ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUGAMMADEKS'İN SIÇANLARIN KARACİĞERİ YAPISINA VE ENZİMLERİNE ETKİSİ

Burcu ÜNLER

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2018

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Burcu ÜNLER tarafından hazırlanan **"Sugammadeks'in Sıçanların Karaciğeri Yapısına ve Enzimlerine Etkisi"** adlı tez çalışması 19/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Nursel GÜL
Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Zekiye SULUDERE
Gazi Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY ERDAŞ
Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Nursel GÜL
Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Atila YETİŞEMİYEN
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

19.06.2018



Burcu ÜNLER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SUGAMMADEKS'İN SIÇANLARIN KARACİĞERİ YAPISINA VE ENZİMLERİNE ETKİSİ

Burcu ÜNLER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nursel GÜL

Bu çalışmada anestezi alanında hastaları uyandırmak ve anestezi ilaçlarının yan etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan sugammadeksin, sıçan karaciğeri hücre yapısına ve aktin filamentlerine histokimyasal etkisi ışık ve floresan mikroskobu ile incelendi. Ayrıca karaciğer enzim testleri biyokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Deneylerde kullanılan sıçanlar (n:6 birey) kontrol grubu, 1 saat, 6 saat, 12 saat ve 24 saatlik sugammadeks uygulanan gruplar olmak üzere beş gruba ayrıldı. Sugammadeksin 75 mg/kg'lık tek dozu ergin erkek sıçanlara intravenöz yoldan verildi. Belirli deneme sürelerinden sonra sıçanlardan karaciğer örnekleri alındı. Örnekler ışık ve floresan mikroskobuna hazırlandı. Karaciğerdeki enzimlerin kandaki seviyeleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Yapılan bu tez çalışmasında elde edilen verilere göre hematoksilinli boyamada en etkili sürenin on iki saatte olduğu ve hücre yapılarının hafif hasar gördüğü tespit edildi. Floresan mikroskobunda yapılan incelemeye göre ise karaciğer dokusunda on ikinci saatte sentral venlerde ve sinuzoitlerde eritrosit yoğunluğu ve aktin ipliklerinin çekirdek çevrelerinde bozularak yığınlaştığı gözlendi. Öçlülen enzimlerden gamma glutamil transferaz (GGT) enzim seviyesinin kontrol grubuna göre düştüğü gözlendi. Diğer enzim değerlerinin ise bir saatlik uygulama süresinde sugammadekse bağlı olarak arttığı tespit edildi.

Sugammadeksle yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında, sugammadeksin histolojik açıdan aktin ipliklerini on ikinci saate bozması yönünden, GGT enziminin seviyesini bütün deney sürelerinde düşürmesi ve aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP) ile alanin amino transferaz (ALT) enzim seviyelerinin bir saatte kontrol grubuna göre yükselmesi yönünden etkili olduğu ortaya konuldu.

Haziran 2018, 38 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sugammadeks, sıçan, karaciğer, floresan mikroskobu, ışık mikroskobu, karaciğer enzimleri, aktin filamenti.

ABSTRACT

PhD Thesis

THE EFFECT OF SUGAMMADEX ON RAT'S LİVER STRUCTURE AND ENZYMES

Burcu ÜNLER

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Nursel GÜL

In this study, the histochemical effect of sugammadex on rat liver tissue and actin filaments was investigated by light and fluorescence microscopy, which was used to awaken patients in the field of anesthesia and to remove the side effects of anesthetic drugs. In addition, liver enzyme tests were evaluated by biochemical methods. The rats (n: 6 individuals) used in the experiments were divided into five groups: the control group, 1 hour, 6 hours, 12 hours and 24 hours sugammadex applied groups. Sugammadex was given intravenously to single-dose adult male rats at 75 mg / kg. Liver samples were taken from rats after certain trial periods. Samples were prepared for light and fluorescence microscopy. Levels of enzymes in the liver were measured by spectrophotometric methods.

According to the results obtained in this thesis, in hematoxylin staining the most effective time was twelve hours and the cell structures were slightly damaged. Fluorescence microscopy revealed that erythrocyte densities and actin filaments in the central venules and sinusoids collapsed and disappeared in the nucleus surroundings at twelve hours in the liver. The level of gamma-glutamyl transferase (GGT) enzyme was lower than the control group. The other enzyme values were found to increase in the course of one hour of application, depending on sugammadex.

In this master thesis, sugammadex was shown to decrease the level of GGT enzyme in all experimental periods, to increase the level of alanine amino transaminase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) enzyme compared to the control group at one hour and the breakage of actin filaments in the histologically to the twelfth hour.

June 2018, 38 pages

Key Words: Sugammadex, rat, liver, fluorescence microscopy, light microscopy, liver enzymes, actin filament.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimim ve tez çalışmamda benden hiçbir yardım ve desteği esirgemeyen, sadece bir danışman değil Ankara'da ki ailem olan, çok değerli bilim insanı danışman hocam Prof. Dr. Nursel GÜL'e, (Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı) tez çalışmamın tamamlanmasında büyük katkısı olan saygı değer Prof. Dr. Suna CEBESOY'a (Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı) çok teşekkür ederim.

Laboratuvarda birlikte çalıştığım, her zaman yanımda bulunan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli çalışma arkadaşım Hakan ESKİZENGİN'e çok teşekkür ederim. Sadece eğitim hayatım boyunca değil tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan aileme çok teşekkür ederim.

Burcu ÜNLER

Ankara, Haziran 2018

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER **3**
2.1 Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar **3**
2.2 Siklodekstrinler **4**
2.3 Sugammadeks **6**
2.4 *Rattus norvegicus* **11**
2.5 Karaciğer **12**
2.6 Aktin filamentleri **16**
3. MATERYAL ve YÖNTEM **17**
3.1 Deney Hayvanları **17**
3.2 Hayvanlara Sugammadeks Uygulanması **17**
3.3 Işık Mikroskobu Preparasyonu **18**
3.4 Boyama İşlemi **18**
3.5 Floresan Mikroskobu Preparasyonu **18**
3.6 Spektrofotometrik yöntemler **19**
4. BULGULAR **20**
4.1 Işık Mikroskobu Bulguları **20**
4.2 Floresan Mikroskobu Bulguları **23**
4.3 Spektrofotometrik Bulgular **27**
5. TARTIŞMA **31**
KAYNAKLAR **34**
ÖZGEÇMİŞ **38**

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
GGT	Gamma glutamil Transferaz
MDA	Malondialdehit
NBMA	Nöromüsküler bloke edici ajanlar
NNMB	Non depolarizan nöromüsküler blokerler
SD	Siklodekstrinler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 α, β ve y- siklodekstrinlerin kimyasal yapısı……..……..……..……5

Şekil 2.2 Siklodekstrinlerin 3 boyutlu yapıları .....……..…….....…6

Şekil 2.3 Siklodekstrin: A. modifiye olmamış gamma-siklodekstrin, B. modifiye gamma-siklodekstrinler (sugammadeks) …..……...…….....7

Şekil 2.4 Sugammadeks, modifiye edilmiş bir siklodekstrin ile kaplanmış roküronyum molekülü…….....9

Şekil 2.5 Sugammadeks ve rokuronyum etkileşimi……..…….....9

Şekil 2.6 Sugammadeks (4mg/kg, 3 dakika) ve Neostigmin (70µg/kg, 60 dakika) uygulamasının karşılaştırılması……..……10

Şekil 2.7 *Rattus norvegicus*……...…….....12

Şekil 2.8 Normal karaciğerin üç boyutlu görüntüsü……..……..…...13

Şekil 2.9 Karaciğer Portal alanı….……..…..14

Şekil 2.10 Floresan mikroskobunda çekilmiş hücre kültürü epitel hücrelerinin aktin ……...……..…….……...……...16

Şekil 4.1 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış kontrol grubu sıçanların karaciğeri….....20

Şekil 4.2 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış bir saatlik sugammadeks uygulanmış karaciğer örneği…….....……..21

Şekil 4.3 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış sugammadeks uygulamasından altı saat sonra karaciğer yapısı…….....……..…….21

Şekil 4.4 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış on iki saat sugammadeks uygulanmış karaciğer örneği…….....……..….22

Şekil 4.5 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış 24 saatlik sugammadeks uygulanmış karaciğer…….....…….…….23

Şekil 4.6 Floresan mikroskobunda çekilmiş kontrol grubu sıçanların karaciğeri….....24

Şekil 4.7 Floresan mikroskobunda çekilmiş bir saat sugammadeks uygulanan sıçanların karaciğeri…….....24

Şekil 4.8 Floresan mikroskobunda çekilmiş altı saatlik sugammadeks uygulanan sıçanların karaciğeri…….....……..…25

Şekil 4.9 Floresan mikroskobunda çekilmiş on iki saat sugammadeks uygulanan sıçanların karaciğeri…….....……..….26

Şekil 4.10 Floresan mikroskobunda çekilmiş yirmi dört saat sugammadeks uygulanan sıçanların karaciğeri…….....……26

Şekil 4.11 Kontrol grupları ve muameleli grupların karaciğer enzim profili……..….29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Siklodekstrinlerin özellikleri…….…..…5

Çizelge 2.2 Sugammadeksin geri çevrimi……...…….…….8

Çizelge 4.1 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin ALT enziminin ortalama değerleri…….27

Çizelge 4.2 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin ALP enziminin ortalama değerleri……...…….28

Çizelge 4.3 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin AST enziminin ortalama değerleri…….28

Çizelge 4.4 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin GGT enziminin ortalama değerleri…….……29

1. GİRİŞ

Geleneksel kas gevşeticilerin yan etkilerinin önlenmesinde eskiden antikolinesterazlar inhibitör olarak kullanılıyordu. Ancak antikolinesterazların geri çevirimi dolaylı yoldan olmakta idi, etkisi sınırlıydı, hızı düşüktü ve istenmeyen kardiyovasküler ve otonom sorunlar oluşturuyordu. Bu yüzden yan etkileri fazla olan antikolinesterazlara alternatif ilaçlar aranmaya başlandı (Uzun ve Yüce 2015). Son yıllarda siklodekstrin olarak bilinen sugammadeks ameliyatlarda kullanılmaya başlandı.

Anestezi alanında kullanılan kas gevşetici ilaçlara, nöromüsküler bloke edici ajanlar (NBMA) denir. NBMA'lar, depolarizan ve non depolarizan olarak 2 gruba ayrılırlar. Bu ayrım, etki mekanizması, periferik sinir stimülasyonuna yanıt ve bloğun tersine çevrilmesinde ki belirgin farklılıkları yansıtır (Kalkan vd. 2015).

Çalışmamızda kullandığımız deney maddesi sugammadeks, non depolarizan nöromüsküler ajan (NNMB)'lar için, özellikle rokuronyum ve vekuronyum için tasarlanmış bir ilaçtır. Sugammadeks, dolaşıma katılan NNMB'lerin dolaşımdan çeşitli yollarla atılmasını ve etkisizleştirilmesini sağlar. Bunu enkapsülasyon mekanizma ile gerçekleştirmektedir. Sugammadeks keşfedilmeden önce kullanılan neostigmin gibi antikolinesteraz inhibitörleri geri çevrimi tam olarak sağlayamıyordu ve hastalarda uyanamama, geçici-kalıcı felç gibi birçok sağlık sıkıntısına yol açıyordu. Sugammadeks, birçok ülkede farklı zamanlarda uygulanmaya başlandı. Yaklaşık olarak 9-10 yıldır piyasada aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak sugammadeks bu alanda birçok avantaj sağlamasına rağmen yüksek maliyeti ve ulaşımının zor olması nedeniyle sınırlı olarak kullanılmaktadır.

Yapılan araştırmada sugammadeks'in insanlarda, sıçanlarda ve diğer hayvanlarda kullanılan anestezi maddesi roküronyum'un etkisini tersine çevirdiği için güvenli ve etkili olduğu rapor edilmiştir (Kalkan vd. 2012). Sugammadeks'in sıçanların pankreatik mast hücrelerine etkisini araştırmışlar ve geniş ekzokrin kanalların çevresinde pankreas mast hücrelerinin bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Öte yanda pankreasdaki langerhans

adacıklarının bulunduğu endokrin bölgede ise mast hücrelerine rastlamamışlardır (Kalkan vd. 2015).

Bir kas hastalığı olan Miyastenia gravis tedavisinde Sugammadeks kullanılmıştır ve bu maddenin herhangi yan etkiye sebep olmadığı rapor edilmiştir (Sargın vd. 2013).

