TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ TAVŞANLARDA SUGAMMADEX'İN D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba HÜNEREL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK

Çanakkale, 2018

TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ TAVŞANLARDA SUGAMMADEX'İN D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba HÜNEREL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK

Çanakkale, 2018

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından Proje ID:1421 sayı ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Tuğba HÜNEREL'in **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/07/2018

TEZ KONU BAŞLIĞI

Genel Anestezi Altındaki Tavşanlarda Sugammadex'in D Vitamini Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı	**İmzası**
Doç. Dr. Mesut ERBAŞ	.....
Doç. Dr. Özlem SAĞIR	.....
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK	.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 12./07./2018 tarih ve /28./2..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
..... Dekan V. .....
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her konuda yardımcı olan, tezimin her aşamasında desteğini benden esirgemeyen başta danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK'a olmak üzere tüm hocalarıma,

Eğitim sürecim boyunca her konuda bilgi ve tecrübesiyle desteğini benden esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Mesut ERBAŞ'a,

Tez aşamasında bana yardımcı olan Dr. Nezahat BAGATARHAN, Dr. Serdar AYDIN, Yalçın ŞAHAN ve Kenan ÖNEN başta olmak üzere tüm asistan, tekniker, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Hakan TÜRKÖN hocama, Dr. Murat TÜYSÜZ'e ve Dr. Özgür ÖZERDOĞAN'a,

Beraber çalıştığımız süreçte ve sonrasında da bana her konuda destek olan Uz. Dr. Hatice SAYLAN'a,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, hayatım boyunca benden hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım aileme,

Sabrı, hoşgörüsü ve desteği ile beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşim Selçuk HÜNEREL'e,

Tezime maddi destek sağlayan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ediyorum.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; steroid yapılı bileşikleri enkapsüle ederek kan düzeyinde azalmaya neden olan sugammadeks'in steroid yapıda olan D vitamini düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde hayvan deneyleri yerel etik kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi. New Zealand White ırkı 2-2.5 kg ağırlığında 15 yetişkin erkek tavşan randomize olarak üç gruba ayrıldı: I. Grup Sugammadeks grubu [Grup S (16 mg/kg), n:5], II. Grup Neostigmin grubu [Grup N (0,05 mg/kg), n:5], III. Grup Kontrol grubu (Grup K, n:5). Tavşanlara premedikasyon amacıyla 10 mg/kg IM ketamin uygulandı. Anestezi süresince ortalama arter basıncı ve kan gazı takibi yapabilmek, kan örneği alabilmek amacıyla kulaktan arteriyel kanülasyon yapılarak monitörize edildi. Bazal D vitamini düzeyi için her tavşandan 2 mL kan örneği alındı. Oksijenasyonu değerlendirebilmek için indüksiyon öncesinde, indüksiyon sonrası 10. dk ve 40. dk'da (V-gel® Rabbit çıkarıldıktan 20 dk sonra) kan gazları alındı ve kaydedildi. V-gel® Rabbit yerleştirildikten sonraki 0. - 5. - 10. - 20. ve 25. dk'larda tüm ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi. İndüksiyon sonrası 20. dakikada Grup S'deki tavşanlara İV 16 mg/kg sugammadeks, Grup N'deki tavşanlara ise 0,05 mg/kg Neostigmin ve 0,01 mg/kg atropin İV yapıldı. Bu işlemden 15 dakika sonra D vitamini düzeyi için 3 gruptan da 2 mL kan örneği alındı. 24 saat sonra bütün hayvanlar ketamin ile sedatize edilerek 2 mL kan örneği alındı.

Bulgular: Yaptığımız bu çalışmada sugammadeks kullanımının steroid yapıda olan D vitamini düzeyi üzerine etkisi bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamız bu alanda yapılan ilk araştırma özelliğine sahip olup yapılacak olan klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini, Genel Anestezi, Sugammadeks

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effects of sugammadex, that reduces blood levels of steroid compounds by encapsulating them on vitamin D levels, with streoid structure itself.

Materials and Methods: This study conducted in Çanakkale Onsekiz Mart University Experimental Research Application and Research Center with approval of Local Animal Experimentation Ethics Committee. A total of 15 adult male New Zealand White rabbits weighing 2-2.5 kg were included in the study. Rabbits were randomly divided into three groups: Group I as Sugammadex group [Group S (16 mg/kg), n:5], Group II as Neostigmine group [Group N (0,05 mg/kg), n:5], Group III as control group (Group K, n:5). 10 mg/kg intramuscular ketamine was administered for premedication. Arterial cannulation and monitorization was applied to ears of rabbits to follow mean arterial pressure, blood gas values and collect blood samples. Blood samples of 2 mL from each rabbit were collected to measure basal vitamin D levels. Blood gas levels of rabbits were collected and recorded before induction and after induction at 10. and 40. minutes (20 minutes after removal of V-gel® Rabbit). All measurements were repeated and recorded after placement of V-gel® Rabbit at minutes 0, 5, 10, 20 and 25. After induction, intravenous sugammadex 16 mg/kg was administered to rabbits in Group S and intravenous neostigmine 0,05 mg/kg and atropin 0,01 mg/kg were administered to rabbits in Group N. Blood samples of 2 mL from all rabbits were collected 15 minutes after drug administration. After 24 hours, 2 mL blood samples were collected from all rabbits under ketamine sedation.

Results: It was found that sugammadex has no effects on blood levels of vitamin D, a steroid compound in this study.

Conclusion: Our study is the first study in this era and there is a need of more clinical studies.

Keywords: Vitamin D, General anesthesia, Sugammadex

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK……..-i-
TEZ ONAYI……-ii-
TEŞEKKÜR……..-iii-
ÖZET…….-iv-
ABSTRACT……...-v-
İÇİNDEKİLER……..-vi-
KISALTMALAR VE SİMGELER ……..…….-viii-
ŞEKİLLER ……...……-ix-
TABLOLAR ……..-x-
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……...1
2. GENEL BİLGİLER……...…3
2.1. Anestezi……....3
2.2. Genel Anetezi……...3
2.2.1. İnhaler Genel Anestezikler……...4
2.2.2. İntravenöz Genel Anestezikler……....5
2.2.3. Kas Gevşeticiler……...7
2.3. Nöromüsküler İletinin Fizyolojisi……..…....7
2.4. Nöromüsküler Blokerler……..……8
2.4.1. Depolarizan Nöromüsküler Blokerler……..…...9
2.4.2. Non-depolarizan Nöromüsküler Blokerler……..…...9
2.5. Nöromüsküler Blokajın Antagonize Edilmesi……..11
2.5.1. Kolinesteraz İnhibitörleri……..12
2.6. Sugammadex……...13
2.7. D Vitamini……17
2.7.1. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması……18
2.7.2. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri……21
3. GEREÇ VE YÖNTEM……31
3.1. Deneysel Aşama……31
3.2. Materyal ve Metod……..34
3.3. İstatistiksel Analiz……...35

4. BULGULAR……...….36
5. TARTIŞMA……..41
6. SONUÇ……...…46
7. KAYNAKLAR……..47

KISALTMALAR VE SİMGELER

TIVA: Total İntravenöz Anestezi

SSS: Santral Sinir Sistemi

TOF: Train of Four

Ach: Asetilkolin

İV: İntravenöz

UVB: Ultraviolet B

HT: Hipertansiyon

FEV1: 1. Saniyedeki zorlu vital kapasite

FVC: Zorlu Vital Kapasite

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Nöromüsküler ünite……8

Şekil 2.2: Rokuronyumun kimyasal yapısı……10

Şekil 2.3: Sugammadeks'in kimyasal yapısı……14

Şekil 2.4: Rokuronyum ve sugammadeks kompleksinin oluşumu……14

Şekil 2.5: D vitamini sentezi……19

Şekil 2.6 : D vitamini ve immün sistem……....22

Şekil 2.7: D Vitamini eksikliğinin neden ve sonuçları……23

Şekil 3.1: Sedatize edilen tavşanlar……..33

Şekil 3.2: Anestezi sonrası ambu ile ventile edilen tavşanlar……33

Şekil 3.3: Genel anestezi altındaki tavşanlar (Arter monitörizasyonu)……34

Şekil 3.4: 25(OH)D3 Tavşan elisa kitleri……...35

Şekil 4.1: Kontrol grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)……..37

Şekil 4.2: Sugammadeks grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20.dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)…….38

Şekil 4.3: Neostigmin grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20.dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)……39

TABLOLAR

Tablo 2.1:Nondepolarizan kas gevşeticilerin yapısal ve farmakolojik özellikleri……..9

Tablo 2.2:Kolinesteraz inhibitörleri……13

Tablo 4.1: Anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerinin kontrol, sugammadeks ve neostigmin grupları arasında karşılaştırılması…….36

Tablo 4.2: Kontrol, sugammadeks ve neostigmin gruplarında anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerindeki (ng/ml) değişim…….40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz teknolojisi, anestezi uygulamasının kalitesine katkısı yanında, güvenilirliğinin artması için çaba harcarken kas gevşeticiler ve antagonistleri ile ilgili oldukça önemli ilerlemeler olmuştur. Kas gevşetici ajanlar, anestezi uygulamasında analjezik ve anestezikler gibi özel ve çok ayrı bir konuma sahiptir. Kas gevşetici ilaçlar, anestezide kullanılan ilaç gereksinimini çok azaltmaktadır. Orta, uzun etkili kas gevşetici ajanların klinik kullanımda yaygınlaşmasıyla bunların etkisini antogonize edecek ajanların gereksinimi artmıştır (1). Özellikle rokuronyum ve vekuronyum yaygın olarak kullanılan kas gevşetici ajanlardandır ve bu ajanların etkisini ortadan kaldırmada en sık kullanılan farmakolojik ajan neostigmindir. Fakat neostigmin bir çok yan etkiye neden olduğu için; bu yan etkilerin oluşmasını önlemek amacıyla atropin ile kullanılmaktadır (2,3). İdeal bir kas gevşetici antogonisti kullanıldığında derlenme hızlı olmalıdır. Kas gevşetici yapıldıktan sonraki herhangi bir zamanda, yüzeyel ya da derin her seviyedeki bloğu tamamen antagonize edebilmelidir. Bir cyclodextrin analoğu olan sugammadeksin de nondepolarizan bloğu ortadan kaldırmakta hızlı ve güvenli bir ajan olduğu yapılan birçok yeni çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı nondepolarizan kas gevşelticilerin etkisini antagonize etmede kullanılan modifiye γ-siklodekstrin yapıda bir ilaçtır. Dolaşımdaki steroid yapılı kas gevşeticileri bağlar (enkapsülizasyon) ve bir kompleks oluşturur, metabolize olmadan idrar ile atılımını sağlar (5).

D vitamini; yağda eriyen vitaminlerden biridir, aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüsü olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu ile ilgilidir (6,7). Bunun yanında son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmun hastalıkların da bulunduğu bir çok kronik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (8,9).

Çalışmamızın hipotezi; steroid yapılı bileşikleri enkapsüle ederek kan düzeyinde azalmaya neden olan sugammadexin steroid yapıda olan D vitamini düzeyi üzerine olası etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anestezi

Anestezi sözcüğünü ilk kez yunan filozof Dioscorides kullanmıştır. Mitolojik kaynaklara göre, anestezik ilaçların ve yöntemlerin kullanımı çok eski çağlara dayanmaktadır (10).

Anestezi birden fazla yolla yapılabilen, farmakolojik olarak duyu hissinin yok edilmesidir. Bu sayede cerrahi girişimlerin yapılmasına olanak sağlar. Genel anestezi, yaşamsal fonksiyonların kalıcı bir değişikliğe uğramadığı, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalmanın olduğu genel duyu kaybıdır. Rejyonel anestezi, lokal aneztezik ajanlar ile spinal kord veya sinir gruplarının blokajının sağlanmasıdır. Böylece hastanın bilinci açıkken vücudun istenen bölümlerinde his kaybı oluşması sağlanır. Lokal anestezi, cerrahi işlem yapılan alandaki dokulara lokal anestezik ajanların infiltrasyonu ile lokal sinir blokajının sağlanmasıdır (11).

2.2. Genel Anestezi

Genel anestezi sürecinde; tam bir duyu ve his kaybının sağlanması, geçici bilinç kaybı, refleks aktivitenin azalması ve kas gevşemesinin gerçekleşmesi ve yaşamsal bulguların stabil olması gerekmektedir. Genel anestezide sırasıyla; kortikal ve psişik merkezler, subkortikal merkezler, bazal ganglionlar ve serebellum, spinal kord ve son olarak medüller merkezler etkilenir (12).

Anestezinin şekli, planlanan ameliyatın endikasyonuna, aciliyetine, hastada var olan hastalıklara, hastanın ve anestezistin isteği ile değişmektedir (13).

Genel anestezi klasik olarak 3 komponente sahiptir;

- Ağrı duyusunun ortadan kalkması (analjezi)
- Bilinçsizlik veya hafıza kaybı (amnezi)
- Kas gevşemesi

Buna göre ağrısız bir şekilde uygulama yapmak için anestezik madde; bilinç kaybı, analjezi ve kas gevşemesini sağlamalıdır. Bu üç etki tek bir maddeyle veya bugünlerde yaygın olarak kullanılan birçok maddenin birleştirilmesiyle sağlanabilir (14).

2.2.1. İnhaler Genel Anestezikler

İnhaler genel anestezi; Azot protoksit ve volatil anesteziklerin kullanıldığı anestezi yöntemine denir. Soluma yoluyla alınan anestezik gaz ve buharlar alveollere oradan kana diffüze olmaktadır. Kan yoluyla taşınan anestezik madde miktarı belli bir seviyeye ulaştığında genel anestezi oluşur. İnhaler anesteziklerin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği direk bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncıyla; uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim hızıyla ilgilidir. Bazı ilaçlar solunum yollarını irrite etmesinden dolayı çok yüksek yoğunlukla verilemezler. Anestezik maddenin alveolden kana transferi ajanın kanda eriyebilirliği ile orantılıdır (15,16).

Azot protoksit; günümüzde gaz halde bulunan tek inhalasyon ajanıdır. Sevofluran, izofluran ve desfluran aktif olarak kullandığımız sıvı halde bulunan uçucu gazlardır (12).

Azot protoksit: Serebral kan akımını ve beynin oksijen kullanımını artırır. İntrakraniyal basıncı hafif yükseltir. Volatil anesteziklerin aksine kas gevşemesi yapmaz. Solunum sistemini deprese eder ve tidal volümde azalmaya yol açar. Hipoksik durumda solunumsal cevabı baskılar. Hastaya giden azot protoksit kesildiği zaman hızla kandan akciğerlere difüze olur. Buna bağlı olarak alveollerdeki parsiyel oksijen basıncının, inspire edilen oksijen basıncının altına düşmesi ile hipoksi ve hipoksemiye neden olur. Bu nedenle azotprotoksit kesildikten sonra hastaya 5 dk %100 oksijen verilmesi önemlidir (15,16).

