



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BLEOMİSİN İLE AKCİĞER FİBROZİSİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
FERULA PSEUDALLİACEA RECH. F. METANOL EKSTRAKTININ
SİTOPROTEKTİF ETKİLERİ**

Ecz. Mustafa KAPLAN
FARMAKOLOJİ
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan OTO

VAN-2025

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BLEOMİSİN İLE AKCİĞER FİBROZİSİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA *FERULA PSEUDALLİACEA* RECH. F. METANOL
EKSTRAKTININ SİTOPROTEKTİF ETKİLERİ**

Ecz. Mustafa KAPLAN
FARMAKOLOJİ
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan OTO

VAN-2025

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2024-11334 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABULVE ONA



ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Bleomisin ile Akciğer Fibrozisi Oluşturulan Sıçanlarda Ferula pseudalliacea Rech. F. Metanol Ekstraktının Sitoprotektif Etkileri*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mustafa KAPLAN

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışmam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde çalışmalarım beni destekleyen, her türlü bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, danışman hocam Sn. Prof. Dr. Gökhan OTO'ya istatistiksel analizlerde yardımcı olan Sn. Arş. Gör. Mehmet Hafit BAYIR'a, biyokimyasal analizlerde her türlü desteği sağlayan Sn. Doç. Dr. Semih YAĞAR'a, çalışmalarım bana öncülük eden meslektaşım Arş. Gör. Rezzan Temelli GÖÇEROĞLU'na ve çalışmam boyunca desteklerini benden esirgemeyen, değerli meslektaşım ve arkadaşım Ecz. Yusuf SEVİNÇ'e; TYL-2024-11334 numaralı proje ile maddi desteğini sağlayan ve bu çalışmayı mümkün kılan Van YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na ve desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim bu günlere gelmemi sağlayan aileme en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa KAPLAN

ÖZET

Kaplan M, Bleomisin ile Akciğer Fibrozisi Oluşturulan Sıçanlarda *Ferula pseudalliacea* Rech. f. Metanol Ekstraktının Sitoprotektif Etkileri, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji (Tıp Programı), Yüksek Lisans Tezi, Van, 2025. Bu çalışmada; halk tıbbında kullanılan bitkilerden olan *Ferula pseudalliacea* Rech. f.'nin; mide ağrısı, histeri, bebek koliti, astım tedavisinde kullanıldığı; ayrıca antibakteriyel, anti-inflamatuar, anti-HIV, antiprotozoal özellikler gibi geniş yelpazede bildirilen etkinlikleri nedeniyle; *F. pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin metanol ekstresinin içerik analizinin yapılması ve sıçanlarda bleomisin ile oluşturulacak deneysel fibrozis modelinde koruyucu aktivitesinin olup olmadığının bitki içeriğindeki biyoaktif moleküller üzerinden yorumlanması hedeflenerek, kanser kemoterapisinde kullanılan ancak akciğer fibrozisi gibi önemli yan etkileri nedeni ile kullanımı risk taşıyan ilaçların yan etkilerini önlemede; ayrıca tedavisi halen tam anlamı ile başarılı olmayan akciğer fibrozisinde koruyucu etkileri olup olmadığı incelendi. Yürütülen bu çalışmada 32 adet, 2-3 aylık, 190-220 gr ağırlığında, standart barınma koşulları altında tutulan Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma gruplarında sıçanlar 8'er adet olacak şekilde toplam 4 grup oluşturuldu. Gruplar; Grup-1: (n=8): Kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup-2: (n=8) bleomisin 7,5 mg/kg canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz uygulandı. Grup-3: (n=8): *F. pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin metanol ekstresi 200 mg/kg oral olarak 30 gün uygulandı. Grup-4: (n=8) Tek doz 7,5 mg/kg bleomisine ilave olarak *F. pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin metanol ekstresi 200 mg/kg oral olarak 30 gün uygulandı. 30. günün sonunda ratlara 10 mg/kg ksilazin ve 90 mg/kg i.p. ketamin anestezisi altında dekapitasyon işlemi yapılarak ve doku örnekleri alınarak gerekli histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı. Histopatolojik değerlendirmelerde, *F. pseudalliacea* Rech. f. metanol ekstraktı verilen grupta BLM ile indüklenen akciğer hasarının belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Ekstraktın dokuda toksisite oluşturmaması önemli bir bulgu olarak değerlendirildi. Biyokimyasal analizlerde ise hidroksiprolin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı; ancak yalnızca ekstrakt verilen grupta total antioksidan seviye (TAS) artışı ve total oksidan seviye (TOS) ile oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerinde anlamlı düşüşler elde edildi. Bu bulgular, ekstraktın antioksidan savunmayı destekleyici ve oksidatif stresi düzenleyici potansiyel taşıdığını gösterdi. Sonuç olarak, *F. pseudalliacea* Rech. f. ekstraktı, deneysel akciğer fibrozis modelinde histopatolojik düzelme sağladı ve biyokimyasal bazı parametrelerde ise olumlu etkiler gösterdi. Bu veriler, söz konusu bitki ekstraktının, antifibrotik etkisinin ileri deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Ferula pseudalliacea* Rech. f., Bleomisin, Akciğer Fibrozisi, Akciğer, Sıçan,

