



**T.C.**

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUGAMMADEKSİN GEBE RATLARDA  
KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET EMİN KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ HAVVA SAYHAN KAPLAN**

**VAN 2020**

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUGAMMADEKSİN GEBE RATLARDA**  
**KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MEHMET EMİN KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ HAVVA SAYHAN KAPLAN**

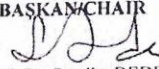
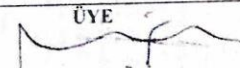
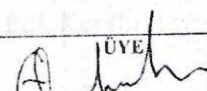


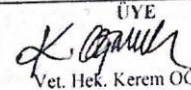
**VAN 2020**

# ONAY

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

## ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Sugamadeksin Gebe Ratlarda Koagülasyon Üzerine Etkisi
Araştırmanın Yürütücüsü	Dr. Öğr. Üyesi Havva SAYHAN KAPLAN
Yardımcı Araştırmacılar	Arş. Gör. Mehmet Emin KESKİN Prof. Dr. Nurçin GÜLŞAH Doç. Dr. Yasemin BAYRAM Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
Kurumu	Tıp Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Siçan 24 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	-
Başvuru Tarihi	21.06.2019

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2019/06</b>	<b>Tarih:27.06.2019</b>
	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Dr. Öğr. Üyesi Havva SAYHAN KAPLAN sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tıpta uzmanlık projesi, gerekece, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE</b> Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi. Oruç YUNUSOĞLU	<b>ÜYE</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN
<b>ÜYE</b> Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT	<b>ÜYE</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE</b> Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

\*Bu form VAN YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

## BEYAN

Bu alışma T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneylei Yerel Etik Kurulu'ndan 27.06.2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

24/02/2020

Dr. Mehmet Emin KESKİN

İmza

## TEŞEKKÜR

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, tecrübesini, bilgisini ve el becerisini bizimle paylaşan, tezimi hazırlarken özveriyle hep yanımda olan tez danışmanım Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva SAYHAN KAPLAN'a; eğitim sürecim boyunca çalışkanlığıyla, anlayışıyla ve insanlığıyla bize örnek olan, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, Klinik ve Eğitim Sorumlusu Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Nureddin YÜZKAT'a; bizimle olduğu süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, üstün bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Nurçin GÜLHAŞ'a; her konuda her zaman desteğini yanımda hissettiğim Sayın Hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP'a, Dr. Öğr. Üyesi Hilmi DEMİRKIRAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Arzu Esen TEKELİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Hacı Yusuf GÜNEŞ'e ; tezimin istatistik kısmında her an bana yardımcı olan ve istatistiği bana sevdiren Sayın Hocam Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e; en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.*

*YYÜ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin birbirinden değerli, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım, gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, kardeşlerime, meslektaşlarıma; tüm anestezi tekniker ve teknisyen arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca hep yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan ve her zaman en büyük destekçim olan sevgili eşim Fatma Zehra KESKİN'e, canım oğlum Muhammed Musab'a, kıymetli ve fedakar anneme ve muhterem babama teşekkür eder ve minnetlerimi sunarım.*

Dr. Mehmet Emin KESKİN

VAN, 2020

## İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Sugammadeks.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Farmakodinamik Özellikleri.....	3
2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	5
2.1.3. Klinik Kullanımı ve Avantajları.....	6
2.1.4. İlaç Etkileşimleri.....	8
2.1.5. Yan Etkiler.....	8
<b>2.2. Ratlarda Üreme.....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Üretim.....	9
2.2.2. Çiftleşme ve Reprodüktif Davranış.....	9
2.2.3. Gebelik ve Gebeliğin Saptanması.....	10
2.2.4. Doğum.....	11
<b>2.3. Hemostaz ve Koagülasyon Testleri.....</b>	<b>12</b>
2.3.1. Hemostaz.....	12
2.3.2. Klinik Yaklaşım.....	14
2.3.2. Koagülasyon Testleri.....	15
<b>2.4. Gebelikte Hemostaz.....</b>	<b>17</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi.....	19
3.2. Ratların Gebe Kalması ve Gebeliklerinin Tespiti.....	19

3.3. Kullanılan Yöntemler.....	19
3.4. Ratların Kan Örneklerinin Çalışılması.....	21
3.5. Ötenazi.....	23
3.6. İstatiksel Değerlendirme.....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>34</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>35</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>41</b>



## TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Ratların ağırlıkları [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 2.** Ratların PT süreleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 3.** Ratların aPTT süreleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 4.** Ratların INR oranları [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 5.** Ratların fibrinojen düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 6.** Ratların F II düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 7.** Ratların F V düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 8.** Ratların F VII düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 9.** Ratların F VIII düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 10.** Ratların F IX düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]
- Tablo 11.** Ratların F X düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** A;  $\alpha$  (alfa)-siklodekstrin B;  $\beta$  (beta)-siklodekstrin C;  $\gamma$  (gama)-siklodekstrin

**Şekil 2.** Siklodekstrin Üç Boyutlu Yapısı

**Şekil 3.** Modifiye  $\gamma$  (gama)-siklodekstrin (Sugammadeks)

**Şekil 4.** Rokuronyum-Sugammadeks Kompleksi

**Şekil 5.** Hemostatik Sistem

**Şekil 6.** Primer Hemostaz

**Şekil 7.** Sekonder Hemostaz

**Şekil 8.** Koagülasyon yolağı ve Koagülasyon Testleri

**Şekil 9.** Uzamış PT/aPTT Durumunda İzlenecek Yol



## RESİMLER DİZİNİ

**Resim 1.** Ratların numaralandırılması

**Resim 2.** Ratlardan intrakardiyak kan alınması ve yavru sayılarının tespiti

**Resim 3.** Tüplerin numaralandırılması



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CLcr</b>	: Kreatinin Klirensi
<b>TOF</b>	: Train of Four
<b>PTC</b>	: Post Tetanik Sayım
<b>kHz</b>	: Kilohertz
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>vWF</b>	: Von Willebrand Faktör
<b>TF</b>	: Doku Faktörü
<b>F</b>	: Faktör
<b>PT</b>	: Protrombin Zamanı
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>DİK</b>	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
<b>FDP</b>	: Fibrin Yıkım Ürünleri
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Trombaksan A <sub>2</sub>
<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>İ.P.</b>	: İntraperitoneal
<b>SN</b>	: Saniye
<b>DRVVT</b>	: Dilute Russell's Viper Venom Time
<b>INTEM</b>	: İntrensek tromboelastometri
<b>CT</b>	: Pıhtılaşma zamanı
<b>TEG</b>	: Tromboelastogram
<b>ROTEM</b>	: Rotasyonel tromboelastometri

## ÖZET

### Giriş ve Amaç

Sugammadexsin, bazı çalışmalarda koagülasyon parametrelerini etkilediği bildirilmiştir. Ancak gebelerde sugammadexsin, koagülasyon üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır. Sugammadexsin gebelere uygulanmasında tedbirli olunması belirtildiği için bu çalışmada sugammadexsin uygulamasının gebe ratlarda rutin koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Etik kurul onayı alındıktan sonra, ağırlıkları 230-380 g. arasında değişen 12 si 19-20. gebelik gününde olan toplam 24 adet dişi Winstar albino cinsi rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu (grup K, n=6), sugammadexsin grubu (grup S, n=6), gebe grubu (grup G, n=6) ve gebe sugammadexsin grubu (grup GS, n=6) olarak belirlendi. Tüm gruplara 50 mg/kg ketamin, 10 mg/kg ksilazin intraperitoneal olarak uygulandı. Grup K ve G'ye 1 ml/kg SF uygulandı. Grup S ve GS'ye 16 mg/kg dozunda sugammadexsin uygulandı. Tüm ratlarda SF ve sugammadexsin uygulamasından 30 dakika sonra kan numunleri alındı. Alınan kan numunelerinden elde edilen plazmada PT(INR), aPTT, fibrinojen, Faktör II, V, VII, VIII, IX, X çalışıldı. İşlem sonrası hayvanlar servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi. Çalışılan değerler, gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### Bulgular

Gebe grubunda (grup G ve grup GS), gebe olmayan gruba (grup K ve grup S) göre ratların ağırlık ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. PT süresi ortalamaları ve INR oranı ortalamaları gebe grubunda (grup G ve grup GS). gebe olmayan gruba (grup K ve grup S) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışılan diğer parametrelerin tümünde sugammadexsin ve SF uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

## **Sonuç**

Sugammadex uygulamasının gebe ratlarda rutin koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX) üzerine etkisinin olmadığı kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Sugammadex, Gebelik, Rat, Koagülasyon Testleri, Koagülasyon Faktörleri



## ABSTRACT

### Introduction

Sugammadex has been reported to affect coagulation parameters in some studies. However, the effects of sugammadex on coagulation in pregnant women have not been adequately studied. As it is defined to be cautious in the administration of sugammadex to pregnant women, this study was aimed to investigate the effect of sugammadex administration on routine coagulation tests and coagulation factors (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX) in pregnant rats.

### Materials and Methods

After the approval of the ethics committee (2019/06), a total of 24 female Wistar albino rats, 12 of which were between 19<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> days of gestation, weighing 230-380 g, were randomly divided into 4 groups. Groups are determined as control group (group K, n=6), sugammadex group (group S, n=6), pregnant group (group G, n=6) and pregnant sugammadex group (group GS, n=6). 50 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine were applied intraperitoneally to all groups. 1 ml/kg SF was applied to groups K and G. Sugammadex was administered to groups S and GS at a dose of 16 mg/kg. Blood samples were taken 30 minutes after SF and sugammadex administration in all rats. PT(INR), aPTT, fibrinogen, Factor II, V, VII, VIII, IX, X were studied in plasma obtained from blood samples. After the procedure, the animals were sacrificed by cervical dislocation technique. The studied values were compared statistically between the groups.

### Results

The mean weight of the rats in the pregnant group (group G and group GS) was found statistically significantly higher than non-pregnant groups (group K and group S). The mean PT and INR in the pregnant groups (group G and group GS) was found statistically significantly lower than non-pregnant groups (group K and group S). There was not determined statistically significant difference between the sugammadex and SF applied groups in all of the parameters we studied.

### **Conclusions**

We believe that sugammadex administration has not effect on routine coagulation tests and coagulation factors (FII, FV, FVIII, FVIII, FIX, FX) in pregnant rats.

**Keywords:** Sugammadex, Pregnancy, Rats, Blood Coagulation Tests, Blood Coagulation Factors



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kas gevşemesi, genel anestezinin bir parçası olup, kas gevşemesini sağlamak için depolarizan veya nondepolarizan kas gevşeticiler kullanılabilir. Depolarizan kas gevşeticilerden yaygın olarak kullanılan süksinilkolinin, etkisi çok hızlı başlasa da plazma potasyum düzeylerinde artış, göz içi basıncında artış gibi istenmeyen yan etkileri vardır (1). Nondepolarizan kas gevşeticilerin kullanımı daha güvenli olmakla birlikte, hızlı etki başlangıcı için yüksek dozların kullanımı gerekmektedir. Günümüzde rokuronyum yüksek dozlarda hızlı seri indüksiyon için en fazla tercih edilen ajandır (2).

Ancak tüm nondepolarizan kas gevşeticilerde, operasyon sonunda kas gevşeticilerin antagonizması gereklidir. Antagonizasyonda bir kolinesteraz inhibitörü kullanılabilirse de bradikardi, bronkospazm gibi istenmeyen yan etkileri önlemek için parasempatolitik bir ajanla kombine kullanım gerekmektedir (3).