Halotan: Serebral kan akımı artışı, koroner vazodilatasyon, hızlı ve yüzeyel solunum gibi etkileri vardır. Bu sırada alveoler ventilasyon düşüşüne ve PaCO2 ‘nin yükselmesine neden olur (12).

Enfluran: Sempatik sinir sistemi etkileri halotanla benzerlik gösterir (12).

İzofluran: Uyuma ve uyanma halotan ve enflurandan daha hızlıdır. Etkin bir bronkodilatasyon özelliği vardır. Üst hava yolları için irritandır ve iskelet kaslarının gevşemesini sağlamaktadır (12).

Desfluran: Kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğu için hızlı indüksiyon ve derlenmeye neden olurken etkinliği düşüktür. Hepatik ve renal fonksiyonları olumsuz etkilemez. İskelet kasında gevşeme sağlar ve çok az miktarda vücutta metabolize olur (% 0.02) (12).

Sevofluran: Kalp atım hızına pek etkisi olmadığı için kardiyak debi izofluran ve desflurandaki gibi değişmez. Tidal volümün, solunum sayısının ve ekspiryum sonu volümünün en az etkilendiği volatil anestezik ajandır (12).

2.2.2. İntravenöz (IV) Genel Anestezikler

İntravenöz anestezik ilaçlar genel anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılabilen ajanlardır. İnhaler anesteziklerle opioidler dengeli anestezi veya TIVA'da kombine şekilde kullanılabilir. Ayrıca bilinçli sedasyon oluşturmak için de kullanımı mevcuttur. İntravenöz anestezik ilaçlar olarak adlandırılsalar da bazıları intramüsküler (IM), rektal, oral, transkütan veya transmukozal gibi çeşitli yöntemlerle de kullanılabilir. İntravenöz anesteziklerin başlıca etkisi, doza bağlı olarak SSS depresyonu ve sonrasında gözlenen sedasyon ve hipnoz oluşmasıdır. Etkileri, çoğunun yağda erirliğinin fazla olması ve serebral perfüzyon oranının yüksek olması nedeniyle hızlı bir şekilde başlamaktadır. Anestezik ilaçların intravenöz yolla verilmesi, etkinin hızlı başlamasına olanak sağlar. Bir ya da birden fazla ilacın birlikte verilmesinin ardından, anestezi oluşması sağlanır (17).

İV anestezide kullanılan ilaçlar, genel anestezinin bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin görülme riskini azaltmakta ve inhaler ajanların çevre kirliliğine neden olmasını önlemektedir (18).

Pentotal: Etki süresi çok kısa, barbitürat grubundan bir ilaçtır. 30 saniye içinde serebral alımı maksimuma ulaşır. Pentotal, erişkin hastalar için genel anestezi indüksiyon dozu 5-7 mg/kg olarak kullanılır. Bütün hastaların anestezik

gereksinimi değişkendir bu nedenle uygulama dozları mutlaka hastanın durumuna göre belirlenmelidir (12).

Opioidler: Santral sinir sistemi ve diğer dokularda bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etki eden, esas olarak analjezik etkisi için tercih edilen, doğal (morfin) veya sentetik (meperidin, fentanil, remifentanil) yapıdaki ilaç grubudur. Tüm opioidler solunum depresyonuna neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (12).

Benzodiazepinler: Premedikasyonda fazlasıyla yararlı ajanlardır. Bu grubun üyeleri diazepam, lorazepam, midazolam ve flunitrazepam'dır. Midazolam, günümüzde en çok kullanılan benzodiazepin grubu ilaçtır. Sedatif ve anksiyete üzerine olan etkisi diazepamla kıyaslandığında iki katı kadardır. Hızlı etkilidir ve postoperatif dönemde yan etkileri çok nadir görülür. Midazolam hastalara 0.1 mg/kg IM, 0.05 mg/kg IV veya oral olarak 0.1-0.2 mg/kg dozda kullanılabilir(12).

Ketamin: Etki başlangıcı hızlı (30-60 sn) ve kısa sürelidir (15-20 dk). Metabolizma hızında, Serebral kan akımında, kafa içi basıncında artışa neden olur. Dolayısıyla intrakraniyal kitlesi olan hastalarda kullanılmaması önerilmekte. Ketamin, indüksiyonda 0.5-2 mg/kg IV veya 3-5 mg/kg IM dozlarında uygulanmaktadır (12).

Propofol: Genel anestezide indüksiyon, idamesi ve sedasyon sırasında kullanılmaktadır. Kısa sürede bilinç kaybı ve hızlı uyanmaya (2-8 dk) olanak verir. Damar içinde irritasyona ve ağrıya sebep olabileceği için öncesinde verilen opioidler veya birlikte verilen lidokain ağrıyı azaltmada kullanılabilir. Bakteriyel üremeye uygun bir solüsyon olması nedeniyle, 6 saat içinde tüketilmelidir. Propofol erişkin hastalarda 1.5-2.5 mg/kg, çocuklarda 2-3 mg/kg dozlarıyla kullanılır (12).

Etomidat: İndüksiyon hızlıdır (30 sn içinde bilinç kaybı) ve hızlı uyanmaya olanak verir. Kalp atım hızı, sistemik kan basıncı ve kardiyak debiye etkisi yok denecek kadar azdır. Genel anestezi indüksiyonunda 0.2-0.6 mg/kg dozunda kullanılır (12).

2.2.3. Kas Gevşeticiler

Genel anestezi altındaki hastalarda kas gevşemesinin de gerçekleşmesi önemlidir. Nöromüsküler blokerler bu amaç için kullanılmaktadır (19).

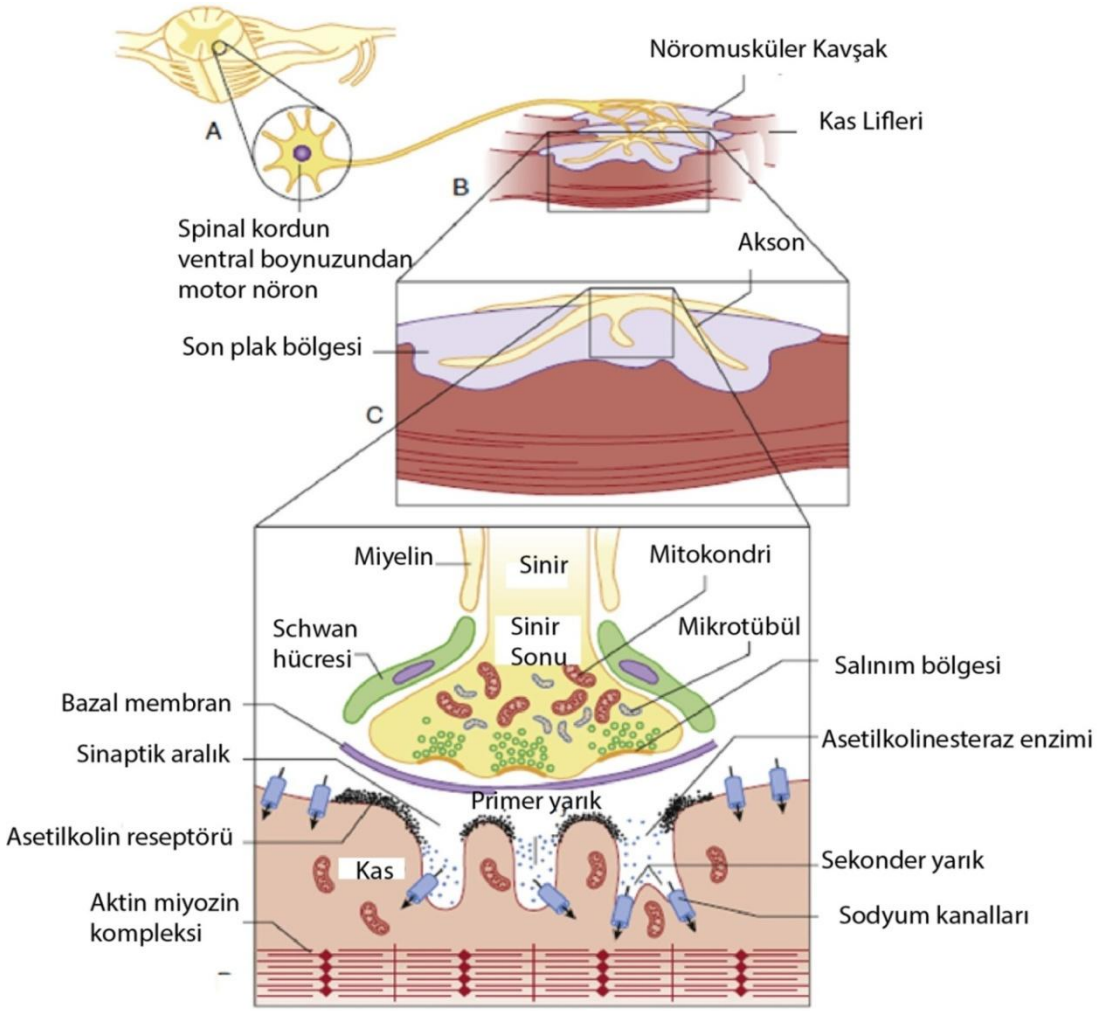
2.3. Nöromüsküler İletinin Fizyolojisi

Bir motor nöron; her biri bir kas lifini inerve eden çok sayıda sinir lifine ayrılarak bir kası innerve eder. Bir motor nöron ve bir kas hücresinin iletişimi nöromusküler kavşaktadır. Nöron ve kas lifinin hücre membranları sinaptik yarık denilen yerde birbirinden ayrılır. Bir sinirin uyarılması yarığın içine asetilkolin salınmasına neden olarak postsinaptik reseptörleri aktive eder. Bu da depolarizasyon sonrası kas liflerinin kontraksiyonuna neden olur (20).

Motor ünitedeki tüm kas lifleri tek bir sinir tarafından uyarılır ve sinirin elektriksel olarak uyarılması sonucunda kas liflerinin senkronize olarak kasılmasıyla sonuçlanır. Bu kasılmaya 'fasikülasyon' adı verilir (21).

Motor son plak kasın özelleşmiş alanı olup asetilkolin reseptör sayısı oldukça fazladır. Asetilkolin, presinaptik terminalde kolin ve asetat substratından kolin asetil transferaz enziminin aktivitesi ile oluşur. Bir sinir aksiyon potansiyeli o sinir ucunu depolarize ettiğinde kalsiyum iyonlarının voltaj kapılı kalsiyum kanallarından sinir sitoplazması içine geçmesine, depo veziküllerinin terminal membrana yapışmasına ve içindeki asetilkolinin çıkmasına neden olur. Salınan asetilkolinler motor son plak üzerinde bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak sinaptik aralıktan difüze olurlar (22,23).

Asetilkolin (Ach) ise 1 msn içerisinde hızlı bir şekilde asetilkolinesteraz enzimi ile inaktive edilerek kolin ve asetata ayrıştırılır (23).



Şekil 2.1: Nöromusküler Ünite

2.4. Nöromüsküler Blokerler

Sinir-kas kavşağındaki doğal işleyişi bozarak kas kasılmasını engelleyen ilaçlara 'nöromüsküler blokerler' adı verilir. 1942'de Griffith ve Johnson d-tübokürarin'in (dTc) iskelet kaslarında gevşeme sağladığını, cerrahi girişimler sırasında güvenle kullanılabilecek bir ilaç olduğunu savunmuşlardır (24).

Nöromüsküler kavşakta, musküler membran üzerindeki Ach reseptörleri dinlenme halinde kapalı durumdadır. Reseptördeki iyon kanalının içerisinden Na akışı sağlanarak aksiyon potansiyeli oluşturacak depolarizasyonun gerçekleşmesi için, Ach reseptörünün iki alfa alt birimi de Ach ile bağlı olmalıdır. Nöromüsküler bloğun etki mekanizması da bu bağlanma üzerindendir.

Nöromüsküler bloker ajanlar etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılır. Depolarizan ve non-depolarizan nöromüsküler blokerler olmak üzere (24).

2.4.1. Depolarizan Nöromüsküler Blokerler

Bir depolarizan veya non-kompetetif blokta ilaç α-alt ünitelerinin reseptör bağlanma alanlarını kaplayarak depolarizasyon oluşturur ve reseptöre asetilkolinden daha fazla bağlanarak reseptörü diğer uyaranlara duyarsız hale getirir (25).

Günümüzde klinik kullanımda; tek depolarizan nöromusküler bloker ilaç süksinikolindir. Süksinilkolin (diasetilkolin, suksametonyum) birleşik iki asetilkolin molekülünden oluşur (22).

2.4.2. Non-depolarizan Nöromuskuler Blokerler

Non-depolarizan nöromuskuler blokerler kimyasal yapılarına göre steroid veya benzilizokinoliyumlar olarak; ya da etki sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkililer olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Non-depolarizan ajanlar, Ach reseptörünün alfa alt birimlerine bağlanmak için yarışırlar ve Ach'nin reseptöre bağlanıp etkileşerek iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonunu önlerler. Böylece membran depolarize olamaz ve kasılma gerçekleşmez (26).

Tablo 2.1:Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Yapısal ve Farmakolojik Özellikleri (B: benzilizokuinolin, S: steroid)

Kas Gevşetici	Yapı	Etki başlangıcı	Etki süresi	Entübasyon dozu (mg/kg)
Atraküryum	B	Orta	Orta	0.5
Sisatraküryum	B	Orta	Orta	0.2
Panküronyum	S	Orta	Uzun	0.12
Veküronyum	S	Orta	Orta	0.12
Roküronyum	S	Hızlı	Orta	0.8

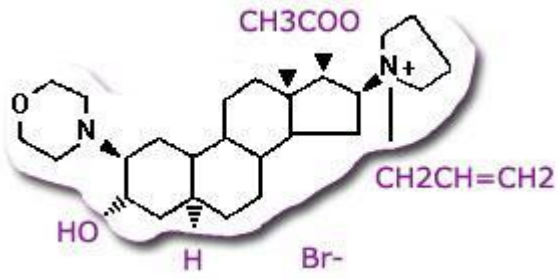
Nöromusküler blokajın geri döndürülmesinde teorik olarak 3 temel mekanizma vardır; 1- Presinaptik asetilkolin salınımında artış, 2- asetilkolinesteraz enzim aktivitesinde azalma, bu iki mekanizma sonucunda

kavşaktaki asetilkolin miktarı artar ve yarışmacı inhibitörlere karşı asetilkolinin reseptöre bağlanma sıklığında artış beklenir. 3- Etki alanında nöromusküler blokör konsantrasyonunda azalma, post sinaptik reseptörlerin boşalmasına neden olur. Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma özelliklerine bağlıdır (27,28,29).

Rokuronyum

Rokuronyum; vekuronyumun monoquarterner steroid içeren analoğu olup, etkinliği vekuronyumun etkinliğinin 1/7-1/8 kadardır (30).

Genel anestezi için kullanılan, orta etki süreli aminosteroid yapısında bir NNMB (Non depolarizan Nöromuskuler Bloker)'dir. Diğer klinik özellikleri veküronyumla benzerlik gösterir. Motor son plaktaki nikotinik kolinoseptörleri yarışmalı olarak bağlanıp etkiler. Rokuronyum, otonomik gangliyon blokajı yapmamaktadır. Bir aminosteroid grubu nöromusküler bloker olduğundan histamin salınımına neden olma oranı düşüktür (31).