Gebe sıçanlarda sugammadeks'in progesteron düzeylerine etkisini araştırılmış ve özellikle ilk üç ayda kullanımının klinik seyirde herhangi bir yan etki yaratmadığı rapor edilmiştir (Et vd. 2015).

Anestezi uygulamasında eskiden kullanılan neostigmin ve şimdilerde kullanılan sugammadeks etkileri karşılaştırılmıştır. Sugammadeks'in Neostigmine göre diyaframı daha çok hareketlendirdiği ve akciğer hacminin artmasına sebep olduğu anlaşılmıştır (Schepensa vd. 2015).

Anestezide elektrokonvülzif tedavide roküronyum-sugammadeks kompleksi ve süksinilkolinin etkilerini inceleyip, karşılaştırılmıştır. İnsanlarda kas gevşemesi ve erken uyanma etkisinin süksinilkoline göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Roküronyum-sugammadeks kompleksinin kullanımının uygun olduğunu belirtmişlerdir (Köksal vd. 2015).

Bugüne kadar sugammadeks ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, karaciğerin enzimleri ve aktin filamentlerine sugammadeksin etkisi detaylı olarak çalışılmamıştır. Çalışmada amacımız, karaciğer dokusuna sugammedeksin etkisini hücresel ve biyokimyasal yönden araştırılmasıdır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar

Klinikte kullanılan ilk nöromusküler ajan d-tubo-kürarin'dir ve ilk kez 1942'de kullanılmıştır. Daha sonrasında blokajın geri çevrilmesi için sıklıkla kan-beyin bariyerini geçemeyen antikolinesterazlar (neostigmin, edrophonium, pridostigmin) kullanılmıştır. Antikolinesterazlar, ekstramüsküler bölgede inhibe edildikleri için bradikardi, bronkokonstriksiyon ve peristalzime neden olurlar. Yan etkileri atropin veya glikopirolat gibi ilaçların antikolinesterazlarla birlikte verilmesiyle engellenebilir. Böylece antikolinesterazların yan etkileri önlenmiş olurken, geri çevrim süresinde herhangi bir değişim olmaz. Bu amaçla kullanılan tüm ajanlar, rozet şeklindeki nikotinik reseptörlerle etkileşime girerler. Nikotinik reseptörler, iki adet alfa (α), bir adet beta (β), bir adet delta (δ) ve bir adet epsilon (ε) olmak üzere 5 adet alt birimden oluşur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri spesifik olarak nikotinik reseptörlerin iki alfa alt birimlerine bağlanarak, depolarizasyon oluşumunu sağlar. Böyle ajanlara depolarizan ajanlar denir. Diğer nöromusküler ajanlar ise alfa alt birimlerine bağlanır ancak bazıları depolarizasyona neden olmazlar. Depolarizasyona neden olmayan ajanlara ise non depolarizan veya kompetitif ajanlar denir (Uzun ve Yüce 2015).

Bu özelliklerine göre NBMA'lar, depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticiler olarak ikiye ayrılır. Genel anestezi esnasında meydana gelen hipersensitivite reaksiyonları, intravenöz yolla uygulanan depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticiler nedeniyle oluşabilmektedir (Kalkan vd. 2015). Hızlı ve kolay endotrakeal entübasyon ve ventilasyon işlemlerindeki etkilerinden dolayı nondepolarizan kas gevşetici ilaçlardan pankuronyum, pipeküronyum, veküronyum ve roküronyum anestezistlerce yaygın olarak kullanılmaktadır (Bom vd. 2002).

Non depolarizan kas gevşeticilerden en çok kullanılanı roküronyumdur (Kalkan vd. 2015). Roküronyum, hızlı etki gösteren bir kas gevşeticidir ve süksinilkolini hızlı bir şekilde (60-90 sn'de) inhibe eder. Diğer bir steroid yapılı kas gevşetici ise veküronyumdur. Roküronyum ve veküronyum hemen hemen aynı etkilere sahiptir.

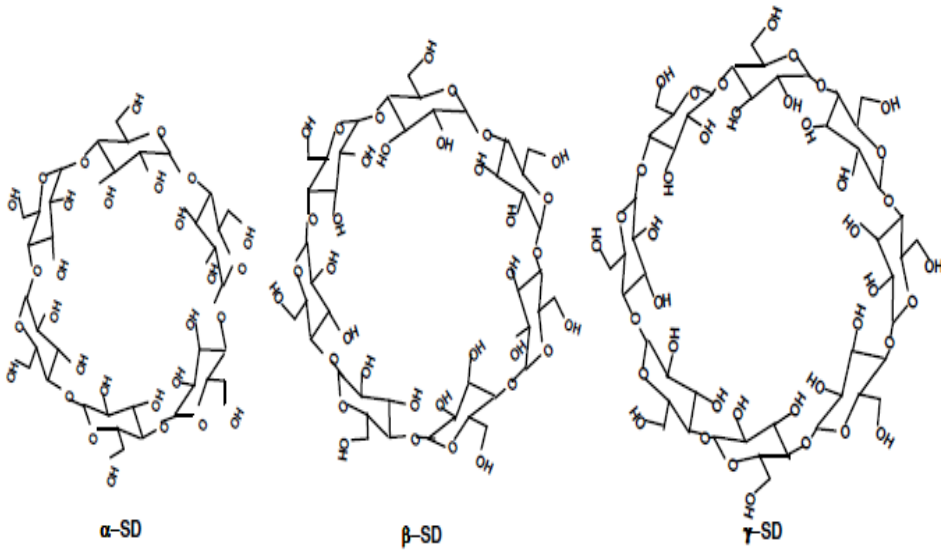
Ancak Roküronyum, gangliyon blokajı ve histamin serbestleşmesine neden olmadığı için kan basıncını düşürmez ve organizma tarafından metabolize edilmez. Veküronyumda olduğu gibi karaciğerde detoksifiye edilir ve böbreklerden idrarla atılır (Miller 1994, Aitkenhead vd. 2001, Morgan vd. 2002, Miller 2007).

Nadir de olsa NMBA'lar, hipoventilasyon, havayolu obstrüksiyonu, hipoksi ve ölüm gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (Boer vd. 2006, Unterbuchner vd. 2010). Sugammadeks, non depolarizan kas gevşeticilerinin (Roküronyum, Veküronyum ve pankuronyum) nöromusküler blokajını enkapsülasyon ve inaktivasyon ile geri çeviren ilk seçici bağlayıcı ajandır.

2.2 Siklodekstrinler

Supramoleküller, biribirinden farklı özellikte iki veya daha fazla molekülün birleşmesiyle oluşan moleküllerdir. Siklodekstrinler (SD), kafes yapısında olan en önemli supramoleküllerden biridir. SD'ler, sikloamilozlar, siklomaltozlar ve Schardinger dekstrinleri olarak da bilinir. SD'ler nişastanın siklodekstrin glikoziltransferaz (SGTaz) enzimi ile parçalanmasıyla oluşan glukoz yapısında ki bileşiklerdir. Böylece α(1-4) glikozidik bağlı siklik maltooligosakkaritler oluşmuş olur. İç kısımları hidrofobik yapıdayken, dış kısımları ise hidrofilik yapıdadır. Bu özellikleri nedeniyle, kristal inklüzyon kompleksi oluşturabilirler. Endüstride birçok alanda (gıda, eczacılık, kimya, tarım vb.) yaygın olarak kullanılırlar.

SD'ler ilk kez 1891'de bilim insanı Villier tarafından bulunmuş ve selülozin adını almıştır. Shardinger, 1903'te α ve β dekstrin yapılarını keşfetmiştir. İnklüzyon yetenekleri ise 1948'de tespit edilmiştir. Endüstriyel olarak üretilebilen α, β ve γ-SD'ler, bir süre sonra GRAS listesine girerek, gıda alanında katkı maddesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 2.1, Çizelge 2.1). Türkiye'de henüz endüstriyel olarak üretilemiyor (Avcı ve Dönmez 2010).

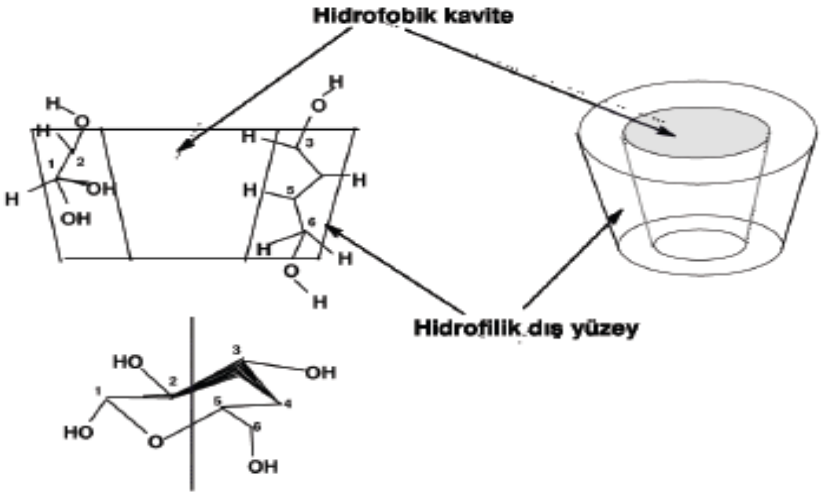


Şekil 2.1 α, β ve y- siklodekstrinlerin kimyasal yapısı (Avcı ve Dönmez 2010)

Çizelge 2.1 Siklodekstrinlerin özellikleri (Avcı ve Dönmez 2010)

Özellik	**α-siklodekstrin**	**β-siklodekstrin**	**γγ-siklodekstrin**
Glikoz ünitesi sayısı	**6**	**7**	**8**
Molekül ağırlığı	**972**	**1135**	**1297**
25ºC'de Suda çözünülürlük (%ağ/h)	**14,5**	**1,85**	**23,2**
Dış Çap (A)	**14,6**	**15,4**	**17,5**
Kavite Çapı (A)	**4,7-5,3**	**6,0-6,5**	**7,5-8,3**
Yüksekliği (A)	**7,9**	**7,9**	**7,9**
Kavite Hacmi (A^3)	**174**	**262**	**427**

SD'ler konik biçiminde silindir yapıya sahiptir. Primer ve sekonder hidroksil grupları dış yüzeyinde yer alır ve bu özellikleri suda çözünmelerini sağlar. Kavite kısmı ise hidrojen atomları ve glikozidik oksijen köprülerden oluşur ve moleküle apolar özellik kazandırır (Şekil 2.2) (Avcı ve Dönmez 2010).

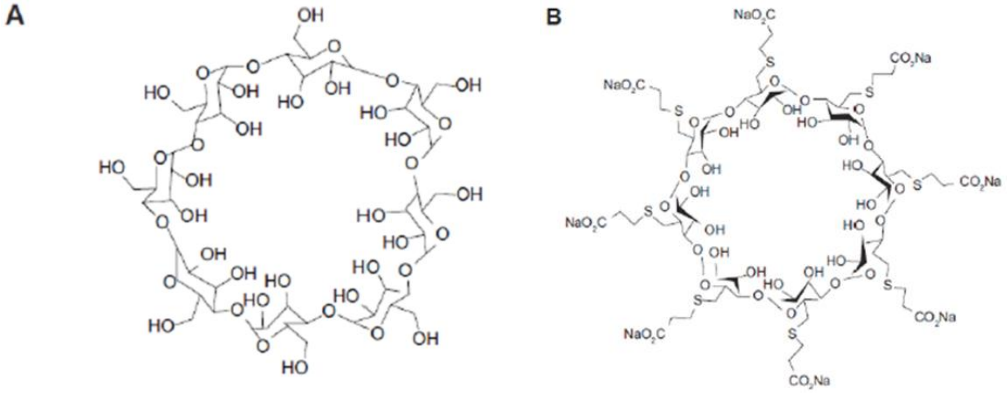


Şekil 2.2 Siklodekstrinlerin 3 boyutlu yapıları (Avcı ve Dönmez 2010)

Siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksi, konuk ve konakçı arasında kovalent bağ olmadan konuk molekülün konakçı molekül kavitesinde tutulmasıdır. İnklüzyon kompleksleri yüksek stabiliteye sahiptir ve ortamdan sadece kristalizasyonla ayrılabilirler. Konuk ve konakçı molekül arasında ki bağlanmanın gücü ve süresi, moleküllerin birbirine uygunluğu ve özgül etkileşimlerine bağlıdır. İnklüzyon komplekslerinin, bileşiklerin suda çözünürlüğünün artırılması, paketli ürünlerde raf ömrünün uzatılması, istenmeyen koku ve tatların gizlenmesi gibi faydaları vardır (Avcı ve Dönmez 2010).

