

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

GEBE RATLARDA SUGAMMADEKSİN
PROGESTERON SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tayfun ET

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL

KONYA-2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİKLODEKSTRİNLER	3
2.2. SUGAMMADEKS	4
2.2.1. Farmokodinamik Özellikler.....	5
2.2.2. Farmakokinetik Özellikler	9
2.2.3. Terapötik Etkisi.....	10
2.2.4. Tolerasyon.....	12
2.2.5. Doz ve Uygulama.....	13
2.3. RATLARDA GEBELİKVE DOĞUM	14
2.3.1 Ratlarda Üreme.....	14
2.3.2. Ratlarda Gebeliğin Saptanması ve Takibi.....	14
2.3.3. Ratlarda Doğum.....	15
2.3.4. Ratlarda Düşük ve Ölü Doğum	15
2.4. Kemilüminesans Yöntemiyle Ratlarda Progesteron Seviyesi Ölçümü .	15
3. MATERYAL METOD	18
3.1. Ratların Gebe Kalması ve Gebeliklerinin Tespiti.....	18
3.2. Deney Grupları.....	20
3.3. Gebe Ratlara İlaç Uygulama ve Kan Alımı	20
3.4. Ratların Kan Örneklerinin Kemilüminesans Yöntemiyle Çalışılması...	22
3.5. Ratların Gebeliklerin Takibi ve Yavru Ratların Değerlendirilmesi.....	22
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. ÖZET	31
7. SUMMARY	32
8. KAYNAKLAR	34
9. TEŞEKKÜR	38

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
A	: Angstron
BMI	: Vucut kitle indeksi
CL	: Klirens
CLIA	: Kemiluminisensassay
i.v	: İntravenöz
İp	: İntroperitonel
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
OKS	: Oral Kontraseptif
PTC	: Posttetanik count
QTC	: Düzeltilmiş QT aralığı
SF	: Serum Fizyolojik
sc	: subkutan
TOF	: Train of four
Vdss	: Plazma dağılım volümü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Modern teknoloji, anestezi uygulamasının kalitesine katkısı yanında, güvenilirliğinin artması için çaba harcarken kas gevşeticiler ile ilgili oldukça önemli ilerleme kaydedilmiştir. Kas gevşeticiler, anestezi uygulamasında analjezik ve anestezipler gibi çok özel ayrı bir konuma sahiptir. Kas gevşeticiler, anestezide kullanılan ilaç gereksinimini çok azaltmış ve entübasyonda anestezistin, cerrahi girişimlerde cerrahın işini kolaylaştırmıştır. Kas gevşeticilerin klinik kullanıma girmesi 1942 yılında b-kürar ile olmuştur. Non-depolarizanların klinik kullanıma girmesi ise 1948 yılında olmuştur. Zamanla kas gevşeticisi yeni ajanlar kullanıma girmiştir (1).

Uzun etkili non-depolarizan kas gevşeticilerin klinik kullanıma girmesiyle kas gevşeticilerin etkisini geri çevirmek amacıyla antagonize edici ajanların kullanılması gerekmiştir. Bu ajanlar etkilerini asetilkolinin (Ach) yıkımını engellenmesi, salınımın artırılması veya reseptördeki engelin ortadan kaldırılması gibi yollarla sağlamaktadır. Bu yollardan en yaygın kullanılanı kolinesteraz inhibitörlerinin (antikolinesteraz) verilmesidir. Non-depolarizan bloğun bu ilaçlarla geri döndürülmesi, kolinerjik reseptörlerde kas gevşeticilerle yarışacak kadar Ach konsantrasyonunun oluşmasına bağlıdır (2).

Kolinesteraz inhibitörleri ile santral asetilkolin artışı kolinesteraz inhibitörlerinin yan etkiler oluşturmaya neden olur. Bu yan etkiler, kardiovasküler reseptör üzerinden bradikardi veya sinüs arresti, pulmoner reseptör üzerinden bronkospazm, gastrointestinal sistemde peristaltizm artması (özafagial, gastrik, intestinal), tükürük bezlerinde belirgin olmak üzere glanduler sekresyon artışıdır. Perioperatif bağırsak anostomoz kaçağı, bulantı, fekal inkontinans olabilir. Bu yan etkilerden özellikle muskarinik etkilerin önlenmesi amacıyla antikolinesterazlarla birlikte glikoprilat veya atropin kullanılmaktadır. Sonuçta kullanılan her ilaç uygulamaya bağlı olarak yan etki ve komplikasyon görülme sıklığını artırmaktadır(3).

İdeal bir kas gevşeticisi antagonist hızlı derlenme sağlamalıdır. Kas gevşeticisi uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, yüzeysel ya da derin her seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldırabilmelidir. Muskarinik etkileri olmamalıdır (3).

Kas gevşeticinin etkilerini hızlı antagonize eden ve diğer antagonist ajanların kullanılması sonucu meydana gelen yan etkilere ve komplikasyonlara neden olamayan yeni antagonist ajanlar geliştirilmektedir. Yakın zamanda siklodekstrin ile yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir kas gevşeticisi antagonistisi gama-siklodekstrin derivativesi olan sugammadeks kullanıma girmiştir (2,3).

Sugammadexin klinik olarak kullanıma girmesiyle yan etkileri ve ilaç etkileşimleri ortaya konulmaktadır. Sugammadex mevcut kaviter yapısı sayesinde steroid yapıdaki bileşiklerle

etkileşime girmektedir. Sugammadeks sadece dışarıdan alınan steroid yapıdaki bileşikler ile değil aynı zamanda vücutta mevcut üretilmekte olan steroid ve özellikle progesteron ile etkileşim göstermektedir. Bu etkileşimden dolayı sugammadeks kullanılan hastalarda steroid yapıda oral kontraseptif (OKS) kullanıyorlarsa kadınlarda tedaviye dozu atlanmış gibi devam edilmektedir (4).

Progesteron özellikle gebelerde preimplantasyon ve periimplantasyon dönemlerde gebeliğin oluşumu ve devamı açısından elzem olarak görülmektedir. Gebelik seyri sırasında devamlı olarak artarak gebeliğin seyrinde önemli rol oynamaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda özellikle birinci trimestir döneminde gebelik oluşumu ve devamı için önemli ve bu dönemde en etkin hormon olduğu ortaya konmuştur. Progesteron seviyesinin yükselmemesi veya düşmesi durumunda gebeliğin seyri olumsuz olarak etkilenmektedir. Buna bağlı olarak ratlarda düşük veya ölü doğum görülmektedir. Gebe ratlarda yapılan çalışmalarda antiprogesteron ilaçların kullanılması ratlarda progesteron seviyesinde ani düşüslere neden olmaktadır ve ratların gebeliklerinin sonlanmasına neden olmaktadır (5,6).

Daha önceden sugammadeks ile yapılan hayvan ve insan çalışmalarında sugammadeksin steroid yapıdaki hormonların seviyesi üzerine etkisi net olarak değerlendirilmemiştir. Sugammadeksin steroid yapıdaki ilaçlar ve hormonların etkinliğini azalttığı belirtilmekte fakat bu etkilerin klinik yansımaları tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Özellikle hayvan çalışmalarında gebeliğin seyrini nasıl etkilediği tam anlamıyla değerlendirilmemiştir (4).

Biz bu çalışmada gebe ratlarda özellikle gebeliğinin birinci trimestirinde sugammadeksin progesteron seviyesini nasıl etkilediğini değerlendirmeyi amaçladık. Sugammadeks progesteron etkileşiminin ratların gebeliklerinin seyrine etkisini (düşük ve ölü doğum) değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. SIKLODEKSTRİNLER

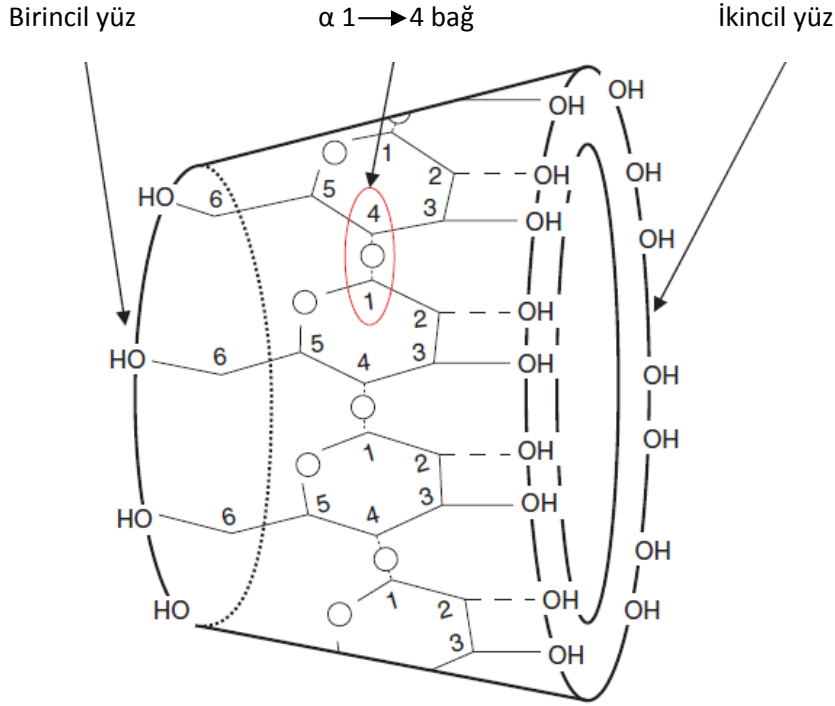
2.1. a. Yapı

Siklodekstrinler (sikloamilazlar) küçük dairesel polisakkaritlerdir, 1891'lerin başında nişastadan bakteri (bacilius amylobakter) ile üretilmiştir. İçerdikleri şeker halkaları (D-glukopiranoz üniteleri) ile 3 boyutlu yapısı, içi boş kesik bir koniye ya da hidrofobik kavitesi ve hidrofilik dış yapısı olan bir halkaya “donuk like” benzer. Halka sayısına göre adlandırılır; alfa:6, beta:7, gama:8 şeker halkası içerir (tablo 1). Birincil ve ikincil yüz (şekil 1) diye adlandırılan dar ve geniş açıklıkları vardır. Birincil ve ikincil yapıdaki negatif yüklü hidroksil grupları molekülü suda çözünür yapar. İçerideki alfa 1-4 bağları ile birlikte olan karbon atomları, lipofilik kavite sağlar. Böylece suda çözünür molekül lipofilik çekirdeği çevreler. Bu yapı ile uygun boyuttaki lipofilik ilaçları çevreler ve suda çözünürlük artar. Nonkovalent termodinamik etkileşim ile inklüzyon kompleksleri (moleküler çevreleme) oluşur. Kavitenin boyutu gama siklodekstrinlerde alfa ve betadan büyüktür ve 0,8 nm'dir. Termodinamik, Van der Waals, hidrofobik etkileşimler, hidrojen ve yük transfer etkileşimleri inklüzyon kompleksinin (konuk-konak kompleksi) oluşumuna katkıda bulunurlar. Inklüzyon kompleksi çevrelenmiş bir lipofilik moleküldür (7,8).

Tablo 1. Siklodekstrinlerin moleküler karakteristik yapısı (9).

Siklodekstrinlerin	Glukoz sayısı	Moleküler ağırlığı	Kavite uzaklığı (A)	Kavite yüksekliği (A)	Kavite Volümü(ml/m ol)
α – Siklodekstrin	6	973	4.7-5.3	7.9	147
β – Siklodekstrin	7	1135	6.0-6.6	7.9	262
γ – Siklodekstrin	8	1297	7.5-8.3	7.9	472

(A=Angstrom)



Şekil 1. Sugammadexin üç boyutlu yapısı (10).