Şekil 2.2: Rokuronyumun kimyasal yapısı

Gevşeme önce perfüzyonu iyi ol an kaslarda başlar ve diafragmada son bulur. Roküronyum aktivitesi antagonist dengesinin Ach tarafına dönmesi ile sonlanır. Roküronyumun etkisi antikolinesterazlarla revers edilebilir (32).

Entübasyon için 0.6-1.0 mg/kg, idame amacıyla 0.15 mg/kg bolus dozu, 9-12 µg/kg/dakika da infüzyon dozu için uygun olan miktarlardır (28).

Süksinilkolin hızlı trakeal entübasyonun istendiği durumlarda 60-90 saniyede kas gevşemesi sağlar. Süksinilkolin kullanımı istenmeyen veya kontrendike olan durumlarda (malign hipertermi öyküsü, süksinilkolin alerjisi, varolan ya da beklenen hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık) yüksek dozlar rokuronyum hızlı entübasyon için kullanılabilir. Rokuronyum dozunu 0.6 mg/kg'dan 1,2 mg/kg'a çıkardığımızda etki başlangıç süresini kısaltmış oluruz, tam nöromusküler blok başlangıcı 89 saniyeden 55 saniyeye düşer fakat etki süresi de 2 katına (37 dakikadan 73 dakikaya) uzar (33).

2.5. Nöromüsküler Blokajın Antagonize Edilmesi

Nöromüsküler blokajın tamamiyle, hızlı ve güvenilir şekilde geri çevrilmesi hasta güvenliği ve konforu açısından son derece önemlidir. Orta seviyede bir rezidüel nöromusküler blokajın bile solunum fonksiyonunu önemli ölçülerde bozduğu, aspirasyon ve havayolu obstrüksiyonu gibi riskleri artırdığı ve hastaların derlenme sırasında kötü tecrübeler edinmesine neden olduğu gösterilmiştir (34).

Bloğun ne zaman geri döndürülmeye başlanması gerektiği tartışmalıdır. Fakat araştırmacıların pek çoğu spontan derlenme belirtilerinin ortaya çıkması ile (tekli uyaran yüksekliği normalin %20'sine ve TOF stimülasyonuna en az üç cevap alındığında) başlanmasını uygun bulmaktadır. Geri döndürmede ulaşılmak istenen düzey yeterli düzeyde kas fonksiyonunun sağlandığını düşündüren TOF cevabının %70 üzeri veya buna karşılık gelen cevabın (baş kaldırabilmenin 5 saniye sürmesi) gözlenmesidir (35).

Spontan solunumun devam edebilmesi için kas gevşeticilerin etkilerinin ortadan kalkması sağlanmalıdır. Bu amaçla bloğu ortadan kaldıracak ajanların kullanılmasından önce hemodinamik stabilite sağlanmış olmalıdır. Hipoksi, hipotansiyon, şok, dehidratasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizliği gibi durumlar önlenmelidir. Depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu bloğu geri döndürmek amacıyla kullanılabilecek özgün bir antagonist yoktur. Ancak bunun için taze kan veya insan plazma kolinesterazı konsantresi kullanılarak Sch'in yıkımı hızlandırılabilir. Bu yöntemlerin etkili olabilmesi için Sch plazmaya difüze

olmalıdır. Plazma kolinesteraz enzimi (psödokolinesteraz, butiril-kolinesteraz) karaciğerde sentezlenir. Kandaki miktarı bireysel farklıklar gösterir (36).

Nondepolarizan kas gevşetici ilaçların oluşturduğu bloğu ortadan kaldırmak için Ach yıkımının engellenmesi ya da salınımının arttırılması gerekmektedir. Bunun için antikolinesteraz grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Antikolinesterazlar sinir kas kavşağında asetilkolinesterazı inhibe edip Ach düzeyini artırırlar. Antikolinesterazlar, yapısal olarak asetilkolin benzeri bileşiklerdir. Kolinesteraz tarafından Ach'e göre kıyasla daha yavaş yıkılırlar (36).

2.5.1. Kolinesteraz İnhibitörleri

Neostigmin, pridostigmin, edrofonyum ve fizostigmin klinikte kullanılan başlıca antikolinesterazlardır. Neostigmin, anestezi pratiğinde rutin olarak nöromusküler bloğu antagonize etmek için kullanılan bir antikolinesterazdır. Muskarinik yan etkilerini azaltmak amacıyla bir antikolinerjik ajanın (glikopirolat, atropin) eş zamanlı olarak ya da önceden kullanılması önerilmektedir. Neostigmin, ayrıca myastenia gravis, mesane atonisi ve paralitik ileus gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılır (22,25).

Pridostigmin neostigminin %20'si kadar potent olup, etki başlangıcı neostigminden daha geçtir ve biraz daha uzundur. Fizostigmin, yağda çözünen bir yapıya sahip olması nedeniyle piyasada bulunan kolinesteraz inhibitörlerinden kan beyin bariyerini kolayca geçebilen tek kolinesteraz inhibitörüdür. Yine bu özellikleri nedeniyle nondepolarizan bloğu tersine döndürmede etkisi kısıtlıdır. Atropin veya skopolaminin neden olduğu santral antikolinerjik toksisitenin tedavisinde etkilidir (22,25).

Edrofonyum neostigminle benzer etkilere sahiptir. Kolinesteraz inhibitörleri arasında etkisi en hızlı başlayan ve en kısa etki süresine sahip olanıdır. Derin nöromüsküler bloğun antagonize edilmesinde neostigmin kadar etkili olmayabilir (22,25).

Tablo 2.2: Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri	**Dozu (mg/kg)**	**Önerilen Antikolinerjik İlaç**
Neostigmin	0.04-0.08	Glikopirolat
Pridostigmin	0.1-0.25	Glikopirolat
Edrofonyum	0.5-1	Atropin
Fizostigmin	0.01-0.03	Genellikle gerekli değil

Nöromusküler blokajdan derlenme; antagonizma sırasındaki bloğun derinliği, kullanılan kas gevşeticinin yarılanma ömrü ve nöromusküler bloğu etkileyen bazı ilaçların kullanımı (volatil anestezikler, bazı antibiyotikler, dantrolen, verapamil, furosemid, lidokain) ve elektrolit bozuklukları gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir (22).

Antikolinesterazlardan başka iki yeni ilaç (sugammadeks ve L- sistein) nondepolarizan kas gevşeticilerin selektif antagonisti olarak bulunmuştur. Sugammadeksin aminosteroid yapılı nöromüsküler bloke edici ajanların, L-sisteinin gantakuryum ve diğer fumaratların nöromüsküler bloke edici etkilerini antagonize edebildiği gösterilmiştir (23).

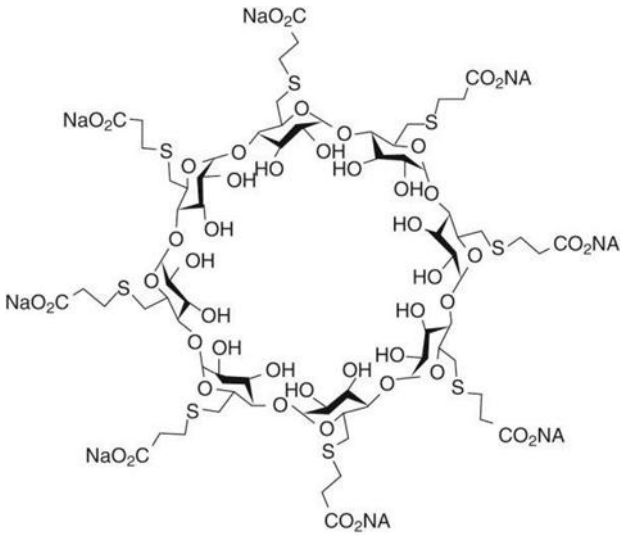
2.6. Sugammadex

Yakın zamana kadar nondepolarizan blokörlerin etkisini geri çevirebilmek için sadece kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktaydı. 2008 yılında sugammadeksin kullanımının onaylanması ile nöromusküler blokajın geri çevrilmesinde ve rezidüel paralizinin önlenmesinde yeni bir uygulama başlamıştır (37).

Yapılan çalışmalarda nöromusküler blokör ajan kullanılan hastaların %50'sinde, neostigmin kullanılmasına rağmen nöromusküler blokajın rezidüel olarak devam edebileceği bildirilmiştir (38).

Bu nedenle yüksek oranlarda postoperatif rekürarizasyon gözlenen kolinesteraz inhibitörleri yerine nöromusküler bloğun daha hızlı ve etkin bir şekilde geri çevrilmesine olanak veren sugammadeks daha çok tercih edilmektedir (39).

Sugammadeks modifiye bir γ –siklodekstrin olup rokuronyumu spesifik olarak enkapsüle etme amacıyla üretilmiştir. Aynı zamanda vekuronyum gibi benzer aminosteroid yapıda nöromusküler bloke edici ajanları da enkapsüle etmektedir (23).



Şekil 2.3: Sugammadeks'in kimyasal yapısı

Sugammadeks molekül bağlayıcı bir ajandır ve asetilkolinesteraz veya başka bir reseptör sistemi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle rezidüel nöromüsküler blokajın geri çevrilmesi amacıyla antikolinerjik ilaç kullanımına gerek kalmamakta ve bu ilaçların yan etki olasılıkları ortadan kalkmış olmaktadır (40).



Şekil 2.4: Rokuronyum ve sugammadeks kompleksinin oluşumu

Teorik olarak sugammadeksle ilaç etkileşimi iki şekilde oluşabilir. Çıkarma etkileşimi; nöromüsküler bloke edici ajanı çıkararak başka bir ilaç sugammadekse bağlanabilir. Bu durumda blok potansiyel rekürens ile sonuçlanabilir. Flukloksasilin, toremifen ve fusidic asit çıkarım etkileşimi yapabilen maddelerdir. Kapsama etkileşimi; sugammadeks plazma konsantrasyonunu azaltmak amacıyla başka bir ilaca bağlanabilir, bu durum ilacın etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Kapsama potansiyeline sahip olan ilaçlar ise oral kontroseptiflerdir (41).

Sugammadeksi farmakodinamik olarak diğer antikolinesterazlardan oldukça farklı kılan özelliklerinden birisi de neostigmin ve edrofonyuma göre etki başlangıcının çok hızlı ve kuvvetli olmasıdır (42).

Erişkin hastalarda train-of-four (TOF) ile monitörize edildiğinde T2'nin tekrar görülmesinden sonra uygulanan sugammadeksin 0.6 mg/kg roküronyuma bağlı nöromusküler bloğu doz bağımlı şekilde geri çevirdiği gösterilmiştir. 2 mg/kg ve üzeri sugammadeks dozları herhangi bir rekürarizasyon belirtisi olmadan 3 dakika içinde geri dönüş sağlar (43).

Nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin ile karşılaştırıldığında TOF 0.9 oranının sugammadeks ile yaklaşık 2 dakikada, neostigmin ile ise 17 dakikada elde edildiği bulunmuştur (44).

Derin nöromusküler blok da sugammadeks ile hızlı ve güvenli bir şekilde geri çevrilebilir. 4 veya 8 mg/kg sugammadeks dozu ile 0.9'luk TOF oranına sırasıyla 3.3 dk ve 1.5 dk'da ulaşılabildiği gösterilmiş (45).

Derin bloğun çok hızlı bir şekilde antagonize edilmesi gerektiği (trakeal entübasyonun başarısız olması) durumlarda 1.2 mg/kg rokuronyum uygulanmasından 3 dk. sonra 16 mg/kg sugammadeks uygulanması 3 dk'dan daha kısa sürede bloğun tamamen antagonize edilmesini sağlar (37).

Sugammadeks, süksinilkolin ve benzilizokinolinyum grubu non-depolarizan nöromüsküler blokerlere etki edemez çünkü bu ilaçlar ile birleşme kompleksleri oluşturamaz. Bu nedenle, eğer nöromüsküler blok sugammadeks ile geri döndürülmüşse ve yeniden bir nöromüsküler blokaj gereksinimi ortaya çıkmışsa, benzilizokinolinyum grubu bir non-depolarizan nöromüsküler blokerler kullanılması önerilir (46).

Sugammadeks'in önerilen dozu, geriye döndürülecek olan nöromüsküler bloğun derinliğine bağlıdır ancak anestezik rejime bağlı değildir. Sugammadeks, intravenöz yoldan tek bolus enjeksiyon halinde uygulanmalıdır. Bolus enjeksiyon, 10 saniye içinde doğrudan venöz damar içine ya da mevcut olan bir IV yola hızlıca enjekte edilmelidir. Sugammadeks, klinik araştırmalarda her seferinde tek bolus olarak uygulanmıştır. Sugammadeks büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar tamamlanmadığı için, çok ağır karaciğer yetmezliği olanlarda sugammadeks kullanımına çok dikkat edilmelidir (47).

Sugammadeks'in kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili hastalığı olan hastalarda gösterilen herhangi bir etkisi olmamakla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (4,49,50).

Obez hastalardaki sugammadeks kullanımının; ideal vücut ağırlığına göre 4 mg/kg dozunda olması önerilmektedir (51).

Etki mekanizması net olarak bulunamamakla birlikte, sugammadeksin, sinir-kas kavşağındaki ve plazmadaki rokuronyum moleküllerini enkapsüle ederek kas gevşetici etkinliğini yok ettiği, IgE ve mast hücrelerini daha fazla aktive etmesini önlediği düşünülmektedir. Sugammadeks, hem steroid yapılı NMB'leri hem de steroid yapıdaki maddeleri (aldosteron, kortizon, prednisolon vb) enkapsüle edebilmektedir. Sugammadeksin bu maddelere karşı afinitesi rokuronyuma olan afinitesinden 120 kat daha azdır. Bu nedenle anaflaktik şok tedavisi esnasında uygulanabilecek olan bu ilaçların etkinliğini azaltabileceği

unutulmamalıdır. Diğer yandan sugammadeksin kendisinin de alerjik reaksiyonları tetikleyebileceği düşünülerek gerekli durumlarda veya uygun olan dozda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (52).

2.7. D Vitamini

D vitamininden ilk kez 19. yüzyılda vitaminler grubu içerisinde bahsedilmiştir. Balık yağında bulunan riketsi önleyen ve tedavi eden bir faktör bulunmuş ve bu faktöre D vitamini adı verilmiştir. 1960 yıllarında D vitamini ilk defa Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır. Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğunda besin kaynaklarına D vitamini eklenmesi ile rikets eradike edilmiştir. Vitamin D'nin eksikliği tarih boyunca insan sağlığı üzerinde çeşitli klinik bulgularla kendini göstermiştir (53, 54, 55).

Ülkemiz, dünyada coğrafik konumu açısından güneş ışınlarına her mevsimde maruz kalmasının yanında, gerek enlemsel faktörlerden, gerekse güneş ışığından tam olarak faydalanmamızı engelleyen mevcut olumsuz koşullar nedeniyle, yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyimizin toplumumuzun her kesiminde, olması gereken değerlerin çok altında olduğu saptanmıştır (56).