ABSTRACT

Kaplan M. The Cytoprotective Effects of *Ferula pseudalliacea* Rech. f. Methanol Extract in Rats with Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis, Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology (Medical Program), Master's Thesis, Van, 2025. In this study, it was aimed to analyze the content of the methanol extract of *Ferula pseudalliacea* Rech. f.—a plant traditionally used in folk medicine for conditions such as stomach pain, hysteria, infant colic, and asthma, and reported to have a wide range of biological activities including antibacterial, anti-inflammatory, anti-HIV, and antiprotozoal effects—and to evaluate its potential protective activity through bioactive molecules in a bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis model in rats. The study further aimed to investigate whether this extract could offer protective effects against pulmonary fibrosis, which remains difficult to treat, as well as whether it could mitigate adverse effects of chemotherapeutic agents like bleomycin that are known to cause fibrosis. A total of 32 male Wistar albino rats aged 2–3 months and weighing 190–220 g were used under standard housing conditions. Animals were obtained from the Experimental Medicine Research and Application Center of Van Yüzüncü Yıl University and divided into four groups of eight rats each. Group 1 served as the control group; Group 2 received a single intratracheal dose of 7,5 mg/kg bleomycin; Group 3 was administered 200 mg/kg *F. pseudalliacea* Rech. f. methanol extract orally for 30 days; and Group 4 received both the extract (200 mg/kg, orally for 30 days) and a single dose of bleomycin (7,5 mg/kg, intratracheally). On day 30, all rats were euthanized under anesthesia with 10 mg/kg xylazine and 90 mg/kg intraperitoneal ketamine, and tissue samples were collected for histopathological and biochemical analyses. In histopathological evaluations, it was observed that lung damage induced by BLM was markedly reduced in the group treated with the methanol extract of *F. pseudalliacea* Rech. f. The absence of tissue toxicity related to the extract was considered an important finding. In biochemical analyses, no significant differences were detected in hydroxyproline levels; however, in the group receiving only the extract, a significant increase in TAS levels and significant decreases in TOS and OSI levels were observed. These findings suggest that the extract has the potential to support antioxidant defense and regulate oxidative stress. In conclusion, the *F. pseudalliacea* Rech. f. extract provided histopathological improvement in the experimental lung fibrosis model and exhibited favorable effects on certain biochemical parameters. These results indicate that the antifibrotic potential of the plant extract should be further supported by advanced experimental studies.