Son yıllarda, klinik kullanıma giren sugammadexin ise muskarinik yan etkilerinin olmaması, ek bir ajanla kombinasyon gerektirmemesi, yüzeysel ve derin her seviyedeki bloğu bekleme süresi gerektirmeksizin geri döndürmesi gibi klinik kullanım avantajları mevcuttur (4). Bununla birlikte sugammadexin bazı çalışmalarda koagülasyon parametrelerini uzattığı bildirilmiştir (4-6).

Koagülasyonu bozuk olan obstretrik vakalarda özellikle sezaryenlerde genel anestezi ilk tercih olup rokuronyum ile hızlı seri indüksiyon sonrası sugammadexin ile antagonizasyon anestezi uygulamalarının temel parçasıdır (7,8). Ancak gebelerde sugammadexin koagülasyon üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır.

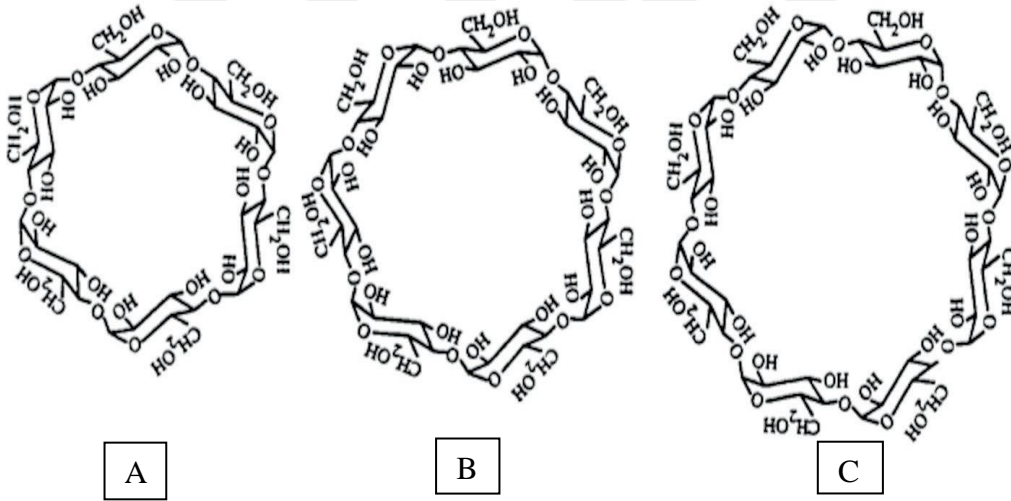
Sugammadexin gebelere uygulanmasında tedbirli olunması belirtildiği için bu çalışmada sugammadexin uygulamasının gebe ratlarda rutin koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



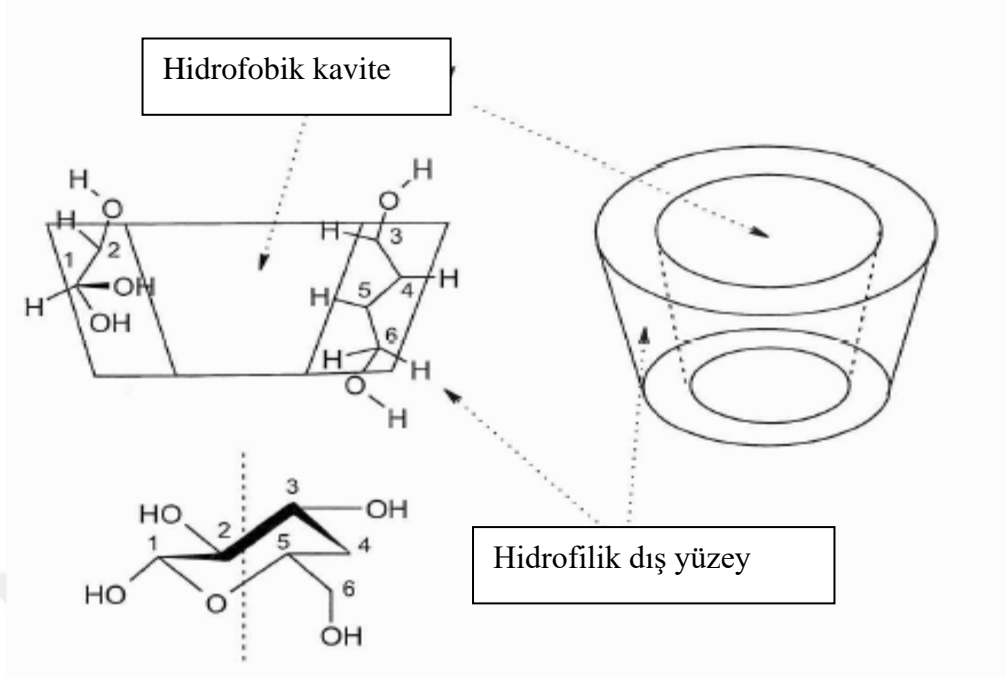
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sugammadeks

Siklodekstrinler, nişastanın siklodekstrin glikozil transferaz enzimi ile tepkimesi sonucu oluşan dairesel polisakkaritler olup, halka sayısına göre adlandırılır;  $\alpha$  (alfa): 6,  $\beta$  (beta): 7,  $\gamma$  (gama): 8 şeker halkası içerir (Şekil 1) (9). Siklodekstrinler 1970 lerde endüstriyel olarak üretilmiştir ve üretimi giderek artmaktadır (10, 11). Bu gelişmelerle birlikte nöromusküler kavşaktan steroid nöromusküler blokerleri (rokuronyum, vekuronyum) çıkarmak için siklodekstrin yapılarına yoğunlaşmıştır (12, 13). Siklodekstrinlerin iç yüzü hidrofobik olup dış yüz hidrofildir (Şekil 2) (10, 14). Sugammadeks, modifiye gamma-siklodekstrin yapıda nöromusküler blok antagonizması sağlayan ilk ajandır ve ülkemizde kullanıma 2009 yılında girmiştir (13).



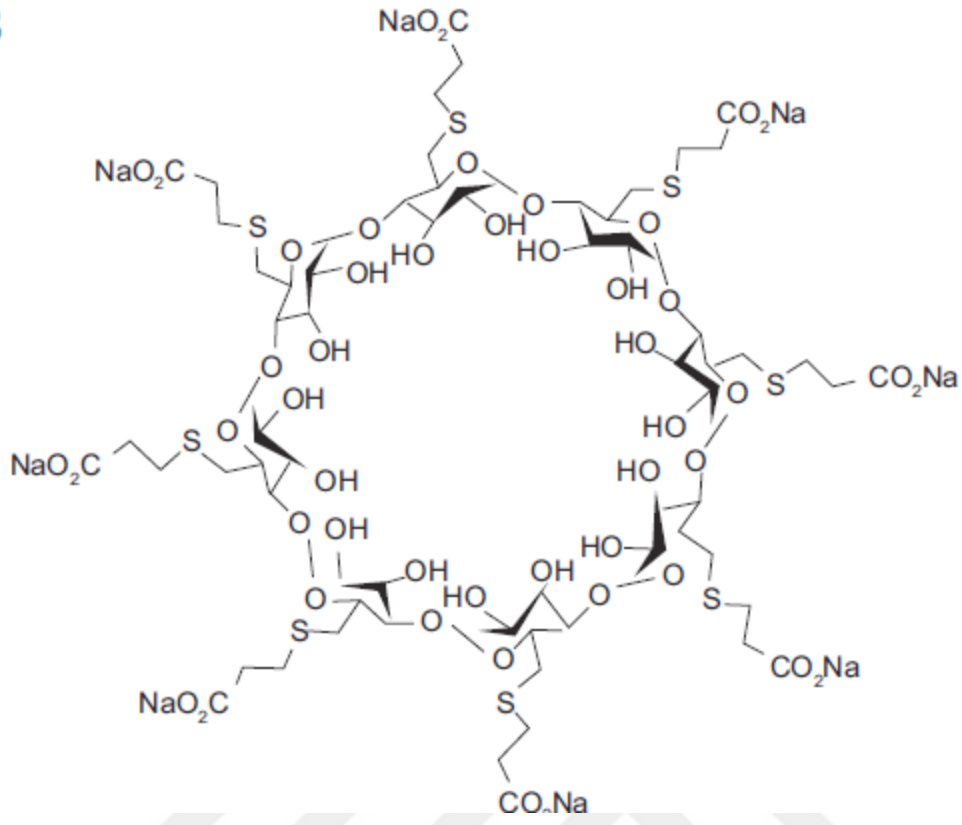
Şekil 1. A;  $\alpha$  (alfa)-siklodekstrin B;  $\beta$  (beta)-siklodekstrin C;  $\gamma$  (gama)-siklodekstrin (József Szejtli 2004)



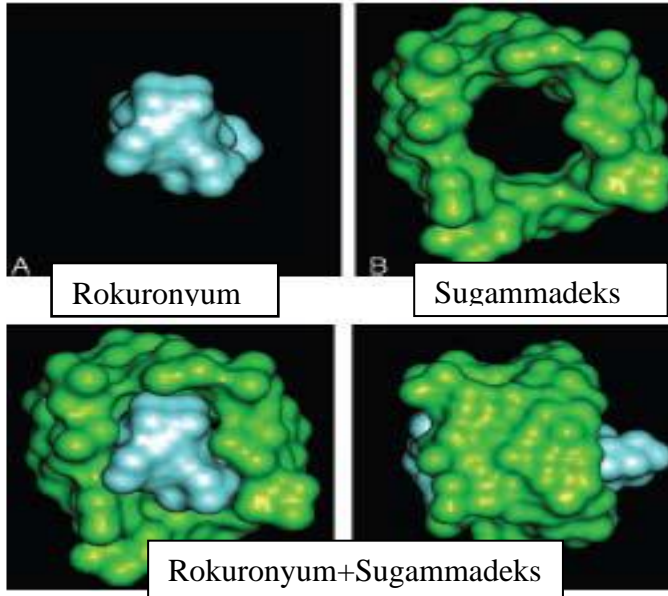
Şekil 2. Siklodekstrin Üç Boyutlu Yapısı (Zhang ve Rees 1999)

### 2.1.1. Farmakodinamik Özellikleri

Sugammadex, sekiz glikoz molekülü içeren modifiye  $\gamma$ -siklodekstrin yapıdadır (Şekil 3) (13). Sugammadex amino steroid yapıdaki nöromusküler blokerleri (rokuronyum vekuronyumu) bağlayacak şekilde dizayn edilmiştir. Sugammadexin yan zinciri rokuronyumu santral kaviteye hapsetmekte, zincir sonu negatif karboksil grupları da rokuronyumun pozitif nitrojen atomları ile elektrostatik bağlanma yapmaktadır (Şekil 4) (13).



Şekil 3. Modifiye  $\gamma$  (gama)-siklodekstrin (Sugammadeks) (Welliver M. 2007)



Şekil 4. Rokuronyum-Sugammadeks Kompleksi (Naguib 2007)

Bu bağlanma sonucunda nöromusküler bileşkedeki rokuryum ve vekuryum miktarı azalmakta, nöromusküler blok antagonizasyonu sağlanmaktadır (4, 15, 16).

### **2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri**

Sugammadeks, 1-16 mg/kg doz uygulamalarında doza bağlı cevapta lineer bir artış göstermektedir (4, 17, 18).

İnsan plazma ve tam kanı ile yapılan in vitro çalışmalarda sugammadeksin veya sugammadeks-rokuryum kompleksinin plazma proteinlerine veya eritrositlere bağlanmadığı gösterilmiştir. Sugammadeks metabolize olmadan elimine olmaktadır (4, 17, 18,19).

