

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA PNÖMONEKTOMİ SONRASI
RETİNOİK ASİTİN KARŞI AKCİĞER
BÜYÜMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Bekir Sami Karapolat

Uzmanlık Tezi

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**RATLARDA PNÖMONEKTOMİ SONRASI
RETİNOİK ASİTİN KARŞI AKCİĞER
BÜYÜMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bekir Sami Karapolat

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. AYDIN ŞANLI

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan, çalışmalarımın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ünal Açıkel ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Önen' e,

Bu tezin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinin yanında, her zaman bana destek olan tez danışmanım Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Aydın Şanlı' ya,

Göğüs cerrahisi kliniğinde aynı servisi paylaştığım Dr. Volkan Karaçam, Dr. Banu Gökçen, Dr. Gün Murat Eyüboğlu ve Dr. İlknur Ulugün'e,

Deneyisel çalışmalarım esnasındaki yardımları dolayısıyla Multidisiplin Laboratuvarı çalışanlarına,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Bekir Sami Karapolat

İzmir 2007

İÇİNDEKİLER:

- 1. ÖZET**
- 2. SUMMARY**
- 3. GİRİŞ ve AMAÇ**
- 4. GENEL BİLGİLER**
- 5. GEREÇ ve YÖNTEM**
- 6. BULGULAR**
- 7. TARTIŞMA**
- 8. KAYNAKLAR**

ÖZET:

Ratlarda pnömonektomi sonrası retinoik asitin karşı akciğer büyümesi üzerine etkileri

Dr. Bekir Sami Karapolat, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, İzmir, Türkiye.

Amaç: Göğüs cerrahisinde pnömonektomi işlemi sıkça uygulanan ameliyatlardan biridir. Pnömonektomi yapılması çoğu zaman hasta ve cerrahi ekip için problem teşkil etmektedir. Çünkü postoperatif dönemde, preoperatif olarak hastalar solunum fonksiyonları açısından ne kadar iyi değerlendirilirse de kalan akciğer dokusunun hasta için yeterli olamama ihtimali her zaman mevcuttur. Postoperatif dönemde, hastaların yaşam kalitesi açısından akciğer dokusunun hacim ve işlem olarak büyümesi arzu edilen bir durumdur. Bu büyümeyi sağlamak için birçok ajan kullanılmıştır. Normalde akciğer dokusunun fetal matürasyonunda rol alan retinoik asit de bu ajanlardan biridir. Bu çalışmada pnömonektomi sonrası karşı akciğerin büyümesi üzerinde eksojen olarak verilen retinoik asitin etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada aynı koloniden 21 adet yetişkin, erkek Wistar albino rat kullanılmıştır. Ratlar A, B ve C olarak üç gruba bölünmüştür. Grup A, sham grubudur ve sadece sol posterolateral torakotomi yapılmıştır. Grup B ve C' de ise ratlara sol posterolateral torakotomi ile sol pnömonektomi yapılmıştır. Grup A ve B' ye herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamıştır. Grup C' de ise ratlara operasyon esnasında intraperitoneal retinoik asit (0,5 mikrogram / gr) verilmiş ve sonrasında 9 gün bu uygulamaya aynı dozda devam edilmiştir. 10. günün sonunda ratlar sakrifiye edilmiş, total vücut ağırlıkları ve sağ akciğer ağırlıkları ölçülmüştür. Akciğer dokuları histopatolojik olarak incelenmiştir. Akciğer volümü ve ağırlığı sakrifiye öncesi vücut ağırlığı ile oranlanmış ve akciğer ağırlık ve volüm indeksleri bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak Wilcoxon Signed Ranks ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Retinoik asit uygulanan grupta deneyin sonunda rezidü akciğerin hacim ve ağırlığında Grup B' de Grup A' ya göre, Grup C' de ise diğer iki gruba göre daha fazla artış saptanmıştır. Akciğer volüm ve ağırlık indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre ve Grup C' de Grup A ve B' ye göre daha yüksek bulunmuştur. Histopatolojik olarak Grup C' de akciğer dokusunun alveoler yapısında boyut ve hacim olarak anlamlı artış tespit edilmiştir.

Sonuç: Retinoik asit pnömonektomi sonrasında karşı akciğer dokusunda kompensatuvar büyümeye katkıda bulunmaktadır. Pnömonektomili olgularda retinoik asit kullanımı, fonksiyonel kapasitede artışa sebep olabilecektir.

SUMMARY:

The effects of retinoic acid on the growth of residue lung after pneumonectomy in rats.

Dr. Bekir Sami Karapolat, University of Dokuz Eylul, Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Izmir, Turkey.

Objective: Pneumonectomy is common and important operation in thoracic surgery. The decision to perform pneumonectomy often creates a problem both for the patient and surgeon. This is because there is always the probability that the remaining lung tissue may not be sufficient for the patient though the patients are evaluated well from the point of respiration preoperatively. The growth of lung tissue volume and function is a desirable condition postoperatively. Many of agents have been used for this growth. Retinoic acid may form one of these drugs, and normally plays a part in the foetal maturation of lung tissue. In this study, we investigated that effect of retinoic acid which administered exogenically in the growth of opposite lung after pneumonectomy.

Materials and methods: 21 adult male Wistar albino rats from the same colony were used. They were divided three groups as Group A, B and C. Group A is a sham group and undergone only left posterolateral thoracotomy. In Group B and C, the rats were subjected to left posterolateral thoracotomy and left pneumonectomy. No drug treatment was applied to Group A and B. In Group C, rats were administered intraperitoneal Retinoic acid (0.5 microgram / gr) during the operation and the same dosage was continued to be given everyday postoperatively. Rats were sacrificed on the 10th day and their total body and right lung weights were measured. The lung tissues were examined histopathologically. The volume and weight of the lung were compared with the body weight before sacrifice, and the lung weight and volume indices were calculated. The results were evaluated statistically.

Findings: In the volume and weight of the residual lung in the retinoic acid administered group at the end of the study were found a more increase in Group B in comparison with Group A, and the Group C in comparison with the other two groups. The volume and weight indices of the lung were found to be higher in Group B in comparison with Group A, and in Group C in comparison with Groups A and B. A significant rise on size and volume of the alveolar structure of lung tissue was determined in Group C histopathologically.

Results: Retinoic acid contributes to the compensatory growth of the residual lung tissue after pneumonectomy. The usage of Retinoic acid may lead to increases that can create positive results in the functional capacities in pneumonectomy patients.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Pnöminektomi göğüs cerrahisinin en önemli ameliyatlarından biridir. Genel endikasyonları arasında primer akciğer kanseri ve harap olmuş akciğer hastalığı yer almaktadır. Son yıllarda akciğer kanseri olgularının sayısında, sanayileşme ve modernizasyon alanında oluşan ilerlemelere paralel olarak çevresel etkenlere maruz kalmada oluşan artışla beraber bir ilerleme gözlenmektedir. Bunda tanı için kullanılan yöntemlerin teknolojik olarak ilerlemesi ve yaygınlaşması da rol oynamaktadır. Böylece cerrahi olarak uygulanan pnöminektomi sayısı da artış göstermiştir (1, 2).

Pnöminektomi sonrasında gelişebilecek en ciddi sorunlardan biri, geride kalan akciğer dokusunun yetersiz kalarak, vücut için yeterli oksijenizasyonu sağlayamaması durumudur. Bu olguların büyük bir kısmında istirahatta semptom olmamakta, ancak eforla nefes darlığı, çarpıntı, çabuk yorulma ve siyanoz gibi oksijenlenme yetersizliğine bağlı yakınmalar oluşmaktadır. Bu durum hastalarda fonksiyonel kapasiteyi sınırlamakta, günlük aktivitelerine geri dönüş zamanını oldukça uzatmakta ve postoperatif yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu durumda hastanede kalış süresi ve iş gücü kaybı da artmaktadır. Ameliyat sonrasında fizyolojik olarak zaten rezidü akciğer dokusunda bir miktar büyüme olmaktadır. Pnöminektomi sonrası karşı akciğerde hacim, ağırlık, kollajen içeriği, protein ve hücre boyutları artar (3). Ancak bu artışın yeterli boyutlarda olmaması sorun oluşturmaktadır. Bu durum özellikle preoperatif olarak yapılan solunum fonksiyon testlerinde kısıtlı solunum rezervine sahip olan sınırdaki hastalar için önemlidir. Rezidü akciğer dokusunda boyutsal olarak artış sağlanması solunum fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunacaktır. Bu amaçla başta steroid, büyüme hormonu ve somatomedine olmak üzere çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmış, ancak çok azında olumlu sonuç alınabilmiştir (3, 4). Retinoik asit (RA) A vitamini metabolizmasının bir ürünüdür. Fötal akciğer büyümesini kontrol eden önemli faktörlerden biridir ve akciğer gelişimi için gereklidir. RA akciğer dokusunun yanı sıra bronkopulmoner yapıların ve trakeanın gelişimine de etki etmektedir (4, 5). Pnöminektomi olgularında postoperatif dönemde RA kullanımı akciğer büyümesini artırıp fonksiyonları üzerinde olumlu etki yapabilir. RA etkili olabilirse, karşı akciğer dokusunda oluşacak büyüme artışı pnöminektomi olgularında yaşam kalitesini artıracak ve olguların normal yaşamlarına dönmeleri için geçen süreyi kısaltacaktır.

Bu deneysel çalışmanın amacı eksojen olarak verilen RA tedavisi ile pnöminektomi yapılmış ratlarda rezidü akciğerin hacim ve ağırlığında büyüme meydana gelip gelmeyeceği ve fonksiyonel kapasitenin artıp artmayacağını araştırmaktır. Eğer bu mümkün olursa,

insanlarda RA ile klinik Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar yapılabilir. Bunlarda olumlu sonuçlar alınırsa geliştirilebilecek yeni tedavi stratejileri ile günlük pratik klinik uygulamalarda pnömonektomi yapılan, özellikle sınırda solunum rezervine sahip olgularda önemli bir ek solunum rezervi katkısı sağlanabilecek, belki de pnömonektomi için sınırda solunum kapasitesi nedeniyle inoperabl kabul edilen olgular da rahatlıkla pnömonektomi yapılabilecektir.

GENEL BİLGİLER:

Pulmoner rezeksiyonlar arasında önemli bir yer tutan pnömonektomi bir akciğer dokusunun total olarak çıkarılması olarak tarif edilebilen majör bir cerrahi girişimdir.

Günümüzde pnömonektomi akciğer kanserinde, özellikle büyük ve santral yerleşimli kanserlerin cerrahi tedavisi amacıyla yapılmaktadır. Nadiren, tüberküloz, bronşektazi ve mantar enfeksiyonları gibi kronik enfeksiyonlara sekonder gelişen harap olmuş akciğer durumunda gerekmektedir. Pnömonektomi kesin histolojik tanı yoksa asla yapılmamalıdır ve tüm aday hastalar ameliyat öncesi dönemde metastatik hastalık yanında solunum fonksiyonları açısından da iyice değerlendirilmelidirler.

Pnömonektomide posterolateral torakotomi ile 5. interkostal aralıktan göğüs boşluğuna girilir. Plevral yapışıklıklar ayrılır ve akciğer tamamen serbestleştirilir. Akciğer aşağı doğru çekilir ve hilusun üst bölümü ortaya çıkarılır. Pulmoner arterin diseksiyonuna perikart yakınından başlanır. Perivasküler alandan girilerek pulmoner arterin diseksiyonu parmak veya geniş açılı klemp ile yapılır. Arterin dönülmesini takiben üst ve alt divizyon kısımları hazırlanır. Proksimal bölüme bir adet Satinsky klemp yerleştirilir. Distal arter ise 2/0 ipek ile bağlanır. Arter proksimalden en az yarım santimlik bir uç bırakılarak kesilir. Güdük 4/0 prolen suture ile iki kat üzerinden devamlı suture tekniği ile dikilir. Satinsky klemp yavaşça açılır. Alternatif olarak vasküler stapler kullanılabilir. Arterin bağlanmasını superior pulmoner venin ayrılması izler. Akciğer arkaya doğru çekilir ve mediastinal plevra yukarıdan aşağıya doğru açılır. Pulmoner venin dalları diseke edilerek dönülür ve 0 numara ipek ile bağlanır. Distal ven ise arterde olduğu gibi bir Satinsky klemp yerleştirildikten sonra kesilir. 3/0 prolen ile ve iki kat üzerinden devamlı dikiş tekniği ile dikilir. İnferior pulmoner ven ise aynı prensipler içerisinde divize edilir. Akciğer öne doğru çekilir ve ilk olarak arka yüzde bulunan bronşial arter diseke edilip bağlanır. Bronş karınaya kadar diseke edilir. Kesi düzeyi karınadan 1 santimden daha uzak olmamalıdır. Mümkün ise bronş stapleri kullanmak yeterince emniyetli olup girişimi de kolaylaştırır. Eğer dikiş ile kapama yöntemi seçilecekse bronşun distal bölümü klempe edilir. Proksimal bölümü kısmen kesilerek 4/0 prolen veya 4/0 vicryl ile tek tek dikilir. Bu dikişler bronşun tam ayrılmasına kadar devam eder. Bazı cerrahlar bronşun devamlı dikiş tekniği ile iki kat üzerinden kapatılmasının daha güvenli olduğunu bildirmektedirler. Eğer ameliyat tek akciğer ventilasyonu ile yapılıyorsa ve stapler kullanılmıyorsa bronş tamamen kesilerek proksimal bronş membranöz ve kartilaginöz kısımlar karşı karşıya gelecek şekilde ortadan başlayarak yanlara doğru dikilir. Bronş güdüğünün kapatılmasını takiben güdüğün üstü ılık serum fizyolojik ile doldurulup

anestezistten 40–45 cm su basınçla ventile etmesi istenir. Bu sırada bronştan tek hava kabarcığı dahi çıksa burası onarılmalıdır. Bronş güdüğü daha fazla emniyet için plevra flebi ya da vasküler pediküllü adale flebi ile desteklenebilir. Plevra boşluğu yıkanır, mediasten ve göğüs duvarı olası kanamalar yönünden incelenir. Pnöminektomi sonrası göğüs dreni uygulaması ya da drensiz kapama şekli kullanılabilir. Toraks dreni olguların büyük çoğunda 24 saat sonunda çıkarılmaktadır.

Ratlar etik kurallar doğrultusunda opere edilmeli ve bakılmalıdır (6, 7). Rat deneylerinde anestezi amacıyla ketamine ve xylazine güvenle kullanılmaktadır. Her iki ilaçta intraperitoneal olarak uygulandıklarında hızlı ve etkili bir anestezi sağlamaktadırlar. Ketamin derin sedasyon sağlar. Ancak tek başına kullanıldığında kas gevşetici etkisi zayıftır ve analjezi düzeyi yüzeysel cerrahi müdahaleler için bile yetersizdir. Xylazine sedasyon sağlayabilir ancak ratlarda tek başına kullanınca çok küçük bir analjezik etkisi vardır. Her iki ilaç birlikte kullanınca ketamine (100 mg / kg / intraperitoneal) ve xylazine (5 mg / kg / intraperitoneal) yaklaşık 30 dakikalık cerrahi anestezi sağlayacaktır. İndüksiyon dönemi ise 10–15 dakika civarındadır. Anestezi indüksiyonunda eter kullanılmamalıdır. Çünkü eter, cilt ve muköz membranlar için oldukça irritandır (8). Solunum sisteminin hasarlanmasına yol açar ve bronş sekresyonunda artış ve pulmoner ödem yapar. Dolayısı ile hem deney esnasında problem oluşturmakta hem de deney sonunda alınan materyallerin histopatolojik yorumunu etkilemektedir. Deney hayvanlarında yapılan torasik cerrahi müdahalelerde kontrollü ventilasyon sağlanması, respiratuvar ve kardiyak fonksiyonların iyi izlenmesi gerekmektedir. Ratlarda pnöminektomi; trakeostomi açılıp buradan yapılan entübasyonu takiben, posterolateral açılan torakotomi ile yapılmaktadır. Akciğere 5. interkostal aralıktan girilir. Kaburgalar ekartör yardımı ile ayrılır. Hiler bölge dikkatlice diseke edilip, 4–0 monofilaman dikiş materyali kullanılarak total olarak hiler yapılar ligatüre edilir. Akciğer materyali çıkarılır ve kanama ve hava kaçağı kontrolü yapılır. Sonrasında kotlar suture edilir ve cilt dokusu tek tek matriks sütürler kullanılıp kapatılır.

Ratlarda mediastinal plevra tam değildir ve oldukça zayıftır. Pozitif basınçlı ventilasyon sağlanmadığı takdirde tek bir plevra açıldığı zaman bile plevra yırtılıp her iki akciğer kollabe olmaktadır (9).

Pnöminektomi sonrası erken dönemlerde, kalan akciğer dokusunun ventilasyonu solunumun kompensatuvar derinlik ve sayısının artışı ile düzeltilebilmektedir. Akciğer dokusu kalınlaşmakta ve total akciğer kapasitesindeki elastik basınç artmaktadır. Sonuçta solunum işi artmakta, difüzyon kapasitesi ise azalmaktadır. Akciğer dokusu hiperinflasyona başlar. Bu durum sonuçta vital ve total kapasitelerde % 10–30' luk bir artışa sebep olur.

Preoperatif zorlu vital kapasite, 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi % 35–40 azalmaktadır. Çocuklarda pnömonektomi sonrası geç fonksiyonel kayıp yetişkinlerde gözlenenenden daha azdır. Gaz değişimi çocuk istirahatta iken normaldir. Total akciğer kapasitesi ve vital kapasite bir akciğer için önceden tahmin edilen değerlerin üstünde artar. Maksimum istemli ventilasyon ise normaldir. Postpnömonektomik dönemde yapılan solunuma ait fonksiyonel test sonuçları kalan akciğer dokusunun fonksiyonuna göre iyi sayılmaktadır. Ancak birçok vakada solunumsal disfonksiyon küçük derecelerde tespit edilmektedir. Pnömonektomi puberte öncesi dönemde yapılmışsa difüzyon kapasitesi normaldir. Bu durum muhtemelen çocuklardaki kalan akciğer dokusunun büyümesi sonucunda oluşur. Kompansatuvar akciğer büyümesini birçok faktör etkilemektedir. Ancak bu olayı başlatan stimulus kalan akciğer dokusunda oluşan uzama ve gerilmedir. Pnömonektomi puberte sonrası yapılmışsa difüzyon kapasitesinde azalma oluşur. Çocuklarda pnömonektomi sonrası pulmoner hipertansiyon gelişmemekte ya da çok az oranda gelişmektedir (8, 9).

Akciğer dokusunda büyüme akciğer hasarı ve rezeksiyonları sonrasında gözlenmektedir. Akciğer epitelyal injürisi sonrasında fonksiyonel ve yapısal restorasyondaki ilk aşama alveoler tip 2 hücrelerinde oluşan proliferasyondur (10, 11). Akciğer rezeksiyonu kompansatuvar büyümeyi, kalan akciğer dokusundaki akciğer volüm, komplians ve kitlesinde düzeltme yapabilmek amacıyla indüklemektedir. Kalan akciğer dokusundaki bütün protein, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), kollajen ve elastin seviyelerinde restorasyon oluşmaktadır. Postrezeksiyonal akciğer büyümesinde epidermal büyüme faktörü önemli bir rol oynamaktadır. Bu olay kalan akciğer dokusunda büyüme faktör reseptörlerinin miktarında oluşan artışla açıklanmaktadır (12). Bu artış 2 hafta içinde olmaktadır. Bu süre hücresel proliferasyondaki artış zamanı ile koreledir (13).

