın spinöz çıkıntıları ve laminalarının çıkarılmasına bağlı olarak damardan zengin süngerimsi kemikler açığa çıkmakta, basınçla verilen yıkama sıvısı damar içi alana geçmektedir. Yıkama sistemleri ameliyat sonrası dönemde infeksiyonu önlemekte faydalı sistemler olmasına rağmen kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Omurga cerrahisi sırasında uygulanan yıkama sıvısının bir kısmı damar içi alana geçmesi ve buna bağlı olarak hastalarda ameliyat döneminde hemodilüsyon, elektrolit dengesizliği, hava ve doku embolisi gelişebileceği akılda tutulmalıdır (87). Bu çalışmada epidural fibrozisi önlemek amacıyla kullanılabilecek povidon iyodun kolay ulaşılabilir ve ekonomik bir madde olmasının yanında masum olmayan bir yönü yani hemodilüsyon, elektrolit dengesizliği ve hava embolisi gibi yan etkilerinin olabileceğini akıl tutmamız açısından önem taşımaktadır.

G r ld ğu gibi povidon iyotun yara iyileşmesi ve fibroblastik aktivite üzerine etkisi literatürde etraflıca tartışılmış olup, yapılan çalışmalarda ortak bir fikir birliğine varılamamıştır.

Biz  alışmamızda povidon iyotun, laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozis üzerine etkisini araştırmak istedik. Çalışmamızda kullandığımız derişimli % 2,5 ve %10 ‘ luk povidon iyodun epidural fibrozise yol a madığı gördük.

Son   olarak çalışmamız da ortaya koymuştur ki povidon iyotun epidural fibrozis oluşumuna katkısı yoktur. Plevra da talka alternatif olarak kullanılan povidon iyot, inflamasyon sürecini aktive edip, plevral yaprakların birbirine yapışmasını sağlamıştır. Epidural mesafede böyle bir etkisinin çalışmamızda görülmemesinin sebeplerinde biri belkide yukarıda çalışmalarda bahsettiğimiz gibi fibroblastik aktivinin her şekilde akut ve kronik inflamasyon fazında baskılanması gösterilebilir.

Omurga cerrahisinde infeksiyon düşünülen sahalarda yıkama amaçlı kullanılan povidon iyotun, daha yüksek derişimlerde epidural fibrozise etkisi, bu derişimlerde nöral yapılarıdaki olası histopatolojik değişimler bunun yanında radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki olumlu veya olumsuz değişimlerde aydınlatılmayı bekleyecek noktalar olarak görülmektedir.

ÖZET

Amaç

Çalışmamızda ameliyat sonrası omurgada epidural fibrozisin önlenmesinde, povidon iyotun sıçanlardaki deneysel laminektomi modelinde etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

Materyal ve metod

Bu çalışmada ortalama 230 gram ağırlıkta, 24 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrılarak her sıçana, T8- T10 laminektomi yapıldı. Laminektomi yapılan seviyeler kontrol grubunu oluşturdu. Birinci grupta toplam 8 adet sıçana sadece laminektomi yapıldı. İkinci grupta toplam 8 adet sıçana laminektomi yapılarak, mesafeye %2, 5 derişimli povidon iyot verildi. Üçüncü grupta toplam 8 adet sıçana laminektomi sonrası %10 povidon iyot solusyonları verildi. Tüm sıçanlar 8 hafta sonunda, intraperitoneal yüksek doz (100 mg/kg) Tiopental Sodyum (Pental, Ulagay, İstanbul-Turkey) verilerek sakrifiye edildi. Postoperatif dönemde nörolojik bozukluğu olan, takibinde yara yerinde enfeksiyon gelişen 4 denek çalışmadan çıkarıldı. İlgili vertebral kolonlar patolojik inceleme için blok olarak çıkarılıp %10'luk tamponlu formalinde fiske edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Gruplar arasında fibrozis alanı, fibrozis alanının laminektomi yapılan iki kemik arasındaki en derin uzaklığa oranı, fibrozisin en geniş uzunluğu ile subdural en geniş mesafe farkı değerlendirildi. Kruskal Wallis testi ile incelendi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız da ortaya koymuştur ki povidon iyotun epidural fibrozis oluşumuna katkısı yoktur. Epidural mesafede böyle bir etkisinin çalışmamızda görülmemesinin sebeplerinden biri belkide fibroblastik aktivinin her şekilde akut ve kronik inflamasyon fazında baskılanması gösterilebilir.

