

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DENEYSEL KÜNT TORAKS TRAVMA
MODELİNDE LEVOSİMENDANIN AKCİĞER
DOKUSUNDA ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

Dr. Gökay ATEŞ
UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2015

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DENEYSEL KÜNT TORAKS TRAVMA
MODELİNDE LEVOSİMENDANIN AKCİĞER
DOKUSUNDA ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

Dr. Gökay ATEŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ferda YAMAN

KIRIKKALE
2015

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gökay ATEŞ'in "Deneysel Künt Toraks Travma Modelinde Levosimendanın Akciğer Dokusunda Antiinflamatuvar Etkileri" konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Ferda YAMANK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon A.D. Üye

Doç Dr. Özlem Selvi CAN
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon A.D. Üye

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi eğitimini de aldığım ve evim gibi hissettiğim bu kurumda bizlere güven veren, bilgi ve becerilerini bizlerden esirgemeyen ve bizleri her koşulda kollayan bölüm başkanımız Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin ikinci yılında aramıza katılan ve geldiği günden bu yana çalışmaktan çok keyif aldığım ve aynı zamanda tez danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Ferda YAMAN'a çok teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca her birinden ayrı ayrı bilgi ve beceriler edindiğim saygıdeğer Prof. Dr. Alparslan APAN, Doç. Dr. Emine Arzu KÖSE, Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY, Yrd. Doç. Dr. Selim ÇOLAK ve Yrd. Doç. Dr. Gülçin AYDIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Pınar ATASOY ve Prof. Dr. Üçler KISA'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birbirinden anlayışlı, hoş görülü, sevecen ve iyi olan asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hastanemizde aynı birimde çalıştığım, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma saygı ve hoşgörülerinden ötürü çok teşekkür ederim.

Beni bu güne kadar sevgi ve hoşgörüden ödün vermeden destekleyen saygıdeğer annem Sevcihan ATEŞ'e ve babam Ali ATEŞ'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ve tabi ki bir kaç satır cümleye sevgimi sığdıramayacağım eşim ve oğluma, beni sabırla bekledikleri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Ateş G, Deneysel Künt Toraks Travma Modelinde Levosimendanın Akciğer Dokusunda Antiinflamatuvar Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2015.

Giriş: Toraks travması hastaneye kabul edilen travma hastalarının yaklaşık üçte birini içermektedir ve bu hastaların çoğunda pulmoner kontüzyon (PK) bulunmaktadır. PK'la sonuçlanankünt toraks travması yüksek mortalite ve morbidite riski taşımaktadır. PK sıklıkla pnömoniye yol açabilir, lokal ve sistemik inflamatuvar durumlara bağlı bağımsız faktör olarak akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu ile sonuçlanabilir. PK'nun patofizyolojisi inflamasyon, artmış alveolakapiller permeabilite ve pulmoner ödem içermektedir. Levosimendan, kalsiyum duyarlaştırıcı ve K-ATP kanal açıcı özellikte inotropik yeni bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı levosimendanın künt toraks travmasına bağlı akciğer hasarında antiinflamatuvar etkilerinin araştırılmasıdır.

Araç-yöntem: 32 Wistar-Albino rat rastgele 4 gruba(n=8); yaralanmamış kontrol grubu, yaralanmış sham grubu, künt toraks travma sonrası düşük doz (5 µg/kg 10 dakika yükleme dozun ardından 0.05 µg/kg/dk infüzyon), yüksek doz (10 µg/kg 10 dakika yükleme dozun ardından 0.1 µg/kg/dk infüzyon) levosimendan grupları olmak üzere ayrılmıştır. Tüm ratların sol femoral arterlerine ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı monitörizasyonunu sağlamak üzere kateter yerleştirildi. Travmadan 6 saat sonra plazmada tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin 1 beta (IL-1β), interlökin 6 (IL-6), nitrik oksit (NO) düzeyleri ve akciğer dokusunda immunohistokimyasal olarak nükleer faktör kappa b (NF-κB) ekspresyonu araştırıldı.

Sonuç: Levosimendan gruplarında plazmaTNF-α, IL-1β, IL-6, NO düzeyleri ve akciğer dokusundaki NF-κB aktivasyonu anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). Bu sonuçlar levosimendanın künt akciğer travmasına bağlı oluşan pulmoner kontüzyonda antiinflamatuvar etkisi olduğunu desteklemektedir. Mekanizmanın da NF-κB aktivasyonunu baskılaması ile açıklanabilmektedir.

Anahtar kelimeler:levosimendan, künt toraks travması, inflamasyon, nükleer faktör κB, pulmoner kontüzyon

ABSTRACT

Ates G., The Anti-inflammatory Effects of Levosimendan on Lung Tissue After Blunt Chest Trauma-induced Lung Contusion in Rats, Kırıkkale University School of Medicine Department of Anesthesiology, Thesis, Kırıkkale 2015

Background: Thoracic injury is involved in nearly one-third of all acute trauma admissions to the hospital and many of these patients have associated pulmonary tissue contusion. Blunt chest trauma resulting in pulmonary contusion (PC) often carries a high risk of morbidity and mortality. PC frequently leads to pneumonia and is an independent factor for the development of acute respiratory distress syndrome and acute lung injury that result from local and systemic inflammatory states. The pathophysiology of PC includes inflammation, increased alveolocapillary permeability and pulmonary edema. Levosimendan is a new calcium sensitizer and K-ATP channel opener positive inotropic drug. The aim of this study was to investigate the antiinflammatory effects of levosimendan on lung tissue after blunt chest trauma induced lung contusion.

Methods: Thirty-two Wistar-Albino rats were randomly assigned into four groups (n=8) as follows: uninjured control group, injured sham group, low dose (5 µg/kg loading dose in 10 minutes and 0.05 µg/kg/min infusion) and high dose (10 µg/kg loading dose in 10 minutes 0.1 µg/kg/min) levosimendan infusion after blunt chest trauma. The left femoral artery was cannulated to monitor mean arterial pressure and heart rate in all groups. The plasma TNF α, IL-1β, IL-6, NO levels were measured and the lung tissue NF-κB expression was determined by immunohistochemistry after 6 hours of the trauma and infusion.

Results: The plasma TNF-α, IL-1β, IL-6, NO levels as well as NF-κB activation significantly decreased in levosimendan groups (p<0.05). In conclusion; the results suggest that levosimendan has antiinflammatory effects on pulmonary contusion from blunt chest trauma on lung tissue. The mechanisms were likely to inhibit the NF-κB activation.

Key words: levosimendan, blunt chest trauma, inflammation, nuclear factor κB, lung contusion

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. TARİHÇE	4
2.3. PATOFİZYOLOJİ ve PATOLOJİ	5
2.4. İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	8
2.4.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa	8
2.4.2. İnterlökin 1 Beta	9
2.4.3. İnterlökin 6	10
2.4.3. Nükleer Faktör Kapa B	11
2.4.4. Nitrik Oksit	12
2.5. KLİNİK ve TANISAL YAKLAŞIM	12
2.6. TEDAVİ YAKLAŞIMI	15
2.7. LEVOSİMENDAN	16
2.7.1. Kimyasal Özellikleri	16
2.7.2. Farmakokinetik Özellikleri	17
2.7.3. Farmakodinamik Özellikleri	18
2.7.4. Klinik Kullanımı ve Güvenilirliği	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. KÜNT GÖĞÜS TRAVMA MODELİ	23
3.2. ÇALIŞMA GURUPLARI	24
3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	25
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER	26

3.4.1. Histopatolojik Değerlendirme	26
3.4.2. Nükleer Faktör Kappa B	27
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	28
4.1. Hemodinamik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	28
4.2. Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi	30
4.3. İmmünohistokimyasal ve Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi	32
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKÇA	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

PK:	Pulmoner Kontüzyon
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa B
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-1β:	İnterlökin 1 Beta
IL-6:	İnterlökin 6
ARDS:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
TnC:	Troponin C
TnI:	Troponin I
NO:	Nitrik Oksit
NK	“Naturel Killer”
LPS	Lipopolisakkarit
NOS:	Nitrik Oksit Sentetaz
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
EDRF:	Endotel İlişkili Gevşeme Faktörü
PaO ₂ :	Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
KH:	Kalp Hızı
ORT:	Ortalama Arter Basıncı
YDLG:	Yüksek Doz Levosimendan Grubu
DDLG:	Düşük Doz Levosimendan Grubu
KNG:	Kontrol Grubu
SHG:	“Sham” Grubu
FDE III:	Fosfodiesteraz III
ALI	Akut Akciğer Hasarı

ŞEKİLLER VE RESİMLER

- Şekil 1. TNF- α protein yapısı
- Şekil 2. IL-1 β protein yapısı
- Şekil 3. IL-6 protein yapısı
- Şekil 4. NF- κ B protein yapısı
-
- Resim1. Sağ akciğerde yaygın kontüzyon alanı ve kot kırıkları
- Resim 2. BT görüntülemeye kontüzyon alanı ve kot kırıkları
- Resim 3. Mikroskop altında sol femoral arter kateterizasyonu
- Resim 4. Arter basınç monitörizasyonu
- Resim 5. Künt toraks travması deney düzeneği
- Resim 6. Alveol duvarında 1+ ve 3+ nötrofil infiltrasyonu
- Resim 7. Alveol boşluklarında 1+ ve 3+ kanama alanları
- Resim 8. Alveol duvarında 1+ ve 3+ konjesyon alanları
- Resim 9. Akciğerde 1+ ve 2+ NF- κ B boyanması
-
- Grafik 1. Gruplar arası ortalama arter basıncı dağılımı
- Grafik 2. Gruplar arası kalp hızı dağılımı
- Grafik 3. Gruplar arası IL-1 β dağılımı
- Grafik 4. Gruplar arası IL-6 dağılımı
- Grafik 5. Gruplar arası TNF- α dağılımı
- Grafik 6. Gruplar arası NO dağılımı

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde künt göğüs travması sıklıkla motorlu araç kazaları sırasında görülmektedir. PK'la sonuçlanan künt göğüs travması mortalite ve morbidite açısından yüksek risk taşır (1,2).

Temel olarak künt göğüs travmasına bağlı ortaya çıkan PK, alveolar konjesyon, hemoraji, alveoler yapının bütünlüğünün bozulması, ödem ve lökosit infiltrasyonu ile seyreden ve hipoksemi, hiperkarbi ile ağırlığı ve süresi değişken olabilen artmış solunumsal iş yükü olan klinik bir tablodur(3, 4).

Her ne kadar künt göğüs travması mekanik etki ile hipoksemi ve laktik asit birikimine yol açsa da, pulmoner ve sistemik inflamatuvar yanıt PK gelişimi sırasında önemli rol oynamaktadır. 2008 yılında Seitz ve arkadaşları künt toraks travmasının alveoler makrofaj aktivasyonu yaparak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve tip 2 alveoler epitel apoptozisine neden olduğunu bildirmişlerdir (5). 2009 yılında Hoth ve arkadaşları künt toraks travmasına bağlı gelişen akciğer kontüzyonunun sistemik doğal immün yanıtı uyardığını ve proinflamatuvar sitokinlerde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (6).

2010 yılında Fang ve arkadaşları NF-κB'nin tavşanlarda şiddetli PC'da önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır (7). NF-κB, TNF-α, IL-1β, adezyon molekülleri, akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) bağlı ortaya çıkan mediatörleri de içeren inflamasyon ilişkili faktörlerin ekspresyonunu kontrol etmek için önemli bir nükleer protein olarak bilinmektedir (8, 9).

Levosimendan Ca^{2+} 'un troponin C'ye (TnC) affinitesini arttıran, pyridazinone-dinitrile türevi bir class III Ca^{2+} duyarlaştırıcı ajandır. Doza bağımlı olarak Ca^{2+} 'un TnC'nin N-terminal bölgesine bağlanmasını sağlayarak TnC- Ca^{2+} stabilizasyonunu ve troponin I (TnI)'yı inhibe ederek troponin aktivasyonunu sağlar (10). Levosimendan, kardiyak output'u artıran diğer ilaçların yanında yerini alan, pozitif inotropik ve vazodilatasyon özelliği olan ayrıca miyokardın oksijen tüketim ihtiyacını artırmayan yeni bir ilaçtır. Yapılan hayvan çalışmalarında ayrıca proinflamatuvar mediatörlerde (IL-1, IL-6, TNF-α vs.) azalma ve hücresel düzeyde inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (11).

Levosimendanın reperfüzyona bağlı oksidatif akciğer hasarını azalttığını gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Deneysel ventilatör ilişkili akciğer hasarı modelinde levosimendanın proinflamatuvar cevabı azalttığını gösteren çalışma mevcuttur. Bununla birlikte sepsis modellerinde yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinler üzerine olan etkileri umut vaat etmektedir (12, 13, 14).

Bu çalışmada klinik pratikte acil servisten sıklıkla yoğun bakıma kabul ettiğimiz künt toraks travması olan hasta grubunda henüz yeni bir ilaç olarak tanımlanmakta olan levosimendanın antiinflamatuvar etkilerinden yararlanabileceğimizi deneysel olarak kanıtlamayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pulmoner kontüzyon, künt göğüs travmasının eşlik ettiği çoklu vücut travmalı hastaların yaklaşık beşte birinde klinik tabloya eklenen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Künt travma ile acil servise gelen hasta grubunda en sık gözlenen intratorasik yaralanma olan PK, hastaların %30-75'inde tespit edilebilmektedir (15, 16). Tanım olarak PK, künt göğüs travmasını takip eden ilk saatlerden itibaren alveolar hemoraji, atelektazi, akciğer konsolidasyonu ve parankim yapısında harabiyet gibi direkt hasara bağlı ortaya çıkan patolojik değişikliklerin oluştuğu, lokal inflamatuvar yanıtın olduğu kadar sistemik inflamatuvar ve oksidatif hasar mekanizmalarının da aktivasyonu ile hem etkilenen tarafta hemde karşı akciğerde ikincil ek hasara neden olabilen patolojik bir süreçtir (17, 18).

Genel vücut travmaları halen çok önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında yer almaktadır. Künt travma nedeni ile hayatını kaybedenlerin yaklaşık dörtte birinde etken göğüs travması olarak öne çıkarken, bu hastaların yarısında eşlik eden göğüs travması morbiditeyi ve klinik prognozu olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bütün travmaların yaklaşık %8-10'unu künt göğüs travmaları oluşturmaktadır. Göğüs travmasına maruz kalan hastaların prognozları açısından travmanın oluş mekanizması önem arz etmektedir. Bununla birlikte künt göğüs travmaları penetran olanlarla kıyaslandığında mortalite oranları daha yüksektir (19). Künt göğüs travmalı hastalarda ölüm sıklığının %6-8 olduğu ve bunların da en az %54'ünün direkt olarak pulmoner komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (20).