2.3 Sugammadeks

Sugammadeks, 8 tane dairesel olarak yan yana dizilmiş glukoz molekülünden oluşan modifiye γ-siklodekstrindir (Şekil 2.3.). İç çapı 0.75 nm ve dış çapı 0.85 nm'dir. Sugammadeksin etki süresi normalde çok hızlıyken, yaşlı hastalarda yaşlanmaya bağlı olarak bu süre uzar (Carron vd. 2018). Sugammadeks Anton Bom tarafından, rokuronyum ve siklodekstrin ile yaptığı bir çalışmada tesadüfen keşfedilmiştir (Caldwell 2011).



Şekil 2.3 Siklodekstrin: a. modifiye olmamış gamma-siklodekstrin. b. modifiye gamma-siklodekstrinler (sugammadeks) (Et 2015)

Özel olarak tasarlanan bu molekülün streoidleri enkapsüle edebilme özelliği vardır ancak progesteron gibi streoid yapıda ki hormonlarla bir bağlantısı yoktur. Sugammadeks, progesteron ve kortizol seviyesinde bir değişiklik göstermezken, aldesteron ve testesteron seviyesinde artışa neden olabilir. Streoid yapıda olmayan NBMA'lara düşük affinite göstermesinin nedeni olarak plazmada bulunan steroidal hormonların sıkı bir şekilde spesifik protein transporterlere bağlanması gösterilebilir (Ozer vd. 2018). Sugammadeks biyolojik olarak inaktiftir ve plazma proteinlerine bağlanamaz (Bedirli vd. 2018).

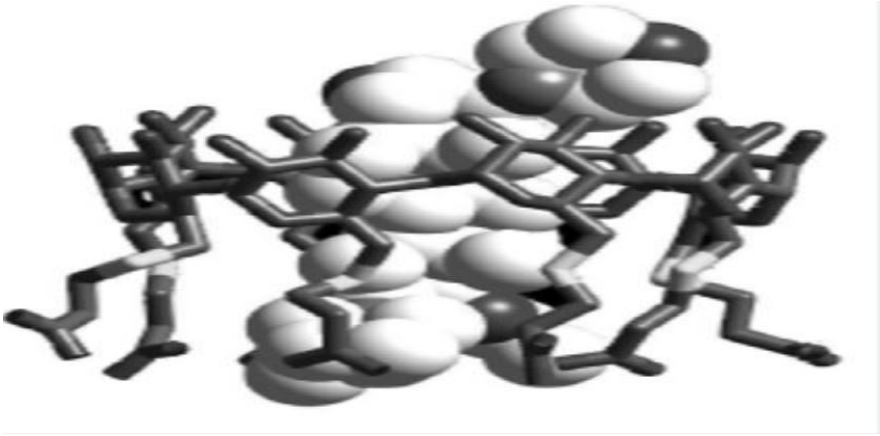
Siklodekstrinler, yaklaşık olarak 50 yıldır kozmetik ve yemek gibi alanlarda kullanılmaktadır (Et 2015). Villier, rokuronyumun siklodekstrinle çözündüğünde etkisini kaybettiğini bulduktan sonra Sugammadeks (Organon 25969) geliştirildi (Welliver 2006).

Elde edilen sonuçlara göre, sugammadeks süksinilkolin ve izokinolin gibi depolarize eden kas gevşeticilerin geri dönüşümü sağlanmazken, başta roküronyum olmak üzere veküronyum, panküronyum gibi depolarize etmeyen kas gevşeticiler başarılı bir şekilde geri döndürülmüştür (Çizelge 2.2). Cisatrakuryum, atrakuryum ve mivakuryuma gibi non depolarizan kas gevşeticilere ise hassasiyeti yoktur (Uzun ve Yüce 2015). Bütün streoid yapıdaki kas gevşeticiler, sugammadeksin 1 mg/kg dozu ile bir dakika içerisinde yaklaşık olarak % 90 oranında geri çevrilebilir (Welliver 2006).

Çizelge 2.2 Sugammadeksin geri çevrimi(Welliver 2006)

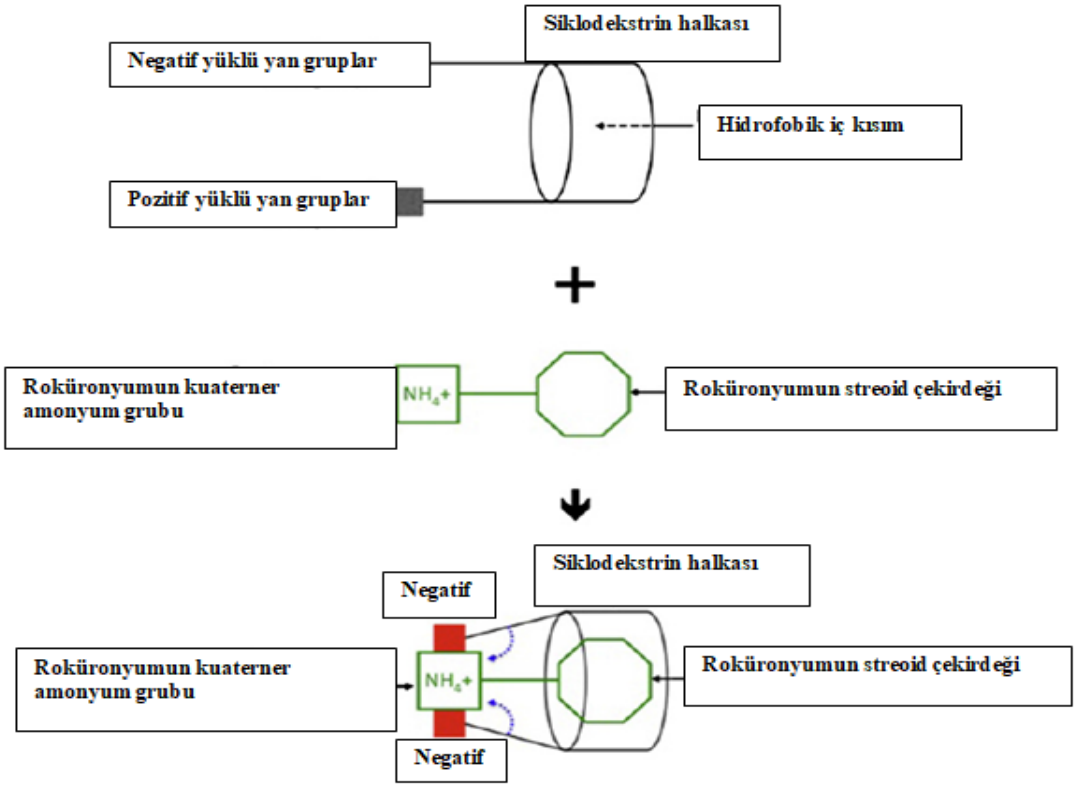
TOF oranı	**Spontan düzelme zamanı**	**Sugammadeks, 1mg/kg, düzelme zamanı**
Roküronyum		
0,5	**7,4**	**0,5**
0,75	**10,2**	**0,9**
0,9	**14,5**	**1,9**
Veküronyum		
0,5	**12,7**	**1,5**
0,75	**17,4**	**2,4**
0,9	**23,1**	**4,4**

2008 yılı ve sonrasında yaklaşık olarak 50 ülkede sugammadeks kullanımı onaylanırken, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından 2015 yılında kabul edilmiştir (Caldwell 2011). Türkiye'de ise 2009'dan beridir kullanılmaktadır (Et 2015, Hirano 2018, Patton 2018). Sugammadeks, rokuyonyum ile 1:1 oranında bağlanır ve rokuronyum'un aktif plazma konsantransyonunu düşererek sıfıra indirir. Sugammadeksin lipofilik iç kısmı, rokuronyum gibi steroid yapıda nukleusa sahip moleküller için uygundur ancak boyut olarak yetersizdir. Bunu, açık kalan negatif yüklü yan grupları ekleyerek yeterli hale getirmişlerdir. Negatif yüklü hidrofilik karboksil grupları, siklodekstrin molekülünün kenarından çıkıntı yaparak, siklodekstrin boşluğunun genişliğini açık tutarlar ve steroidal çekirdek bir kez birleştirildikten sonra, rokuronyumun pozitif yüklü kuaterner amonyum grubuna kilitlenirler. Böylece rokuronyum siklodekstrin'e sıkı sıkıya bağlanmış olur (Şekil 2.4) (Caldwell 2011, Björnsson 2016, Campos 2018, Cappellini 2018).



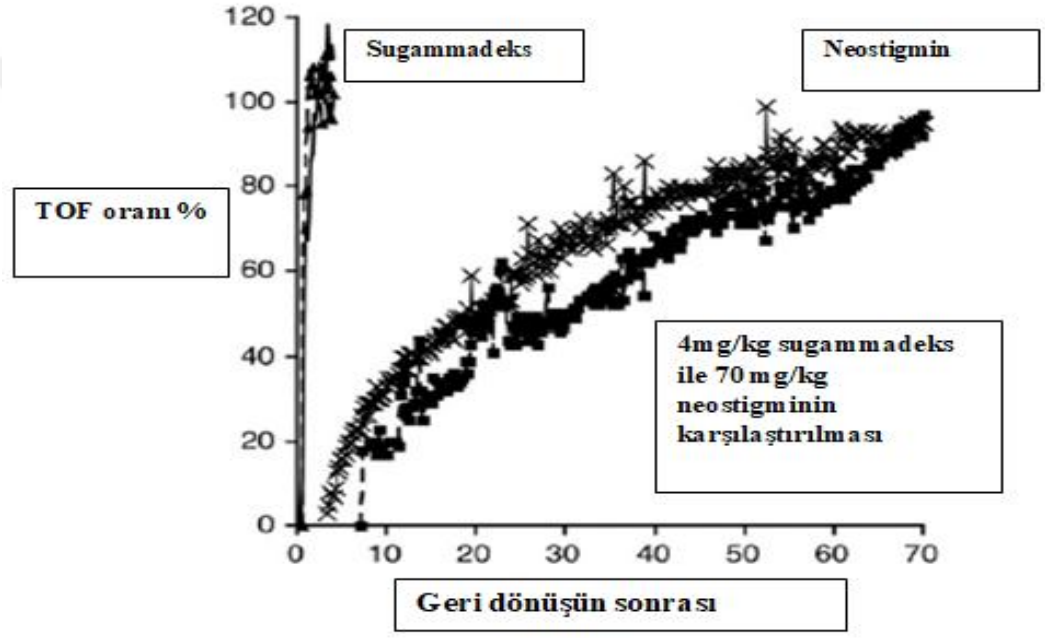
Şekil 2.4 Sugammadeks, modifiye edilmiş bir siklodekstrin ile kaplanmış roküronyum molekülü (Welliver 2006)

Bir rokuronyum molekülü, siklodekstrin boşluğuna girdiğinde, yan kollardaki negatif yük, çıkıntılı ve pozitif yüklü kuaterner amonyum grubuna çekilir ve kilitlenir, böylece rokuronyumun yüksek afinite ile bağlanması sağlanır (Şekil 2.4).



Şekil 2.5 Sugammadeks ve rokuronyum etkileşimi (Caldwell 2011)

Sugammadeks, buhar yoluyla uygulanan anesteziden etkilenmiyor ve kardiyovasküler yan etkilere neden olmuyor. Bunun nedeni, sugammadeksin nöromüsküler bileşke içine yayılması, dolaşımda ki rokuronyumun inaktive olması ve rokronyumun asetilkolin reseptörlerinin kendi alanlarında inaktif hale getirilmesidir (Welliver 2006). Avantajlarının yanı sıra pıhtılaşma bozuklukları ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi yan etkilere neden olabileceği düşünülüyor (Bedirli vd. 2018). Sugammadeks ve neostigmin sadece dolaşımda iki tane pottetanik seğirme olduğu zaman uygulanır (Welliver 2006).



Şekil 2.6 Sugammadeks (4 mg/kg, 3 dakika) ve Neostigmin (70 µg/kg, 60 dakika) uygulamasının karşılaştırılması (Welliver 2006)

Sugammadeks, yaşlı hastalarda, çocuklarda, renal hastalıklarda, miyastenia gravis hastalığında ve şiddetli kardiyak hastalıklarında kullanılabiliyor. Yüksek doz rokuronyum (1.2mg/kg) etkileri bile 16mg/kg sugammadeks ile dakikalar içinde geri çevrilebiliyor. Sugammadeksin keşfi öncesinde böyle hızlı bir geri çevirim süksinilkolinle bile mümkün değildi. Sezeryan olacak kadınlar için eskiden süksinilkolin kullanılıyorken, artık 0.6 mg/kg rokuronyum için 2 mg/kg sugammadeks kullanılıyor. Yapılan çalışmalarda, bir kişide 3.2 mg/kg dozluk sugammadekse karşı

oluşan alerji ve plasebo dışında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (Caldwell 2011).