Pnömonektomi sonrası pulmoner arter basıncı istirahatta genellikle normaldir. Ancak maksimum efor toleransı azalmaktadır. Eforla pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç artmakta, kardiyak output ve stroke volüm ise azalmaktadır. Bu değişiklikler periferik vasküler direnç ve periferik arteriyel kan basıncında oluşan artışla birlikte (14). Oksijen saturasyonu eforla azalır. Bu durum muhtemelen difüzyon kapasitesindeki mutlak azalma nedeniyledir. Pnömonektomi ile vasküler yatağın önemli bir kısmı çıkarılmakta ve bu durum sağ ventrikül afterloadında artışla sonuçlanmaktadır. Böylece sağ ventrikülün sistol sonu ve diyastol sonu basınçları artar. İnterventriküler septumda sola doğru şift gelişir. Sonuçta kalp debisi azalır (15).

Pnömonektomi sonrası sağ ventrikülün fonksiyonları sağ kalp basınç çalışmaları ve termodilüsyon metotları ile tespit edilebilmektedir. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalır.

Sağ ventrikül end diastolik volüm indeksi artar, stroke volüm indeksi azalır. Bütün bu değişiklikler postoperatif ilk günde oluşmakta ve değişik müddetlerde devam etmektedir. Dinlenme anında pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans indeksi, santral venöz basınç ve sol ventrikül fonksiyonları etkilenmeden kalmaktadır. Ama egzersiz ile pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans indeksi, sağ ventrikül afterloadında ki daha fazla olan değişiklikler ile artmaktadır. Dinlenme anında sağ ventrikül fonksiyonundaki değişiklikler sağ ventrikül hacminde oluşan artış ile kompanse edilmektedir. Ancak bu durum egzersiz ile olmamaktadır. Pnömonektomi sonrası sağ ventrikül disfonksiyonunun en önemli nedeninin sağ ventrikül afterloadında oluşan değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Natriüretik peptidler vazodilatör hormonlardır ve kan basıncı regülasyonu ve hacim homeostazının sağlanmasında rol oynarlar (16). A tipi natriüretik peptid, dilate pulmoner arter düz kası ve pulmoner arter vazokonstrüksiyonunda ya da sağ atrial gerilmeye cevap olarak sağ atrial aurikülden salgılanmaktadır. B tipi natriüretik peptid ise kardiyak ventriküllerden salgılanır ve santral ve periferik damarları aynı A tipi natriüretik peptid gibi etkilemektedir. Her iki substant da vazodilatör aktiviteye sahiptir. Pnömonektomi sonrasında A tipi natriüretik faktörün plazma ve karşı akciğer dokusundaki seviyelerinde önemli oranda artış olur ve bu durum pulmoner arter basıncındaki yükselme ile birlikte. Aynı zamanda pulmoner vasküler rezistans artmaktadır. Postoperatif 3. gündeki total pulmoner vasküler rezistans değeri plazma B tipi natriüretik peptid seviyesi ile uyumludur. Pnömonektomilerde lobektomiye nazaran A ve B tipi natriüretik peptid miktarları özellikle 3. ve 7. günlerde çok daha fazla oranda yükselmektedir. Bu iki peptid pulmoner rezeksiyon sonrası görülen sağ ventrikül disfonksiyonunu efektif olarak kompanse etmektedir. Ventriküler aktivitede oluşan değişiklikler plazma B tipi natriüretik peptid seviyesi ile birlikte ve total pulmoner vasküler rezistans pnömonektomi sonrası kardiyopulmoner düzenlemenin belirleyicisidir (17). Pnömonektomi sonrası geç dönemde % 75 olguda sinoauriküler taşikardi oluşmaktadır. Hastaların % 25' inde dakika kardiyak atım sayısı 100 ve üstündedir. Sağ kalp tabanında fonksiyonel kalıcı sistolik murmur vakaların % 12' sinde görülmektedir. Sağ kalp yüklenmesi % 6 oranında görülmektedir. Yaşlı hastalarda cerrahi öncesinde mevcut olan kronik tıkalı hava yolu hastalığı fonksiyonel kapasite yetmezliğine sebep olmaktadır. Fonksiyonel kapasite ile pulmoner arter basıncı arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. Şöyle ki, pulmoner arter basıncı arttıkça fonksiyonel rezerv azalmaktadır. Kalan akciğerdeki pulmoner kan akımı da fonksiyonel kapasiteyi etkilemektedir (18). Fonksiyonel kapasite kalan vasküler yatağın genişleyebilirliği tarafından idare edilir ve sınırlandırılır. Vasküler yatak genişliği limiti aştığı

zaman dirençli pulmoner hipertansiyon oluşur ve bu durumda kor pulmonale ile sonuçlanır (19, 20).

Pnöminektomi sonrası dinlenme anında normal olan pulmoner arter basıncı efor sonrasında artar, pulmoner vasküler direnç yükselir ve egzersiz toleransı azalır (21, 22).

Postpnöminektomi döneminde aynı taraf diyafram yarısı eleve olur. Operasyon tarafına doğru mediasten kayması gelişir. Aynı tarafta interkostal alanlar daralır ve bu hemitoraks küçülür. Boş plevral aralıkta serohemorajik bir mayi birikir. Bu mayi rezidüel boşluğu doldurmaya yaramaktadır. Mayinin birikme hızı ve bölgedeki havanın tam absorpsiyonu için geçen süre değişkendir. Genelde bu dönem 3–4 haftadır. Ancak 7 aya kadar uzayabilir. Bu sıvı zamanla absorbe edilir ve bölgede fibröz doku yapıları oluşur. Kontrilateral akciğer anteriordan değişik oranlarda, posterior paravertebral alandan ise sol pnöminektomilerde % 50 oranında bu boşluğa doğru herniye olur. Sağ pnöminektomilerde posterior paravertebral herniasyon kalp nedeniyle olmamaktadır. Mayinin tam absorpsiyonu nadiren oluşmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile boşluğun takip edilmesi vakaların % 30' unda tam obliterasyon olduğunu göstermektedir. Kalan kısımda ise loküle mayi ile dolu alanlar ince fibröz duvarlarla çevrelenmiş halde bulunmaktadır (19).

Pnöminektomi sonrası karşı akciğerde hacim, ağırlık, kollajen içeriği, protein ve hücre miktarı artar. Ancak bu artışın tatminkâr boyutlarda olamama olasılığı sorun oluşturmaktadır. Bu durum özellikle preoperatif olarak yapılan solunum fonksiyon testlerinde kısıtlı solunum rezervine sahip olan hastalar için önemlidir. Rezidü akciğer dokusunda boyutsal olarak artış sağlanması solunum fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunacaktır. Bu amaçla başta steroid, büyüme hormonu ve somatomedine olmak üzere çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmıştır. Büyüme hormonu ile olumlu sonuçlar alınmıştır. RA' nın farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerinden dolayı burada kullanılabilme ihtimali mevcuttur (3, 4, 23, 24, 25).

RA biyolojik olarak Vitamin A' nın aktif formudur. A vitamini besinler içerisinde çeşitli vitamerler ve prekürsörler halinde bulunur. Vitamerlerin en önemlisi retinol yani A1 vitamindir. Bu madde kimyasal olarak doymamış bir alifatik zincirin ucunda β -iyonon halkası içeren ve yağda çözünen bir alkoldür. En fazla bulunan esteri retinol palmitattır. Diğer bir vitamer retinolun bir doymamış bağ daha fazla içeren şekli olan 3-dehidroretinol yani A2 vitamindir (26).

Retinol insan vücudunda kısmen, aldehit şekli olan retinale dönüşür; bu madde de güçlü A vitamini etkinliği gösterir. Retinolun karboksilik asit analogu olan retinoik asit deney hayvanlarında büyümeyi hızlandırması hariç, A vitaminine özgü diğer etkileri oluşturmaz.

Bitkisel besinler içinde A vitamininin prekürsörleri olan karotenoid pigmentler (A provitaminleri) bulunur. Karotenoidler içinde en etkini ve en fazla bulunanı β -karotendir. Bu maddenin molekülü insanda oksidatif kopma reaksiyonu sonucu iki molekül retinale dönüşür. Retinol ve retinal hücrelerde birbiri ile denge halinde bulunurlar. Bu iki maddeden birinin diğerine dönüşümü retinen redüktaz enzimi tarafından katalize edilir. Besinler içerisinde bulunan diğer karotenoid pigmentler olan α -karoten ve kriptoksantin, A vitamini prekürsörü olarak değerleri β -karoteninkinden daha düşüktür (27, 28).

A vitamini bitkilerde karotenoidler, hayvansal besinlerde ise retinol esterleri halinde bulunur. Isıya dayanıksızdır.

Retinada görme ile ilgili koni hücrelerinde bulunan ve görme pigmenti olarak bilinen rodopsin maddesi, opsin adlı bir proteinin retinal ile yaptığı bir kompleksten ibarettir. Retina üzerine ışık düşmesi rodopsinin opsin ve retinale ayrışmasına yol açar ve sonuçta koniler uyarılmış olur. Karanlıkta ise retinal opsin ile birleşir ve böylece rodopsin rejenere edilir. Normal kimselerde rodopsinin ayrışma ve rejenerasyon hızı yüksektir. A vitamini eksikliğinde gözde retinal ve rodopsin düzeyi düşer; ayrıca rodopsinin rejenerasyonu yavaşlar. Karanlıkta görmenin bozulması yani niktalopide, A vitamini eksikliğinde ilk ortaya çıkan belirtilerden birini oluşturur. Retinada görme ile ilgili diğer hücrelerin normal bir şekilde çalışması için de A vitamini gereklidir.

Epitelyum dokusunun normal durumda kalmasında A vitamininin önemli katkısı vardır. Bu hücreler üzerindeki koruyucu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir; hücre ve subsellüler partiküllerin membranlarının normal yapılarının korunması ile ilgili olabilir. A vitamini eksikliğine en duyarlı hücreler, gözyaşı bezleri ve korneanın epitelyum hücreleridir. Bu vitaminin eksikliğinde adı geçen hücreler kururlar ve keratinize olurlar. Sonuçta kseroftalmi ve daha ileri dönemde korneanın yumuşaması yani keratomalazi nedeniyle delinme olur. Kurumuş epitelyum hücreleri enfeksiyona elverişli durumda oldukları için keratit gelişir. Bu sayılan durumlar körlükle sonuçlanabilirler.

A vitamini eksikliğinde mukozalarda hiperkeratoz ve metaplazi gelişebilir. Bu durum mukozalarda enfeksiyon oluşmasına neden olabilir. Cildin epidermis tabakasında da keratinizasyon artar, ter bezleri atrofiye uğrar; cilt kurur ve kılların dibinde papüller belirir.

Bağ dokusunun temel maddesini oluşturan mukopolisakkaritlerin metabolizmasının normal bir şekilde sürdürülmesi için A vitamini gerekmektedir. Eksikliğinde kemik ve daha sonra yumuşak dokuların gelişimi durur. Bu arada santral sinir sistemini saran kemiklerin gelişimi durur; beyin ve omuriliğin gelişmesi pek etkilenmediği için gelişen bu yapılar baskı altında kalırlar.

A vitamini vitamerlerinin insanda antineoplastik etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Bu vitamerlerin epitelyum hücreleri yanında diğer hücrelerin de normal büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadıkları ve kimyasal etkenlere, radyasyona ve virüslere bağlı olarak oluşan deneysel kanser oluşmasını antioksidan etki ile önledikleri gösterilmiştir (3, 6).

Retinol, bağırsaklardan tamamıyla absorbe edilir. Karotenler ise üçte bir oranında emilirler. Besin içinde bulunan β -karotenin kısmen absorbe edilmesi ve vücutta kısmen retinole dönüşmesi nedeniyle, vitamin olarak biyolojik yararlanımı, kimyasal olarak karşılık gelen retinol miktarının ancak altıda biri kadardır. Diğer karotenlerde bu değer onikide bire düşmektedir.

Retinolün normal plazma konsantrasyonu desilitrede 30–70 mikrogramdır. Kanda retinol-bağlayan protein adlı özel bir proteine bağlı olarak taşınır, ayrıca plazma lipoproteinlerine de bağlanır ve karaciğerde önemli ölçüde depolanır. Retinol dokularda esterleşmiş şekilde bulunur ve kısmen retinoik aside oksitlenir. Vücuttan eliminasyonu yavaştır. Diyetle A vitamininden eksik beslenenlerde eksiklik belirtilerinin ortaya çıkması genellikle bir yıldan önce olmaz.

İlaç dozunda yüksek miktarda A vitamini alındığında akut ve kronik zehirlenme tablosu ortaya çıkabilir. Zehirlenme retinol şeklinde A vitamini alındığında olur; karotenlerle olmaz. Karotenlerin fazlası ciltte toplanır ve özellikle el ayalarında ve gözde olmak üzere sarı renk oluşturur. Besinler içerisindeki vitaminlerinin fazla miktarda alınması, çok özel durumlar hariç zehirlenme yapmamaktadır. Bebeklerde bir defada 75.000–300.000 ünite, erişkinlerde 2.000.000 ünite vitamin verilmesi birkaç saat içinde ortaya çıkan akut zehirlenme belirtilerine neden olabilir. Bebeklerde kafa içi basınç artar, fontaneler şişer. Hiperirritabilite, kusma ve iştahsızlık gelişir. Erişkinlerde bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk ve ciltte eritemler oluşur. Sonrasında eritemli bölgelerde deskuamasyon ortaya çıkar. Günlük dozun 2–3 katı retinolu devamlı olarak kullanan bebeklerde birkaç ayda, erişkinlerde ise birkaç yılda kronik hipervitaminsiz ve zehirlenme belirtileri ortaya çıkar. Bebeklerde kafa içi basınç artar ve fontaneler şişer. Kafa kemikleri arasındaki süturlar açılır, letarji görülür. Bu kronik zehirlenme belirtileri beyin tümörü izlenimi verebilir ve ‘‘pseudotümör cerebri’’ olarak adlandırılır. Uzun kemiklerde periost kalınlaşır ve şişer. Kemik ve eklem ağrıları sıktır. Eksfoliyatif dermatit, kaşıntı, saç dökülmesi, tırnak kırılması olabilmektedir. Bazen epifizler kapanır, böylece büyüme durur. Göz içine kanama, optik atrofi ve körlük meydana gelebilir.

Erişkinlerde kronik A vitamini zehirlenmesi; baş ağrısı, hiperirritabilite, halsizlik, depresyon ve şizofreni benzeri psikişik bozukluklar, saç dökülmesi, kemik ve eklem ağrıları, hepatosplenomegali, cilt ve mukozaların kuruması gibi belirtilerle kendini gösterir.

Kemiklerin periostu kalınlaşır, diğer kısımlarında ise dekalsifikasyon olur. A vitamini uzunca bir süre yüksek dozda kullanıldığında hepatotoksik etkinliği belirginleşir (3, 5, 6).

Vitamin A' nın vücuttan eliminasyonu yavaş olduğu için akut ve kronik zehirlenme belirtileri, vitamin kesildikten sonra çabuk ortadan kalkmaz. Çocuklarda büyümenin durması ve zekâ geriliği gibi kalıcı bozukluklar olduğu saptanmıştır. Gebe ratlarda yüksek dozda A vitamini verildiği zaman, doğan yavrularda deformiteler oluşmaktadır. Ancak insanlarda teratojenik etki yaptığına dair bir delil yoktur. Yinede gebelerde günde 6000 ünitenin üzerindeki miktarlarda A vitamini verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Retinolun sentetik türevlerine retinoidler adı verilmektedir. Retinoidlerin indikasyon alanlarına giren klinik durumların çoğunda maksimum etkinliklerini kural olarak 12 haftalık bir uygulamadan sonra gösterirler. Eğer bu süre içinde başarılı olunamamışsa tedavinin uzatılması daha fazla iyi sonuç vermemektedir. Retinoidlerin kesilmesi yavaşta olsa nükse neden olduğundan tedavi azaltılarak sonlandırılmalıdır. Teratojenik etkileri olduğundan, bunları kullanan kadınların mutlaka kontraseptif önlemleri alması ve buna ilaç kesildikten sonra bir süre daha devam etmesi gerekmektedir. Teratojenik etkileri embriyoda sefalik nöral krista hücrelerinin etkinliğini bozmalarına bağlıdır. Bunun sonucunda kraniofasial, kalp ve timus malformasyonları oluşur. Retinoidler epidermis hücrelerinde ve kıl diplerindeki kılı oluşturan hücrelerde mitozu ve hücre turnoverini artırır ve keratinizasyonu azaltır. Retinoidlerin kullanıldığı bölgelerde ultraviyole ışınlarının karsinojenik etkilerine duyarlılık artmaktadır. İzotretinoin, yağ bezlerinde sebun üretimini ve epidermiste keratinizasyonu inhibe eder. Etreinat oral olarak kullanılabilir ve epidermis hücrelerinde proliferasyonu artırır, keratinizasyonu inhibe eder. Yarı ömrü 120 günün üstündedir.

Retinoidlerin en sık görülen yan etkileri keilitis, saç ve kılların dökülmesidir. Mukozaların epitelinde kuruluk, cildin incelmesi, el ayası ve ayak tabanında deskuamasyon, burun kanaması, peteşi ve kusma seyrek olarak görülen yan etkileridir. Serum transaminaz, bilirubin ve trigliserid düzeylerinde orta derecede yükselme yapabilir.

RA' in akciğer büyümesi üzerine olan etkisi değişik çalışmalar ile araştırılmıştır. RA ve onun prekürsörü olan A vitamini akciğerin normal gelişimi için gereklidir (29).

RA, fetal akciğer büyümesini kontrol eden önemli faktörlerden biridir. Maternal A vitamini eksikliği fetal pulmoner gelişimi ve dallanmasını bozar. Ratlar Vitamin A' dan fakir beslendiklerinde anormal trakeal morfoloji ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu durumda pulmoner morfoloji bozulmaktadır. Ancak diyetlerine A vitamini yeniden eklenince olay düzelmektedir. RA uygulanan yeni doğan ratlarda alveollerin postnatal büyümesinin etkilendiği ve aynı zamanda amfizematöz akciğer patolojisinde RA ile geri dönüşüm olduğu ispatlanmıştır. RA

erken dönemde alveoler hipertrofi yaparak akciğer hacmini artırmaktadır. Geç dönemde ise büyüme alveoler hiperplazi ile sağlanmaktadır (30, 31).

RA akciğer dokusunun yanı sıra akciğerin bronkopulmoner yapılarının ve trakeanın gelişimine de etki etmektedir. RA tedavisi ile Tip 2 pnömonositlerin hücre kültürlerinde proliferasyonu indüklenmektedir. Bu ilgili hücrede oluşan mitojenik bir cevaptır. RA' in akciğer gelişimindeki rolü sadece antenatal dönemle sınırlı değildir. Postnatal dönemde de alveol gelişimini indüklediği bilinmektedir.

Bunlara dayanarak eksojen RA verilmesi postpnömonektomik normalde oluşabilen karşı akciğer büyümesini artırabilmektedir.

