

Derleme

Kronik Akciğer Hastalıklarında İlaç Geliştirme ve Güncel Tedavi Stratejileri**Drug Development and Current Treatment Strategies in Chronic Lung Diseases****Onural Özhan, Hakan Parlakpınar**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Kronik akciğer hastalıkları, ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak görülen ve mevcut tedavi yöntemleri ile istenilen terapötik etkinin sağlanamadığı hastalık grubudur. Mali yükü ne kadar yüksek olsa da yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat birçok ilaç adayı molekül, zayıf etkinliği ve yan tesir profilinin çeşitliliği nedeniyle ilaç geliştirme basamaklarını tamamlayıp klinikte güncel tedavide kullanılamamaktadır. İlaç adayının farmakokinetik özelliklerinin uygun olmaması, biyoyararlanımının düşük olması yada prelinik aşamada in vivo deney modellerinin akciğer hastalıklarını bir bütün halinde taklit edememesinden dolayı araştırmalar uzun sürmekte ve oldukça maliyetli olmaktadır. 10000 aday molekülden yalnızca bir tanesi faz aşamalarını tamamlayıp bir endikasyon dahilinde akciğer hastalıklarının güncel tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmektedir. Bu oranı yükseltmek için akciğer hastalıklarının patofizyolojisi ile birlikte ilaç adayının etki mekanizması göz önünde bulundurularak yeni tedavi stratejileri geliştirmek gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Hastalıkları, Kronik Hastalık, İlaç Keşfi.

Abstract

Chronic lung diseases are a group of diseases that are widespread in our country and all over the world and in which the desired therapeutic effect can not be achieved with existing treatment modalities. No matter how high the financial burden is, new treatment approaches are needed. However, many drug candidates are unable to complete the drug development steps and clinically use it in current therapy due to the diversity of the molecule, poor efficacy and side effect profile. Because inadequate pharmacokinetic properties of the drug candidate, low bioavailability, and in vivo experimental models in the preclinical phase can not mimic lung diseases as a whole, the research is long and costly. Only one out of 10000 nominal molecules have been used to complete the phase trials and to be used in the current treatment of pulmonary diseases within an indication. In order to increase this rate, it is necessary to develop new treatment strategies by considering the pathophysiology of lung diseases and the mechanism of action of drug candidates.

Keywords: Lung Diseases, Chronic Disease, Drug Discovery.

Giriş

Kronik akciğer hastalıkları, hava yolları ve akciğerlerin diğer yapılarını etkileyen bir grup kronik hastalıktır. Kronik akciğer hastalıklarının başlıcaları, astım, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), aşırı duyarlılık pnömonisi, akciğer kanseri, solunum yolu ve intratorasik organ neoplazmları, akciğer fibrozisi, kronik plevra hastalıkları, pnömokonyoz, pulmoner eozinofili, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyonu içeren pulmoner dolaşım bozuklukları, pulmoner kalp hastalığı, sarkoidoz ve uyku apne sendromudur.

Dünyada 100 milyon insanda önlenebilir kronik akciğer hastalıkları bulunmaktadır (1).

Akciğer hastalıkları, tüm dünyada ciddi sağlık hizmeti gerektiren ve ekonomik yükü ağır olan hastalıkları temsil etmektedir. Avrupa'da akciğer hastalıkları nedeniyle hastaneye başvuran hastaların tedavi maliyetleri yılda 380 milyar € değerindedir ve 6 milyon hastanın 600000'i ölümle sonuçlanmaktadır (2).

Kronik akciğer hastalıklarına bağlı ölümlerin %50'den fazlasını KOAH ve akciğer kanseri oluşturmaktadır ve ilaçla tedavi uygulamaları bu mortalite oranının düşürülmesinde çok az etkili olmuştur. Günümüzde astım her yaşta insanı etkileyen en yaygın hastalıklardan biri olmasına rağmen; etkili tedavilerin aksine hastaların kontrolleri zayıf ve yaşam kaliteleri de oldukça düşüktür (3). Mevcut tedavi yöntemleri kullanılarak kontrol altına alınamayan ciddi astım hastaları için daha etkili ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çoklu ilaca dirençli tüberküloz, etkili terapilerin olmaması nedeniyle Avrupa'da büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Sadece pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi nadir görülen akciğer hastalıkları arasında ilaç tedavisinde ilerleme kaydedilmiştir.