2.2. Tarihçe

Göğüs duvarı harabiyetinin eşlik etmediği ilk akciğer parankim hasarı, 1761'de Morgagni tarafından bildirilmiş ve literatürde ilk görüşler İngiltere'de R.W. Smith tarafından 1840'da yayınlanmıştır (21). Kemik yapılarda hasar olmaksızın meydana gelen akciğer hasarı, gençlerdeki kemik yapının elastikiyeti ile bağdaştırılmıştır: Hareket halindeki bir at arabasına binmeye çalışırken üzerinden tekerlek geçen 16 yaşında bir hastanın otopsisinde, göğüs duvarı hasarı olmamasına rağmen her iki akciğerde ileri derecede kontüzyon tespit edilmiştir (22). Yirminci yüzyıl öncesinde akciğer kontüzyonu nadir gözlenmiş fakat klinik bulguları tanımlanmamıştır. Birinci dünya savaşı döneminde, savaş ölümlerinin çoğunda eksternal göğüs travması tespit edilmiş ve postmortem çalışmalarda akciğer hemorajisi gösterilmiştir (23, 24). Sonrasında yapılan çalışmalarda travma etkisinin majör klinik yansıması olarak akciğer kontüzyonu tanımlanmıştır (25). Bu durum, ikinci dünya savaşı süresince yapılan hayvan çalışmaları ile teyit edilmiştir (26, 27). Reid ve Bred, göğüs travması sonrası gelişen akciğer yaralanmasında, akciğer kontüzyonunun kemik yaralanmalarına kıyasla respiratuar faaliyetlerde ana faktör olduğunu ilk defa dile getirmiştir (28, 29). Zuckerman ve arkadaşları, akciğer hasarının nedenlerini ortaya koymak için farklı mesafelerdeki patlayıcı maddelerin yakınına yerleştirilen hayvanları kullanmışlardır. Pulmoner lezyonun ve hemorajinin düzeyinin, patlayıcının uzaklığı ile direkt ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu bilgiler basınç dalgalarının göğüs duvarına direkt etkisi ile akciğer hasarının geliştiği teorisini desteklemektedir (26, 30).

2.3. Patofizyoloji ve Patoloji

Clemedson 2. Dünya Savaşı'ndan sonra pulmoner kontüzyonun primer nedenlerini tanımlamıştır. Üç temel bulgu bu akciğer yaralanmaları insidansına katkıda bulunur. İlki **patlama (veya pullanma) etkisi**, bir gaz ve sıvı arasında (veya dansitesi birbirinden farklı olan yüzeyler arasında) oluşan yüzey gerilimine bağlı olarak gelişir. Bu tanımlama genellikle okyanusun derinliklerinden yüzeye ulaşan şok dalgalarından esinlenilerek yapılmıştır. Akciğer gibi içi hava dolu olan organlar bu güçlere maruz kaldıklarında patlama etkisine bağlı gelişen şok dalgası ile ilk temas noktasında hasar gelişmektedir. İkinci etki **atalet etkisi**: düşük yoğunluklu alveoler dokunun daha yoğun olan hiler dokulardan ayrılması ile gerçekleşir. Üçüncüsü basınç dalgalarında olduğu gibi gaz kabarcıklarının aşırı genişlemesi veya rebound etkisinden kaynaklanan **içe doğru patlama etkisidir**. Bunlara ek olarak pulmoner parankim aşırı distansiyona bağlı yırtılabilir (31).

İçer boş organlar (örneğin kulak, akciğer, vs.) bu patlamadan daha çok etkilenirler. Akciğerler onları çevreleyen torasik kafesin etkisiyle de hasarlanabilirler. Mekanik etkiye bağlı indirekt veya kaburga kırıkları ve göğüs basısına bağlı direkt laserasyonlar görülebilir. Akciğerdeki bu patlama etkisi 1967 yılında Mısır'da Said limanı yakınlarında füze saldırısı sonucu batan bir botun mürettebatlarında gösterilmiştir. 32 gemicinin 19'unda hem akciğer hem barsak hasarı, 8'inde sadece akciğer hasarı gelişmiştir (32).

Parankimal akciğer hasarı bir seri patolojik değişikliklere yol açar, hasarın büyüklüğüne bağlı olarak solunum yetmezliğine giden klinik tablolar görülebilir. Etkilenmeyen akciğer dokusunda meydana gelen kanamalar bronkospazm ve alveol fonksiyon kaybına yol açabilir. Mukus üretimindeki artış, havayolundan mukus sekresyonlarının temizlenmesinin azalması ve sürfaktan üretimindeki azalma pulmoner disfonksiyon gelişmesine katkıda bulunur. Segmental akciğer hasarı, alveolar sıvı artışı, intrapulmoner şant artışı ve akciğer kompliansında azalmaya bağlı olarak ventilasyon/perfüzyon bozulmasıyla sonuçlanabilir. Bu patolojik değişiklikler hipoksemi, hiperkarbi ve solunum iş yükünde artmaya yol açar. Hastalarda solunum hızında artma, ronküs veya "wheezing" hatta hemoptizi görülebilir. Bu değişiklikler hasar sonrası 4-6 saate kadar düz akciğer grafisinde görülmeyebilir ve bu

değişiklikler etkilenen akciğer bölgesinin yoğunluğu ile ilişkili değildir. Genelde PK'na bağlı solunum problemleri 3-5 gün içinde düzelmesi beklense de gecikmeler olabilir. Geç pulmoner disfonksiyon aynı zamanda kontüzyon sonucu gelişen lokal inflamatuvar yanıt ve kanama sonrası sekestrasyona bağlı olabilirken yaralanma ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt ve nozokomiyal pnömoniye bağlı gelişebilir (2). Her ne kadar künt göğüs travması mekanik etki ile hipoksemi ve laktik asit birikimine yol açsa da, pulmoner ve sistemik inflamatuvar yanıt PK gelişimi sırasında önemli rol oynamaktadır. Künt toraks travmasının alveoler makrofaj aktivasyonu yaparak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve tip 2 alveoler epitel apoptozisine neden olduğu bildirilmiştir. Künt göğüs travmasının, inflamatuvar bir yanıt olarak ortaya çıkan alveoler makrofajlar veya nötrofiller (polimorfonükleer granülositler) gibi inflamatuvar hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir (5). Ayrıca PK'nun sistemik doğal immün yanıtı uyardığı ve proinflamatuvar sitokinlerde artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

NF-κB'nin tavşanlarda şiddetli PK'da önemli rol oynadığı gösterilmiştir (5). NF-κB, TNF-α, IL-1β, adezyon molekülleri, akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu mediatörlerini de içeren inflamasyon bağlantılı faktörlerin ekspresyonunu kontrol etmek için önemli bir nükleer protein olarak bilinmektedir (8, 9).

Ciddi pulmoner hemoraji veya akciğer hepatizasyonu PK çalışmalarında tipik anatomik bulgu olarak değerlendirilmiştir (33). Otopsideki patolojik bulgular yaygın kanama ile karakterize lezyonlardır: Karaciğer hasarı ile ilişkili frenikokostal sinüs kontüzyonu, kaburga işaretleri, masif hiler kontüzyon veya hemorajik lekeler görülebilir (34). Hayvan modeli çalışmaları yaralanmadan sonra lezyonun progresyonunun karakteristik paternini ortaya çıkarmıştır. Bu progresyon interstisyel ödem başlangıcından 1-2 saat sonra interstisyel kanama ile işaretlenmiştir. Bu hayvan modelleri akciğer mimarisinin korunduğunu göstermektedir; fakat monosit ve nötrofil infiltrasyonu erken zamanda görülmektedir. Hasardan 24 saat sonra, masif ödem arttıkça, fibrin ve normal yapının bozulması ile birlikte protein, kırmızı kan hücreleri ve inflamatuvar hücreler hava alanlarında birikmiştir. Travma sonrası 48 saat içinde, çok sayıda fibrin ve hücre artıkları ve tip II alveoler hücre türevli granülositler, nötrofiller ve makrofajlar büyük miktarlarda birikmektedir. Bu aşamada, lenfatik damarlar

dilate edilmiş ve protein ile doldurulmuş gibi görünmektedir. Travmatik akciğer yaralanması sonrası 7. ve 10. günlerde az bir skar ile birlikte neredeyse tam iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir (35).

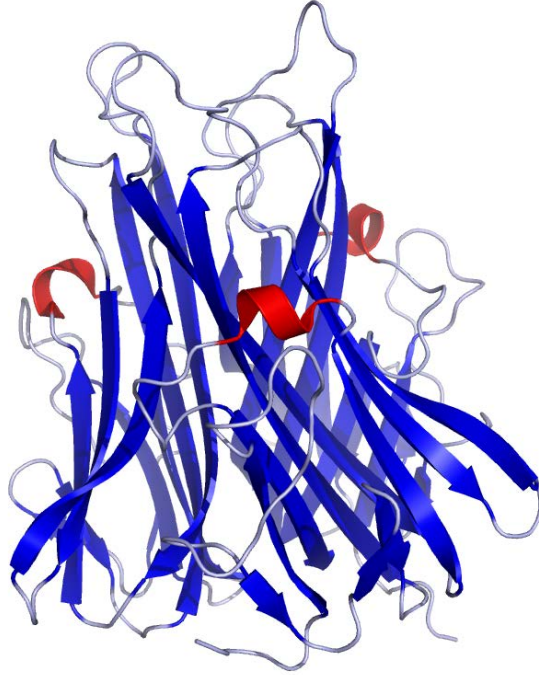
PK sonrası, akut patolojik değişiklikler hemodinamideki önemli fizyolojik değişiklikler ile ilişkilidir. Yaralanma derecesini belirlemek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak pulmoner vasküler dirençteki ve şant oranlarındaki değişikliklerin ölçümü ile bazı hastalarda yaralanma sonrası akciğerde ciddi vazokonstriksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bu bulgunun, travmatize parankime perfüzyonu sınırlayan bir kompensatuar mekanizmayı yansıttığı, böylece şant oranında olası bir artışın en aza indirildiği öne sürülmüştür. Bazı hastalar (non reaktörler) bu yanıtı sergilemek yerine, bilinmeyen nedenlerle, şant oranında denetlenmeyen artışlar gösterebilirler (36).

2.4. İnflamatuar belirteçler

2.4.1. TNF- α

TNF- α sistemik inflamasyon ile ilgili bir hücre sinyal gönderme proteini (adipokin) ve akut faz reaksiyonu sitokinlerinden biridir. Esas olarak aktive makrofajlar tarafından üretilse de CD4-T lenfositler, doğal katil (NK) hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofil ve nöronlar gibi hücre türlerinden de üretilmektedir. 185 amino asitlik bir glikoprotein hormondur, ancak bazı hücreler daha uzun veya kısa izoformlarını salgılayabilir.

TNF- α , esas olarak immün hücrelerin regülasyonunda rol oynar. Aynı zamanda bir endojen pirojen olarak ateşi indükleyebilir, apoptotik hücre ölümüne, kaşeksiye, inflamasyon yolu ile tümör gelişiminde ve viral replikasyonda yavaşlamaya neden olur. IL-1 ve IL-6 üreten hücreler yolu ile sepsise neden olabilmektedir.

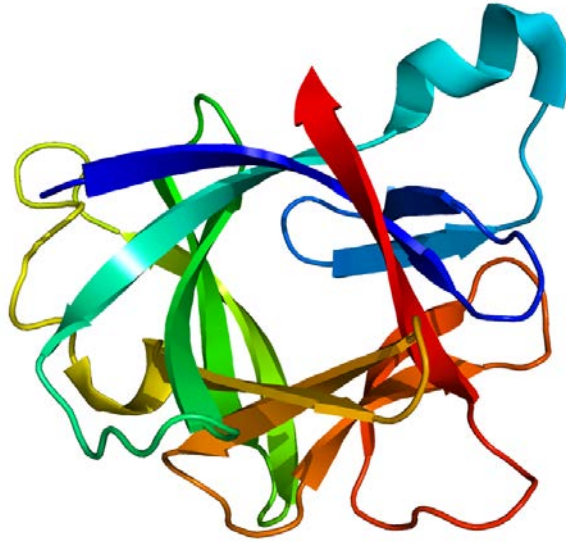


Şekil 1. TNF- α Protein yapısı.

2.4.2. IL-1 β

IL-1 β aynı zamanda katabolik olarak bilinen IL1B geni tarafından kodlanan bir sitokin proteindir. Aktive makrofajlar tarafından kaspaz 1 enzimi tarafından indüklenerek üretilir. Bu sitokin inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörüdür ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozis dahil olmak üzere birçok hücreyel aktivitede rol oynar.

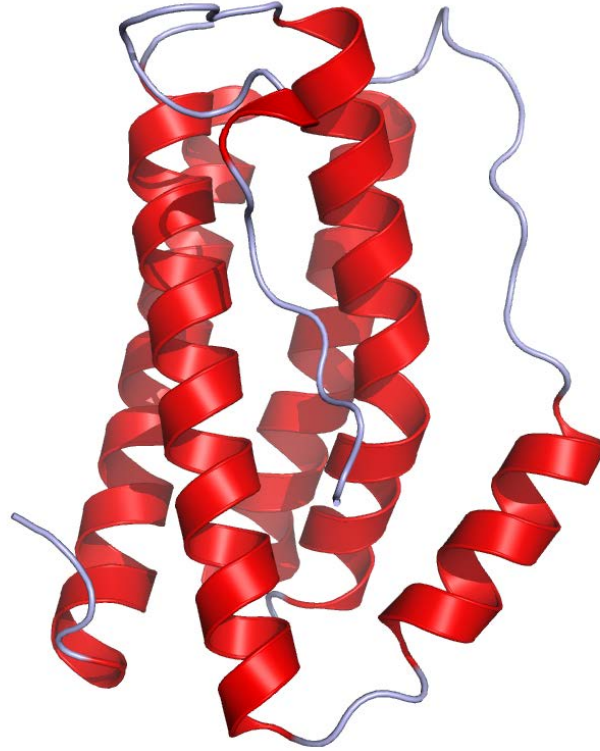
Akut inflamasyonun her aşamasını uyarır ve TNF- α ve IL-6 ile birlikte inflamasyonun sistemik etkilerine (ateş, akut faz protein sentezi vb.) katkıda bulunur.



Şekil 2. IL-1 β Protein yapısı.

2.4.3. IL-6

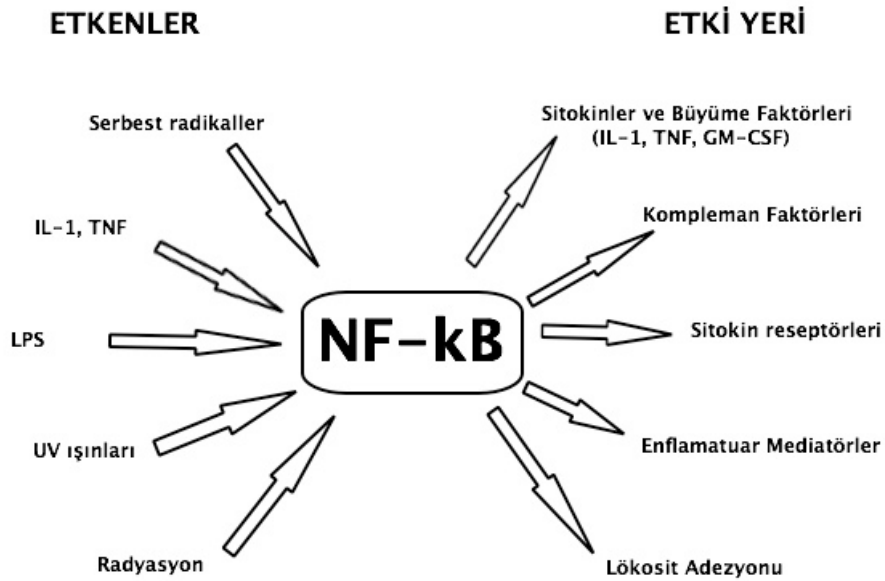
IL-6 bir proenflamatuar sitokin ve bir antiinflamatuar miyokin gibi davranan bir interlökin olup, IL 6 geni tarafından kodlanır. IL-6 immün yanıtın uyarılması (enfeksiyon, travma, yanık, doku hasarı vb.) sonucu T hücreleri ve makrofajlar tarafından salınır. Aynı zamanda akut faz cevabı olarak ortaya çıkan ateşin önemli bir mediatörüdür.