2.2. SUGAMMADEKS (Bridion^R)

Cerrahi uygulanacak hastaların büyük bir kısmı genel anestezi gerektirmektedir ve sıklıkla bu hastalarda nöromüsküler blokerler kullanılmaktadır ek olarak anestezi madde ve analjezik madde ile dengeli bir anestezi sağlanmaktadır (11). Kas gevşetici ajanlar kaslarda geçici paralizi sağlamaktadır ve böylece endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve cerrahın vücut kavitesinde rahat çalışmasına izin vermektedir. Etki süresine göre nöromüsküler ajanlar uzun, orta ve kısa olarak üç gruba ayrılırlar. Pankuronyum uzun etkili nondepolarizan kas gevşeticidir. Rokuronyum, vekuronyum ve cis-atrakuryum orta etki süreli nondepolarizan kas gevşetici, suksametonyum klorid (suksinil kolin) ise kısa etki süreli depolarizan kas gevşetici ajandır (12). Non-depolarizan kas gevşetici ajanların etkisini geri çevirmek gerekebilmektedir. Bu amaçla yaygın kullanılan geri döndürücü ajanlar antikolinesterazlardır (neostigmin ve edrofonyum) ve bu ajanlar antimuskarinik (glikoprilat ve atropin) ajanlarla kombine şekilde uygulanmaktadır (3).

Suksinilkolin kısa etkili nöromüsküler bloke edici etkisinden dolayı (9 dak.) tercih edilmesine kullanılmasına rağmen yan etkileri (malign hipertermi, intraoküler basınç artışı ve hayatı tehdit eden hiperkalemi) ve kontraendikasyonlarından (ciddi yanık hastalarında, ezik yaralanmalarında ve nöromüsküler hastalıklarda) dolayı kullanımı giderek azalmaktadır. (12-15). Non-depolarizan ajanlarda bu yan etki ve kontraendikasyonlar mevcut olmamasına

rağmen etki süresinin uzun olması postoperatif rezidüel etkilerinden dolayı (hipoventilasyon, havayolu obstruksiyonu, hipoksi) geri döndürücü ajanların kullanılması gerekebilmektedir (12,14,16).

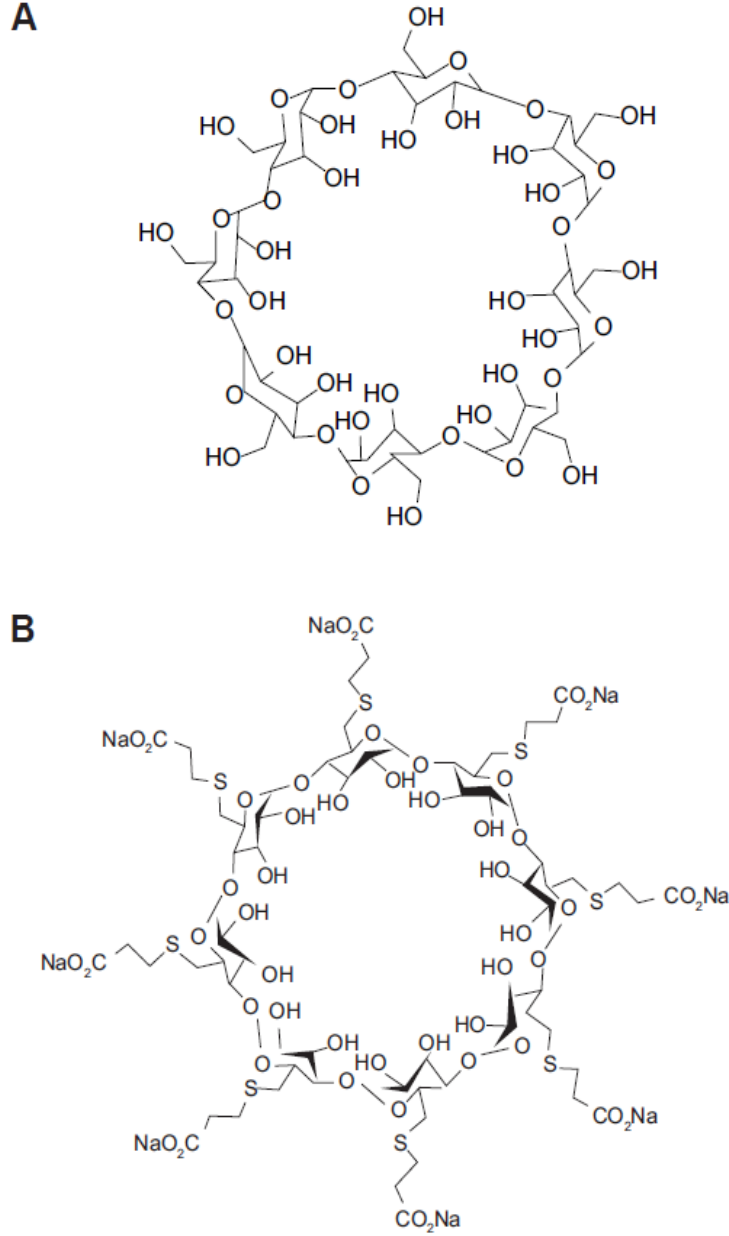
Antikolinesteraz ajanlar geri döndürücü amacıyla yaygın olarak kullanılmalarına rağmen nikotik ve muskarinik etki mekanizmalarından dolayı hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkilere neden olmaktadır (2,3). Antimuskarinik ajanların ilavesi ile bu yan etkilerden kaçınılabilmekte fakat bu uygulama sonrası antimuskarinik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (bulanık görme, ağız kuruluğu ve taşikardi) (2,16). Antikolinesteraz ajanlar derin nöromüsküler bloğu, nöromüsküler bloğun son doz uygulamadan sonra posttetanik sayım (PTC) 1-2 ise tam olarak geri çevirememektedir. Çünkü nöromüsküler kavşakta sınırlı miktarda asetilkolin seviyesi bulunmasından dolayı tavan etkisi oluşturmaktadır (2,17). Bu etkiden dolayı antikolinesteraz ajanların nöromüsküler blokerin oluşturduğu derin bloğu geri döndürme profili ve kapasitesi düşüktür (16).

Son çalışmalar nöromüsküler kavşaktan steroid nöromüsküler blokerleri (rokuronyum vekuronyum ve pankuronyum) çıkarmak, asetilkolin miktarını artırarak etkisini hafifletmek için siklodekstrin yapılarına odaklanmıştır (18,19). Siklodekstrinler yemeklerde, kozmetikte ve farmokoloji alanında 1970'den beri güvenle kullanılmaktadır. Gamma-siklodektrin lipofilik iç yüz ve hidrofilik dış yüze sahiptir, dolayısıyla suda çözünebilir ve hidrofobik ilaçlar için hidrofilik taşıma ayrıca hidrofilik ilaçların geçirgenliğini artırarak etki gösterebilmektedir (20).

Sugammadex (bridion^R), modifiye gamma-siklodekstrin yapıda nöromüsküler geri döndürücü ajanların yeni sınıfının ilk üyesidir. 2009 yılında ülkemizde kullanıma girmiştir (21).

2.2.1. Farmakodinamik Özellikler

Sugammadex (organon 25969) gamma-siklodekstrin ve sekiz glukoz molekülünden oluşan dairesel bir yapıdadır (şekil 1,2)(19). Sugammadex genel anesteziye yaygın olarak kullanılan amino steroid yapıda nöromüsküler bloker olan rokuronyum ve vekurontumu çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir (11). Sugammadexin yan zinciri rokuronyumu içine hapsetmek için santral kaviteye almakta bu sırada zincir sonu negatif karboksil grupları rokuronyumun pozitif nitrojen atomları ile elektrostatik bağlanma yapmaktadır (19).

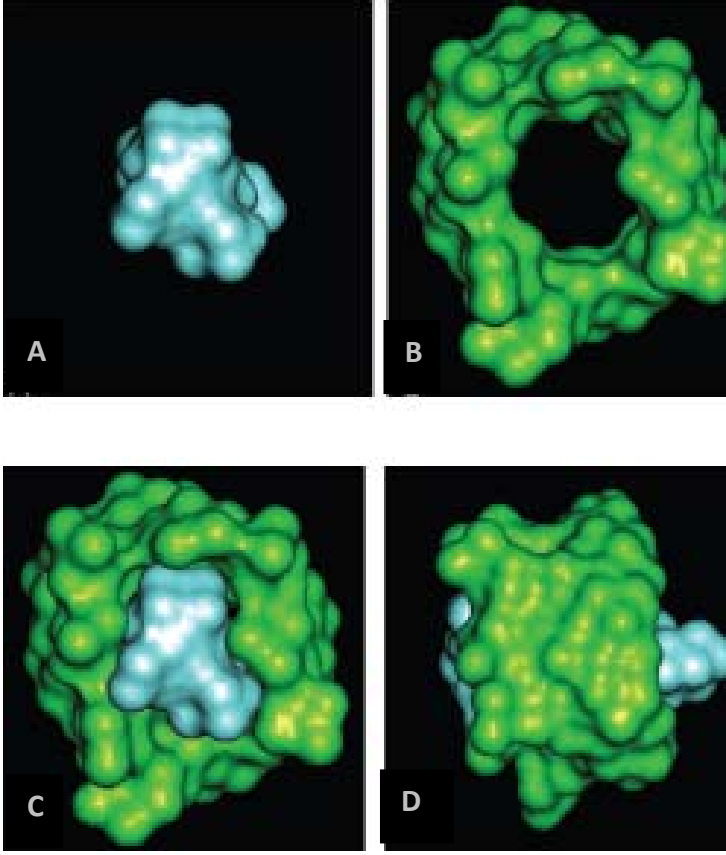


Şekil 2. Siklodekstrin: **A)** modifiye olmamış gamma-siklodekstrin
B) modifiye gamma-siklodekstrinler (sugammadeks) (9)

2.2.1. a. Etki Mekanizması

Sugammadeks mevcut nöromusküler geri dönüştürücü ajanlar arasında kendine özgü bir etki mekanizması ile etki göstermektedir (3). Sugammadeks plazmada serbest bulunan rokuronyum ve vekuronyuma selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilmektedir. Bu bağlanma sonucunda nöromusküler bileşkedeki nikotinik reseptörlere bağlanan rokuronyum ve vekuronyum miktarı azalmaktadır. Nöromusküler bileşkede meydana gelmiş olan blok geri

döndürülmektedir. Oluşan sugammadeks ve rokuronyum kompleksi (Resim 1) inaktive olup sugammadeksin farmokokinetik özellikleri ile vücuttan elimine edilmektedir (22).



Resim 1. A: Rokuronyum B: Sugammadeks
C ve D: Sugammadeks ve Rokuronyum kompleksi (8)

2.2.1.b. Nöromusküler Etkiyi Geri Çevirme

İn vitro ve hayvan çalışmalarında sugammadeksin nöromusküler ajanların (rokuronyum ve vekuronyum) etkisini geri çevirmede neostigmin ile karşılaştırıldığında daha etkin olduğu gösterilmiştir. Özellikle randomize çok merkezli, plasebo kontrollü ve faz 2 çalışmalarda rokuronyum ve vekuronyum içeren nöromusküler bloğun etkisini doz bağımlı ve efektif olarak geri çevirmektedir (23-25).