Kronik akciğer hastalıklarının daha etkili tedavisini mümkün kılan ve yüksek mortalite oranını düşüren etkili ilaçların geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Son 40 yıl içerisinde kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere çok az sayıda etkili ve güvenli ilaç piyasaya sürülmüştür. İlaç geliştirmek için gereken sürenin oldukça uzun olması ile birlikte başarı riskinin düşük olması yeni ilaç geliştirme maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır (4).

Akciğer Hastalıklarında Yeni Tedaviler

Akciğer hastalıkları için onaylanan "yeni" ilaçlar, uzun etkili β_2 -agonistler, uzun etkili muskarinik antagonistler, daha güvenli inhaler kortikosteroidler (İKS) ve daha uzun süre etkili olan antibiyotiklerdir. 2012 yılında dünya

pazarında 34 milyar dolar olan astım ve KOAH ilaçlarının maliyetinin 2017 yılında 40 milyar doları aşması beklenmektedir. Bu hastalıkların küresel prevalansının artmasıyla ve daha fazla hasta teşhis edilmesiyle 2023 yılında bu artışın devam edeceği öngörülmektedir (5).

Bu büyümenin nedeni, uzun etkili inhaler bronkodilatörler, İKS ve ikisinin kombine edilmesi ile birlikte inhaler ve anti-lökotrienlerin jenerik olarak kombine edilmeye başlaması ile ilgilidir.

Son 40 yılda akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan yeni ilaç sınıfları oldukça sınırlıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer hastalıkları için yeni ilaç sınıfları

İlaç sınıfı	İlaç	Endikasyon	Yorumlar
Lökotrien reseptör antagonist	Montelukast ve Zafirlukast	Astım	Zayıf etkili
Anti-IgE	Omalizumab	Ciddi astım	Belirli hastalarda etkili
Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri	Roflumilast	KOAH	Düşük terapötik indeks
Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri	Gefitinib ve Erlotinib	Akciğer kanseri	Epidermal büyüme faktörü reseptör pozitif hastalar
Kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyiciler	Ivakaftor	Kistik fibrozis	G551D mutasyonu olan hastalar
Endotelin reseptör antagonistleri	Bosentan, Ambrisentan ve Masitentan	Grup 1 Pulmoner hipertansiyon	Nadir hastalıklarda
Çözünbilir guanilat siklaz aktivatörleri	Riosiguat	Grup 1 ve 4 Pulmoner hipertansiyon	Nadir hastalıklarda
Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri	Sildenafil ve Tadalafil	Grup 1 Pulmoner hipertansiyon	Nadir hastalıklarda
Anti-fibrotik ajanlar	Pirfenidon ve Nintedanib	İdiyopatik pulmoner fibrozis	Nadir hastalıklarda
Anti-tüberküloz ilaçları	Bedakuilin	İlaça dirençli tüberküloz	Zayıf güvenilirlik
Uzun etkili solunum yolu beta-agonistleri	Vilanterol, İndakaterol ve Olodaterol	Amfizem ve KOAH	Uzun süre etkili
Antikolinergik ilaçlar	Umeklidinyum ve Glikopironyum	Amfizem ve KOAH	Uzun süre etkili

Tedavide kullanılan ilaçlar kadar etkili ve güvenli yeni ilaç keşfinin oldukça zor olduğu kanıtlanmıştır. En çok satan yeni sınıf ilaçlar lökotrien reseptör antagonistleri olduğu fakat bu ilaçların astımı kontrol altına almakta çok etkili ve güvenli olmadığı belirtilmiştir.