Postpnömonektomik kompensatuvar akciğer büyümesinde hepatosit büyüme faktörünün rolü Y Sakamaki ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (32). Hepatosit büyüme faktörü akciğer epitelyal hücrelerinde morfojenik ve mitojenik bir role sahiptir. Sol pnömonektomi sonrası alveoler ve hava yolu epitelyal hücrelerinde kompensatuvar DNA sentezi oluşur ve bu durum cerrahi sonrası 5. günde maksimuma ulaşır. Akciğer epitelyal hücrelerinde DNA sentezindeki değişikliklerden önce, hepatosit büyüme faktörü m-RNA' nın ve protein seviyelerinin kalan akciğerdeki artmış miktarları tespit edilmektedir. Bunlar karaciğer ve böbrekte de artmıştır. Bu değişiklikler postoperatif plazma hepatosit büyüme faktörü seviyelerindeki artışla birlikte. c-Met/ Hepatosit büyüme faktörü reseptör artışı öncelikli olarak alveoler tip-2 ve havayolu epitelyal hücrelerinde lokalizedir. Rekombinant hepatosit büyüme faktörü pnömonektomi yapılmış ratlarda kalan akciğer epitelyal hücrelerinde DNA sentezini stimüle eder. Böylece hepatosit büyüme faktörünün postpnömonektomik kompensatuvar akciğer rejenerasyonunda pulmotropik bir rolü olduğu ortaya çıkmaktadır (32).

RA, RA-sorumlu genlerde kodlanan büyüme faktörleri üzerinde direkt ya da indirekt yolla reseptörleri artırmak ve büyüme faktör ligandının upregülasyonu vasıtasıyla hücre proliferasyonunu stimüle eder. Neonatal ratlarda alveolizasyonu artırır ve amfizemli rat akciğerinde alveolizasyonu yeniden başlatır. RA ve D3 vitamini birlikte veya tek başlarına kültür fetal rat akciğeri ve postnatal rat akciğer fibroblastlarında tymidine miktarını önemli oranda artırır. Akciğer dokusundaki en fazla büyüme kombine tedavide görülür. Tymidine artışı yaş bağımlıdır. Egsojen RA, otokrin mekanizma ile fibroblast proliferasyonunu stimüle ederek alveolizasyona tesir eder (12).

Yeni doğan ratlarda akciğerin hiperoksiye maruz kalması alveoler gelişimi bozar. RA tedavisi ile akciğerdeki kollajen miktarı artar ve bu durum surveyi artırır. Ancak bu guruptaki

ratlarda alveol gelişimi düzelmez. RA hiperoksi uygulanan ratlarda elastin gen ekspresyonu üzerinde etkisi olmaksızın alveoler septal oluşumu artırmaktadır (10).

Bununla birlikte RA' nın kompensatuvar akciğer gelişimi üzerinde tek başına etkili olmadığı yönünde sonuçların alındığı yayınlar da mevcuttur. Bunlardan biri de X Yan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Toplam akciğerin, sağ pnömonektomi ile %55-58'inin alınması yetişkin köpeklerde kalan akciğerin büyümesini tetikler. Ancak sol pnömonektomi ile total akciğer hacminin %42-45'i alınabilir ve bu durum akciğer büyümesini tetiklemez. Sağ pnömonektomi sonrası RA verilmesi selektif olarak akciğer alveoler kapiller endotelial hücre hacmini artırır. Sonuçta RA takviyesi diğer primer sinyaller vasıtasıyla başlatılan mevcut sellüler büyüme aktivitesinin yokluğunda kompensatuvar akciğer büyümesini indüklememektedir şeklinde fikirlerini bildirmişlerdir (17).

KE Willet ve arkadaşları çalışmalarında RA' yı 20 mg / kg dozunda kullanmıştır. Doğum esnasında koyunların karaciğer retinol seviyeleri tedavi görenlerde 2-3 kat yüksek bulunmuştur. Bu durum RA tedavisinin retinol metabolizmasındaki önemli etkisini göstermektedir. Çalışma sonucunda dinamik komplians, duvar kalınlığı, gaz değişimi, alveoler hacim ve satüre fosfatidilkolin miktarı etkilenmemiştir. Böylece RA' nın fötal koyun akciğerinde fonksiyonel olgunlaşma veya yapısal olgunlaşmayı artırmadığı gözlenmiştir (16).

RA deneysel olarak amfizem yapılan hastalarda alveoler rejenerasyonu indükler. Dexametazone steroid yapıda bir moleküldür ve postnatal kullanımı ile alveoler harabiyet oluşabilir. Böylece alveoler yüzey alanında ciddi kayıp görülür. RA ile bu akciğerin mimarisi ve vücut ağırlığının her ünitesi için akciğer yüzey alanı normale kadar restore olur. Bronkopulmoner displazi ve amfizem gibi gaz değişim yüzey alanının azaldığı, tedavisi zor olan hastalarda RA tedavide kullanılabilir (18).

RA nonuniform alveoler septal büyüme yapar. Vasküler endotelial büyüme faktör ekspresyonunu, anjiogenezisi ve endotelial hücre göçünü baskılar. Hücresel farklılaşmayı ve onkogenezi artırır. Bazı çalışmalarda RA' nın endotelial hücrelerde direkt olarak veya diğer bir anjiogenik mediatörü modüle ederek yaptığı pozitif etki gösterilmeye çalışılmıştır (12). Epitelial ya da intertisyel büyüme olmaksızın selektif kapiller ve endotelial büyüme artışı septal mimariyi bozar, septal alan / volüm oranını düşürür ve gaz değişim alanlarında da artış yapmaz. Net etki normalde beklenen alveoler septal volüm dansitesindeki artıştan daha az bir fonksiyonel iyileşmedir. Bu gruptaki deneklerde bağımsız morfometrik ve fizyolojik metotlarla tespit edilen akciğer difüzyon kapasitesi ya artış sağlayamaz ya da gerçekten RA verilmesi esnasında azalma olur. Bu nonuniform septal büyümenin bir örneğidir. Bir ya da birkaç tip hücrenin selektif olarak manüplasyonu, bir alveol kadar küçük bir ünite içinde bile

normal yapı-fonksiyon ilişkisinin bozulmasına neden olur. Bu tip bir bozulma global fonksiyonel kompanzasyonla sonlanabilir ve farmakolojik ajanın klinik faydasını artırabilir. Muhtemelen RA tedavisinin durmasından sonra alveoler yeniden yapılanmanın tamamlanmasını takiben kapiller yüzey alanı bir miktar artabilir. Ancak pnömonektomi sonrası RA tedavisi ya epitelyum ya da intersisiyum üzerine az bir etkiye sahiptir. Epitelyal yüzey miktarı tedavinin bitmesi sonrası veya uzun bir gözlem sonrasında artmaya başlayacaktır. Hatta kapiller alan yeniden yapılanma ile daha fazla genişleyebilir.

Akciğerin gelişiminde çift septal kapiller profil tipiktir. Olgun akciğerde septum dışı doğru inceler ve sadece tek bir kapiller profil septumun herhangi bir kısmı boyunca aşıkâr olarak gözlenir. Normal yetişkin akciğerinde çift kapiller sık olarak gözlenmez (33, 34). Ancak bunlar plasebo ile karşılaştırıldıklarında RA tedavisi alanlarda iki kat daha fazla oranda görülürler. Böylece RA tedavisi daha fazla immatür morfolojik durumun eski haline dönmesinde alveoler mikrovaskülariteye neden olur. Bu beklenmeyen sonuç direkt olarak RA tedavisinin alveoler septal yapıyı bozmasını destekler. Çift kapillerlerin prevalansı yeni kapiller oluşumu ile birbirini tutmaktadır. Bu durum postnatal akciğer gelişiminde gözlenmektedir. Sonuçta pnömonektomi sonrası RA verilmesi alveoler endotelyal hücrelerin büyümesini primer olarak artırır ve kapiller morfolojiyi değiştirir. Bu süreçte doku sütunları mevcut kapillerlerin lümeninin içine doğru büyür. Ve özellikle bu kapillerleri ikiye böler. Bu durum RA' nın artırdığı endotelyal hücre hacmi ile ilgili olabilecek muhtemel bir mekanizmadır. Bu mekanizma RA tedavisi sonrası gaz değişim yüzey alanlarındaki uygun artışın kaybı ile oluşan olayla birbirini tutmaktadır. Bu durum sadece eğer matür tek kapiller morfoloji restore edildiğinde oluşmaktadır.

RA uygulanması interlober strüktürel farklılıkları artırmaktadır. Normal pulmoner kan akımı düşük bile olsa öncelikli olarak akciğerin dorsokaudal kısmına doğru dağılım gösterir (35). Bölgesel nonuniformluk, pnömonektomi sonrası aşırı artabilir. Bu durum büyük endotelyal gerginlik ile sonuçlanır veya kalan akciğerin kaudal kısmındaki azalma ile sonuçlanır. Böylece RA' ya bağlı olayların bir mekanizması gerginlik ile ilgili endotelyal hücre cevabının kuvvetlendirilmesi olabilir. Bu durumda üst ya da orta loblardan ziyade alt lobda kapiller endotelyal büyümenin daha fazla stimülasyonu ile sonuçlanır.

X Yan ve arkadaşları RA' yı 3 yetişkin köpeğe 3, 7 ve 90 gün boyunca vermişlerdir. Böylece oral RA uygulanmasının biyolojik aktivitesi ve dozun uygunluğu ispat edilmeye çalışılmıştır. RA tercihen alveoler septanın üst kısmında ve alveoler makrofajlarda lokalize olur ve bu durum RA' nın yeni septa oluşumunu stimüle ettiğini ya da daha muhtemel olarak yetişkin hayvanlarda mevcut septanın uzunluğunu stimüle edebileceğini desteklemektedir.

Çünkü bu RA' nın moleküler hareketleri için bir sistematik araştırma değildir ve birkaç denek niceleyici karşılaştırmaya müsaade etmez. Burada sürfaktan proteinlerin hepsinin gözden geçirilmesi ve RA reseptörlerinin kontrolü yapılmamıştır. Hatta sürfaktan protein-A' nın farklı bir artışı, RA ile tedavi edilen köpeklerde bütün akciğerin immün assay yöntemi ile ortaya çıkmaktadır. Bu durum RA tarafından sürfaktan protein-A salınımının erken indüksiyonunu desteklemektedir (14).

Süpfaktan proteinleri akciğerlerin büyümesi esnasında farklı modellerde salınırlar. Postnatal gelişme esnasında süpfaktan protein-A ve pro-süpfaktan protein-C protein seviyeleri hücre proliferasyonunun indeksleri ile ters ilişkilidir. Bununla birlikte sağ pnömonektomiden 3 hafta sonrasında yükselmiş hücre proliferasyonunda süpfaktan protein-A' nın da artmış olması direkt ilişkili olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. Halbuki pro-süpfaktan protein-C kontrol grubu ile kıyaslanırsa değişmemektedir. Süpfaktan protein-D yüksektir ancak pro-süpfaktan protein-B postnatal ya da post pnömonektomik akciğer büyümesi esnasında önemli oranda değişmez. Süpfaktan proteinlerinin salınımında proteini olduğu kadar süpfaktan protein-A ve süpfaktan protein-C mRNA seviyeleri ve artmış süpfaktan protein-B mRNA düzeylerini azaltmaktadır. Ama RA insan pulmoner adenokarsinom hücrelerinde süpfaktan protein-A mRNA üzerinde etkili değildir. RA fetal akciğerde süpfaktan protein-A, süpfaktan protein-B ve süpfaktan protein-C' nin salınımına engel olur ve invitro ortamda dexametazonun indüklediği süpfaktan protein-A ve süpfaktan protein-B mRNA artışını inhibe eder. Ek olarak retinyl palmitate' nin maternal olarak uygulanması fetal ratların akciğerinde süpfaktan protein-A seviyesini azaltır. Böyle çalışmalar süpfaktan protein metabolizmasında RA' nın baskılayıcı etkisini onaylamaktadır. Ama birçok çalışmada pozitif etkisinden söz eder. Sonuç olarak, fetal ratlarda vitamin A eksikliği mRNA' yı azaltır ve bu da süpfaktan proteinlerin miktarını azaltır. RA cevap elementi ratların süpfaktan protein-A genlerinde tespit edilmiştir ve RA-reseptör kompleksleri bu cevap elementi yoluyla süpfaktan protein-A geninde etki gösterebilir (14).

C Holmes ve arkadaşları farklı yaşlardaki ratlarda pnömonektomi sonrası normal akciğerin büyümesini araştırmışlardır (20). Akciğer büyümesi ratlarda 4–10 haftada alveoler çoğalma aracılığıyla oluşturulur. Akciğerde oluşan alveoler çoğalma 14 haftada durur ve bu son aşamada alveoler duvarlar uzamış olarak gözüktürler. Alveol yüzey boyutu ve alt lobun internal alveol boyutu arasındaki ilişki yaş ile değişir ve bu ilişki pnömonektomi ile değiştirilemez. 4 haftalık ratlarda alveoler yüzey internal alveolden küçüktür. 6–10 haftalıklarda aynıdır. 14 haftalıklarda daha büyüktür. 4 haftalık ratlar pnömonektomiye karşı akciğerin boyutlarında büyüme ve alveol miktarında artışla cevap verirler. Direkt olarak alveollerin hesaplanmasıyla 8–12 haftalık ratlarda pnömonektomi sonrası alveol miktarında

önemli bir artış gösterilememiştir. 8 haftalık ratlarda gaz değişimini sağlayan akciğer hacmindeki artış ile direkt ilgili olarak alveoler yüzey alanı artmıştır. Bu durumda alveoler çoğalmanın olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte 12 haftalık ratlarda alveoler yüzey alanı gaz değişimi yapılan akciğer hacmindeki artışla birlikte artmaktadır. Bu durum alveoler çoğalmadan ziyade alveoler genişlemeyi göstermektedir. Bu sonuçlarla kompensatuvar alveoler çoğalma pnömonektomiye uyum cevabının bir parçasıdır ve operasyon alveoler çoğalmanın normalde olduğu zamanda yapılmalıdır. Pnömonektomi alveoler çoğalma bittikten sonra uyum cevabı primer olarak hava alanlarının genişlemesi şeklinde olmaktadır. Akciğer hacmi, ağırlığı, yüzey alanı ve pnömonektomide protein cevapları 12 haftalık ratlarda 4 ve 8 haftalık ratlardan daha düşüktür (20).

Akciğerin parsiyel olarak rezeksiyonu kalan dokunun hızlı olarak kompensatuvar büyümesini başlatır. Akciğer ağırlığındaki doku protein, DNA ve RNA miktarındaki artışlar dokunun sellüler hipertrofiye ziyade hiperplazik büyümesini desteklemektedir. Hücre büyümesindeki genel hızlanma niceleyici morfometrik çalışmaların sonuçları tarafından daha fazla desteklenmektedir ki bu durum periferik akciğerin fonksiyonel karakteristiklerini ve sellüler içeriğini göstermektedir (36). Alveoler ve kapiller hacimleri ve kan gaz bariyerinin yüzey alanı ve inceliği kompensatuvar büyüme tamamlanınca bu durumu korumaktadır. Büyüme cevabının doğası ve oranı hormonal değişiklikte, özellikle adrenal steroidler ve büyüme hormonu için meselenin özünü oluşturmaktadır. Bu ajanların özel hareketleri hızlanmış kompensatuvar büyümenin başlangıcı ve durmasının primer kontrolü olabilir. Bu tip kontrol mekanizmalarının tarifi, hasarlı akciğerin cevabı ve akciğerin gelişimi ve bilinen normal büyümesinde kritik bir öneme sahiptir (37).

Retinoidler, retinol ve RA deriveleri içermektedir ve akciğer büyümesi ve homeostasisinde önemli rollere sahip moleküllerdir. Alveoler epitelde RA reseptörlerinin ve RA tutucu proteinlerin varlığı, alveoler epitelyum hücre cevabında RA' nın rolü için destek niteliğindedir. Alveoler epitelyumda Tip 2 hücrelerine ait kök hücrelerinin proliferasyonunda RA' nın etkileri incelenmiştir. RA ile tedavinin Tip 2 hücrelerde hücre sayısında artışla ve doz bağımlı olarak proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Travma sonrası akciğer gelişimi ve onarımı, genetik etkiler, hormonal uyarı ve hücreler arasındaki ilişki gibi kontrollü ilişkiler serisini gerektirmektedir. Bu etkileşimler hücre farklılaşması ve büyümesinde birçok faktörün etkileri altındadır (40). Akciğer gelişimine katılan bu moleküller arasında retinoidler de bulunmaktadır.

Akciğerlerin postnatal büyümesinde retinoidlerin katılımı, deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Yakın zamanlarda Massaro ve arkadaşları yeni doğan ratlarda

dexametazone tarafından sebep olunan düşük alveol sayısının RA verilmesi ile önlenebileceğini bulmuşlardır (21). Bu sonuç akciğer gelişiminde RA ve dexametazonun antagonist olarak çalıştığını desteklemektedir. İnfantlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda A vitamini verilmesi ile bronkopulmoner displazinin ciddiyetinde ve görülme sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak A vitamininden mahrum bırakılan ve trakeobronşial epitelde skuamoz metaplazi olan ve siliyer hücrelerde azalma gözlenen ve neticede ölen deneklerde gözlenen değişiklikler bronkopulmoner displazili çocukların akciğerleri ile benzerlikler göstermektedir. Bu bulgular retinoidlerin postnatal akciğer büyümesi ve başlıca akciğer bütünlüğünün travma sonrası tamir sürecinde rol aldığını göstermektedir. Yetişkin akciğerinde RA reseptörlerinin varlığı bu hipotez ile birbirini tutmaktadır (21).

RA' nın akciğer büyümesi ve tamiri üzerindeki etkileri halen kısmen anlaşılabilmiştir. Ancak, RA için pulmoner epitelyum büyük bir hedef olarak durmaktadır. Yeni doğan hayvanlarda glukokortikoidlerin uygulanmasının alveoler duvar kalınlığını artırdığı ve alveoler yüzey alanı ve Tip 2 hücrelerinin replikasyonunun bozulmasındaki azalma ile sonuçlandığını söylemektedir. Simültane glukokortikoid alan ratlarda RA tedavisi ile gözlenen durum, RA' nın alveoler epitelyal hücre proliferasyonunda önemli bir rol aldığını gösterir. Bu hipotez ile birbirini tutan durum, alveoler epitelyum hücrelerinde RA reseptörlerinin mevcudiyeti ve RA tedavisi sonrası Tip 2 hücre aktivitesinin değiştirilmesidir (41).

Dexametazone, glukokortikoid bir hormondur ve alveol oluşumunu inhibe eder. Retinoidler ve glukokortikoid hormonlar karşılıklı olarak antagonist etki gösterebilirler. Bu durum bizleri postnatal ratlarda RA uygulanmasının düşük alveoler sayıyı önleyebileceği ve düşük vücut-kitle-spesifik gaz değişim yüzey alanı dexametazone ile tedavi edilebilir hipotezini doğrulamaya itecektir. Alveoler duktuslardan alveollerin ayırımında seri akciğer kesitleri kullanır ve alveollerin boyut, şekil ve yayılım düzenini bozmayan doz miktarı bulunur. RA ile tedavi alveollerin düşük sayısını önler ve dexametazone ile tedavide düşük vücut-kitle-spesifik gaz değişim yüzey alanına sebep olur. Diğer yandan tedavi edilmeyen hastalarda, RA alveollerin sayısında %50 artışa sebep olur, ancak düşük gaz değişim yüzey alanında artış olmaz. Bu durum gereksiz yüzey alanının önlenmesinde regülatuar mekanizmanın aktivitesini göstermektedir. Sonuç olarak uygun gaz değişim alanı için RA ile tedavinin iyileştirici etkileri olduğu aşikârdır (21).

Postpnömonektomik kompensatuvar akciğer büyümesi sellüler hiperplazi ve hipertrofinin bir kombinasyonudur. Epidermal growth faktör reseptörlerinin upregülasyonu bu süreçte rol almaktadır (42). Erken dönemde hücresel proliferasyon indeksi artmaktadır ki bu

durum hücrel hiperplaziye örnektir. Ayrıca protein / DNA oranında geç artış oluşur ki bu da hücrel hipertrofiye işarettir. Erken proliferatif faz ise epidermal growth faktör reseptör upregülasyonu ile birlikte (31, 43, 44).

