

Steroid Yapılı Nondepolarizan Nöromusküler Blokerlere Bağlı

Allerjik Reaksiyonlar ve Tedavide Sugammadexin Rolü

Steroidal Nondepolarizing Neuromuscular Blocker Induced Allergic Reactions and Role of Sugammadex in Treatment

Yakup Tomak, Başar Erdivanlı, Ahmet Şen

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Özet

Genel anestezi sırasında gelişen anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların yarısından fazlası kas gevşetici ajanlar nedeniyle oluşur. Teşhis ve uygun tedavide gecikme nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeyle sonuçlanan bu tür reaksiyonların önlenmesinde geleneksel destek tedavisi esastır. Fakat dolaşımdaki allerjenin hızla vücuttan uzaklaştırılması resüsitasyona büyük katkı sağlayabilir. Sugammadex, γ -siklodekstrin yapısında bir ilaçtır. Steroid yapılı nondepolarizan nöromusküler blokerleri selektif olarak bağlayarak, böbrek yoluyla vücuttan uzaklaştırmak üzere tasarlanmıştır. Literatürde, roküroniyuma bağlı geliştiği saptanan, fakat rutin anafilaksi tedavisine yanıt vermeyen durumlarda, sugammadex ile etkin düzelme sağlandığını bildiren vaka sunumları vardır. Nondepolarizan nöromusküler blokerlere bağlı gelişen anafilaksinin geleneksel tedavisinde, dolaşımdaki allerjeni elimine etmeye yönelik sugammadexten faydalanılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Nöromusküler Nondepolarizan Ajanlar, Sugammadex, Anafilaksi, İlaç allerjisi

Abstract

More than half of the anaphylactic and anaphylactoid reactions during general anesthesia occur due to neuromuscular blocking agents. Traditional resuscitation is the mainstay therapy in these reactions, which have a high morbidity and mortality due to delay in diagnosis and specific treatment. However, prompt removal of the offending agent from circulation may greatly improve the outcome. Sugammadex is a drug that is the structure of γ -cyclodextrin. It's designed specifically to encapsuate steroidal nondepolarizing neuromuscular blockers and facilitate their excretion through kidneys. There are case reports in the literature suggesting that anaphylactic reactions due to rocuronium, unresponsive to rutin anaphylactic therapy, respond promptly to sugammadex. In our opinion traditional anaphylaxis treatment may benefit from sugammadex in removal of the offending agent from circulation.

Keywords: Neuromuscular Nondepolarizing Agents, Sugammadex, Anaphylaxis, Drug Allergy

Giriş

Genel anestezi esnasında hipersensitivite reaksiyonları oluşabilmektedir. Bu anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların görülme sıklığı seyrek (1/3000-1/20000) olsa da, mortalite oranı %3-6 arasında değişmektedir (1, 2). Reaksiyona neden olan ajanın tesbitinde gecikme ve uygun tedavinin yapılamaması durumunda mortalite ve morbiditede artış olabilir. Bu reaksiyonlar başlıca intravenöz yolla uygulanan depolarizan ve non depolarizan kas gevşeticiler, indüksiyon ajanları, opioidler, latex, antibiyotikler, koloid sıvılar gibi nedenlere bağlı olarak oluşabilmektedir. Bu etkenler içerisinde en sık neden 58,2% - 61,6% ile nondepolarizan kas gevşeticilerdir. Nondepolarizan nöromusküler blokerlere (NNMB) bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının %43,1'i roküroniyum nedeniyle gözlenmektedir (3, 4). Roküroniyum genel anestezi de kullanılan, orta etki süreli aminosteroid

yapısında bir NNMB'dir. Oluşturduğu allerjik reaksiyonun, yapısında bulunan kuarterner amonyum grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Yeni bir bileşik olan sugammadex, roküroniyum gibi steroid yapılı NNMB'leri selektif olarak bağlayan, γ -siklodekstrin yapısında bir ajandır (6). Roküroniyum ile indüklenmiş derin nöromusküler blokajı güvenli ve hızlı bir şekilde geri döndürmektedir (7, 8). Dolaşımdaki ve sinir kas kavşağındaki roküroniyumu bağlayıp bir kompleks oluşturarak, metabolize olmadan böbrekler yolu ile atılımını sağlar (6). Sugammadex'in plazmada serbest roküroniyum moleküllerini bağlamasının yanında, nikotinik reseptörlere bağlı olarak bulunan roküroniyum moleküllerini de bağlar. Sugammadex-roküroniyum kompleksi sinir kas kavşağı üze-