Keywords: *Ferula pseudalliacea* Rech. f., Bleomycin, Pulmonary Fibrosis, Lung, Rat

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsan Akciğer Anatomisi.....	3
2.2. Sıçan Akciğer Anatomisi	6
2.3. İnterstisyel (Diffüz Parankimal) Akciğer Hastalıkları	7
2.3.1. Sınıflandırma	8
2.3.2. İdiopatik pulmoner fibrozis	9
2.4. Bleomisin	33
2.5. <i>Ferula Pseudalliacea</i> RECH. F.	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırma Yeri ve Tipi	38
3.2. Bitki Materyali ve Ekstraksiyonu.....	38
3.3. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	39
3.4. Histopatolojik Analizler	40
3.5. Biyokimyasal Analizler.....	40
3.6. İmmünohistokimyasal Boyama.....	41

3.7. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	43
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	46
4.2.1.Hidroksiprolin tayini	46
4.2.2. Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS) ve Oksidatif stres indeksinin (OSİ) düzeyleri	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	69
EKLER.....	70
EK 1. Etik Kurulu Raporu.....	70
EK 2. Tez Orjinallik Raporu	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAL	: Bronchoalveolar Lavage
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
BLM	: Bleomisin
CTGF	: Bağ Doku Büyüme Faktörü
DILD	: Diffuse Interstitial Lung Diseases
DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DPAH	: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FVC	: Zorlanmış Vital Kapasitesi
HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
İİP	: İdiopatik İnterstisyel Pnömoni
İPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
MUC5B	: Mucin 5B Promotor Bölgesi
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OSİ	: Okstidatif Stres İndeksi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PFD	: Pirfenidon
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TERC	: Telomerase RNA Component
TERT	: Telomerase Reverse Transcriptase
TGF-β1	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta-1

TOLLIP	: Toll-Interacting Protein
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
UIP	: Usual İnterstisyel Pnömoni
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	İnsan akciğer anatomisi	6
Şekil 2.	Sıçan akciğer anatomisi	7
Şekil 3.	Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının sınıflandırılması.....	9
Şekil 4.	İPF patogenezi evreleri	15
Şekil 5.	İdiopatik pulmoner fibrozisin patogenezi	16
Şekil 6.	İdiopatik pulmoner fibrozis için önerilen tanısal algoritma	20
Şekil 7.	<i>Ferula pseudalliacea</i> Rech. f.- Herbarium örneği (1941)- Natural History Museum, Vienna	36
Şekil 8.	<i>Ferula pseudalliacea</i> Rech. f.- Herbarium örneği (1994)- Natural History Museum, Vienna	37
Şekil 9.	Grup 1'deki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri H-E. 20x	44
Şekil 10.	Grup 2'deki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri H-E. 20x	44
Şekil 11.	Grup 3'teki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri. H-E. 20x	45
Şekil 12.	Grup 4'etki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri H-E. 20x	45
Şekil 13.	Hidroksiprolin tayin düzeyleri	46
Şekil 14.	Total antioksidan Seviye (TAS) düzeyleri	48
Şekil 15.	Total oksidan Seviye (TOS) düzeyleri	49
Şekil 16.	Oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri	50

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	İdiyopatik pulmoner fibrozis şüphesi durumunda önerilen serolojik testler	21
Tablo 2.	Göğüs Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) taramasında gözlemlenen radyolojik paternler	22
Tablo 3.	Cerrahi akciğer biyopsisinin uygulanmasına karşı kontrendikasyonlar	24
Tablo 4.	Histopatolojik paternler	25
Tablo 5.	İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan ilaçlar	27
Tablo 6.	Akciğer dokusunun histopatolojik bulgularının skorları	43
Tablo 7.	Hidroksiprolin seviyeleri	46
Tablo 8.	TAS, TOS ve OSI seviyeleri	47

1. GİRİŞ

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen ancak ilerleyici ve son dönem solunum yetmezliğine yol açan bir akciğer hastalığıdır. Bu fibrotik akciğer hastalığı, akciğer parankiminde tahribata ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulmaya neden olmaktadır. İPF'nin, genellikle 50 yaş üstü bireyleri etkilemekte olduğu ve yıllık insidans oranının 3-9/100.000 kişi arasında bildirilmektedir (Nalysnyk ve ark., 2012).