Faz 2 ve 3 çalışmalar sugammadeksin etkin dozu üzerine odaklanılmıştır. Eğer train of four (TOF) en az iki kasılma veriyorsa 2 mg/kg, posttetanik sayım (PTC) 1-2 ye ulaşıyorsa 4 mg/kg, PTC 0 ise 16 mg /kg dozda kullanılması önerilmektedir. Nöromusküler monitörizasyon periferik sinirlerin eksternal elektrik implus ile uyarılmasını içermektedir, bunlardan TOF ve PTC anestezi pratiğinde en çok kullanılan uyarı şeklidir (Tablo 2) (26).

Rokuronyum ve vekuronyum ile nöromüsküler blokaj sonunda etkisini geri çevirmek amacıyla sugammadexin etkin dozu kademeli olarak farklı doz uygulamaları sonunda elde edilmiştir. Rokuronyum ile blok oluşturulup T₂'nin ortaya çıkmasıyla sugammadex 2mg/kg uygulamasıyla TOF'un 0.9'a ulaşması 3 dakika, vekuronyumda ise bu süre yaklaşık olarak 5.9 dak. sürmektedir. Faz 3 çalışmalarında bu optimal dozlar belirlenmiştir (27).

Tablo 2. Tavsiye edilen sugammadex dozu (28)

Orta blok (T₂'nin tekrar ortaya çıkması)	Derin blok (PTC = 1-2 TOF = 0)	Acil geri döndürme (1.2 mg/kg rokuronyum uyguladıktan 3 dk sonra)
2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	16.0 mg/kg

2.2.1.c. Diğer Etkileri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadex kullanımının düzeltilmiş QT aralığını (QTc) uzatmadığı gösterilmiştir (29). Sugammadex ile yapılan klinik çalışmalarda ise propofol ve sevofluran verilmiş cerrahi hastalarda (bu iki ajan Qtc uzatma potansiyeli mevcuttur) QTc intervalinin çok az hastada uzadığı görülmüştür, fakat klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (4,29).

Faz 2 ve 3 çalışmalarda sugammadexin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine klinik yan etkisi belirtilmemiştir (27).

Sugammadexin prelinik güvenlik testleri, tekrar-doz toksikolojisi, genotoksik potansiyeli, metabolitlerinin toksisitesi ve ilaçlarla uyumsuzluğu ile ilgili herhangi risk oluşturabilecek zararı belirlenmemiştir (4).

Yavru ratlarda yapılan bir çalışmada ise; sugammadexin 4 mg/kg klinik dozlarda 48 ve 480 saat arayla tekrarlayan uygulamalar sonrası ratların dişlerinde birikimlere yol açtığı görülmüştür, fakat erişkin ratlarda bu şekilde bir yan etkiye rastlanmamıştır (4).

2.2.1.d. Farmakodinamik İlaç Reaksiyonları

Sugammadexin potansiyel olarak diğer ilaçlarla etkileşimi, sugammadexin mevcut ilaçlara bağlanma afinitesi, benzerlik ve in vitro uygulamaları kapsamaktadır fakat bununla ilgili veriler hala sınırlıdır (4).

Toremifen, fusidik asit veya flukloksasilin kullanımı sugammadexin etkisini değiştirebilir. Tromifen, rokuronyum ve vekuronyuma göre plazma konsantrasyonunun ve afinitesinin yüksek olmasından dolayı sugammadex'e daha çok bağlanma gösterir. Tromifen kullanan hastalarda aynı gün sugammadex kullanılması gerektiğinde nöromüsküler blokajı geri

çevirme süresi uzamaktadır (4). Postoperatif fusidik asit veya yüksek doz flukloksasilin (>500 mg) kullanımı sugammadexin bağıladığı rokuronyum ve vekuronyum yerini almaktadır. Bu yüzden bu ilaçlar sugammadexin kullanılan vakalarda postoperatif 6 saat içerisinde kullanılmamalıdır. Fusidik asit ve flukloksasilin kullanımından sonra 15 dak içinde nöromüsküler blokerlerin tekrar etki ettiği gösterilmiştir, bu sebepten sugammadexin kullanımından sonra bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (4).

Progesteronlu oral kontraseptif (kombine veya tek progesteron) kullanan kadınlarda sugammadexin kullanımından sonra o günlük dozu atlanmış gibi davranılmalıdır. Sugammadexin 4 mg/kg dozunda kullanımı progesteron düzeyini % 34 azaltmaktadır ve progesteron etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır. Sugammadexin yapılan genel laboratuvar testlerinde serum progesteron analizlerini ve koagülasyon parametrelerini etkilememekte olup çalışmalarda klinik olarak ilişkileri tam olarak değerlendirilmemiştir (4).

2.2.2. Farmakokinetik Özellikler

Sugammadexin farmokinetik özellikleri faz 1-2-3 çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda değerlendirilmiştir.

Sugammadexin 1mg/kg'dan 16mg/kg'a kadar artan uygulama dozlarında cevapta doğrusal bir artış göstermektedir (4,22).

Sugammadexin tek doz uygulamadan sonra dağılımının terminal volümü 18 L (0.26 L/kg), sabit durumda ise 11-14 L (0.16-0.20 mg/kg)' dır. İnsan plazma ve tam kan çalışmalarında (serbest form veya rokuronyum ile bağlı formlarda) plazma proteinlerine veya eritrositlere bağlanmamaktadır (4,30).

Sugammadexin prelinik ve klinik çalışmalarında herhangi metabolizmaya uğramadığı veya çok az metaboliti olduğu farz edilmektedir (4,30).

Sugammadexin değişime uğramadan renal olarak atılmaktadır. Sağlıklı erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadexin yarılanma zamanı 1.8 saattir. Sugammadexin uygulanan dozunun çoğunluğu (% 90) 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır, atılan kısmın % 96'lık kısmı üriner yolla, özellikle metabolize olmayan şekilde, çok az bir kısmı ise dışkı ve hava yolu ile atılmaktadır. Normal renal fonksiyonları mevcut bireylerde sugammadexin klirensi 84-138 mL/dakikadır (4,30).

2.2.2.a. Özel Hasta Popülasyonunda Kullanımı

Sugammadexin veya sugammadexinle beraber rokuronyum kompleksinin atılımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi (CLcr) < 30 mL/dak.) normal renal fonksiyonu

mevcut hastalara göre ($CL_{cr} > 80$ mL/dak.) önemli biçimde azalmaktadır ve azalan kreatinin klirensi yarılanma zamanı ve ortalama etki süresini uzatmaktadır. Bu durum hastalarda sugammadeksin etkinliğini değiştirmemektedir ve rekürarizasyon oluşmamaktadır. Ciddi renal yetmezliği olan özellikle diyaliz gereksinimi mevcut hastalarda sugammadeksin plazma konsantrasyonunda azalan değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden ciddi renal yetmezliği olan hastalarda kullanımı yaygın değildir (4,30).

Sugammadeksin metabolizma ve atılımı hepatik bir yol izlememektedir. Bu sebepten hepatik yetmezliği olan hastalar değerlendirilmemiştir. Sugammadeks kullanımı yaygınlaşmasıyla hepatik yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır (4).

Sugammadeksin farmakokinetik özelliği yoğun bakım hastalarında değerlendirilmemiştir (23. 24).

Sugammadeks renal fonksiyonu normal ($CL_{cr} 100 \geq$ mL/dak), yaşlı hastalarla, renal fonksiyonu normal erişkin hastalar (40 yaş) kıyaslandığında plazma klirensi, plazma dağılım volümü (V_{dss}) ve yarılanma süreleri ($t_{1/2}$) benzerlik göstermektedir. Sugammadeksin farmakokinetik özellikleri renal yetmezlikli yaşlı hastalarda etkilenmesine rağmen plazma klirensi ve yarılanma süresi açısından genç hastalara göre önemli derecede bir fark bulunamamıştır (4).

Pediyatrik hastalarda plazma klirensi, dağılım volümü ve yarılanma süresi yaşla birlikte artmaktadır. Örneğin 8 yaşındaki plazma klirensi 31 mL/dak, dağılım volümü 3.1 L ve yarılanma ömrü 0.9 saat iken 15 yaşında klirensi 71 mL/dak, dağılım volümü 9.1 L ve yarılanma ömrü 1.7 saat olarak değerlendirilmektedir. Pediyatrik hastalarda plazma konsantrasyonu erişkin hastalardaki gibi değişikler göstermektedir. Sugammadeksin iki yaş altında yeterli veri bulunmadığından şu anki kullanımı kısıtlıdır (4,31).

Sugammadeksin gebe kadınlarda kullanıma dair yeterli veri bulunmamaktadır. Sugammadeksin anne sütüne geğişi tam olarak bilinmemektedir, ama siklodekstrinlerin absorpsiyonu düşüktür bu yüzden sugammadeksin tek dozluk uygulaması emziren anneler için çocuklarda herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır (4).

Sugammadeksin uygulamasında vücut kitle indeksi (BMİ), cinsiyet ve ırkın herhangi bir klinik farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (4).

2.2.3. Terapötik Etkisi

2.2.3.a. Erişkin Hastalarda

Rokuronyumla oluşturulmuş derin ve orta düzeydeki bloğun geri çevrilmesi, sugammadeks kullanımı ile neostigmin+atropine göre daha belirgin ve hızlı olmaktadır. Rokuronyum 0,6 mg

/kg kullanımı ile oluşmuş nöromüsküler blok sonrası T_2 'nin oluşmasından (orta blok) sonra 2 mg/kg sugammadeks uygulamasıyla TOF $\geq 0,9$ yaklaşık olarak 2 dak. iken bu oran 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmin ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ glikoprilat ile yaklaşık olarak 12 dak. sürmektedir. Aynı şekilde PTC 1-2 (derin blok) oluşmasıyla sugammadeksin 4 mg/kg dozunda uygulanması, 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmin ve 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ glikoprilat uygulamasına göre TOF'un 0.9 oluşu 17 kat daha hızlı olmaktadır (32-34).

Rokuronyumun yüksek doz (1.2 mg/kg) kullanılmasından sonra (PTC=0) nöromüsküler bloğun geri çevrilmesi için sugammadeksin 16 mg/kg dozunda kullanılması, suksetonyum klorid 1 mg/kg kullanılmasıyla karşılaştırıldığında; T_1 'nin % 10'dan % 90'a ulaşımı % 40 daha kısa sürede olmaktadır. Rokuronyumun özellikle yüksek doz (1.2 mg/kg) kullanımı suksetonyum klorid ile benzer entübasyon süresi oluşturmaktadır. Yüksek doz rokuronyum kullanımı sonrası TOF'un 0,9 ulaşması yaklaşık olarak 2.5 dakikadan kısa sürmektedir (35).

Sugammadeks faz 3 çalışmalarda vekuronyum kullanılmış hastalarda neostigmin ve glikoprilat etkisi ile karşılaştırıldığında bloğu daha hızlı geri çevirmektedir (36,37).

2.2.3.b. Özel Hasta Popülasyonu

Sugammadeks yaşlı hastalarda da etkindir fakat rokuronyum oluşturduğu nöromüsküler bloğun geri çevrilmesi genç hastalara göre daha yavaş olmaktadır. Sugammadeks 2 mg/kg kullanımı ile TOF'un 0,9'a ulaşması genç hastalarda ortalama 2,3 dakika sürmekte iken 65-74 yaş grubu arasında ise bu süre 2.6 dakikadır. 75 yaş üstünde ise 3,2 dakika sürmektedir. Yine de TOF'un 0.9'a ulaşması 4 dakikadan kısa sürmektedir (38-40).

Sugammadeks rokuronyum kullanılmış pediatrik hastalarda da aynı şekilde etkili olmaktadır. Sugammadeksin 2 mg/kg dozunda kullanımı ile; TOF'un 0.9'a ulaşması infantlarda 0,6 dak. çocuklarda 1.1-1.9 dakika sürmektedir (31).