Dünyada çok sayıda ülkede vitamin D ile ilgili yapılan benzer çalışmalarda da vitamin D düzeyinin olması gereken optimum seviyelerin altında olduğu tespit edilmiştir (57).

Dünyada ve toplumumuzda kentsel yaşamın artması, insanların çeşitli sebeplerle kapalı ortamlarda daha çok bulunması, diyette ki değişiklikler gibi sebepler vitamin D düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (53,58).

D vitamininin insan sağlığı açısından faydalarının her geçen gün yapılan çalışmalarda daha da iyi anlaşılması, bu vitamin eksikliğinin ciddi anlamda halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Zamanında gerekli önlemlerin alınmaması durumunda ileriki yaşamda kronik hastalıkların oluşması için zemin hazırlamaktadır. Vitamin D erken fetüs döneminden başlayıp, hayatın son dönemlerine kadar vücudun ihtiyaç duyduğu kadar alınması gereken bir

vitamindir. Eksikliği durumunda hayatın her döneminde, çeşitli olumsuz sonuçlar görülmektedir (59,60).

Vitaminler, gıdalar ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin "feedback" mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak da değerlendirilmektedir (61).

Vitamin D kemik, böbrek, barsak ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleme de etkindir (62).

D vitamini eksikliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu agreve ve presipite eder ayrıca ağrılı bir kemik rahatsızlığı olan osteomalaziye neden olmaktadır. D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişiminin yanında, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde etkili olduğu araştırmacıların yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir (63).

2.7.1. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması

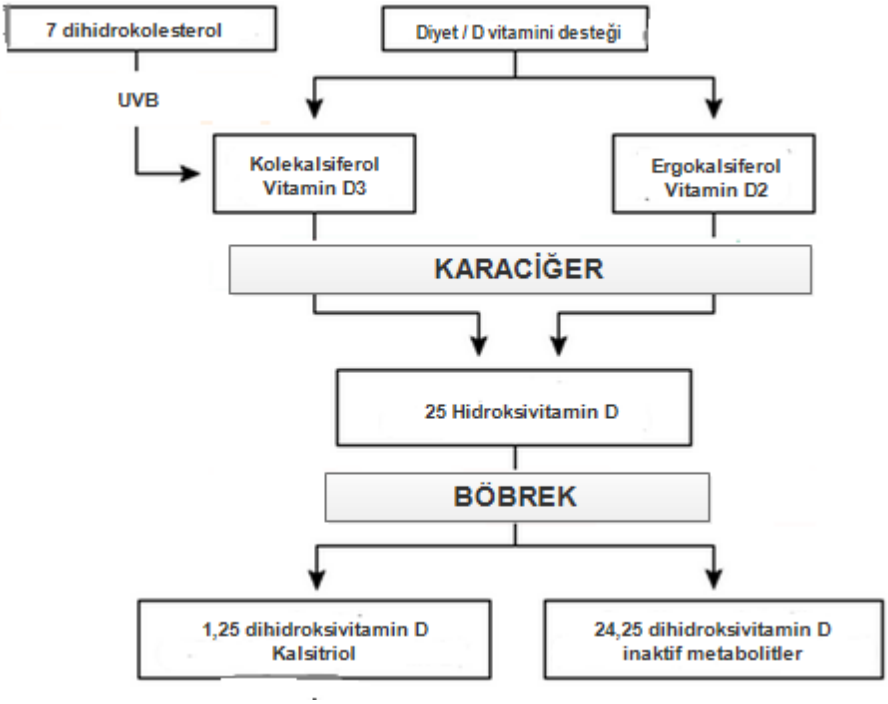
Vitamin D sekosteroid yapıda bir hormondur ve yan zincirleri bakımından farklılık gösteren iki majör formu bulunmaktadır: vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) (64).

Endojen vitamin D üretimi, derinin ultraviyole-B ışınlarına maruziyeti sonrasında karaciğer kaynaklı 7-dehidrokolesterolün öncelikle previtamin D3'e ve sonra da vitamin D3'e dönüşmesiyle oluşur (65).

Deride sentezlenen vitamin D3 insan vücudundaki vitamin D'nin yaklaşık olarak %80'ini karşılayan esas kaynağıdır. Bununla birlikte doğal besinler yoluyla da vitamin D3 (hayvansal besinler) ve vitamin D2 (bitkisel besinler) vücut için dışarıdan karşılanabilmektedir (66).

Endojen üretilen ve besinlerle alınan vitamin D başlangıçta inaktif formda olup, aktif metabolitlerine dönüşebilmesi için iki adet hidroksilasyon işleminden geçmesi gerekmektedir (64).

İlk hidroksilasyon işlemi karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi tarafından katalizlenir ve sonuçta 25(OH)D sentezlenir. İkinci hidroksilasyon işlemi ise esas olarak renal proksimal tübül hücrelerinde gerçekleştirilir ve 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon sonrası vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)2D sentezlenmiş olur. İkinci hidroksilasyon reaksiyonu 1-alfa hidroksilaz enziminin eksprese edildiği böbrek dışı doku ve hücrelerde de gerçekleşebilir. Bununla birlikte, dolaşımda bulunan ve vitamin D'nin endokrin etkilerinden sorumlu olan 1,25(OH)2D'nin büyük kısmı böbrek tarafından sentezlenir. Böbrek dışı dokularda lokal olarak üretilen 1,25(OH)2D ise sıklıkla otokrin ve parakrin olarak etki etmektedir (67).



Şekil 2.5: D vitamini sentezi

Böbrekte oluşan ikinci hidroksilasyon reaksiyonları serum kalsiyum, fosfat, parathormon ve FGF-23 düzeylerine bağlı olarak düzenlenen sıkı bir geri bildirim sistemiyle kontrol edilmektedir. Bundan dolayı, 1-alfa hidroksilaz aktivitesi ile kuvvetli bir ilişki içinde olan dolaşımdaki 1,25(OH)2D düzeyleri tüm vücuttaki vitamin D düzeyi için güvenilir bir gösterge değildir (68).

Bunun aksine, 25-hidroksilaz aktivitesi esas olarak dolaşımdaki vitamin D düzeyine ile ayarlanır ve 25(OH)D sistemik dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan vitamin D metabolitidir. Sistemik dolaşımdaki 25(OH)D düzeyi, 1,25(OH)2D düzeyinin yaklaşık 1000 katıdır ve yarı ömrü (yaklaşık 3 hafta) de 1,25(OH)2D'den (birkaç saat) daha uzundur. Edinilen bu bilgiler nedeniyle, vücuttaki vitamin D durumunun belirlenebilmesi için en uygun yöntemin 25(OH)D düzeylerinin ölçümü olduğu konusunda genel bir konsensus oluşmuştur (69).

Diğer steroid hormonlarda olduğu gibi, vitamin D ve metabolitleri de dolaşımda büyük oranda taşıyıcı proteinlere, özellikle de vitamin D-bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınmaktadırlar. Vitamin D metabolitlerinin çok küçük bir kısmı dolaşımda serbest halde ya da lipoproteinler gibi farklı taşıyıcı proteinlere de bağlanabilmektedirler (64).

Vitamin D metabolitleri dolaşımdan uzaklaştırılacakları zaman öncelikle 24-hidroksilasyon yoluyla daha az aktif formlar olan 24,25(OH)2D ve 1,24,25(OH)3D'ye dönüştürülürler. Bu formlar daha sonra kalsitroik aside metabolize edilerek idrarla vücuttan uzaklaştırılırlar (70).

24-hidroksilaz aktivitesi dolaşımdaki 1,25(OH)2D düzeyleri ve vitamin D reseptör aktivasyonu tarafından kontrol edilmektedir (71).

2.7.2. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Aktif D vitamininin temel işlevi, renal ve intestinal Ca ve P emilimini sağlamak ve PTH'yla birlikte organizmanın Ca ve P dengesini korumaktır. Aynı zamanda bu minerallerin metabolik fonksiyon ve kemik mineralizasyonu için yeterli seviyede kalmasını sağlamaktır (72).

Yapılan klinik çalışmalar göstermiş ki; vitamin D'nin kemik doku dışında da birçok fonksiyonu olduğu, D vitamin reseptörlerinin sadece kemik dokuda olmadığı, bunun dışında birçok dokuda da yer aldığı gösterilmiştir. Kas, hipofiz, epiderm, nöron, kalın barsak, kıkırdak, osteoblast, prostat, paratiroid, yumurtalık, monosit, endotel, mide, ince barsak gibi dokuların çekirdek ve sitoplazmasında D vitamini reseptörü bulunmaktadır (73).

Doğrudan veya dolaylı olarak 1.25(OH)2D3' ün, 200 den fazla geni kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu genler arasında apoptozis, hücre diferansiyasyonu, ve anjiogenesizde yer almaktadır (72,74,75).

D vitamini ve otoimmünite

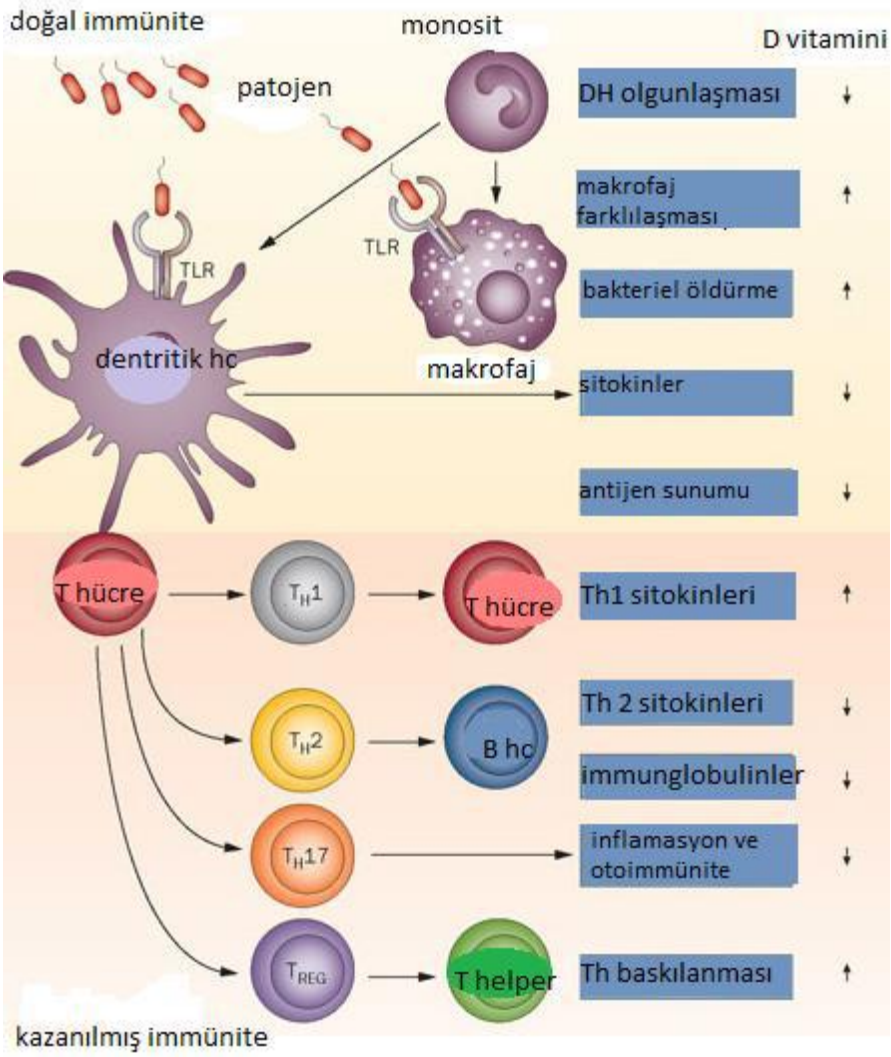
İmmün yanıtla görevli hücrelerde D vitamin reseptörlerinin bulunması bu sistemin bir parçası olduğunu düşündürmüştür. CD4 hücrelerinin 1.25(OH)2D3' ile tedavi edilmesi, Th1 hücre proliferasyonunu ve sitokin sentezini inhibe eder. Ayrıca fagositozu, makrofajlar tarafından bakterilerin yok edilmesini uyarır. Vitamin D, Th2 hücrelerini uyararak ve proenflamatuar hücreleri inhibe ederekte, anti-enflamatuar süreçte etkili olduğu belirtilmiştir (76).

Dolayısıyla D vitamini eksikliği durumlarında Th 1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur, lökosit kemotaksisi bozularak enfeksiyonlara eğilim artar. D vitamini antimikrobiyal peptitler olan defensin, katelisidin gibi reaktif oksijen ürünlerini uyarır ve mikroorganizmaların yok edilmesini sağlar (77,78).

D vitamini 200 kadar geni (Osteokalsin, osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) düzenleyerek hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını,

pankreastan insülin, böbrekten renin, lenfositlerden sitokin salınımı gibi bir çok olayda rol alır (79).

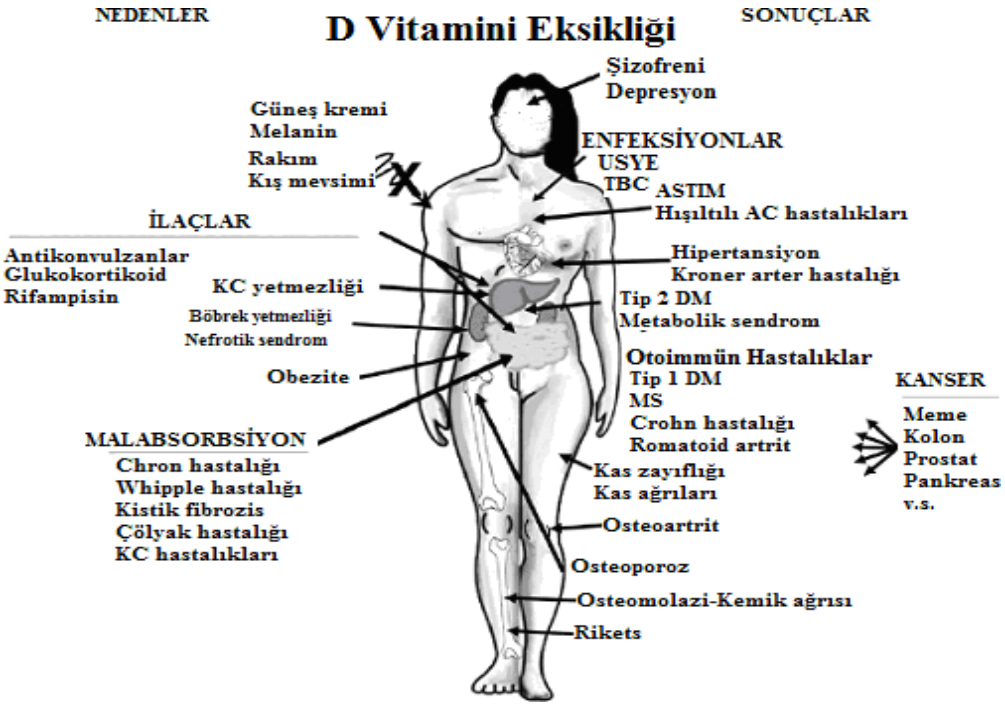
Çocukluk döneminde alınan vitamin D ile gelecekteki tip 1 diyabet gelişim riskinin ilişkili olması da vitamin D ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren bir diğer kanıttır. 10,366 çocuğun 31 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, yaşamın ilk yılında 2000 IU vitamin D verilen çocuklarda tip 1 diyabet gelişim riskinin %80 oranında azaldığı, vitamin D eksikliği olan çocuklarda ise riskin %200 oranında arttığı gösterilmiştir (80).