rinde etkisizdir ve böbreklerden 24 saat içinde atılır. Sonuçta kas aktivitesi hızla ve komplikasyon olmadan geri döner (9). Son zamanlarda roküronyuma bağlı oluşan anafilaktik reaksiyonların tedavisinde sugammadexin kullanıldığı ve yüz güldürücü sonuçların alındığına dair vaka sunumları yapılmakta, fakat bunun etki mekanizmasının tam olarak açık olmadığı bildirilmektedir (10). Bunun yanında sugammadexin kendisinin allerjik reaksiyona neden olduğuna dair vaka sunumu bulunmaktadır (11).

Nondepolarizan nöromusküler blokerlere bağlı allerjik reaksiyonlar

NNMB'ler genel anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Kas gevşemesi hem endotreakeal entübasyonun hem de cerrahi girişimin gerçekleştirilmesi için gereklidir. NNMB postsinaptik kolinerjik nikotinik reseptörlerin α subünitine bağlanarak, asetilkolinle yarışır. Böylece hem asetilkolinin Na kanallarını aktive etmesini engeller, hem de kendileri de presinaptik Na kanallarını bloke ederler. Böylece sinir kas kavşağındaki iletimi ortadan kaldırıp faz II blok oluşturarak kas gevşemesine neden olurlar. Farklı etki sürelerine sahip olmaları ve reseptörlere geri dönüşümlü olarak bağlandıklarından antagonize edilebilmeleri klinik kullanımda avantaj sağlamaktadır. Bu ajanlardan doksakuryum, pankuronyum ve pipeturonyum uzun; atrakuryum, sisatratrakuryum, veküronyum, roküronyum orta ve mivakuryum ise kısa etki süresine sahiptir.

Amazon yerlilerinin avcılıkta kullandığı d-tubokürrarin benzilizokinolin yapıdadır, gangliyon blokajı ve histamin salınımı oluşturarak hipotansiyona neden olabilir. Benzer özellikler, doksakuryum, atrakuryum, sisatratrakuryum ve mivakuryumda da gözlenir. Atrakuryum ve kimyasal izomeri sisatratrakuryumun metabolizmasından nonspesifik plazma esterazları ve Hoffman eliminasyonu sorumlu iken, mivakuryum plazma kolinesterazı ile elimine olur. d-tubokürrarinin bikuaterner derivesi olan metokürrin ve yine bikuaterner yapıda olan, yapısında steroid halkası içeren pankuronyum ve pipeturonyum histamin salınımına neden olmaz. Yine steroid yapıda olan, fakat monokuaterner yapıya sahip veküronyum ve roküronyum ise histamin salınımına neden olabilirler (12). Ana-

filaksi, antijenik kuaterner amonyum bileşiğinin IgE ile etkileşerek mast ve bazofil hücrelerini uyarması, bu hücrelerden aktif mediyatörlerin salınımı ile oluşur. Bu klinik tabloda immün mekanizmanın varlığı biyolojik ve cilt testleriyle gösterilebilir. Benzer klinik tabloda, immün mekanizmanın biyolojik ve cilt testleriyle doğrulanmadığı durumlar anafilaktoid reaksiyon olarak adlandırılır. Teşhis ve bildirimde oluşan belirsizlikler nedeniyle allerjik reaksiyonların sıklığı, mortalite ve morbiditesi hakkında istatistikler sınırlıdır. Fransa, Avusturalya, Yeni Zelanda ve İngiltere'de yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar bu konuya ışık tutmaktadır.

Galletly ve ark. genel anestezi uygulaması sırasında anafilaktik reaksiyon gelişen 61 hastanın %84'ünde reaksiyona neden olan ajanı belirlemiş, reaksiyonların %75'inin kas gevşetici ajanlardan kaynaklandığını bildirmişlerdir (13).

Laxenaire 1990-1991 yılları arasında genel anestezi uygulanan 1585 hastanın 813'ünde allerjik reaksiyon geliştiğini, bunların %70'inin kas gevşeticilere bağlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca kas gevşeticilere bağlı reaksiyonların %43'ünün süksometonyum, %37'sinin veküronyum'a bağlı olduğunu bildirmiştir (14).