Toremifen, fusidik asit veya flukloksasilin ilaçları sugammadeksin etkisinde değişikliğe neden olabilir. Toremifen, yüksek plazma konsantransyonuna sahip olduğu için, sugammadekse yüksek bağlanma göstererek nöromüsküler blokajın geri dönüşüm süresini uzatır. Fusidik asit ve flukloksasilin ise rokuronyum ve vekuronyumun yerini aldığı için, bu ilaç kullanıldığı takdirde 6 saat boyunca sugammadeks uygulaması yapılmamalıdır. Sugammadeks'in 4 mg/kg'lık dozu progesteron düzeyini ve etkinliğini azaltmaktadır. Sağlıklı yetişkin bireylerde yarılanma ömrü 1.8 saattir. Sağlıklı renal fonksiyonlara sahip bireylerde ise klirensi 84-138 mL/dk'dır. Sugammadeks 24 saatte vücuttan çıkmış olur. Atılımın % 96'sı böbreklerle gerçekleştirilirken, %4'u dışkı ve hava yoluyla gerçekleşir. Ciddi renal yetmezliğe sahip kişilerde sugammadeks kullanımı uygun değildir (Welliver 2006).

2.4 Rattus norvegicus

Bilimsel çalışmalarda kemirgenler (Rodentia) sıklıkla tercih edilmektedir. Kemirgenlerin en çok tercih edilen grubu olan Wistar Albino, beyaz tüylü bir sıçan türüdür. *Rattus norvegicus* türünden köken almışlardır ve Rodentia takımının Muridae familyasında yer alırlar. *Rattus rattus* ve *Rattus norvegicus* türlerinden köken alırlar. Kafa yapıları geniştir (Gezer İnce ve Pazvant 2010). Uzun bir burna ve yuvarlak kulaklara sahiptir. Uzun bıyıkları vardır. Görme duyuları güçlü değilken, işitme ve koku duyuları güçlüdür. Gözlerinin kafalarının yan tarafında bulunması, ratlara panoramik bir görüş açısı sağlar. Kesik üst dudakları, uzun dişleri ve sivri ağızları vardır. Uzun kuyrukları denge ve vücut ısısının korunmasını sağlar. Farelerden farklı olarak safra keseleri yoktur. Bu yüzden safra direkt olarak kanallarla bağırsağa geçer. Tükrük bezleri major ve minor tükrük bezleri olarak ikiye ayrılır.

Tıp ve biyoloji alanında yapılan araştırmalarda sıklıkla tercih edilirler (Harkness ve Wagner 1995). Çoğunlukla geceleri aktiftirler. Laboratuvar ortamına çabuk uyum

sağlarlar. Ortalama olarak 21 günde 8-11 adet yavru doğurabilirler. Bakımları kolay ve boyutları küçüktür.



Şekil 2.7 *Rattus norvegicus* (*https://centaba.com/product/wistar-rats-albino/*)

2.5 Karaciğer

Karaciğer vücudun en büyük bezi ve en büyük organıdır. Yaklaşık olarak 1,5 kilogram ağırlığındadır. Diyaframın alt kısmında yer alan abdominal boşlukta bulunur. Sindirim kanalından emilen besinleri işleyerek, daha sonra kullanılmak üzere depolar. Böylece kan ile sindirim sistemi arasında bir geçiş sağlar. Karaciğere kan portal venden (% 70-80%, ince bağırsaklardan emilenler) ve hepatik arterlerle (kompleks lipitler = şilomikronlar lenf damarıyla) sağlanır. Dolaşım sisteminde ise metabolitlerin biriktirilmesi, dönüştürülmesi ve toksit maddelerin etkisizleştirilip elenmesinde (eleme kısmı safrada) görev alır. Ayrıca plazma proteinlerinin (albumin,diğer taşıyıcı proteinler) üretilmesinde önemli rol oynar.

Karaciğer, ince bir bağ doku kapsülü olan Glisson kapsülü ile örtülüdür. Bu ince bağ doku yapısı hilumda kalınlaşır. Hilumda, karaciğere portal ven ve hepatik arter girerken, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar.

Karaciğerin temel elamanı hepatosit yani karaciğer hücresidir. Bunlar birbirleriyle bağlantılı plaklar şeklinde konumlanırlar. İnsanlarda, karaciğer lobülleri birbirleriyle temas halindeyken, hayvanlarda (örneğin domuzlarda), bağ dokusu tabakasıyla birbirlerinden ayrılırlar (Aytekin ve Solakoğlu 2006).



Şekil 2.8 Normal karaciğerin üç boyutlu görüntüsü (Aytekin ve Solakoğlu 2006)

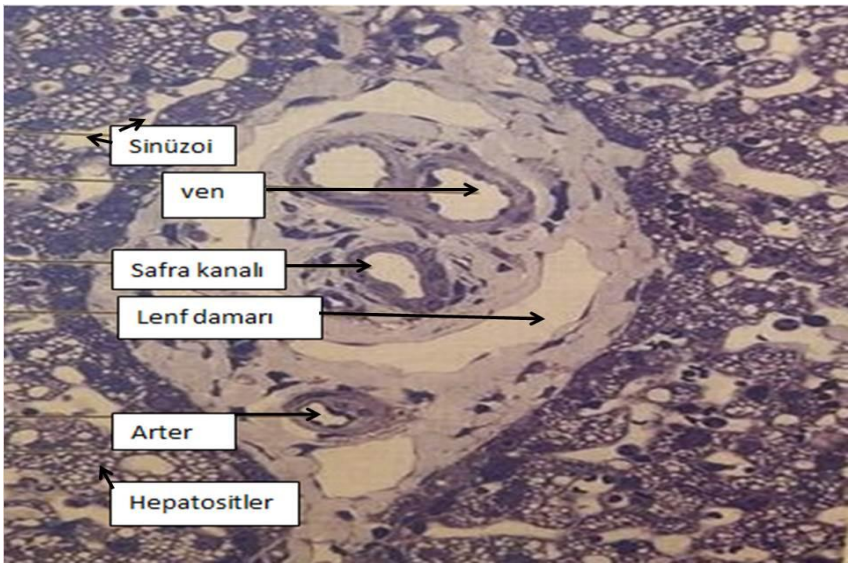
Portal alanlarda ise karaciğer lobüllerin kenar kısmında safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ doku yapısı bulunur. İnsan karaciğer lobülünde 3-6 portal alan bulunur (Şekil 2.9). Portal alan bağ doku içerisinde bulunan 4 bölümden oluşur;

1) Venül (portal venin bir dalı)

2) Arteriyol (hepatik arterin bir dalı)

3) Kanal (safra kanalının bir parçası)

4) Lenfatik damarlar



Şekil 2.9 Karaciğer Portal alanı (Aytekin ve Solakoğlu 2006)

Karaciğer plakları arasındaki boşluklarda karaciğer sinüzoidleri denen kapiller bulunur. Bunlar kesintili endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır ve alt kısmında Disse aralığı (perisinüzoidal aralık) adı verilen bir boşluk vardır.

Sinüzoid lümeniyle karaciğer hücreleri arasında lipoproteinler, albuminler, fibrinojenler gibi makromoleküllerin alışverişi yapılır. Böylece makromoleküller hepatositler tarafından alınıp çözülür. Sinozoidler endotel hücrelerinin yanı sıra Kupffer hücreleri adı verilen makrofajları içerirler. Karaciğer hücrelerinin % 15'ini oluştururlar. Kupffer hücrelerinin görevleri;

-yaşlı eritrositlerin metabolize edilmek,

-hemoglobini sindirmek,

-immunolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak,

-kalın bağırsaktan portal kana geçen bakterileri ortadan kaldırmaktır.

Disse aralığında ito hücreleri adı verilen yağ depolayıcı hücreler vardır. Bunlar A vitamini bakımından zengin lipit çökeltilerdir. İto hücreleri sağlıklı karaciğer

hücrelerinde bulunurlar. Retanoidlerin alınması, depolanması ve salınması, ekstrasellüler matriks proteinlerinin ve proteoglikanların sentezi ve salgılanması, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasında görev alırlar.

Karaciğer, kanı 2 farklı kaynaktan alır; oksijence fakir, besince zengin kanı taşıyan ve % 80'ini oluşturan portal ven ile oksijence zengin kanı sağlayan ve % 20'sini oluşturan hepatik arterden gelir. Kanın akışı, karaciğer lobülünde çevresinden merkezine doğru gerçekleşir. Bu şekilde oksijen, metabolitler, bağırsaklardan emilen toksik olan ve olmayan maddeler aktarılmış olur.

Karaciğerin cerrahi operasyon ile bır kısmının alındığı durumlarda veya karaciğer kaybının yaşandığı durumlarda yenilenme özelliği vardır (Aytekin ve Solakoğlu 2006).

Organizmaların metabolik faaliyetlerinde enzimlerin önemi büyüktür. Oksidatif streste toksik maddelerin etkisiz hale gelmesini sağlayan ve aktivite gösteren Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotranferaz (AST), gamma glutamil tranferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) karaciğere ait enzimleri bulunur ve bu enzimler karaciğer fonksiyonlarının tespit edilmesinde kullanılırlar. ALT ve AST genel olarak hepatoselüler hasara, ALP ve GGT ise safra yolları hasarına işaret etmektedir. Birçok karaciğer hastalığında bu test gruplarında değişim gözlemlenir (Noyan 2012).

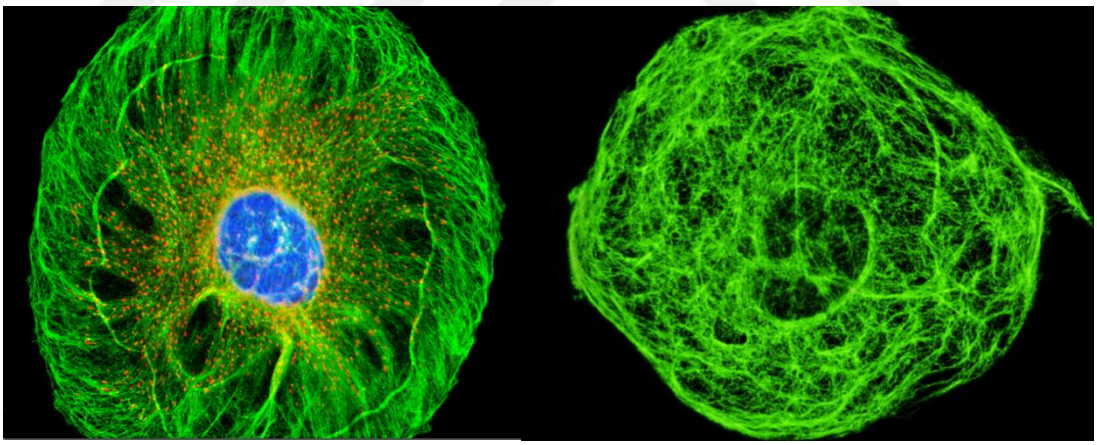
ALT ve AST vücudumuzda yaygın olarak bulunan enzimlerdir. ALT karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kaslarında bulunurken, AST, kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. ALP, karaciğer, kemik, plasenta, böbrek ve ileal mukozada bolca bulunur. ALP artışının yaş artışı ile ilişkisi vardır ve çocuklarda yüksek değerlere sahiptir. GGT ise renal proksimal tubuluslarda, karaciğerde, böbrekte, pankreasta ve ince bağırsaklarda bulunur. ALP'den farklı olarak GGT, Gebelik (plasenta) ve kemiklere bağlı durumlarda artış göstermez. Vücut kitle indeksinin yüksekliği, alkol alımı ve sigara kullanımı GGT düzeyini artırabilir (Sonsuz 2007).

2.6 Aktin filamentleri

Kas hücresinde kasılma aktin ve miyozin proteinlerinin etkileşimiyle gerçekleşir. Aktinler, 5-7 nm çapında ince filament şeklinde bulunur ve ikili sarmal halinde görünen küremsi alt birimler içerir. Aktinlerin farklı tipleri vardır ve tüm hücrelerde bulunurlar.