Şekil 2.6 : D vitamini ve immün sistem

Multipl sklerozlu hastalarda D vitamin desteği ile proenflamatuar sitokinlerin azaldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda multipl sklerozdan korunmak için optimal serum düzeyinin 40 ng/ml olması önerilmektedir (82,82).

Diğer otoimmün hastalıklar olan graves hastalığı, lupus, multipl skleroz gibi hastalıklarında ortaya çıkmasını geciktirdiği ya da engellediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Düşük D vitamin düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında negatif yönde bir korelasyon vardır (83,84).



Şekil 2.7: D Vitamini eksikliğinin neden ve sonuçları (74).

D vitamini ve Kanser

Yapılan prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar 20 ng/mL'nin altındaki 25(OH)D düzeylerinin kolon, prostat ve meme kanseri riskinde %30-50 artış ve bu kanserlere bağlı yüksek mortalite ile ilişkisini ortaya koymuştur (85).

Nurses' Health Study'de kolorektal kanser riskinin, ortalama serum 25(OH)D seviyesi ile ilişkili olduğu; ancak 1,25(OH)2D düzeyleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (86).

Yapılan başka bir prospektif çalışmada, günlük vitamin D alımı ile kolorektal kanser gelişim riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (87).

Yine, güneş ışığına daha fazla maruz kalan çocuklarda ve gençlerde non-Hodgkin lenfomaya yakalanma riskinin %40 daha düşük olduğu da belirtilmiştir (88).

Bu etkileşimin nedeni esas olarak böbrek dışı dokularda lokal olarak üretilen 1,25(OH)2D'nin bu dokular üzerindeki otokrin ve parakrin etkileri nedeniyle olduğu öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre lokal olarak üretilen 1,25(OH)2D, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyen genlerin aktivitesini kontrol ederek kanserojen hücre gelişimini önlediği gibi; kanser gelişmesi durumunda da kanserli hücrelerin apoptozisini uyararak yok edilmesini ve kanserli dokuda anjiyogenezisi baskılayarak kanserli hücrelerin yayılmasını önleyerekte etki etmektedir (64).

Lokal olarak üretilen 1,25(OH)2D, görevini yerine getirdikten sonra CYP24 gen ekspresyonunu uyararak inaktif kalsitroik aside dönüşümünü de sağlayarak sistemik dolaşıma geçmeden ortadan kaldırılır (89).

Vitamin D ve kanser ilişkisini inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğuna işaret etmektedir. Çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan bölgelerde serum D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğine işaret ederken, serum D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası ise bilinmemektedir (90).

Dolayısıyla; total kanser mortalitesi ile bazal serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çoğunlukla

epidemiyolojik veya deneysel çalışmalara dayandırılmakta olup, büyük seriler tarafından prospektif olarak yapılan çalışmalarla desteklenememektedir (90).

D Vitamini ve Cilt Hastalıkları

D vitamininin otokrin ve parakrin olarak etki ettiği tek organ; cilttir. Aktif D vitamini ve analogları verilerek vitiligo, morfea, egzema, psöriazis, gibi tedavi edilebilen cilt hastalıkları mevcuttur. Bu etkiyi aktif D vitamininin T hücreleri üzerinden enflamasyonu baskılayarak, aynı zamanda keratinositlerde proliferasyonu inhibe ederek gösterdiği düşünülmekte. D vitamini ayrıca ultraviyole ışınlarının vücut için zararlı etkilerini engellerken bir antioksidan olarak da etki göstermektedir (91,92).

D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları

Makrofajlarda doğal olarak üretilen aktif D vitamini, T lenfositlerinden bazı sitokinlerin, B lenfositlerinden immunoglobulinlerin sentezlenmesini sağlayarak enfeksiyonun kontrol altına alınmasını ve mikroorganizmaların öldürülmesini sağlamaktadır. Yapılmış olan başka çalışmalarda, çocuklarda düşük ya da yetersiz D vitamini ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamini seviyesinin < 10 ng/ml den az olan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının diğer çocuklara oranla yaklaşık olarak 11 kat arttığı kanıtlanmıştır. Tüberküloz başta olmak üzere pnömokok enfeksiyonları, meningeal enfeksiyonlar, streptokal enfeksiyonlar ve immün sistem zayıflığının D vitamin düzeyi düşük olan kişilerde diğer bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (55, 93, 94).

D Vitamini ve Kalp Damar Hastalıkları

Yüksek enlemlerde yaşayan ve güneş ışığına maruziyeti kısıtlı olan kişilerin yer aldığı epidemiyolojik çalışmalarda; bu kişilerde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (95).

Bu tespitin vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülerek bu konuda çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda da gösterilmiş ki; vitamin D eksikliğinin miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinde ki artışta anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (67).

Yapılan başka bir çalışmada UVB radyasyona 3 ay haftada 3 kere maruz kalan HT hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında arttığı, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinin ise 6 mm Hg azaldığı gösterilmiş (96).

Deneysel çalışmalarda da vitamin D reseptörlerinin ekspresyonunun kardiyovasküler sistem ile ilişkili hücrelerin neredeyse tamamında gösterilmiştir ve vitamin D eksikliğinin endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, miyokard kontratilitesinin bozulması ve ventriküler hipertrofi gibi birçok ciddi kardiyovasküler patolojik durumla ilişkisi olduğu iddia edilmiştir (97).

Yapılan ilk çalışmaların bulgularını takiben yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların sonuçları da vitamin D ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu desteklemiştir. 13,000'den fazla yetişkin bireyin verilerinin incelendiği NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) III çalışmasında vitamin D eksikliği ile ateroslerotik risk faktörleri arasında diğer değişkenlerden bağımsız olarak bir ilişki olduğu bulunmuştur (98).

Bir meta-analiz sonuçlarına göre; altmışbeş bin hastada yapılan çalışmada 25 hidroksivitamin D düzeylerinin 24 ng/mL altına düştüğü bireylerde kardiyovasküler hastalık riski anlamlı olarak artmıştır (99).

Vitamin D ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik olarak birçok teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerden bazıları Vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler risk faktörleri ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden indirekt bir etkiye sahip olduğunu öne sürerken, bir kısmı da kardiyovasküler sistem hücreleri ve immün sistem hücreleri üzerinden direkt bir etkiye sahip olduğunu öne sürmüştür (100).

Kronik hemodiyaliz hastalarında, aktif D vitamini takviyesi ile kardiyak hipertrofide azalma olduğu görülmüş, ciddi aritmilere ve ani kardiyak ölümlere sebep olabilecek QT uzamasının da engellendiği gösterilmiştir (101).

D Vitamini ve Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları

D vitamininin intestinal kalsiyum emilimi, serum kalsiyum ve fosfor dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Vitamin D eksikliğinde kemik mineralizasyonunda sorunlar ile giden rikets, osteomalazi gibi klinik durumlar oluşabilir (102).

25(OH)D vitamin düzeylerinin düşüklüğü sekonder hiperparatiroidizme yol açarak osteoklastlar üzerinden kemik rezorbsiyonuna neden olur ve yetişkinlerdeki osteopeni ve osteoporozu hızlandırarak kötüleştirebilirler (103).

D vitamini; PTH seviyelerini fizyolojik seviyelerde tutarak osteoblastik aktiviteyi artırır, kemik mineralizasyonunu destekler ve dolayısıyla düşme ve kırık oluşma riskinde azalmaya neden olurlar (103).

25(OH)D vitamini ile alt ekstremite fonksiyonları, proksimal kas gücü ve fiziksel aktivite arasında önemli bir ilişki söz konusudur (104).

Vitamin D eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş sırasında görevli olan alt ekstremitenin antigravite kaslarını etkiler (105).

D vitamini replasmanınından sonra, kas güçsüzlüğü olan sağlıklı erişkinlerde D vitamininin iyileştirici etkisinin olduğu ve bu etkinin mitokondrial fonksiyonları etkileyerek oluştuğu hipotezi kurulmuştur. P-kreatinin egzersiz boyunca kas içi gerekli olan enerjinin hızlı bir şekilde sağlanmasından sorumlu olup ATP üretim işini ve mitokondrinin oksidatif fonksiyonlarını gösteren bir belirteçtir. P-kreatinin depolarının egzersiz sonrası dönemde yenilenmesi gereklidir. D vitamini replase edildikten sonra P-kreatinin depolarının yenilenme süresinde kısalma görülmüştür (106).

Günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg kalsiyum replasmanı yapılan 3270 ileri yaşlı Fransız kadında yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra ki kontrollerde kalça kırığı riskinde %43, nonvertebral kırık riskinde %32 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (107).

Günde 700 IU vitamin D3 ve 500 mg kalsiyum replasmanı yapılan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadın bireyde yapılan başka bir çalışmada vertabral kırık riskinde %58 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (108).

D vitamini eksikliği sonuç olarak; osteoporoz, düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörü olarak kabul edilir (109).

Nonvertebral ve kalça kırık riskini önlemek amacıyla kullanılacak optimal vitamin D dozu 700-800 IU vitamin D3/gün olarak önerilmektedir (110).

D Vitamini ve Obezite

Beden kitle indeksi arttıkça serum 25(OH)D düzeyleri düşüş eğilimindedir. Bu ilişki, vitamin D'nin yağda çözünüyor olması ve yağ dokusu miktarındaki artışla birlikte yağ dokusunda tutulan vitamin D düzeyinin artışına bağlanmaktadır (111).

Güncel veriler, obezitenin vitamin D eksikliğine neden olduğunu, tersi bir durumun söz konusu olmadığını göstermektedir. Buna ek olarak, kilo vermenin serum 25(OH)D düzeylerinin artmasına neden olduğunu göstermiştir (112).

D Vitamini ve Kronik Akciğer Hastalıkları

Yapılan bir araştırmada Solunum fonksiyonları ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (113).

Vitamin D'nin immün hücreler üzerine olan etkisi nedeniyle astım ile ilişili olabileceği düşünülmüş. Astım ve alerjik hastalıklar Th2 hücrelerinin neden olduğu inflamasyonla karakterizedir. Vitamin D eksikliği durumunda, Th1-Th2 dengesi bozulur ve düz kas kontraksiyonu, inflamasyonda artış ve prostoglandin regülasyonunda bozulma gibi etkiler oluşur (114).

D Vitamini ve Beyin

D vitamini eksikliğinde; yaşlılarda Alzheimer, çocuklarda otizm görülmesinin ilişkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. D vitamini reseptörü ve 1 alfa hidroksilaz enziminin insan beyninde de bulunduğu bilinmektedir. Maternal D vitamini eksikliği olan çocuklarda şizofreni, depresyon, kognitif fonksiyonlarda bozulmanın olduğu tespit edilmiştir (115, 116).

D Vitamini ve Diyabet

Bir araştırma sonucunda, tüm dünyada 51 ülkede 1990-1994 yılları arasında 14 yaş altında Tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UV-B ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük çıktığı görülmüş, ayrıca UV-B ışınının ciltte 7 dehidrokolesterolü D Vitaminine dönüştürdüğü ve otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (117).

İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon; glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişmesinde rol almaktadır. Vitamin D'nin bu mekanizmalarda etkin rol aldığı yönünde kanıtlar bulunmuştur (118).

Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da Vitamin D düzeyinin düşüklüğü ile Tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yeni tanı almış Tip 2 DM 608 kadın hastanın Vitamin D düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna göre daha düşük bulunan bir çalışma mevcuttur (119).

Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine olan etkilerini; reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını üzerinden de indirekt olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (120).

Ayrıca, insülin sekresyonunun kalsiyum bağımlı bir olay olduğu ve vitamin D'nin pankreasın β-hücrelerindeki sitozolik kalsiyum havuzunun düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (121).

Bütün bu bulgulara ek olarak, pankreatik β-hücreleri 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edebilmektedir ve bu sayede vitamin D düzeyleri ile pankreas fonksiyonları arasında otokrin bir ilişki olduğu düşünülmektedir (122).

D Vitamini Tedavisi

Ilk 8 hafta boyunca 50.000 IU D2 haftada bir alınmalı, sonrasında her 2-4 haftada bir 50.000 IU D2 alınması önerilen tedavi şeklidir (95).

D Vitamini İntoksikasyonu

25(OH)D düzeyi 150 ng/ml üstünde ise vitamin D intoksikasyonu görülmektedir. Ancak çok nadir bir durumdur. İnfantlarda D vitamininin günde

40.000 IU 1-4 ay kullanımı, erişkinlerde ise günde 100.000 IU birkaç ay kullanımı sonrasında vitamin D intoksikasyon durumu oluşabilir (123).

Bu hastalarda HT, aritmi, iştahsızlık, kusma, baş ağrısı, poliüri, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri, damar kalsifikasyonu, nefrokalsinoz, böbrek yetmezliği görülebilmektedir (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Aşama

Bu çalışmada New Zealand White ırkı 2-2.5 kg ağırlığında 15 yetişkin erkek tavşan kullanıldı. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan onay alındı (27.11.2017, 2017/42962, A. İşmen) ve çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (ÇOMÜDAM) gerçekleştirildi. Tüm deneyler saat 09:00-17:00 saatleri arasında yapıldı. Tavşanlar çalışmaya başlamadan önce davranışsal, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem yönünden klinik muayeneden geçirildi ve çalışma için herhangi bir olumsuzluk tespit edilmedi.

Tavşanlar 1 hafta boyunca ÇOMÜDAM da plastik kafeslerde tutuldu. Barınma ortamlarının sıcaklığı 21±2 ˚C seviyelerinde olacak şekilde ayarlandı. Günlük 12 saat ışık / 12 saat karanlık foto periyodunda tutuldu. Standart tavşan diyetiyle (Bil-Yem Ltd. Co., Ankara, Turkey) ve istediği kadar su içebilecekleri bir ortamda barındırıldılar.