Şekil 3. IL-6 protein yapısı.

2.4.4. NF-κB

NF-κB transkripsiyonel düzenleyici protein olup, hastalık, inflamatuvar hasar, apoptozis ve kanser gibi kritik durumlarda immünoregülatuvar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. NF-κB; sitokinler, adezyon molekülleri ve diğer medyatörlerin transkripsiyonunda merkezi rol oynar. NF-κB ailesinin hücre içindeki inflamatuvar ve diğer sinyal yollarında rol oynayan genlerin regülasyonunda önemli rolü vardır (37). NF-κB'nin uyarılması birçok faktör tarafından gerçekleşmektedir. Bunlar arasında serbest radikaller, ultraviyole, iyonizan radyasyon, sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) yapıda mikrobiyal ajanlar yer almaktadır (şekil 4). NF-κB aktivasyonu ile proinflamatuvar medyatörlerin ekspresyonu artar. Bu da vücudun dışarıdan veya içeriden herhangi bir ajan karşısında sağlam bir inflamatuvar cevabın oluşması için gereklidir (7).



Şekil 4. NF-κB Aktivatörleri ve etki yerleri

2.4.5. Nitrik Oksit (NO)

İnsanlar dahil olmak üzere memelilerde, bir çok fizyolojik ve patolojik işlemlere katılan önemli bir hücresel sinyal molekülü ve aynı zamanda güçlü bir serbest radikaldir. Kanda birkaç saniyelik kısa bir yarıömre sahip güçlü bir vazodilatördür. NO üretiminin düşük olması akciğer ve karaciğer gibi organların korunması açısından önem arz etmektedir. NOS (nitrik oksit sentetaz), L-arjinin, oksijen ve Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP)'in endotel ilişkili gevşeme faktörü(EDRF)'nü uyarması sonucu sentezlenir. Serbest radikal olarak inflamasyon ve hücre hasarında önemli rol oynar.

2.5. Klinik ve Tanısal Yaklaşım

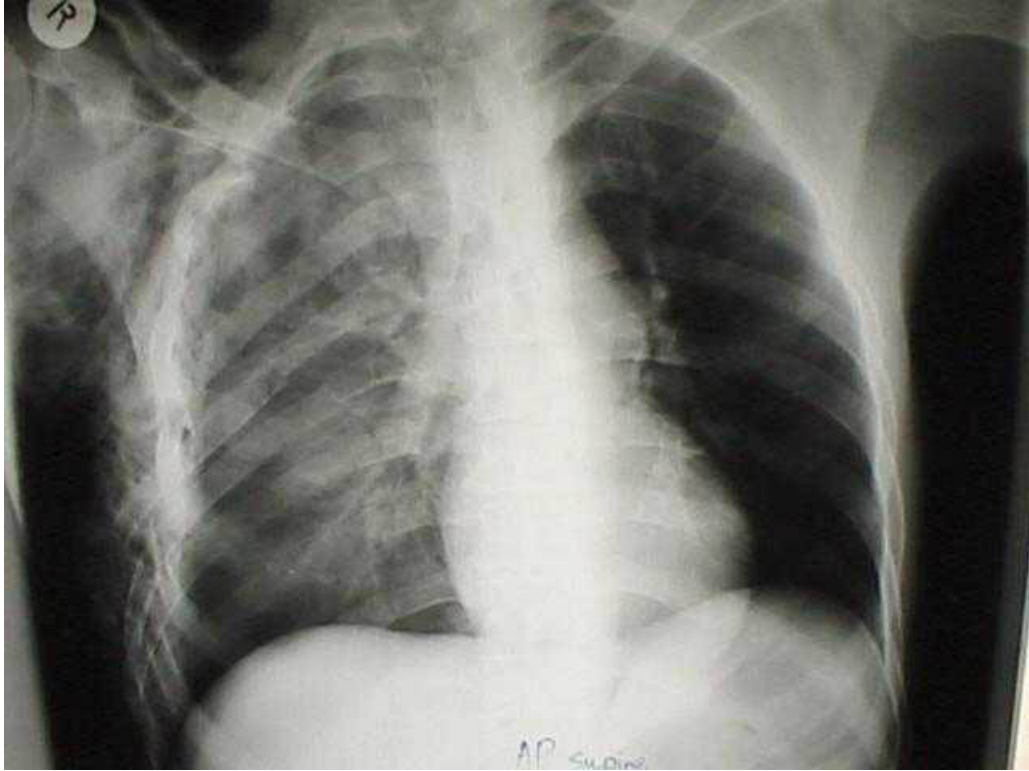
Pulmoner kontüzyon özellikle künt göğüs travması sonucu meydana gelen ve kot kırığı, hemotoraks, pnömotoraks gibi torasik patolojilerin eşlik ettiği mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur (1, 2, 15, 16).

PK gelişen hastalar fizik muayenede artmış solunum sayısı, dispne, dinleme ile ronküs ve/veya wheezing, sıklıkla ciddi olmayan hemoptizi siyanoz ve hipotansiyon ile karşımıza çıkabilir. Şiddetli travmada solunum seslerinde azalma ve dinlemekle raller duyulabilir. Solunum sesi duyulamayan hastalarda pnömotoraks ve hemotoraks akla gelmelidir (1, 2).

Yapılan çalışmalar parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2/FiO_2) "fraction of inspired oxygen" oranının PK'lu hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (38). Mizushima ve arkadaşları, respiratuar fonksiyon ile kontüze olmuş akciğer/tüm akciğer sahası arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik çalışmalarında, kontüzyon sonrası hemen çekilen toraks BT'deki kontüze akciğer hacmi ile PaO_2/FiO_2 oranı arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen travmadan bir hafta ve sonraki süreçte söz konusu ilişkinin ortadan kalktığını göstermişlerdir (39).

Major göğüs travması olan tüm hastalarda PK'dan şüphelenilmelidir. Bu hastaların değerlendirilmesinde radyolojik değerlendirme esastır. Travma hastalarının klinik değerlendirilmesi ve hemodinamik olarak stabil hale

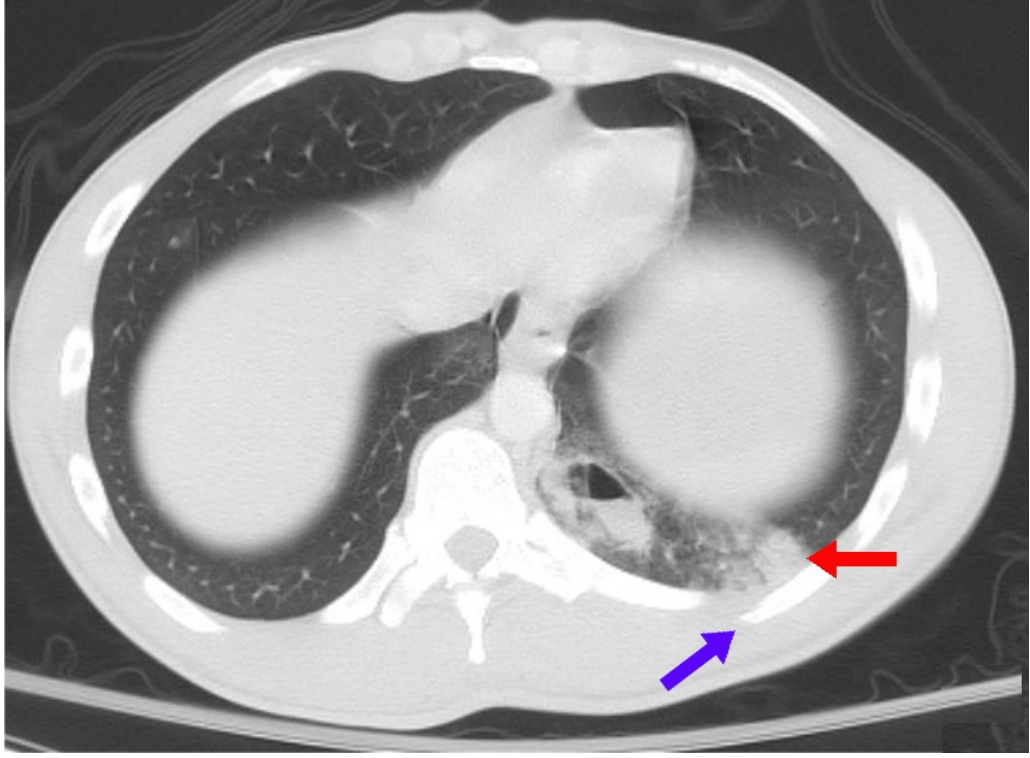
getirildikten sonra yapılan radyolojik incelemeler, hastaya yaklaşımda ve yapılan tedavi seçiminde anahtar role sahiptir. Bu hastalarda ilk olarak direkt akciğer grafisi uygulanmalıdır (2). PK genellikle ilk akciğer direkt grafisinde gözlenir. Radyografik değişiklikler genellikle ilk 4-6 saat içinde karakteristik hale gelmeye başlamakla birlikte bu süreç 24 saate kadar uzayabilir. Grafilerde tek yada çoklu tarzda, yamalı görünümde olan alveolar infiltrasyonlar gözlenir. Bunlar birleşerek homojen infiltrasyon oluşturabilirler ve bir lobu yada tüm akciğeri tutabilirler. Aynı zamanda interlober septaya ve bronşial boşluklara kanama nedeniyle perihiler infiltrasyonlar görülebilir.



Resim 1. Sağ akciğerde yaygın kontüzyon alanı ve kot kırıkları

Bilgisayarlı tomografi (BT), PK göstermede rutin posterior-anterior akciğer filmlerden daha çok yol göstericidir (1, 2). Eş zamanlı çekilen toraks BT ile karşılaştırıldığında direkt akciğer grafisinin olguların %60'ında PK'ü gösteremeyebileceği belirtilmiştir. Toraks BT ile görüntülenen PK alanı, akciğer grafisinde görülebilen alanın sıklıkla iki ya da üç katı büyüklüktedir (2,

40). Sonuç olarak toraks BT künt travma sonrası toraks patolojilerini göstermede akciğer grafisinden üstündür. Fakat akciğer grafisinin morbiditeyi ve tedaviyi etkileyen, klinik olarak önemli patolojileri göstermede genel olarak yeterli olduğu söylenebilir (41).



Resim 2. BT görüntülemeye kontüzyon alanı (kırmızı ok) ve kot kırıkları(mavi ok)

Yatak başında veya kaza anında yapılan pulmoner ultrason, PK için bir tanı aracı olarak araştırılmaya devam ediliyor. Kullanımı halen yaygın olmamakla birlikte sınırlı sayıda merkezde pnömotoraks, hava yolu yönetimi ve hemotoraks gibi uygulamalarda rahatlıkla kullanılabilir. Doğruluğu BT taraması ile karşılaştırıldığında tatminkar sonuçlar alınmıştır (70). Radyolojik görünümü normal olan olgularda sintigrafik olarak kontüzyonun varlığı gösterilebilmektedir (2).

2.6. Tedavi Yaklaşımı

Pulmoner kontüzyonda klinik olarak hastalar hızlı bir şekilde kritik hale gelebilir. Bu hastalar muhakkak hastaneye yatırılmalıdır. Kısmi arteriyel oksijen basıncını 60mmHg'nin üzerinde tutmak için oksijen desteği verilmelidir. Ağrı ile etkin bir şekilde mücadele edilmeli ve aktif olarak göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır. Analjezi, interkostal, intravenöz ve epidural yollar kullanılarak sağlanılabilir. Tedavideki bu aşama sekresyonların temizlenmesi ve atelektaziyi önleme adına son derece önem arz etmektedir. Hemotoraks ve pnömotoraks gelişen hastalarda uygun tüp drenajı uygulanmalıdır. Eğer ventilasyon yeterli değilse entübasyon ve mekanik ventilatör desteği sağlanmalıdır. Barotravma riskini en aza indirmek için 5-7 ml/kg/dk gibi küçük tidal volümler uygulanmalıdır (15).

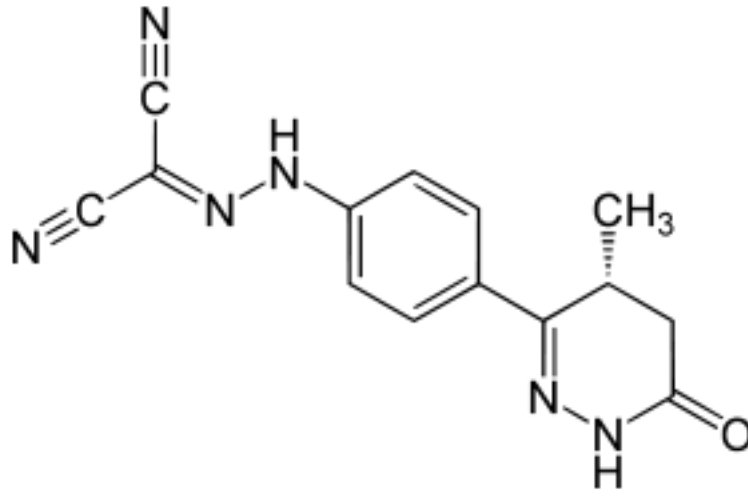
Kapiller permeabilitenin azaltılması için onkotik basıncın desteklenmesini sağlamak için kolloid sıvılar, kristaloid sıvıların yanında verilmelidir. Ayrıca hemoglobinin 10mg/dl'nin üzerinde tutulması için tam kan verilmesi önerilmektedir. Hasta enfeksiyon açısından yakın takipte tutulup uygun örneklemelerle uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

PK tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı yıllardır tartışmalıdır. Etki mekanizması tam olarak kesinlik kazanmasada yapılan deneysel çalışmalarda kortikosteroidlerin konağın inflamatuvar mediatörlerini inhibe ettiği böylece morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği yönünde bilgiler mevcuttur. Bununla birlikte, genel görüş teorik avantajının, makrofaj fonksiyonlarını bozucu etkisi yanında çok az olması nedeni ile sınırlı endikasyonda kullanılmaktadır (15-43).

2.7. Levosimendan

2.7.1. Kimyasal özellikleri

Levosimendan, orta derecede lipofilik bir piridazinon dinitril türevidir. Kimyasal formülü C₁₄-H₁₂-N₆-O ve yazılımı (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-okso-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanedinitril'dir. Moleküler ağırlığı 280.285g/mol'dür.