Pepys ve ark. 1992 yılında, genel anestezi uygulaması sırasında gelişen anafilaktik reaksiyonlar nedeniyle merkezlerine refere edilen 51 hastayı inceledikleri çalışmada, 46 hastada anestezi ajanlarına bağlı anafilaktik reaksiyon geliştiği, cilt testiyle ajanın kesin belirlenebildiği 36 hastanın 18'inde nedenin süksometonyum, 6 hastada atrakuryum olduğunu bildirmişlerdir (15).

Fisher ve ark. yaptığı çalışmada, Avustralya'da 17 yıllık sürede genel anestezi uygulanan hastalarda gözlenen anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyon sayısı 826 olarak bildirilmiştir. Bunlardan 443 vakanın ciddi anafilaktik reaksiyon olduğu, bunların 263'ünde reaksiyona neden olan ajanın kas gevşetici olduğu görülmüş. Anafilaktik reaksiyon sıklığının, astım ve anestezi ajanlarına karşı reaksiyon öyküsü olan hastalarda daha yüksek olduğunu saptayan araştırmacılar, induksiyon ajanlarıyla önceden sensitizasyonun, kas gevşeticilere nazaran anafilaktik reaksiyon gelişiminde daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (16).



Mertes PM ve ark. yaptığı çalışmada, Fransa'da 1999-2000 yılları arasında genel anestezi uygulanan hastalarda gözlenen anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyon sayısı 789 olarak bildirilmiştir (518 hastada anafilaktik, 271 hastada anafilaktoid reaksiyon). Bu reaksiyonların nedenleri arasında en sık etkenin NNMB olduğu (306 hasta, %58.2) saptanmıştır. NNMB içerisinde sırasıyla roküronyum (%43.1), süksinilkolin (%22.6), atrakuryum (%19) ve veküronyum (%8.5) etken olarak tesbit edilmiştir (4).

Matthey ve ark., indüksiyonda fentanil, propofol uygulanan bir vakada, roküronyum uygulamasının hemen ardından hemodinamik şok ve bronkospazm geliştiğini bildirmiştir. Başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon ve yoğun bakım takibinin ardından taburcu edilen hastanın 6. haftada yapılan cilt testinde roküronyum, veküronyum ve pankuronyum allerjisi ve benzilizo-kinolin grubu NNMB'lere çapraz reaksiyon saptadıklarını bildirmişlerdir (3).

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, en sık allerjik reaksiyona sebep olan grubun NNMB ajanların olduğunu göstermektedir. Bunlar içerisinde de monokuaterner yapıdaki roküronyumun önemli bir sıklığa sahip olduğu görülmektedir.

Allerjik reaksiyon tedavisinde sugammadeks kullanımı

Sugammadexin klinik kullanıma girmesi, nöromüsküler blok yönetiminde önemli bir aşama olmuştur. Sugammadex, modifiye γ-siklodekstrin yapısındadır. Roküronyum ve veküronyum gibi steroid yapılı NNMB'leri enkapsüle ederek inaktif forma getirir ve metabolize olmadan böbrekler yolu ile atılımını sağlar (17, 18). Allerjik reaksiyonların tedavisinde temel prensip, reaksiyona neden olan ajana maruziyeti engellemek ve vücutta bulunan ajana hızla uzaklaştırmaktır. Roküronyumun neden olduğu allerjik reaksiyonların tedavisinde, hemodinamik şoka yönelik destek tedavisinin ve resüsitasyonun yanında, dolaşımdaki roküronyumu bağlamak üzere sugammadexin kullanıldığı ve olumlu sonuçların alındığı vaka sunumları bulunmaktadır.

McDonnell ve ark., 33 yaşında kadın hastada roküronyum uygulamasından 30 sn sonra geli-

şen hemodinamik şok tablosuna agresif kardiyopulmoner resüsitasyona rağmen yanıt alınmadığını, fakat 500 mg sugammadeks uygulamasından 45 sn sonra hastanın durumunun dramatik bir şekilde düzeldiğini, yeterli spontan dolaşım ve solunumun başladığını, şuurunun açıldığını bildirmişlerdir. Resüsitasyon sonrası alınan kan örneğinde triptaz düzeyinin 62.9 µg/l'ye yükseldiğini (normal düzey < 14 µg/l) saptamışlar. Allerji kliniğinde takibe alınan hastanın 4 hafta sonra yapılan cilt testinde, fentanil ve propofole karşı reaksiyon gözlenmezken, roküronyuma karşı pozitif reaksiyon gözlenmiş. Aynı testte, süksinilkolin, pankuronyum ve veküronyuma çapraz duyarlılık gözlenirken, atrakuryum, sisatrakuryum ve mivakuryuma karşı çapraz duyarlılık bulunamamıştır (19).