Akciğerin korunması, olgunlaşması ve gelişiminde A vitamininin rolü konusunda birkaç delil vardır. Pulmoner alveollerin epitelyal hücrelerinin çoğalmasında RA' nın etkileri bunlardan biridir. RA tedavisi Tip 2 hücre replikasyonunu stimüle etmektedir. Bu etki immün büyüme faktör (IGF) sisteminin; immün büyüme faktör bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2), IGF-2 ve Tip 2 IGF reseptörleri olarak adlandırılan üç komponentinin salınımindaki azalma ile ilişkilidir. Bu moleküller Tip 2 hücrelerin büyümelerinin durdurulmasında oluşan mekanizmada rol alırlar. RA aynı zamanda, tümör büyüme faktörü-3 (TGF-3) tarafından indüklenen proliferasyonun azaltılmasına engel olmaktadır.

RA' nın hücre proliferasyonundaki etkileri, etkilediği hücelere bağlı olarak değişmektedir. Büyümenin inhibisyonunda RA' nın yeteneği birçok kanser hücrelerinde gösterilmiştir ve proliferasyonun direkt ya da indirekt olarak bloklanmasında rol alan birkaç genin transkripsiyonel kontrolüne karıştığı bilinmektedir. Nontransforme hücelerde retinoidle indüklenen büyüme inhibisyonu gösterilebilmektedir. İnsan kolon adenokarsinom hücre sıraları kullanarak bu hücelerin bazılarının DNA miktarını artırmak suretiyle RA' ya cevap verdiği gösterilmiştir. RA tedavisi sonrası artmış proliferasyon ise hepatositlerde gösterilmiştir. Bu veriler son zamanlarda 9-cis-RA tarafından ratların böbrekleri ve pankreaslarında DNA sentezinin indüksiyonunun gösterilmesiyle raporlanmıştır (26). Bir *in vivo* modelde A vitamininin bronşiollerin epitelyal hücelerinin indeksinde ve ratların alveol hücelerinin miktarında artış yapabileceği ispatlanmıştır (24). En fazla göze çarpan etki alveoler seviyede gözlenmektedir. Tip 2 hücelerin yenilenmesindeki RA' nın etkilerinin araştırılmasında kullanılan bir metotta, serum olmaksızın yapılan Tip 2 hücre kültüründe alveoler indekste azalma ve hücre proliferasyonunda durma tespit edilmiştir. 96 saatlik serumsuz bir kültür ortamına serum ilave edildiğinde hüceler bu restimülasyonun ilk 24 saatinde proliferasyona yeniden başlarlar. Sonuç olarak, mevcut veriler göstermektedir ki serumdan mahrum bırakılmış Tip 2 hücelerinin RA ile müdahale edilmesi sonrasında işaretlenmiş nükleusların yüksek yüzdesi aynı sayıda korunmaktadır. Bu etki hücre sayısındaki önemli miktarda artışla da birlikte. Bu mekanizmanın anlaşılması ile Tip 2 hücre proliferasyonunun izahı birlikte değerlendirilmelidir. Geri dönüşlü olarak hücrel büyümenin duraklatılmasının modellerinden bazıları; serumdan mahrum etme, oksidan madde ile müdahale ve glukokortikoidlerin ortama verilmesi yöntemlerini içermektedir. Böyle durumlarda S fazına girişte oluşan duraklamanın, IGF sisteminin başlıca IGFBP-2, IGF-2 ve

Tip 2 IGF reseptör komponentlerinin indüksiyonu ile birlikte olduğu ortaya çıkmaktadır. Daha fazla hücrelerin yeniden proliferasyonuna izin verildiği zaman bu komponentlerin salınımindaki azalma daima gözlenmektedir. RA ile tedavi edilen hücrelerde bu komponentlerin salınımindaki azalma dikkati çekmektedir. IGFBP-2, IGF-2 ve Tip 2 IGF reseptörleri, Tip 2 hücrelerin proliferasyonları üzerinde negatif kontrol etkisine sahiptirler (26).

Akciğer alveoler epitelyal hücrelerinde, RA' nın etkisi sadece IGFBP-2'de gösterilmiştir. IGFBP-2'nin IGFBP'lerin içinde bu hücrelerde en fazla üretileni olduğu bilinmektedir. Diğer IGFBP'lerin varlığı sadece değişik deneysel durumlar test edildiğinde tespit edilebilir. Ek olarak IGFBP-2, RA ile tedavi edilen Tip 2 hücrelerde gözlenmektedir. Bununla beraber, IGF-2'de RA' nın stimülatör etkilerine zıt olarak RA tedavisi IGF-2 mRNA'da azalma ile sonuçlanmıştır. Bu bilgiler Tip 2 hücre proliferasyonunun inhibisyonunda IGF-2'nin rolünü desteklemektedir.

RA' nın hücre proliferasyonunu ayarlaması muhtemelen birkaç farklı yolu içermektedir. TGF- β 1 yolu ile ilgili muhtemel bir bağlantı vardır. TGF- β 1, epitelyal hücrelerde güçlü bir büyüme inhibitörüdür. Bu faktör güçlü bir şekilde, büyümesi durdurulmuş Tip 2 hücrelerde indüksiyon yapar. Bu indüksiyon, sinyal üretimi için elzem olarak bilinen TGF- β 1 reseptörlerinin iki tipinin artmış salınımı ile birliktedir. Bu reseptörün iki adet alt tipi vardır. Tip 1 ve 2. Bundan başka büyümenin durdurulmasında TGF- β 1 antikörlerinin eklenmesi kinaz komplekslerinin inaktivasyonunun parsiyel olarak düzeltilmesinde rol alabilir. RA başlıca mRNA'nın stabilizasyonu, translasyonu veya protein aktivasyonunda yapılan değişiklikler yoluyla TGF- β 1 ve TGF- β 1 reseptör salınımını ayarlamaktadır (45). Bu gözlemlerin temelinde RA' nın Tip 2 hücrelerin proliferasyonundaki stimülatör etkisinin TGF- β 1 sinyal hadiseleri ile bağlantılı olabileceği muhtemeldir. Bu ihtimalin test edilmesinde, TGF- β 1 ve RA' nın serumla beraber bulunduğu kültür ortamında Tip 2 hücreler ekilmiştir. Sonuçta TGF- β 1'e RA ilavesi hücre sayısında oluşan azalmayı bir miktar önlemektedir. Ortamda sadece TGF- β 1 olursa bu azalma daha fazla olacaktır. Sonuçta RA, TGF- β 1 yoluna interfere olabilir ve Tip 2 hücrelerin proliferasyonunda TGF- β 1'nin inhibitör etkilerini kısmen geri çevirebilir. Günümüzdeki çalışmalar Tip 2 hücrelerinde RA tarafından indüklenen proliferasyonun stimülasyonu üzerine yapılmaktadır ve bu hücre siklusunun içerdiği moleküler hedefleri araştırmaktadır. RA tedavisi büyüme faktörlerinin üretimi ile birlikte olabilir ve bu durum IGF-1'i içermemektedir. RA' nın indüklediği proliferasyon TGF- β 1 ve IGFBP'lere ihtiyaç duymaktadır. Tip 2 hücreleri de içeren birkaç hücre sistemi TGF- β 1 ve IGFBP'ler arasında bir bağlantı oluşturur. TGF- β 1 ile indüklenen

büyümenin durdurulmasında, IGFBP-2 ve 3'ün induksiyonu gözlenmektedir. RA tedavisi TGF- β 1'nin salınım ve aktivasyonunun düzelmesini sağlayabilmektedir. Bu durum muhtemelen IGFBP'lerin fonksiyonu, ekstrasellüler çevrede IGF bağlama konusunda sınırlayıcı değildir ve IGFBP'ler hücrelerin dışında kalanların yerine nükleusa doğru gidebilmektedir (45). Bu çalışmada Tip 2 hücreler alveol epitelyum stem hücrelerinin proliferatif cevabında RA'nın etkisi üzerine odaklanılmıştır. Burada serumdan yoksun bırakılan Tip 2 hücrelerinde RA tedavisinin hücre sayısında artış ile hücre proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizmayı anlamakta, IGF'nin birkaç komponentinin salınımında RA'nın etkilerinin başlıca Tip 2 IGF reseptör ve IGF-2, IGFBP-2 ve Tip 2 hücrelerin büyümesinin durdurulması ile birlikte olabileceğini araştırmak gerekmektedir. RA tedavisi üzerine bu komponentlerin salınımında önemli bir azalma olmaktadır. Daha fazlası, RA tedavisi ile Tip 2 hücrelerde proliferatif cevap üzerine yapılan çalışmalar TGF yolu ile bir bağ olduğunu kuvvetle destekler (22).

Ratlarda RA ile postnatal invivo tedavi alveoler profil sayısında artışa yol açar. Egsojen RA neonatal dönemde glukokortikoid verilerek septasyonun inhibe edildiği ve genetik olarak septasyon gelişim kusuru olan ratlara verilince alveoler septal oluşumu artırır. Ancak alveoler yüzey alanında artış yapmamaktadır. Elastaz ile amfizem oluşturulan ratlarda, RA verilmesi alveol volümündeki patolojik artışı hafifletir ve alveol sayısı ve yüzey alanını azaltır. RA aynı zamanda epitelyal tamiri artırır ve neonatal ratlarda hiperoksi ile oluşan akciğer injürisini düzeltir ve surveyi artırır. Bu etkisi akciğer dokusundaki kollajen miktarında oluşan artış ile oluşmaktadır. Ancak ek septal oluşuma sebep olmaz. Böylece RA'nın dexametazone verilmesi sonrası septal büyümeyi hızlandırdığı, hiperoksi sonrasında ise etki etmediği gözlenmektedir.

RA verilmesi sonrası dokularda oluşan sinyal yolları değişkendir. Retinoid tutucu proteinler ve RA reseptörleri alveoler oluşum periyodunda alveoler septa ile farklı kontrol mekanizmalarına sahiptir. Yeni doğan ratlarda RA reseptör agonistleri ile yapılan tedavilerde septasyonun düzeldiği bilinmektedir.

HS Sekhon ve arkadaşları pnömonektomi yapılan ratları hipoksi ve hiperoksiye maruz bırakmışlardır. Kronik hipoksi uygulanan ratlarda postpnömonektomik kompensatuvar akciğer büyümesi artmaktadır. Ancak hiperoksi kompensatuvar akciğer büyümesini inhibe etmektedir. Oksijendeki bu değişikliklere üst lobların cevabı alt loblardan daha fazladır (33).

Embriyoda akciğer büyümesinin moleküler sinyal yolu olgunlaşma süreci içerisinde değişmektedir (46, 47). Prematürite durumundaki eksik ve yetersiz septasyonun düzeltilmesinde RA reseptörlerinin sinyal yolağının baskılanması olumlu rol

oynayabilmektedir. Diğer yandan ratlardaki RA reseptör gama delesyonları azalmış akciğer elastin içeriği ve düzelmiş alveoler formasyon ile karşımıza çıkabilir. RA reseptörlerinin izofomları arasındaki bu fark, alveoler oluşumda zıt etkiler gösterebileceklerinin ispatıdır. İn vivo ortamda akciğerin farklı bölümlerinde RA' nın farklı moleküler ve sellüler etkileri ve invivo ortamda büyümenin durdurulduğu farklı modellerdeki etkileri; RA' nın yetişkin denek hayvanlarındaki uygulamalarında bölgesel akciğer fonksiyonunu artırabileceğini göstermektedir. Ratlarda elastaz ile indüklenen amfizemde, RA ile tedavi yapılıncaya alveoler septasyon indeksi artar, ancak kalan akciğer fonksiyonlarında düzelme olmaz (23).

RA' nın yetişkin hayvan deneklerde pnömonektomi sonrası kompensatuvar akciğer büyümesi esnasında akciğer fonksiyonlarını artırmadaki rolü araştırılmıştır. Yetişkin 4 adet erkek köpek sağ pnömonektomi yapılması sonrasında ertesi gün başlanan 2 mg / kg / gün oral olarak haftada 4 gün RA ile tedavi edilmiştir. Verilen bu 3 günlük aralar ilacın metabolizmasının indüksiyonunu yavaşlatmak içindir. Sağ pnömonektomi ile akciğer hacminin %55-58'i çıkarılmıştır. Kontrol grubunda ise aynı koloniden 4 adet erkek köpeğe yine sağ pnömonektomi yapılmış ve plasebo uygulanmıştır. 3 aylık bir dönemin sonunda transpulmoner basınç-akciğer hacim ilişkisi, karbon monoksit ve nitrik oksit için difüzyon kapasiteleri, kardiyak output ve septal hacim genel anestezi altına ölçülmüştür. Akciğer hava ve doku volümleri yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi yardımı ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ve RA ile tedavi edilen grup karşılaştırıldığında transpulmoner basınç-akciğer hacim ilişkileri benzerdir. Karbon monoksit ve nitrik oksit için difüzyon kapasiteleri ise RA ile tedavi edilen grupta düşük akciğer hacminde önemli oranda düzelmiş ve artmıştır. Ancak yüksek akciğer hacimlerinde benzerdir. Septal hacim ise RA grubunda önemli derecede düşüktür. Akciğer hava ve doku hacimleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Sonuçlar, ventile edilen havanın nonhomojen dağılımını, alveoler geometrinin bozulmasını ve RA ile indüklenen küçük hava yolu fonksiyonundaki değişiklikleri desteklemektedir. RA kalan akciğer dokusunun alveoler hücresel büyümesindeki artışın histolojik delillerine rağmen sağ pnömonektomi sonrası ilk aylarda akciğer fonksiyonlarını tam olarak düzeltemez (17).

Oral yoldan verilen RA hızlıca emilmektedir. Ancak ratlarda oral yoldan verilen ilaçlarda doz problemi yaşanmakta ve bunu önlemek için intraperitoneal yol tercih edilmektedir. Ratlarda intraperitoneal olarak 0.5 mg / kg / gün dozunda verilirken, köpeklerde 2 mg / kg / gün dozu tercih edilmektedir. Bazı pilot klinik çalışmalarda RA amfizemli hastalarda kullanılmıştır. Burada insanlarda tercih edilen doz oral olarak verilen 1 mg / kg / gün' dür. Toksisite 5–10 mg / kg / gün ve üstü dozlarda tespit edilmektedir (48, 49, 50).

Vitamin A eksikliğinde prematüre infantlarda oluşan bronkopulmoner displazi insidansı artmaktadır ve RA deneysel olarak dexametazone verilen deneklerde alveolizasyonu düzeltmektedir. Böylece RA bronkopulmoner displazideki hiperoksi ile oluşan bozulmuş septasyonu önlemekte faydalı olabilir (51).

Bronkopulmoner displazi; prematüre infantlarda dexametazone kullanımı ile oluşmaktadır (52, 53, 54). Hava değişiminin olduğu alanların boyutunda oksijenle indüklenen değişiklikler üzerinde RA ve dexametazonun etkilerinin tespit edilmesi için gaz değişimine katılan akciğer dokusunun hacim yoğunluğunun bilinmesi gerekmektedir. Doku örneklerindeki kollajenin belirlenmesinde Masson's trichrome boyası kullanılır. Tip 1 ve tip 3 kollajenin immünohistokimyasal analizi yapılabilmektedir. Doku kesitlerindeki antijen-antikor kompleksleri avidin-biotin-alkalen fosfataz kullanılarak gösterilmektedir. Yüksek dozda oksijene maruz kalanlarda surveyde azalma gözlenir. RA ve dexametazone birlikte kullanıldığında survey olumlu düzeyde düzelmektedir (55, 56).

RA tek başına havayollarının hacim yoğunluğunda etkili olamaz. Ancak hava yollarının duvar kalınlığında %34'lük bir artış sağlayabilir. RA verilmesi hiperoksiye maruz kalan akciğerlerdeki morfolojiyi değiştirmemektedir. Ancak RA tedavisi ile akciğer kollajen dokusunda gözle görülür değişiklikler olmaktadır. RA kollajenin boyanma miktarını da artırmaktadır. Havayollarının duvarlarında peribronşial ve perivasküler konnektif dokudaki tip 1 kollajen miktarı artar, tip 3 kollajen miktarı ise sabit kalır.

Gelişmekte olan akciğer dokusunda yüksek miktardaki oksijen ve dexametazonun alveol oluşumunu inhibe ettiği ve akciğer yüzey alanını azalttığı bilinmektedir. Yapısal olarak immatür akciğerlerle doğan prematüre infantlarda, yaşamın ilk günlerinde çoğunlukla yüksek oksijen konsantrasyonu ya da dexametazone kullanımı sıklığıdır. Bunların potansiyel olarak akciğerin normal gelişimini olumsuz etkileyebileceğinin bilinmesi RA'nın önemini ortaya çıkarmaktadır.

RA'nın akciğerler üzerindeki etkisi fetal gelişim ile sınırlı değildir. Postnatal dönemde RA verilmesi alveol sayısını artırır ve dexametazone ile indüklenen postnatal alveolizasyon inhibisyonunu düzeltir (52, 53, 54).

Yetişkin ratlarda pnömonektomi hücresel proliferasyon tarafından oluşan kompansatuvar akciğer büyümesi ile sonuçlanmaktadır. Bu cevapta baskın olan moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir (57). Pnömonektominin erken dönemlerinde transkripsiyon faktörlerinin fazla salınımı büyüme sürecini yürütmektedir. Bu artmış transkripsiyon faktörlerinin tespiti için dokulardan cDNA salınımı kullanılabilir. Altı adet transkripsiyon faktörü (Egr-1, Nurr77, tristetraprolin, I kapa B-alpha, GKLf, LRG-21)

iki misli ya da daha fazla miktarda artmaktadır. Bunlardan pnömonektomi sonrası en fazla artış Egr-1' de olmaktadır. Postpnömonektomik akciğer büyümesi hücresel proliferasyon ile birlikte ve Egr-1, Nurr77, tristetraprolin, LRG-21 gibi genler stres cevabı, vasküler biyoloji, embriyoloji ve hücresel gelişmede rol alabilirler. Sonuçta bu veriler postpnömonektomik kompensatuvar cevaba yol açan hadiseler kaskatında erken fonksiyon gören transkripsiyon faktörlerinin varlığını desteklemektedir (38).

Postpnömonektomik akciğer büyümesi esnasında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın tutulması ve üretimindeki, değişiklikler tespit edilebilmektedir. BA Dubaybo ve arkadaşları ratlara sol akciğer rezeksiyonu yaptıktan sonra 3, 7, 14. günlerde 3H - Thymidine verilmesinden üç saat sonra sakrifiye etmişlerdir (39). Ratların serumları ayrıştırılmış ve çıkarılan sağ akciğer dokuları bununla lavaj edilmiş ve sonrasında süzölmüşlerdir. Akciğer hacimleri ölçülmüştür. Çıkarılan akciğer dokusu homojenize edilmiş ve akciğer ağırlığı, protein içeriği, DNA içeriği, farklı lobların DNA sentez ve thyrosine kinase aktivitesi ölçülmüştür. TNF- α 'nın serum, lavaj sıvısı ve perfüze içindeki miktarı Elisa yöntemi ile bulunmuştur. Akciğer homojenizatlarındaki membran ekstraktlarında TNF- α 'nın tutulumu immunoblot yöntemi ile ölçülmüştür. Sağ akciğer orta lobunun boyut olarak diğer loblardan daha fazla büyüdüğü gösterilmiştir. Bundan başka loblar arasındaki büyüme farkını gösterebilecek herhangi bir büyüme parametresi bulunamamıştır. Serum TNF- α seviyesi kontrol grubunda tespit edilebilir düzeydedir. Ancak pnömonektomi sonrası önemli miktarda artmaktadır. Lavaj mayisinde önemli oranda yüksektir ve deney boyunca giderek artmıştır. TNF- α miktarı perfüzatta ise artış göstermemiştir. Sonuçta pnömonektomi sonrası akciğer büyümesinin değişik loblar arasında uniform olduğu ve humoral faktörler tarafından düzenlendiği ortaya çıkarılmıştır. TNF- α sellüler proliferasyonu ve matriks sentezini uyaran bir sitokindir ve bu olaylar esnasında akciğerde üretilmekte ve postpnömonektomik akciğer büyümesinde rol almaktadır (39).