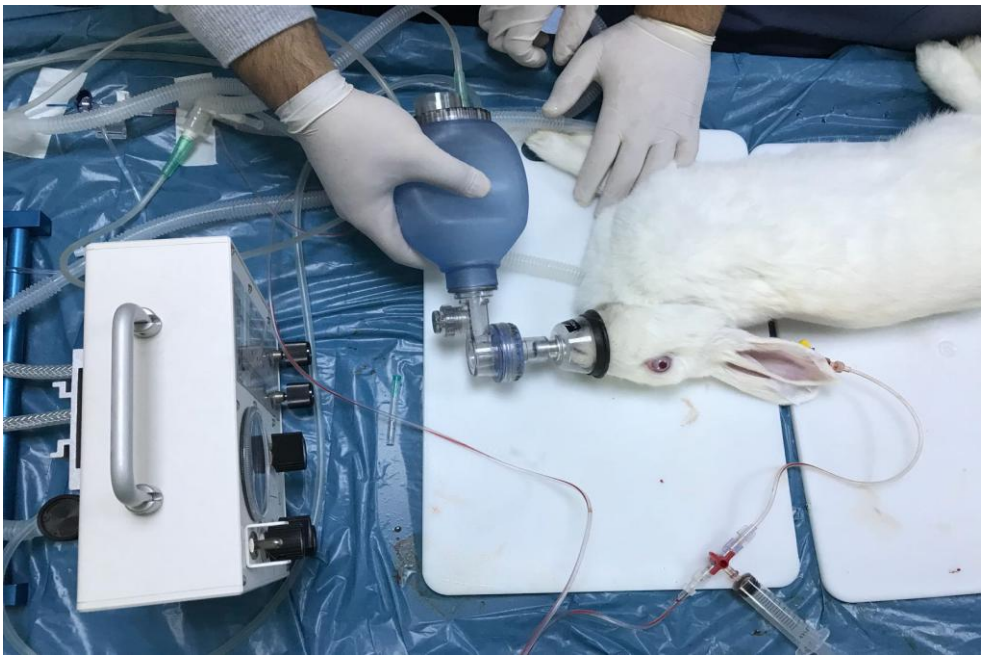
Deney hayvanları randomize olarak üç gruba ayrıldı: I. Grup Sugammadex grubu [grup S (16 mg/kg), n:5], II. Grup Neostigmin grubu [grup N (0,05 mg/kg), n:5] III. Grup Kontrol Grubu (grup K, n:5) Çalışmaya alınacak tavşanlar bir gece önceden 8 saat süre ile aç bırakıldı. Genel anestezi alacak tavşanlara anestezi öncesinde premedikasyon amacıyla 10 mg/kg intramüsküler ketamin uygulandı. 20 dk bekledikten sonra deney hayvanlarına EKG monitörizasyonu yapıldı. Daha sonra kulak veninden 22-24 G branül ile damar yolu açıldı. Ayrıca anestezi süresince tavşanların ortalama arter basınçlarını takip edebilmek, kan gazı takibi yapabilmek ve kan örneği alabilmek amacıyla kulaktan arteryal kanülasyon yapılarak monitörize edildi. Bazal D vitamini düzeyi için her tavşandan 2 cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı. Yapılan ölçümlerde tüm deney hayvanlarının ortalama arter basıncı (59-91 mmHg) ve kalp atım hızı (137-246/dk) fizyolojik sınırlarda seyretti. Genel anestezi amacıyla her iki gruba da (grup S, grup N) propofol 2 mg/kg

intravenöz, fentanil 1 mcg/kg intravenöz verilmesinin ardından rokuronyum 0,6 mg/kg intravenöz verildi. Daha sonra tüm deney hayvanlarına hava yolu güvenliğini sağlamak amacıyla V-gel® Rabbit (V-gel® Rabbit R-3 Docsinnovent ® Ltd. London, UK) yerleştirildi ve tüm deney hayvanları anestezi cihazına (Anesthesia Machine w/O2 Flush Model M3000PK Parkland Scientific Lab And Research Equipment. Florida, USA) alınarak manuel olarak solutuldu. Anestezi idamesi %50 oksijen, %50 hava karışımı ve 1 MAC (Minimum Alveolar Konsantrasyon) isofluran ile sağlandı. Deney hayvanları aynı anestezi uzmanı tarafından solunum sayısı tavşan fizyolojisine uygun olması amaçlanarak yaklaşık 40/dakika ve yaklaşık 15 cmH_2O basınçta (yaklaşık 10 ml/kg) manuel olarak solutuldu. Ayrıca tüm deney hayvanlarının oksijenasyonunu değerlendirebilmek için indüksiyon öncesinde, indüksiyon sonrası 10. dk ve 40. dk'da (V-gel® Rabbit çıkarıldıktan 20 dk sonra) kan gazları alındı ve kaydedildi. (Radiometer ABL 800). Ölçülen değerler ve yapılan kan gazı analizlerinin sonuçları fizyolojik sınırlar içerisinde yer almaktaydı. V-gel® Rabbit yerleştirildikten sonraki 0., 5., 10., 20. ve 25. dk'larda tüm ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi.

İndüksiyon sonrası 20. dk Grup S'ye 16 mg/kg sugammadeks İV yapıldı. Grup N'ye ise 0,05 mg/kg Neostigmin ve 0,01 mg/kg atropin İV yapıldı. Tavşanların spontan solunumlarının yeterli olduğu gözlendikten sonra V-gel® Rabbit çıkarıldı ve deney hayvanları derlenmeye alındı. Sugammadeks ve neostigmin yapıldıktan 15 dakika sonra D vitamini düzeyi için 3 gruptanda 2 cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı. 24 saat sonra deney hayvanları tekrar ketamin ile sedatize edilerek 3 gruptan da 2 cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı.



Şekil 3.1: Sedatize Edilen Tavşanlar



Şekil 3.2: Anestezi Sonrası Ambu ile Ventile Edilen Tavşanlar



Şekil 3.3: Genel Anestezi Altındaki Tavşanlar (Arter monitörizasyonu)

3.2. Materyal ve Metod

Çalışmamızda 25(OH)D3 için randomize olarak 3 gruba (kontrol grubu, sugammadex grubu, neostigmin grubu) ayrılan 15 tavşandan anestezi öncesi, anestezi sonrası 20.dk ve anestezi sonrası 24. saat sonra olmak üzere 3 defa biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Deney ve kontrol grubundan vakumlu jelli tüplere kan örnekleri alındı. Alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. 25(OH)D3 (Cat. No.: 201-09-3871, Sunred biological technology, Shangai, China) serumda kantitatif sandviç ELISA (**E**nzyme-**L**inked **I**mmuno **S**orbent **A**ssay) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. 25(OH) D3 için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri <%10 ile <12.



Şekil 3.4**:** 25(OH)D3 Tavşan Elisa Kitleri

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 IBM sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak ANOVA Testi, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Testi ve İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Şekillerin gösteriminde Boxplots grafileri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

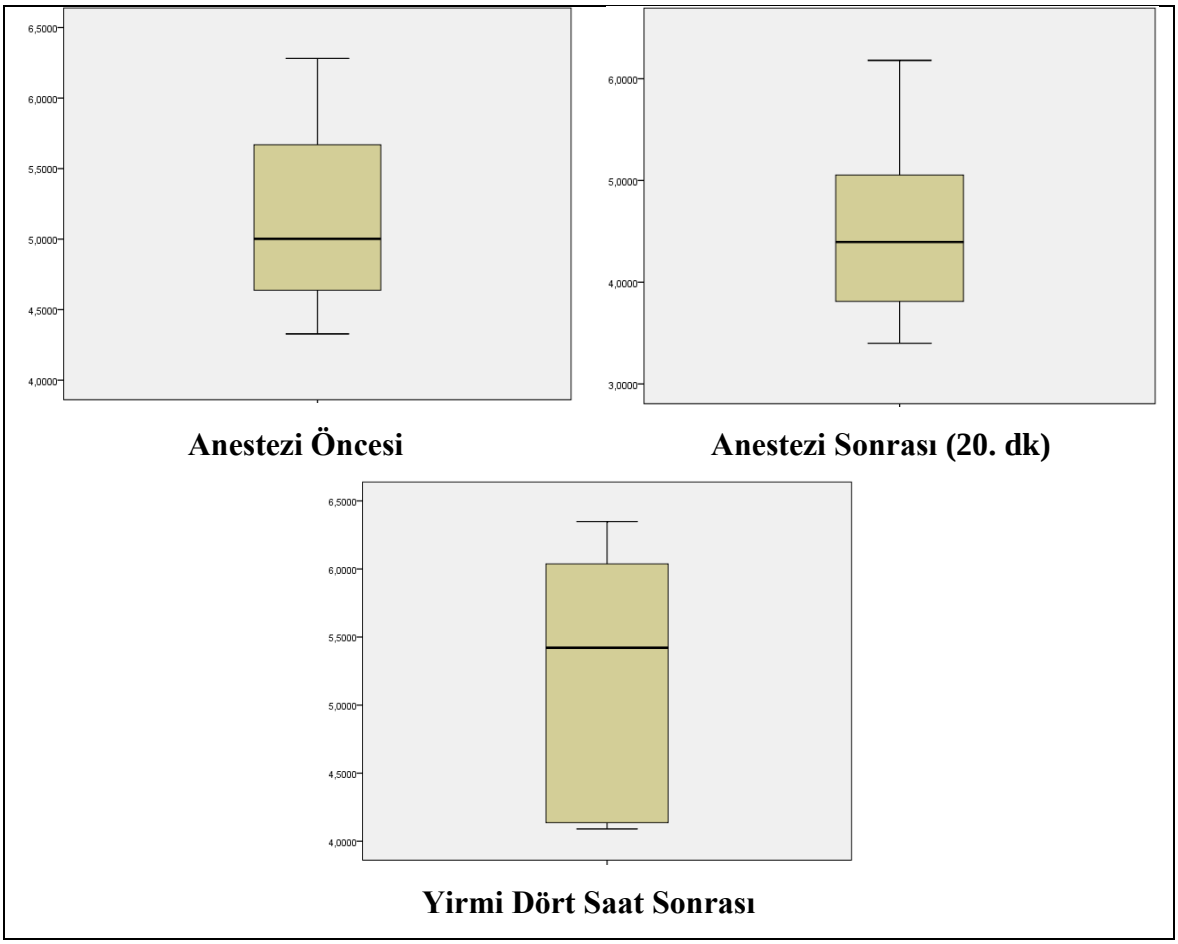
Anestezi öncesi, anestezi sonrası ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml) kontrol, sugammadex ve neostigmin grupları arasında karşılaştırıldı. Bu üç grubun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerinin kontrol, sugammadex ve neostigmin grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol grubu		Sugammadex grubu		Neostigmin grubu		p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
Anestezi öncesi D vitamini değeri (ng/ml)	5,15 ± 0,82	5,00 (4,33-6,28)	4,42 ± 0,60	4,73 (3,47-4,87)	4,92 ± 0,45	5,03 (4,35-5,49)	0,229
Anestezi sonrası (20. dk) D vitamini değeri (ng/ml)	4,57 ± 1,10	4,40 (3,40-6,18)	4,93 ± 0,72	5,17 (3,83-5,73)	5,02 ± 0,41	4,83 (4,62-5,61)	0,649
Yirmi dört saat sonrası D vitamini değeri (ng/ml)	5,21 ± 1,05	5,42 (4,09-6,35)	4,66 ± 0,94	4,17 (3,68-5,73)	5,41 ± 0,56	5,43 (4,82-6,07)	0,398

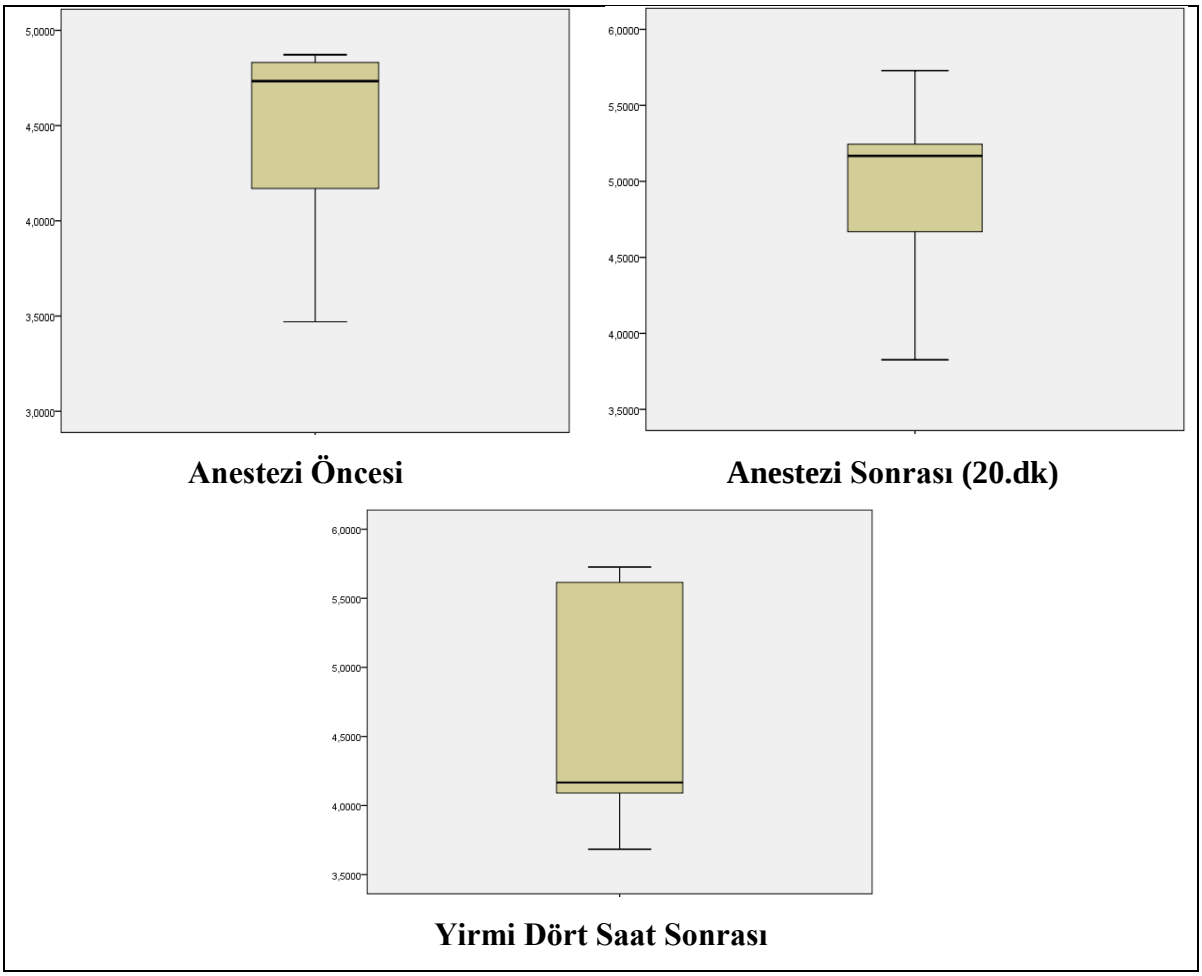
Ort= Ortalama, **SS=** Standart Sapma, **Min=** Minimum, **Maks=** Maksimum, **p=** ANOVA Testi

Kontrol grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml) Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