Şekil 1. Levosimendanın kimyasal formülü

Kalsiyum duyarlaştırıcı, kardiyotonik, pozitif inotropik, vazodilatör, orta derecede lipofilik ve zayıf asidik özelliklerde bir ilaçtır. Doza bağımlı olarak kalp debisi ve stroke volümde artışa, pulmoner kapiller uç basınçta, ortalama arteriel basınçta ve toplam periferik rezistansta azalmaya yol açar. Önerilen doz aralığında levosimendan, hemodinamik etkileri kendisi ile benzer olan ve terapötik aktiviteye sahip bir metabolit ortaya çıkarır (OR-1896). Dolayısı ile bu etkiler, 24 saatlik levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonra 7-9 gün kadar devam eder. Tavsiye edilen infüzyon hızlarında plazma katekolamin düzeylerini yükseltmez (44).

2.7.2 Farmakokinetik özellikleri

Levosimendan, hem sağlıklı gönüllülerde hem de kalp yetmezliği hastalarında hızlı ve 0.05-0.2 µg/kg/dk terapötik doz aralığında lineer bir farmakokinetik seyir gösterir. Etkisi hemen başlar, sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında 4. saatte, yükleme dozunun infüzyonuyla 12. dakikada pik plazma seviyelerine ulaşır. Başta albümin olmak üzere %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Klirensi 3.0 ml/dk/kg olup, doza bağımlı değildir. Karaciğerde inaktif sistein ve sisteinilglisin türevlerine konjugasyonla ve böbreklerden ekskresyon yoluyla elimine olur. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir (45). Dozun %95'ten fazlası 1 hafta içinde elimine edilir, %54'ü idrar ve %44'ü feçesle atılır. Levosimendan, tamamen metabolize olur, ihmal edilebilir miktardaki değişmemiş ilaç (dozun <%0.05'i) idrarla atılır. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i barsaklarda indirgenerek aktif aminofenilpiridazinon'a (OR-1855) ve daha sonra daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın potent inotropik, kronotropik ve vazodilatör etkileri vardır. OR-1855 ve OR-1896 metabolitleri yavaş olulur ve yavaş atılır. Plazma doruk konsantrasyonuna levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonraki 2 gün içinde ulaşırlar ve plazma proteinlerine bağlanma oranları %40'dır. OR-1855 ve OR-1896 metabolitlerinin yarı ömrü yaklaşık 75-80 saattir. Böylece, levosimendanın hemodinamik etkileri ilacın infüzyonu kesildikten sonra bile uzun süre devam eder. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak bilinmese de kan basıncı üzerine etkileri 3-4 gün, kalp hızı üzerine etkisi 7-9 gün devam eder. Hafif-orta derecede böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyonu azalacağı için levosimendan dikkatli kullanılmalıdır. Levosimendan'ın miyokard ve vasküler yatak üzerine olan etkileri birbirinden farklı fakat birbirini tamamlayan mekanizmalarla meydana gelir. Sonuçta bu iki sistem üzerindeki etkiler, kalp yetmezliği tedavisini olumlu yönde etkiler (46).

2.7.3. Farmakodinamik özellikler

Levosimendan kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, myokardın kalsiyuma olan duyarlılığını artıran ve vazodilatör etkiye sahip bir inotropik ajandır (47). Teorik olarak bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirirler (48). Bu nedenle cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmüştür. Ayrıca levosimendan fosfodiesterazı selektif olarak inhibe eder. Diğer kalsiyum duyarlaştırıcıların fosfodiesteraz inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmektedir. Levosimendanın pozitif inotropik etkisi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Sitolik kalsiyum konsantrasyonunun daha fazla olduğu sistolde troponin C'nin N-terminal ucuna bağlanıp, levosimendan bağlanma yerinin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece kalsiyum-TnC bağlantısını stabilize eder (49). Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür. Sonuçta levosimendan proaritmijenik etki göstermeden ve enerji tüketimini artırmadan kontraktiletiyi artırmaktadır (49).

Levosimendan miyosit ve damar duvarındaki ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak, sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona, miyokardiyal ön yük ve ard yükte azalmaya neden olur. Ayrıca koroner arterlerde de vazodilatasyon yaparak miyokard kan akımını artırdığı, buna karşın miyokard oksijen tüketimini artırmadığı tespit edilmiştir (51). Levosimendanın ATP bağımlı potasyum kanal açıcı etkisi ilacın iskemiye karşı koruyucu etkileri olmasını da sağlamaktadır (52). İskemi reperfüzyonun apoptozisi tetikleyerek doku kaybına neden olduğu bilinmektedir. Miyosit kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada, oksidatif strese bağlı apoptozis, levosimendan ile engellenmiştir (53). Ayrıca oksijen tüketimi üzerine olumlu etkilerinin olması ve iskemi reperfüzyon sonrası enerji dengesi üzerinde nötral etkisinin olması bileşiğin antiiskemik etkisine katkıda bulunmaktadır(50).

Levosimendan in vitro ve in vivo olarak vazodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Levosimendanın insan internal mamarian arter, insan internal

torasik arter, domuz koroner arteri ve sıçan mezenterik arterinde vazodilatasyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (54, 55).

Levosimendanın vazodilatatör etkinliği yapılan çalışmalarda iki yönlü olarak konmuştur. Birincisi ATP bağımlı potasyum kanallarını uyararak etkili olmaktadır (56). İkinci yol ise levosimendanın vasküler düz kasta desensitizasyon yaptığı düşünülmektedir. Kontraktıl agonistler protein kinaz C aktivasyonu ile damar düz kasında kalsiyum duyarlılığını artırır. Potasyum kanallarının açılması ile meydana gelen hiperpolarizasyonun agonist ile indüklenen fosfatidil inositol difosfat hidrolizini azaltarak hem inositol trifosfata duyarlı depolardan kalsiyum mobilizasyonunu hem de protein kinaz C aktivasyonunu baskıladığı öne sürülmüştür. Böylece potasyum kanallarının açılması hem kalsiyum miktarını hem de kontraktıl poroteinlerin kalsiyum duyarlılığını azaltarak kalsiyum duyarsızlaşması yaratmaktadır. Aynı zamanda levosimendanın aktif metaboliti olan OR-1896'nın da vazodilatör etkinlikte olduğu saptanmıştır(57, 58).

Levosimendan, vasküler düz kaslardaki ATP bağımlı potasyum kanallarına bağlanarak bu kanalları açar. Vasküler düz kaslarda vazodilatasyon sağlayarak pulmoner kapiller kama basıncı, sistemik vasküler direnci ve ven tonüsünü azaltır. Renal kan akımını iyileştirir. Vazodilatasyon koroner kan akımını da artırmaktadır (59, 60, 61). Ayrıca levosimendan yüksek dozlarda fosfodiesteraz III (FDE III)'ü selektif olarak inhibe eder. Deneysel ortamda, levosimendanın, düşük dozlarda kalsiyum duyarlaştırıcı, yüksek dozlarda da FDE inhibitör özelliği ön plandadır (62).

2.7.4 Klinik kullanımı ve güvenilirliği

Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok klinik ve deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Levosimendanın, kobay kardiyak doku miyofibrillerinde, köpeklerde ve pacemakerin indüklediği dilate kardiyomiyopatide miyokard kontraktilitesini belirgin artırdığı gösterilmiştir (63, 64). İzole edilmiş kobay ventrikül miyositlerinde levosimendanın dobutaminle benzer oranda hücrede kısalmaya neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, levosimendan kullanıldığında kasılma sonrasında yükselmiş olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonu azalırken dobutamin kullanıldığı zaman artmış hücre içi kalsiyum seviyesi devam etmiştir (65). Bu nedenle, hücre içi kalsiyum yükselmesine bağlı oluşan diyastolik fonksiyonda bozulma ve kardiyak aritmiler levosimendan ile daha az beklenmektedir. Levosimendanın, diyastolik fonksiyonu düzelttiği deneysel olarak gösterilmiştir (66, 64). Yine kobay kalplerinde dobutamine kıyasla levosimendan, iskemi-reperfüzyon aritmilerini indüklememiştir (67).

Levosimendan, pozitif inotropik etkisini miyokardın oksijen ihtiyacını artırmadan sağlarken beta adrenerjik ajanlar kardiyak debiyi artırırken miyokard oksijen tüketimini de belirgin artırır. Bu sebeple, beta adrenerjik ajanlar koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye alevlendirebilir, akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt büyüklüğünü arttırabilir (68). Levosimendanın ise yapılan deneysel çalışmalarda iskemik miyokardı koruduğu (67), miyokard iskemisi öncesinde ve sırasında verildiğinde infarkt büyüklüğünü küçülttüğü gösterilmiştir (69).

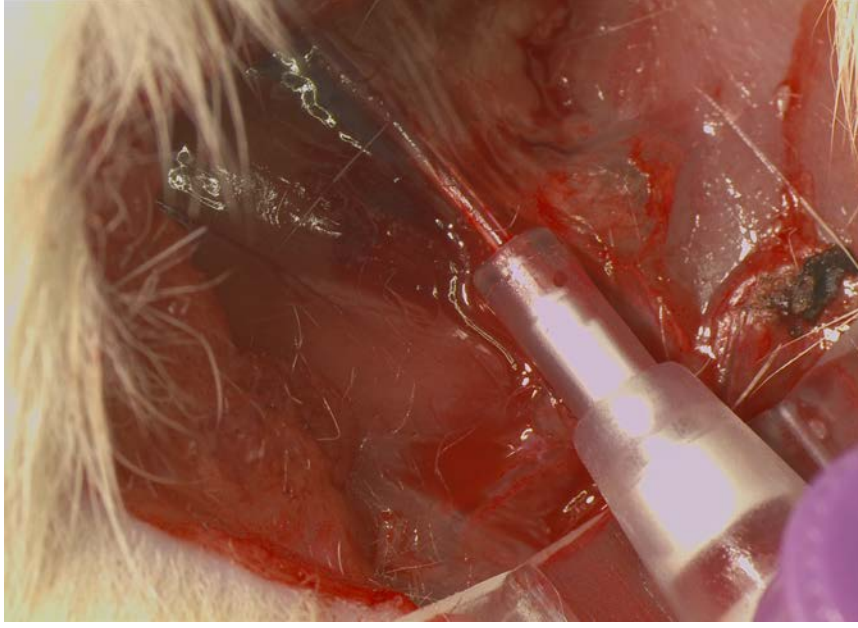
Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2012 yılında yayınlanan akut kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetmezliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi C olarak yer almıştır ve önerilen tedavi dozu 10 dakika 12µg/kg yükleme dozu ardından 0.05-0.2 µg/kg/dk idame şeklinde önerilmiştir. Yine kılavuza göre vazodilatasyon oluşturmaya nedeni ile yakın hemodinamik takip önerilmektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında aynı zamanda proinflamatuvar mediatörlerde (IL-1, IL-6, TNF-α vs.) azalma ve hücresel düzeyde inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (11).

Levosimendanın reperfüzyona bağlı oksidatif akciğer hasarını azalttığını gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Deneysel ventilatör ilişkili akciğer hasarı modelinde levosimendanın proinflamatuvar cevabı azalttığını gösteren çalışma mevcuttur. Bununla birlikte sepsis modellerinde yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinler üzerine olan etkileri umut vaat etmektedir (12, 13, 14).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu alışma için Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneylei Yerel Etik Kurulundan 13.12.2014 tarihli 14/13 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada 300-350 gram ağırlığında ve erkek cinsiyette 32 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Bir kafeste en fazla 4 rat olacak şekilde pelet yem verilen ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanan ratların su alımları serbest bırakıldı. Ratlara işlem öncesinde anestezi için intraperitoneal yoldan 40 mg/kg ketamine HCl (Ketalar®; Pfizer Inc, USA) ve 5 mg/kg xylazine HCl (Rompun® %2; Bayer HealthCare AG, Germany) uygulandı. Çalışma boyunca anestezi devamlılığı için uyanıklık durumuna göre 20 mg/kg ketamin HCL ek dozları uygulandı. Tüm grupların kuyruk venlerinden 24 G sarı intraket ile damaryolu açıldı. Tespitleme plakasına sabitlenen ratlara sol femoral arter eksplorasyonu yapılarak mikroskop eşliğinde arter kateteri yerleştirildi ve invaziv monitörizasyon yapıldı.



Resim 3. Mikroskop altında sol femoral arter kateterizasyonu



Resim 4. Arter basınç monitörizasyonu

3.1. Kunt Göğüs Travma Modeli

Anestezi uygulanan, damar yolu açılan ve arter kateterizasyonu yapılan ratlara, Raghavendran ve arkadaşlarının geliştirdikleri travma düzeneği (0.5 ağırlığında silindir 0.4 m yükseklikten sağ hemitoraksa düşürülerek $E=1.96j$) kullanılarak geliştirilen düzenele tek taraflı akciğer hasarı oluşturuldu (70). Çalışmamızda levosimendanın antiinflamatuvar özellikleri araştırıldığı için kardiyak yaralanmayı minimuma indirme ve hemodinamik instabilitenin minimum etkilenmesi için tek taraflı akciğer kontüzyonu uygulanmıştır. Tek taraflı akciğer hasarı için myokardı korumak amacıyla sağ akciğer tercih edilmiştir.



Resim 5. Künt toraks travması deney düzeneği.

3.2. Çalışma Grupları

- I. Kontrol Grubu (KNG) (n:8):** Kontüzyon oluşturulmayan ratlar 6 saat monitörizasyon sonrası anestezi altında total kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi ve uygulanan mediansternotomi ile sağ akciğer çıkarıldı. Elde edilen doku ve kan bazal değerlerin elde edilmesi amacı ile kullanıldı.
- II. Sham Grubu (SHG) (n:8):** Kontüzyon sonrası 1.5 ml/100 gr/saat serum fizyolojik infüzyon uygulanarak 6 saat arter monitörizasyonu ile takip edilerek veriler kaydedildi.

Sonrasında anestezi altında total kan aspirasyonu ile sakrifiye edilerek uygulanan mediansternotomi ile sağ akciğer çıkarıldı. Elde edilen doku ve kanpatolojik, imminohistokimyasal ve biyokimyasal analiz için kullanıldı.

III. Düşük Doz Levosimendan Grubu (DDLG) (n:8): 5 µg/kg 10 dakika yükleme dozun ardından 0.05 µg/kg/dk infüzyon levosimendan uygulandı. 6 saat arter monitörizasyonu ile takip edilerek veriler kaydedildi. Sonrasında anestezi altında total kan aspirasyonu ile sakrifiye edilerek uygulanan mediansternotomi ile sağ akciğer çıkarıldı. Elde edilen doku ve kanpatolojik, imminohistokimyasal ve biyokimyasal analiz için kullanıldı.

IV. Yüksek Doz Levosimendan Grubu (YDLG) (n:8): 10 µg/kg 10 dakika yükleme dozun ardından 0.1 µg/kg/dk infüzyon uygulandı. 6 saat arter monitörizasyonu ile takip edilerek veriler kaydedildi. Sonrasında anestezi altında total kan aspirasyonu ile sakrifiye edilerek uygulanan mediansternotomi ile sağ akciğer çıkarıldı. Elde edilen doku ve kanpatolojik, imminohistokimyasal ve biyokimyasal analiz için kullanıldı.

Deney süresince infüzyona devam edildi ve ratların sistolik, diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları ve kalp atım hızları monitörize edilerek kaydedildi. Deney boyunca ratlar sıcak tutuldu ve oksijen desteği sağlandı.