Omurga cerrahisinde enfeksiyon düşünülen sahalarda yıkama amaçlı kullanılan povidon iyotun, daha yüksek derişimlerde epidural fibrozise etkisi, bu derişimlerde nöral yapılardaki olası histopatolojik değişimler bunun yanında radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki olumlu veya olumsuz değişimlerde aydınlatılmayı bekleyecek noktalar olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epidural fibrozis, laminektomi, povidon iyot

SUMMARY

Objective

In our study, we aimed to investigate the effectiveness of iodopovidone on experimental rat laminectomy model in preventing the postoperative spinal epidural fibrosis

Material and Methods

24 Wistar Albino rats, that each weight was average of 230 grams were used in this study. Rats divided into three groups and each underwent laminectomy which made laminectomy, formed the control group. In first group total of 8 rats were underwent laminectomy at T8- T10. In second group total of 8 rats were underwent laminectomy at T8- T10 and % 2,5 diluted iodopovidone were wrapped over. In third group total of 8 rats were underwent laminectomy at T8- T10 and %10 iodopovidone were wrapped over. All rats sacrificed with intraperitoneally administrated thiopental sodium (Pental, Ulagay, İstanbul-Turkey) solution (100 mg/kg) after eight weeks and related vertebral colon was removed en bloc. Four test subjects were excluded from the study in post operative period because of neurological defects and infected wound area during their followings. All specimens were put into 10% formalin solution for preparation for pathological evaluation. Results were compared with statistically

Results

When the groups evaluated with epidural scar tissue area, rate is epidural fibrotic area to the width of interbone defect, difference in length between epidural fibrotic area with subdural space. We found no significant difference between groups were examined by Kruskal-Wallis test

Conclusion

Our study suggest that the iodopovidone has been ineffective on epidural scar tissue formation. Maybe, iodopovidone decreased inflammatory reaction of tissue both in acut and chronic phases. This effect of povidon iyot could be produced both by inhibiting inflammatory cell migration and decreasing epidural scar tissue formation.

We believe that the effects of iodopovidone need further evaluation in future radiological and pathological studies.

Key words: Epidural fibrosis, laminectomy, iodopovidone

KAYNAKLAR

1. Key AJ, Fort LT. Experimental disc lesions. J Bone Joint Surg Am 1948; 30: 621-630.
2. Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, Sarti D. Epidural space and chronic pain. European Journal of Pain Supplements 2010; 4: 269-272.
3. Grainger RG. Chronic spinal arachnoiditis. Br Med J 1978; 2: 518-519.
4. Fan YF, Chong VFH, Tan SK. Failed back surgery syndrome: Differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. Singapore Med J 1995; 36: 153-156.
5. Ivanic GM, Pink PT, Schneider F, Stuecker M, Homann NC, Preidler KW. Prevention of epidural scarring after microdiscectomy: a randomized clinical trial comparing gel and expanded polytetrafluoroethylene membrane. Eur Spine J 2006; 15: 1360-1366.
6. LaRoccaH, Macnab I. The laminectomy membrane: studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. J Bone Joint Surg 1974; 56: 545-550.
7. Şenel A, Gökyar A, Barış S, Çelik F. Laminektomi sonrası epidural yapışıklığın önlenmesinde silikon mesh kullanımı. Türk Nöroşirurji Dergisi 1998; 8: 72-77.
8. Bilge B, Erbayraktar S, Kılıçalp A, Ösün A, Acar Ü. Peridural fibrozis histopatogeneziine yönelik paravertebral kas fitiklaşması modeli. Türk Nöroşirurji Dergisi 1999; 9: 21-26.
9. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 2008; 214(2): 199-210.
10. Ross JS, Obuchowski N, Zepp R. The postoperative lumbar spine: Evaluation of epidural scar over a 1- year period. AJNR 1998; 19: 183-186.
11. Görgülü A, Şimşek O, Çobanoğlu S, İmer M, Parsak T. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. Neurosurg Rev 2004; 27: 181-184
12. Yıldız KH, Gezen F, Is M, Çukur S, Dosoğlu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. Eur Spine J 2007; 16: 1525-1530.
13. Keskin F, Esen H. Comparison of the effects of an adhesion barrier and chitin on experimental epidural fibrosis. Turkish Neurosurgery 2010; 20: 457-463.
14. Denaro V, Martino AD, Longo UG, Costa V, Papalia R, Forriol F, Denaro L. Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery. Eur Spine J 2008; 17: 1752-1756.
15. Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD. Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. J Neurosurg Spine 2006; 4: 51-59.