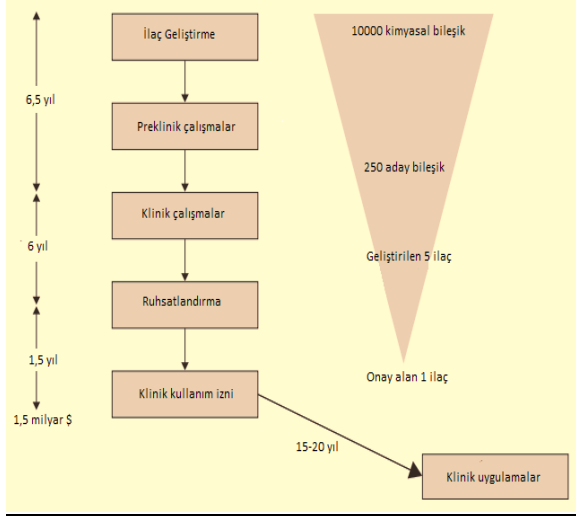
Epitel büyüme faktörü reseptör inhibitörü ilaçların bir kısmı akciğer kanseri tedavisinde onaylanmış olmasına rağmen; bu ilaçlar sadece küçük bir azınlık hasta grubunda etkili bulunmuştur.

Nadir olarak görülen diğer akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan diğer yeni sınıf ilaçlar, yalnızca küçük bir hasta grubunda denenilen oldukça pahalı ilaçlardır (4). Endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, çözünür guanilat siklaz aktivatörlerini ve prostanoidleri de içeren bazı

yeni ilaç sınıfları, 1. grup pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda kistik fibrozis transmembran iletimini düzenleyici etkili ivakaftorün, hastaların yalnızca %4'ünde görülen G551D mutasyonu ile karakterize edilen kistik fibroziste kullanımı onaylanmıştır.

Yeni anti-fibrotik ilaçlardan pirfenidon ve nintedanibin, idiyopatik pulmoner fibrozisin tedavisinde kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır, ancak bu ilaçların etkisi zayıf, yan tesir profili geniş ve sağkalım oranı ise düşük olarak belirtilmiştir. Yeni bir antibiyotik olan bedakuilin'in çoklu ilaca dirençli tüberkülozun tedavisinde kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır. Fakat bedakuilin'in sık görülen bazen ciddi olabilen yan tesirleri ve çeşitli ilaçlarla olan etkileşimleri kullanımını daha da sınırlandırmaktadır (6).

Yeni İlaç Geliştirme Aşamasındaki Zorluklar
Yeni ilaç geliştirme aşamasında yeni kimyasal maddelerin ilaç olarak nitelendirilip piyasaya sunulabilmesinin zor ve masraflı olduğu bildirilmiştir. İlaç adayı olan yaklaşık her 10000 kimyasal bileşikten yalnızca bir tanesi ilaç olarak piyasaya sunulabilmektedir (Şekil 1) (4).



Şekil 1. Yeni ilaç geliştirme süreci

İlaç araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin etkinliğini artırmaya oldukça ihtiyaç duyulduğu yadsınamaz bir gerçektir. Büyük ilaç şirketleri, büyümek için her yıl birkaç yeni kimyasal madde üretmelidir ve bu da şu anki yıpranma oranlarıyla başarılması imkansız gibi görünmektedir. 1991 ve 2000 yılları arasında faz I klinik araştırmalara giren ilaçların sadece %11'i, faz II ve faz III çalışmalarına ulaşmayı başarabilmiştir. Onay alan ilaçların yaklaşık %25'i ise piyasadaki geri toplatılmaktadır (7). 2000 yılından önce ilaç geliştirmedeki en büyük başarısızlığın ana nedenleri ise zayıf farmakokinetik ve biyoyararlanım olarak karşımıza çıkmıştır. Bunun sonucu olarak, endüstri çok daha doğru tahmini ve modelleme yaklaşımlarının geliştirilmesi ve uygulanmasına yatırım yaptı; bu yaklaşımlar, artık nadiren başarısızlık sebebidir. Etkililiğin olmaması artık ilaç geliştirmedeki başarısızlığın en yaygın nedenidir ve klinik öncesi hayvan modelleri insan durumunu o kadar zayıf taklit ettiği için bu akciğer hastalıklarında özel bir problem gibi görünmektedir. 2011 ile 2012 yılları arasında ilaç adaylarının %60'ı etkisiz ve %52'si faz III ve sonrasında başarısız olmuştur. Başarısızlığın diğer yaygın nedeni ise, güvenilirlik sorunudur ki, ilaçların %33'ü faz III'te bu aşamada başarısız olmuştur (8). Bu sorun, yeni bir etki mekanizması olan küçük moleküllü yeni kimyasal bileşikler için çok daha büyük bir risk taşımaktadır. Artık mekanizmaya dayalı