Lobektomi sonrası akciğer büyümesi iki haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır. Burada hücresel proliferasyon indeksi artmaktadır. İmmatür deneklere transplante edilen akciğer loblarında ise anlamlı bir büyüme cevabı ancak üç ay civarında oluşmaktadır. Respiratuvar bölümlerin hacimlerindeki artış transplante edilmiş lobda üçüncü ayda oluşmakta, ancak postlobektomik akciğerde oluşmamaktadır. Epidermal growth faktör reseptörlerindeki artış her iki grupta da oluşmaktadır. Sonuçta postlobektomik akciğer büyümesi, posttransplantasyon akciğer büyümesinden daha farklı bir mekanizma ile kontrol edilmekte ve daha hızlı şekilde oluşmaktadır.

Pnöminektomi kalan akciğer dokusunda hızlı bir büyüme ile sonuçlanır ve aynı zamanda endotelial nitrik oksit sentezini uyardığı bilinen akım stresinde artmaya yol açar. Nitrik oksit, vasküler endotelial growth faktör tarafından indüklenen anjiogenezisin esansiyel bir mediatörüdür ve kompensatuvar akciğer büyümesi esnasında oluşması zorunludur. Kompensatuvar akciğer büyümesi endotelial nitrik oksit sentaz eksikliği olan ratlarda önemli oranda bozulmuştur ve akciğer ağırlık indeksi, akciğer volüm indeksi, respiratuvar bölgelerin volümü azalmıştır. Bu ratlarda pnöminektomi ile indüklenen alveoler yüzey dansitesindeki artış ve hücre proliferasyonundaki artış oluşmamaktadır. Bu durum endotelial nitrik oksit sentaz enziminin alveoler hiperplazide rol aldığını kanıtlamaktadır. Nitrik oksit sentaz inhibitörü olan N(G)-nitro-L-arginine methyl ester verilmesi de ratlarda kompensatuvar akciğer büyümesini engellemektedir (37).

CA Watkins ve arkadaşları çalışmalarında 4 haftalık ratlarda deney yapmışlardır. Bu dönem ratların oldukça hızlı büyüdüğü bir dönemdir. Akciğer ağırlığı kontrol grubu ve RA grubunda eşit miktarda artmıştır. RNA, DNA fosfat, kollajen ve nonkollajen proteinlerin miktarı ise artmamaktadır. Oluşan büyüme erişkin ratlarda oluşan büyüme ile benzer olarak bulunmuştur (13).

CC Hsia ve arkadaşları köpeklerde sağ pnöminektomi sonrası sol akciğerin hacminin %72 arttığını belirtmektedirler. Alveolün yüzey alanı ve kapiller miktarı önemli oranda artmıştır (%52 ve %34). Aynı zamanda oksijenin difüzyon kapasitesinde önemli oranda artış saptanmıştır. Bu çalışmada kompensatuvar akciğer büyümesi akciğerlerin %50' sinden fazlası çıkarıldıktan sonra oluşmuştur (8).

DE Rannels ve arkadaşları yaptıkları çalışmada deneklerde Akciğer ağırlığı / Vücut ağırlığı oranının sabit kalması gerektiğini belirtmişlerdir. Deney sonunda kalan akciğerin protein miktarı ve RNA oranı artar. Akciğerdeki erken dönemde oluşan kompensatuvar büyümede artmış hücre boyutunun yeri önemlidir. Ama oluşan cevabın en büyük kısmını sellüler hiperplazi oluşturur (15).

Postpnöminektomik dönemde endotelial hücreler, epitelyum hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi septal hücrelerde ciddi proliferasyon oluşmaktadır. Pnöminektomi sonrası karşı akciğerde hacim, ağırlık, kollajen içeriği, protein ve hücre miktarı artar. Hacim ve ağırlık cevabı hızlıdır ve özellikle gençlerde tama yakındır. DNA polimeraz aktivitesi ve DNA miktarı artar. R Voswinckel çalışmasında yetişkin ratlarda pnöminektominin 21. gününde pulmoner fonksiyonların normale döndüğünü belirtmiştir (9).

X Yan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA' nın yetişkin hayvanlarda kompensatuvar akciğer büyümesini artırması konusunu araştırılmıştır. Yetişkin dişi köpeklere

sağ pnömonektomi sonrası ilk günde 2 mg / kg dozunda RA haftada dört gün verilmek üzere başlanmıştır. Kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir. 4 ay sonra kalan akciğer dokusu çıkarılmış ve detaylı morfometrik analizlere tabi tutulmuştur. Plasebo ile RA tedavisi karşılaştırılınca, RA grubunda akciğer hacmi hafif derecede düşük bulunmuştur. Akciğerdeki septumların hacim dansitesi %37 oranında yükselmiştir. Çünkü kapiller doku hacmi %50, septal doku hacmi %25 yükselmiştir. Ortalama septal kalınlıkta %27 oranında artmıştır. Endotelial hücrelerin mutlak hacimleri ve kapiller kan %31–37 oranında artış göstermiştir. Ancak epitelyal ve intersisiyel hacimler gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Mutlak alveoler-kapiller yüzey alanı gruplar arasında fark göstermemektedir ve alveoler septal yüzey alanı / hacim oranı RA grubunda %20 oranında düşüktür. RA tedavisi morfometrik indekslerde interlober farklılıkları çok artırmaktadır. Böylece erken postpnömonektomik adaptasyon döneminde RA verilmesi alveoler kapiller miktarını ve endotelial hücre hacimlerini artırır ve yeni kapiller oluşumuna neden olur. Ancak birlikte olan septal distorsiyon akciğer difüzyon kapasitesinde ya da gaz değişim yüzeyindeki artışın önüne geçebilir (17).

RA yapısal akciğer büyümesini belirli yönlerden kolaylaştırabilir ve küçük hayvan modellerinde invitro ortamda akciğer onarımını kolaylaştırmaktadır. Kültürde RA tip 2 pnömonsit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle eder ve sürfaktan fosfatidilkolin biosentezini artırır. RA embriyonik dallanma morfogenezisini ve multipl genlerin salınımını kontrol eder. Ayrıca büyüme faktör reseptörleri ve hormonlarını da kontrol etmektedir. RA tip 2 pnömonsitlerde epidermal growth faktörün etkilerini artırmakta ve müsin gen ekspresyonunu da kontrol etmektedir.

RA postpnömonektomik kalan akciğer dokusunda mekanik gerginliği artırır ve yeni alveoler dokunun progresif kompensatuvar büyümesini indükler. RA selektif olarak endotelial hücreleri ve kapiller büyümeyi artırır. Diğer alveoler hücre tiplerinin büyümesini ise etkilemez. Bu septal nonuniform büyüme gaz değişim yüzey alanlarını ve akciğer difüzyon kapasitesini de önemli oranda artırmaz (58). Alveoler yüzey alanı / septal volüm oranı önemli oranda düşüktür ve bu durum alveoler yüzey kompleksliğinin kaybını ya da alveoler geometrinin bozulduğunu göstermektedir. RA septal kapiller morfolojiyi de değiştirmektedir. RA ile oluşan yapısal değişiklikler alt loblarda üst loblara nazaran çok daha fazladır. Bir tek septal hücre tipinin manipulasyonu bütün alveoler yapı ve fonksiyonun iyileşmesini sağlayamaz. Çünkü artmış hücre proliferasyonu şeklindeki uygun mikroskobik cevap, hücresel distorsiyon gibi uygun olmayan makroskopik sonuçlara yol açabilmektedir. Bu durum ise tedavinin tüm faydalarını sınırlayacaktır (59, 60).

RA verilmesinin optimal dozu ve süresi bilinmemektedir. Önemli olan toksisite oluşturmadan istenilen fizyolojik, hücrel ve morfolojik cevabın elde edilmesidir. Süre olarak postpnömonektomik hücrel proliferasyon ve büyüme periyodunu kaplayan uygun bir tedavi dönemi tercih edilmelidir. Uzun dönem veya yüksek dozda RA kullanılması yüksek risk / fayda oranına sahiptir ve genelde RA toksisite insidansı fazladır.

Kompansatuvar cevabın yoğunluğu direk olarak rezeke edilen akciğerin miktarı ile ilgilidir. Pnömonektomi ile %50–55 civarında bir akciğer dokusu çıkarılır ve böylece yeni alveoler dokunun rejeneratif büyümesi tetiklenir. Bu durum kısmen hücre hacimlerini, yüzey alanlarını ve gaz değişim kapasitesini normale karşı restore etmektedir.

Kompansatuvar alveoler büyüme için majör sinyal kalan akciğer dokusunda oluşan mekanik gerilimdir. Kritik eşik aşıldığı zaman, hücrel büyümenin oluşmasında biyomekanik ve moleküler hadiseler zinciri başlatılır. Sağ pnömonektomi sonrası kompansatuvar alveoler büyüme birkaç ayda iki ayrı faz döneminde oluşmaktadır. İlk fazda hücrel proliferasyon ve hipertrofi epitelyum ve endotelyum hacimlerini benzer olarak 2–5 kat oranında artırır. Ancak intersisiyumdaki artış bunlarla uyumlu değildir ve 3.5–4 kat civarındadır. Bu durum daha uzun bir doku-plazma bariyerine neden olur ve difüzyona yüksek direnç gösterir. Bu dönemde gaz değişim yüzey alanı, akciğer difüzyon kapasitesi ve aerobik kapasite az miktarda düzeltilir. Sonrasında septal remodeling oluşmaktadır. Bunda ise başlıca intersisiyum incelik ve küçülür. Bu durum difüzyon alanında azalmaya yol açar. Aynı zamanda gaz değişimi için büyük bir yüzey alanı oluşturmakta epitelyal ve endotelyal hücre hacimlerinin artırılmasına izin verir. Böylece alveoler hücre büyümesi bütün septal mimari normalleşinceye kadar devam eder. Ancak bu sürede fonksiyonel düzelme ve iyileşme zamana yayılmaktadır. Uniform büyüme normal septal yüzey / hacim oranını muhafaza eder ve kalan akciğerin gaz değişim etkinliğini en uygun hale getirir. Pnömonektomi sonrası hücrel proliferasyon ve hipertrofinin en fazla etkin olduğu dönemde RA verilmesi septal endotelyal hücre ve kapillerlerin büyümesini diğer septal hücre tiplerini büyümesini artırmadan seçici olarak artırmaktadır. Bu nonuniform alveoler septal büyüme alveoler mimaride bozulma ile sonuçlanır ve tedavi periyodunda akciğer difüzyon kapasitesi veya alveoler yüzey alanındaki artışı önler. Sonuçta RA tedavisi ile alveoler komponentler arasındaki mekanik ilişkiler, RA'nın moleküler ve sellüler seviyedeki etkilerine dayanarak önceden tahmin edilemez. Ancak bu durum, hücrel büyümeden bağımsız olarak oluşan sınırlı fizyolojik düzelmenin sonuçlarını derinden etkilemektedir (14).

Eksojen olarak RA verilmesi önemli oranda artmış septum hacim yoğunluğu, artmış septal kalınlık, alveoler kapiller kan hacmi ve endotelyal hücre hacmine neden olur. Ancak

alveoler kapiller yüzey alanı ve oksijen difüzyon kapasitesi önemli değişiklik göstermez. Endotelial hücre büyümesinde selektif RA stimülasyonu biraz fazlalaşmış immatür kapiller morfoloji ile birlikte ve septumun yüzey / hacim oranı düşüktür. Yüzey dokunun kompleks yapısının kaybı ve alveoler geometrideki değişiklikler ana tabloyu oluşturmaktadır. Böylece RA tedavisi alveoler mimaride değişikliğe neden olur ve fizyolojik faydasının hücrel büyümenin artırılması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Postpnömonektomik kompanzasyon iki faz halinde ilerlemektedir. Aktif hücrel büyümenin başlangıç fazında septal kalınlaşma ve havayolundaki uzama ve sınırlı fonksiyonel uyum birlikte. Geç fazda ise, septal remodeling normal alveoler yapıyı restore eder ve bu faz büyük fonksiyonel artış ile birlikte (61). Kronik akciğer hastalarında RA tedavisinin muhtemel klinik etkileri özellikle düşük akciğer hacimlerinde erken fonksiyonel düzelmeyi sağlayabilmektedir. Akciğer ekstrasellüler matriksinin çoğu kollajenden oluşmaktadır. Bunlarında çoğunluğunu tip 1 ve tip 3 oluşturmaktadır. Tip 4 ve tip 5 daha az miktardadır. RA' nın en fazla göze batan etkisi havayollarının duvarlarındaki kollajenin artmış boyanmasıdır. Retinol eksikliğinde akciğerlerde, tip 1 prokollajen mRNA ve tip 1 kollajen immün reaktivitesi azalmıştır. Kollajen liflerin boyanması ve tip 1 kollajen için immünohistokimyasal boyanmalar hiperoksiye maruz kalmış ve RA tedavisi alan deneklerin akciğerlerindeki kollajen içeriğindeki artışı gösterir. Bu durum RA' nın pro alfa 1 mRNA translasyonu ve tip 1 kollajende oluşan indirgenmeyi etkilediğini ve bunların ikisinin de total akciğer kollajeninin kontrolünde önemli olduğunu desteklemektedir (62, 63, 64).

Bazı çalışmalarda, pnömonektomi sonrası epidermal büyüme faktörü verilmesinin akciğer büyümesini artıracığı ve bu durumun epidermal büyüme faktörlerine ait reseptörlerdeki upregülasyon ile korele olduğu gösterilmiştir (29). Epidermal büyüme faktörü prenatal ve postnatal akciğer gelişiminde önemli bir role sahiptir. Akciğerlerdeki epidermal büyüme faktör reseptörleri RA tedavisi ile artmaktadır. Bu reseptörlerdeki artışın RA' nın akciğer gelişimindeki etkilerinden sorumlu olduğu sanılmaktadır. Epidermal büyüme faktörü uygulanması kendi reseptörlerinin sayısını artırır ve bu otokontrol mekanizması ile pnömonektomi sonrası akciğer büyümesini artırır. Sonuçta RA tedavisi solunuma katılan akciğer bölgelerinin hacimlerini artırır ve havayollarını büyütür. Erken dönemde RA' ya bağlı akciğer büyümesi alveoler hipertrofi ile olmaktadır. Geç dönemde ise alveoler hiperplazi oluşur (29).

A vitamini verilmesi akciğerlerin büyümesi ve olgunlaşmasının artmasına sekonder olarak, nitrofen ile indüklenen konjenital diyafragmatik herninin insidansı ve ciddiyetini azaltır. Bu deney RA' nın akciğer hasarının tedavisindeki etkinliğini kanıtlamaktadır (27).

Kompansatuvar akciğer büyümesinin hormonal kontrolünün nasıl olduğu çok iyi bilinmemektedir. Ancak bu durum diğer organların kompansatuvar büyümesi ile benzer olabilir. Karaciğer rejenerasyonu tiroparatiroidektomi yapılan deneklerde oluşan hipokalsemi tarafından bloke edilmektedir. Gerçi kalsiyum miktarı, birçok biyolojik sistemin büyümesinde önemli bir regülatör olarak rol almaktadır. Tiroparatiroidektominin kompansatuvar akciğer büyümesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Tiroparatiroidektomi ile kandaki iyonize kalsiyum miktarı %42 azalır. Bu deneyde JH Benedict ve arkadaşları, tiroparatiroidektomi yapılan ratlara pnömonektomi uygulamışlardır. Ancak sonuçta postpnömonektomik kompansatuvar akciğer büyümesinin tiroparatiroidektomi yapılmış hipokalsemik ratlarda bloke olmadığı görülmüştür. Bu durum kalsiyum metabolizması ile akciğer büyümesi arasındaki ilişkinin diğer sistemlere göre daha az önemli olduğunu göstermektedir (34).

Ratlarda adrenelektominin etkileri, takip eden glukokortikoid tedavisi olsun ya da olmasın postpnömonektomik kompansatuvar akciğer büyümesi üzerinde araştırılmıştır. Bilateral adrenelektomiden 5 gün sonra sol pnömonektomi yapılmıştır. Bu ratlarda akciğer büyümesi iki misli fazla olmuştur. Aynı gruptaki ratlara hidrokortizon asetat verilerek adrenelektominin akciğer büyümesi üzerindeki stimülatör etkisi bloke edilebilir. Hidrokortizon asetat hücre bölünmesini inhibe eder, böylece total DNA miktarı akciğerde azalır ve sonuçta kompansatuvar akciğer büyümesi azalmış olur (35).

Keratinosit büyüme faktörü pnömonosit proliferasyonu ve akciğer gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Keratinosit büyüme faktörü; akciğer volüm indeksi, akciğer ağırlık indeksi ve alveoler hücre proliferasyon indeksini artırmak vasıtasıyla pnömonektomi sonrası kompansatuvar akciğer büyümesini artırır. Aynı zamanda yeni alveol oluşumunu indükler ve alveoler yüzey dansitesini ve solunum bölgelerinin total hacimlerini artırır (30). Yetişkin akciğerleri immatür alıcılara transplante edildiklerinde hiperplastik bir büyüme gösterirler. Bu büyümenin immatür alıcıdaki değişik humoral faktörler tarafından oluşturulduğu bilinmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmamızda aynı koloniden 21 adet yetişkin, erkek ve ortalama 220–260 gr ağırlığında Wistar albino ratlar kullanılmıştır. Rat modeli kullanılmasının amacı kolay temin edilebilme, güvenilirlik ve deneyin tekrar edilebilme oranının yüksek olmasıdır (40). Ratlar standart pellet yemler ile beslenmiştir. Cerrahi işlemden 12 saat önce yeme işlemi kesilmiş, su ise serbest bırakılmıştır.

Ratlar randomize olarak üç gruba bölünmüştür (Grup A, B ve C). Bütün denekler Ketamine (100 mg /kg /intraperitoneal) ve Xylazine (5 mg / kg / intraperitoneal) uygulanmasıyla anestezi altına alınmış, ağırlıkları tartılmış ve sonrasında trakeostomi yapıp 16G plastik kateterle entübe edilmişlerdir. Operasyon süresince ratlar volüm kontrol modunda oda havası kullanılarak ventilatör desteği almışlardır (Resim 1).