Sugammadeksin değişmeden sadece böbrek atılımı olmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan erişkinlerde sugammadeksin etkin yarılanma zamanı 2,5 saat olup plazma klirensi 88 ml/dakikadır. Sugammadeksin uygulanan dozunun % 90'ı 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır. Atılımın % 96'lık kısmı metabolize olmadan üriner yolla, % 0,02 lik bir kısmı ise dışkı ve hava yolu ile olmaktadır (4, 17, 19).

Sugammadeksin atılımı böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre ilk saat benzer değerler göstermesine rağmen böbrek yetmezliği olan hastalarda azalan kreatinin klirensi ile orantılı olarak yarılanma zamanı ve ortalama etki süresi uzamaktadır fakat bu durum hastalarda sugammadeksin etkinliğini değiştirmemektedir (4, 17). Sugammadeksin metabolizma ve atılımı hepatik bir yol izlememektedir (4). Faz 2 ve 3 çalışmalarda sugammadeksin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine klinik yan etkisi belirtilmemiştir (20).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler göstermemektedir. Ancak yine de sugammadeks gebelere uygulanırken tedbirli olunmalıdır (4).

Sugammadeksin anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemekle beraber siklodekstrinlerin absorpsiyonu düşüktür ve tek dozluk uygulaması emziren anneler için çocuklarda herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır (17).

### 2.1.3. Klinik Kullanımı ve Avantajları

İdeal bir kas gevşetici antagonistisi hızlı derlenme sağlamalı, muskarinik etkileri olmamalı, yüzeysel ya da derin bloğu tamamen ortadan kaldıracıdır.

Kas gevşemesi genel anestezinin bir parçası olup anestezi uygulamasında analjezik ve anestezikler gibi ayrı bir konuma sahiptir. Anestezideki gelişmelerle birlikte analjezik ve anestezik ajanlarda olduğu gibi özellikle nondepolarizan kas gevşeticilerle ilgili de ilerleme kaydedilmiştir. Nondepolarizan kas gevşetici ajanların klinik kullanımıyla birlikte bunların etkisini antagonize edecek ajanlara da gereksinim duyulmuştur. Antagonize edici ajanlardan en yaygın olarak kullanılanı kolinesteraz inhibitörleridir. Kolinesteraz inhibitörleriyle nondepolarizan bloğun geri döndürülmesi, kolinerjik reseptörlerde kas gevşeticilerle yarışacak kadar asetilkolin oluşturulmasıyla gerçekleşmektedir. Kolinesteraz inhibitörleriyle asetilkolin artışı hem nikotinik hem muskarinik reseptörlerde etkisini göstermektedir. Nikotinik reseptörler otonomik gangliyonlar ve iskelet kasında bulunurken, muskarinik reseptörler de düz kaslar, tükrük bezleri ve kalpte bulunur. Asetilkolin artışı iskelet kasında nikotinik reseptörler aracılığıyla antagonizmayı gerçekleştirirken, muskarinik reseptörler aracılığıyla da yan etkilere sebep olmaktadır. Bu yan etkiler; bradikardi, bronkospazm, gastrointestinal peristaltizm artışı ve glandüler sekresyon artışıdır (3). Bu yan etkilerin önlenmesi amacıyla antikolinesterazlar ile birlikte genellikle atropin kullanılmaktadır. Atropinin de midriyazis, ciltte kızarıklık, konstipasyon, üriner retansiyon bulantı, kusma, özellikle yaşlılarda konfüzyon veya eksitasyon gibi etkileri mevcuttur (21).

Sugammadeks hızlı derlenme sağlama, muskarinik etkilerinin olmaması, yüzeysel ya da derin her seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldırabilmesi ile kolinesteraz inhibitörlerine göre daha avantajlı ve üstündür.

Sugammadeks, rokuronyum ya da vekuronyum uygulamasından sonra oluşan nöromusküler bloğun geriye döndürülmesi amacıyla kullanılırken; 2-17 yaş arası çocuk ve adolesanlarda yalnızca rokuronyumun antagonizasyonu için önerilir. Sugammadeksin iki yaş altında kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından günümüzde kullanımı kısıtlıdır (4, 18, 22).

Sugammadeks intravenöz yoldan bolus olarak on saniye içinde uygulanmalıdır. Mililitrede 100 mg içermektedir. Çocuklarda uygularken mililitrede 10 mg a kadar serum fizyolojik (SF) ile seyreltilebilir (4).

Rutin geriye döndürmede, train of four (TOF) stimülasyonuna en az iki yanıt alındığında tavsiye edilen doz 2 mg/kg olup, TOF  $\geq$  0,9'a ulaşma süresi ortalama 2 dakika kadardır. Posttetanik sayım (PTC) 1-2'ye ulaşıyorsa tavsiye edilen doz 4 mg/kg olup TOF  $\geq$  0,9'a ulaşma süresi ortalama 3 dakika kadardır. 1,2 mg/kg rokuronyum uygulamasından sonra 3 dakika sonra acil geriye döndürmede tavsiye edilen doz 16 mg/kg olup, TOF  $\geq$  0,9 a ulaşma süresi ortalama 1,5 dakika kadardır (4, 17, 23).

Rokuronyumun özellikle yüksek doz (1,2 mg/kg) kullanımı süksinilkolin ile benzer entübasyon süresi oluşturmaktadır (2, 4).

Rokuronyumun oluşturduğu nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde PTC 1-2 de 4 mg/kg veya TOF'a en az 2 yanıt olduğunda 2 mg/kg sugammadeks uygulamasında ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları normal hastalara göre nöromusküler bloğun iyileşmesi biraz daha uzun sürmüştür (4, 24, 25).

Çocuklar ve adolesanlarda (2–17 yaş), TOF stimülasyonuna en az iki yanıt alındığında rokuronyum kaynaklı bloğun geriye döndürülmesi için 2 mg/kg sugammadeks önerilir (4).

Geriatric popülasyonda ise rokuronyum kaynaklı bloğu takiben TOF stimülasyonuna en az iki yanıt alındığında sugammadeks uygulamasından sonra nöromusküler bloğun geri dönüşünün 75 yaş ve üzerinde 65–74 yaşa göre daha uzun olduğu görülmüştür. Yaşlılarda görülen nöromusküler blok geri dönüş sürelerindeki bu uzunluğa rağmen yetişkinler ile aynı doz uygulaması tavsiye edilmektedir (4).

4 mg/kg'a kadar sugammadeks ile geri döndürme sonrası ilk 30 dakika içerisinde 1,2 mg/kg dozunda rokuronyumun tekrar uygulanması halinde, nöromusküler blokajın başlama süresi 4 dakikaya kadar uzarken, etki süresi 15 dakikaya kadar kısalabilir. Eğer hastada hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği varsa tekrar uygulama için 24 saat beklenmesi önerilmektedir. Sugammadeks 16 mg/kg dozunda kullanılmış ise steroid olmayan bir nondepolarizan nöromusküler blok ajanı kullanılması veya 24 saatlik bekleme süresi tavsiye edilir (4, 18).

Obez hastalarda, sugammadeks dozu gerçek vücut ağırlığına göre uygulanmalıdır (4).

#### **2.1.4. İlaç Etkileşimleri**

Toremifen ve fusidik asidin rokuronyum ve vekuronyum ile yer değiştirme etkileşimleri mevcuttur. Toremifenin afinite sabiti ve plazma konsantrasyonu sugammadekse oranla oldukça yüksek olduğu için, sugammadeks ile meydana gelen kompleksten vekuronyum ya da rokuronyumun yer değiştirmesi meydana gelebilir. Toremifen alan hastalarda TOF'un 0,9'a ulaşma süresi uzayabilmektedir (4). Operasyon öncesi dönemde fusidik asitin intravenöz kullanımı TOF'un 0,9'a ulaşma süresini uzatabilmektedir Postoperatif dönemde fusidik asit kullanımından sonra nöromusküler blokajın geri gelmesi beklenmez; çünkü fusidik asit infüzyonla birkaç saatlik sürede verilir ve kan düzeyleri birkaç günde istenilen düzeye ulaşır (4, 18).

Hormonal kontraseptifler için de yakalama etkileşimi mevcuttur (4). Sugammadeksin 4 mg/kg dozunda kullanımı progesteron düzeyini % 34 azaltmaktadır. Bu azalma kontraseptifin günlük dozunun 12 saat geç alınmasına benzer bir azalmadır. Östrojenler için etkinin daha az olması beklenir. Bu nedenle, sugammadeks uygulanmasının, oral kontraseptif steroidlerin (tek başına progesteron ya da kombine) atlanan bir günlük dozuna eşdeğer olduğu düşünülmelidir. Oral olmayan hormonal kontraseptiflerin kullanılması durumunda hasta, sonraki 7 gün boyunca ilave bir hormonal olmayan kontraseptif yöntem kullanması tavsiye edilmektedir (4).

#### **2.1.5. Yan Etkiler**

Birleştirilmiş faz 1 çalışmalarında sugammadeks uygulanan hastalarda bildirilen istenmeyen olaylar tat duyusunda bozukluk (% 10,1), baş ağrısı (% 6,7), bulantı (% 5,6), ürtiker (% 1,7), kaşıntı (% 1,7), baş dönmesi (% 1,6), kusma (% 1,2) ve abdominal ağrıdır (% 1) (4, 19, 24, 26).

Nöromusküler bloğun monitörizasyonu ile izlenen birleştirilmiş faz I-III çalışmalarında bloğun sugammadeks uygulamasından sonra tekrarlama insidansı,

sugammadeks grubunda % 2 ve plasebo grubunda % 0 bulunmuştur. Bu vakaların aslında tamamı 2 mg/kg'dan az uygulananlar olduğu görülmüştür. Sugammadeksin nöromusküler blokajın derinliğine göre önerilen dozu uygulandığında blokajın tekrarlama insidansı % 0,2 olarak saptanmıştır (4, 17).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, 16 mg/kg uygulama ile % 4,7, 4 mg/kg uygulama ile % 0,7, plasebo ile % 0 bulunmuştur. Aynı çalışmada tat duyumunda bozukluk, bulantı ve sıcak basması için doza bağlı etkiler gözlenmiştir (4, 17).

Vekuronyum sonrası neostigmin-glikoprilat veya sugammadeks uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sırasıyla ağız kuruluğu % 2 ve % 0; nöromusküler blokajın uzaması % 4,4 ve % 0; kalp hızında artış % 2,2 ve % 0 dir (27).

Gönüllülerdeki bir çalışmada 4 mg/kg ve 16 mg/kg sugammadeks aPTT (aktive kısmi tromboplastin zamanı) süresinde sırasıyla %17 ve %22 ve PT (Protrombin zamanı) süresinde sırasıyla %11 ve %22 lik kısa süreli uzamalara neden olmuştur (4).

## **2.2. RATLARDA ÜREME**

### **2.2.1. Üretim**

Deney hayvanları ünitelerinde, rat üretiminde harem yöntemi uygulanmaktadır. Bu amaçla 1 adet erkek rat 2-5 adet dişi rat ile aynı kafese konur ve dişiler gebe kaldığında bireysel olarak ayrı kafese alınırlar. Eğer doğumdan sonra erkek hala anne ve yavrulardan ayrılmamış ise yavruları yiyebilir veya yavruların süttten kesilmesine neden olabilir (28, 29).

### **2.2.2. Çiftleşme**

Lordosis önemli bir çiftleşme davranışı olup östrojen ve progesteron bu refleksin meydana gelmesinde görev almakla birlikte, östrojen tek başına da bu davranışı uyurabilmektedir (30). Erkek ratlarda çiftleşme davranışı ancak testosteron



varlığında meydana gelir. Erkek çiftleşme davranışlarında feromonlar da çok önemlidir. İşitsel uyarım, hem erkek hem de dişide reprodüktif davranışlar açısından etkilidir (31).