Mikrofilamentlar, iskelet kasında miyozinlerle kristal bir yapı oluştururlar. Ayrıca plazmalemmanın hemen altında yer alan hücre korteksi denen, endositoz,ekzositoz ve hücre hareketinde görev alan ince yapıyı oluştururlar.

Bazı hücrelerde, sitoplazma içerisinde mikrofilamentler dağınık olarak bulunur. Aktin filamentler, kas hücrelerinde kararlı halde bulunurken, diğer hücrelerde ayrılıp birleşebilirler. Aktin filamentlerin polimerizasyonu, Ca2+ ve siklik AMP düzeylerine bağlıdır (Aytekin ve Solakoğlu 2006).



Şekil 2.10 Floresan mikroskobunda çekilmiş hücre kültürü epitel hücrelerinin aktin iplikleri (www.microscopyu.com/, micro.magnet.fsu.edu)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Deneylerde 24 tanesi deney grubu ve 6 tanesi kontrol grubu olmak üzere, 30 adet erkek *Wistar Albino* sıçanlar (260-350 gram) kullanıldı. Deneylerin öncesinde her biri ayrı kafeslere konularak, 7 gün boyunca karantina altına alındı. Karantina süresince uygun laboratuvar şartları (22±2˚C; 12sa:12sa fotoperiyot, % 60 nispi nem) sağlandı. Deney süresi boyunca hayvanlar katı yemle ad libitum beslendi (Sakai vd. 2004).

3.2 Hayvanlara Sugammadeks Uygulanması

Deney hayvanlarına sugammadeksin 75 mg/kg'lık dozu uygulandı (Palanca vd. 2013). Uygulamadan 1, 6, 12 ve 24 saat sonra eter anestezisi altında sıçanlardan karaciğer örnekleri alındı. Kontrol grubu sıçanlara % 0.9 NaCl 5µl olarak enjekte edildi (Aksu Erdost vd. 2016). Deneyler esnasında hayvanların ölüm-sağ kalım durumları da gözlemlendi.

Sugammadeksin uygulanacağı deney grupları aşağıdaki gibi olacaktır:

Grup 1: Kontrol Grubu % 0.9 NaCl 5µl (n=6)

Grup 2: Sugammadeks (Bridion) (75 mg/kg) uygulandıktan 1 saat sonraki grup (n=6)

Grup 3: Sugammadeks (Bridion) (75 mg/kg) uygulandıktan 6 saat sonraki grup (n=6)

Grup 4: Sugammadeks (Bridion) (75 mg/kg) uygulandıktan12 saat sonraki grup (n=6)

Grup 5: Sugammadeks (Bridion) (75 mg/kg) uygulandıktan 24 saat sonraki grup (n=6)

3.3 Işık Mikroskobu Preparasyonu

Sıçanlardan eter anestezisi altında alınan karaciğer örnekleri aşağıdaki yöntemle incelenmeye hazır hale getirildi:

i. Çıkarılan karaciğer örnekleri distile suyla yıkandı.

ii. Yıkanan örneklerin %10' luk Metanolsüz Formaldehitte (0.1 M Sodyum fosfat tamponunda hazırlanmış) ilk tespiti yapıldı (2 saat, +4 °C'de).

iii Tespit işleminden sonra örnekler fosfat tamponu ile yıkandı.

iv. Fiksasyon işlemlerinden sonra, örnekler çeşitli derecelerdeki alkol serilerinde (% 80'lik, % 90'lık % 96'lık ve % 100'lük) 60'ar dakika bekletilerek dehidre edildi.

v. Örnekler ksilolden (oda sıcaklığıda) 15 dakika bekletildikten sonra parafin bloklarına gömüldü.

vi. Parafin bloklarındaki örneklerden 5µm kalınlığında kesitler alındı.

3.4 Boyama İşlemi

Boyanan kesitler üzerine hematoxylin damlatıldı ve 15 dk bekletildi. Kesitler çeşme suyuyla yıkandı. Kesitler kuruduktan sonra entellan ile kapatıldı. Karaciğerin çeşitli kısımlarına ait kesitler, Olympus marka ışık mikroskobu altında incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.5 Floresan Mikroskobu Preparasyonu

Karaciğerden alınan kesitlerin parafini ksilol ile uzaklaştırıldı ve oda sıcaklığında 25 dakika boyunca % 4 paraformaldehid kullanılarak sabitlendi. Kesitler, on beş dakika 4 %'lük metanolsuz formaldehid ile fikse edildikten sonra, üç kez PBS ile beşer dakika yıkandı. Örnekler tampon çözeltisinde 60 dakika boyunca bekletilmiş ve üzerine seyreltilmiş birincil antikor uygulandı. Sonrasında 4 C'de gece boyunca inkübe edildi.

Her bir örnek 5 dakika boyunca 1x PBS'de üç kez durulandı. Ardından, karanlıkta oda sıcaklığında 1-2 saat boyunca antikor seyreltme tamponunda seyreltilmiş florokrom-konjuge ikincil antikor ile inkübe edildi. Yine her bir örnek 5 dakika boyunca 1x PBS'de üç kez durulandı.

3.6 Spektrofotometrik yöntemler

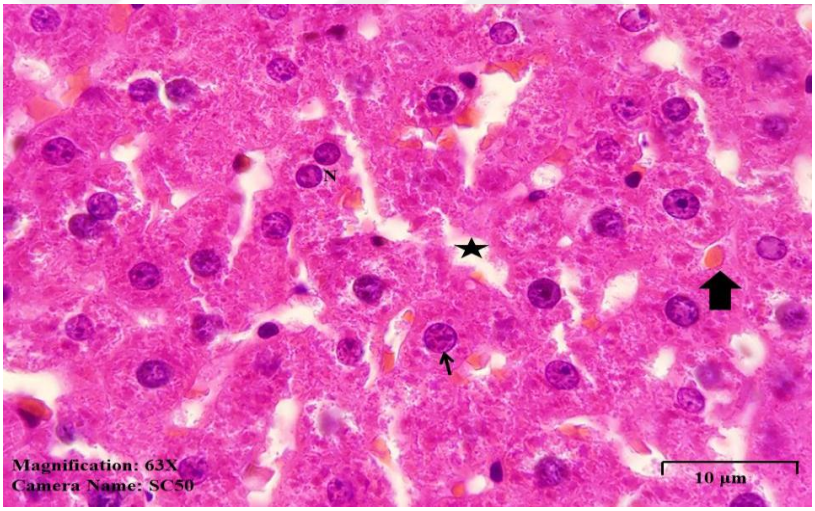
Sıçanlardan alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konarak, 5000 devir/dak santrifüj edildi. Serumları plazmalarından ayrılarak çalışılıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Spektrofotometrik-enzimatik metod kullanılarak, Abbott marka kitlerle enzim değerleri belirlendi. Aspartat amino transferaz (AST) 405 nm, gamma glutamil tranferaz (GGT) 409 nm, alkalen fosfataz (ALP) 415 nm ve alanin amino transferaz (ALT) 340 nm dalga boyunda ölçüldü (Gencer 2015).

4. BULGULAR

Yapılan tez çalışmasında sıçanlara sugammadeks intravenöz yolla verildi. Kontrol grubu ve sugammadeks verilmiş sıçan karaciğer örneklerinden kesitler alındı, Işık Mikroskobunda ve Floresan Mikroskobunda incelendi. Ayrıca spektrofotometrik yöntemlerle karaciğer enzimlerinin seviyesi tespit edildi.

4.1 Işık Mikroskobu Bulguları

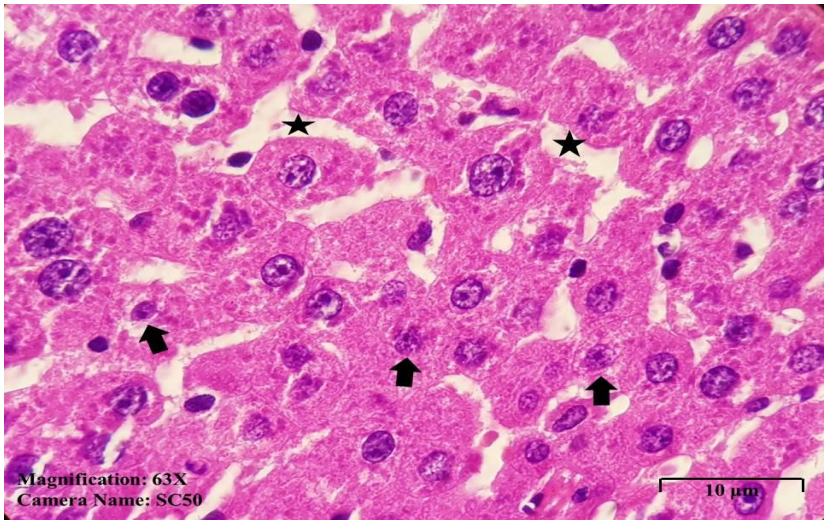
Deneyler sonucunda kontrol grubu sıçanlardan alınan karaciğer örneklerinde hücrelerin normal görünümde olduğu hücreler arasının yeterli bir mesafede olduğu ve çekirdeklerinin hücreye uygun olarak oval olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış kontrol grubu sıçanların karaciğer görüntüsü

Hepatosit (Ok), Eritrosit (Kalın ok), Nukleus (N), Disse aralığı (Yıldız) x1000

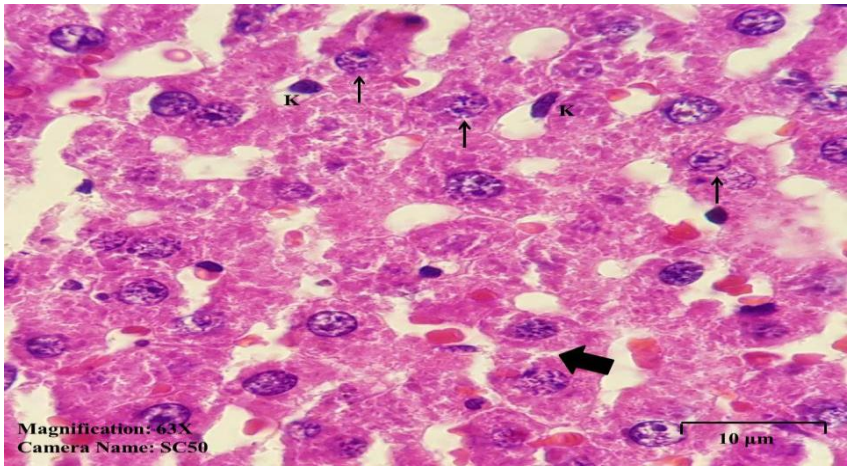
Deneylerde sugammadeks uygulandıktan bir saat sonra karaciğer örneklerinde hücresel yönden herhangi bir hasarın olmadığı gözlendi ancak apaptoza uğramış olduğu düşünülen bazı hücrelere rastlandı. Disse aralıklarının kontrole göre genişlediği tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış sugammadeks uygulandıktan bir saat sonra karaciğer örneği

Apoptotik hücre (Kalın ok), Disse aralığı (Yıldız) x1000

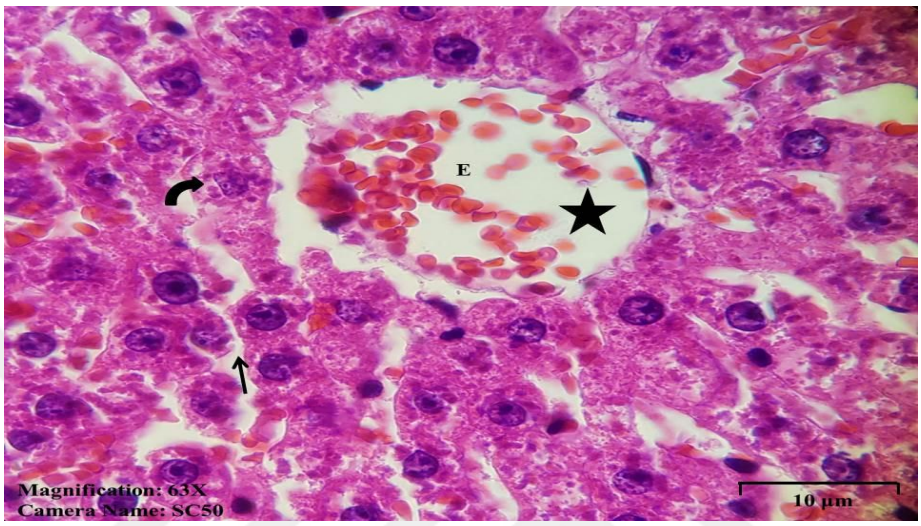
Sugammadeks uygulandıktan altı saat sonra gözlem yapılan karaciğer örneklerinde bağışıklığın belirtisi olarak disse aralığında kupffer hücresinde rastlandı. Ayrıca bazı çekirdeklerin yapısında bozulmalar gözlendi ve yine bazı apoptotik hücreler tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış sugammadeks uygulamasından altı saat sonra karaciğer yapısı