Renal fonksiyon kaybı veya ciddi renal yetmezliği bulunan hastalarda rokuronyumun oluşturduğu nöromüsküler bloğun geri çevrilmesinde sugammadeksin etkinliği bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Renal fonksiyonu normal ($CL_{Cr} > 80$ mL/dak.) bireylerde sugammadeksin 2mg/kg kullanımı ile TOF'un 0.9'a ulaşması ortalama 1.6 dak. sürerken, renal yetmezliği bulunan ($CL_{Cr} < 30$ mL/dak.) bireylerde ise bu süre 2.0 dakika sürmektedir (30).

Kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda sugammadeks etkinliğinde herhangi farklılık olmamaktadır. Kardiyak hastalarda TOF'un 0.9'a ulaşması; sugammadeks 2 mg/kg dozunda kullanıldığında 1.7 dak. 4 mg/kg kullanıldığında ise 1.4 dakikadır. Pulmoner hastalığı mevcut

bireylerde ise bu oran; 2 mg/kg dozunda 2.1 dak., 4 mg/kg dozunda kullanıldığında ise 1.8 dakikadır (38).

Rokuronyum veya vekuronyum kullanılmış obez hastalarda ise sugammadeksin etkinliğinde herhangi bir değişme görülmemektedir. T₂'den sonra TOF'un 0.9'a ulaşması obez olmayanlarla (BMİ 24.9-25.7 kg/m²) obez (31.7-38.6 kg/m²) bireyler karşılaştırıldığında; sugammadeksin 2 mg/kg dozunda, rokuronyumun uygulama sonrası sırasıyla 2.1 dak. ve 2.1 dak vekuronyum uygulaması sonrası 2.9 dak. ve 2.4 dakikadır. Sugammadeksin 4 mg/kg kullanılan dozunda ise rokuronyum uygulaması sonrası 2.0 dak. ve 3.0 dak. vekuronyum uygulaması sonrası 3.9 ve 4.0 dakikadır. Sugammadeks 16 mg/kg uygulama dozunda T₂ görülmesinden TOF'un 0.9 ulaşma süresi rokuronyum 1.7 dak., ve vekuronyum ise 2.2 dakikadır (41).

2.2.4. Tolerasyon

Faz 2 ve faz 3 çalışmalarda sugammadeksin genellikle iyi tolere edildiği görülmektedir. Plasebo–kontrollü ve aktif karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda elde edilen verilerden en yaygın görülen yan etkiler; ağrı, bulantı ve kusmadır, fakat bunların cerrahi uygulamaya bağlı olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (30,38,40,42,43).

Elde edilen verilerin analizi sonrası sugammadeksin tolerasyon profili, plasebo ve neostigmin +glikoprilata genellikle benzemektedir. Tüm çalışmalarda ilaç uygulamasına bağlı olabilecek herhangi bir ölüm vakası bildirilmemiştir. Ağızda metalik veya acı tat sağlıklı gönüllülerde sugammadeksin 16 mg/kg altındaki uygulamaları sonrası çok fazla görülmeyen (% 0.07-1) bir yan etki olarak değerlendirilmektedir, fakat yüksek doz (32-96 mg/kg) uygulamalardan sonra bu oran artmaktadır (% 15.4-66.7) (27). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda sugammadeksin 16, 20, 32, 64 ve 96 mg/kg uygulamaları sonrası doz bağımlı, herhangi ciddi yan etkiye rastlanmamıştır (44).

Plasebo kontrollü çalışmalarda sugammadeksin anestezi komplikasyonları ve öksürük (plasebo % 1.4 -% 1.4, sugammadeks % 8-% 2.8) insidansının % 2 civarında olduğu görülmektedir ve sugammadeks uygulamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Anestezi komplikasyonları yüzeysel anestezi belirtisi olarak hareket etme, endotrekeal tüpü çiğneme ve emmedir. Bu bulgular faz 2 çalışmalarda ve sugammadeks uygulamasının nöromüsküler bloker uygulamasından 3-15 dakika sonra verildiği faz 3 çalışmalarda daha fazla görülmektedir. Doz bağımlı olarak bu komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır. Anestezi sırasında istenmeyen uyanmalar çok sık görülmemekle beraber sugammadekse bağlı değildir (32,33,36,37).

Artmış ve tekrarlayan nöromusküler bloklar sugammadeks kullanımına bağlı olarak çok sık görülmemektedir. Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerden sugammadeks 2-16 mg/kg kullanımı sonrası % 1.7 olarak rapor edilmiştir, plasebo uygulananlarda ise bu oran % 0.0'dır. Özellikle sugammadeksin suboptimal dozlarda (< 2mg/kg) uygulaması sonrası görülmektedir. Neostigmin+glikoprilat ile karşılaştırmalı çalışmalarda ise sugammadeks grubunda sıfır vaka olarak bildirilmiştir (27).

Sugammadeksin farklı dozlarda uygulama sonrası aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyon oluşumu % 1'in altındadır. Faz 3 çalışmalarda hipersensitive ve alerjik reaksiyon (kontakt dermatit, alerjik kaşıntı, ilaç aşırı duyarlılık ve tranfüzyon reaksiyonları) yansımaları sugammadeks kullanıma bağlı olarak gerçekleşmemektedir. Faz 1 iki büyük çalışmada 32 mg/kg sugammadeks alan altı gönüllü bireyde sugamadekse aşırı duyarlılığa bağlı olarak deride kızarıklık ve yanma hissi meydana gelmiştir. Faz 1 diğer çalışmada ise bir gönüllüde 32 mg/kg sugammadeksin 8.4 mg/kg'nın uygulaması sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu mevcut olmuş intradermal deri testi pozitif bulunmuştur (27).

Neostigmin+glikoprilat ve sugammadeksin, gaz ve postoperatif gastrointestinal rahatsızlıklar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; sırasıyla ağız kuruluğu % 8.2 ve % 2.2, gastrointestinal bulgular % 5.6 ve % 0.0 anksiyete % 4.8 ve % 1.7' dir (27).

2.2.4.a. Özel Hasta Popülasyonu

Sugammadeks genel olarak genç hastalarda yaşlı ve çocuk hastalara göre daha iyi tolere edilmektedir (27).

Sugammadeksin renal yetmezlikli ve normal renal fonksiyonlu hastalarda tolerasyonu birbirine benzemektedir (27,30). Fakat ciddi renal yetmezlikli hastalarda kullanımı çok yaygın değildir. Sugammadeks kardiyak rahatsızlığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği olan hastalarda iyi tolere edilmekte ve özellikle pulmoner rahatsızlığı (kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOA)) olan hastalarda çok iyi tolere edilmektedir (40).

2.2.5. Doz ve Uygulama

Sugammadeks tek doz şeklinde intravenöz olarak on saniye içinde uygulanmalıdır. Eğer sugammadeks kullanımı sonrası rokuronyum ve vekuronyumun tekrarlanan uygulamaları gerekli ise bu uygulamalar 24 saat sonra yapılmalıdır, fakat 24 saat öncesinde kas gevşetici uygulaması gerekiyorsa steroid yapıda olmayan (atrakuryum cis-atrakuryum) kas gevşetici ajanlar kullanılmalıdır (4,17).

Sugammadeks kullanıma bağılı herhangi bir hipersentivite reaksiyonu ve kontraendikasyon belirlenmemiş olup, sadece ciddi renal yetmezliğı olan hastalar dışında rahatlıkla kullanılabilir (4).

2.3. RATLARDA GEBELİK VE DOĞUM

2.3.1 Ratlarda Üreme

Laboratuvar hayvanları ünitelerinde rat üretimininde harem yöntemi uygulanmaktadır. Bu amaçla 1 adet erkek rat 4 adet dişi rat ile aynı kafese konur ve dişiler gebe kaldığında bireysel olarak ayrı kafese alınır ve mümkün olduğunca rahatsız edilmezler. Eğer doğumdan sonra erkek hala anne ve yavrularından ayrılmamış ise yavru yeme ya da kendi bireylerini yeme ve/veya süt kesilmesine neden olur. Aynı zamanda elle manipülasyonda artış doğum sonrası yavruların hayatta kalma şansını azaltır. Kayıt tutma açısından kulak dövmesi etkili bir yöntemdir (45).

2.3.2. Ratlarda Gebeliğın Saptanması ve Takibi

Genetiğı bilinmiyen oldukça heterojen olup akraba olmayan fare veya sıçanların çiftleşmesindeki süreçlerde gebe kalma oranı %85 olarak rapor edilmiştir. Kolonideki hayvanların hepsi genetik olarak aynı yapıda ise bu oran az miktarda düşüktür. Vajinal smearde sperm görülmesi gebeliğın öngörülmesi açısından mükemmel bir tanı aracıdır. Karın muayenesi ile fetuslar gebeliğın 7-10. gününden itibaren saptanabilir fakat 12. günden itibaren karın muayene yöntemi daha etkindir. Abdominal genişleme gebeliğın 13. gününden itibaren görünür hale gelir (45). 14. gününde meme bezi gelişimi ve meme başlarında büyüme gözlelenebilir. Progesteron değerleri ise gebeliğın 7. ve 13. günlerinde en yüksek düzeye ulaşırlar(46).

Gebelik ortalama 21-23 gün sürmektedir. Fakat anne önceki doğumdan olan yavrularını emziriyor ise bu süre uzayabilir. Yırtılmış blastosistin implantasyonu (yerleşim) gebeliğın 5. gününde meydana gelir. Diğer hayvan türlerinden farklı olarak rat embriyosu östrojen üretmez ve maternal östrojen implantasyonu sınırlar. Gebeliğın ilk yarısı boyunca çiftleşme tarafından indüklenen prolaktin dalgaları ile uyarılan ovaryumdan progesteron salgılanır (5). Gebeliğın 2. yarısında plesantada progesteron üretmeye başlar (6). Ovaryum gebelik boyunca östrojen salgılamaya devam eder. Bunun amacı gebelik korpus luteumunun aktive edilmesi ve devamlılığının sağlanmasıdır. Östrojen rat plesantası tarafından üretilmez ve plesantal progesteronda gebeliğın devamı için yeterli değerdir. Rat plesantası disk şeklinde ve hemochorial'dır. Plesanta, plesantal laktojenleri olarak bilinen polipeptidleri salgılar ve

polipeptidler meme bez gelişimini ve korpus luteumları progesteron salınımı için stimule ederler (47).

Serum LH değerlerinde gebeliğin 11. gününde diğer günlere göre önemli düzeyde artışlar meydana gelmekte ve plasental luteotrop hormonların da gelişimini 16. günde gerçekleştirmekte ve gebelik korpus luteumunun büyüklüğünde bu dönemde artma olmaktadır. Dişi ratın gebeliğin 16. gününde erkekten ayrılması yerinde olur. Çünkü erkek rat yeni doğan yavruları ya da aile fertlerini yiyebilir veya süttten kesilmeye neden olabilir (6,47).

2.3.3. Ratlarda Doğum

Dişi ratlarda yuva yapma davranışı doğumdan yaklaşık 2-3 gün önce başlar ve laktasyon boyunca sürer. Dişi gebeliğin son döneminde yavruları için pamuk, talaş ve kırılmış kağıttan yuva yapar. Özellikle yavrularının içine gömülebildiği malzemeler tercih edilmelidir. Bu sayede anne yavrularını emzirirken çevresel strese maruz kalmaz. Oda sıcaklığı ve altlığın yavruları sıcak tutmak için uygun olmasına dikkat edilmelidir. Yavruların üşmesi, ortamda bulunan yüksek sesler ya da yavruların ele alınması annenin yavrularını reddetmesine veya öldürmesine neden olabilir. Simfizis pubisin gevşemesi gebeliğin 17. gününde başlar ve doğumla tamamlanır. Korpus luteum tarafından gebeliğin ikinci yarısında üretilen relaksin hormonu servikal esneme ve simfizis pubisin gevşemesinden sorumludur. Doğumun tüm fizyolojik uyarımı tam olarak anlaşılmamıştır(5,6,47).