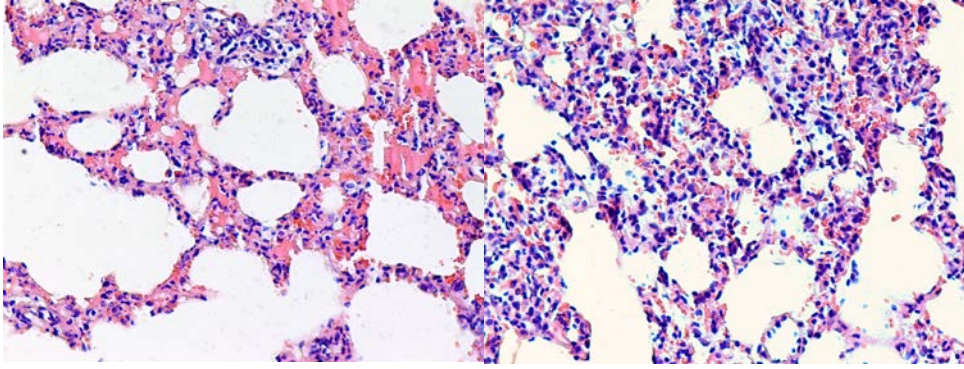
3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Ratlardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar alınarak -80 °C'de saklandı. Çalışma sonunda biyokimya laboratuvarında tüm serumlarda ELISA yöntemi ile eBioscience (Affymetrix, North America) Platinum ELISA kiti kullanılarak IL-1β, IL-6, TNF-α, NO düzeyleri çalışıldı.

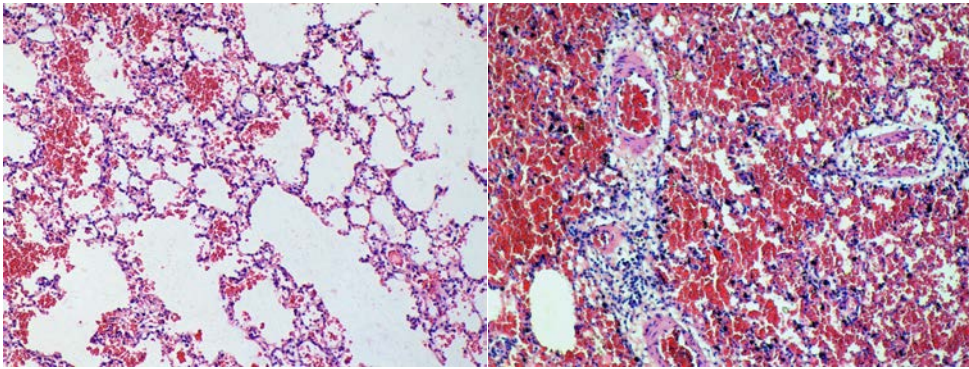
3.4. İmmünohistokimyasal ve Histopatolojik Değerlendirmeler

3.4.1. Histopatolojik değerlendirme

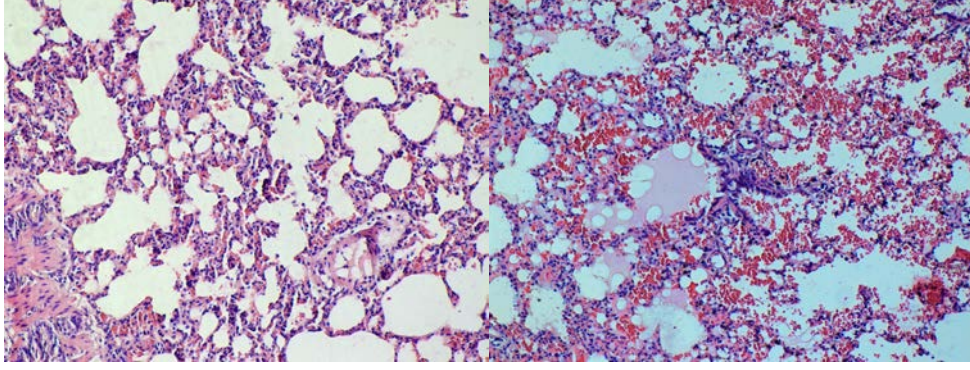
Akciğer dokuları %10'luk formolde fikse edildikten sonra kesitler alınara hemotoksilen eozin ile boyandı. Işık mikroskobunda (Olympus CX31, Ireland) x100 büyütmede nötrofil infiltrasyonu, alveoler hemoraji, alveoler konjesyon, hiyalen membran oluşumlarının varlığına göre derecelendirildi. Histopatolojik değerlendirme deneyimli patolog tarafından dört puan üzerinden derecelendirildi. 0+; minimal hasar, 1+; az hasar, 2+; orta hasar, 3+; ciddi hasar olarak değerlendirildi.



Resim 6. Alveol duvarında solda 1+ ve sağda 3+ nötrofil infiltrasyonu (HEx200)



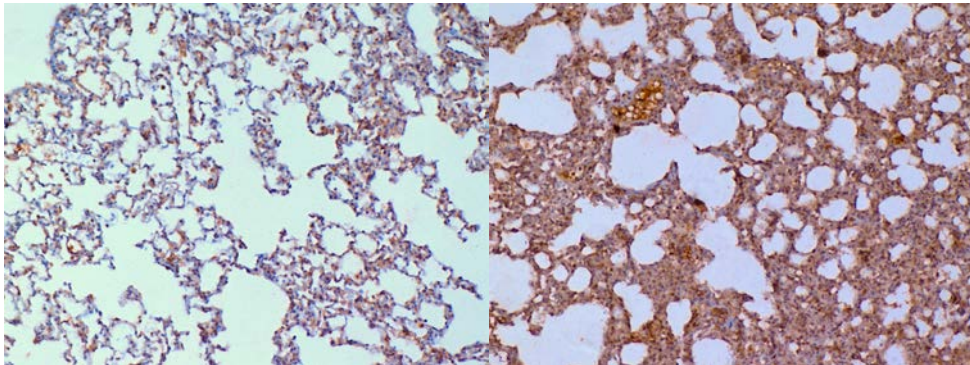
Resim 7. Alveol boşluklarında solda 1+ sağda 3+ kanama alanları (HEx100)



Resim 8. Alveol duvarında solda 1+ sağda 3+ konjesyon alanları (HEx100)

3.4.2. NF- κ B

Akciğer dokuları %4 lük paraformaldehit ile yıkanıp dehidrate edildikten sonra parafine gömüldü. Standart histolojik teknikler kullanılarak 5 μ m lik parçalara ayrıldı. Parçaların hepsi fırında 60 dakika 60°C ye kadar ısıtıldı ve deparafinize edildi. Endojen peroksidaz reaksiyonundan sonra 30 dakika boyunca %3'lük H₂O₂ ile bloke edildi. Parçalar 3 kez fosfatlı tamponize solüsyonda yıkandı. Oda havasında 1/100 dilüe edilmiş pirimeri tavşan olan anti-rat NF- κ B poliklonal antikor (Santa Cruz, CA) solüsyonunda bir gece inkübe edildi. Bulguların gelişmesinde, biyotinperoksit ve diaminobenzidin kahverengi-sarı renklerde kullanıldı. Her parçada NF- κ B pozitif hücrelerin ortalama optik analizi değerlendirildi. Her parçadaki pozitif mikro damarsal yapıların sayısı 10 mikroskobik alanda sayıldı (x100). Patolog tarafından değerlendirilen sonuçlar 0 ile 3 arasında derecelendirildi.



Resim 9. Akciğerde Solda 1+ sağda 3+ NF- κ B boyanma alanları (HEx100)

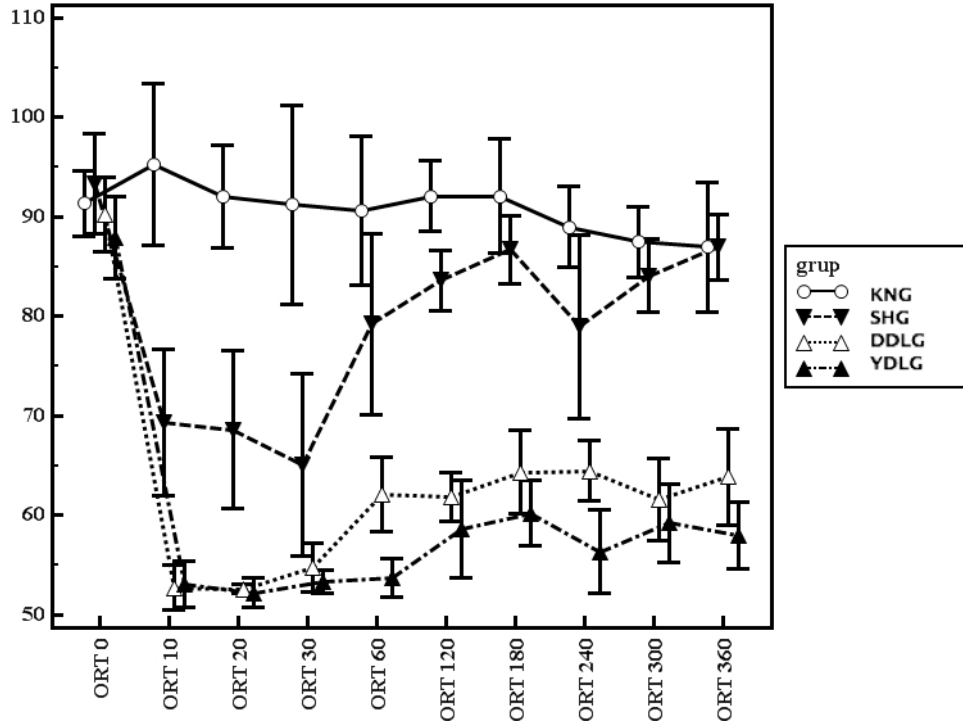
3.5. İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences version 22 for Windows Chicago, IL) programı kullanıldı. Gruplarda kullanılan hayvan sayıları literatürdeki benzer çalışmalara göre belirlendi ve güç analizi yapılarak sayı doğrulandı. Biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesinde homojen ve normal dağılımda olan verilerde (TNF- α) Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılımda olmayan veriler (IL-1 β , IL-6, NO) için Kuskal-Wallis ($p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi) ile Mann Whitney U testi yapıldı. Bonferroni düzeltmesi için $p < 0.0083$ değeri anlamlı olarak değerlendirildi. Patoloji grade değerleri kategorize edildi ve ordinal (sıralı) veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi ($p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi). Hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesinde dağılım düzensiz olduğu için ANOVA Post Hoc Dunnett T3 testi kullanıldı.

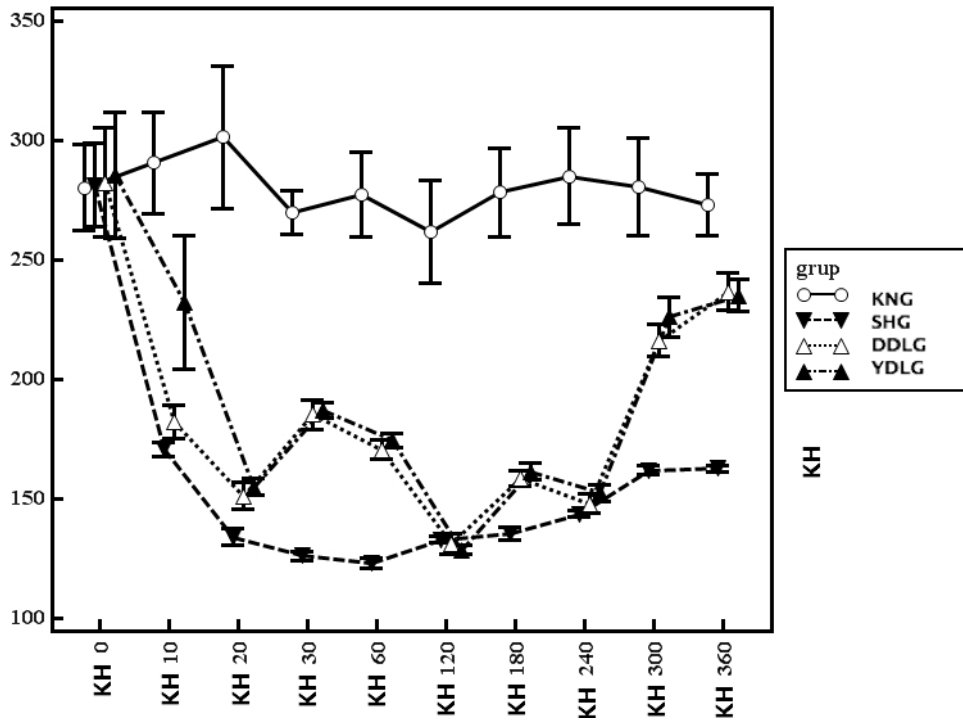
IV BULGULAR

4.1. Hemodinamik ölçümlerin değerlendirilmesi

Tüm gruplarda 6 saat boyunca sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve kalp hızları kayıt altına alındı. Travma sonrası tüm ratlarda bradikardi ve hipotansiyon gelişti. Travma sonrası 20. dakikadan sonra kalp hızı (KH)'nda DDLG ve YDLG'unda SHG'na göre anlamlı yükselme gözlemlendi ($p = 0.031$). Ortalama arter basınçlarında SHG 30. dakikadan sonra yükselme eğiliminde idi ve 6. saatin sonunda başlangıç değerlerine ulaşıldığı gözlemlendi. DDLG ve YDLG'unda ortalama arter basınçları deney boyunca düşük seyretti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



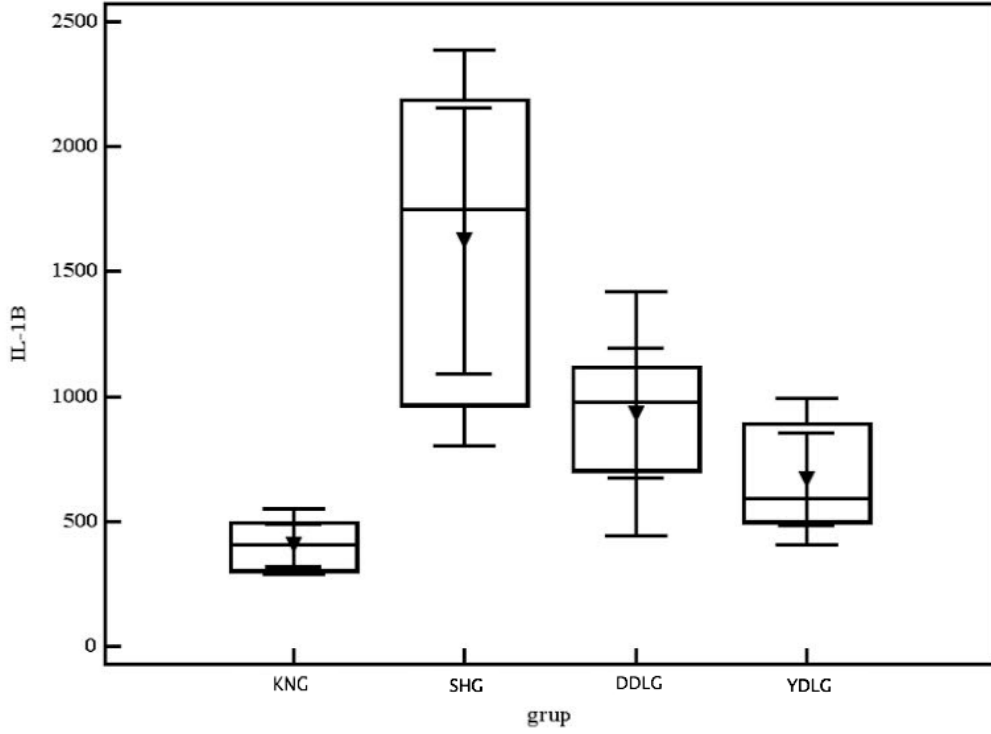
Grafik 1. Gruplar arası Ortalama Arter Basıncı (ORT) Dağılımı