İPF'nin klinik tablosunun anlaşılabilmesi için hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılması önem taşımaktadır. Akciğer fibrozisinin patofizyolojisinin henüz netleştirilemediği ancak patofizyolojide; inflamasyon, oksidatif stres, inflamatuvar ve profibrotik sitokinler, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümünün rol aldığı bilinmektedir (Wynn, 2011). Diğer bir yandan akciğer epitelinin hasarı ve inflamasyon ile başlayan süreç fibrozise doğru ilerlemektedir. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerden dönüştürücü büyüme faktörü-beta1 (TGF- β 1), fibrozis oluşumunun temel sorumlusu olarak nitelendirilmektedir. Diğer önemli mediyatörler arasında bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve TGF- β 1'in işlevlerini artıran ve fibrojenik hücreleri çeken trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ailesinin yer aldığı bildirilmiştir (Weiskirchen ve ark., 2019).

Bu patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılabilmesi ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi amacıyla çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Bu bağlamda, bleomisin (BLM) gibi ajanlar kullanılmaktadır. BLM kanserin bazı tiplerinin tedavisinde oldukça etkili olan bir kemoterapötik ajandır, fakat ilaç kullanımı esnasında akciğerde kolajen yıkımı azalırken yapımı büyük oranda artmakta ve sonuç olarak bazı vakalarda pulmoner fibrozis gelişmektedir; bu sebepten dolayı BLM'nin farklı hayvan türlerinde akciğer fibrozisinin deneysel modellerinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Hay ve ark., 1991).

BLM ile oluşturulan deneysel modeller aracılığıyla hastalığın altta yatan mekanizmalarının aydınlatılması, İPF'nin tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yönelik çalışmalara zemin hazırlamaktadır. İPF'nin geri dönüşsüz ve ilerleyici yapısı göz önünde bulundurulduğunda hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için en büyük

umudunun, doku rejenerasyonunu teşvik edebilme yeteneği sayesinde kök hücre tedavisi olduğu gösterilmiştir. İPF'nin tedavisinin son 30 yılda önemli bir evrim geçirdiği ve antiinflamatuvar yaklaşımlardan antifibrotik stratejilere doğru kaydığı gözlemlenmiştir. Günümüzde, antifibrotik ajanların tedavinin merkezinde yer aldığı belirtilse de hastalığın tam bir tedavisinin hâlâ mümkün olmadığı ortaya konmuştur. Mevcut tedavi seçeneklerinden olan pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun tolere edilebilir olduğu gösterildiği fakat etkinliklerinin kanıtlanması için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu da belirtilmiştir. Alternatif tedavi ajanları bulmaya yönelik, potansiyel antifibrotik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışma yapıldığı raporlanmıştır (Uçar ve ark., 2024).

Alternatif tedavi arayışlarının bir devamı olarak, bitkisel kaynaklı bileşiklerin de antifibrotik potansiyellerinin araştırılması son yıllarda önemli ölçüde artış göstermiştir. Halk tıbbında da kullanılan bitkilerden olan *Ferula pseudalliacea* Rech. f.'nin; mide ağrısı, histeri, bebek koliti ve astım tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca bu bitkinin antibakteriyel, anti-inflamatuvar, anti-HIV ve antiprotozoal gibi geniş bir yelpazede biyolojik etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu nedenle, bitki içeriğinin incelenerek biyoaktif bileşiklerinin ortaya çıkarılması ve tedavisi halen tam anlamıyla mümkün olmayan akciğer fibrozisinde etkinliğinin değerlendirilmesi bu çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır. Ferula cinsi, bu bağlamda dikkat çeken bir bitki grubudur. Seskiterpenler ve kumarinler gibi biyolojik olarak aktif bileşikler açısından oldukça zengin bir içeriğe sahip olan bu cins; antibakteriyel, anti-inflamatuvar, anti-HIV, antiprotozoal ve sitotoksik etkileriyle literatürde yer almaktadır (Farmani ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı; içerdiği fitokimyasallar nedeniyle sitotoksik ve antibakteriyel potansiyele sahip olan *F. pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin metanol ekstraktının içerik analizinin yapılması ve sıçanlarda BLM ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozis modelinde, bu ekstraktın akciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin biyoaktif moleküller üzerinden değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan Akciğer Anatomisi