Doğum olayında gebeliğin son 24 saatinde salınımı artan ovaryum kökenli östrojenin rol oynadığı öne sürülmektedir(5,6).

2.3.4. Düşük ve Ölü Doğum

Dişi kötü çevresel koşullar altında kalmış, kötü beslenmiş veya herhangi bir hastalığı varsa düşük veya erken doğumlar oluşabilir (5,6,46,47). Yavrular veya fetal materyal anne tarafından yenildiği için çoğu zaman farkedilmeyebilir. Şu var ki kötü kokulu ve rengi değişmiş vajinal akıntı bir uterus enfeksiyonuna işaret eder. Endometritis veya parametrite karşı sistemik antibiyotik tedavisi uygulamak gerekir. Genital mikoplazmozis infertilite, fetal ölümler, rezorbsiyon ve yavru sayısında azalmaya neden olur (5,6).

2.4. Kemilüminesans Yöntemiyle Ratlarda Progesteron Ölçümü

2.4.a Kemilüminesans yöntemi

Kemilüminesans yöntemi analitik kimyaya uygulanmasına bağlı olarak son yıllarda gelişmiştir. Kemilüminesans oluşturan kimyasal reaksiyonların sayısı azdır ve bu yüzden işlem buna bağlı olarak az sayıdaki tür ile sınırlıdır. Ancak, kemilüminesans vermek üzere

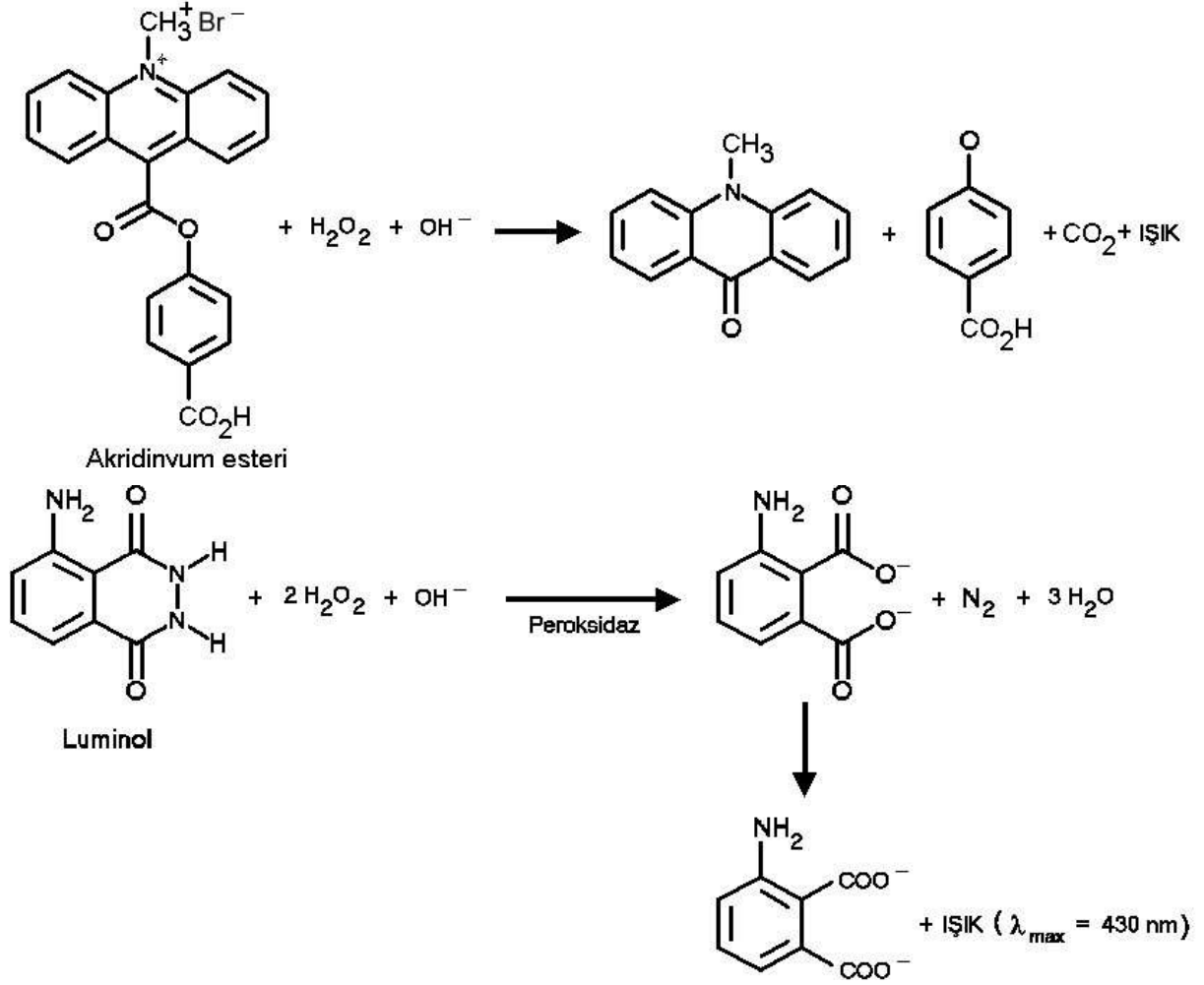
reaksiyona giren bileşiklerin bazıları önemli bileşikleridir. Bu nedenle, yüksek seçicilik, basitlik ve yöntemin aşırı duyarlılığı onun kullanımının son yıllarda artmasına yol açmıştır.

Kemilüminesans olayı; Bir kimyasal reaksiyon, temel haline dönerken, ışık yayan veya enerjisini daha sonra emisyon yapacak başka bir türe aktaran, elektronik olarak uyarılmış bir tür verdiği zaman kemilüminesans meydana gelir. Kemilüminesans reaksiyonlarına çok sayıda biyolojik sistemde rastlanır ve bu olaya genellikle biyolüminesans adı verilir. Biyolüminesans gösteren türler için örnekler, ateşböceği, deniz menekşesi ve denizanası, bakteriler, tek hücreli hayvanlar ve kabuklu hayvanlardır. Çeşitli doğal biyolüminesans olaylarının kimyası tam olarak anlaşılammıştır (48,49).

Kemilüminesans ölçümleri için cihazlar, oldukça basittir ve sadece uygun bir reaksiyon kabı ve bir foto çoğaltıcı tüpten ibaret olabilir. Genel olarak, tek ışın kaynağı, analit ile reaktif arasındaki kimyasal reaksiyon olduğundan, dalga boyu seçici cihazına gerek yoktur. Zamanın bir fonksiyonu olarak, bir kemilüminesans deneyinden elde edilen tipik sinyal, reaktif ve analitin karıştırılması tamamlandığında, hızla en yüksek değere ulaşır; sonra sinyalin daha az veya daha çok üstel bozulmasını takip eder. Kantitatif analiz için ekseriya sinyal sabit bir zaman periyodu için integre edilir ve aynı yolla işlem görmüş standartlar ile karşılaştırılır. Alternatif olarak, pik yükseklikleri de kullanılır. Sinyal ve derişim arasında geniş bir derişim aralığında genellikle doğrusal bir ilişki vardır (49).

2.4.b. Analitik Uygulamaları

Kemilüminesans yöntemleri genellikle yüksek duyarlılığa sahiptirler. Çünkü gürültü yokluğunda düşük ışık seviyeleri bile kolayca izlenebilir. Ayrıca, bir filtre veya monokromatör ile ışının zayıflaması söz konusu değildir. Sıvı fazda analizlerde kemilüminesans gösteren organik maddeler yardımıyla inorganik türlerin analizi yapılır. İşaretleyici olarak kemilüminesans kullanılır. İzoluminol veya akridinyum esterleri kemilüminesans işaretleyicilere örnektir. Bu işaretleyiciler şekil 3'de gösterilmiştir. Mikroperoksidaz gibi katalizör varlığında hidrojen peroksit tarafından izoluminolün oksidasyonu, 425 nm'de göreceli olarak daha uzun ömürlü ışık yayılımı yapar. Triton X-104 gibi deterjan varlığında alkalin hidrojen peroksit ile akridinyum esterlerinin oksidasyonu, 429 nm'de ani ışık yayılmasına neden olur. Akridinyum esterleri, antikor ve haptenleri işaretlemek için kullanılabilen yüksek spesifik aktiviteye sahip işaretleyicilerdir (50).



Şekil 3. Kemilüminesans işaretleyiciler (59).

Progesteron hormon analizinde; numunede ki progesteron, hafif ayıraç da akridiyum ester bağlı rat monoklonal anti progesteron türevlerine bağlanır. Bağlı olmayan antikor progesteron türevleri, solid fazda kovalent olarak pragmatik partiküllere bağlanırlar. Sistem çalışırken takip edilen basamaklarda ilk olarak 20 μL numuneden ve 90 μL serbestleştirici reaktif küvetlere dağıtılır. 100 μL hafif ayıraç konup, 2.5 dak. 37 °C’de inkübe edilir. Sonra 200 μL solid faz konup, 37 °C’de 5 dak. inkübe edilir. Ayıraç su ile küvetlere dağıtılıp aspire edilerek yıkanır. Her birinden 300 μL asit ve baz çözeltilerinin konulmasıyla kemilüminesans başlar (48,49).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Komitesinden 30.03.2011 tarihinde 2011-023 no'lu karar sayıısı ile izin alınarak Selçuk Üniversitesi Deneyleti Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden 121518009'nolu proje ile desteklenmiştir.

Winstar albino tipi 26 adet 240-400 gr ağırlığında sağılıklı gebe rat çalışmaya dahil edildi. Çalışma için seçilen ratların daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış ve herhangi bir ilaca maruz kalmamış ve tam sağılıklı olmalarına dikkat edildi. 12 saat gece, 12 saat gündüz ritmine sahip 20-24 °C bir odada tutulan ratlar, standart rat yiyecekleri ile oral beslenme ve serbest suya erişimine ilaç uygulamasından 2 saat öncesine kadar izin verildi.

3.1. Ratların Gebe Kalması ve Gebeliklerinin Tespiti

Çalışmaya daha önce hiç doğum yapmamış 75 dişi rat dahil edildi. Ratların normal üreme siklusuna sahip olduğunu belirlemek amacıyla herbirinden vajinal smear örnekleri alındı. Puara sabitlenmiş pipete 0,5 ml serum fizyolojik (SF) çekildi. Herbir rat karnı üstte başı aşağı meyilli olacak şekilde pozisyon verilerek SF çekilmiş pipetin ucu vajinaya yerleştirilerek purar iki üç kez yavaşça sıkılarak vajinal sekresyon ve hücrelerin pipete alınması sağılandı (resim 2). Pipetteki sıvıdan bir damla lam üzerine damlatılıp boyanmadan ışık mikroskopunda 10x ve 40x büyütmede incelendi. Mikroskopik incelemede ratların üreme sikluslarının hangi safhada oldukları tespit edildi. Diestrus (bazal ve parabazal hücreler), proestrus (çok sayıda intermedier, az sayıda parabazal ve süperfisial hücreler), estrus (karnifiye süperfisial hücre, keratinize hücre) safhaları her rat için ayrı ayrı kaydedildi. Çalışmaya alınan dişi ratlardan üst üste iki kez normal üreme siklus özelliğı gösterenler gebe kalması amacıyla bir gün önceden dörtlü gruplar halinde ayrıldıktan sonra kafeslere yerleştirildi. Kafeslerde bulunan dört dişi rata bir erkek rat konuldu. Bir gün sonra erkek ratlar kafeslerden alındı. Dişi ratların her birinin vajinasına pipet yardımı ile 0.5ml SF verildikten sonra yine pipet yardımı ile vajinal sekresyon alındı (resim 2). Alınan materyal lam üzerine yayıldıktan sonra mikroskop altında 10x ve 40x büyütmede incelendi ve mikroskop görüntüsünde sperm tespit edilen ratlar gebe ve gebeliğinin 0. günü olarak kabul edildi. Vajinal incelemede vajinal perdesi (resim 3) bulunanlar ratlar ise vajinal salgısı mikroskop altında incelemeye gerek kalmadan gebe olarak kabul edildi. Gebe kalması için kullanılan 75 dişi ratın 22 tanesinde vajinal smearda sperm görüldü 4 tanesinde ise vajinal perde mevcuttu. Toplam 26 rat gebe olarak kabul edildi. Gebe olarak kabul edilen ratlar gebeliğın 7. gününde karnı muayenesi yapılarak tekrar teyit edildi.