Dişi ve erkek çiftleşme esnasında ultrasonik sesler çıkarırlar. Bu ses erkek tarafından östrustaki dişileri fark ettiğinde ve dişi tarafından da erkeğin dikkatini çekme amaçlı olarak çıkartılır (30). Çiftleşme daha çok sabaha karşı meydana gelir (32). Çiftleşme vajinal smearde sperm varlığı, vajinal tıkacın saptanması yada direk olarak çiftleşme davranışının gözlenmesi ile doğrulanabilir. Vajinal tıkaç farede olduğu kadar güvenilir bir yöntem değildir. Çünkü ratlarda vajinal tıkaç uzun süre ortamda bulunmayıp, postkoital 12-24. saatte atılmaktadır. Çiftleşme doğrulamasının tespiti için pratikte en çok kullanılan yöntem koyu renk bir kağıdın çiftleşme kafesinin altına yerleştirilmesi ve vajinal tıkacın atıldığının gösterilmesidir (28, 29, 33, 34, 35).

### **2.2.3. Gebelik ve Gebeliğin Saptanması**

Batın muayenesi ile gebelik 10. günden itibaren saptanabilir, fakat 12. günden itibaren daha etkindir. Abdominal genişleme gebeliğin 13. gününden itibaren görünür hale gelir (33). 14. günde meme bezi gelişimi gözlenebilir. Progesteron değerleri ise gebeliğin 7. ve 13. günlerinde en yüksek düzeye ulaşır.

Gebelik kopulasyondan doğuma kadar ortalama 19-21 gün sürmektedir. Fakat anne önceki doğumdan olan yavrularını emziriyor ise bu süre uzayabilir (28). İmplantasyon gebeliğin 5. gününde meydana gelir (30). Diğer hayvan türlerinden farklı olarak rat embriyosu östrojen üretmez ve maternal östrojen implantasyonu düzenler. Gebeliğin ilk yarısı boyunca, koitus tarafından indüklenen prolaktin dalgaları ile uyarılan overlerden progesteron salgınır (36). Gebeliğin ikinci yarısında plasenta da progesteron üretmeye başlar (37). Overler gebelik boyunca östrojen salgılamaya devam eder. Bunun amacı gebelik korpus luteumunun aktive edilmesi ve devamlılığının sağlanmasıdır (36, 37).

Serum LH değerlerinde gebeliğin 11. gününde diğer günlere göre önemli düzeyde artışlar meydana gelmekte ve plasental Luteotrop hormonların da gelişimi

16. günde gerçeklemede ve gebelik korpus luteumunun büyüklüğünde bu dönemde artma olmaktadır (38, 39).

Rat plasentası diskoidal ve hemokorialdir (40). Plaseenta, plasental laktojenler olarak bilinen polipeptidleri salgılar ve bu polipeptidler meme bezi gelişimini ve korpus luteumları stimule ederler (41).

#### **2.2.4. Doğum**

Dişi ratlarda yuva yapma davranışı doğumdan yaklaşık 2-3 gün önce başlar ve laktasyon boyunca sürer (28, 42). Dişi gebeliğin son döneminde yavruları için pamuk, kağıt mendil, talaş ve kırılmış kağıttan yuva yapar. Özellikle yavruların içine gömülebildiği malzemeleri tercih eder. Bu sayede anne yavrularını emzirirken çevresel strese maruz kalmaz. Oda sıcaklığının uygunluğuna dikkat edilmelidir. Yavruların üşümesi, ortamda bulunan yüksek sesler ya da yavruların ele alınması annenin yavruları reddetmesine veya öldürmesine neden olabilir (29, 33, 35, 43).

Simfizis pubisin gevşemesi gebeliğin 17. gününde başlar. Korpus luteum tarafından gebeliğin ikinci yarısında üretilen relaksin hormonu servikal esneme ve simfizis pubisin gevşemesinden sorumludur (43).

Bir nöroendokrin refleks olan Ferguson refleksinde serviksin fetus kaynaklı gerilimi bir seri nöroendokrin cevabı stimule eder ve bu durum oksitosin üretimine neden olur.

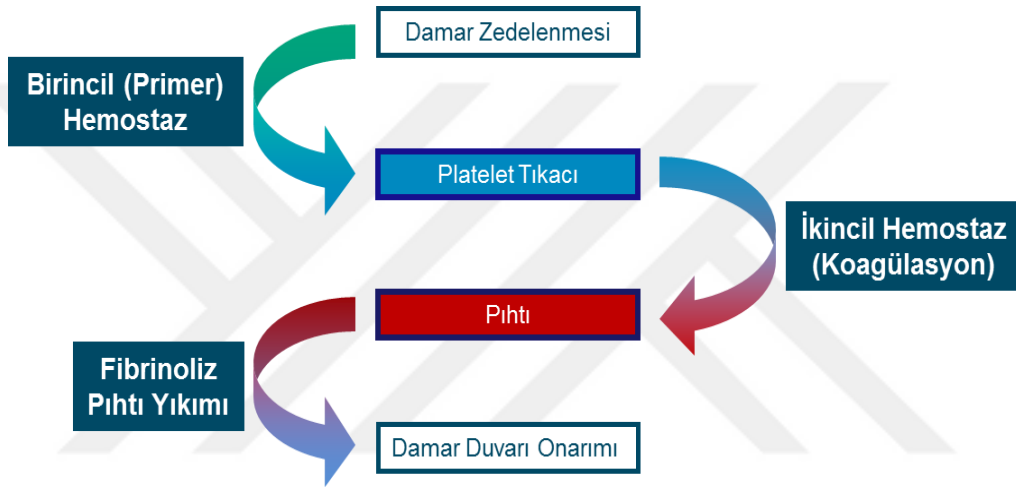
İlk yavrunun doğumundan 1,5-4 saat önce belirgin bir vaginal akıntı görülür (28). Doğum başlangıcı esnasında anne rat değişen aralıklarla kafes içerisinde dolanır ve bu esnada vücudunu uzatır (esneme hareketi). Sonunda arka bacakları ekstansiyon pozisyonunda abdomeni üzerine uzanır.

Doğum esnasında anne yarım çömelmiş vaziyette durur. Tüm doğum süreci yavru sayısına bağlı olarak değişmekle birlikte 55 dakika ile 4 saat (ortalama 1,5 saat) arası sürer (35). Yavru doğduktan sonra, anne plasentayı doğum kanalından çeker ve yer (44). Anne, plasentayı yedikten sonra yavruyu yalayarak amniyotik örtüyü kaldırır. Tüm yavrular doğmadan emzirme gerçekleşmez. Yavru sayısını etkileyen faktörler arasında sürü, soy ve anne yaşı sayılabilir. En çok yavru genellikle ikinci doğumda elde edilir (45).

## 2.3. Hemostaz ve Koagülasyon Testleri

### 2.3.1. Hemostaz

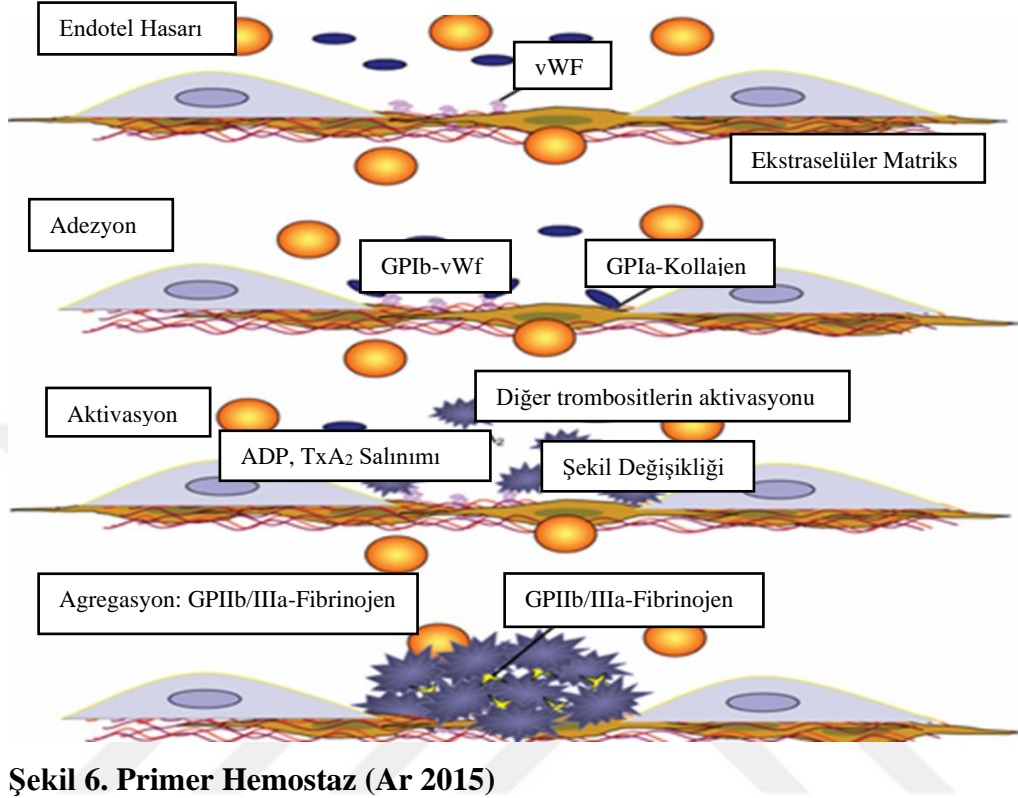
Koagülasyon testlerinin doğru yorumlanması için hemostatik sistemin işleyişi bilinmelidir. Normalde trombositler ve koagülasyon faktörleri kan intravasküler alanda dolaşırken inaktif durumdayken, vasküler hasar olduğunda primer ve sekonder hemostatik sistem aktive olur (Şekil 5) (46).



Şekil 5. Hemostatik Sistem (Tokra 2017)

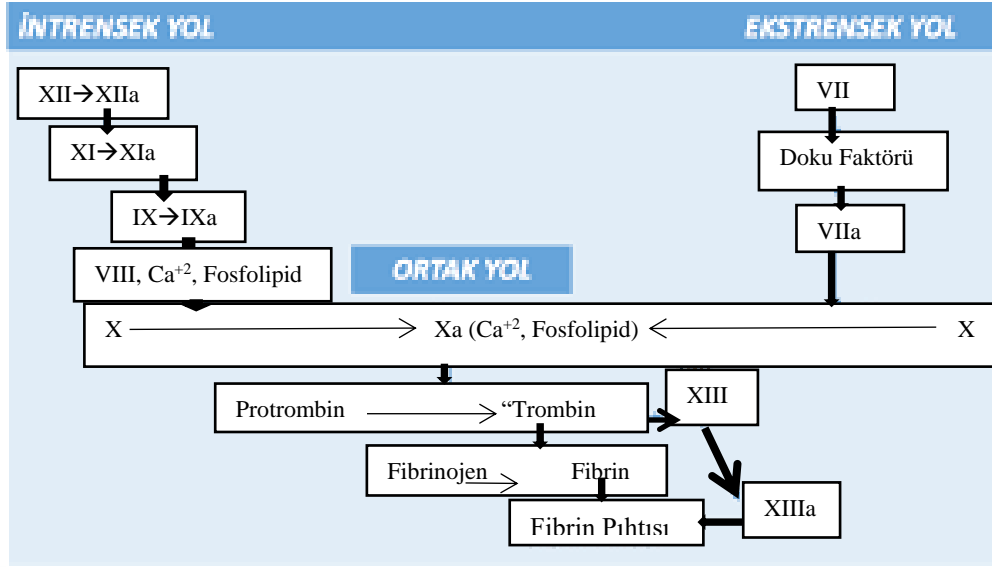
Primer hemostaz; vazospazm, trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonundan oluşur. Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek; yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan subendotelyal bölgedeki kollajene direk olarak glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığıyla veya glikoprotein Ib-IX reseptörü ile endoteldeki von Willebrand faktör (vWF)'e bağlanarak yapışırlar. Devamında trombositler granül içeriklerini salgılayarak diğer trombositlerin aktif hale gelmesini sağlar. Aktive olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaç oluştururlar (Şekil 6). Hasarın az olduğu durumlarda oluşan primer hemostatik tıkaç kanamayı durdurmakta yeterli olur. Primer hemostaz sonucu

oluşan tıkaçın kanamayı durduramadığı durumlarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olduğu sekonder hemostaz başlar (46, 47).