Grafik 2. Gruplar arası kalp hızı (KH) dağılımı

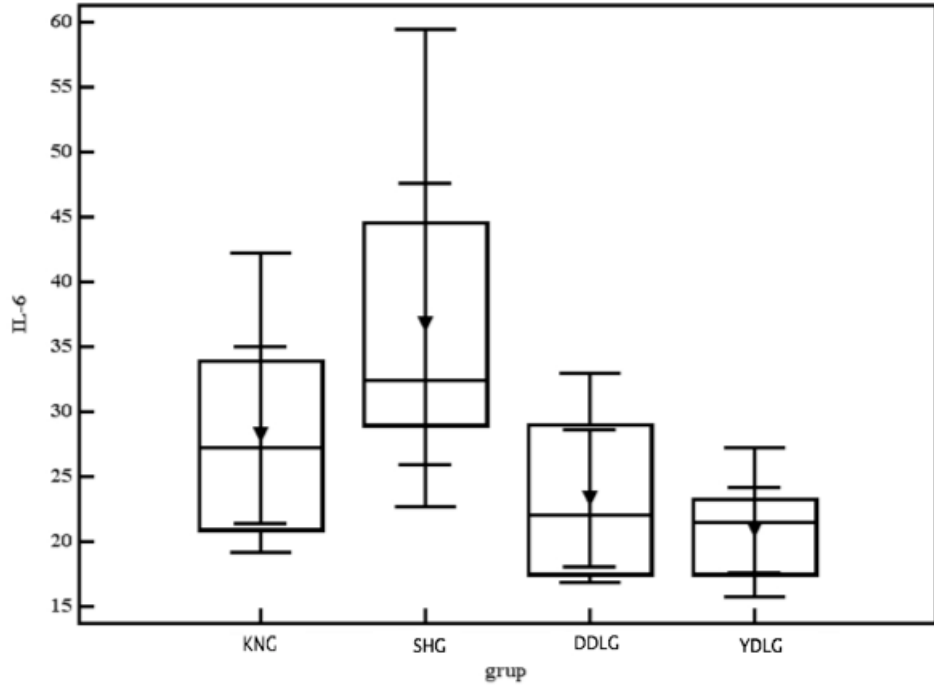
4.2.Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

IL-1 β YDLG'unda SHG'una göre anlamlı ($p=0.018$) olarak düşük bulundu. YDLG ile KNG arasında anlamlı fark saptanmadı. DDLG'da SHG grubuna göre anlamlı azalma saptanmadı. YDLG ile DDLG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.101$).



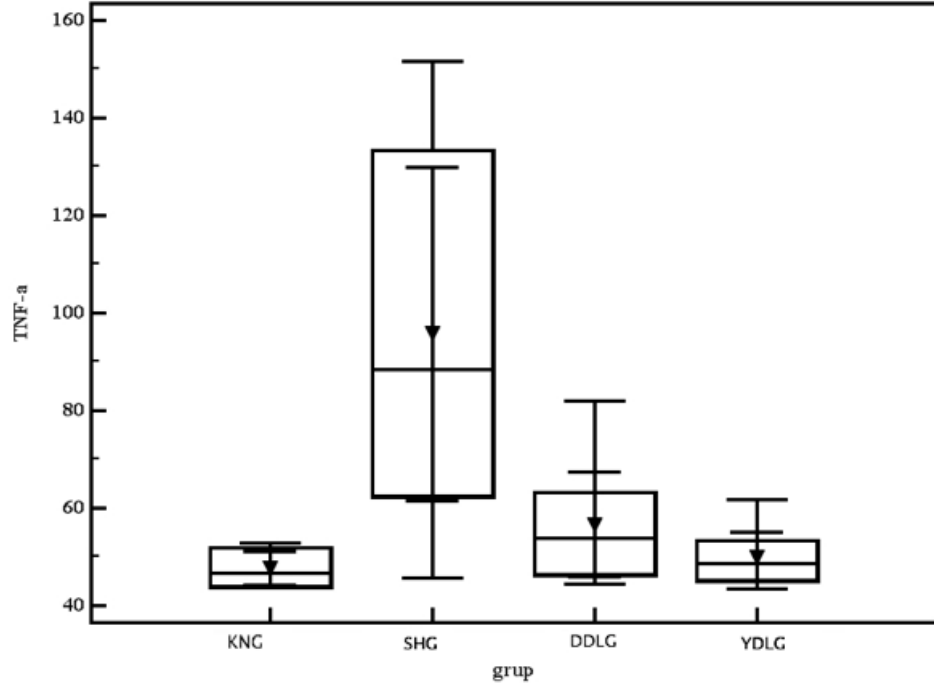
Grafik 3. Gruplar arası IL-1 β dağılımı

IL-6, YDLG'unda ve DDLG'unda, SHG'una göre anlamlı ($p=0.0451$, $p=0.0482$) olarak düşük bulundu. YDLG ve DDLG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.708$).



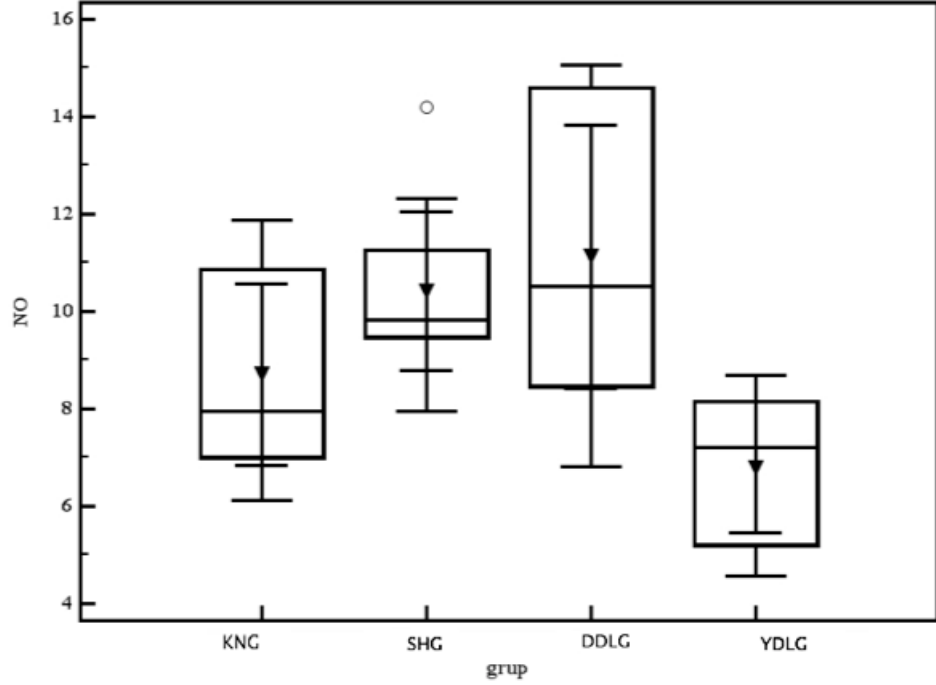
Grafik 4. Gruplar arası IL-6 dağılımı

TNF- α , YDLG’unda ve DDLG’unda, SHG’una göre anlamlı ($p=0.005$, $p=0.019$) olarak düşük bulundu. YDLG ile DDLG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Grafik 5. Gruplar arası TNF- α dağılımı

NO YDLG'unda SHG'una göre anlamlı ($p=0.007$) olarak düşük bulundu. YDLG'unda DDLG'una göre NO değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.036$).



Grafik 6. Gruplar arası NO dağılımı

4.3. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

Nötrofil infiltrasyonunun YDLG ve DDLG'larında SHG'una göre anlamlı olarak azaldığı (YDLG $p=0.008$, DDLG $p=0.022$) görüldü. Alveoler hemoraji YDLG'unda SHG'una göre anlamlı olarak azalma ($p=0.046$) saptandı. Hiyalen membran sadece tek bir örnekte gözlemlendi ve anlamlı olarak değerlendirilmedi. NF- κ B YDLG'unda SHG'una göre anlamlı ölçüde azalmış ($p=0,037$) olarak gözlemlendi. Diğer YDLG, DDLG ve SHG arasında anlamlı fark saptanmadı. Patoloji inflamasyon skorlamasında (0+; minimal hasar, 1+; az hasar, 2+; orta hasar, 3+; ciddi hasar) YDLG ve DDLG'nda SHG'na göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. YDLG ile DDLG arasında ise anlamlı fark yoktu.

V. TARTIŞMA

Pulmoner kontüzyon, artan morbidite ve mortalite ile birlikte künt toraks travması sonrası yaygın görülen bir yaralanmadır (71,72). PK, akut akciğer hasarı (ALI), ARDS oluşumunda bağımsız risk faktörüdür (73,74). Bu çalışmanın amacı künt toraks travmasına bağlı PC oluşturulan ratlarda akciğer dokusunda levosimendanın antiinflamatuvar etkilerinin araştırılmasıdır. Ratlarda akciğer hasar derecesini ve doğal pulmoner inflamasyon yanıtını incelemek için yakın zamanda geliştirilmiş olan travma modeli kullanılmıştır. Bu model künt toraks travma sonrası akciğer hasarı ile klinik olarak benzemektedir.

Künt toraks travma oluşturulduktan 6 saat sonra alınan akciğer doku örneklerinde alveolar hemoraji, alveolar ödem ve nötrofil infiltrasyonu içeren histopatolojik inceleme sonuçları Raghavendran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile uyumludur (75). Sonuçlar doğrultusunda bu çalışmada ratlarda pulmoner kontüzyon modelinin başarılı bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür.

Künt göğüs travması sonrası gelişen PK'da doğal immün yanıt sonrası proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 β , IL-6, TNF- α , vs. ve NO gibi), ve oksidatif stres ajanlarında artış gözlenmektedir. İnflamasyonu içeren PC patofizyolojisi akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres gelişiminde bir risk faktörüdür. İnsan ve hayvan modellerindeki akut akciğer hasarı akciğer parankimindeki yoğun inflamatuvar cevap ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Akciğerlere direkt veya indirekt travmanın tetiklediği doğal inflamatuvar cevap, kanda lökosit aktivasyonu, dokuda makrofaj aktivasyonu, sitokinler, kemokinler, oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, kompleman ve koagülasyon kaskadını içeren farklı mediatör serilerinin üretimini içermektedir (76). Künt toraks travması, akciğerde nötrofillerin aktivasyonu için olan kemokinlerin kaynağı olan alveolar makrofajları aktive eder (77). Nötrofiller aktive olduklarında salınan sitokinler, reaktif oksijen radikalleri, doku parçalayıcı proteinazlar, katyonik polipeptidlerin salınımı ile ALI gelişiminde potansiyel olarak aracılık edebilir (78). Bu mediatörlerin ortaya çıkması, proinflamatuvar faktör olan NF- κ B'nin aktivasyonu tarafından düzenlenmektedir (79). Çalışmamızda PC oluşturulan ratlarda akciğer dokusunda NF- κ B'nin aktivasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış

göstermiştir($p=0.037$). Bu doğrultuda sistemik yanıtın tetiklendiğini, ratlardan alınan serum örneklerinde inflamatuvar belirteçler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Sistemik inflamasyonun ve takip eden immunsupresyonun derecesi pulmoner organ yetmezliği gelişme oranları ile ilişkili olarak artmaktadır (80). Daha önce yapılan çalışmalarda göğüs travması, şiddetine bağlı olarak ALI/ARDS gibi respiratuvar komplikasyonların açığa çıkmasında etkiyi artırmaktadır (81, 82, 83). Çoklu travma geçiren hastalarda akciğer kontüzyonu mevcut ise mortalite oranı %27 den %56'ya çıkmaktadır. Daha önce yapılan hayvan çalışmalarında travma sonrası septik komplikasyonların potansiyel olarak tetiklediği ciddi lokal ve sistemik inflamatuvar değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (84). Çoklu organ yetmezliği oluşum mekanizmasına katkı sağlamaktadır ve sıklıkla bu tabloda ilk gelişen organ yetmezliği solunum yetmezliğidir (85). Bizim çalışmamızda da travma gruplarında kontrol grubuna göre sistemik inflamatuvar yanıtta artma ve klinik yansıması olarak ciddi bradikardi ve hipotansiyon gelişimi gözlenmiştir.

Mario ve arkadaşlarının yapmış oldukları hayvan çalışmasında pulmoner kontüzyonun inflamatuvar etkilerini periferik kanda mononükleer hücreler, peritoneal makrofajlar ve splenosit ve splenik makrofajlar ayrıca plazmada TNF- α ve IL-6 seviyelerini incelemişler ve çalışmanın sonucunda PK'un farklı kompartmanlarda ve sistemik olarak ciddi immun fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu belirtmişlerdir. PK modelinde künt toraks travma modelini kullandıkları ve sonrasındasepsis modeli oluşturdukları çalışmalarında,PK'un sağ kalım sürelerini kısalttığını belirtmişlerdir (85). Çalışmamızda PK'un sistemik inflamatuvar etkileri sham grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ($p=0,005$), IL-6 ($p=0,028$), TNF- α ($p=0,48$) serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir.

Levosimendan diğer inotropik ajanlar gibi kardiyak outputu artıran, vazodilatasyon ve pozitif inotropik etki yapan yeni bir kalsiyum duyarlaştırıcı ajandır. İntrasellüler siklik adenozinmonofosfat aracılığı ile fosfodiesteraz 3 inhibisyonu yaparak serebrovasküler, koroner ve pulmoner yatakta vazodilatasyon yapmaktadır (86, 87, 88). Son zamanlarda iskemi reperfüzyon hasarında, endotoksemide ve akut kalp yetmezliğinde sık araştırılmaya

başlanmıştır. Morelli ve arkadaşları levosimendan kullanımının inflamasyonun hemodinamik etkileri üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir (89). 2008 yılında Boost ve arkadaşları ventilatör ilişkili akciğer hasarında levosimendan kullanımının proinflamatuvar sitokinlerde anlamlı oranda azalma yaptığını göstermişlerdir (90).

Erbüyün ve arkadaşları ratlarda peritonite sekonder akut akciğer hasarı modelinde levosimendan ve dobutaminin inflamatuvar etkilerini akciğer dokusunda IL-1 β , TNF- α , apoptozis için araştırdıklarında, levosimendanın akciğer dokusunda apoptozis ve inflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir. Levosimendanı 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus dozunu takiben 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ intravenöz uygulamışlardır. Çalışmamızda levosimendanı klinik pratikte hipotansiyon yaptığı için hipotansiyon etkisini de gözlemek amaçlı; 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 dakika yükleme dozun ardından 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 dakika yükleme dozun ardından 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon olmak üzere 2 farklı dozda uyguladık. DDLG ve YDLG arasında ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanırken IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda levosimendan verilen gruplarda SHG ile karşılaştırıldığında ise Erbüyün ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak antiinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO düzeylerinin ve akciğer dokusunda NF- κB aktivasyonunun istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir (91).