Funnell ve ark., 47 yaşında kadın hastada roküronyum uygulamasını takiben gelişen anafilaktik şok tablosunda vazopresör tedavi ve intravenöz hidrasyon ile yeterli dolaşım sağlandığını, yoğun bakım ünitesine transferi planlanan hastaya 400 mg sugammadeks uygulamasından 2.5 dk sonra hastanın şuurunun açıldığını, spontan dolaşım ve solunumun yeterli hale geldiğini bildirmişlerdir. Hemodinamik şok sırasında alınan kan örneğinde triptaz seviyesi 182 µg/l saptanırken, 3 saat sonrasında triptaz düzeyinin normal sınırlara düştüğünü saptamışlardır. Olgunun roküronyum molekülüne karşı duyarlılığı, daha sonra yapılan cilt testiyle de doğrulanmıştır (20).

Clarke ve ark., roküronyuma bağlı gelişen allerjik reaksiyona sugammadexin etkisini incelemek üzere oluşturdukları cilt modelinde, kanıtlanmış roküronyum allerjisi olan hastaları incelemişler. Subkütan roküronyum enjeksiyonundan iki dakika sonra uygulanan subkütan sugammadexin allerjik yanıtı baskıladığını, fakat tamamen sonlandırmadığını gözlemişlerdir. Allerjik reaksiyonun tamamen sonlanmamasını, serum ve doku triptaz düzeylerinin anafilaktik reaksiyonların hemen başlangıcında yükselmeye başlamasına ve sonradan uygulanan sugammadexin bu yükselmeyi engelleyememesine bağlamışlardır (21).

Benzer görüşleri paylaşan Leysen ve ark., deneysel çalışmalarında, roküronyum ve sugammadex moleküllerinin önceden etkileşerek



kompleks oluşturduğunda in vitro ortamda bazofilleri aktive edemediğini, fakat roküronyum ile önceden bazofil aktivasyonu gerçekleştiğinde, ortama sonradan eklenen sugammadexin bazofil aktivasyonunu tamamen sonlandıramadığını, ama azalttığını ifade etmişlerdir (22).

Roküronyuma bağlı gelişen alerjik reaksiyonların tedavisinde sugammadexin etkinliğini belirten bütün bu literatür bilgilerinin yanı sıra yine literatürde sugammadexin kendisinin de alerjik reaksiyonları tetikleyebildiği ve agresif tedavi gerektirdiğini belirten yayınlar da bulunmaktadır. Menendez-Ozcoidi ve ark. tarafından sunulan 62 yaşında erkek olguda, sorunsuz seyreden genel anestezi uygulaması sonunda, kas gevşemesini geri döndürmek amacıyla 200 mg (3.2 mg/kg) sugammadex uygulamasından bir dakika sonra göğüs ön duvarında eritem, dudak ve göz mukozasında ödem geliştiği, hipotansiyon, taşikardi ve periferik oksijen satürasyonunda düşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Alerjik reaksiyonu sugammadexin tetiklediği düşünülerek steroid tedavisi başlanan hasta yoğun bakım ünitesine transfer edilmiş, olay anında alınan kan örneğinde histamin düzeyi 3.1 µg/l (normal düzey < 1 µg/l) saptanırken, serum triptaz düzeyi normal (7.85 µg/l), serum IgE düzeyi hafif yüksek (0.235 U/l) saptanmış (normal düzey 0.002 – 0.187 U/l). Allerji konsültasyonu sonucunda olgunun 10 yıldır ilaç kullanmasını gerektirmeyen astım öyküsü olduğu öğrenilmiş. Yapılan cilt testinde sadece sugammadex'e karşı pozitif reaksiyon gözlenmiş. Olgudan 6 gün sonra alınan kan örneklerinde serum triptaz düzeyinde hafif azalma saptanırken, serum IgE düzeyinde artış (340 U/l) gözlenmiştir (11).