Apoptotik hücre (İnce ok), Anormal yapılı çekirdek (Kalın ok), Kupffer hücresi (K) x1000

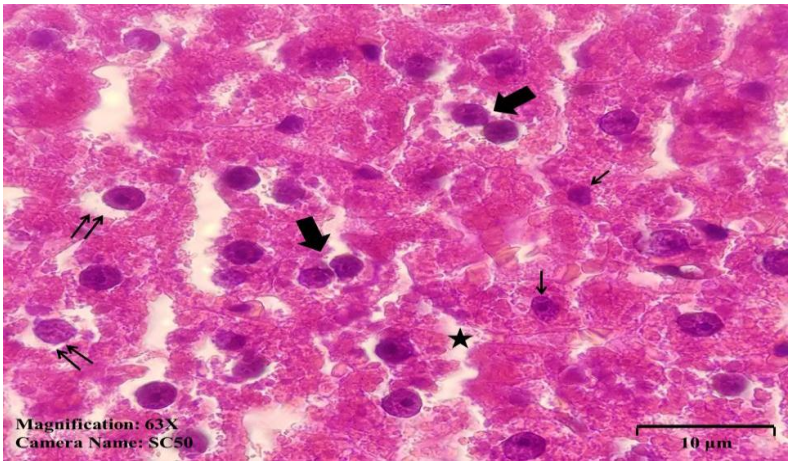
Sugammadeks uygulandıktan on iki saat sonra karaciğer örneklerinde disse aralıklarında bol miktarda eritrosit hücrelerine rastlandı. Ayrıca düzensiz şekile sahip disse aralıklarına ve apoptotik hücrelere rastlandı. Bunlara ilave olarak sentral vende çok sayıda eritrosit gözlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış sugammadeks uygulandıktan on iki saat sonra karaciğer örneği

Eritrositler (Kalın ok), Düzensiz disse aralığı (İnce ok), Apoptotik hücre(Kıvrık uçlu ok), Sentral ven (Yıldız) x1000

Sugammadeks uygulandıktan yirmi dört sonra alınan karaciğer örneklerinde çift çekirdekleri hücreler gözlendi. Kontrol grubuna göre disse aralıklarının düzensiz olduğu ve yine apoptotik hücrelerin bulunduğu gözlendi. Bazı hücrelerin çekirdeklerinin etrafında sitoplazmik hiyalinleşme görüldü (Şekil 4.5).

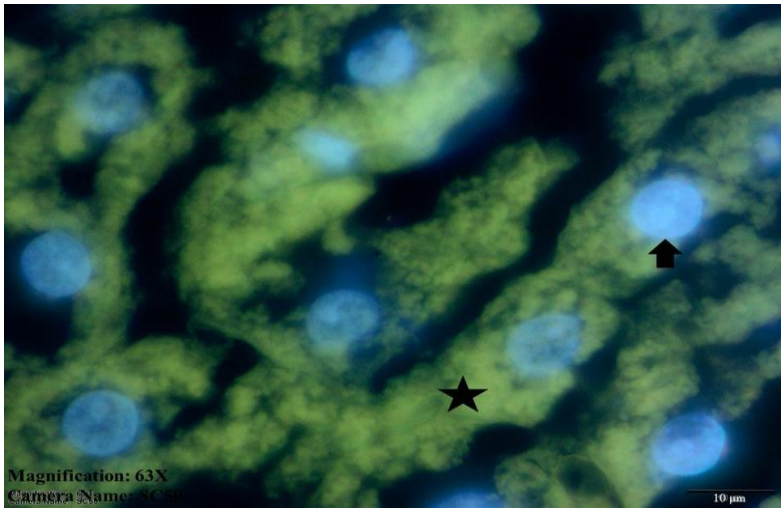


Şekil 4.5 Hematoksilen & Eosin ile boyanmış sugammadeks uygulandıktan yirmi dört sonra karaciğer

Çift çekirdekli hepatositler (Kalın ok), Apoptotik hücre (İnce ok), Düzensiz disse aralığı (Yıldız), Saydam sitoplazma (Çift ok) x1000

4.2 Floresan Mikroskobu Bulguları

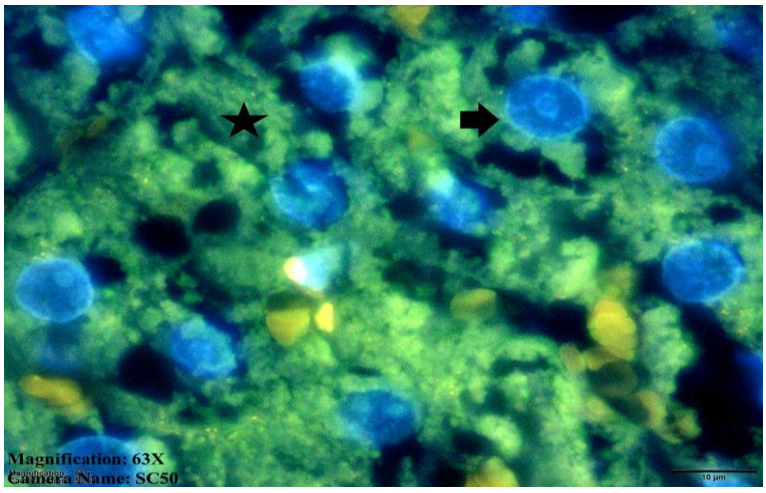
Ameliyat sonrasında anestezi maddelerinin etkilerini ve yan etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan sugammadeksin karaciğer hücrelerine etkisinin hem aktin ipliklerine hem de çekirdek yapısına etkisi floresan mikroskobunda gözlendi. Kontrol grubu karaciğer örneklerinde çekirdeklerin normal yapıdaki hepatositlerde olduğu gibi yuvarlak veya oval şekilde olduğu ve aktin ipliklerinin sitoplazmada homojen dağıldığı gözlendi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Floresan mikroskobunda çekilmiş kontrol grubu sıçanların karaciğeri. Normal yapılı hepatosit çekirdekleri

(Kalın ok), Homojen dağılmış aktin iplikleri (Yıldız) x1000

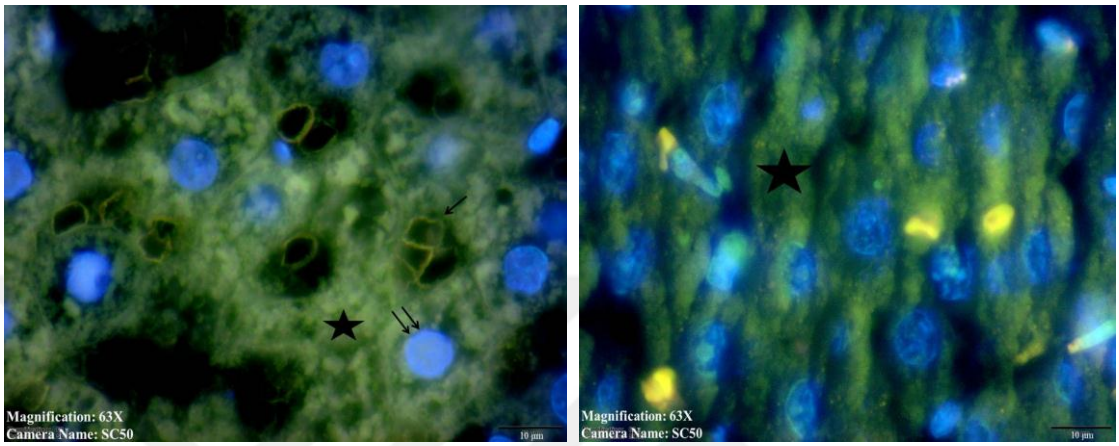
Floresan mikroskobundaki gözlemlerde sugammadeks uygulandıktan bir saat sonra karaciğer örneklerinde kontrol grubuna göre belirgin bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 4.7)



Şekil 4.7 Floresan mikroskobunda çekilmiş sugammadeks uygulandıktan bir saat sonra sıçanların karaciğeri

Normal yapılı içinde çekirdekçiği olan hepatosit çekirdekleri (Kalın ok), Homojen dağılmış aktin iplikleri (Yıldız) x1000

Sugammadeks uygulandıktan altı saat sonra sıçanların karaciğerinde kontrol grubuna göre çekirdeklerin köşeli bir şekilde göründüğü tespit edildi ve eritrositlerin hücre zarının altındaki aktin ipliklerinin çok belirgin olduğu gözlendi (Şekil 4.8.a.). Aktin ipliklerinin hepatositlerin sitoplazmasında düzgün dağıldığı gözlendi (Şekil 4.8.a,b).

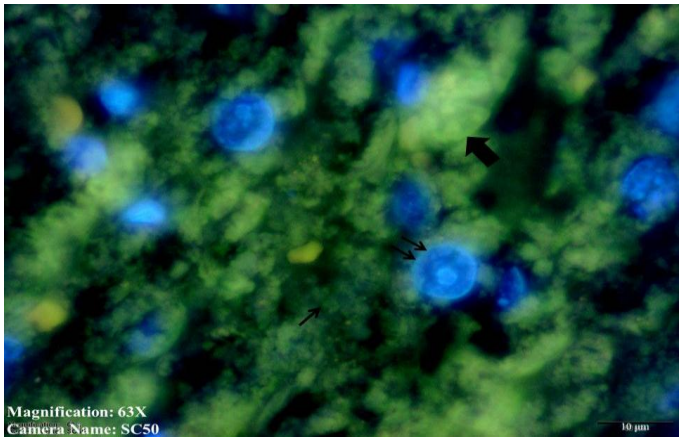


(a) (b)

Şekil 4.8 Floresan mikroskobunda çekilmiş sugammadeks uygulandıktan altı saat sonra sıçan karaciğeri

Sinizoidal alanlardaki eritrositlerin hücre zarının altındaki aktin iplikleri (Ok, şekil a), Köşegen yapılı hepatosit çekirdekleri (Çift ok, şekil a), Homojen dağılmış aktin iplikleri (Yıldız, Şekil. a ,b) x1000

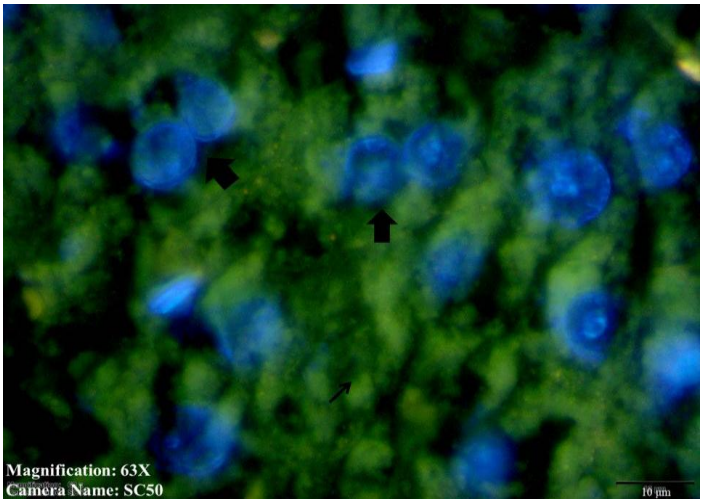
Deneylerde Sugammadeks uygulandıktan on iki saat sonra grubun karaciğer örneklerinde hepatositlerin çekirdeklerinin kontrol grubundaki gibi yuvarlak ve düzgün yapılı olduğu gözlendi. Aktin ipliklerinin ise kontrol grubuna göre homojen olmayıp hücrenin belli yerlerine toplandığı dikkat çekti (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 Floresan mikroskobunda çekilmiş sugammadeks uygulandıktan on iki saat sonra sıçanların karaciğeri

Aktin filamentlerin az bulunduğu bölgeler (İnce ok), Aktin filamentlerin yığınlaştığı bölgeler (Kalın ok), Hepatosit çekirdeği (Çift ok), x1000

Sugammadeks uygulandıktan yirmi dört saat sonra sıçanların karaciğerinde hematoksilin kesitlerinde gözlendiği gibi çift çekirdekli hücreler tespit edildi. Kontrol grubundaki gibi hücrelerin normal şekilli hücrelere sahip olduğu floresan mikroskobunda gözlendi. Aktin ipliklerinin ağırlıklı olarak çekirdek etrafında toplandığı hepatositlerde tespit edildi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10 Floresan mikroskobunda çekilmiş sugammadeks uygulandıktan yirmi dört saat sonra sıçanların karaciğeri

Çekirdek etrafına yığılmış aktin iplikleri (İnce ok), Çift çekirdekli hücreler (Kalın ok) x1000

4.3 Spektrofotometrik Bulgular

Sugammadeksin yan etkisinin karaciğer enzimlerine (ALT,AST,ALP,GGT) etkisi olup olmadığı bu yüksek lisans tez çalışmasında araştırıldı. Yapılan araştırmada belli sürelerde sugammadeksin karaciğer enzimleri üzerinde etkisi kontrol grubuna göre karşılaştırıldı.