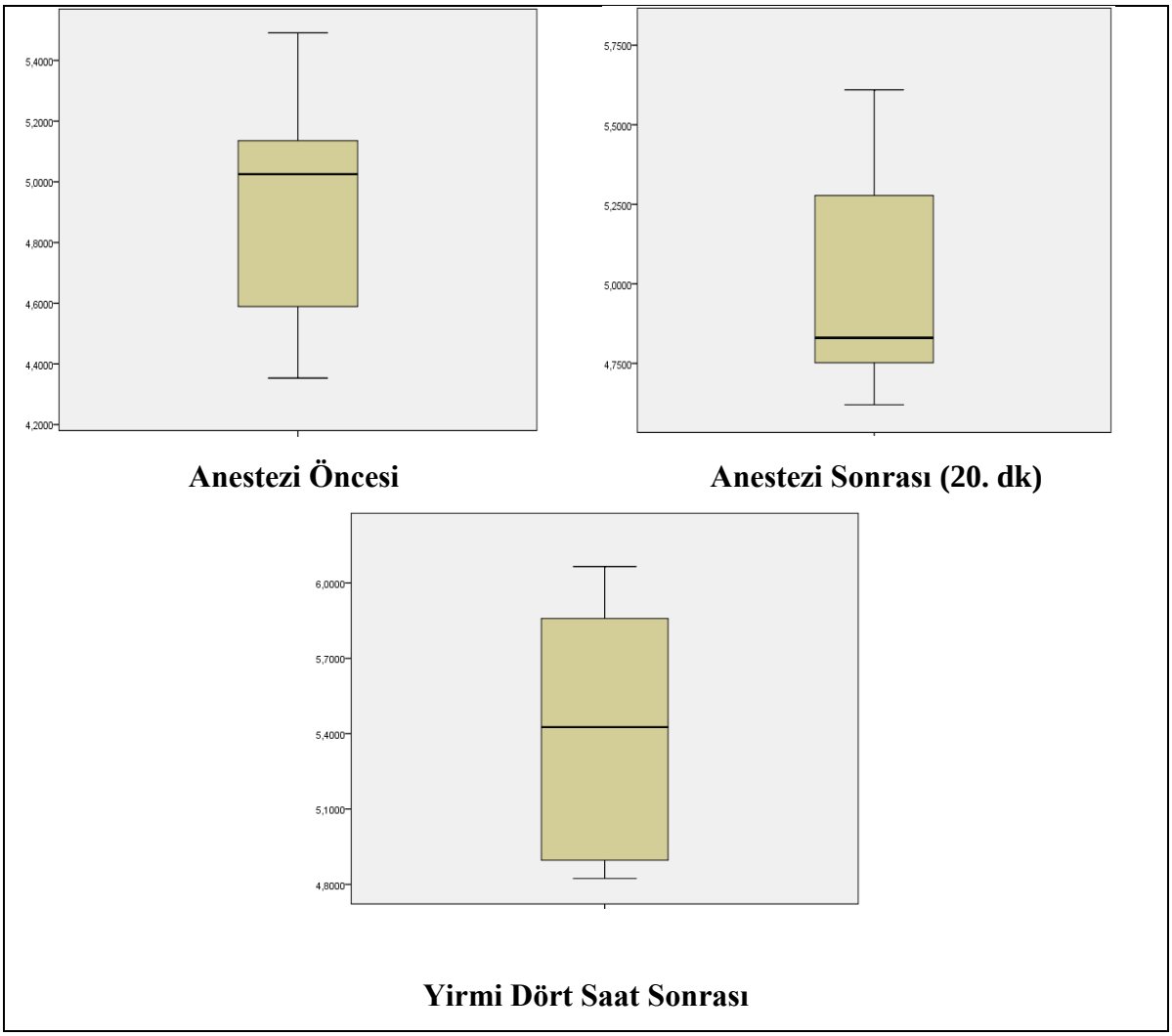
Şekil 4.1: Kontrol grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)

Sugammadex grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml) Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Sugammadex grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20.dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)

Neostigmin grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml) Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Neostigmin grubunun anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerleri (ng/ml)

Kontrol grubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerindeki (ng/ml) değişim incelendi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,571). Sugammadex grubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerindeki değişim incelendi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,627). Neostigmin grubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerindeki değişim incelendi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,166) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Kontrol, sugammadex ve neostigmin gruplarında anestezi öncesi, anestezi sonrası (20. dk) ve yirmi dört saat sonrası D vitamini değerlerindeki (ng/ml) değişim

Grup	Anestezi öncesi D vitamini değeri		Anestezi sonrası (20. dk) D vitamini değeri		Yirmi dört saat sonrası D vitamini değeri		p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kontrol	5,15 ± 0,82	5,00 (4,33-6,28)	4,57 ± 1,10	4,40 (3,40-6,18)	5,21 ± 1,05	5,42 (4,09-6,35)	0,571
Sugammadex	4,42 ± 0,60	4,73 (3,47-4,87)	4,93 ± 0,72	5,17 (3,83-5,73)	4,66 ± 0,94	4,17 (3,68-5,73)	0,627
Neostigmin	4,92 ± 0,45	5,03 (4,35-5,49)	5,02 ± 0,41	4,83 (4,62-5,61)	5,41 ± 0,56	5,43 (4,82-6,07)	0,166

Ort= Ortalama, **SS=** Standart Sapma, **Min=** Minimum, **Maks=** Maksimum, **p=** Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Testi

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışma ile, sugammadeks verilen deney hayvanı grubunda D vitamini düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, neostigmin verilen gruba göre 24. saat D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.

Devamlı ve şiddetli cerrahi travma, yaş, cinsiyet, uygulanmakta olan anestezi yöntemi ve cerrahi yöntem, endokrin-metabolik cevabı etkileyebilecek önemli faktörlerden bazılarıdır (125,126). Uygulanmakta olan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi kullanılan anestezik ilaçların farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa neden olabilir. Bu nedenle anestezi ve cerrahi nedeniyle oluşan hormonal yanıtın değerlendirilmesi ve diğer çalışmalarla karşılaştırılmasında zorluk olabilir. Prospektüse bakıldığında, sugammadeksin operasyon gününde kullanılan toremifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ve bazı antibiyotikler (flukloksasilin, fusidik asit) ile etkileşerek etkisinde azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir. Yine aynı gün alınan oral kontraseptif ilaçlara bağlanabilir ve etkileşime girebilmektedir. Sugammadeks kullanımı öncesinde flukloksasilin ve progesteron kullanan hastalarda dozun atlanması önerilmektedir (127).

Sugammadeks steroid yapılı nöromusküler blokerleri enkapsüle ederek etki gösterir dolayısıyla steroidal yapıda ki diğer molekül, hormon ve ilaçların plazma düzeylerine etkisi birçok çalışmada incelemeye alınmıştır. Endojen steroidler ve steroid yapıdaki ilaçlar, steroid yapılı nöromusküler blokerler ilaçlardaki (rokuronyum, vekuronyum) gibi kuarterner amonyum iyonları içermedikleri için sugammadekse bağlanırken düşük affiniteye sahip oldukları belirtilmiştir. Aynı zamanda steroid yapıdaki hormonların plazmadaki spesifik protein taşıyıcılarına sıkıca bağlanmaları da düşük affiniteye sahip olmasının bir diğer sebebi olarak gösterilmiştir (128). Sugammadeksin, hidrofobik özelliği ve aminosteroid yapıdaki bileşiklerin pozitif yüklü nitrojenleriyle elektrostatik etkileşimini artırabilmek için lipofilik grupların eklendiği geniş bir lipofilik iç kavitesi mevcuttur. Asidik fonksiyonel grupların birbirlerini karşılıklı olarak itmeleri sayesinde sugammadeksin iç kavitesi açık durumda bulunur.

Rokuronyumun steroid yapıdaki çekirdeği sugammadeksin kavitesi içine girdiğinde bu negatif yüklü karboksil grupların birbirlerine karşı itici etkisi kesintiye uğrar, aynı zamanda rokuronyumun pozitif yüklü nitrojen molekülleriyle bu karboksil grupların etkileşmesiyle sıkı bir bağ oluşmuş olur. Bu sıkı bağlanma ile rokuronyum ve sugammadeks kompleks oluşturduğunda, diğer steroid yapıdaki bileşiklerin rokuronyumun yerine geçmesinin pek mümkün olmadığı belirtilmiştir (129,130).

Özdemirkan ve ark.'nın (131) sugammadeksin postoperatif dönemde stres hormonları düzeyine etkisini inceleyen çalışmalarında serum kortizol, insülin, aldosteron ve glukoz düzeylerine bakılmıştır. Hem neostigmin hem de sugammadeks kullanılan hastalarda cerrahiye karşı stres cevabın oluştuğu, sugammadeks kullanımının bu stres cevabını ve stres hormonlarının düzeylerini etkilemediği bulunmuştur.

Zhang ve ark. sugammadeksin diğer moleküllerle etkileşimini izotermal titrasyon mikrokalorimetri yöntemi ile test ettikleri çalışmalarında sugammadeksin, kortizon, atropin ve verapamil gibi steroid ve steroid olmayan bileşiklerle kompleks oluşturma eğilimini incelemişlerdir. Sugammadeksin bu bileşiklerle kompleks oluşturma eğiliminin klinik olarak önemsiz olduğunu ve bu eğilimin rokuronyumla kompleks oluşturma eğiliminden yaklaşık 120-700 kat daha az olduğunu bildirmişlerdir. Steroid yapıdaki moleküller ile sugammadeksin bir kompleks oluşturabileceği ancak oldukça düşük bir afinitenin söz konusu olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü sugammadeksin rokuronyum ve vekuronyuma olan yüksek afinitesinden, sugammadeksin negatif yüklü karboksietil yan zincirleri ile vekuronyum ve rokuronyumun pozitif yüklü kuarterner nitrojenleri arasındaki kuvvetli etkileşimin sorumlu olduğu vurgulanmıştır (132).

Sugammadeksin ilaç etkileşimleri ve klinik etkileri ile ilgili literatürde birçok yayın bulunmasına rağmen sugammadeksin steroid yapılı hormon olan D vitamini düzeyine etkisini ele alan çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Vitamin D sekosteroid yapıda bir hormondur ve yan zincirleri bakımından farklılık gösteren iki majör formu bulunmaktadır: vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) (64).

Vücuttaki vitamin D durumunun belirlenebilmesi için en uygun yöntemin 25(OH)D düzeylerinin ölçümü olduğu konusunda genel bir konsensus oluşmuştur (69).

Diğer steroid hormonlarda olduğu gibi, vitamin D ve metabolitleri de dolaşımda büyük oranda taşıyıcı proteinlere, özellikle de vitamin D-bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınmaktadırlar. Vitamin D metabolitlerinin çok küçük bir kısmı dolaşımda serbest halde ya da lipoproteinler gibi farklı taşıyıcı proteinlere de bağlanabilmektedirler (64).

Yapılan çalışmada sugammadeksin kan D vitamini düzeyi üzerine olan etkisinde anlamlı istatistiksel sonuç bulunamamasının nedeninin önceki çalışmalarda belirtildiği gibi (132) sugammadeksin rokuronyuma olan yüksek afinitesi nedeniyle diğer steroid yapıdaki molekülleri bağlıyorsa bile oranının çok düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak bir fark oluşturmadığını düşündürmektedir. Ayrıca 24. saatte sugammadeks verilen grupta kan D vitamin düzeyinin aritmetik ortalamasının diğer gruplara göre düşük görülmesi, yapılan çalışmada denek sayısının artması durumunda sonucun değişebileceğini düşündürmektedir.

Sugammadeksin diğer steroid yapılı hormonlar (kortizol, aldosteron, testesteron) üzerine olan etkilerinin incelendiği insan çalışmaları mevcut olup bizim yaptığımız çalışmanın hayvan deneyi olması çalışmamızı sınırlayan diğer faktörlerden birisidir. Her ne kadar D vitamini steroid yapılı olarak bilinse de D vitamini Siklopentanoferon halkasından üretilmiş olup dörtlü halka yapısı bulundurması sebebiyle steroid hormon olarak kabul edilmediğini, sekostoid yapıda olduğunu ileri süren yayınlar mevcuttur (133). Bu nedenle de sugammadeksin gerçekte D vitamini bağlayıcı özelliğinin olmadığı da düşünülebilir. Ayrıca çalışmada sugammadeks grubuna verilen dozun (16 mg/kg) daha fazla limitlerde (96 mg/kg) kullanıldığında tolere edilebildiğini bildiren çalışmaların da olması, daha yüksek dozlarda sugammadeksin D vitamini üzerine farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Sugammadeks molekülünün farmakokinetiği, farmakodinamiği ve yaygın kullanılan ilaçlarla olan etkileşimi de incelenmiş olup bununla ilgili çalışmalar da literatüre girmiştir. Zweives ve ark. yaptıkları farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmada sugammadeksin diğer ilaçlarla bağlanma afinitesinin ve ilaç etkileşimini incelemiş olup sugammadeksin yüksek afinite ile rokuronyuma bağlandığını (Kass 1,79x10^7 mol/lt ve 5.72x10^6 mol/lt) görmüşlerdir. 300 ilaçla yaptıkları çalışmada sadece 3 ilaçla (fulukuloksasilin, fusidik asit ve toremifene) etkileşime girdiğini görmüşlerdir (134).

Ayrıca Peeters ve ark. yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 13 sağlıklı gönüllüye yüksek doz (32 mg/kg, 64 mg/kg ve 96 mg/kg) sugammadeks vermişlerdir ve 12 hastada yüksek doz sugammadeksin tolere edilebildiğini bildirmişlerdir (135).

Dahl ve ark. 116 hastada yapmış oldukları çift kör çalışmada rokuronyumla indüklenmiş nörömüsküler bloğu geri çevirmede sugammadeks kullanmışlardır. 3 gruba ayırdıkları hastalarda; kalp atım hızı, kan basıncı, EKG karakteristiği ve QT intervalindeki değişimleri karşılaştırmışlardır. Gruplardan birine 2 mg/kg sugammadeks, diğerine 4 mg/kg sugammadeks vermişlerdir. Yapılan çalışmada gruplar arasında QT intervalinde farklılık görülmemiştir. Kan basıncı sugammadeks kullanılan grupta plasebo gurubuna göre yüksek olarak ölçülmüştür. Kalp atım hızındaki düşüş 2 mg/kg sugammadeks verilen grupta diğer tüm gruplara göre; sugammadeks verilen gruplarda da plasebo grubuna göre yüksek olarak görülmüştür. Sonuç olarak sugammadeksin kardiyak hastalıklarda güvenle kullanılabileceği öne sürülmüştür (136).

Başka bir çalışmada Karin ve ark. 18 yaş ve üzeri ASA I-III skoruna sahip sevofluran + opioid kombinasyonu ile opere edilen hastaları incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada veküronyum ile (0,1 mg/ kg) entübe edip, (0,02-0,03 mg/kg idame dozu) nöromüsküler blok yapılan hastaları randomize 2 gruba ayırmış olup gruplardan birini sugammadeks (2 mg/kg) diğer grubu ise neostigmin (50 mcg/kg) + glikopirolat ile reanime etmişlerdir. Hedeflenen TOF değerine (0,9) ulaşmada sugammadeksin, neostigmin+glikopirolat kombinasyonuna göre daha hızlı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (137). Bizim yaptığımız

çalışmada da sugammadex kullanılan deney hayvanlarının derlenme sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür.