**Şekil 6. Primer Hemostaz (Ar 2015)**

Sekonder hemostazda ise doku faktörü açığa çıkar ve koagülasyon yolağını aktifler, böylece hemostatik fibrin tıkaçı oluşur. Damar yaralanmasını takiben, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor-TF), FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüştürülür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FXI, ve FXIII'in aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur (Şekil 7) (46, 47).



**Şekil 7. Sekonder Hemostaz (Koçak 2010)**

Ancak bu iki ayrı sistemin kanda bir bütün olarak fonksiyon gösterdiği bilinmelidir. Örneğin, fibrin oluşumu için fibrinojeni parçalayan anahtar enzim olan trombin aynı zamanda güçlü bir trombosit agrege edici ajandır. Yine trombosit aktivasyonu agregasyonu sağlarken, bazı koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu için de anyonik membran fosfolipidlerini açığa çıkarır. Her bir bölümün veya her ikisinin birden anormallikleri kanama bozukluğuna neden olabilir (46. 47).

### 2.3.2. Klinik Yaklaşım

Kanama bozukluğunun incelemesi için farklı noktalar göz önünde bulundurulmalıdır;

Klinik olarak şüphelenilen kanama bozukluğunun araştırılması, öykü ile başlar. Öykü kazanılmış veya doğumsal bir bozukluğa yönlendirebilir. Eğer kanama öyküsü veya aile öyküsü belirleyici ise spesifik testler yapılmalıdır ve sadece tarama testleri ile yeterli olmayabilir.

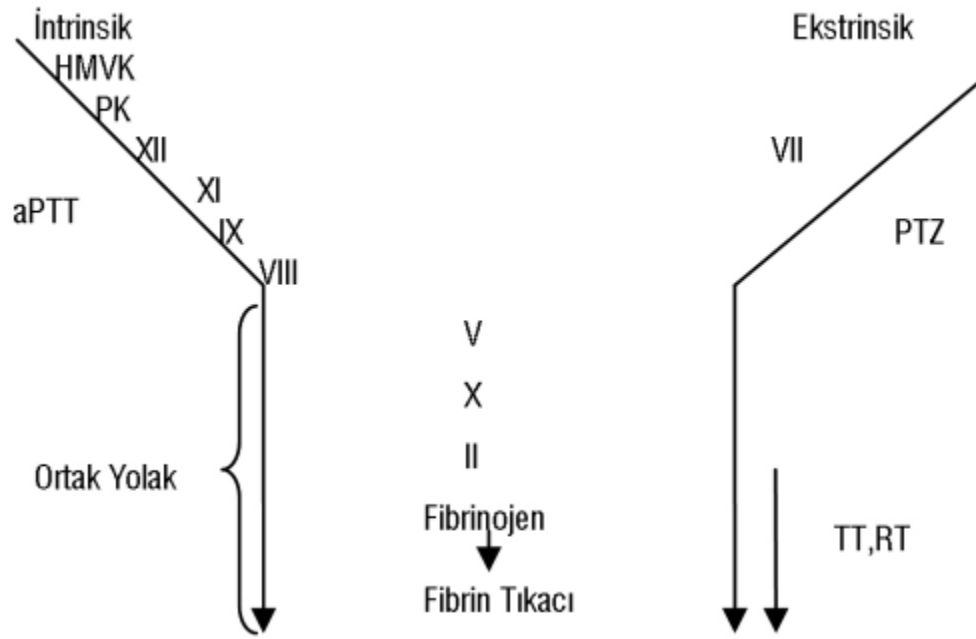
Anormal bir birinci basamak testinin araştırılmasında saptanan bozukluk, ileri testler için yönlendiricidir.

Akut bir hemostatik bozukluğun araştırılması, çoğu zaman akut bir hastada veya cerrahi sırasında veya sonrasında gerekli olur. Araştırma genellikle disemine intravasküler koagülasyon (DİK) veya daha önce saptanamamış olan bir bozukluğun

teşhisine yöneliktir. Olay öncesine ait koagülasyon taramasının varlığı ve ayrıntılı sorgulama tanı için yönlendirici olabilir (46).

### 2.3.3. Koagülasyon Testleri

Koagülasyon yolağında rol alan plazma proteinlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk aşamada genellikle protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılır. Tanısal amaçlarla, plazma koagülasyon reaksiyonlarının in vitro olarak doku faktörü yolağı (ekstrinsik yolak) ve kontakt aktivasyon yolağı (intrinsik yolak) şeklinde ayrılması kullanışlıdır; ancak bu yolakların canlı ortamda ayrı olmadıkları ve intrinsik yolağın fizyolojik koagülasyon mekanizmasında aktif rol oynamadığı bilinmelidir (Şekil 8) (46).



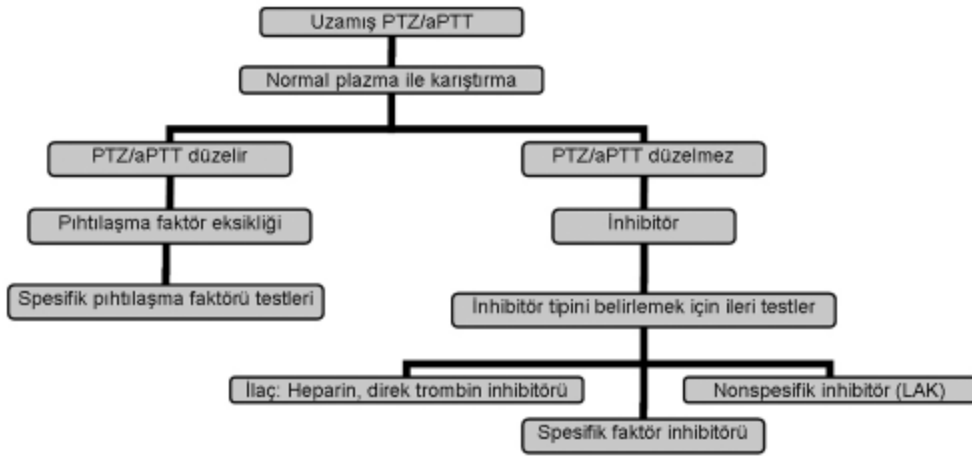
Şekil 8. Koagülasyon Yolağı ve Koagülasyon Testleri (İrfan 2008)

PT/INR (International normalized ratio), en önemli kullanım alanları ekstrinsik ve ortak yolakta yer alan FII, FVII, FX, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanması ve K vitamini antagonisti (kumadin) tedavisinin takibidir. Kullanılan kitler FVII eksikliğine ortak yolaktaki (FV, FX, FII ve fibrinojen) faktörlerin eksikliklerine göre daha hassastır. FII üzerinden etkiyen heparinin teorik olarak PT süresinin uzatması beklenir. Ancak bunu engellemek için heparini

nötrale eden maddeler kite ilave edilir. Faktör eksikliğine, bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DİK), koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PT süresi uzamış INR oranı yükselmiş olabilir (46).

İntrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemede aPTT kullanılır. Bu yollardaki faktörlerin eksiklikleri veya faktörlere karşı gelişmiş antikor varlığında uzar. DİK, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi veya örneğe heparin karışması da aPTT süresini uzatır. Faktör seviyesinin yaklaşık olarak normalin %30-50'sine düşmesi aPTT seviyelerini uzattığı kabul edilse de, değişik kitlerin faktörlere karşı duyarlılığı sonuçları etkilemektedir (46).

Uzamış PT veya aPTT varlığında örnek normal plazmayla 1:1 oranında karıştırılarak uzamanın faktör eksikliğine mi yoksa inhibitör varlığına mı bağlı olduğu saptanmalıdır. % 50 faktör seviyesi varlığında testler normal sonuçlar verir. Karışım sonrası iki farklı sonuç elde edilir: Faktör eksikliği durumunda testlerdeki uzama tamamen düzelir, inhibitör varlığında düzelme olmaz veya hafif bir düzelme olur. İnhibitörler 3 türde olabilir: 1) ilaçlar (heparin veya direk trombin inhibitörleri, 2) spesifik faktörlere karşı gelişmiş antikorlar (FVIII veya FV inhibitörleri gibi), 3) nonspesifik antikorlar (lupus antikoagülanlar gibi). Karışım sonuçlarını yorumlarken akılda tutulması gereken bazı noktalar vardır. Birincisi, düşük titredeki, zayıf reaksiyon veren, testlerde hafif uzamaya neden olan antikor varlığında 1:1 karıştırma işlemi sonuç vermeyebilir. İkincisi, özellikle ciddi FVIII eksikliği durumunda görülen bazı antikorlar yavaş olarak reaksiyon verirler, karışımın 1-2 saatlik inkübasyon sonrası çalışılması ile saptanabilirler. Buna karşın fosfolipitlere karşı gelişen antikorlar hemen reaksiyon verirler. Uzamış PTZ/aPTT varlığında izlenecek yol şekilde gösterilmiştir (Şekil 9) (46).



**Şekil 9. Uzamiş PT/aPTT Durumunda İzlenecek Yol (İrfan 2008)**

Fibrinojen ölçümleri seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan fonksiyonel testlerdir. Ancak fibrin polimerizasyonunu engelleyen fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) gibi maddeler varlığında veya fibrinolitik tedavi alan hastalarda fibrinojen değeri olduğundan düşük bulunabilir. Ayrıca fibrinojen immünolojik olarak da ölçülebilir. Ancak immünolojik yöntemde ortamda var olan FDP de ölçüleceği için kullanışlı değildirler (46).

Hemostaz laboratuvarlarında sık olarak kullanılan koagülasyon testleri PT/INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimerdir.

#### **2.4. Gebelikte Hemostaz**

Gebelikte birlikte koagülasyon faktörlerinin artması, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitenin azalması, büyüyen uterusun venöz dönüş üzerine etkisi, artmış östrojen ve progesteronun venöz atoniye etkisi birleşince hemostatik denge tromboz lehine kayar (48, 49). Venöz tromboembolizm gebelik ve postpartum dönemin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (50).