16. Çekinmez M, Şen O, Atalay B, Erdoğan B, Bavbek M, Caner H, Özen Ö, Altınörs N. Effects of methyl prednisolone acetate, fibrin glue and combination of methyl prednisolone acetate and fibrin glue in prevention of epidural fibrosis in a rat model. *Neurological Research* 2010; 1-6.
17. Kurt G, Cemil B, Çelik B, Durdağ E, Çeviker N. Comparison of oxiplex and gore-tex effectivity in an experimental peridural fibrosis model. *Neurocirugía* 2009; 20: 360-366.
18. Emmez H, Kardeş Ö, Doğulu F, Kurt G, Memis L, Baykaner MK. Role of antifibrotic cytokine interferon- γ in the prevention of postlaminectomy peridural fibrosis in rats. *Neurosurgery* 2008; 62: 1351-1358
19. Çokluk C, Aydın K, Tunkaya L. The effect of Omega-3 solution in the prevention of epidural fibrosis formation in experimental rabbit hemilaminotomy model. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2009; 26: 1-4.
20. Klopp LS, Welch WC, Tai JW, Bioeng M, Toth JM, Cornwall GB, Turner S. Use of polylactide resorbable film as a barrier to postoperative peridural adhesion in an ovine dorsal laminectomy model. *Neurosurg Focus*; 16: 1-9.
21. Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, Perry A, Kim CW, Garfin RS, Akeson WH. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *The Spine Journal* 2006; 6: 550-556
22. Dikensoy Ö. Alternatif plöredesis ajanları. *TTD Plevra Bülteni* 2009; 3: 13-16
23. Chundamala J, Wright JG. The efficacy and risks of using povidoneiodine irrigation to prevent surgical site infection: an evidence-based review. *Can J Surg* 2007; 50: 473-481.
24. Kocabaş M, Şenel A, Çokluk C, İyigün Ö, Sancar B, Rankunt C, Çelik F. Tavşanlarda Laminektomi sonrası yapışıklığın önlenmesinde gore-tex cerrahi membran kullanılması. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1999; 9: 42-46.
25. Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Thomas AMC, McMillian JJ, Jayson MIV. Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *The Journal Of Bone and Joint Surgery* 1988; 70: 659-662.
26. Rönnberg K, Lind B, Zoega B, Göthlin G, Haldinn K, Gellerstedt M, Brisby H. Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients. *Eur Spine J* 2008; 17: 1714-1720.
27. Howell CM. Arachnoiditis. *Section of Neurology* 1936; 33: 33-42.
28. Lee HM, Yang KH, Han DY, Kim NH. An experimental study on prevention of postlaminectomy scar formation. *Yonsei Medical Journal* 1990; 31: 359-366.

29. Özak A, Beşaltı Ö, Toplu N, Çağlar YŞ, Akın F. The reduction of the laminectomy membrane in dogs by the synovial fluid-soaked absorbable gelatin sponge. *Turk J Vet Anim Sci* 2002; 26: 285-291.
30. Bourne IHJ. Lumbo-sacral adhesive arachnoiditis: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990; 83: 262-265.
31. Beşaltı Ö. Köpeklerde laminektomi ve hemilaminektomilerde uygulanan yağ dokusu ve spongostan'ın etkileri üzerine deneysel çalışmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg* 1996; 43: 457-467.
32. Brzezicki G, Jankowski R, Blok T, Klimczak A, Szymas J, Huber Juliusz, Szukala A, Siemionow M, Novak S. Postlaminectomy osteopontin expression and associated neurophysiological findings in rat peridural scar model. *Spine* 2010; 20: 1-8.
33. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine* 1999; 2: 738-746.
34. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 283-289.
35. Brower MC, Johnson ME. Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound healing. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 28: 233-240.
36. Ethridge RT, Leong M, Phillips LG. Wound Healing. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery*, 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007 (<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-3675-3..50012-5--cesec22&isbn=978-1-4160-3675-3&sid=1095376885&type=bookPage§ioneid=4-u1.0-B978-1-4160-3675-3..50012-5--cesec22&uniqId=230048515-3#4-u1.0-B978-1-4160-3675-3..50012-5—cesec/22/14.12.2010>)
37. Ekmekçi P, Bostancı S. Yara iyileşmesi. *T Klin Dermatoloji* 2002; 12: 114-120.
38. Singer AJ, Simon M. Wound healing and skin substitutes. *N Engl J Med* 1999; 341: 738-746.
39. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Patoloji*. Çevikbaş U (çev. ed). Altıncı baskı. Ankara: Elma basım, 2000: 47-59.
40. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 1-12.
41. Teller P, White TK. The physiology of wound healing: Injury through maturation. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 599-610.
42. Demling RH. Protein energy malnutrition and the non healing cutaneous wound. <http://eplasty.com/images/PDF/ProteinEnergyMalnutri-part1.pdf>/ 09.10.2010.