Akciğerler, asıl solunum organlarıdır ve mediastinum ile birbirinden ayrılmış iki adet olarak bulunur. Akciğerlerin rengi parlak pembe olup, süngerimsi bir yapıdadır ve su üzerinde yüzebilir. Kolayca yırtılır. Çocukluk dönemindeki pembe renk, yaşlılıkta griye dönüşür. Akciğer yüzeyinde karbon granüllerinin birikimi sonucunda siyah renkli adacıklar ve çizgiler oluşur. Bu koyu renk oluşumlarının erkek bireylerde daha belirgin olarak gözlemlendiği belirlenmiştir. Akciğerlerin arka kenarlarının, ön kenarına göre daha koyu renkte görüldüğü gözlemlenmiştir. Ortalama olarak sağ akciğer 625 gram, sol akciğer ise 565 gram ağırlığındadır. Akciğerler toplamda yaklaşık 3700 cc hava kapasitesine sahiptir; ancak normal solunumda yaklaşık 500 cc hava alınır. Derin solunum sırasında, akciğerlerin toplam epitel yüzeyi yaklaşık 70 m²'ye ulaşır. Akciğerler, *hilum pulmonis* olarak adlandırılan küçük bir alan dışında tamamen *visseral plevra* ile sarılmıştır ve her biri ayrı bir plevra boşluğu içerisinde yer alır. Bir akciğer, neredeyse kendi plevra boşluğunu tamamen doldurur ve bu boşluk içerisinde serbestçe hareket edebilir. Her iki akciğer de koni şeklinde olup; *apex*, *basis*, üç kenar ve iki yüzeyden oluşur (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2018a).

Apex Pulmonis: *Apertura thoracis superior*'un öne doğru eğikliğine bağlı olarak, birinci kostal kıkırdaktan 3–4 cm yukarı, boyun köküne doğru yükselir. Bu bölümünü *pleura cervicalis* çadır gibi örter. *Apex*'in komşulukları plevra aracılığıyla sağlanır (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2010).

Basis Pulmonis: Akciğerlerin alt yüzleri diyafragmanın üstüne oturur. Diyafragmanın toraks boşluğuna doğru gösterdiği konveksiteye uygun olarak akciğer tabanları da konkavdır. Bu konkavite sağda, alttaki karaciğerin varlığı nedeniyle daha fazladır (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2010; Cohen, 2005).

Facies Costalis (Kostal Yüz): Toraks boşluğu duvarlarının iç yüzüne uyan bir konvekstesin vardır. Kostalar bu yüz üzerinde *impressiones costales* adı verilen izler oluşturur (Durgun ve editörler, 2010).

Facies Medialis (İç Yüz): Akciğerlerin iç yüzü, arkada vertebral ve önde mediastinal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Vertebral kısmı, omurga olarak bilinen *columna vertebralis*in yan yüzlerine uyum gösterir. Mediastinal yüzün ortasında, kalbin yerleştiği *impressio cardiaca* adı verilen geniş bir çukur bulunmaktadır; bu çukur sol akciğerde daha derindir. Bu konkavitenin üst arka bölümünde, *hilum pulmonis* olarak adlandırılan üçgen şeklinde bir çukur yer alır. Bu bölgede, akciğere giren ve çıkan yapıları içeren *radix pulmonis* bulunur. *Radix pulmonis*'i saran plevra yaprakları, *hilum pulmonis*'in altında ve *impressio cardiaca*'nın arka sınırı boyunca aşağıya doğru sarkar. Mediastinal plevranın, *radix pulmonis*'in üst, ön ve arka yüzlerini sardıktan sonra iki akciğer arasında diyafragma'ya doğru enine olarak sarkan uzantıları *ligamentum pulmonale* olarak adlandırılır. Bunların dışında, mediastinal yüz üzerinde çeşitli çukur ve izler de bulunmaktadır (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2010; Cohen, 2005). Ancak bunlar iki akciğerde farklıdır.