Venöz tromboz oluşumunu kolaylaştıran faktörler endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülasyon içeren “Virchow triadı” olarak bilinir. Hemostazda endotel, plateletler, koagülasyon proteinleri, koagülasyon inhibitörleri, plazmin ve plazmin inhibitörleri belirli roller oynamakta ve denge halindedir. Hemostazda bu dengenin; koagülasyonun artması, koagülasyon inhibitörlerinin azalması veya fibrinoliz defekti



nedeniyle bozulması tromboz riskinin artmasına neden olur. Prostasiklin endotel kökenli olup güçlü bir vazodilatör ve antiagregandır. Tromboksan A<sub>2</sub> (Tx A<sub>2</sub>) ise vazokonstriktör etkiye sahip olup diğer trombositlerin aktifleşmesini sağlar. Gebelikte prostasiklin ile Tx A<sub>2</sub> arasındaki denge prostasiklin aleyhine değişir. Bunun yanı sıra başta vWF, FVIII, FV ve fibrinojen artmakta, endojen antikoagülan olan protein C'ye karşı kazanılmış bir direnç (APC direnci) gelişmektedir (50,51). Gebelikte görülen APC direncinden FV ve FVIII'in artmasının yanısıra doğal antikoagülan olan protein C'nin kofaktörü, serbest protein S düzeyindeki azalma da sorumludur. Prokoagülan aktivitedeki bu artışın yanısıra plasenta kökenli fibrinoliz inhibitöründeki (PAI 2) artış ile birlikte gebelikte hemostatik sistem tromboz lehine işlemektedir (51). Bütün bu değişiklikler doğum sırasında olabilecek kan kayıplarını önlemeye yönelik fizyolojik bir uyum sürecidir. Venöz staz gebeliğin ilk trimesterinin sonunda başlar ve son trimester de belirgin hale gelir (52). Doğum veya sezaryen sırasında meydana gelen endotel hasarıyla birlikte gebe bir kadında Virchow triadının tüm komponentleri oluşup tromboza yatkınlık oluşmaktadır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 27.06.2019 tarihinde 2019/06 numaralı karar sayıısı ile izin alınarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Temmuz 2019'da gerçekleştirildi.

#### **3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi**

Çalışmada wistar albino tipi 12 si gebe olmak üzere 24 adet 230-380 gr ağırlığında sağlıklı dişi rat kullanıldı. Ratların daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, hiçbir ilaca maruz kalmamış ve sağlıklı olmalarına dikkat edildi. 12 saat gece 12 saat gündüz ritmine sahip 20-24 °C ısıya sahip oda da tutulan ratların, anestezi ve analjezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar standart rat yemi ile beslenmesine ve suya erişimine izin verildi.

#### **3.2. Ratların Gebe Kalması ve Gebeliklerinin Tespiti**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi hayvan laboratuvarından alınan dişi ratlar öncelikle rastgele her grupta 10 rat olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Daha sonra dişi ratların gebe kalmaları için iki dişi ve bir erkek rat aynı kafese alındı. İki gece beklenildi ve erkek ratlar alınarak gebeliğin ilk günü kabul edildi. Ratların günlük karın muayenesi yapıldı. Gebeliğin 7. Gününde karın muayenesi ile gebeliği devam edenler çalışmaya dahil edildi, gebe olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Ratların işlem zamanına kadar (gebeliğinin 19-20. günü) günlük karın muayenesi ile gebelikleri takip edildi ve süreci tamamlayamayanlar (abortus vs.) çalışma dışı bırakıldı

#### **3.3. Kullanılan Yöntemler**

Ratların kiloları gebeliklerinin 19-20. gününde hassas terazi ile tartıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm ratlara ilaç uygulanmadan önce sedasyon ve analjezi amacıyla ketamin (Ketalar 1 ml: 50 mg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg

intraperitoneal (i.p.) ve ksilazin (Xylazinbio % 2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) 10 mg/kg i.p. olarak uygulandı. Ratların anestezi idamesi ketamin ile sağlandı.

Ratlar rastgele 4 gruba (n=6) ayrıldı ve her birinin kuyrukları işaretlenerek numaralandırıldı. (Resim 1)



**Resim 1. Ratların numaralandırılması**

Grup K Kontrol grubu (n=6): Bu grupta yer alan ratlara 1 ml/kg SF i.p. olarak verildi uygulamadan 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.

Grup S Sugammadeks grubu (n=6): Bu grupta yer alan ratlara 16 mg/kg dozunda sugammadeks (Bridion<sup>R</sup>, North Carolina, ABD) i.p. olarak verildi. İlaç uygulamasından 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı.

Grup G Gebe grubu (n=6): Bu grupta yer alan ratlara 1 ml/kg SF i.p. olarak verildi. Uygulamadan 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı ve yavru sayıları kaydedildi.

Grup GS Gebe-sugammadeks grubu (n=6): Bu grupta yer alan ratlara 16 mg/kg dozunda sugammadeks (Bridion<sup>R</sup>, North Carolina, ABD) i.p. olarak verildi.

İlaç uygulamasından 30 dakika sonra 4 ml kan numunesi intrakardiyak olarak alındı ve yavru sayıları kaydedildi. (Resim 2)



**Resim 2. Ratlardan intrakardiyak kan alınması ve yavru sayılarının tespiti**

### **3.4. Ratların Kan Örneklerinin Çalışılması**

Yeterli anestezi derinliğine ulaşıldıktan sonra 5 mililitrelik enjektör ile her gruptan 30 dakikanın sonunda intrakardiyak bölgeden girilip kan alındı. Daha önceden etiketlenen ve numaralandırılarak listesi yapılan % 3,2 sodyum sitrat içeren koagülasyon tüplerine çift olarak aktarıldı. (Resim 3) Hedef parametrelere Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bakıldı. Kanlar NF 800 R santrifüj cihazında (Ankara, Türkiye) 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri çiftli halde

çıkılmaz kalem ile numaralandırılıp listesi yapılan ependorf tüplere konularak -80 °C’de analiz edilene kadar saklandı.



**Resim 3. Tüplerin numaralandırılması**

**PT, INR, düzeyleri** elde edilen plazmadan Neoptimal kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi. Normal değer aralığı PT için 11,5-15,5 saniye (sn), INR için 0,5-1,5 olarak kabul edildi.

**aPTT, düzeyleri** elde edilen plazmadan Cephascreen kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi. Normal değer aralığı 25-40 sn olarak kabul edildi.

**Fibrinojen düzeyleri** elde edilen plazmadan Liquid Fib kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi. Normal değer aralığı 200-400 mg/dl olarak kabul edildi.

**Faktör II, V, VII, VIII, IX, X düzeyleri** elde edilen plazmadan uygun Deficient kiti (Asnieres, France) kullanılarak STA Compact tam otomatik koagülasyon cihazında (Asnieres, France) kloting ölçüm metoduyla kantitatif olarak tayin edildi.

### **3.5. Ötenazi**

Hayvanlar servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi.

### **3.6. İstatistiksel Değerlendirme**

Bu çalışmada, kaydedilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 23.0 (SPSS IL 23.0 Chicago, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz verileri ortalama  $\pm$  standart sapma (En az–En çok) olarak verildi.  $P < 0,05$  değerisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ölçülen parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi.

Deney gruplarının hesaplanan parametreleri arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farkın anlamlı çıkması halinde Tukey oklu karşılaştırma testi ile karşılaştırma yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 24 diş denekten oluşan 4 grubun ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında gebe olan gruplarda (grup G ve grup GS) gebe olmayan gruplara göre (grup K ve grup S) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo 1)

**Tablo 1. Ratların ağırlıkları [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b>	<b>Grup S</b>	<b>Grup G</b>	<b>Grup GS</b>	<b>p</b>
	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	
<b>Ağırlık (g)</b>	256,00 $\pm$ 20,00	267,00 $\pm$ 27,00	308,00 $\pm$ 20,00*	300,00 $\pm$ 60,00*	0,036
	(230-282)	(234-294)	(278-340)	(238-378)	

Gruplara ait PT süresi ortalamaları Tablo 2’de verilmiştir. PT süresi ortalamaları gebe olan gruplarda (grup G ve grup GS) gebe olmayan gruplara (grup K ve grup S) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo 2)

**Tablo 2. Ratların PT süreleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b>	<b>Grup S</b>	<b>Grup G</b>	<b>Grup GS</b>	<b>p</b>
	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=6)</b>	
<b>PT (sn)</b>	23,28 $\pm$ 2,51	22,48 $\pm$ 1,88	18,40 $\pm$ 2,10*	19,17 $\pm$ 0,69*	0,03
	(21,5-28)	(19,4-24,6)	(16,2-21,8)	(18,2-20,2)	

Gruplara ait aPTT süresi ortalamaları Tablo 3’te verilmiştir. aPTT süresi ortalamaları sugammadeks uygulanan gruplarda (grup S ve grup GS) SF uygulanan gruplara (grup K ve grup G) göre daha uzun bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). (Tablo 3)

**Tablo 3. Ratların aPTT süreleri [Ortalama ± Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>aPTT (sn)</b>	16,43 ± 3,49 (11,3-19,8)	18,15 ± 1,82 (14,8-19,6)	15,70 ± 1,38 (13,4-16,7)	17,53 ± 3,56 (11,6-21,8)	0,22

Grupların INR oranı ortalamaları Tablo 4'te verilmiştir. INR oranı ortalamaları gebe olan gruplarda (grup G ve grup GS) gebe olmayan gruplara (grup K ve grup S) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). (Tablo 4)

**Tablo 4. Ratların INR oranları [Ortalama ± Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>INR oranı</b>	1,83 ± 0,21 (1,68-2,22)	1,76 ± 0,16 (1,50-1,93)	1,42 ± 0,17* (1,24-1,70)	1,49 ± 0,06* (1,41-1,57)	0,03

Grupların fibrinojen düzeyi ortalamaları Tablo 5'te verilmiştir. Grup GS de fibrinojen düzeyi ortalaması Grup G ye göre düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer grupların fibrinojen düzeyi ortalamaları benzerdi ( $p > 0,05$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5. Ratların fibrinojen düzeyleri [Ortalama ± Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>Fibrinojen</b>	274,50±129,46	313,67±92,74	387,83±50,85	379,83±81,93	
<b>(mg/dl)</b>	(178-529)	(217-475)	(335-475)	(290-510)	0,081



Grupların Faktör II düzeyi ortalamaları Tablo 6’da verilmiştir. Gruplar arasında Faktör II düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6. Ratların F II düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>FII (%)</b>	38,17 $\pm$ 15,27 (22-58)	33,84 $\pm$ 8,26 (23-45)	33,50 $\pm$ 11,98 (25-67)	42,00 $\pm$ 10,16 (25-55)	0,558

Grupların Faktör V düzeyi ortalamaları Tablo 7’de verilmiştir. Gruplar arasında Faktör V düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (Tablo 7)

**Tablo 7. Ratların F V düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>F V (%)</b>	240,67 $\pm$ 51,71 (152-300)	244,50 $\pm$ 47,07 (197-300)	197,67 $\pm$ 85,08 (62-300)	292,00 $\pm$ 19,60 (252-300)	0,063

Grupların Faktör VII düzeyi ortalamaları Tablo 8’de verilmiştir. Gruplar arasında Faktör VII düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (Tablo 8)

**Tablo 8. Ratların F VII düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>F VII (%)</b>	298,00 $\pm$ 4,00 (290-300)	298,00 $\pm$ 4,90 (288-300)	300,00 $\pm$ 0,00 (300-300)	261,17 $\pm$ 95,12 (67-300)	0,444

Grupların Faktör VIII düzeyi ortalamaları Tablo 9’da verilmiştir. Gebe grubunda (grup G ve grup GS) gebe olmayan gruba (grup K ve grup S) göre Faktör VIII düzeyi daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). (Tablo 9)

**Tablo 9. Ratların F VIII düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>FVIII (%)</b>	211,00 $\pm$ 170,10 (38-448)	154,67 $\pm$ 80,69 (23-237)	68,00 $\pm$ 43,73 (19-134)	67,17 $\pm$ 58,19 (13-167)	0,059

Grupların Faktör IX düzeyi ortalamaları Tablo 10’da verilmiştir. Gruplar arasında Faktör IX düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (Tablo 10)

**Tablo 10. Ratların F IX düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> (n=6)	<b>Grup S</b> (n=6)	<b>Grup G</b> (n=6)	<b>Grup GS</b> (n=6)	<b>p</b>
<b>F IX (%)</b>	41,50 $\pm$ 19,77 (18-70)	40,50 $\pm$ 15,78 (22-57)	28,50 $\pm$ 20,22 (15-69)	45,67 $\pm$ 25,94 (15-81)	0,53

Grupların Faktör X düzeyi ortalamaları Tablo 11’de verilmiştir. Gebe grubunda (grup G ve grup GS) gebe olmayan gruba (grup K ve grup S) göre Faktör X düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). (Tablo 11)

**Tablo 11. Ratların F X düzeyleri [Ortalama  $\pm$  Standart sapma (en az-en çok)]**

	<b>Grup K</b> <b>(n=6)</b>	<b>Grup S</b> <b>(n=6)</b>	<b>Grup G</b> <b>(n=6)</b>	<b>Grup GS</b> <b>(n=6)</b>	<b>p</b>
<b>F X (%)</b>	21,50 $\pm$ 11,99 (11-40)	19,33 $\pm$ 6,44 (11-26)	31,83 $\pm$ 20,52 (13-70)	31,83 $\pm$ 14,62 (11-49)	0,304



## 5. TARTIŞMA

Sugammadeksin koagülasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda 16 mg/kg dozunda uygulanmasının gebe ratlarda, PT, aPTT, INR değerlerini ve koagülasyon faktör düzeylerini etkilemediği bulunmuştur.