Resim 2. Vajinal sekresyon alınması.



Resim 3. Vajinal perde

3.2. Deney Grupları

Gebe kalan ratlar rastgele kontrol (Grup K), Sugammadeks (Grup S) ve Sugammadeks+Rokuronyum (Grup S+R) grubu olarak ayrıldılar (Tablo 3). İlaç uygulamaları tek kör halde yapıldı.

Tablo 3. Çalışma grupları ve ilaç çizelgeleri.

Gruplar	Açıklama	Denek sayısı	Uygulanan içerik
K	Kontrol grubu	6	1.5 ml SF *
S	Sugammadeks grubu	10	30 mg/kg i.v. Sugammadeks *
S+R	Sugammadeks+Rokuronyum grubu	10	30 mg/kg i.v. Sugammadeks+ 3.5 mg/kg i.v. Rokuronyum *

*Total 1.5 ml volüm içinde

3.3. Gebe Ratlara İlaç Uygulama ve Kan Alımı

Ratlar gebeliklerin 7. gününde kiloları hassas terazi ile tartıldı. Anestezi ve analjezi uygulamasından 2 saat önce ratların beslenme ve suya erişimi engellendi. Çalışmaya dahil edilen tüm ratlara ilaç uygulaması ve kan alımı işlemi uygulanmadan önce sedasyon ve analjezi amacıyla ketamin (50 mg/kg intraperitonel (ip) ve ksilazin (10 mg/kg ip) olarak uygulandı. Ratların herbirinin kuyrukları işaretlenerek numaralandırıldı. Sedatize olan ratlar ilaç uygulama ve kan alımı öncesi sabitlendikten sonra kuyruk veninden uygulamalar yapıldı (resim 4, resim 5).

Grup K: Bu grupta mevcut olan ratlara 1.5 ml SF iv olarak verildi uygulamadan 35 dak sonra 1.5 ml kan iv olarak alındı.

Grup S: Bu grupta yer alan ratlara 30 mg/kg dozunda sugammadeks (bridion^R) 1.5 ml volüm içinde verildi. İlaç uygulamasından 35. dak sonra sonra 1.5 ml kan numunesi i.v. olarak alındı.

Grup S+R: Bu grupta yer alan ratlara 3.5 mg/kg dozunda rokuronyum verildikten hemen sonra 30 mg/kg dozunda sugammadeks 1.5 ml volüm içinde i.v. verildi. Bu grupta yer alan ratlara rokuronyum verildikten sonra solunum kaslarında paralizye bağlı solunum yetmezliği gelişme ihtimaline karşı trekostomi kanülü seti oksijen desteği ve ambu hazırlıkları yapıldı.

Bu grupta rokuronyum uygulaması sonrası 2 adet ratta kısa süreli solunum desteği uygulandı. Daha sonrasında herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. İlaç uygulamaları yapıldıktan 35 dak. sonra 1,5 ml kan numunesi i.v olarak alındı.



Resim 4. Ratların uygulama öncesi hazırlaması



Resim 5. Ratların uygulama öncesi hazırlaması

3.4. Ratların Kan Örneklerinin Kemilüminesans Yöntemiyle Çalışılması

Tüm guplardan alınan kan örnekleri 3000 rpm devirde 10 dak. süreyle santrifüj edildi. Santrifüj edilen kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra numuneler 2-8 °C bekletildi. Serumlar otomatik pipet yardımıyla 20 mikrolitre çekildikten sonra her bir numune ayrı ayrı numaralandırılarak çalışma haznelere konuldu. Serum örnekleri beckman coulter solüsyon

ile 1/10 oranında dilusyon yapıldıktan sonra unice® DXI 800 accessimmunoanaliz sistem cihazının da progesteron seviyesi ölçümleri yapıldı.

3.5. Ratların Gebeliklerin Takibi ve Yavru Ratların Değerlendirilmesi

Gebelikleri vajinal smear da sperm veya vajinal perde görülmesiyle teyit edilen ratların günlük karın muayenesi yapıldı. Özellikle gebeliğin 7. gününde sedasyon, analjezi ilaç uygulaması ve kan alımı yapılan ratlar 2 saat arayla takip edildi. Her biri ayrı ayrı numaralı olan ratlar her kafeste tek gebe rat olacak şekilde yerleştirildi. Gebeliğin 8. gününde tüm ratlara karın muayenesi ve vajinal muayene yapıldı. Vajinal muayene ile ratlar akıntı ve kanama yönünden takip edildi. Ratlar doğum zamanına kadar günlük karın muayenesi ile takip edildi. Doğum eylemini gerçekleştiren ratların doğum zamanı ve yavru sayısı kaydedildi. Yavrular makroskopik olarak anomali açısından değerlendirildi. Doğum yapan ratlar ve yavru ratlar gerekli değerlendirmelerden sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, kaydedilen veriler için SPSS 16.0 (SPSS IL 16.0 Chicago, USA) paket programı kullanıldı.

Deney gruplarının hesaplanan parametreleri arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılarak sınanmıştır. Gruplar arası farkın anlamlı çıkması halinde ($P < 0,05$) Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. $P < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Metin boyunca tüm deney parametreleri adet, gün ve ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ratların gruplara göre gebeliğin 7. günü ağırlıkları tablo 4’de verilmiştir. Grupların gebeliğin 7. gününde ölçülen ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen ratların gebeliğin 7. günü ağırlıkları (gr).

	Grup K ağırlıkları (gr) (n=6)	Grup S ağırlıkları (gr) (n=10)	Grup S+R ağırlıkları (gr) (n=10)
1. rat	299	344	254
2. rat	274	324	269
3. rat	260	361	254
4. rat	290	363	341
5. rat	317	246	389
6. rat	244	296	353
7. rat		285	358
8. rat		358	294
9. rat		320	338
10. rat		326	357

Tablo 5. Ratların gebeliğin 7. günü ortalama ağırlıkları (gr) (ort±sd).

	Grup K (n=6)	Grup S (n=10)	GrupS+R (n=10)	P
Ağırlık (gr)	280.66±26.68	322.30±37.75	320.70±48.77	0.118

Çalışmaya dahil edilen ratların gruplara göre gebeliğin 7. günü ölçülen progesteron değerleri tablo 6’da verilmiştir. Çalışmaya alınan ratların ölçülen progesteron seviyesi ortalaması arasında gruplar göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Çalışmaya alınan ratların ölçülen progesteron ölçümleri (ng/ml).

	Grup K progesteron seviyesi (ng/ml) (n=6)	Grup S progesteron seviyesi (ng/ml) (n=10)	Grup S+R progesteron seviyesi (ng/ml)(n=10)
1. rat	71.92	99.14	104.54
2. rat	88.51	83.03	78.67
3. rat	94.38	92.34	104.64
4. rat	92.94	71.61	83.72
5. rat	118.8	70.84	127.75
6. rat	102.61	107.09	101.2
7. rat		81.72	72.81
8. rat		86.45	93.67
9. rat		84.14	82.66
10. rat		103.59	95.66

Tablo 7. Ratların progesteron seviyesi ölçümü (ng/ml) (ort±sd)

	Grup K (n=6)	Grup S (n=10)	Grup S+R (n=10)	P
Progesteron seviyesi (ng/ml)	94.16±15.54	87.86±12.48	94.53±16.10	0,552

Çalışmaya alınan ratların gebeliklerinde düşük ve ölü doğuma rastlanmadı. Gruplardaki ratların gebelik süreleri tablo 8’de belirtilmiştir. Ratların gruplara göre gebelik süre ortalamaları benzerdir ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen ratların gebelik süreleri (gün)

	Grup K gebelik süresi (gün)(n=6)	Grup S gebelik süresi (gün) (n=10)	Grup S+R gebelik süresi (gün) (n=10)
1. rat	21	22	22
2. rat	21	21	23
3. rat	22	23	21
4. rat	21	21	22
5. rat	21	23	21
6. rat	22	22	23
7. rat		22	22
8. rat		23	22
9. rat		23	22
10. rat		21	23

Tablo 9. Ratların ortalama doğum zamanları (gün) (ort±sd)

	Grup K (n=6)	Grup S (n=10)	Grup S+R (n=10)	P
Doğum zamanları (gün)	21.33±0.51	22.10±0.87	22.10±0.73	0.115

Gruplara göre yavru sayıları tablo 10’da verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ratların toplam 170 yavrusu olduğu gözlemlendi. Ratların yavru sayıları 4 ile 9 arasında değişmektedir. Ratların gruplara göre yavru sayıları ortalaması benzerdir (Tablo 11).

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen ratların yavru sayıları (adet)

	Grup K yavru sayısı (adet) (n=6)	Grup S yavru sayısı (adet) (n=10)	Grup S+R yavru sayısı (adet) (n=10)
1. rat	5	8	7
2. rat	7	5	5
3. rat	6	7	6
4. rat	6	4	7
5. rat	9	6	8
6. rat	8	6	8
7. rat		7	6
8. rat		8	7
9. rat		6	5
10. rat		8	5

Tablo 11. Ratların yavru sayıları ortalama \pm sd

	Grup K (n=6)	Grup S (n=10)	Grup S+R (n=10)	p
Yavru Sayısı (ort\pmsd)	6,83 \pm 1,47	6,50 \pm 1,35	6,40 \pm 1,17	0,812

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada gebe ratlarda sugammadexin progesteron seviyesi üzerine etkisi ve bu etki sonucunda ratların gebeliklerinin seyrinin nasıl etkilendiğini ve nasıl sonuçlandığını değerlendirmeyi amaçladık. Gebeliğin birinci trimestirinde sugammadex ve sugammadex +rokuronyum kullanılan gebe ratların progesteron seviyesi, gebeliğin devamı, yavru sayıları ve morfolojileri kontrol grubu ile benzer bulundu.

Sugammadex ülkemizde 2009 yılında kullanıma girmiş modifiye gamma-siklodekstrin yapıda bir ilaç olup klinik çalışmalar sonucunda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır. Rokuronyum ve vekuronyum ile oluşturulan nöromüsküler bloğu hızlı ve spesifik şekilde geri çevirir. Sugammadexin güvenilirliği yüksek olmasına rağmen bazı ilaçlarla ve hormonlarla etkileşim göstermektedir (4).