Çeşitli sürelerde sugammadeks uygulanmış karaciğer örneklerindeki savunmanın belirteci bir enzim olan alanin aminotransferaz (ALT) enzim seviyesinin yapılan spektrofotometrik ölçümler sonunda kontrol grubunda enzim seviyesinin ortalama 59,5 IU/L olduğu tespit edildi. Kontrol grubuna göre deney gruplarının arasında en yüksek enzim seviyesinin bir saatlik deney grubunda olduğu en düşük enzim seviyesinin ise kontrol grubuna yakın bir değer altı saatlikte tespit edildi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin ALT enziminin ortalama değerleri

Deney grupları	Ortalama ALT seviyeleri (IU/L)
Kontrol Grubu	59,5 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından bir saat sonra	**105,6 IU/L ±2**
Sugammadeks uygulamasından altı saat sonra	**64 IU/L ±2**
Sugammadeks uygulamasından on iki saat sonra	72,3 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından yirmi dört saat sonra	68 IU/L ±2

Kontrol grubu ve sugammadeksli karaciğer örneklerinde çeşitli sürelerde alkalen fosfataz (ALP) enzim seviyeleri spektrofotometre ile ölçüldü. Kontrol grubuna göre en yüksek ALP seviyesinin bir saatlik grupta, en düşük ALP enzim seviyesinin ise altı saatlik grupta ölçüldü (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin ALP enziminin ortalama değerleri

Deney grupları	Ortalama ALP seviyeleri (IU/L)
Kontrol Grubu	127,5 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından bir saat sonra	**222,3 IU/L ±2**
Sugammadeks uygulamasından altı saat sonra	**128,6 IU/L ±2**
Sugammadeks uygulamasından on iki saat sonra	187 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından yirmi dört saat sonra	187 IU/L ±2

Kontrol grubu ve sugammadeksli karaciğer örneklerinde çeşitli sürelerde aspartat aminotranferaz (AST) enzim seviyeleri spektrofotometre ile ölçüldü. Kontrol grubuna göre en yüksek AST seviyesinin bir saatlik grupta, en düşük AST enzim seviyesinin ise yirmi dört saatlik grupta ölçüldü (Çizelge 4.3).

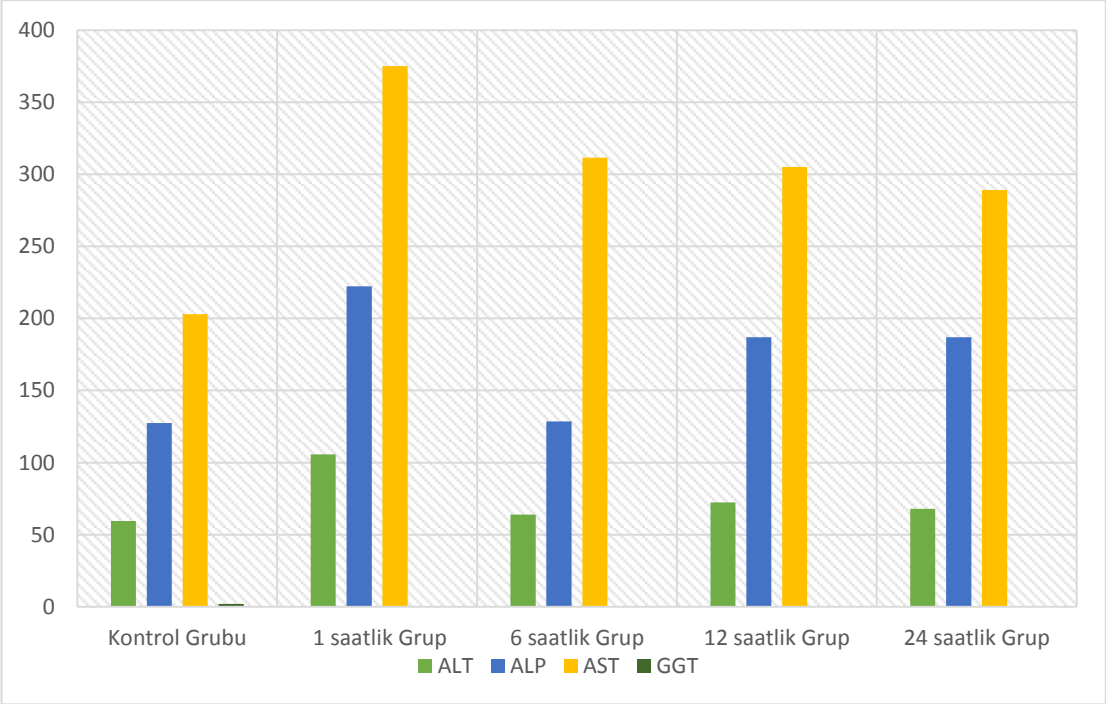
Çizelge 4.3 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin AST enziminin ortalama değerleri

Deney grupları	Ortalama AST seviyeleri (IU/L)
Kontrol Grubu	203 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından bir saat sonra	**375 IU/L ±2**
Sugammadeks uygulamasından altı saat sonra	311,6 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından on iki saat sonra	305 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından yirmi dört saat sonra	**289 IU/L ±2**

Kontrol grubu ve sugammadeksli karaciğer örneklerinde çeşitli sürelerde gamma glutamil tranferaz (GGT) enzim seviyeleri spektrofotometre ile ölçüldü. Kontrol grubuna göre bütün deney sürelerindeki GGT değerinin düştüğü ölçüldü (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Sugammadeks uygulanmış deney gruplarındaki sıçan karaciğerlerinin GGT enziminin ortalama değerleri

Deney grupları	Ortalama GGT seviyeleri (IU/L)
Kontrol Grubu	1,9 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından bir saat sonra	0 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından altı saat sonra	0 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından on iki saat sonra	0,526 IU/L ±2
Sugammadeks uygulamasından yirmi dört saat sonra	0,46 IU/L ±2



Şekil 4.11 Kontrol grupları ve muameleli grupların karaciğer enzim profili

Yapılan bu tez çalışmasında elde edilen veriler genel olarak dikkate alındığında hematoksilinli boyamada en etkili sürenin on iki saatte olduğu ve hücre yapılarının bazı deformasyonlar gözlendi. Floresan mikroskobunda yapılan incelemeye göre ise karaciğer dokusunda on ikinci saatte sentral venlerde ve sinizoidlerde eritrosit yoğunluğu ve aktin ipliklerinin çekirdek çevrelerinde bozularak yığınlaştığı gözlendi. Ölçülen enzim seviyelerinde safra yolunda bulunan GGT enzim seviyesinin kontrol grubuna göre düştüğü tespit edildi. Genel olarak bir saatlik uygulamanın süresinde sugammadekse bağlı olarak arttığı tespit edildi. Genel değerlendirme yapılacak olursa sugammadeksin hücrelerin yapısına çok etki etmediği ancak aktin filamentlerinin on ikinci saatte bozulduğu, enzimlerden ise GGT'nin kontrol grubuna göre düştüğü ortaya çıkarıldı.

5.TARTIŞMA

Siklodekstrin grubunda olan sugammadeks, kas gevşeticilerin etkisini geriye döndüren tıbbi bir ilaçtır. Sugammadeksle ilgili bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu sugammadeksin anestezi hastalarında alerjik etkisi, kas gevşeticilere karşı tedavi edici ve koruyucu etkisi araştırılmıştır (Payne ve Kam 2004, Hallgren ve Pejler 2006, Okayama ve Kawakami 2006, Sorgenfrei 2006, Sparr vd. 2007, Staals vd. 2008, Peters vd. 2010, Jones ve Turkstra 2010, Menendez-Ozcoidi vd. 2011, Clarke vd. 2012, Carron vd. 2016, Hristovska vd. 2017). Sugammadeksin histolojik ve biyokimyasal etkisi ile araştırmalara az sayıda rastlanmıştır. Tez çalışmasında sugammadeksin karaciğer yapısı ve fonksiyonu üzerinde etkisi ilk defa detaylı olarak araştırılmıştır. Ancak Tomak ve arkadaşları (2012), sugammadeks ve roküronyumun sıçan karaciğerine etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmada roküronyumun alerjiyi artırmasının belirteci olarak mast hücrelerinin sayısını artırdığı ve karaciğerde dejenerasyona sebep olduğunu rapor etmişlerdir. Deneylerde kullandıkları sugammadeksin ise roküronyuma karşı karaciğeri iyileştirdiği, alerjiyi azalttığını öne sürmüşlerdir. Tez çalışmasında sugammadeksin karaciğerde yapısal yönden on ikinci saatte sinizoidal ile sentral alanlarda eritrosit sayısını artırması açısından ve floresan boyamada tespit edildiği gibi aktin ipliklerinin hepatositlerde aktin ipliklerinin yığılmasına sebep olması açısından negatif yönde etkili olduğu ortaya konuldu.

Kip vd. (2015) yılında streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda sugammadeksin düşük ve yüksek dozlarının böbrek yapısına etkisini araştırmışlardır. Diyabetik ratlarda yüksek sugammadeks dozunun 96 mg/kg böbreklerde hasara sebep olduğu, düşük dozun ise diyabetik hastalarda faydalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Yüksek dozdaki böbrek hasarında, tübüler genişleme ve tübüler hücre dejenerasyonun yanısıra, Bowman aralığının genişlediği ve bu bowman aralığında lenfositlerin arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca yüksek doz sugammadeksin yağ dejenerasyonunun belirteci olan Malondialdehit (MDA) seviyesini artırdığını belirtmişlerdir. Tez çalışmasında sugammadeksin 75 mg/kg'lık dozunun karaciğer hücrelerinde on ikinci saatte aktinlerin yapısında bozunmaya sebep olduğu, çekirdeklerinin köşeli bir şekile dönüştüğü ve eritrositlerin sinizoidal alanlarda arttığı gözlendi. Sugammadeksin etkisiyle GGT enzim

seviyesinin düşmesi ilk bir saate ALT, ALP, AST enzim seviyelerinin artması açısından ve hücre hasarı yönünden elde edilen bu veriler, (Kip vd. 2015) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Kiraz vd. (2016), tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel sugammadeks enjeksiyonunun arterlerde hasar verici etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Araştırmada tavşanlarda doku kaybı ve hasarına neden olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda da sugammadeksin hücreler üzerinde çekirdek morfolojisinde bozulma ve aktin ipliklerinin yığın oluşturması (on ikinci saatte) benzerlik göstermektedir.

Bir başka yüksek sugammadeks dozu (96 mg/kg) çalışmasında, sugammadeks'in sıçan böbreklerinde glomerüler vakuolizasyon, boru şekilli dilatasyon, vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi ile lenfosit infiltrasyonu ve artan tübüler hücre parçalanması gibi ağır hasarlara sebep olduğu tespit edilmiştir (Bostan vd. 2011). Yukarıda bahsettiğimiz histolojik karaciğer bulgularımızla hücresel açıdan bu çalışma benzerlik göstermektedir.

Sugammadeksin hastalarda böbrekler üzerinde koruyucu etkisi (Staals vd. 2008) araştırılmıştır. Böbrek iyileşmesi yönünden onarıcı etkisi olduğu belirtilmiştir. Oysa ki bizim çalışmamızda on iki saat sugammadeks uygulanmış sıçan grubunun karaciğer histolojisini hasar verici yönde etkilemiştir.