Geniş güvenlik aralığı ve diğer ilaçlara göre nispeten daha az önemli yan etkisi olduğu öne sürülen sugammadeksin; nadir görülen hastalıklarda ve yüksek dozlarda kullanımının etkileri incelenmiştir. Yang ve ark. yaptıkları çalışmada sugammadeksin plasebo ve diğer geleneksel kolinesteraz inhibitörleri ile karşılaştırılmasını yapmış olup yan etkiler ve tolerabilite açısından sugammadeksin daha güvenilir olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca sugammadeksin daha özel hasta popülasyonlarındada (çocuk, yaşlı, kardiyak hastalığı olan) tolere edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (138).

Sugammadeks ile vücut için çok önemli fonksiyonları olan D vitamini arasındaki ilişkiyi incelediğimiz ve sugammadeksin kan D vitamini düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisini bulamadığımız araştırma projesinin; hayvan deneyi olması, denek sayısının minimum olması, yüksek doz sugammadeksin etkisini inceleyen bir araştırma olmaması çalışmamızı sınırlayan faktörler arasında gösterilebilir.

6. SONUÇ

Nöromüsküler bloker ilaçların istenmeyen yan etkilerini, kendisi de ciddi yan etki oluşturmadan geri çevirebilecek ilaçlar klinisyenlerin her zaman ihtiyaç duyduğu ilaçlar arasındadır. Sugammadeks her ne kadar yeni kullanıma girmiş olsa da etki hızı ve düşük yan etki potansiyeli bakımından diğer nöromüsküler bloker antagonistlerine üstün olduğu ileri sürülmektedir. Yeni geliştirilen bu ilacın faz 4 çalışmalarının devam ettiği ve henüz yeterli verinin olmadığı görülmektedir.

Bizim çalışmamız bu alanda yapılan ilk araştırma özelliğine sahip olup yapılacak olan klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Park K, Jang SB, Kweon TD, Kim JH, Han DW. The effect of beta1-adrenergic receptor gene polymorphism on prolongation of corrected QT interval during endotracheal intubation under sevoflurane anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2011 Aug;61(2):117-121.
2. Kihara S, Brimacombe J, Yaguchi Y, Watanabe S, Taguchi N, Komatsuzaki T. Hemodynamic responses among three tracheal intubation devices in normotensive and hypertensive patients. Anesth Analg 2003; 96: 890–895.
3. Mirak A, Kocamer B, Deniz h Yendi F, Oner U. Cardiovascular changes after placement of a classic endotracheal tube, double lumen tube and laryngeal mask airway. J Clin Anesth 2011; 23: 616-20.
4. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. 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 101:492-497, 2008.
5. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. Br J Anaesth 2006;96:201-206.
6. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
7. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York:MCGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.
8. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutr Rev 2008;66:182-94.

9. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes 2008;57:298-305.
10. www.med.gazi.edu.tr/posts/download?id=20729 Erişim tarihi: 10.06.2018
11. More, Phillipa, Harley, Ian. Anaesthesia: An Introduction. East Hawthorn, Victoria: eBook Collection (EBSCOhost), 2014. Erişim tarihi: 14.03.2018
12. Azaklı AE. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Teorik Bilgiler El Kitapçığı. 2013 Link: www.aeazakli.com Erişim tarihi: 10.06.2018
13. Çalımlı S. Genel anestezi ve epidural anestezi ile birlikte uygulanan genel anestezinin hemodinami stres yanıt ve postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, Konya. 2007.
14. Web.firat.edu.tr/futdam/anestezi.htm Erişim tarihi:10.06.2018
15. Kayhan Z, Klinik Anestezi. 2. baskı. İstanbul: Logos yayıncılık,1997, S: 56-63
16. Korfalı G, Anestezide Temel Konular, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, S: 22-64
17. Van Hemelrijck J, White PF. Nonopioid İntravenous Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia, 1997, 311- 83
18. Miller TE, Gan TJ. Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia;2015. 29(1): 11–15
19. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia . Turan IÖ Editör. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi:176-200. 2008.
20. Katzung G, Masters B, Trevor J. Lange Basic and Clinical Pharmacology, 2012. s. 697-699.
21. Guyton AC and Hall JE Sinir sistemi: C motor ve Entegratif Nörofizyoloji, in Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi: Ankara, Türkiye. 2001. p. 709-716.
22. Morgan GE ve Mikhail MS. Clinical Anestesiology, 2013. s. 285.
23. Miller R. Miller's Anesthesia, 2015. s. 1195.
24. Kurçaloğlu M. İntrakraniyal Kitle Operasyonlarında Sugammadeks Ve Neostigminin Nöromüsküler Blok Ve Bis Üzerine Etkilerinin

Karşılaştırılması Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun.2014.

25. Davies NJH, Cashman JN Lee's Synopsis of Anesthesia, 2008. s. 247-250
26. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitörizasyon: Anestezide Güncel Konular: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002. Ss: 105-125.
27. Morgan EG, Michail MS, Murray M. Clinical Anesthesiology. 3.ed., McGraw-Hill, United States of America; 2002. 178-98.
28. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, Reversal (Antagonism) of Neuromuscular Blockade in Miller's anesthesia, 8th ed., Elseiver, Canada, 2015.
29. Karslı B. Bigat Z Sinir-kas blok çeşitleri, Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005;3: 131- 35.
30. Demirel E, Ünal N. Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı . In Özatamer O , Alkış N , Batislam Y, Küçük D. Anestezide Güncel Konular. I. Baskı Ankara: Nobel Matbaacılık; 2002. 125-159
31. Şen B. Rokuronyumla Priming Uygulamasının Nöromusküler Blok Ve Entübasyon Kalitesine Etkisi, S.B. Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2008.
32. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, Mirakhur RK, Carson IW, Cooper RA. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anesthesia: comparison with vecuronium. Can J. Anesth 1993; 40(8): 703-708.
33. Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients, Anesthesiology 79:913-918, 1993.
34. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. BMJ. 2012;345:e6329.

35. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları: Anestezide Güncel Konular, Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 125-158.
36. Sayın MM. Kas gevşeticiler. In: Keçik Y, Alkış N, Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitapevleri. 2010;11:131-151.
37. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J. Sugammadex: clinical development and practical use. Korean J Anesthesiol 2013; 65: 495- 500
38. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. Anesth Analg. 2015;121 (2):366– 372.
39. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium consantration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org25969. Anestesiology 2003; 99: 632-637.
40. Gijsenbergh F, Ramael S. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. 2005. Anesthesiology;103:695-703.
41. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children,2010 Pediatric Anesthesia; 20:591-604.
42. De Boer H, Driessen J. Reversal of rocuronium induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: A multicenter, dose finding and safety study. 2007 Anesthesiology; 107: p. 239-244.
43. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding safety study. Anesthesiology 2006; 104: 667-674.
44. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmin – glycopyrrolate and edrophonium – atropine. Anesth Analg 2007; 104: 569-574.
45. Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized dose-finding, phase 2 study of the selective relaxant binding drug,

sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. Anesth Analg 2007; 104: 555-562.

46. De Boer HD, Van Egmond J, Van de Pol F, Bom A & Booij L.H.D.J. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. British journal of anaesthesia; 96(4): 473-479. 2006.
47. Şahin M. İsofluran, Desfluran Ve Sevofluran Anestezisinde Sugammadeks ve Neostigmin Etkilerinin Karşılaştırılması, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Sivas, 2012.
48. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. 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 101:492-497, 2008.
49. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EAM, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery, Eur J Anaesthesiol 26:874-884, 2009.
50. Porter MV, Paleologos MS: The use of rocuronium in a patient with cystic fibrosis and end-stage lung disease made safe by sugammadex reversal, Anaesth Intensive Care 39:299-302, 2011.
51. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients, Anaesthesia 66:721-725, 2011.
52. Tomak Y, Erdivanlı B, Şen A. Steroid Yapılı Nondepolarizan Nöromüsküler Blokerlere Bağlı Allerjik Reaksiyonlar ve Tedavide Sugammadeksin Rolü, Abant Medical Journal; 2(1): 63-67. 2013.
53. Özkan B. Rikets. Güncel Pediatri J Curr Pediatr. 2007;5:34-41.
54. Yurdakök M. Güneş ışığı Vitamini. Katkı Dergisi. 1981;2(2):13-19.
55. Dunn PM. Glisson F. Discovery of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.1998;78(2):154-155.

56. Hatun Ş, Özkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. Acta Paediatrica. 2011;100(9): 1195-1199.
57. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, Josse R, Kanis JA, Mithal A, Pierroz DD, Stenmark J, Stöcklin E, Dawson-Hughes B. A Global Representation Of Vitamin D Status in Healthy Populations. Archives of osteoporosis. 2012;7(1-2); 155-172.
58. Sözen T. D Hormonu: Güncel Gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi. 2011;42:14-27
59. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health conseguences. J Nutr. 2005;135(11):2739-48. 78
60. Özkorkmaz EG. Vitamin D ve Biyolojik Önemi. Biyolojik Bilimler Araştırma Dergisi. 2009; 2:11-15
61. Holick MF. McCollum Award Lecture: vitamin D-new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 619-630
62. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15.Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
63. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6suppl): 1678- 1688.
64. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81
65. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2014;114:379-393.
66. Macdonald HM, Mavroeidi A, Fraser WD, Darling AL, Black AJ, Aucott L, O'Neill F, Hart K, Berry JL, Lanham-New SA, Reid DM. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? Osteoporos Int. 2011;22:2461–2472.
67. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. Eur J Clin Nutr 2009;63:1377–1386.

68. Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, Marz W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? Arch Toxicol. 2013;87:2083–2103.
69. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911–1930.
70. Reddy GS, Tserng KY. Calcitroic acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. Biochemistry 1989;28:1763–1769.
71. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. Arch Biochem Biophys 2012;523:9–18.
72. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224-241.
73. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone healthand prevention of autoımmune diseases, cancer, and cardiovasküler dissea. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1678-1688
74. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation. 2006;116(8): 2062-2072.
75. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal physiol. 2005;289(1):8-28
76. Wacker M, Holick MF. Vitamin D –Effect on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111-148
77. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1.25 – dihydroxy vitamin on human B cell differentiation. The J Immunology. 2007;179(3):1634-47
78. Ponsonby AL, McMichael A, Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology. 2002;181:71-78

79. Sözen T. D hormonu, güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42:14-27.
80. Hyppönen E, Laura E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. Lancet 2001;358:1500-3.
81. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini Kalsiyum Mineral Metabolizması D Vitamni İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Med J. 2014;14(4):162-171
82. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. Proceedings of the Nutrition Society. 2012;71(01): 50-61.
83. Özkan B. Nutrisyonel Rikets. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010;2(4):137-143.
84. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world wide problem with health conseguences. Am J Clin Nutr.2008;87(4):1080-1086.
85. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health 2006;96:252-61.
86. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention. 2004;13:1502-8.
87. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006;354:2287-8.
88. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami HO. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1466-74.
89. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80:Suppl:1689S-1696S.
90. Paçacı G. Dahili Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Edilen Kritik Hastalarda Erken Dönemde Vitamin D Düzeyi Değişimi ve Buna Etki Edebilecek

Faktörler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

91. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinology and metabolism clinicsof north America. 2010;39(2):381-400
92. Özmen İ. Köse O. Vitamin D ve Deri. Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2(3):77-83
93. Michelino DR, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. The Journal of Cells Molecules System and Technologies. Immunology. 2011;134(2):123-139.
94. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. Pediatr Res. 2009;65:106-113
95. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81:353-73.
96. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. Lancet 1998; 352: 709-10.
97. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a doubleedged sword. Nat Rev Immunol. 2006;6:508–519.
98. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2007;167:1159–65.
99. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barret-Conner E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2012;5(6):819-29.
100. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of Vitamin D in atherosclerosis. Circulation. 2013;128:2517-2531.
101. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes:

VDR knockout cardiomyocyte contractility. Endocrinology. 2008;149(2):558-64.

102. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine reviews. 2008;29(6):726-76.
103. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging 2007;24:1017-29.
104. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord 2012;13:71-7.
105. Akpınar P, İçağasıoğlu A. The Relation Between Vitamin D and Quality of Life. Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:13-8.
106. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(3):E509-E13.
107. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.
108. Dawson-Hughes B, Harris SS, Kral EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670-6.
109. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:265-81.
110. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcom es. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28. [Erratum, Am J Clin Nutr 2006; 84:1253.]
111. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. Int J Obes (Lond) 2012;36:387–396.

112. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, Sherwood NE, Thomson CA. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. Obesity (Silver Spring) 2012;20:2296–2301.
113. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. CHEST Journal. 2005;128(6):3792-8.
114. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(7):699-704.
115. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. Mayo Cli Proc. 2011;86(1):50-60.
116. Döneray H. D Vitamini ve Beyin Dokusu. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):100-3
117. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med 2004;229:1136–42.
118. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787-94.
119. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. P Plasma 25- hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2010;33:2021-3.
120. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. Nutr Res Rev 2009;22:82-92.
121. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004;79:820–825.
122. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires E, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha hydroxylase in pancreatic islets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90:121–125.
123. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley.

Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.

124. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler Tietz 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.
125. Nicholson G, Bryant AE, Macdonald IA, Hail GM. Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to majör orthopaedic surgery. Anaesthesia 2002; 57: 319-325.
126. Marana R, Margutti F, Catalano GF, Marana E. Stres responses to endoscopic surgery. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 303-307.
127. Hogg RMG, Mirakhur RK. Reversal of neuromuscular blockade: current concepts and future developments. J Anaesth Clin Pharmacol 2009; 24: 403-412.
128. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 2007; 104: 575-581.
129. Adam JM, Bennett DJ, Bom A. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structureactivity relationships. J Med Chem 2002; 45: 1806-1816.
130. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, Monk TG. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. Anesthesiology 2011; 114: 318-329.
131. Özdemirkıran İ. Sugammadeks kullanımının postoperatif stres hormonları üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, İstanbul: GATA Tıp Fak Anest ve Rean ABD, 2012.
132. Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? Drugs Future 2003; 28: 347-354
133. Nemere I, Carson F. Membrane receptors for steroid hormones: acase for spesific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. Biochem Biophys Res Com.1998;248(3):443-449.
134. Zwiers A, Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the Potential for Displacement Interactions with Sugammadex A

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling Approach, Clin Drug investig 2011

135. Peeters PAM, Heuvel MW, Heumen E, Passier PCCM , Smeets MVJ, Lersel T, Zwiers A. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Sugammadex Using Single High Doses (Upto 96mg/kg) in HealthyAdultSubjects A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled, Single-CentreStudy, Clin Drug Investig, 2010.
136. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels E.M.A, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal ofrocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients under goingn on cardiac surgery, European Journal of Anaesthesiology, 2009.
137. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gomez JA. Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial, International Anesthesia Research Society,2010.
138. Yang LPH, Keam SJ. Sugammadex A Review of its Use in Anaesthetic Practice, Drugs, 2009.