Mirakhur RK. ve ark. (51) sugammadex ilaç etkileşimlerinin teorik olarak iki tip olduğunu vurgulamaktadır. Bunlardan biri yer değişimi etkileşimi; ilaçların bağlandığı bölgelerde yer değişimi yaparak ilacın etkinliğini azaltmaktadır. Diğer; ise kapsülasyon etkileşimi; ilacı çevreleyerek onu bağlamaktadır. Bu mekanizma sonucu ilacın plazma düzeyi azalmaktadır. Yer değiştirme şeklinde etkileşim sonucu ilaçların potansiyel rezidüel blok ve ilaç ikincil etkilerinde azalma görülmektedir. Bu tür etkileşimleri özellikle tromeFINE, flukloksasilin, fucidik asit gibi ilaçlarla gösterebilir.

Kapsülasyon etkileşimi potansiyel olarak hormonal kontraseptif ilaçlarda görülmektedir. Farmakolojik simülasyonlarda tahmin edilen, bağlanmamış progesteron düzeyini % 34 kadar azalttığı şeklindedir. OKS kullanmakta olan kadınlarda sugammadex uygulaması sonrası progesteron etkinliğinin azalması sonucu o gün ki doz atlanmış gibi davranılarak devam edilmektedir. Bu etkileşim farmakolojik simülasyon ve mikro kalorimetre yöntemleriyle gösterilmiştir (51).

Rosemarry MG ve ark (28) sugammadexin endojen ve terapotik steroidlerle etkileşimi hakkında yeterli kayıt olmadığını vurgulamıştır.

Çalışmamızda literatürde belirtildiği gibi oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltan sugammadexin dışarıdan alınan progesterondan farklı olarak gebe ratlarda üretilmekte olan ve gebeliğin devamında önemli etkinliğe sahip olan endojen progesteron seviyesini ne derece etkilediğini araştırdık.

Eikermann M ve ark. (52) ratlarda sugammadex ve neostigminin üst hava yolu aktivitesini ve nefes almayı bozmasına ilişkin yaptığı çalışmasında rokuronyumu 3,5 mg/kg dozunda kullanmıştır. Yine aynı çalışmada sugammadexi artan dozlarda 5, 10 ve 15 mg/kg şeklinde kullanmışlardır.

Kalkan Y ve ark. (53) nöromüsküler blok uygulaması sonrası rat testislerinde sugammadexin kalsinörinin immunoreaktifite etkinliği üzerine yaptığı çalışmada sugammadexi 16 mg/kg ve 96 mg/kg dozlarında uygulamışlardır.

Biz çalışmamızda sugammadexi European Medicines Agency, European Public Assessment Report for Bridion'un (42) belirtildiği şekilde 30 mg/kg dozunda ve rokuronyumu litaratürle benzer şekilde 3.5 mg/kg dozunda uyguladık.

Sugammadex ile Wliamson RM ve ark. (54)'nın gebe kadınların anestezisinde yaptığı çalışmalar bulunmaktadır, fakat bu çalışma 3. trimestir dönemindeki gebelere ve sezeryan operasyonu uygulanacak hastaları kapsamaktadır. Gebelerin 1. trimestir döneminde sugammadex uygulamasına ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda gebeliklerinin 1. trimestirindeki ratlar kullanılmıştır. Bu dönem gebeliğin devamlılığının önemli bir dönemini oluşturan ve progesteron seviyesinin anlamlı olarak arttığı dönemidir.

Gebe ratlarda progesteronun önemini ve gerekliliğine vurgu yapan Dao B. ve ark. (55) üç antiprogesteron ilacın tek başına ve anordiol ile kombinasyonunu ratlara gebeliklerin 7., 8., 9. ve 16. günlerinde uygulamışlardır. Mifepristonun 1 ve 2 mg/kg doz uygulamasında gebeliğin sonlanması % 0 iken 2.5 mg/kg dozda % 40, 4 mg/kg ise % 100 oranında gebelik sonlanmıştır. Onapristonun 4 mg/kg uygulandığında % 83, 8 mg/kg dozunda % 100 düşük meydana gelmiştir. Özellikle preimplantasyon ve periimplantasyon döneminde progesteron gebeliğin oluşumu ve devamı açısından önemlidir. Artan dozlarda antiprogesteron ilaç kullanıldığında gebe ratlarda % 100'e varan düşüklükler görülmektedir.

Başarılı bir gebeliğin sürdürülebilmesi için trofoblastik desidual bağlar arasında etkileşimin yeterli olması ve bu etkileşimler arasında yeterli kan akımı sağlanması gereğine vurgu yapan Chwalisz K. ve ark. (56) yaptığı çalışmada; ratlarda gebeliğin ilk preimplantasyon (1-4 gün) ve periimplantasyon (4-7) dönemlerinde nitrik oksit (NO) sentezinin endometrium fonksiyonlarındaki önemine değinmiştir. NO sentezi direk ve indirek olarak progesteron tarafından kontrol edilmektedir. Gebe ratlara 1-4. günleri ve 4-7. günleri arasında antiprogesteron ve aminoguanid ilaç kombinasyonu uygulaması sonucunda özellikle antiprogesteron ve aminoguanid kombinasyonu gebeliği % 100 önlemiştir.

Yapılan çalışmalarda antiprogesteron ilaç uygulaması tekrarlayan dozlar ve kombine uygulamalar şeklinde olmaktadır. Bu uygulamalar sonrası antiprogesteron ilaç konsantrasyonunda artma ve etki süresinde uzama görülmektedir. Çalışmamızda ise sugammadexi tek doz şeklinde uygulandı. Sugammadexin etkisinin antiprogesteron

ilaçlara göre kısa olması ve tek doz uygulama progesteron seviyesinde anlamlı düşüğe neden olmamıştır. Bu yüzden ratların gebeliklerinde düşükler görülmemiştir.

Elgera W ve ark (57) gebe olmayan ratlarda yaptığı çalışmada progesteron antagonistleri ve progesteron reseptör antagonistleri uygulaması sonrası ratların ovulasyon dönemlerinde gecikme görülmektedir. Bu oran progesteron antagonistleri kombinasyonları uygulamaları ile artmaktadır. Gebe ratlarda ise gebeliklerinin ilk trimestirinde (5-7.gün) ratlarda kullanılan antiprogesteron ilaçlar olan RU 486 ve onapristone uygulamasından sonra hormon seviyesinde düşüşler meydana gelmiş ve ratların gebelikleri düşük ile sonuçlanmıştır.

Vodstrel LA ve ark. (58) yaptıkları çalışmalarda dolaşımdaki relaksin hormonunun artmaması ve myometriyumdaki relaksin reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak progesteron çekilmesinin olduğu bunun etkisi sonucu ratların gebeliklerinde gecikmeler gebe ve ratlarda ise düşükler görüldüğünü bildirmiştir. Gebeliğinin 7.,16. ve 19. günlerinde progesteron antagonisti (RU 486) uygulanan gebelerin progesteron ve 17- beta estradiol seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. RU-486 uygulamasından sonra progesteron çekilmesi görülmüş olup myometrial kasların relaksasyonu sonucunda ratlar gebeliklerini devam ettirememişlerdir.

Yang B. ve ark (59) çalışmalarında rat, fare ve hamsterlere gebeliğin erken sonlanması amacıyla progesteron antagonistleri DL111-1T ve RU-486 uygulamışlardır. DL111-1T'nin 9 mg/kg/gün subkutan (sc) uygulamasında gebelerin % 40'ında 100 mg/kg/gün sc uygulamada ise gebelerin % 100'ünde düşük olmuştur. RU-486'nın 0.3 mg/kg/gün oral uygulama sonrası gebe ratların % 0'ında, 3 mg/kg/gün uygulamada ise ratların % 100'ünde düşükler görülmüştür.

Bu çalışmada sugammadexin antiprogesteron özelliği düşünülerek preimplantasyon ve periimplantasyon dönemlerini kapsayan 7. gün 30 mg/kg sugammadex uygulandı. Bu uygulamanın progesteron seviyesine etkisini belirlemek ve bu etki sonucunda ratların gebeliğinin fizyolojik seyirindeki gelişmeleri değerlendirmek ve elde edilen verilerden klinik uygulamalara öngörüle bulunmak amaçlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup S'de progesteron seviyesinin düşük olması ratların gebeliğinde herhangi bir sorun teşkil etmemiştir ve ratlar gebeliklerini sorunsuz olarak tamamlamıştır.

Chwalisz K. ve ark. (56) yaptıkları çalışmalarında progesteron seviyesi ölçümü için spesifik radyoimmunosay tekniğini kullanmıştır. Dao B. ve ark. (55)'da progesteron ve 17-beta estradiol ölçümü için radyoimmunosay yöntemi tercih etmiştir. Hormon analizi amacıyla yaygın olarak radyoimmunosay yöntemi kullanılmaktadır.

Çalışmalarda bu uygulamanın yerinin son dönemde daha çok kullanılmaya başlayan kemiluminisensassay (CLIA) yöntemi almıştır. Hui XLV ve ark. (60) çöl farelerinin repoduktif dönemlerinde estrodiol ve progesteron seviyesini CLIA yöntemi ile değerlendirmişlerdir.

Mete F ve ark (61) prepubertal ratlarda endokrin fonksiyon ve davranış üzerine yaptığı çalışmada steroid yapıdaki hormonların analizi amacıyla CLIA yöntemini kullanmışlardır.

Biz çalışmamızda gebe ratların progesteron seviyesinin analizinde CLIA yöntemini kullandık.

Gebeliğin 1. trimestir döneminde büyük öneme sahip olan progesteronun seviyesinin düşmesi veya düzenli artmaması gebe ratlarda düşükler ve ölü doğumlarla sonuçlanmaktadır. Bu çalışmada sugammadeksin gebe ratlarda progesteron seviyesi üzerine etkisi değerlendirildi.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da progesteron seviyesinin Grup S'te düşük bulunması klinik seyri etkilememiştir. Ratların gebeliklerini sorunsuz tamamlaması, ölü doğum ve düşük görülmemesi bize özellikle gebeliğin birinci trimestir döneminde sugammadeks kullanımı hakkında yeni çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

6.ÖZET

Giriş ve Amaç

Sugammadeks (bridion®); modifiye gamma-siklodekstrin yapısında olup, steroid yapıdaki kas gevşeticilerin etkilerini geri döndürme amacıyla kullanılır. Steroid yapıda progesteronlu oral kontraseptif kullanan kadınlarda, progesteronun OKS etkinliğini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada sugammadeksin gebe ratlarda progesteron seviyesi ve buna bağlı olarak gebeliğin fizyolojik seyri üzerine yaptığı etkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Selçuk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden etik kurul onayı aldıktan sonra Winstar Albino tipi 26 adet 240-400 gr ağırlığında gebe rat çalışmaya dahil edildi. Ratlar gebelikleri çiftleşme sonrası birinci gün vajinal smearde sperm görülmesi ile doğrulandıktan sonra rastgele üç gruba ayrıldı. Ratlara gebeliklerinin yedinci gününde aşağıdaki uygulamalar yapıldı. Kontrol grubu (Grup K) (n:6): 1,5 ml iv serum fizyolojik uygulandı. Sugammadeks grubu (Grup S) (n:10): 30 mg/kg sugammadeks 1,5 ml volumde iv uygulandı. Sugammadeks+rokuronyum grubu (Grup S+R) (n:10): 30 mg/kg sugammadeks ve 3,5 mg/kg rokuronyum 1,5 ml volumde iv uygulandı. İlaç uygulamalarından 35 dakika sonra alınan kan örneklerinden beckman coulter solüsyonu ile uniceL®DXI 800 accessimmunoanaliz sistem cihazında progesteron seviyesi ölçümleri yapıldı. Ratlar gebelikleri ve doğumları süresince takip edildi. Yavrular sayıları ve morfolojileri açısından değerlendirildi. Deney gruplarının hesaplanan parametreleri arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan ratların ölçülen progesteron seviyeleri Grup K; 94.16 ± 15.54 ng/ml, Grup S; 87.86 ± 12.48 ng/ml ve Grup S+R; $94.53 \pm 16,10$ ng/ml ölçülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya dahil edilen ratların gebelik seyrinde ölü doğum ve düşük görülmedi. Ortalama yavru sayıları Grup K $6,8 \pm 1,47$ Grup S $6,5 \pm 1,35$ Grup S+R $6,4 \pm 1,17$ idi. Doğan yavrular makroskopik olarak normal değerlendirildi.