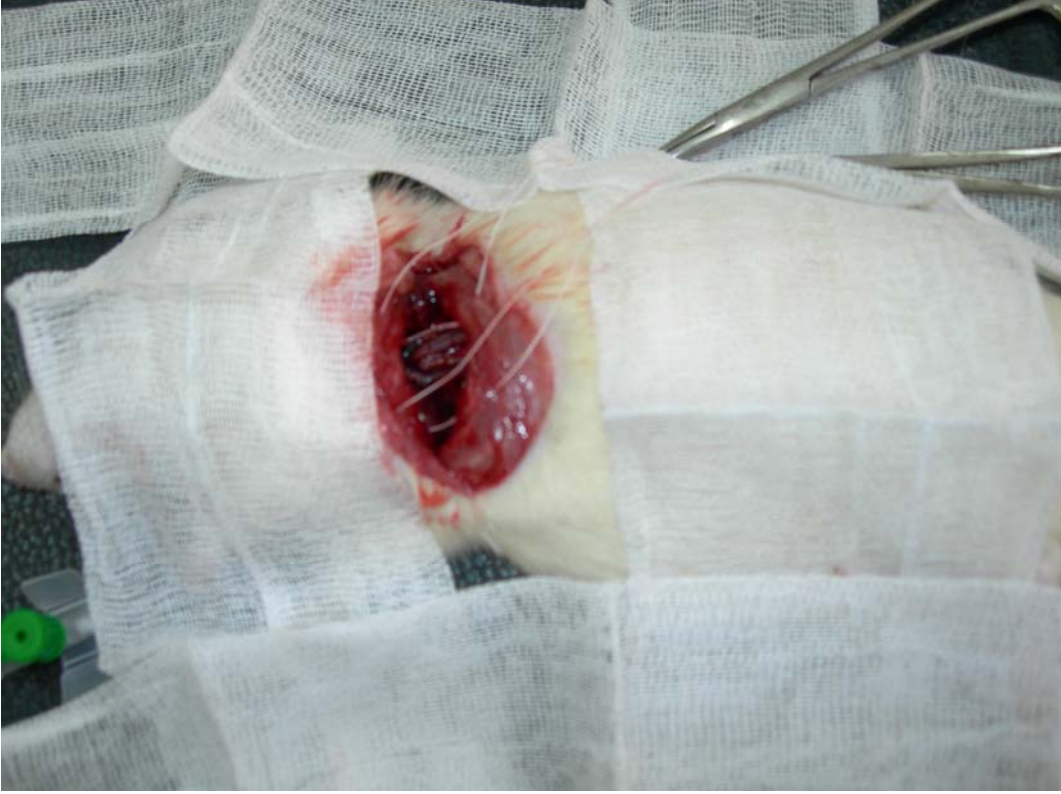
Resim 1. Trakeostomi açılan deneğin ventilatör ile solutulması.

Ventilasyonda 90 / dakika solunum sayısı ve 15–20 ml / kg dakika volümü sağlanmıştır (Hugo sacs, rodent ventilator, Germany). Ratlar sağ dekübit pozisyonunda yatırılmış, bölge traş edilerek temizlenmiş ve povidone iodine kullanılarak sterilize edilmiştir. Grup A' da sadece sol posterolateral torakotomi yapılmış ve kanama kontrolünü takiben tabakalar usulünce kapatılmıştır. Grup B ve C' de ise ratlara sol posterolateral torakotomi uygulanmış, sol akciğer dokusu serbestlenmiş ve hilustan 4–0 ipek suture ile ligasyon yapıp sol pnömonektomi yapılmıştır (Resim 2).



Resim 2. Sol torakotomi sonrası sol akciğerin çevre dokulardan diseke edilip serbestleştirilmiş hali.

Sonrasında kanama ve hava kaçağı kontrolü yapıp, torakotomi usulüne uygun olarak kapatılmıştır (Resim 3).



Resim 3. Sol pnömonektomi yapıldıktan sonra toraksın kapatılması.

Hayvanlar spontan solunumları gelince extübe edilmiş, trakeostomi kapatılmış ve ayrı kafeslerde tutulmuşlardır. Grup A ve B' ye herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamıştır. Grup A sham, Grup B kontrol grubudur. Grup C' de ise ratlara operasyon esnasında intraperitoneal RA (0,5 mikrogram / gr) verilmiş ve sonrasında her gün bu uygulamaya aynı dozda devam edilmiştir (Retinoic Acid Empirical Formula (Hill Notation) C₂₀ H₂₈ O₂, Formula weight: 300.44 Cas Number: 302-79-4, R-2625-100 mg, 98% (HPLC), powder, Sigma, USA). İlk 24 saat içinde ratlara Buprenorphine 0,03 mg / kg dozunda 8 saatte bir subkutan olarak uygulanmıştır. Deneklerin istedikleri kadar gıda ve su temini sağlanmıştır. RA' e karşı sistemik reaksiyon oluşan bir rat deney protokolünden çıkarılmıştır. 10. günün sonunda ratlar letal dozda ketamin kullanılarak sakrifiye edilmiş, total vücut ağırlıkları ölçülmüş ve sağ akciğer trakea ile birlikte çıkarılıp ağırlığı ölçülmüştür (Resim 4).



Resim 4. Grup C' de çıkarılan sağ akciğer dokusu.

Sağ akciğerin volümü Scherle tarafından tariflenen teknikle hesaplanmıştır (65). Burada trakea bağlantılı sağ akciğer bronşuna branül yerleştirilip sabitlendikten sonra, 5 mililitrelik enjektörler ile akciğer iyice ekspansiyon olana kadar şişirilmiş ve volüm miktarı ölçülmüştür. Akciğer volümü (ml) ve ağırlığı (gr) sakrifiye öncesi vücut ağırlığı ile oranlanmış ve akciğer ağırlık ve volüm indeksleri bulunmuştur.

Akciğer volüm indeksi (AVI) = Akciğer volümü / Total vücut ağırlığı (ml / kg)

Akciğer ağırlık indeksi (AAI) = Akciğer ağırlığı / Total vücut ağırlığı (gr / kg)

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grupları arasındaki farkları değerlendirmek için Wilcoxon Signed Ranks testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu testler nonparametrik ve pratik testlerdir. Denek sayısının az olduğu ve karşılaştırılan iki grubun birbirleri ile çok az benzerlik gösterdiği durumlar için kullanılmaktadır. Wilcoxon Signed Ranks testi iki ayrı grubu karşılaştırır. Kruskal Wallis testi ise ikiden fazla grupları karşılaştırmakta kullanılır. Bu testlerde istatistiksel olarak $p > 0.05$ anlamsız, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çıkarılan akciğer dokusu histopatolojik çalışma için %10 tamponlu formalin içine alınıp histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Denek akciğerlerinden alınan paralel

örnekler ayrı ayrı %10 formol-saline ile fikse edilmiş, kademeli alkol serileri yoluyla dehidrate edilerek xylene içinde temizlenmiş ve parafin (erime noktası 56 °C) içine gömülmüştür. 5 µm kalınlığında seri parçalar kesilip, hemotoksilen ve eosin ile boyanmış ve histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

BULGULAR:

Deneyin başlangıç aşamasında ratların ağırlıkları gram cinsinden ölçüldü. Deney sonlandırıldığında ratlar yeniden tartıldı. Her denek için vücut ağırlığındaki farklılıklar hesaplandı ve bunların % olarak değerleri bulundu. Tablo 1’ de tüm gruplara ait deney bitiş anındaki vücut ağırlık değişikliklerinin yüzde olarak sonuçları görülmektedir. Grup A’ da iki denekte anlamlı olarak kabul edilmeyen kilo kaybı olmuş, diğer deneklerde %1.6–4.1 arasında kilo artışı olmuştur (Ortalama %1.9). Grup B’ de bir denekte anlamlı olarak kabul edilmeyen kilo kaybı olmuş, diğer deneklerde %1.6–6.1 arasında kilo artışı olmuştur (Ortalama %2.5). Grup C’ de bir denekte kilo sabit kalmış, diğer deneklerde %1.2–9.1 arasında kilo artışı olmuştur (Ortalama %3.4). Görüldüğü gibi tüm gruplarda deney sonunda bir miktar kilo alımı olmuştur. En fazla kilo alımı Grup C’ de gözlenmiştir.

Tablo 1: Tüm gruplardaki deney bitiş anında deneklere ait vücut ağırlık değişiklikleri.

Denekler (n=7)	Grup A Vücut ağırlık değişikliği (Deney sonunda %)	Grup B Vücut ağırlık değişikliği (Deney sonunda %)	Grup C Vücut ağırlık değişikliği(Deney sonunda %)
1	2.4	4.8	3.4
2	—0.9	2.1	4.4
3	1.6	1.6	0
4	—1.2	—0.8	2.9
5	3.7	6.1	9.1
6	3.7	2.6	3.0
7	4.1	1.6	1.2

Deneyin bitiş aşamasında ratların sağ akciğer volümleri mililitre cinsinden ölçüldü. Sağ akciğer volümleri Grup A' da 2.8–3.4 ml (Ortalama 3 ml), Grup B' de 3.3–4.2 (Ortalama 3.7 ml) ve Grup C' de 3.9–4.8 ml (Ortalama 4.3 ml) arasında idi.

Sağ akciğer volümleri Grup B' de Grup A' ya göre, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Her grup için akciğer volüm indeksleri saptanmıştır. Grup A' da akciğer volüm indeksleri 10.8–13.4 ml / kg (Ortalama 12.1) arasında, Grup B' de 13.3–17.5 ml / kg (Ortalama 15.0) arasında, Grup C' de 15.2–19.6 ml / kg (Ortalama 17.6) arasında değişmekteydi. Akciğer volüm indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre artmış, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre artmış olarak bulunmuştur.

Tablo 2: A grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer volüm indeksleri.

Denekler (n=7)	Sağ akciğer volümü (10. gün, ml)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Volüm İndeksi (ml / kg)
1	2.8	0.251	11.1
2	2.9	0.228	12.7
3	2.8	0.259	10.8
4	3.1	0.245	12.6
5	3.1	0.250	12.4
6	3.4	0.250	13.4
7	3.0	0.254	11.8

Tablo 3: B grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer volüm indeksleri.

Denekler (n=7)	Sağ akciğer volümü (10. gün, ml)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Volüm İndeksi (ml / kg)
1	3.3	0.241	13.6
2	3.4	0.238	14.2
3	3.4	0.255	13.3
4	3.9	0.248	15.7
5	3.8	0.260	14.6
6	4.2	0.239	17.5
7	4.0	0.244	16.3

Tablo 4: C grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer volüm indeksleri.

Denekler (n=7)	Sağ akciğer volümü (10. gün, ml)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Volüm İndeksi (ml / kg)
1	4.0	0.241	16.5
2	4.4	0.238	18.4
3	3.9	0.255	15.2
4	4.4	0.248	17.7
5	4.6	0.250	18.4
6	4.2	0.239	17.5
7	4.8	0.244	19.6

Deneyin bitiş aşamasında ratların sağ akciğer ağırlıkları gram cinsinden ölçüldü. Sağ akciğer ağırlıkları Grup A' da 2.40–2.94 gr (Ortalama 2.68 gr), Grup B' de 2.70–3.31 (Ortalama 2.99 gr) ve Grup C' de 3.44–3.78 (Ortalama 3.59 gr) arasında idi.

Sağ akciğer ağırlığı Grup B' de Grup A' ya göre, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Her grup için akciğer ağırlık indeksleri hesaplanmıştır. Grup A' da akciğer ağırlık indeksleri 9.2–12.0 gr / kg (Ortalama 10.8) arasında, Grup B' de 11.0–13.5 gr / kg (Ortalama 12.1) arasında, Grup C' de 13.8–15.8 gr / kg (Ortalama 14.6) arasında değişmekteydi.

Görüldüğü gibi akciğer ağırlık indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre artmış, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre artmış olarak bulunmuştur.

Tablo 5: A grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer ağırlık indeksleri.

Denekler (n= 7)	Sağ akciğer ağırlığı (10. gün, gr)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Ağırlık İndeksi (gr / kg)
1	2.44	0.251	9.7
2	2.65	0.228	11.6
3	2.40	0.259	9.2
4	2.94	0.245	12.0
5	2.88	0.250	11.5
6	2.80	0.250	11.2
7	2.65	0.254	10.4

Tablo 6: B grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer ağırlık indeksleri.

Denekler (n=7)	Sağ akciğer ağırlığı (10. gün, gr)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Ağırlık İndeksi (gr / kg)
1	2.70	0.241	11.2
2	3.03	0.238	12.7
3	2.82	0.255	11.0
4	2.75	0.248	11.0
5	3.24	0.260	12.4
6	3.10	0.239	12.9
7	3.31	0.244	13.5

Tablo 7: C grubunda deney bitiş anındaki deneklere ait akciğer ağırlık indeksleri.

Denekler (n=7)	Sağ akciğer ağırlığı (10. gün, gr)	Total vücut ağırlığı (10. gün, kg)	Akciğer Ağırlık İndeksi (gr / kg)
1	3.45	0.241	14.3
2	3.65	0.238	15.3
3	3.56	0.255	13.9
4	3.44	0.248	13.8
5	3.70	0.250	14.8
6	3.78	0.239	15.8
7	3.60	0.244	14.7

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı istatistiksel çalışmalar ise aşağıda Tablo 8, 9, 10, 11, 12, 13' te verilmiştir.

Tablo 8: Gruplar arasında deneyin başlangıç ve bitiş günlerindeki vücut ağırlıklarının karşılaştırıldığı istatistiksel çalışma sonucunda bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

	Grup A (1. gün VA)- Grup B (1. gün VA)	Grup A (1. gün VA)- Grup C (1. gün VA)	Grup B (1. gün VA)- Grup C (1. gün VA)	Grup A (10. gün VA)-Grup B (10. gün VA)	Grup A (10. gün VA)-Grup C (10. gün VA)	Grup B (10. gün VA)-Grup C (10. gün VA)
Z	—1.192 ^a	—2.207 ^a	—0,931 ^a	—0,689 ^a	—1,166 ^a	—1,000 ^a
P	0.233	0.227	0.352	0.491	0.244	0.317

VA. Vücut ağırlığı

VAA. Vücut ağırlık artışı

SAV. Sağ akciğer volümü

AVI. Akciğer volüm indeksi

SAA. Sağ akciğer ağırlığı

AAI. Akciğer ağırlık indeksi

TVA. Total vücut ağırlığı

Z. İki grup arasındaki farklılık test değeri

- a. Based on positive ranks
- b. Based on negative ranks

Tablo 9: Sağ akciğer volümlerinde Grup B' de Grup A' ya göre artış, Grup C' de ise diğer iki gruba göre daha fazla artış saptanmıştır.

	Grup A (SAV)-Grup B (SAV)	Grup A (SAV)- Grup C (SAV)	Grup B (SAV)- Grup C (SAV)
Z	—2,375 ^b	—2,371 ^b	—2,214 ^b
P	0.018	0.018	0,027

Gruplar arasında deneyin bitişindeki sağ akciğer volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak Grup A-B ($z = -2,4$, $p < 0.05$) ve Grup A-C ($z = -2,4$, $p < 0.05$) arasında anlamlı ve Grup B-C ($z = -2,2$, $p < 0.05$) arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 10: Deney bitiminde hesaplanan akciğer volüm indeksleri gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

	Grup A (AVI)-Grup B (AVI)	Grup A (AVI)- Grup C (AVI)	Grup B (AVI)- Grup C (AVI)
Z	—2,371 ^b	—2,366 ^b	—2,201 ^b
P	0,018	0,018	0.028

Grup B ve C' de Grup A' ya göre anlamlı bir istatistiksel fark bulunmuştur ($z = -2,4$, $p < 0.05$). Grup B ve Grup C arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmuştur ($z = -2,2$, $p < 0.05$). Akciğer volüm indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre ve Grup C' de Grup A ve B' ye göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11: Deney bitiminde ölçülen sağ akciğer dokusunun ağırlıkları gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

	Grup A (SAA)-Grup B (SAA)	Grup A (SAA)- Grup C (SAA)	Grup B (SAA)- Grup C (SAA)
Z	—2,197 ^b	—2,366 ^b	—2,366 ^b
P	0,028	0,018	0,018

Grup A ve Grup B arasında istatistiksel olarak anlamlı ($z = -2,2$, $p < 0.05$), Grup A – Grup C ve Grup B – Grup C aralarında da anlamlı fark bulunmuştur ($z = -2,4$, $p < 0.05$). Sağ akciğer ağırlığı Grup B’ de Grup A’ ya göre ve Grup C’ de Grup A ve B’ ye göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 12: Deney bitiminde hesaplanan akciğer ağırlık indeksleri gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

	Grup A (AAI)-Grup B (AAI)	Grup A (AAI)- Grup C (AAI)	Grup B (AAI)- Grup C (AAI)
Z	—2,371 ^b	—2,577 ^b	—2,381 ^b
P	0,018	0,012	0,018

Grup A ve Grup B arasında istatistiksel olarak anlamlı ($z = -2,4$, $p < 0.05$), Grup A ve Grup C arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($z = -2,6$, $p < 0.05$). Grup B ve Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($z = -2,4$, $p < 0.05$).

Bütün bu istatistiksel değerlendirmelerde nonparametrik testlerden Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılmıştır. Burada $p > 0.05$ anlamsız, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

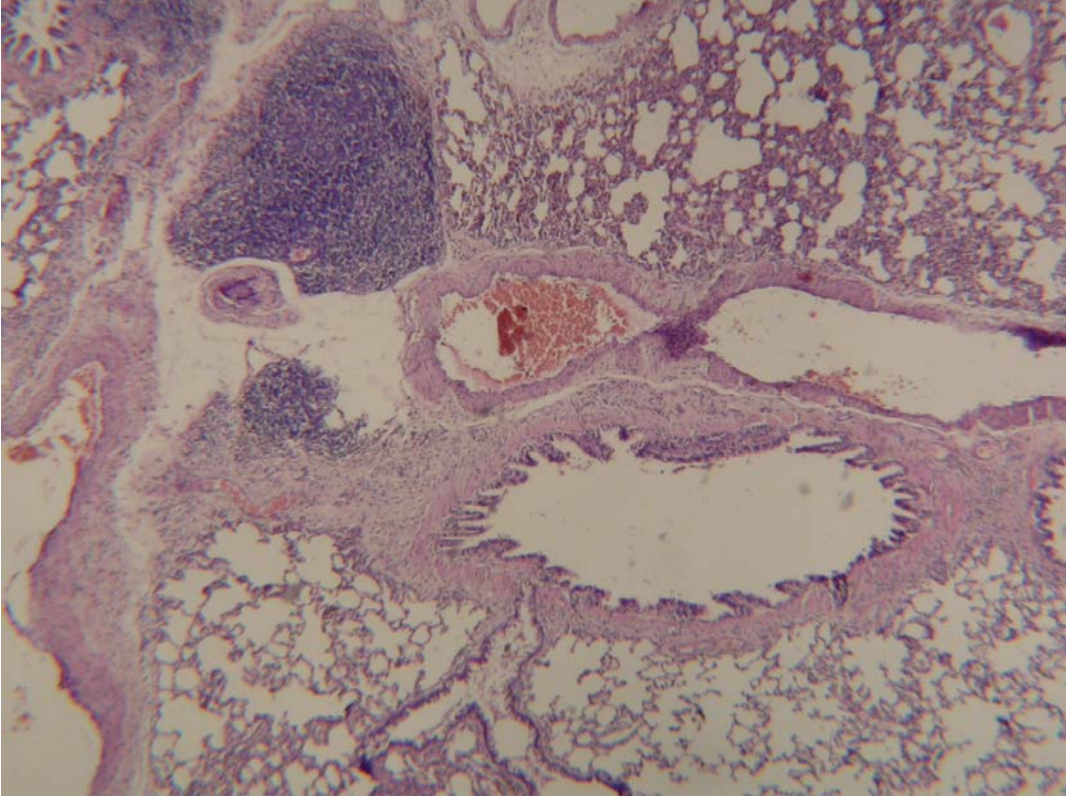
Tablo 13: Vücut ağırlığının deneyin 1. günü ve 10. günü değerleri, deney sonunda % vücut ağırlık artışı, total vücut ağırlığı değerleri, sağ akciğer ağırlık ve volümü ile akciğer ağırlık ve volüm indeksleri tüm gruplarda karşılıklı olarak istatistikî değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

	VA 1. gün	VA 10. gün	% VAA	TVA	SAV	AVI	SAA	AAI
Chi-Square (x^2)	2,321	1,352	0,678	1,448	15,669	15,963	15,394	14,637
df (sd)	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig. (p)	0,313	0,509	0,713	0,485	0,000	0,000	0,000	0,001

Vücut ağırlığının deneyin 1. günü ve 10. günü değerleri, deney sonunda % vücut ağırlık artışı, total vücut ağırlığı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Sağ akciğer volüm ölçümleri A, B ve C grupları arasında volüm bakımından istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($x^2= 15,67$, $sd= 2$, $p<0.001$). Akciğer volüm indeksi A, B ve C grupları arasında volüm indeksleri bakımından istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($x^2= 15,96$, $sd= 2$, $p<0.001$). Sağ akciğer ağırlığı ölçümleri A, B ve C grupları arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($x^2= 15,39$, $sd= 2$, $p<0.001$). Akciğer ağırlık indeksleri A, B ve C grupları arasında ağırlık indeksleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($x^2= 14,64$, $sd= 2$, $p<0.05$).