43. Sabuncuoğlu H, Bavbek M, Sabuncuoğlu B, Gadelha E, Köse K, Preul M. Attenuation of postlaminectomy epidural fibrosis with monoclonal antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and CD-18. *The Spine Journal* 2007; 7: 459-465
44. Ateş Ö, Tarım Ö, Koçak A, Önal SÇ, Çaylı SR, Şahinbeyoğlu B, Tektaş Ş. Üst seviye lomber disk hernileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9: 249-254.
45. Temiz C, Barutçuoğlu M, Duransoy Y, Sayın M. Flavektomisiz lomber mikrodiskektomi: Teknik not ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2009; 19: 185-189.
46. Çabukoğlu C, Güven O, Yıldırım Y, Kara H, Ramadan S. Effect of sagittal plane deformity of the lumbar spine on epidural fibrosis formation after laminectomy. *Spine* 2004; 29: 2242-2247.
47. Saxler G, Brankamp J, Von Knoch M, Loer F, Hilken G, Hanesch U. The density of nociceptive SP- and CGRP-immunopositive nerve fibers in the dura mater lumbalis of rats is enhanced after laminectomy, even after application of autologous fat grafts. *Eur Spine J* 2008; 17: 1362-1372.
48. Silverplats K. Long-term outcome of lumbar disc herniation surgery. Thesis expertise, Sweden: Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Orthopaedics, 2010.
49. Thavarajah D, De Lacy P, Hussain R, Robert M. Postoperative cervical cord compression induced by hydrogel (DuraSeal). *SPINE*; 35: 25-26.
50. Esenoğlu M. Lomber disk herniasyonunda başarısız bel cerrahisi; Epidural fibrozis ve nüks olgularının reoperasyonundaki başarı skorlamasının retrospektif incelenmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul: M. O. Bakırköy Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, II. Nöroşirürji Kliniği, 2008.
51. Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T. A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *SICOT* 2008; 32: 389-394.
52. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation – consecutive case series review. *Annals of Surgical Innovation and Research* 2008; 2: 1-4.
53. Richards P, Turner A, Gisler SM, Kraft S, Nuss K, Mark S, Seim HB, Schense J. Reduction in postlaminectomy epidural adhesions in sheep using a fibrin sealant-based medicated adhesion barrier. *Journal of Biomedical Materials Research* 2010; 92B: 439-446.
54. Kahraman S, Daneyemez M, Gezen F, Seber N. Porus polietilen laminoplastinin peridural fibrozisi azaltmadaki etkinliği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1999; 9: 51-56.

55. Topsakal C, Akpolat N, Erol FS, Özveren MF, Akdemir İ, Kaplan M, Tiftikçi M, Kılıç N. Seprafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg* 2004; 101: 295-302.
56. Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, Xu J, Parker TM, Glazer PA. Prevention of postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003; 28: 1659-1665.
57. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 635-639.
58. Cooper R. Iodine revisited. *International Wound Journal* 2007; 0: 1-4.
59. Oliveira LA, Takata T, Shiguematsu A, Junior M, Gompertz O, Sousa L, Mannis MJ. Effect of topical 0,5% povidone-iodine compared to 5% natamycin in fungal keratitis caused by *Fusarium solani* in a rabbit model: a pilot study. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71: 860-864.
60. Tam A, Shemesh M, Wormser U, Sintov A, Steinberg D. Effect of different iodine formulations on the expression and activity of *Streptococcus mutans* glucosyltransferase and fructosyltransferase in biofilm and planktonic environments. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 865-871.
61. Olivares- Torres CA, Iodopovidone Pleurodesis for Recurrent Pleural Effusions. *CHEST* 2002;122: 581-583.
62. Bryant WP, Zimmerman D. Iodine-induced hyperthyroidism in a newborn. <http://www.pediatrics.org> 30.11.2010.
63. Sagers BA, Stenvart GT. Polyvinyl-pyrrolidone-iodine: an assessment of antibacterial activity. *J Hyg Camb* 1964; 62: 509-518.
64. Yeginsu A, Karamustafaoğlu A, Özügürlü F, Etikan İ. Iodopovidone pleurodesis does not effect thyroid function in normal adults. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2007; 6: 563-564
65. Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 2010; 76: 191-199.
66. Durani P, Leaper D. Povidone–iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J* 2008; 5: 376–387.
67. Mashhadi M, Shojaian R, Tabatabaee A, Arian AA. Effects of peritoneal exposure to povidone iodine, heparin and saline in post surgical adhesion in rats. *JRMS* 2008; 13: 135-140.
68. Gilmore OJA, Reid C, Stokon A. A study of the effect of povidone-iodine on wound healing. *Postgraduate Medical Journal* 1977; 53: 122-125.

69. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1993; 75: 147-153.
70. Khan M, Naqvi A. Antiseptics, iodine, povidone iodine and traumatic wound cleansing. *Tissue Viability Society* 2006; 16: 6-10
71. Rabenberg V, Ingersoll C, Sandrey M, Johnson M. The bactericidal and cytotoxic effects of antimicrobial wound cleansers. *Journal of Athletic Training* 2002; 37: 51-54.
72. Chang VE, Chang M, Wang J, Yu W, Liu C, Chen T. Can povidone-iodine solution be used safely in a spinal surgery? *Eur Spine J* 2006; 15: 1005–1014.
73. Köhle Ü, Kükner Ş. Bakteriyel konjonktivitler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10: 167-171.
74. Altındış M, Fıçıcı SE, Çetinkol Y, Dülgenbaki S. Povidon iyot, klorheksidin glukonat, gluteraldehit ve oktenidin hidrokloridin nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarına etkinliği. *Ankem Derg* 2004; 18: 97-100.
75. Isenberg SJ, Apt L. The ocular application of povidone-iodine. *Community Eye Health* 2003; 16: 30-31.
76. Aksoy A. Neonatal konjunktival ve maternal vajinal kültür sonuçları ile profilaktik povidon iyod ile gümüş nitrat kullanımının karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2002; 29: 1-5.
77. Richter HP, Kast H, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W. Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study. *J. Neurosurg Spine* 2001; 95: 179-189.
78. Sandoval MA, Vaquero DH. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008; 17: 451-455.
79. Van der Broek PJ, Buys LFM, Van Furt R. Interaction of povidone-iodine compounds, phagocytic cells, and microorganisms. *Antimicrob Agent Chemother* 1982; 22: 593-597.
80. Balin AK, Pratt L. Dilute povidone-iodine solutions inhibit human skin fibroblast growth. *Dermatol Surg* 2002; 28: 210-214.
81. Bulut G, Doğan Ş, Doygun M. Spinal Cerrahi Sonrası Epidural Fibrozisin Önlenmesinde Omentum Greftinin Etkinliği: Deneysel Çalışma. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 33: 115-119.
82. Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *Int Wound J* 2009; 6: 420–430.
83. Branemark I, Ekholm R, Albrektsson B, Lilnström J, Lundborg G, Lundskog J. *J Bone Joint Surg Am*. 1967; 49: 48-62.

84. Peter FW, Peuser HL, Vogt PM, Muehlberger T, Homann HH, Steinau HU. Clinical and Experimental Dermatology 2002; 27: 51-55.
85. Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş. Bel Cerrahisi Sonrası Peridural Fibrozis' in Önleminde Adcon-L' nin Etkinliği. Türk Nöroşirürji Dergisi 2000; 10: 102-108.
86. Lamme EN, Gustafsson OT, Middelkoop E. Cadexomer-iodine ointment shows stimulation of epidermal regeneration in experimental full-thickness wounds. Arch Dermatol Res 1998; 290: 18-24.
87. Gerçek A, Konya D, Bağcı H, Genç A, Tural S, Yener U, Akgün E, Özgen S. Omurga cerrahisinde yıkama seti (Pulsavac tm plus) ile irrigasyonda intravasküler alana sıvı geçişi olur mu? J Neurol Sci [Turk] 2008; 25: 1-5.