Roküronyum, sugammadeks ve bunların kombinasyonlarının sıçan kalp kası, diyafram ve iskelet kası hücreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırıcılar, kalp ve diyafram kas dokularında roküronyum ve yüksek dozda sugammadeks biriktiğini belirtmişlerdir ayrıca diyafram ve miyokard hücrelerinde yoğun ödem ve dejenerasyon oduğunu gözlemişlerdir. Roküronyum-sugammadeks kompleksinin uzun süre dolaşımda kaldığını belirtmişlerdir. Bu kompleksin iskelet kası miyopatisi, vakuolizasyon, piknotik nükleer kümelerin oluşumu, kas liflerinin zayıflaması ve hipertrofi gibi bozukluklara da neden olduğu tespit etmişlerdir (Kalkan vd. 2012). Bu çalışmada olduğu gibi yapılan tez çalışmasında da hepatositlerde çekirdek şeklinin değişmesi ve aktin ipliklerinin

bozulması şeklindeki bulgular sugammadeksin hücrelerin yapısında bozulmalara sebep olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında kullanılan sugammadeksin insanında dahil olduğu memeliler üzerinde hepatoksik etkiye sahip olduğu ve bazı enzim parametrelerinde değişikliğe neden olduğu tespit edildi. Bu nedenle, anestezide sugammadeksin dozunun iyi ayarlanması ve dikkatli kullanılması önerilebilir. Yapılan çalışmanın, sugammadeksle ilgili histolojik çalışmalara kaynak olacağı ve bilim dünyasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Aitkenhead, A.R., Rowbotham, D.J. and Smith, G. 2001.Textbook of Anaesthesia, 4th Ed., Churchill Livingstone, p:223-235.

Aksu-Erdost, H., Ocmen, E., Duru, S., Aydın, B. and Gokmen, A.N. 2016. Effects of ıntracerebroventricular sugammadex administration on central nervous system in rats.Brain Disord Ther, 5:206.

Anonymous. 2018. Website: https://www.microscopyu.com/gallery-images/rat-kangaroo-cell-intermediate-filaments-with-fluorescein, Erişim Tarihi: 15.05.2018

Anonymous.2004.Website:https://micro.magnet.fsu.edu/primer/techniques/fluorescence/gallery/cells/mdok/mdokcellsexlarge8.html, Erişim Tarihi: 15.05.2018

Avcı, A. ve Dönmez, S. 2010. Siklodekstrinler ve gıda endüstrisinde kullanımları. GIDA, 35 (4): 305-312.

Aytekin, Y. ve Solakoğlu, S. 2006. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, s. 46-48, 332-344, istanbul.

Bedirli, N., Işık, B., Bashiri, M., Pampal, K. and Kurtipek, Ö. 2018. Clinically suspected anaphylaxis induced by sugammadex in a patient with Weaver syndrome undergoing restrictive mammoplasty surgery. Medicine, 97:3(e9661).

Björnsson, E.S. 2016. Hepatotoxicity by drugs: the most common ımplicated agents. Int. J. Mol. Sci., 17, 224.

Boer, H. D. de., Egmond, J.V., Pol, F.V. de., Bom, A. and Booij, L.H.D.J. 2006. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. British Journal of Anaesthesia, 96 (2): 201–6.

Bom, A., Bradley, M., Cameron, K., Clark, J. K., Egmond, J.V., Feilden, H., MacLean, E.J., Muir, A.W., Palin, R., Rees, D.C. and Zhang, M.Q. 2002. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. Angew. Chem. Int. Ed., 41, No. 2.

Bostan, H., Kalkan, Y., Tomak, Y., Tumkaya, L., Altuner, D., Yılmaz, A., Erdivanli, B. and Bedir, R. 2011. Reversal of rocuronium-ınduced neuromuscular block with sugammadex and resulting histopathological effects in rat kidneys.Renal Failure, 33(10):1019–1024.

Caldwell, J.E. 2011. Sugammadex: Past, Present, and Future. Advances in Anesthesia 29: 19-37.

Campos, J.H. 2018. Prediction of postoperative mechanical ventilation after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a myth or reality. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 32: 331-333.

Cappellini, L., Picciafuochi, F., Ostento, D., Danti, G., De Gaudio, A.R. and Adembri, C. 2018. Recovery of muscle function after deep neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography and adductor of pollicis acceleromyography with comparison of neostigmine vs. sugammadex as reversal drugs: study protocol for a randomized controlled trial. BioMed Central, 19:135.

Carron, M., Zarantonello, F., Tellaroli, P. and Ori, C. 2016. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Anesth.;35:1-12.

Carron, M., Bertoncello, F. and Lepparіello, G. 2018. Profile of sugammadex for reversal of neuromuscular blockade in the elderly: current perspectives. Clinical İnterventions Aging, 13-24.

Clarke, R.C., Sadleir, P.H.M. and Platt, P.R. 2012. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. Anaesthesia; 67: 266–73.

Et, T. 2015. Derleme Sugammadeks. Kocatepe Tıp Dergisi, 16:273-278.

Et, T., Topal, A., Erol, A., Tavlan, A., Kılıçaslan, A. and Tuncer-Uzun, S. 2015. The effects of sugammadex on progesterone levels in pregnant rats. Balkan Med. J., 32:203-7.

Gencer, Y.G., Çınar, A. ve Comba, B. 2015. Stresin Ratlarda Bazı Karaciğer Enzimleri (AST,ALT,ALP) Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.,10(1):21-26.

Gezer-İnce, N. ve Pazvant, G. 2010. Ratlarda (Wistar Albino) Mandibula'nın Morfometrisi. J. Fac. Vet. Med. Istanbul Üniv. 36 (1), 51-56.

Hallgren, J. and Pejler, G. 2006. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. Federation of European Biochemical Societies Journal; 273: 1871–95.

Harkness, J.E., V. Turner, P., VandeWoude, S. and Colette L.2010. Wheler harkness and wagner's biology and medicine of rabbits and rodents. Wiley-Blackwell; 5th edition (19 Jan. 2010).

Hirano, A., Takada, T., Senda, M., Takahashi, H. and Suzuki, T. 2018. Anesthesia for patients with PTRF mutations: a case report. JA Clinical Reports, 4:11.

Hristovska, AM., Duch, P., Allingstrup, M. and Afshari, A. 2017. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database Syst Rev. 14;8.

Jones, P.M. and Turkstra, T.P. 2010. Mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis by sugammadex: the great unknown. Anaesthesia; 65: 89–90.

Kalkan, Y., Tumkaya, L., Bostan, H., Tomak, Y. and Yılmaz, A. 2012. Effects of sugammadex on immunoreactivity of calcineurin in rat testes cells after neuromuscular block: a pilot study. J Mol Hist,43: 235–241.

Kalkan, Y., Tumkaya, L., Bostan, H.,Tomak, Y., Altuner, D., Yilmaz, A., Erdivanli, B., Bedir, R., Yalcin, A. and Turan, A. 2015. Effect of sugammadex on rocuronium induced changes in pancreatic mast cells. Toxicology and Industrial Health, Vol. 31(8) 738–746.

Kalkan, Y., Bostan, H., Tumkaya, L., Tomak, Y., Bostan, M., Yilmaz, A., Turut, H., Temiz, A., Yalçin, A. and Turan, A. 2012. The effect of rocuronium, sugammadex, and their combination on cardiac muscle and diaphragmatic skeletal muscle cells. J Anesth, 26:870–877.

Kiraz, H.A., Toman, H., Erbas, M., Yuyucu-Karabulut, Y., Simsek, T., Hanci, V. and Uzun, M. 2016. Investigation of histopathological effects after intra-arterial sugammadex injection in an experimental animal model. Bratisl Med J; 117 (5) 295 – 298.

Kip, G., Turgut, H.C.,Alkan, M.,Aydin, M.E., Erbatur, M.E., Kiraz, H.A., Kartal, S., Boyunaga, H.,Comu, F.M., Erdem, O., Arslan, M. and Unal, Y. 2015. The effects of low and high doses of sugammadex on kidney tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. Bratisl Med J 2015; 116 (12), 746 – 750.

Köksal, E., Üstün, Y.B., Kaya, C., Şahin, A.R. ve Şahinoğlu, A.H. 2015. Elektrokonvülzif tedavide rokuronyum-sugammadeks ve süksinilkolinin derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Anatolian Journal of Psychiatry, 16:198-204.

Menéndez-Ozcoidi, L., Ortiz-Gómez, J.R., Olaguibel-Ribero, J.M. and Salvador-Bravo M.J. 2011. Allergy to low dose sugammadex. Anaesthesia; 66: 217–9.

Miller, R.D. 1994. Anesthesia, 4th ed., Churchill Livingstone, P: 417-488 ve 731-54.

Miller, R.D. 2007. Suggammadex: An opportunity to change the practice in anesthesiology?.Anesth Analg; 104:477-478.

Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J. and Larsson, C.P. 2002. Clinical Anesthesiology, 3rd ed.,McGraw-Hill, P:178-206.

Noyan, A. 2012. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. Palme Yayıncılık, 654, Ankara.

Okayama, Y. and Kawakami, T. 2006. Development, migration, and survival of mast cells. Immunologic Research; 34: 97–115.

Ozer, A.B., Bolat, E., Erhan, O.L., Kilinc, M., Demirel, I. and Caglar Toprak, G. 2018. Sugammadex Improves Neuromuscular Function İn Petients Receiving Perioperative Steroids. Nigerian Journal of Clinical Practise. 21:2.

Palanca, J.M., Aguirre-Rueda, D., Granell, M.V., Aldasoro, M., Garcia, A., Iradi, A., Obrador, E., Mauricio, M.D., Vila, J., Gil-Bisquert, A. and Valles, S.L. 2013. Sugammadex, a neuromuscular blockade reversal agent, causes neuronal apoptosis in primary cultures. International Journal of Medical Sciences, 10(10):1278-1285.

Patton, K. and Borshoff, D.C. 2018. Adverse drug reactions. Anaesthesia, 73: 76-84.

Payne, V. and Kam, P.C. 2004. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. Anaesthesia; 59: 695–703.

Peeters, P.A., van den Heuvel, M.W., van Heumen, E. Passier, P.C., Smeets, J.M., van Iersel, T. and Zwiers, A. 2010. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. Clin Drug Investig; 30: 867–874

Sakai, Y., Tanaka, M. and Shirakawa, M. 2004. Lymphocyte changes in peripheral blood, spleen, and liver in DMBA-induced squamous cell carcinoma of mouse cheek skin. Odontology, 92:36-42

Sargın, M., Borazan, H., Sarıtaş, T.B. ve Otelcioğlu, Ş. 2013. Miyastenia gravis ve sugammadeks kullanımı. GKDA Derg., 19(3):136-140.

Schepens, T., Cammu, G., Maes, S., Desmedt, B., Vos, W. and Deseure, K. 2015. Functional respiratory imaging after neostigmine- orsugammadex enhanced recovery from neuromuscularblockade in the anaesthetised rat: a randomisedcontrolled pilot study. BJANE, 747:7 pages.

Sonsuz, A. 2007. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri,Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sempozyum Dizisi, No:58, s. 69-78. İstanbul, Türkiye.

Sorgenfrei, I.F., Norrild, K., Larsen, P.B. Stensballe, J., Ostergaard, D., Prins, M.E. and Viby-Mogensen, J. 2006. Reversal of rocuroniuminduced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex:a dose-fi nding and safety study. Anesthesiology; 104: 667–674.

Sparr, H.J., Vermeyen, K.M., Beaufort, A.M., Rietbergen, H., Proost, J.H., Saldien, V., Velik-Salchner, C. and Wierda, J.M. 2007. Early reversal of profound rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. Anesthesiology; 106: 935–943.

Staals, L.M., Snoeck, M.M., Driessen, J.J., Flockton, E.A., Heeringa, M. and Hunter JM. 2008. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with endstage renal failure or normal renal function. Br J Anaesth; 101: 492–497.

Tomak, Y., Yılmaz, A., Bostan, H., Tümkaya, L., Altuner, D., Kalkan, Y. and Erdivanlı, B. 2012. Effects of sugammadex and rocuronium mast cell number and degranulation in rat liver. Anaesthesia, 67, 1101–1104.

Unterbuchner, C., Fink, H. and Blobner, M. 2010.The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. Anaesthesia, 65, pages 302–305.

Uzun, Ş. ve Yüce, Y. 2015. Sugammadeks: nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde yeni bir yaklaşım. Journal of Anesthesia – JARSS, 23 (1): 4 – 10.

Welliver, M. 2006. New drug sugammadex: a selective relaxant binding agent. AANA Journal, Vol.74, No.5.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burcu ÜNLER

Doğum Yeri : Y.Girne/K.K.T.C

Doğum Tarihi: 10/04/1993

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : 19 Mayıs Türk Maarif Koleji (2011)- Girne K.K.T.C

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2015)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı (Eylül 2015 – Haziran 2018)