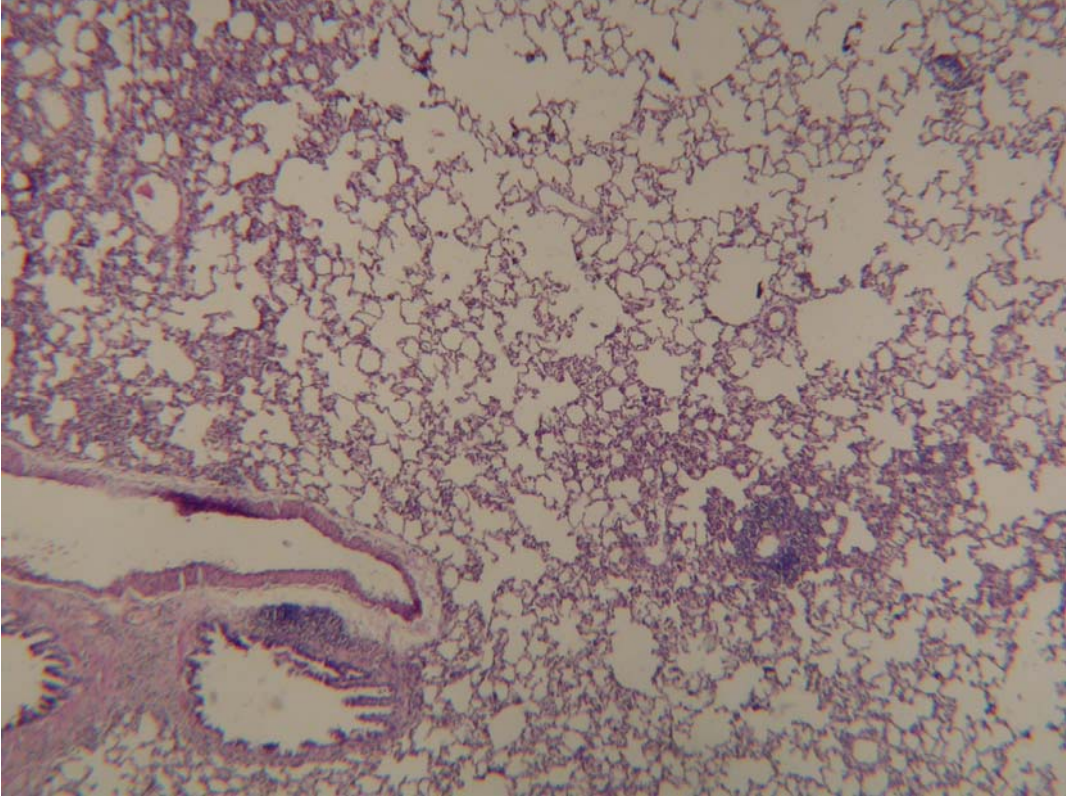
Bu değerlendirmeler nonparametrik testlerden Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Burada $p >0.05$ anlamsız, $p <0.05$ anlamlı, $p <0.001$ çok anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Deney bitiminde her üç gruba ait akciğer dokuları çıkarılıp %10 formalin içinde fikse edildikten sonra histopatolojik incelenmesi yapılmıştır. Grup A' da patolojik olarak herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (Resim 5).



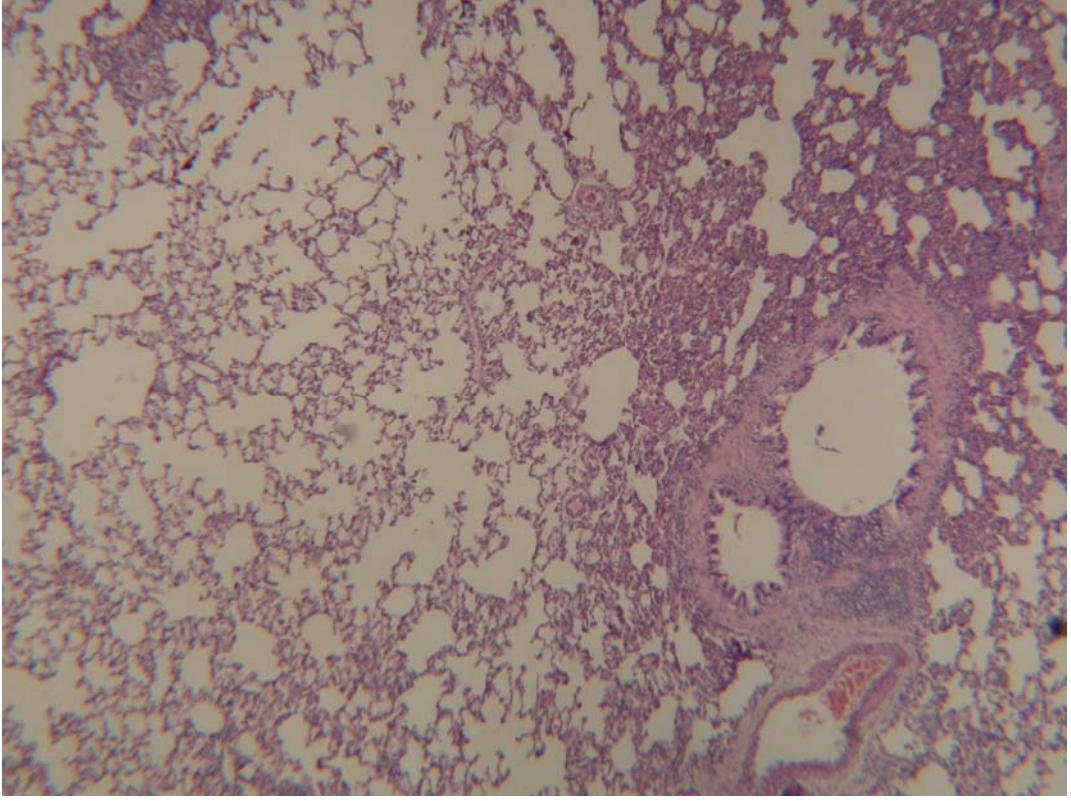
Resim 5. Grup A' da çıkarılan akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde normal akciğer dokusu gözükmektedir (Hemotoksilen & Eosin x 200).

Grup B' ye ait sağ akciğer dokusunun yapılan histopatolojik incelenmesinde alveollerin boyutlarında artış saptanmıştır (Resim 6).



Resim 6. Grup B' da çıkarılan akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde alveollerde bir miktar hipertrofi gözükmetedir (Hemotoksilen & Eosin x 200).

Grup C' ye ait sağ akciğer dokusunun yapılan histopatolojik incelenmesinde alveollerin boyut ve hacimlerinde önemli oranda artış ve genişleme saptanmıştır. Ayrıca alveol duvarında kalınlaşma, kollajen içeriğinde artış ve endotel hücrelerinde büyüme tespit edilmiştir (Resim 7).



Resim 7. Grup C’ de çıkarılan akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde alveollerde ileri düzeyde hipertrofi gözükmemektedir (Hemotoksilen & Eosin x 200).

TARTIŞMA:

Pnöminektomi, akciğer kanserinde tümörün rezeksiyonu amacıyla veya harap olmuş akciğer olgularında fonksiyon görmeyen ve başta enfeksiyon olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açabilen destrükte dokunun çıkarılması amacıyla, çok nadir olarak da travma hastalarında aşırı doku kaybı ve önlenemeyen kanama mevcut ise uygulanmaktadır. Bu hasta gruplarının çoğunluğunu akciğer kanseri olguları oluşturmaktadır. Pnöminektomi gerektirecek olgularda diğer akciğerde de sistemik veya pulmoner sebeplerle hasar oluşmakta ve total akciğer kapasitesi düşmektedir. Pnöminektomi ile toplam akciğer dokusunun %50 ve daha fazlası çıkarılmaktadır. Geriye kalan akciğer dokusunun solunum işlevini yeterince sürdürebilmesi ve hastada oksijenizasyon problemi yaşanmaması önemlidir. Bu hastalarda kalan akciğer dokusu da sağlıklı değildir. Çoğunlukla siliyer fonksiyon bozulmuş, amfizematöz, kompliansı azalmış ve kronik enfeksiyon sekellerini içeren, esnekliği sınırlanmış akciğer dokularıdır.

Pnöminektomi hastalarında ana sorun zaten sınırlı solunum kapasitesine sahip olgularda ameliyat ile akciğer dokusunun %50 ve fazlasının kaybı sonrasında yaşanabilecek solunum işlevindeki yeterlilik problemleridir. Bu durumla çok sık karşılaşılmaz, çünkü preoperatif olarak hastalar spirometri ile solunum fonksiyon testinden geçirilir, arteriyel kan gazlarına bakılır ve gerekiyorsa kantitatif ventilasyon-perfüzyon sintigrafileri yapılır. Bunların sonuçlarına göre eğer hastalar uygun iseler cerrahi işlem gerçekleştirilir. Bununla beraber bazen postoperatif dönemde rezidü akciğer efor anında yeterli solunum işlevini yerine getirmekte zorlanabilir. Bu durum hastalarda fonksiyonel kapasiteyi düşürmekte ve günlük aktivitelerine geri dönüş zamanını oldukça uzatmaktadır.

Postrezeksiyonel akciğer büyümesinde epidermal büyüme faktörü de önemli bir rol oynamaktadır (29). Bu olay kalan akciğer dokusunda büyüme faktör reseptörlerinin miktarında oluşan artışla açıklanmaktadır. Postpnöminektomik dönemde endotelial hücreler, epitelyum hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi septal hücrelerde ciddi proliferasyon oluşmaktadır. Pnöminektomi sonrası kontrateral akciğerde volüm, ağırlık, kollajen içeriği, protein ve hücre boyutları artar. Volüm ve ağırlık cevabı hızlıdır ve özellikle gençlerde tama yakındır. DNA polimeraz aktivitesi ve DNA miktarı artar.

Postpnöminektomik kompanzasyon iki faz halinde ilerlemektedir. Aktif hücresel büyümenin başlangıç fazında septal kalınlaşma ve havayolundaki uzama ve sınırlı fonksiyonel uyum birliktedir. Geç fazda ise, septal remodeling normal alveoler yapıyı restore eder ve bu faz büyük fonksiyonel artış ile birliktedir. Alveoler ve kapiller hacimleri ve kan

gaz bariyerinin yüzey alanı ve inceliği kompensatuvar büyüme tamamlanınca bu durumunu çoğunlukla korumaktadır.

Rezidü akciğer dokusunda boyutsal olarak artış sağlanması solunum fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunacaktır. Bu amaçla çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmıştır. Bu ajanlardan biride RA' dir. RA daha önce yapılan birçok çalışmada değişik organların büyümesi amacıyla kullanılmıştır. Bu organlar arasında santral ve periferik sinir sistemi, karaciğer, pankreas, çizgili kas, deri bulunmaktadır. Ayrıca RA lösemi, myelodisplastik sendrom, oral tümörler, hepatosellüler karsinom, meme kanseri ve baş-boyun tümörlerinde tedaviye adjuvan olarak kullanılmıştır (66, 67). RA ve onun prekürsörü olan A vitamini akciğerin normal gelişimi için gereklidir. RA akciğer dokusunun yanı sıra akciğerin bronkopulmoner yapılarının ve trakeanın gelişimine de etki etmektedir (2). RA tedavisi ile Tip 2 pnömonositlerin hücre kültürlerinde proliferasyonu indüklenebilmektedir. Ayrıca sürfaktan üretimini ve alveolizasyonu artırır. Hava yollarının duvarında kollajeni artırır. Alveoler epitelial hücre proliferasyonunda da önemli bir rol almaktadır. RA akciğer dokusunda mekanik gerginliği artırır ve yeni alveoler dokunun progresif kompensatuvar büyümesini indükler. RA selektif olarak endotelial hücreleri ve kapiller büyümeyi artırır. Diğer alveoler hücre tiplerinin büyümesini ise etkilemez. Bunlara dayanarak eksojen RA verilmesi ile postpnömonektomik normalde oluşabilen karşı akciğer büyümesinin artırılacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada sol pnömonektomi sonrası ratlara RA vererek karşı akciğerde oluşan kompensatuvar büyümeyi kontrol ettik. RA Grup C' de 10 gün boyunca 0,5 mikrogram / gr dozunda verilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde akciğer volüm indeksi ve akciğer ağırlık indeksleri kullanılmıştır. Bu değerler kantitatif olarak hesaplanabilen ve akciğer büyümesi konusunda fikir verebilen değerlerdir.

RA verilen grupta bir miktar kilo artışı olmuştur. Bu durum A vitamininin genel olarak bütün dokulardaki hücresel büyüme sürecinde rol aldığı bilgisi ile izah edilebilir. Ancak bu kilo alımı diğer gruplarla kıyaslanınca istatistiksel bir anlamı olmadığı ortaya çıkmıştır (p >0.05).

Ratlar sakrifiye edildiklerinde sağ akciğer dokuları makroskopik olarak hem toraks içindeyken hem de çıkarılınca incelenmişlerdir. Grup C' de daha fazla olmak üzere, Grup B ve C' de sağ akciğer dokusunun ön taraftan kısmen posteroprevertebral alandan ise daha fazla miktarda sol hemitoraksa herniye olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda boşluğun tam olarak dolmadığı ve bir miktar serohemorajik mayinin olduğu tespit edilmiştir. Sol pnömonektomi

sonrası daha sık görülen posterior herniasyonların Grup C' de daha fazla olması, sağ akciğerdeki büyüme ile orantılı artmış herniasyonu göstermektedir.

Akciğerlerin total volüm miktarı ratlarda kilo, yaş ve cinsiyet ile değişmekle birlikte genellikle 5.0- 5.5 ml arasındadır. Sağ akciğer volümlerinde yapılan ölçümlerde Grup B' de Grup A' ya göre, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre artış bulunmuştur. RA alan grupta ortalama sağ akciğer volümü 4 ml. nin üstüne çıkmıştır. Bu durum alveoler genişlemeyi ve buna bağlı olarak oluşan hacim artışını doğrulamaktadır. Ölçüm zamanı olarak 10. günün seçilmesinin nedeni büyüme periyodunda moleküler mediatörlerin upregülasyonunun bu sürede olmasıdır. Daha önceki çalışmalarda akciğer büyümesinin 10 ile 21. günler arasında plato yaptığı ortaya çıkmıştır. Dolayısı ile 10 günlük bir tedavi protokolü ile %50 ve üzerinde bir volüm artışı saptanmıştır. Bu durum beklenenin bir miktar üstündedir. Ancak RA tedavisine ne kadar devam edileceği ve alınabilecek maksimum yanıtın ne zaman olacağı konusu tam olarak bilinmediğinden 10 günlük bir tedavi programı uygulanmıştır. Süre ve buna bağlı cevap eğrisi bakımından RA üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Akciğer volüm indeksi kantitatif olarak hesaplanabilen kullanışlı bir parametredir. Elde edilen akciğer volümünün total vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilmektedir. Payda kısmında vücut ağırlığı olduğu için deneklerde oluşan kilo alımı ile negatif yönde etkilenmektedir. Ancak kilo alımı ve deneklerin hacimce büyümeleri akciğer dokusunda da bir miktar büyüme yapacaktır. Dolayısı ile bu iki orandaki değişiklikler birbirini dengeleyecek ve sonuçta güvenilir bir değer ortaya çıkacaktır. Çalışmamızda akciğer volüm indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre artmış, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre artmış olarak bulunmuştur. Grup C' de indekste oluşan artış ortalama %45-50 civarındadır. Bu durum kilo alımının Grup C' de en fazla olduğu göz önüne alınırsa RA uygulanan gruptaki akciğer volüm artışının çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu volüm artışındaki miktar indekse de yansımaktadır. Akciğer volüm indeksi vücut ağırlığına göre akciğerlerdeki volüm miktarını belirlediği için sadece akciğer volüm miktarı hakkında bilgi verebilir, fonksiyonel bir gösterge değildir.

Sağ akciğer dokuları her üç grupta da sağ ana bronş distalinden dönülmüş, çevresindeki fibrotik yapışıklıklardan ayrılmış ve çıkarılmıştır. Bu aşamalarda dikkatli diseksiyon yapmak önemlidir. Çünkü oluşabilecek parankim hasarı, hem akciğer ağırlığını etkileyecek, hem de hava kaçağına sebep olarak volüm ölçümlerinin yanlış çıkmasına yol açacaktır. Ağırlık ölçümleri hassas terazi kullanılarak gram cinsinden yapılmıştır. Ortalama rat total kuru akciğer ağırlığı kilo, yaş ve cinsiyetle değişmekle birlikte 5-9 gram arasındadır. Sağ akciğer ağırlıkları değerlendirildiğinde Grup B' de %20, Grup C' de %40 civarında artış

gözlenmiştir. Bu durumda kompensatuvar akciğer büyümesinin akciğer ağırlığında bir miktar artışı zaten yaptığı anlaşılmaktadır. RA verilmesi bu artışı iki katına çıkarmıştır. Ancak Grup C' de kilo alımı diğer gruplara göre daha fazla olduğu için oluşacak akciğer ağırlık artışı da bundan etkilenecektir. Yani sonuçtaki akciğer ağırlık artışı Grup C' de çıkan değerden biraz daha düşük sayılmalıdır. Bu durum yinede oluşan anlamlı farkı gölgelememelidir.

Akciğer dokusunun büyümesinin değerlendirilmesinde akciğer ağırlık indeksi değer olarak volüm indeksine benzer ve kantitatif olarak hesaplanabilir. Elde edilen akciğer ağırlığının total vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilmektedir. Volüm indeksinde olduğu gibi payda kısmında vücut ağırlığı olduğu için deneklerde oluşan kilo alımı ile negatif yönde etkilenmektedir. Yine de akciğer kitle ağırlığında oluşan artış, toplam kilo alımı ile paralellik gösterdiğinden ağırlık indeksi bunlardan etkilenmeden sabit kalabilir. Çalışma sonunda hesaplanan akciğer ağırlık indeksleri Grup B' de Grup A' ya göre artmış, Grup C' de ise Grup A ve B' ye göre artmış olarak bulunmuştur. Grup C' de bu indekste oluşan artış ortalama %40–45 civarındadır. Yani akciğer ağırlık artışı RA verilen grupta daha fazla olmuştur. Akciğer ağırlık indeksi vücut ağırlığına göre akciğerlerdeki ağırlık miktarını belirlediği için sadece akciğer büyüklüğü hakkında bilgi verebilir, fonksiyonel bir gösterge değildir. Yinede elde edilen bu durum, RA' nın akciğer dokusunda gerçek anlamda büyümeye yol açtığını ve doku olarak ağırlığı artan akciğerdeki alveoler yüzeyin genişlediğini, bununda toplam efektif akciğer hacminde artışla sonuçlandığını göstermektedir. Böylelikle RA uygulanması ile pnömonektomi sonrası akciğer büyümesi bu iki indeksteki artışın delilleriyle anlamlı derecede artmış olarak tespit edilmiştir.