Dubin ve arkadaşları, hipodinamik septik şok modelinde 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus dozu takiben 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ infüzyon dozunda levosimendanın hemodinamik etkilerini ve intramukozal asidoz etkilerini araştırmışlardır ve levosimendanın bu dozlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda hipotansiyon ve laktik asidoz etkisini gözlemişlerdir. Bununla birlikte oksijen transportunu iyileştirdiğini ve intramukozal asidozu azalttığını belirtmişlerdir (92). Çalışmamızda klinik pratikteki dozlarda YDLG ve DDLG gruplarında ortalama arter basıncının anlamlı olarak düştüğü gözlemlenmiştir.

Levosimendanın antiinflamatuvar etkisini incelemek amaçlı çalışmamızda kullandığımız modelden farklı olarak ratların karragenan ile pençesinde oluşturulan inflamasyona olan etkisi Karakuş ve arkadaşları

tarafından araştırılmıştır. Levosimendanı 1mg/kg, 2mg/kg ve 3mg/kg dozlarında intraperitoneal uyguladıklarında 2mg/kg ve 3mg/kg uyguladıkları grupta birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatlerde sırasıyla %39, %46, %61, %64.7 oranlarında antiinflamatuvar etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda levosimendanın uygulandıktan 48 saat sonra IL-6 düzeylerinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiş ayrıca serum IL-6 düzeyindeki azalmanın 10 gün boyunca devam ettiği bildirilmiştir (93). Çalışmamızda levosimendanın antiinflamatuvar etkisi bolus dozun ardından 6 saatlik infüzyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı oranda akciğer dokusunda NF- κ B'nin aktivasyonunun azalması ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda arter kan gazı analizi yapılamaması ve saturasyonun monitorize edilememesi nedeniyle arteriyel parsiyel oksijen basıncı ve karbondioksit basıncı değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak levosimendanın künt toraks travmasına bağlı oluşan pulmoner kontüzyonda antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda kan gazı analizi ve oksijen saturasyon monitörizasyonu gibi diğer metabolik ve hemodinamik belirteçlere bakılamamıştır. Bu doğrultuda YDLG'unda antiinflamatuvar özellikler DDLG'na göre belirgin artış gözlenirse de klinik kullanım açısından insanlarda doz seçiminin hasta bazlı yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda kullanılan düşük ve yüksek levosimendan dozları akut kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre önerilen doz aralıklarında olup daha yüksek dozlarda ve uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda ratlarda deneysel olarak künt toraks travması oluşturmak amacı ile kullanılan travma deney düzeneği ile histopatolojik ve laboratuvar parametrelerle de doğrulanarak başarılı şekilde pulmoner kontüzyon modeli oluşturulmuştur.

2. Travma sonrası levosimendan uygulanan gruplarda, kontrol ve sham gruplarına göre kan basınçlarında anlamlı olarak azalma gözlenmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi C olarak önerilen levosimendanın şiddetlihipotansiyona neden olabilmesi klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

3. Levosimendan verilen gruplarda sham grubu ile karşılaştırıldığında antiinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO düzeylerinin ve akciğer dokusunda NF- κ B aktivasyonunun istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir. Toraks travması sonrası gelişen PC'da lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtın mortalite üzerine olan etkileri göz önünde bulundurularak uzun dönemli ve daha yüksek dozlarda çalışmaların yapılması klinik kullanımının güvenilirliği açısından yararlı olacaktır.

VII. KAYNAKÇA




1. Sara E. Erickson, M.D., Greg S. Martin, M.D. Msc., J. Lucian Davis, M.D., Michael A. Matthay, M.D., And Mark D. Eisner, M.D., M.P.H For The Nih Nhlbi Ards Network. *Recent Trends In Acute Lung Injury Mortality: 1996-2005. Crit Care Med.* 2009 May ; 37(5):1574–1579.
2. Stephen M. Cohn. Joseph J., Dubose. *Pulmonary Contusion: An Update On Recent Advances In Clinical Management. World J Surg* (2010) 34:1959–1970
3. Krishnan Raghavendran, Bruce A. Davidson, James A. Woytash, Jadwiga D. Helinski, Cristi J. Marschke, Patricia A. Manderscheid, Robert H. Notter, And Paul R. Knight. *The Evolution Of Isolated Bilateral Lung Contusion From Blunt Chest Trauma In Rats: Cellular And Cytokine Responses. Shock, Vol. 24, No. 2, Pp. 132–138, 2005*
4. Luis Oppenheimer, K. D. Craven, Lutz Forkert, And L. D. H. Wood. *Pathophysiology Of Pulmonary Contusion In Dogs. American Physiological Society.* (1979). 0161-7567/79
5. Daniel H. Seitz, Mario Perl, Stefanie Mangold, Anne Neddermann, Sonja T. Braumu' Ller, Shaoixa Zhou, Max G. Bachem, Markus S. Huber-Lang, And Markus W. Kno' Ferl. *Pulmonary Contusion Induces Alveolar Type 2 Epithelial Cell Apoptosis: Role Of Alveolar Macrophages And Neutrophils. Shock, Vol. 30, No. 5, Pp. 537y544, 2008*
6. J. Jason Hoth, Md, R. S. Martin, Md, Barbara K. Yoza, Phd, Jonathan D. Wells, Bs, J. W. Meredith, Md, And Charles E. Mccall, Md. *Pulmonary Contusion Primes Systemic Innate Immunity Responses. J Trauma.* 2009;67: 14–22
7. Fang Dan-Qing, Yu Tao, Wan Li. *Effect Of Nuclear Factor-Kappa B Decoy Oligodeoxynucleotides On Il-10, Il-13 And Nuclear Factor-Kappa B Protein Expressions In Rabbits With Severe Lung Contusion. 文章 □ 号院 1673-4254(2010)10-2284-04*
8. Haim Shapiro, Ilya Kagan, Michal Shalita-Chesner, Joelle Singer, And Pierre Singer. *Inhaled Aerosolized Insulin: A "Topical" Anti-Inflammatory Treatment For Acute Lung Injury And Respiratory Distress Syndrome. Arch Pathol Lab Med.* 33, No. 5, October 2010. Doi: 10.1007/S10753-010-9187-2
9. Rafal Fudala, Phd; Timothy Craig Allen, Md, Jd; Agnieszka Krupa, Phd; Philip T. Cagle, Md; Sandra Nash, Ht(Ascp); Zygmunt Gryczynski, Phd; Ignacy Gryczynski, Phd; Anna K. Kurdowska, Phd. *Increased Levels Of Nuclear Factor Kb And Fos-Related Antigen 1 In Lung Tissues From Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:647–654
10. Nuno Moreno, Marta Tavares-Silva, André P. Louren, Co, José Oliveira-Pinto, Tiago Henriques-Coelho, Adelino F. Leite-Moreira. *Levosimendan: The Current Situation And New Prospects. Sociedade Portuguesa De Cardiologia.* 0870-2551. (2013).
11. Emre Karakus, Zekai Halici, Abdulmecit Albayrak, Yasin Bayir, Ali Aydin, Deniz Unal, Elif Cadirci, Irmak Ferah And Ersan Odaci. *Beneficial Pharmacological Effects Of Levosimendan On Antioxidant Status Of Acute Inflammation Induced In*

Paw Of Rat: Involvement In Inflammatory Mediators. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, (2013), 112, 156–163

12. Haydar Yasa, Necmettin Yakut, Bilgin Emreca, Kazim Ergunes, Ragip Ortac, Nagihan Karahan, Cengiz Ozbek, M.D. And Ali Gurbuz. *Protective Effects Of Levosimendan And Iloprost On Lung Injury Induced By Limb Ischemia-Reperfusion: A Rabbit Model. Journal Of Surgical Research 147, 138–142 (2008)*
13. Anders Oldner, David Konrad, Eddie Weitzberg, Anders Rudehill, Patrik Rossi, Michael Waneczek,. *Effects Of Levosimendan, A Novel Inotropic Calcium-Sensitizing Drug, In Experimental Septic Shock. Crit Care Med (2001) Vol. 29, No. 11*
14. Arnaldo Dubin, Bernardo Maskin, Gas'On Murias, Mario Omar Pozo, Juan Pablo Sottile, Marcelo Bar'An, Vanina Siham Kanoore Edul, H'ECTOR Sau'L Canales, Elisa Estenssoro. *Effects Of Levosimendan In Normodynamic Endotoxaemia: A Controlled Experimental Study. Resuscitation (2006) 69, 277–286*
15. Bruce Simon, Md, James Ebert, Md, Faran Bokhari, Md, Jeannette Capella, Md, Timothy Emhoff, Md, Thomas Hayward, Iii, Md, Aurelio Rodriguez, Md, And Lou Smith, Md. *Management Of Pulmonary Contusion And Flail Chest: An Eastern Association For The Surgery Of Trauma Practice Management Guideline. J Trauma Acute Care Surg* *September 2012, Supplement 4*
16. Preston R. Miller, Md, Martin A. Croce, Md, Tiffany K. Bee, Md, Waleed G. Qaisi, Md, Chad P. Smith, Md, Gordon L. Collins, Md, And Timothy C. Fabian, Md. *Ards After Pulmonary Contusion: Accurate Measurement Of Contusion Volume Identifies High-Risk Patients. J Trauma. 2001;51:223–230.*
17. David Morales, Md; John Madigan, Ba; Suzanne Cullinane, Ba; Jonathan Chen, Md; Mark Heath, Md; Mehmet Oz, Md; Juan A. Oliver, Md; Donald W. Landry, Md, Phd. *Reversal By Vasopressin Of Intractable Hypotension In The Late Phase Of Hemorrhagic Shock. Circulation. 1999;100:226-229.*
18. J. Jason Hoth, Md, Joel D. Stitzel, Phd, F. Scott Gayzik, Ms, Noel A. Brownlee, Md, Phd, Preston R. Miller, Md, Barbara K. Yoza, Phd, Charles E. Mccall, Md, J. Wayne Meredith, Md, And R. Mark Payne, Md. *The Pathogenesis Of Pulmonary Contusion: An Open Chest Model In The Rat. J Trauma. 2006;61:32–45.*
19. Battistella Fd, Benfield Jr. *Blunt And Penetrating Injuries Of The Chest Wall, Pleura And Lungs. In: Shields Tw, Locicero J 3rd, Ponn Rb, Editors. General Thoracic Surgery. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. P. 815-31.*
20. Bruce J. Simon, Md, James Cushman, Md, Robert Barraco, Md, Vivian Lane, Rn, Fred A. Luchette, Md, Maurizio Miglietta, Md, David J. Roccaforte, Md, And Ruth Spector, Md, *Pain Management Guidelines For Blunt Thoracic Trauma. J Trauma. 2005;59:1256–1267.*
21. Cohn, Stephen M. Md, Facs. *Pulmonary Contusion: Review Of The Clinical Entity. The Journal Of Trauma: Injury, Infection, And Critical Care. Issue: Volume 42(5), May 1997, Pp 973-979*
22. Laurent Ea (1883) *Rupture Of Both Lungs Without External Injury. Lancet 2:457*
23. F. G. Thomson, M.A., M.D., F.R.C.P. *Notes On Penetrating Chest Wounds. The British Medical Journal Jan. 13, 1940*

24. Carol H. Kretzschmar, M.D. Graz. Wounds Of The Chest Treated By Artificial Pneumothorax. *The Lancet* Volume 235, Issue 60884 May 1940, Pages 832–834
25. Hooker Dr. Physiological Effects Of Air Concussion. *Am J Physiol* 1924;67: 219-74
26. Zuckerman S. Experimental Study Of Blast Injuries To The Lungs. *Lancet* 1940;ii: 219-24.
27. Clark S. L., Ward J. W. 1943. The Effects Of Rapid Compression Waves On Animals Submerged In Water. *Surgical Gynaecology And Obstetrics* 77, 403–412
28. Burford Th, Burbank B. Traumatic Wet Lung; Observations On Certain Physiologic Fundamentals Of Thoracic Trauma. *J Thorac Surg.* 1945 Dec;14:415-24.
29. J. M. Reid, M.B., Ch.B., F.F.A. R.C.S., D.A.,; W. L. M. Bairdt M.B., Ch.B., F.F.A. R.C.S., D.A. Crushed chest injury: Some physiological disturbances And Their Correction. *British Med.* 1965,1,1105-1109
30. Desaga H. Blast Injuries. In: *German Aviation Medicine, Vol. 2, Chap Xiv-D.* Washington, Dc: Us Government Printing Office, 1950: 1274-93
31. Blast Injury. Carl-Johan Clemedson *Physiological Reviews* Published. 1 July 1956 Vol. 36 No. 3, 336-354
32. Huller T, Bazini Y. Blast Injuries Of The Chest And Abdomen. *Arch Surg.* 1970 Jan;100(1):24-30.
33. Cohn, Stephen M. Md. Pulmonary Contusion: Review Of The Clinical Entity. *He Journal Of Trauma: Injury, Infection, And Critical Care.* Issue: Volume 42(5), May 1997, Pp 973-979
34. R. Harold Draeger, (Mc); Joseph S. Barr, M.D.; W. W. Sager, M.D. Blast Injury. *Jama.* 1946;132(13):762-767.
35. Moseley RV, Vernick JJ, Doty DB (1970) Response to blunt chest injury: a new experimental model. *J Trauma* 10:673–683
36. Robert B. Wagner, Md, Benjamin Slivko, Md, Peter M. Jamieson, Md, Mark S. Dills, Ma, Pa, And Fred H. Edwards, Md. Effect Of Lung Contusion On Pulmonary Hemodynamics. *Ann Thoruc Surg* 1992;52:52-8
37. Sun Z, Andersson R. NF-kB activation and inhibition: A Review. *Shock.* 2002; 18(2):99-106.
38. Kollmorgen Dr, Murray Ka, Sullivan Jj, Et Al. Predictors Of Mortality In Pulmonary Contusion. *Am J Surg* 1994;168:659–63.
39. Yasuaki Mizushima, Md, Atsushi Hiraide, Md, Takeshi Shimazu, Md, Toshiharu Yoshioka, Md, And Hisashi Sugimoto, Md. Changes In Contused Lung Volume And Oxygenation In Patients With Pulmonary Parenchymal Injury After Blunt Chest Trauma. *American Journal Of Emergency Medicine* Volume 18, Number 4 July 2000
40. G.S Allen, C.S Cox. Pulmonary Contusion In Children: Diagnosis And Management. *South Med J*, 91 (1998), Pp. 1099–1106
41. Hıdır Esmey Okan Solak, Yücel Yavuz, Yusuf Yürümez, Bumin Değirmenci, Yüksel Terzi. Effects Of Thoracic Injuries That Can Only Be Detected By Computed

Tomography On Treatment And Morbidity. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2006;14(3):222-226