toksisiteye sahip bileşiklerin eliminasyonu ile toksikolojik nedenlerden ötürü başarısızlık riski daha az olmaktadır. Geliştirilmiş toksisite modelleri, toksikolojik gerekliliklerle başarısızlık riskini de azaltmıştır. İlaç etkililiğini öngörmek için daha iyi biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır ve bu, ilaç keşfinden yararlı bir klinik tedavi geliştirmeye geçişin iyileştirilmesinde anahtar bir unsurdur (9).

Eski İlaçların Yeniden Tasarlanması

İlaç keşfini hızlandırmak için güncel bir yaklaşım, mevcut ilaçları yeni hedeflere karşı etkisi araştırılarak yeni ilaçlar bulmaktır (10, 11). Eğer ilaç piyasada zaten bulunuyorsa, bu ilaçların yan etkileri ilaç geliştirmede herhangi bir sorun yapmazken; yeni kimyasal maddelerin yan etkileri bir sorun oluşturmaktadır. Dahası, bu moleküllerin farmakokinetiği insanlarda zaten araştırılmış olduğu için bu ilaçlarla yapılan çalışmaların süresini belirgin ölçüde kısaltılmıştır. Örneğin, başlangıçta bir bronkodilatör olarak kullanılan teofilin, esas olarak hava yolu düz kas hücrelerinde fosfodiesteraz-3'ün inhibisyonu yoluyla etkili olduğu kanıtlanmıştır. Sonraki çalışmalarda daha düşük konsantrasyonlarda teofilinin oksidatif stres ile indüklenen kortikosteroid direncinin tersine çevrilmesinde histon deasetilaz-2'yi artırarak tamamen farklı bir etkiye sahip olduğu keşfedilmiştir (12). Teofilin etkisinin, KOAH bulunan hastaların akciğerlerinde oksidatif stres ile azaltılan fosfoinositid-3-kinaz- δ (PI3K δ) inhibisyonu aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (13). Düşük doz oral veya inhaler kortikosteroidlerle kombine edilen düşük doz teofilinin, kortikosteroid direncini ortadan kaldırarak, KOAH'ta klinik etkililiğe sahip olup olmadığını araştırdığı klinik çalışmalar devam etmektedir. Teofilinin yeni etkisi daha düşük dozlarda görüldüğünden, bronkodilatör olarak yüksek doz kullanımına bağlı olarak görülen yan etkiler artık sorun oluşturmamaktadır (4).

Akciğer Hastalıklarında Preklinik Deney Modelleri

Klinikte başarısız olan yeni solunum yolu ilaçlarının birçoğu, güvenilirlik ve/veya etkililik sorunları nedeniyle klinik öncesi hayvan modellerinde iyi performans göstermiştir. İlaç adaylarının hayvan modellerinden insanlara geçmemesi, in vivo çalışmaların faydası hakkında bir takım sorulara yol açarak yeni teknolojilere dayanan model ve araçlara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (14).