Postpnömonektomik akciğer büyümesi üzerine yapılan deneylerin incelenmesinde AK Kaza ve arkadaşlarının çalışmaları dikkati çekmektedir. AK Kaza, RA' nın olumlu etkilerini belirtmiş ve anlamlı bir fonksiyonel kazanç sağladığını göstermiştir. Bu çalışmada akciğer ağırlık indeksi ve akciğer volüm indeksi yanında hücresel proliferasyon indeksi ve epidermal büyüme faktör reseptörleri değerlendirilmiştir. Akciğer ağırlık ve volüm indeksleri RA grubunda artmış olarak tespit edilmiştir. Hücresel proliferasyon indeksi RA grubunda sadece pnömonektomi yapılan gruba göre %60 fazla bulunmuştur. Epidermal büyüme faktör reseptörleri RA grubunda upregülasyona uğramıştır. Aynı yazarlar bu amaçla epidermal büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörünü kullanmış ve yine başarılı sonuçlar elde etmiştir (28, 29, 30).

Postpnömonektomik dönemde oluşacak kompensatuvar büyümenin başlangıç stimulusu kalan akciğer dokusunda oluşan mekanik gerilmedir. Bu gerilmenin mevcut dokudaki hücrelerde duvar gerilimini artırdığı ve bu gerginliğin hacimsel genişlemeye neden

olması ihtimali vardır. Genişleyen akciğer dokularında kompians artacak ve pnömonektomik boşluğa doğru ilerleyip bu bölgeyi doldurmaya çalışacaktır. Bunlar rutin olarak gözlenen fizyolojik değişikliklerdir. Ancak oluşan bu kompensasyon kişiden kişiye değişmekte ve miktarı ile etkinliği farklı olmaktadır. Bu durumu ortadan kaldırmak için, elde ettiğimiz bu verilerin ışığında RA kullanılabilir. Erken postpnömonektomik adaptasyon döneminde RA verilmesi alveoler kapiller miktarını ve endotelial hücre hacimlerini artırır ve yeni kapiller oluşumuna neden olur. Sonuçta sellüler büyüme artar ve akciğer fonksiyonları düzeltilir (37). Septum önemli oranda kalınlaşır. Kapiller miktarında oluşan artış vasküler endotelial büyüme faktöründe oluşan artış ile izah edilebilir. RA verilmesi reseptör düzeyinde hem kendi reseptörlerinin upregülasyonunu, hem de kalan akciğer dokusundaki büyüme reseptörlerinin miktarını artırmaktadır. Bu işlem esnasında epidermal büyüme faktörü de rol almaktadır. Sonuçta oluşan bu karmaşık reseptör-mediator ilişkileri sayesinde kalan akciğer dokusundaki bütün protein, DNA, RNA, kollajen ve elastin seviyelerinde restorasyon oluşmaktadır (42, 62).

Deneyin bitiminde yapılan histopatolojik incelemelerde Grup B' de alveoler hipertrofi göze çarpmaktadır. Alveol boyutu büyümüş ve duvar kalınlığı artmıştır. Grup C' de ise bu büyümenin daha fazla olduğu gözükmektedir. Alveoler boyut artmış, hacim olarak bir alveol daha fazla yer kaplar hale gelmiştir. Septum duvarında kalınlaşma tespit edilmiştir. Gerek vasküler gerekse alveoler endotel hücrelerinde boyut artışı olmuştur. Doku kollajen içeriği artmıştır. Bu görünüm RA' nın büyüme üzerindeki pozitif etkilerini desteklemektedir.

RA tedavisinin ne kadar süre ile verileceği konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda 10 günlük bir tedavi süresi olduğu, sonrasında akciğer büyümesinde bir durgunluk dönemi olduğu belirtilmiştir (28). Belirgin bir büyüme ilk haftanın sonunda ortaya çıkmaktadır. Akciğerin yeniden şekillenmesi normal insanlarda 21 günlük bir periyodu kapsamaktadır. Sonuçta pnömonektomi sonrası erken dönemde birkaç haftalık tedavi süresinin yeterli olacağını düşünmekteyiz. Özellikle 1 ayın üstünde RA kullanımının faydası tartışmalıdır. Kullanılacak doz miktarı da önemli bir konudur. Yan etki yapmayacak ve fizyolojik etkilerini gösterebilecek uygun doz belirlenmelidir. Bizim çalışmamızda sadece bir ratta RA' ya bağlı olduğu düşünülen alerjik reaksiyon oluşmuş ve bu rat çalışma haricinde bırakılmıştır. Diğer ratlarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Neticede RA yağda depo edilir ve uzun süre yüksek dozda kullanımı toksik tabloya yol açabilir.

Sonuç olarak normalde vücudun kendini koruması ve yaşamın devam ettirilmesi adına postpnömonektomik kompensatuvar akciğer büyümesini sağlaması, eksojen olarak verilecek RA ile hızlandırılıp artırılabilir. Bu tedavinin erken dönemde başlanması elde edilebilecek

olumlu sonuçların artışı sağlayacaktır. RA kullanımına bağlı akciğer büyümesi, sık rastlanan pnömonektomi operasyonu sonrası hastaların konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullanılmalıdır. Böylece hastaların hastanede kalış süresi ve ilaç kullanımı azalabilecek, dış etkenlere ve mikroorganizmalara karşı hastanın direnci artacak, yıllık doktor ziyaret sayısı düşebilecek, sınırlı akciğer fonksiyon kapasitesine sahip hastaların efor gerektiren yaşamsal faaliyetlerine devam edebilmeleri için gereken ek güç sağlanabilecektir. Bu tedavi ile rezeke edilen akciğer dokusunun fonksiyonel olarak tam anlamıyla telafi edilmesi mümkün olmayabilir. Ancak RA sözü geçen bu olumlu etkileri sayesinde, kalan akciğer dokusunu büyütürken fonksiyonel kaybın hissedilmemesi veya çok az hissedilmesine yol açabilmektedir. Hastaların yaşamsal konforlarında oluşacak iyileşme göz önünde bulundurulursa, bu tedavi protokolü ihtiyaç duyulan durumlarda denemesi gereken bir seçenek olabilir. Ancak bütün bu görüşler RA' nın insanlar üzerinde deneneceği klinik Faz 1 ve Faz 2 çalışmalardan alınacak sonuçlar doğrultusunda düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Masuyama H, Hiramatsu Y, Kudo T. Effect of retinoids on fetal lung development in the rat. *Biol Neonate*. 1995; 4: 264-73.
2. Cardoso WV, Williams MC, Mitsialis SA, Joyce-Brady M, Rishi AK, Brody JS. Retinoic acid induces changes in the pattern of airway branching and alters epithelial cell differentiation in the developing lung in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995; 5: 464-76.
3. Chytil F. Retinoids in lung development. *FASEB J*. 1996; 9: 986-92.
4. Antipatis C, Grant G, Ashworth CJ. Moderate maternal vitamin A deficiency affects perinatal organ growth and development in rats. *Br J Nutr*. 2000; 1:125-32.
5. Sharma HS, Misra UK. Postnatal distribution of vitamin A in liver, lung, heart and brain of the rat in relation to maternal vitamin A status. *Biol Neonate*. 1986; 6: 345-50.
6. Singh S, Padmanabhan R, Singh G, Kaur G. Effect of maternal hypervitaminosis A during late gestation on pre- & postnatal lung maturation in rat. *Indian J Exp Biol*. 1983; 3:103-7.
7. Sharma HS, Misra UK. Biochemical development of the rat lung: studies on cellular DNA, RNA and protein content in relation to maternal vitamin A status. *Z Ernährungswiss*. 1987; 2: 116-24.
8. Hsia CC, Herazo LF, Fryder-Doffey F, Weibel ER. Compensatory lung growth occurs in adult dogs after right pneumonectomy. *J Clin Invest* 1994; 94: 405–12.
9. Voswinckel R, Motejl V, Fehrenbach A, Wegmann M, Mehling T, Fehrenbach H, Seeger W. Characterisation of post-pneumonectomy lung growth in adult mice. *Eur Respir J* 2004; 24: 524–32.
10. Veness-Meehan KA, Pierce RA, Moats-Staats BM, Stiles AD. Retinoic acid attenuates O₂-induced inhibition of lung septation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L971–80.
11. Dane MD, Yan X, Tamhane RM, Johnson RL, Estrera AS, Hogg DC, Hogg RT, Hsia CW. Retinoic acid-induced alveolar cellular growth does not improve function after right pneumonectomy. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1090–96.
12. Liebeskind A, Srinivasan S, Kaetzel D, Bruce M. Retinoic acid stimulates immature lung fibroblast growth via a PDGF-mediated autocrine mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 1: 81–90.
13. Watkins CA, Burkhardt LR, Rannels DE. Lung growth in response to unilateral pneumonectomy in rapidly growing rats. *Am J Physiol* 1985; 248: 162–9.

14. Yan X, Belleto DJ, Foster DJ, Johnson RL Jr, Hagler HK, Estrera AS, Hsia CC. Retinoic acid induces nonuniform alveolar septal growth after right pneumonectomy. *J Appl Physiol* 2004; 3: 1080–9.
15. Rannels DE, White DM, Watkins CA. Rapidity of compensatory lung growth following pneumonectomy in adult rats. *J Appl Physiol* 1979; 46: 326–33.
16. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Sly PD. Antenatal retinoic acid does not alter alveolization or postnatal lung function in preterm sheep. *Eur Respir J* 2000; 16: 101–7.
17. Yan X, Bellotto DJ, Dane DM, Elmoro RG, Johnson RL Jr, Estrera AS, Hsia Cc. Lack of response to all-trans retinoic acid supplementation in adult dogs following left pneumonectomy. *J App Physiol* 2005; 5: 1681–8.
18. Maden M, Hind M. Retinoic acid in alveolar development, maintenance and regeneration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 29: 799–808.
19. Mizuuchi T, Kida K, Taguchi T, Seyama Y. Early changes of postpneumonectomy lung growth in premature rats. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 1: 11–5.
20. Holmes C, Thurlbeck WM. Normal lung growth and response after pneumonectomy in rats at various ages. *Am Rev Respir Dis* 1979; 5: 1125–36.
21. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996; 2: 305–10.
22. Rannels DE, Rannels SR. Compensatory growth of the lung following partial pneumonectomy. *Exp Lung* 1988; 2: 157-82.
23. Tepper J, Pfeiffer J, Aldrich M, Tumas D, Kern J, Hoffman E, McLennan G, Hyde D. Can retinoic acid ameliorate the physiologic and morphologic effects of elastase instillation in the rat? *Chest* 2000; 117; 242-4.
24. Rosenthal FS. Investigation of retinoic acid therapy in experimental emphysema in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165; 230.
25. Veness-Meehan KA, Bottone FG Jr, Stiles AD. Effects of retinoic acid on airspace development and lung collagen in hyperoxia-exposed newborn rats. *Pediatr Res* 2000; 4; 434–44.
26. Nabeyrat E, Besnard V, Corroyer S, Cazals V, Clement A. Retinoic acid-induced proliferation of lung alveolar epithelial cells: relation with the IGF system. *Am J Physiol.* 1998; 1: 71-9.
27. Thebaud B, Tibboel D, Rambaud C, Mercier JC, Bourbon JR, Dinh-Xuan AT, Archer SL. Vitamin A decreases the incidence and severity of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Am J Physiol.* 1999; 2: 423-9.

28. Kaza AK, Kron IL, Kern JA, Long SM, Fiser SM, Nguyen RP, Tribble CG, Laubach VE. Retinoic acid enhances lung growth after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001; 5:1645-50.
29. Kaza AK, Laubach VE, Kern JA, Long SM, Fiser SM, Tepper JA, Nguyen RP, Shockey KS, Tribble CG, Kron IL. Epidermal growth factor augments postpneumonectomy lung growth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 5: 916-21.
30. Kaza AK, Kron IL, Leuwerke SM, Tribble CG, Laubach VE. Keratinocyte growth factor enhances post-pneumonectomy lung growth by alveolar proliferation. *Circulation.* 2002; 106: 120-4.
31. Kaza AK, Kron IL, Long SM, Fiser SM, Stevens PM, Kern JA, Tribble CG, Laubach VE. Epidermal growth factor receptor up-regulation is associated with lung growth after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001; 2: 380-5.
32. Sakamaki Y, Matsumoto K, Mizuno S, Miyoshi S, Matsuda H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor stimulates proliferation of respiratory epithelial cells during postpneumonectomy compensatory lung growth in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 ; 5: 525-33.
33. Sekhon HS, Smith C, Thurlbeck WM. Effect of hypoxia and hyperoxia on postpneumonectomy compensatory lung growth. *Exp Lung Res.* 1993; 5: 519-32.
34. Benedict JH, Rannels DE. Postpneumonectomy lung growth following thyroparathyroidectomy. *Exp Lung Res.* 1994; 1: 13-25.
35. Bennett RA, Colony PC, Addison JL, Rannels DE. Effects of prior adrenalectomy on postpneumonectomy lung growth in the rat. *Am J Physiol.* 1985; 1: 70-4.
36. Leuwerke SM, Kaza AK, Tribble CG, Kron IL, Laubach VE. Inhibition of compensatory lung growth in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 6: 1272–8.
37. Kaza AK, Cope JT, Fiser SM, Long SM, Kern JA, Tribble CG, Kron IL, Laubach VE. Contrasting natures of lung growth after transplantation and lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 2: 288–94.
38. Landesberg LJ, Ramalingam R, Lee K, Rosengart TK, Crystal RG. Upregulation of transcription factors in lung in the early phase of postpneumonectomy lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 5: 1138–49.
39. Dubaybo BA, Bayasi G, Rubeiz GJ. Changes in tumor necrosis factor in postpneumonectomy lung growth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 2: 396–404.

40. van Gijn ME, Blankesteyn WM, Smits JF, Hierck B, Gittenberger-de Groot AC. Frizzled 2 is transiently expressed in neural crest containing areas during development of the heart and great arteries in the mouse. *Anat Embryol* 2001; 3: 185–92.
41. Kern JA, Kron IL, Flanagan TL, Binns OA, Scott WW, Chan BB, Zografakis JG, Tribble CG. Denervation of the immature porcine lung impairs normal airway development. *J Heart Lung Transplant* 1993;12: 34-40.
42. Fernandez LG, Le Cras TD, Ruiz M, Glover DK, Kron IL, Laubach VE. Differential vascular growth in postpneumonectomy compensatory lung growth. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;2: 309-16.
43. Hislop AA, Lee RJ, McGregor CG, Haworth SG. Lung growth after transplantation of an adult lobe of lung into a juvenile rat. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;3: 644-51.
44. Foster DJ, Yan X, Bellotto DJ, Moe OW, Hagler HK, Estrera AS, Hsia CC. Expression of epidermal growth factor and surfactant proteins during postnatal and compensatory lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;5: 981-90.
45. Cataneo AJ, Cataneo DC. Compensatory lung growth in autologous lobar implant after pneumonectomy in dogs. *Acta Cir Bras.* 2005; 5: 368-74.
46. McBride JT, Kirchner KK, Russ G, Finkelstein J. Role of pulmonary blood flow in postpneumonectomy lung growth. *J Appl Physiol.* 1992; 6: 2448-51.
47. Ibla JC, Shamberger RC, DiCanzio J, Zurakowski D, Koka BV, Lillehei CW. Lung growth after reduced size transplantation in a sheep model. *Transplantation.* 1999; 2: 233-40.
48. Hislop AA, Rinaldi M, Lee R, McGregor CG, Haworth SG. Growth of immature lung transplanted into an adult recipient. *Am J Physiol.* 1993;1: 60-5.
49. Liu H, Chang L, Rong Z, Zhu H, Zhang Q, Chen H, Li W. Association of insulin-like growth factors with lung development in neonatal rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24: 162-5.
50. Chen H, Chang L, Liu H, Rong Z, Zhu H, Zhang Q, Li W. Effect of retinoic acid on platelet-derived growth factor and lung development in newborn rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24: 226-8.

51. Yuan S, Hannam V, Belcastro R, Cartel N, Cabacungan J, Wang J, Diambomba Y, Johnstone L, Post M, Tanswell AK. A role for platelet-derived growth factor-BB in rat postpneumonectomy compensatory lung growth. *Pediatr Res.* 2002;52: 25-33.
52. Rannels DE, Stockstill B, Mercer RR, Crapo JD. Cellular changes in the lungs of adrenalectomized rats following left pneumonectomy. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991;5: 351-62.
53. Ofulue AF, Matsui R, Thurlbeck WM. Role of calmodulin as an endogenous initiatory factor in compensatory lung growth after pneumonectomy. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 3:145-50.
54. Crowe DL, Tsang KJ. Decreased mitogenic response to epidermal growth factor in human squamous cell carcinoma lines overexpressing epidermal growth factor receptor owing to limiting amounts of the adaptor protein Grb2: rescue by retinoic acid treatment. *Mol Carcinog.* 2001;32: 187-94.
55. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatr Surg Int.* 2006;22: 2-8.
56. Koh DW, Roby JD, Starcher B, Senior RM, Pierce RA. Postpneumonectomy lung growth: a model of reinitiation of tropoelastin and type I collagen production in a normal pattern in adult rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15: 611-23.
57. Couroucli XI, Liang YW, Jiang W, Barrios R, Moorthy B. Attenuation of oxygen-induced abnormal lung maturation in rats by retinoic acid: possible role of cytochrome P4501A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317: 946-54.
58. Wei HB, Han XY, Fan W, Chen GH, Wang JF. Effect of retinoic acid on cell proliferation kinetics and retinoic acid receptor expression of colorectal mucosa. *World J Gastroenterol.* 2003;9: 1725-8.
59. Cagle PT, Langston C, Goodman JC, Thurlbeck WM. Autoradiographic assessment of the sequence of cellular proliferation in postpneumonectomy lung growth. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990;3: 153-8.
60. Gallaher KJ, Wolpert E, Wassner S, Rannels DE. Effect of diet-induced sodium deficiency on normal and compensatory growth of the lung in young rats. *Pediatr Res.* 1990 ;28: 455-9.

61. Li D, Fernandez LG, Dodd-o J, Langer J, Wang D, Laubach VE. Upregulation of hypoxia-induced mitogenic factor in compensatory lung growth after pneumonectomy. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;32: 185-91.
62. Brody JS. Time course of and stimuli to compensatory growth of the lung after pneumonectomy. *J Clin Invest.* 1975;56: 897-904.
63. Li W, Chang L, Rong Z, Zhang Q, Wang H, Wang H, Liu C, Liu W. Mechanism of retinoic acid and mitogen-activated protein kinases regulating hyperoxia lung injury. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26: 178-81.
64. Maxey TS, Fernandez LG, Reece TB, Keeling WB, Kron IL, Laubach VE. Endothelial nitric oxide synthase is essential for postpneumonectomy compensatory vasodilation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81: 1234-8.
65. Scherle W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. *Mikroskopie.* 1970; 1: 57-60.
66. Donato LJ, Suh JH, Noy N. Suppression of mammary carcinoma cell growth by retinoic acid: the cell cycle control gene *Btg2* is a direct target for retinoic acid receptor signaling. *Cancer Res.* 2007;67: 609-15.
67. Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Kojima S, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2007;3: 431-7.