Sonuç

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da progesteron seviyesinin Grup S'te düşük bulunması klinik seyri etkilememiştir. Ratların gebeliklerini sorunsuz tamamlaması, ölü doğum ve düşük görülmemesi bize özellikle gebeliğin birinci trimestir döneminde sugammadeks kullanımı hakkında yeni çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

7. SUMMARY

Introduction and Purpose

Sugammadex (bridion ®), is a gamma-cyclodextrin modified structure that used for reversing the effects of the steroid structured muscle relaxants. it has been reported to decrease the efficacy of progesterone, in women using oral contraceptive progesteron with steroids structure, In this study, we aimed to investigate the effect of Sugammadex on progesterone levels in pregnant rats and accordingly it's effect on the physiological course of the pregnancy.

Methods

With the receiving approval of the ethical committee from Selcuk University Experimental Medical Research and Application Center, 26 pregnant rats as an Winstar Albino types, weighing 240-400 g were included in the study. The pregnancy of rats confirmed by the presence of sperm in the vaginal smear in the first day after mating, then randomly divided into three groups. On the seventh day of pregnancy, the following applications were done to the rats. 1.5 ml physiological saline iv applied to the control group (Group K) (n:6), 30 mg/kg Sugammadex as 1.5 ml in volumes İ.V applied to the Sugammadex group (Group S) (n:10) and 30 mg/kg Sugammadex and 3.5 mg / kg rocuronium as 1.5 ml volumes İ.V applied to the Sugammadex+rocuronium group (Group S+R) (n:10). 35 minutes after drug application, the progesterone levels from the blood samples taken with a solution of Beckman Coulter were measured in the UniCel®DXI 800 accessimmunoanaliz device system. The rats were followed during pregnancy and births. Offspring were evaluated in terms of the number and morphology. A one-way analysis method of variance (ANOVA) were used to compared the difference between the calculated parameters of the experimental groups.

Results

The progesterone levels in rats included in the study were measured as; 94.16 ± 15.54 ng / ml in K group, 87.86 ± 12.48 ng / ml in S group and 94.53 ± 16.10 ng / ml in S + R group, and no statistical significant difference between the groups were founded ($p > 0.05$). During the course of pregnancy, stillbirth and miscarriage was not occurred. Average number of offspring was 6.8 ± 1.47 in the K group, 6.5 ± 1.35 in the S group and 6.4 ± 1.17 in the S + R group, respectively. The young are born were macroscopically normal.

Conclusion

In S group the low level of the progesterone although statistically not significant, did not affect the clinical course. In rats, smooth completion of the pregnancy, absence of stillbirth

and miscarriage give us an idea for new studies about the use of the Sugammadex especially during the first trimester of pregnancy

8. KAYNAKLAR

1. Rosemary MGH, Rajinder KM. Reversal neuromuskuler blokade: current concept&future developments. *J Anesth. Clin. Pharmacol.* 2009; 25: 403-412
2. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* 2009; 24 : 21-8
3. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology. *Anesth Analg* 2007; 104: 477-8
4. European Medicines Agency. Bridion (sugammadex sodium) 100 mg/mL:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-PI-en.pdf>
(son erişim tarihi 01.10.2012)
5. Smith MS, Freeman ME, Neill JD. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudo pregnancy in the rat: Prolactin, gonadotropin, and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrin.* 1975; 96:219–226.
6. Gibori G, Khan I, Warshaw MI, McLean MP, Puryear TK, Nelson S, et al. Placental-derived regulators and the complex control of luteal cell function. *Recent Prog. Horm. Res.* 1988;44: 377–429.
7. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuskuler blok. *Br J. Anaesth.* 2009.103: 111-29
8. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuskuler pharmacology *Anesth Analg* 2007;104: 575-81
9. Naguib M, Brill JS. Sugammadex: a novel selective relaxant binding agent. *Expert Rev. Clin. Pharmacol* 2009; 237-53.
10. Welliver M. Cyclodextrin introduction to anesthesia practice: form, function, and application. *AANA J* 2007; 75: 289–96.
11. Bowman WC. Neuromuskuler blok. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 277-86
12. Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology: first of twoparts. *N Engl J Med* 1997; 337: 1132-41
13. Raghavendra T. Neuromuskuler blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med* 2002; 95: 363-7
14. Karcioglu O, Arnold J, Topaloglu H. Succinylcholine or rocuronium?. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1638-46
15. Glaxo Smith Kline UK. Anectine injection (suxamethonium chloride):
<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displayDocPrinterFriendly.asp?documentid=704>
(son erişim tarihi 02.10.2012)
16. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ. Update on the management of neuromuskuler blok: focus on sugammadex. *Neuropsych Dis Treat* 2007; 3: 539-44
17. Donati F. Sugammadex: an opportunity for more thinking or more cookbook medicine?. *Can J Anesth* 2007 ;54: 689-95
18. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuskuler blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002; 45: 1806-16
19. Bom A, Bradley M, Cameron K. A novel concept of reversing neuromuskuler blok: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-70

20. Challa R, Ahuja A, Ali J. Cyclodextrins in drug delivery. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6: E329-57
21. Schering-Plough Corp. Bridion_ (sugammadex sodium)injection: first and only selective relaxant binding agent approved in European Union.
http://www.schering-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=1180933
(son erişim tarihi 02.10.2012)
22. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005+; 103: 695-703
23. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007; 106: 935-43
24. 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: 667-74
25. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007; 107: 239-44
26. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: *Anaesthesia* 2009;64: 82-9
27. Organon USA. FDA Anesthetic and Life Support Advisory Committee Meeting: briefing document (background package) for sugammadex sodium injection:
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4346b1-02-Organon.pdf>
(son erişim tarihi 29.09.2012)
28. Rosemary MGH, Rajinder KM. Sugammadex a selective relaxant binding agent for reversal of neuromuskuler block. *Neurother* 2009;9, 599-608
29. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-anti arrhythmic drugs.
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf> (son erişim tarihi 25.09.2012)
30. 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 or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101: 492-7
31. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284-94
32. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, et al. Sugammadex (2.0mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine(50mg/kg). *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 125.
33. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24
34. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100 : 622-30

35. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered 3 minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5
36. Alvarez-Go'mez JA, Wattwill M, Vanacker B, et al. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 124-5.
37. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Berry J, et al. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists;2007;13-17; San Francisco (CA)
38. Dahl V, Pendeville PE, Hollman MW, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in cardiac patients. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists;2007; 13-17; San Francisco (CA)
39. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA)
40. Amao R, Zornow MH, McTaggart Cowan R, et al. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007; 13-17; San Francisco (CA)
41. Monk TG, Rietbergen H, Woo T. Obesity has no clinically relevant impact upon recovery time following administration of sugammadex. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2008; 18-22; Orlando (FL)
42. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Bridion (sugammadex): scientific discussion.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-en6.pdf>
(son erişim tarihi 25.09.2012)
43. Plaud B, van Heumen E, Zwiers A. Sugammadex is well tolerated for the reversal of rocuronium- or vecuronium induced neuromuscular blockade in a pooled analysis of adverse events in 10 placebo-controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25. 44: 9AP3-3.
44. Molina AL, de Boer HD, Klimek M, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2mg kg⁻¹) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg kg⁻¹). *Br J Anaesth* 2007; 98: 624-7
45. Baker DEJ. Reproduction and breeding. *The Laboratory Rat*, Volume 1, New York;1979. p. 153-168.
46. Bennett, JP, Vickery BH. Rats and Mice. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Philadelphia, Lea and Febiger; 1970. p. 299-315.
47. Sores MJ, Muller H, Orwing KE, Peters TJ, Dai G. The uteroplacental prolactin family and pregnancy. *Biol. Reprod.*1998; 58: 273-284.
48. Weeks I, Woodhead JS. Chemiluminescence immunoassays. Department of Medical Biochemistry, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff, CF4 4XN, Wales, U.K
49. Bioluminescence and chemiluminescence literatüre. *Journal of Bioluminescence and Chemiluminescence.* 1988; 2-3:135-169,
50. Burtis CA, Ashwood ER. *Fundamentals of Clinical Chemistry (Klinik Kimyada Temel İlkeler, Orijinal 5. baskıdan çeviri; Çevri editörü: Prof. Dr. Diler Aslan 2005,Palme Yayınları):*189
51. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*, 2009, 64: 45-54

52. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosowand C, Chamberlin NL. Neostigmine but not sugammadex impair supper airway dilato rmuscle activity and breathing, *British Journal of Anaesthesia* 2008;101: 344–9
53. Kalkan Y, Tumkaya L, Bostan H, Tomak Y, Yilmaz A. Effects of sugammadex on immunoreactivity of calcineurin in rat testes cell safter neuromuscular block: a pilot study. *J Mol hist:2011;9384-9*
54. Wliamson RM, Mallalahand S. Barclav P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Actaanaesthesiol scand* 2011;55: 644-699
55. Dao B. Vanage G, Li XJ, Bardin CW, Koide SS. Comparative effectiveness of three antiprogestins aloneand in combination with anordiol interminating pregnancy in the rat potent combination was ORG 31806 plus anordiol. Elsevier Science. *contraception* 1997; 5.5: 35-40
56. Chwalisz K, Winter E, Thomas H. Robert TE. Synergistic role of nitric oxide and progesterone during the establishment of pregnancy in therat. *Human Reproduction* 1999;14: 42–552,
57. Elgera W, Bartleyb J, Schneidera B, Kaufmannc G, Schubertc G, Chwaliszc K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity *Steroids* 2000; 65: 713–723.
58. Vodstrcil LA, Shynlova O, Westcott K, Simpson RLE, Wlodek ME, and Parry JL. Progesterone Withdrawal, and Not Increased Circulating Relaxin, Mediates the Decrease in Myometrial Relaxin Receptor (RXFP1) Expression in Late Gestation in Rats *biology of reproduction* 2010; 83: 825–832.
59. Yang B, Zhou HJ, He QJ, Fang RY. Termination of early pregnancy in the mouse, rat and hamster with DL111-IT and RU486 *Contraception* 2000; 62: 211–216.
60. Hui XLV, Zhao SHI. Vriation of serum estrodiol end progesterone level during consecutive reproductif states in morgalian gerbils. *Expanimal* 2010;59: 231-237.
61. Mete F, Kilic E, Somay A, Yilmaz B. Effects of heat stress on endocrine functions&behaviour in the pre-pubertal rat. *Indian J MedRes.* 2012;135:233-9.

9. TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD' daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e, bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane reanimasyon ünitesi ve ağrı bilim dalı hemşire-personellerine, istatistik analizlerindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Said BODUR'a destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım ve tüm eğitim hayatım süresince bu günlere gelmemde sonsuz destekleri olan annem, babam ve kardeşime desteklerinden,

Eşime asistanlığım süresince anlayışı, desteği ve yardımlarından, ilgiye, oyuna ihtiyacı olduğu dönemde yanında olamadığım oğlum Mustafa Enes'e anlayışından dolayı teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Tayfun ET