Yakın zamanda yapılan bir deneysel çalışmada, roküronyum ve sugammadexin, rat karaciğer portal alanındaki mast hücreleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Gruplara sırasıyla 1 mg/kg roküronyum, 15 µg/kg sugammadex, 100

µg/kg sugammadex, 1 mg/kg roküronyum + 15 µg/kg sugammadex, 1 mg/kg roküronyum + 100 µg/kg sugammadex, kontrol grubuna izotonik salin uygulanmış. Sadece roküronyum uygulanan grupta total ve aktif (triptaz pozitif) mast hücrelerinde diğer tüm gruplara göre anlamlı artış saptanırken, roküronyumun sugammadex ile birlikte uygulandığı gruplarda ise, mast hücrelerinde sugammadex dozuna bağımlı olarak anlamlı düşüş saptanmış. Ayrıca, sadece sugammadex uygulanan gruplarda da mast hücrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu gözlenmiş. Bu sonuçlar göstermektedir ki sugammadex, roküronyuma bağlı oluşan mast hücre sayısı ve aktivasyonunu doza bağımlı olarak azaltmış, fakat kendisi de roküronyuma göre daha az olmakla beraber mast hücrelerinde artışa neden olmuştur (23).

Sonuç

Etki mekanizması kesin olarak belirlenememiş olsa da, sugammadex, sinir-kas kavşağındaki ve plazmadaki roküronyum moleküllerini en-kapsüle ederek kas gevşetici etkinliğini ortadan kaldırdığı gibi, IgE ve mast hücrelerini daha fazla aktive etmesini engelliyor olabilir. Sugammadex, steroid yapılı NNMB'lerin yanında steroid yapıdaki ajanları da (aldosteron, kortizon, prednisolon vb) en-kapsüle edebilmektedir. Bu ilaçlara afinitesi roküronyuma göre 120 kat daha azdır. Bu nedenle resüsitasyon sırasında uygulanması muhtemel bu ilaçların etkinliğini azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan sugammadexin kendisinin de alerjik reaksiyonları tetikleyebileceği düşünülerek gereksiz veya uygun olmayan dozda kullanımını konularında dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak, anestezide alerjenin steroid yapılı kas gevşetici olduğu düşünülen alerjik reaksiyonlarda, klasik anafilaksi tedavisi yanında, dolaşımdaki alerjeni elimine etmeye yönelik sugammadex'ten faydalanılabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Heier T, Guttormsen A. Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: a report including 3 cases. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 775-81.
2. Mertes P, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez R, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, Frensd D, Brezeanu M, Bouaziz H, Guéant J. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. Curr Pharm Des 2008; 14: 2809-25.



3. Matthey P, Wang P, Finegan BA, Donnelly M. Rocuronium anaphylaxis and multiple neuromuscular blocking drug sensitivities. *Can J Anaesth* 2000; 47: 890-3.
4. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, des Réactions Anaphylactoïdes GE. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536.
5. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001; 86: 678-82.
6. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LHDJ. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006; 96: 201-6.
7. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695.
8. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Østergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-74.
9. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC. A Novel Concept of Reversing Neuromuscular Block: Chemical Encapsulation of Rocuronium Bromide by a Cyclodextrin-Based Synthetic Host. *Angewandte Chemie* 2002; 114: 275-80.
10. Jones P, Turkstra T. Mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis by sugammadex: the great unknown. *Anaesthesia* 2010; 65: 89-90.
11. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez J, Olagüibel-Ribero J, Salvador-Bravo M. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011; 66: 217-9.
12. Martyn JJA, Standaert FG: Neuromuscular physiology and pharmacology, In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA: *Miller's Anesthesia*. 5th edition, Churchill Livingstone, New York, USA 2000: 735-51.
13. Galletly D, Treuren B. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Anaesthesia* 1985; 40: 329-33.
14. Laxenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1993; 12: 91-6.
15. Pepys J, Pepys E, Baldo B, Whitwam J. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents Skin prick tests in aetiological diagnosis. *Anaesthesia* 1994; 49: 470-5.
16. Fisher M, Baldo B. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1993; 12: 97-104.
17. Caldwell J, Miller R. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64: 66-72.
18. Mirakhur R. Safety aspects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1994; 9: 133.
19. McDonnell N, Pavy T, Green L, Platt P. Sugammadex in the management of rocuronium - induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 199-201.
20. Funnell A, Griffiths J, Hodzovic I. A further case of rocuronium-induced anaphylaxis treated with sugammadex. *Br J Anaesth* 2011; 107: 275-6.
21. Clarke R, Sadleir P, Platt P. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia* 2012; 67: 266-73.
22. Leysen J, Bridts C, De Clerck L, Ebo D. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia* 2011; 66: 526-7.
23. Tomak Y, Yılmaz A, Bostan H, Tümkaya L, Altuner D, Kalkan Y, Erdivanlı B. Effects of sugammadex and rocuronium mast cell number and degranulation in rat liver. *Anaesthesia* 2012; 67: 1101-04.