Gebelikle birlikte koagülasyon faktörlerinin artması, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitenin azalması tromboz olasılığını artırır (48, 49). Venöz tromboembolizm gebelik ve postpartum dönemin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (50). Tromboembolizm profilaksisi postpartum dönemde tromboembolik hastalıklara bağlı maternal mortaliteyi azaltmaktadır (51). Ancak antikoagülan kullanımı rejyonel anestezi tekniklerinin uygulanmasını sınırlayıp genel anestezi tercihini ön plana çıkarmaktadır. Genel anestezinin bir parçası olan kas gevşemesinin antagonizasyonunda gebelerde sugammadeks sıkça kullanılmaktadır (7,8). Sugammadeksin pıhtılaşma testleri üzerinde antikoagülan etkisi olduğu in vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve bu etkinin doz bağımlı olduğu sonucuna varılmıştır (53). İn vitro çalışmalarda sugammadeksin ortak yolakta faktör Xa üzerinden protrombin-trombin dönüşümünü etkileyerek bu etkiyi oluşturduğu bulunmuştur (53). Bu nedenle çalışmamızda koagülasyon testleri ve koagülasyon faktör düzeylerini etkileyen sugammadeksin gebelikteki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda sugammadeksin koagülasyon parametrelerinin gebe ratlar üzerindeki etkisini gebe olmayan ratlar üzerindeki etkisiyle karşılaştırdık. Deneyi gebelikte en sık yapılan ameliyatın sezaryen olması sebebiyle ratların gebeliklerinin son trimesterinde (19-20. gün) gerçekleştirdik.

Sugammadeksin artan dozlarıyla ilişkili olarak koagülasyon parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (4). Dirkmann D. ve arkadaşlarının (5) 18 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı in vitro çalışmada sugammadeksin artan dozları ile diluted Russel viper venom time (DRVVT) testinde ve yüksek fosfolipid duyarlı aPTT sürelerinde artış meydana gelmiştir. Carron M. ve arkadaşlarının (54) laparoskopik sleeve gastrektomi planlanan 2 ve 4 mg/kg dozunda sugammadeks uygulanan 60 morbid obez hastada yaptığı çalışmada intrensek tromboelastometri (INTEM) ile ölçülen pıhtılaşma zamanı (CT) değerindeki artışın 4 mg/kg grubunda, 2 mg/kg grubuna göre

daha yüksek olduğu bulunmuştur. De Kamp J. (55) ve arkadaşlarının 9 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada 4 mg/kg ve 16 mg/kg sugammadeks dozları uygulanmış ve PT(INR) değerinin 16 mg/kg doz uygulandığında daha uzun olduğu görülmüştür. Lee I.O. ve arkadaşlarının (56) elektif ortopedik cerrahi yapılacak 15 hasta üzerinde 4, 16 ve 32 mg/kg sugammadeks dozuna karşılık gelecek eksojen sugammadeks eklenmesiyle yaptığı in vitro çalışmada 32 mg/kg doza karşılık gelen dozda tüm tromboelastogram (TEG) parametrelerin değiştiği ve bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada artan dozlarla ilişkili olarak bazı TEG parametrelerinde değişiklik olduğu belirtilmiştir. Postoperatif kanama yönünden yüksek risk taşıyan hastaların retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada 2 ve 4 mg/kg sugammadeksin artmış kanama ile ilişkisi olmadığı ancak yüksek dozda (16 mg/kg) sugammadeks uygulanan hastalardaki sonuçları değerlendirecek prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (53). Bu sebeple çalışmamızda ilaç dozunu, sugammadeksin gebelerdeki koagülasyon parametreleri üzerine etkisini gösterebilmek için insanlar üzerinde önerilen maksimum doz olan 16 mg/kg olarak kullanmayı tercih ettik.

Literatürde sugammadeksin koagülasyon parametreleri üzerine olan etkisinin geçici ( $\leq 30$  dakika) olduğu bildirilmiştir (4). Rahe-Meyer N. ve arkadaşlarının (6) eklem protez cerrahisi geçirecek 1184 hastada yaptığı çalışmada 4 mg/kg sugammadeks uygulanan grupta, neostigmin uygulanan gruba göre aPTT değerindeki artış 10. dakikada % 5,5, 1 saat sonra % 0,9; PT(INR) deki artış 10. dakikada % 3, 1 saat sonra % 0,9 olarak bulunmuştur. Yine benzer bir çalışmada INTEM CT değerindeki artışın sugammadeks uygulamasından 3 dakika sonra meydana geldiği, 30 dakika sonra da bazal değer altına düştüğü belirtilmiştir (54). De Kamp J. ve arkadaşlarının (55) 9 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada PT(INR) ve aPTT değerindeki artışın 30 dakika içinde meydana geldiğini göstermişlerdir. Araştırmamızda sugammadeksin bu geçici etkisini göz önünde bulundurarak ilaç uygulamasından 30 dakika sonra kan numunesi alındı ve deney sonlandırıldı.

Çalışmamızda PT(INR) değeri ortalamalarında sugammadeks uygulanan gruplar SF uygulanan gruplar ile kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilemedi. Çalışmamızla uyumlu olarak Taş N. ve arkadaşlarının (57) septoplasti operasyonu planlanan 50 hastada yaptığı çalışmada ilaç uygulamasından sonra kan numuneleri

alınmış sugammadeks grubunda neostigmin grubuna göre PT(INR) değerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Raft J. ve arkadaşlarının (53) kanser cerrahisinden dolayı laparotomi geçirecek 142 hastada yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada ilaç uygulamasından önce ve 1 saat sonra alınan kan örneklerinde sugammadeks ve neostigmin grubunda PT(INR) değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşın Rahe Mayer N. ve arkadaşlarının (6) eklem protez operasyonu yapılan 1184 hasta üzerinde yaptığı çalışmada PT(INR) değerinde ilaç uygulamasından 10 dakika sonra sugammadeks uygulanan grupta, neostigmin uygulanan gruba göre % 3, 60 dakika sonra % 0,9 oranında artış olduğu bulunmuştur. Yine benzer bir çalışmada sugammadeks uygulamasından 15 dakika sonra PT(INR) değerinde % 11 lik artış olduğu belirtilmiştir (55). PT(INR) değerlendirilme zamanı Rahe-Meyer ve arkadaşlarında 10. Dakikada, De Kam P.J ve arkadaşlarında 15. Dakikada gerçekleştirilmiş olup her ikisi de mevcut çalışmamızda kan örneklerinin değerlendirildiği süreden çok daha kısadır. Sugammadeksin koagülasyon üzerindeki etkisinin geçici olduğu bilgisine dayanarak, sonuçların çalışmamızla uyumlu olmamasının bu süre farklarından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Taş N. ve arkadaşlarının (57) 2 mg/kg sugammadeks ile neostigmini karşılaştırdıkları çalışmada, ilaç uygulamasından önce ve 2 saat sonra değerlendirilen aPTT değerinde gruplar arasında fark bulunamamıştır. Buna benzer 142 hasta üzerinde yapılan sugammadeksin farklı dozları (2 mg/kg, 4 mg/kg) ile neostigminin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, ilaç uygulamasından önce ve 1 saat sonra aPTT değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (53). Buna karşın Dirkmann D. ve arkadaşlarının (5) 18 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı in vitro çalışmada aPTT değerinde sugamadeksin (130 µg/ml) tek başına uygulandığı grupta kontrol grubuna göre % 13,1 lik uzama tespit etmişlerdir. Yine benzer bir in vitro çalışmada 8 farklı dozda (0, 50, 100, 150, 200, 300, 400,500 µg/ml) sugammadeks uygulamasında aPTT değerinde doz bağımlı anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (55). Rahe-Meyer N. ve arkadaşlarının (6) eklem protez operasyonu yapılan 1184 hasta üzerinde yaptığı çalışmada sugammadeks uygulanan grupta neostigmin grubuna göre aPTT değerinde 10 dakika sonra %5,5 lik artış tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada aPTT ortalama değerinin grup S de grup K ya göre % 10, ve grup GS de grup G ye göre % 11 kadar arttığı tespit edildi ancak bu artışta istatistiksel olarak

anlamli farklilik gosterilemedi. Sonuclarimizin literatürdeki bu çalismalar ile uyumlu oldugunu tespit ettik.

Dirkmann D. ve arkadaslari (5) 18 saglikli gönüllü üzerinde yaptigi in vitro çalismada sugammadeksin tek başina uygulandigi, rokuronyum ile birlikte uygulandigi, rokuronyumun tek başina uygulandigi ve salin uygulanan gruplar arasında fibrinojen düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadigini göstermişlerdir. Ba Y.F. ve arkadaslarinin (58) 100 hasta üzerinde yaptıkları neostigmin (2 mg) ile sugammadeks (2 mg/kg) uygulamasinin etkilerinin karšılařtırildiđi başka bir çalışmada ilaç öncesi ve ilaçtan 1, 6, 24, 48 saat sonra alınan kan örneklerinde fibrinojen düzeyi değerlendirilmiştir. Yapılan tüm ölçümlerde Fibrinojen düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark olmadigi bulunmuştur. Yukarıda sıralanan çalışmalar göz önüne alındığında sugammadeksin fibrinojen düzeyi üzerindeki etkisinin tanımlandigi başka bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamızın sonuçları literatürde mevcut bu iki çalışmayı destekler nitelikte olup fibrinojen düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulamadık.

Yaptığımız literatür taramasında, sugammadeks uygulamasının koagülasyon faktör düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran Dirkmann D. ve arkadaslarinin (5) yaptigi çalışmadan başka veriye rastlamadık. Çalışmamızda ekstrensek ve ortak yolakta rol alan faktör II, V, VII, X'un ortalama değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Dirkmann D. ve arkadaslari (5) da yaptıkları çalışmada gruplar arasında bu faktör düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Çalışmamız bu değerler açısından Dirkmann D. ve arkadaslarinin yaptigi çalışmayı destekler niteliktedir. Dirkmann D. ve arkadaslari (5) aynı çalışmada sugammadeks grubunda diğer gruplara göre intrensek yolakta rol alan faktör VIII ve IX düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Bundan farklı olarak mevcut çalışmada faktör VIII ve IX düzeyleri ortalamasında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Dirkmann D. ve arkadaslarinin (5) yaptigi çalışma in vitro olup alınan kan numunesine belirli bir final konsantrasyonuna ulaşacak şekilde sugammadeks eklenmiştir. Çalışma sonuçlarındaki uyumsuzluğun metodolojideki bu farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PT(INR) değerleri gebe grubunda gebe olmayan gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuş. Gebelikle birlikte başta von Willebrand faktörü,

faktör VIII, faktör V ve fibrinojen gibi koagülasyon faktörleri artmakta, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitede azalma görülmektedir (48, 49). Yaptığımız çalışmada gebe grubunda gebe olmayana göre koagülasyon aktivitesinde artma saptadık.