Klinik öncesi ilaç geliştirme aşamasında çeşitli in vitro ve in vivo yaklaşımlar kullanılır. İlaç geliştirme aşamasının erken döneminde, ilaç aday bileşiklerin hücre kültüründeki etkililikleri kanıtlanmaktadır. Bununla birlikte, hücre kültürü çalışmaları bazı bilgiler sağlayabilir, ancak kültürlenmiş hücre sistemleri in vivo olarak farklı hücre tipleri ve dokuları arasındaki kompleks etkileşimleri tekrarlamamaktadır. Dahası, birçok hücre kültürü çalışmalarında, çeşitli proteinleri aşırı sentezleyen primer hücreler veya hücrelere kıyasla, farklı gen ekspresyonu ve hücre döngüsü profilleri sergileyen dönüştürülmüş hücre dizileri kullanılmaktadır. Etkili olan bileşikler, yüksek verimli tarama sırasındaki tespitleri doğrulamak ve klinik araştırmalarda bileşiğin %50'sinden fazlasının elenmesinden sorumlu elverişsiz absorpsiyon, atılım ve toksisite özelliklerine sahip bileşikleri hariç tutmak için in vivo hayvan modellerinde denenmektedirler. Aday bileşiğin tanımlanmasıyla optimizasyon aşamasından sonra in vivo profil oluşturma basamağı başlar. Bunun nedeni, deney hayvanı ile yapılan konvansiyonel modellerin yüksek maliyet ve düşük verimi ve yüksek verimli tarama testlerinin doğruluğuna bağlıdır. Aday bileşik, in vivo etki gücü ve in vivo istenen farmakokinetik/farmakodinamik özellikler dikkate alınarak seçilir. Hayvan modellerinde insan hastalıkları patolojisi/patofizyolojisi özelliklerini taklit eden konsept çalışmalarının başarılı bir şekilde kanıtlanması, insan çalışmaları ile başlar (4).

Umut verici yeni tedavilerin kliniğe uyarlanamaması ile beraber devam eden akciğer hastalıkları, araştırmacıları ve ilaç geliştirme ekipleri için mevcut olan araçların uygun olmayabileceğini ve yeni bir yaklaşımın araştırılması gerektiğini ileri sürülmektedir. Çevresel koşulların ve yaşam biçiminin akciğer hastalıkları üzerindeki etkilerini taklit eden uygun modeller geliştirmek karşılaşılan zorluklar arasındadır (4).

Alternatif Deney Modelleri

Doku mühendisliği, mikroakışkanlar ve çipli organ oluşturma yaklaşımlarındaki teknolojik gelişmeler, araştırmacılara yenilikçi model geliştirme için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Günümüzde biyoreaktör ve iskelet teknolojilerindeki ilerlemelerle, hava-sıvı ara yüzünde kültürlenen ve rudimenter dolaşım sistemi içeren çok sayıda hücre tipini içeren biyomimetik doku yapıları oluşturmak mümkün olmuştur. Bu sistemleri kullanarak, araştırmacılar hastalıklı solunum yollarındaki

statik ve hareketli hücreler arasındaki dinamik etkileşimi daha iyi anlayabilirler. Böylece çevresel hasarların astım duyarlılık genleriyle nasıl etkileşime girdiğini inceleyebilir ve solunum yollarının yeniden modellenmesi sırasında havayolu duvarındaki hücreler arasındaki etkileşimi inceleyebilirler (15-18). Harvard Üniversitesi'nden Wyss Enstitüsü'nden (Cambridge, MA, ABD) araştırmacılar kısa bir süre önce karmaşık organ seviyesinde fizyolojik ve patolojik tepkileri yeniden üretebilen "nefes alan" bir akciğer-üstü model oluşturmuştur (19). Bu sistemlerin derhal uygulanması toksisite testleri içindir ki, bununla birlikte bu modellerin karmaşık hastalık süreçlerinin anlaşılmasının geliştirilmesi için potansiyel faydası belirlenmiştir (20, 21).

Örnek Seçilmiş Deneysel Hayvan Modelleri

Kemirgen modelleri, astım ve KOAH gibi solunum hastalıklarını taklit etmek için uzun zamandır kullanılmaktadır. Alerjen, tahriş edici gaz maruziyeti, sigara dumanı veya eksojen elastaz gibi çeşitli uyaranlar kullanılarak bu hastalıkların tanımlayıcı özelliklerinden bazıları oluşturulabilmektedir (22). Bununla birlikte, hastalık uyaranların kullanımı ile oluşan deney modeli, hastalığı tetikleyen çeşitli tetikleyicilere ne kadar süre maruz kaldığını taklit etmediği için kronik hastalık ile benzer tablo oluşmamaktadır (4). Klinikte akciğer fibrozuna neden olan ajanlardan bleomisin kullanılarak deney hayvanlarında model oluşturulmaktadır (23). Model oluşumu bronkoalveolar lavaj, histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal analizlerle doğrulanmaktadır. Araştırma grubumuz tarafından da kullanılan bu deney modelinde antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan ajanlardan molsidomin, aposinin ve dekspantenolün ratlarda bleomisin ile indüklenen akciğer fibrozuna karşı terapötik etki gösterdiği yapılan çalışmalarımızda kanıtlanmıştır (24-26).

Kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen yeni terapötik ilaçlar ile birlikte hasta uyuncunu artırarak kişiselleştirilmiş tedavi uygulanabilmesi için hekim ve hastalar arasındaki iletişimin kalitesi oldukça önemlidir. Yeni geliştirilen ilaçlar ve cihazların kanıta dayalı tıpta kullanımının yanında hastanın, hekimin belirlediği terapötik plana bağlı kalması hastalıkların daha etkin tedavi edilmesini sağlayacaktır (27).

Kaynaklar

1. Bousquet J, Khaltaev N, eds. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases a comprehensive approach. Switzerland: WHO Press 2007; 12-35.
2. Gibson GJ, Lodenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B, eds. The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe. Sheffield, European Respiratory Society, 2013.
3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 13.
4. Barnes PJ, Bonini S, Seeger W, et al. Barriers to new drug development in respiratory disease. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1197-207.
5. Visiongain. Asthma and COPD Therapies: World Market 2013–2023. [www.visiongain.com/Report/1109/ Asthma-and-COPD-Therapies-World-Market-2013-2023](http://www.visiongain.com/Report/1109/Asthma-and-COPD-Therapies-World-Market-2013-2023). Son Erişim: 15 Ocak 2018.
6. Kakkar AK, Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis* 2014; 94: 357-62.
7. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Disc* 2004; 3: 711-15.
8. Arrowsmith J, Miller P. Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012. *Nat Rev Drug Disc* 2013; 12: 569.
9. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 541-46.
10. Southan C, Williams AJ, Ekins S. Challenges and recommendations for obtaining chemical structures of industry-provided repurposing candidates. *Drug Discov Today* 2013; 18: 58-70.
11. Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect* 2009; 22: 119 -25.
12. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901-6.
13. To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase- δ with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 182: 897-904.
14. Holmes AM, Solari R, Holgate ST. Animal models of asthma: value, limitations and opportunities for alternative approaches. *Drug Discov Today* 2011; 16: 659-70.
15. Sun T, Swindle EJ, Collins JE, et al. On-chip epithelial barrier function assays using electrical impedance spectroscopy. *Lab Chip* 2010; 10: 1611-7.
16. Swindle EJ, Davies DE. Artificial airways for the study of respiratory disease. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 757-65.
17. Morris GE, Bridge JC, Brace LA, et al. A novel electrospun biphasic scaffold provides optimal three-dimensional topography for in vitro co-culture of airway epithelial and fibroblast cells. *Biofabrication* 2014; 6(3): 035014.
18. Morris GE, Bridge JC, Eltboli OM, et al. Human airway smooth muscle maintain in situ cell orientation and phenotype when cultured on aligned electrospun scaffolds. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307: 38-47.
19. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 2010; 328: 1662-8.
20. Huh D, Leslie DC, Matthews BD, et al. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci Transl Med* 2012; 4: 159ra147.
21. Huh D, Fujioka H, Tung YC, et al. Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 18886-91.
22. Mercer PF, Abbott-Banner K, Adcock IM, Knowles RG. Translational models of lung disease. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 235–56.
23. Marios AM, Aidinis V. Modeling pulmonary fibrosis with bleomycin. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 355-61.
24. Ermis H, Parlakpınar H, Gulbas G, et al. Protective effect of dexpanthenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013; 386(12): 1103-10.
25. Kilic T, Parlakpınar H, Polat A, et al. Protective and therapeutic effect of molsidomine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2014; 37(4): 1167-78.
26. Kilic T, Parlakpınar H, Taslidere E, et al. Protective and therapeutic effect of apocynin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2015; 38(3): 1166-80.
27. Shakshuki A, Agu RU. Improving the efficiency of respiratory drug delivery: a review of current treatment trends and future strategies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Ther* 2017; 3(2): 267-81.

Sorumlu Yazar

Onural OZHAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı, MALATYA, TÜRKİYE

E mail: onural.ozhan@inonu.edu.tr