42. Gino Soldati, Md; Americo Testa, Md; Fernando R. Silva, Md;  Luigi Carbone, Md, Phd; Grazia Portale, Md; And Nicolo` G. Silveri, Md. *Chest Ultrasonography In Lung Contusion. Chest / 130 / 2 / August, 2006.*
43. Strohmaier WI, Trupka A, Pfeiler C, Thurnher M, Khakpour Z, Gippner-Steppert C, Jochum M, Redl H. *Bilateral Lavage With Diluted Surfactant Improves Lung Function After Unilateral Lung Contusion In Pigs. Crit Care Med. 2005 Oct;33(10):2286-93*
44. *Simdax 2,5mg/Ml 5ml Abbott Prospektüs.*
45. Sandell Ep, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, Ottoila P, Lehtonen La, Pentikainen Pj. *Pharmacokinetics Of Levosimendan In Healthy Volunteers And Patients With Congestive Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26 Suppl 1:S57-62.*
46. Reiko Takahashi, M.A. Hassan Talukder, Masao Endoh. *Inotropic Effects Of Or-1896, An Active Metabolite Of Levosimendan, On Canine Ventricular Myocardium. European Journal Of Pharmacology 400 (2000). 103–112*
47. V. S. Moiseyev, P. PõDer, N. Andrejevs, M. Y. Ruda, A. P. Golikov,  L. B. Lazebnik, Z. D. Kobalava, L. A. Lehtonen, T. Laine, M. S. Nieminen And K. I. Lie On Behalf Of Russlan Study Investigators. *Safety And Efficacy Of A Novel Calcium Sensitizer, Levosimendan, In Patients With Left Ventricular Failure Due To An Acute Myocardial Infarction. European Heart Journal (2002) 23, 1422–1432*
48. Matti Kivikko, Md; Lasse Lehtonen, Md, Phd; Wilson S. Colucci, Md; On Behalf Of The Study Investigators. *Sustained Hemodynamic Effects Of Intravenous Levosimendan. Circulation. 2003;107: 81-86.*
49. Leonardo De Luca, Wilson S. Colucci, Markku S. Nieminen, Barry M. Massie, And Mihai Gheorghide. *Evidence-Based Use Of Levosimendan In Different Clinical Settings. European Heart Journal (2006) 27, 1908–1920*
50. David P. Figgitt, Peter S. Gillies And Karen L. Goa. *Levosimendan. Drugs 2001; 61 (5): 613-627*
51. Andrew D. Michaels, Md; Barry Mckeown, Md; Michael Kostal, Md; Kalpesh T. Vakharia, Ba, Bse; Mark V. Jordan, Md; Ivor L. Gerber, Md; Elyse Foster, Md; Kanu Chatterjee, Mb. *Effects Of Intravenous Levosimendan On Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, And Myocardial Oxygen Uptake. Circulation. 2005;111:1504-1509.*
52. E. F. Du Toit, C. A. Muller, J. Mccarthy, And L. H. Opie. *Levosimendan: Effects Of A Calcium Sensitizer On Function And Arrhythmias And Cyclic Nucleotide Levels During Ischemia/Reperfusion In The Langendorff-Perfused  Guinea Pig Heart. Jpet 290:505–514, 1999*
53. Susan H. Kwon, David R. Pimentel, Andrea Remondino, Douglas B. Sawyer, Wilson S. Colucci. *H2o2Regulates Cardiac Myocyte Phenotype Via Concentration-Dependent Activation Of Distinct Kinase Pathways. Journal Of Molecular And Cellular Cardiology 35 (2003) 615–621*
54. Fé Lix R . Montes, Md Dar'io Echeverri , Md Lorena Buitrago , Mb, Isabel Ram'irez, Ie Juan C. Giraldo, Md Javier D. Maldonado, Md Juan P. Umañ A, Md *The Vasodilatory Effects Of Levosimendan On The Human Internal Mammary Artery. Anesth Analg 2006;103:1094–8*

55. Sadi S. Ozdem, Ozlem Yalcin, Herbert J. Meiselman, Oguz K. Baskurt, And Coskun Usta. *The Role Of Potassium Channels In Relaxant Effect Of Levosimendan In Rat Small Mesenteric Arteries. Cardiovascular Drugs And Therapy* 20 123–127 2006
56. Oguzhan Yildiz. *Vasodilating Mechanisms Of Levosimendan: Involvement Of K⁺ Channels. J Pharmacol Sci* 104, 1 – 5 (2007)
57. Hisashi Yokoshiki, Yasuhiro Katsube, Masanori Sunagawa, Nicholas Sperelakis. *Levosimendan, A Novel Ca²⁺ Sensitizer, Activates The Glibenclamide-Sensitive K⁺ Channel In Rat Arterial Myocytes. Eur J Pharmacol.* 1997 Aug 27;333(2-3):249-59
58. No' Ra Erdei, Zolta' N Papp, Piero Pollesello, Istva' N EDes & Zsolt Bagi. *The Levosimendan Metabolite Or-1896 Elicits Vasodilation By Activating The K_{atp} And Bk_{ca} Channels In Rat Isolated Arterioles. British Journal Of Pharmacology* (2006) 148, 696–702
59. J. Lilleberg, M. S. Nieminen, J. Akkila, L. Heikkila, A. Kuitunen, L. Lehtonen, K. Verkkala, S. Mattila And M. Salmenpera. *Effects Of A New Calcium Sensitizer, Levosimendan, On Haemodynamics, Coronary Blood Flow And Myocardial Substrate Utilization Early After Coronary Artery Bypass Grafting. European Heart Journal* (1998) 19, 660–668
60. Peggy Bowman, Heimo Haikala And Richard J. Paul. *Levosimendan, A Calcium Sensitizer In Cardiac Muscle, Induces Relaxation In Coronary Smooth Muscle Through Calcium Desensitization. Jpet* 288:316–325, 1999
61. Iyad N. Jamali, Md, Judy R. Kersten, Mdt, Paul S. Pagel, Md, Phdt, Douglas A. Hettrick, Phdt, And David C. Warltier, Md, Phd, Facc. *Intracoronary Levosimendan Enhances Contractile Function Of Stunned Myocardium. Anesth Analg* 1997;85:23-9.
62. Heimo Haikala , Petri Kaheinen, Jouko Levijoki, Inge-Britt Linde 'N. *The Role Of Camp- And Cgmp-Dependent Protein Kinases In The Cardiac Actions Of The New Calcium Sensitizer, Levosimendan. Cardiovascular Research* 34 Ž1997. 536–546
63. Istvan Edes, Eva Kiss, Yoshimi Kitada, Frances M. Powers, Julius G. Papp, Evangelia G. Kranias, R. John Solaro. *Effects Of Levosimendan, A Cardiotonic Agent Targeted To Troponin C, On Cardiac Function And On Phosphorylation And Ca²⁺ Sensitivity Of Cardiac Myofibrils And Sarcoplasmic Reticulum In Guinea Pig Heart. Circ Res.* 1995 Jul;77(1):107-13.
64. Pagel, Paul S. M.D. Ph.D.; Harkin, Christopher P. M.D.; Hettrick, Douglas A. M.S.; Warltier, David C.M.D. Ph.D. *Levosimendan (Or-1259), A Myofilament Calcium Sensitizer, Enhances Myocardial Contractility But Does Not Alter Isovolumic Relaxation In Conscious And Anesthetized Dogs. Anesthesiology.* 81(4):974-987, October 1994.
65. Matthew K. Lancaster, Stephen J. Cook. *The Effects Of Levosimendan On C²⁺ In Guinea-Pig Isolated Ventricular Myocytes. European Journal Of Pharmacology* 339 Ž1997. 97–100
66. Pagel, Paul S.; Mcgough, Martin F.; Hettrick, Douglas A.; Lowe, Dermot; Tessmer, John P.; Jamali, Iyad N.; Warltier, David C. *Levosimendan Enhances Left Ventricular Systolic And Diastolic Function In Conscious Dogs With Pacing-Induced Cardiomyopathy. Journal Of Cardiovascular Pharmacology.* Issue: Volume 29(5), May 1997

67. E. F. Du Toit, C. A. Muller, J. Mccarthy, And L. H. Opie. Levosimendan: Effects Of A Calcium Sensitizer On Function And Arrhythmias And Cyclic Nucleotide Levels During Ischemia/Reperfusion In The Langendorff-Perfused Guinea Pig Heart. *Jpet* 290:505–514, 1999
68. Ivan Pacold, M.D., Bruce Kleinman, M.D., Rolf Gunnar, M.D., And Henry S. Loeb, M.D. Effects of flow-Dosedobutamine on Coronary Hemodynamics, Myocardial Metabolism, And Anginal Threshold In Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 68, No. 5, 1044-1050, 1983.
69. Kersten, Judy R. Md; Montgomery, Matthew W. Bs; Pagel, Paul S. Md, Phd; Warltier, David C. Md, Phd. Levosimendan, A New Positive Inotropic Drug, Decreases Myocardial Infarct Size Via Activation Of K_{atp} Channels. *Anesthesia & Analgesia*. Issue: Volume 90(1), January 2000, P 5
70. Krishnan Raghavendran, Md, Bruce A. Davidson, Bs, Jadwiga D. Helinski, Bs, Cristi J. Marschke, Patricia Manderscheid, Phd, James A. Woytash, Md, H. Notter, Md, Phd, And Paul R. Knight, Md. A Rat Model For Isolated Bilateral Lung Contusion From Blunt Chest Trauma. *Anesth Analg* 2005;101:1482–9
71. Wu Zq, Lei Yq. Advances In The Research Of Lung Injury After Chest Impact Injury. *J Mod Clin Med*. 2010;136:83-85
72. Bamvita Jm, Bergeron E, Lavoie A, Et Al. The Impact Of Premorbid Conditions On Temporal Pattern And Location Of Adult Blunt Trauma Hospital Deaths. *J Trauma*. 2007;63:135-141
73. Cohn Sm: Pulmonary Contusion: Rewiew Of The Clinical Entity. *J Trauma* 42:973-979, 1997.
74. Miller Pr, Croce Ma, Bee Tk, Qaisi Wg, Smith Cp, Collins Gl, Fabian Tc: Ards After Pulmonary Contusion: Accurate Measurement Of Contusion Volume Identifies High-Risk Patients. *J Trauma* 51:223-228; Discussion 229-230, 2001
75. Raghavendran K, Davidson Ba, Helinski Jd, Et Al. A Rat Model For Isolated Bilateral Lung Contusion From Blunt Chest Trauma. *Anesth Analg*. 2005;101:1482-1489
76. Krishnan Raghavendran, Robert H. Notter, Bruce A. Davidson, Jadwiga D. Helinski, Steven L. Kunkel, And Paul R. Knight. Lung Contusion: Inflammatory Mechanisms And Interaction With Other Injuries. *Shock* Vol. 32, No. 2, Pp. 122-130, 2009
77. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, Fieux F, Bornstain C, Moreau D, Attalah H, Le G Jr, Schlemmer B: Deterioration Of Previous Acute Lung Injury During Neutropenia Recovery. *Crit Care Med* 30(4):781-786, 2002
78. Grommes J. Soehnlein O: Contribution Of Neutrophils To Acute Lung Injury. *Mol Med* 17(3-4):293-307, 2011
79. Rafal Fudala, Phd; Timothy Craig Allen, Md, Jd; Agnieszka Krupa, Phd; Philip T. Cagle, Md; Sandra Nash, Ht(Ascp); Zygmunt Gryczynski, Phd; Ignacy Gryczynski, Phd; Anna K. Kurdowska, Phd. Increased Levels Of Nucler Factor Kb And Fos-Related Antigen 1 In Lung Tissues From Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch Pathol Lab Med-Vol* 135, May 2011
80. Papae Hc, Tsukamoto T, Kobbe P, Et Al. Assesment Of The Clinical Course With Inflammatory Parameters. *Injury* 2007;38:1358-64

81. Edens Jw, Chung Kk, Pamplin Jc, Et Al. Predictors Of Early Acute Lung Injury At A Combat Support Hospital: A Prospective Observational Study. *J Trauma* 2010;69(Suppl 1):S81-6
82. Maier M, Geiger Ev, Wutzler S, Et Al. Role Of Lung Contusions On Posttraumatic Inflammatory Response And Organ Dysfunction In Traumatized Patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2009;35:463-9
83. Miller Pr, Croce Ma, Bee Tk, Et Al. Ards After Pulmonary Contusion: Accurate Measurement Of Contusion Volume Identifies High-Risk Patients. *J Trauma* 2001;51:223-8
84. Knöferl Mw, Liener Uc, Seitz Dh, Perl M, Brückner Ub, Kinzl L, Gebhard F. Cardiopulmonary, Histological, And Inflammatory Alterations After Lung Contusion In A Novel Mouse Model Of Blunt Chest Trauma. *Shock*. 2003;19:519-525
85. Perl M, Gebhard F, Brückner Ub, Ayala A, Braumüller S, Büttner C, Kinzl L, Knöferl Mw. Pulmonary Contusion Causes Impairment Of Macrophage And Lymphocyte Immune Functions And Increases Mortality Associated With A Subsequent Septic Challenge. *Crit Care Med*. 2005;33:1351-1358
86. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H, Bak I, Tosaki A, Et Al. Two Inotropes With Different Mechanisms Of Action: Contrac- Tile, Pde-Inhibitory And Direct Myofibrillar Effects Of Levosimendan And Enoximone. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:369–76.
87. Gruhn N, Nielsen-Kudsk Je, Theilgaard S, Bang L, Olesen Sp, Aldershvile J. Coronary Vasorelaxant Effect Of Levosimendan, A New Inodilator With Calcium-Sensitizing Properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:741–9.
88. Morelli A, Teboul Jl, Maggiore Sm, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, Et Al. Effects Of Levosimendan On Right Ventricular After- Load In Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Crit Care Med* 2006;34:2287–93.
89. Morelli A, De Castro S, Teboul Jl, Singer M, Rocco M, Conti G, Et Al. Effects Of Levosimendan On Systemic And Regional Hemody- Namics In Septic Myocardial Depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638–44.
90. Boost Ka, Hoegl S, Dolfen A, Czerwonka H, Scheiermann P, Zwissler B, Et Al. Inhaled Levosimendan Reduces Mortality And Release Of Proinflammatory Mediators In A Rat Model Of Experimen- Tal Ventilator-Induced Lung Injury. *Crit Care Med* 2008;36:1873–9.
91. Koray Erbüyün, Seda Vatansever, Demet Tok, Gülay Ok, Ergin Türköz, Hasan Aydede, Yamaç Erhan, İdil Tekin. Effect Of Levosimendan And Dobutamine On Experimental Acute Lung Injury In Rats. *Acta Histochemica* 2009;111:404-414
92. Dubin A, Maskin B, Murias G, Pozo Mo, Sottile Jp, Baran M, Et Al. Effect Of Levosimendan In Normodynamic Endotoxaemia: A Controlled Experimental Asudy. *Resuscitation* 2006;69:277-86.
93. Emre Karakus, Zekia Halici, Abdulmecit Albayrak, Yasin Bayir, Ali Aydın, Deniz Unal, Elif Cadirci, Irmak Ferah And Ersan Odacı. Benefical Pharmacological Effect Of Levosimendan On Antioxidant Status Of Acute Inflammation Induced In Paw Of Rat: Involvement In Inflammatory Mediators. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013;112:156-163