Dirkmann D. ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada PT ve aPTT süresindeki artış yüksek fosfolipid konsantrasyonlu DRVVT (DRVVT 2) de düşük fosfolipit konsantrasyonlu DRVVT (DRVVT 1) e göre daha az bulunmuş olup sugammadexin antikoagülan etkisinin fosfolipit bağlama etkisiyle ilgili olabileceği kanısına varılmıştır. Aynı çalışmada sadece sugammadex uygulanan grupta sugammadex-rokuronyum uygulanan gruba göre artışların daha belirgin olması bu tezi destekler niteliktedir (5). Carron M. ve arkadaşlarının (54) 60 hastada yaptığı çalışmada rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) analizlerinde obez hastalarda hiperkoagülabilité durumunu suggamadex uygulanan ve uygulanmayan gruplarda farklı bulmamışlardır. Bu hiperkoagülabilité durumunun özellikle daha yüksek bir dozda gözlenebilen sugammadexin antikoagülan etkisini hafifletmiş olabileceği sonucuna varmışlardır (54). Benzer şekilde gebeliğin yarattığı hiperkoagülabilité, çalışmamızda 16 mg/kg sugammadexin koagülasyon parametrelerine etkisini hafifletmiş olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sınırlılığı sugammadexin intravenöz olarak uygulamak yerine intraperitoneal yoldan uygulanması, 16 mg/kg dan daha yüksek dozların kullanılmamış olması, ilaç uygulamasından sonra 30. dakikada kan numunesinin alınmış olup daha erken veya daha geç dönemlerde alınmamış olması ve numunelerin hastanemizde mevcut olmaması sebebiyle ROTEM veya TEG cihazlarında çalışılmamış olması olabilir.



## 6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmanın sonucunda; steroid yapıdaki kas gevşeticilerin antagonizmasında kullanılan sugammadexin 16 mg/kg dozunda uygulanmasının gebe ratlarda, koagülasyon üzerine etkisinin olmadığını gözlemledik. Her ne kadar koagülasyon parametre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da sugammadexin uygulanan her iki grupta (grup S ve grup GS) aPTT süresinin uzadığını tespit ettik. Sugammadexin koagülasyon üzerine etkisinin incelendiği çalışmaların sayısı yetersiz olup buna dayanarak gebelerde; farklı dozlarda sugammadexin kullanımı, rokuronyum ile birlikte kullanımı, kan numunesinin farklı zaman dilimlerinde değerlendirilmesini içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu çalışmanın, sugammadexin kullanımının gebelerde koagülasyona etkisine yönelik insan çalışmalarına öncü olabileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Naguib M, Cynthia AL. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonists. In: Miller RD (ed.) Miller's Anesthesia. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, 859-911
2. Hunter JM. Rocurium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-483.
3. Belgin A. The Inhibitors Of Cholinesterase (Anticholinesterases). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1(18):47-57
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_en.pdf) (son erişim tarihi 17.06.2019)
5. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, Weidle J, Volbracht L, Görlinger K, et al. Anticoagulant Effect of Sugammadex: Just an In Vitro Artifact. *Anesthesiology* 2016;124:1277-85.
6. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemec M, Blobner M, Wulf H, Speck M, McCrary Sisk C, Williams-Herman D, Woo T, Szegedi A: Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014; 121:969-77
7. D'Angelo R, Belfort MA, Dildy GA et al. Anaesthesia-related maternal mortality: a pat on the back or call to arms. *Anesthesiology* 2007; 106:1082-4.
8. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK et al. Anaesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstetric Gynaecol* 2011; 117: 69-74
9. Singh M, Sharma R, Banerjee UC. 2002. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnol Adv*, 20, 341-359.
10. Starnes RL. 1990. Industrial potential of cyclodextrin glycosyltransferases. *Cereal Food World*, 35(11), 1094- 1099.
11. Biwer A, Heinzle E. 2004. Process modeling and simulation can guide process development: case study  $\alpha$ -cyclodextrin. *Enzyme Microb Technol*, 34, 642-650.
12. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002;45(9):1806-16.

13. Bom A, Bradley M, Cameron K. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetichost. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;4:(2) 266-70.
14. Challa R, Ahuja A, Ali J. Cyclodextrins in drug delivery. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005;6(2):329-57.
15. Stair C, Fernandez-Bustamante A. Sugammadex, the first selective relaxant binding agent for neuromuscular block reversal. *Drugs Today (Barc)* 2012;48(6):405- 13.
16. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practiceof anesthesiology. *Anesth Analg* 2007;104(3):477-8.
17. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure ornormal renal function. *Br J Anaesth* 2008;101(4):492-7.
18. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First humanexposure of Org 25969, a novel agent to reverse the actionof rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103(4):695-703.
19. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadexin pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110(2):284-94.
20. Hogg, R. M., & Mirakhur, R. K. (2009). Sugammadex: a selective relaxant binding agent for reversal of neuromuscular block. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(5), 599-608..
21. [http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi/Atropin-Sulfat-0\\_25-mg-Ampul-KUB-25\\_06\\_2012-v1.pdf](http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi/Atropin-Sulfat-0_25-mg-Ampul-KUB-25_06_2012-v1.pdf) ( Son bakı 17.7.2019)
22. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(10):874-81.
23. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006;104(4):667-74.

24. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2011;114(2):318-29.
25. Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E, et al. 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* 2010;30(12):867-74.
26. Molina AL, de Boer HD, Klimek M, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2mg kg<sup>-1</sup>) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg kg<sup>-1</sup>). *Br J Anaesth* 2007;98(5):624-7.
27. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(1):64-73
28. Bennett, JP, Vickery BH. Rats and Mice. In: Hafez ESE, editor. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Philadelphia, Lea and Febiger; 1970. p. 299–315.
29. Harris MA, Kesel ML. An improved method for accurately timed mating in rats. *Lab. Anim. Sci.* 1990; 40:424–425.
30. Maeda KI, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of reproduction. In: Krinke GJ, editor. *The Laboratory Rat*, New York: Academic Press; 2000. p. 145–176.
31. Nelson RJ. *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. Sunderland MA, Sinauer Associates; 1995.
32. Mercier O, Perraud J, Stadler JA. Method for routine observation of sexual behaviour in rats. *Lab. Anim.* 1987; 21:125–130.
33. Baker DEJ. Reproduction and breeding. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH editors. *The Laboratory Rat, Volume 1*, New York: Academic Press;1979. p. 153–168.
34. Lohmiller JJ, Swing SP. Reproduction and Breeding. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. Burlington: Elsevier Academic Press; 2006. p. 148-159.

35. Evans AM. Age at puberty and first litter size in early and late paired rats. *Biol. Reprod.* 1986; 34:322–326.
36. Smith MS, Freeman ME, Neili JD. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: Prolactin, gonadotropin, and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrin.* 1975; 96:219–226.
37. Gibori G, Khan I, Warshaw MI, McLean MP, Puryear TK, Nelson S, Durkee TJ, Azhar S, Steinschneider A, Rao MC. Placental-derived regulators and the complex control of luteal cell function. *Recent Prog. Horm. Res.* 1988; 44: 377–429.
38. Morishige WK, Pepe GJ, Rothchild I. Serum Luteinizing Hormone, Prolactin and Progesterone Levels During Pregnancy in the Rat. *Endocrinology.* 1973; 92; 5:1527-1530.
39. Waynforth HB. Changes In The Volume Of Rat Corpus Luteum During Pregnancy And After Surgical Interference With The Uterus And Placenta. *Acta Endocrinologica.*
40. Kaufmann P, Burton G. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*, 2d ed., New York: Raven Press;1994. p. 441–484.
41. Sores MJ, Muller H, Orwing KE, Peters TJ, Dai G. The uteroplacental prolactin family and pregnancy. *Biol. Reprod.* 1998; 58:273–284.
42. Richardson V. (2003). *Diseases of Small Domestic Rodents*. UK, Blackwell Publishing, Second Edition; 2003. p. 221-226.
43. Samuel CS, Butkus A, Coghlan JP, Bateman JF. The effect of relaxin on collagen metabolism in the nonpregnant rat pubic symphysis: The influence of estrogen and progesterone in regulating relaxin activity. *Endocrin.* 1996; 137:3884–3890.
44. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: Anderson LC, Leow FM, Quimby FW, editors. *Laboratory Animal Medicine*, San Diego: Academic Press; 2002. p. 121–165.
45. Niggeschulze A, Kast A. Maternal age, reproduction, and chromosomal aberrations in Wistar derived rats. *Lab. Anim.* 1994; 28:55–62.
46. İrfan A. Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı, Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Kursu 2007;17-20

47. Nilgün Sayınalp. Hemostaz Tarama Testleri:Önce Hangisini Kullanmalıyım?. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu 51-56.
48. Hellgren M. Hemostasis in normal pregnancy and puerperium. *Haemostasis* 1999; 26(Suppl 4): 244-7.
49. Stirling Y, Woolf L, North WRS, et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemostas* 1984; 52: 176-82.
50. Mc Coll MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 756-66.
51. İç Hastalıkları Dergisi cilt:8 sayı: 1 yıl:2001 sayfa: 040-047 Gebelik ve Hiperkoagülabilité Pregnancy and Hypercoagulability Gülsan TÜRKÖZ SUCAK, Ayhan SUCAK
52. Friedman, A. M., Ananth, C. V., Lu, Y. S., D'Alton, M. E., & Wright, J. D. (2013). Underuse of postcesarean thromboembolism prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology*, 122(6), 1197-1204.
53. Raft, J., Guerci, P., Harter, V., Fuchs-Buder, T., & Meistelman, C. (2015). Biological evaluation of the effect of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Korean journal of anesthesiology*, 68(1), 17.
54. Carron, M., Bertini, D., Prandini, T., Fanton, F., Foletto, M., Ori, C., ... & Simioni, P. (2018). Effect of sugammadex on coagulation as detected by rotational thromboelastometry in morbidly obese patients. *Minerva anesthesiologica*, 84(2), 178-188.
55. De, P. K., Grobara, P., Prohn, M., Höppener, F., Kluft, C., Burggraaf, J., ... & Peeters, P. (2014). Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 52(3), 227-236.
56. Lee, I. O., Kim, Y. S., Chang, H. W., Kim, H., Lim, B. G., & Lee, M. (2018). In vitro investigation of the effects of exogenous sugammadex on coagulation in orthopedic surgical patients. *BMC anesthesiology*, 18(1), 56.
57. Taş, N., Korkmaz, H., Yağan, Ö., & Korkmaz, M. (2015). Effect of sugammadex on postoperative bleeding and coagulation parameters after septoplasty:

a randomized prospective study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 2382.

58. Ba, Y. F., Liu, Y. N., He, S. H., Li, H. M., Wang, H. R., Zhu, J. P., ... & Li, C. S. (2020). Analysis of sugammadex for antagonistic neuromuscular block in patients with radical resection of lung cancer under thoracoscope. *Zhonghua yi xue za zhi*, 100(3), 213.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Emin KESKİN, 1990 yılında VAN'da doğdum. 2012 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2012-2015 yılları arasında Edremit Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2014 Ekim ayında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisas hakkı kazandım ve 2015 Şubat ayında ihtisasa başladım. Halen aynı kurumda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