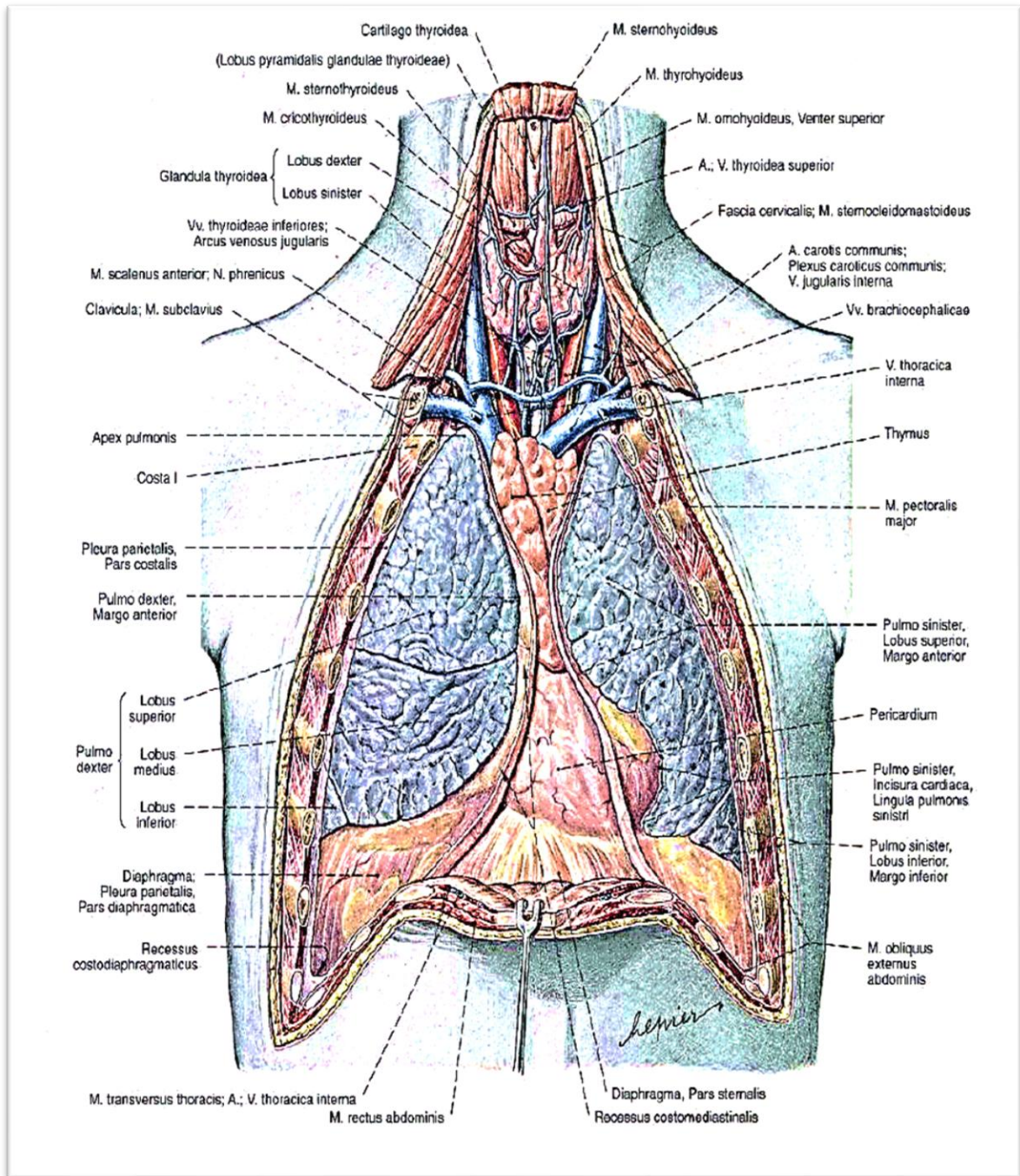
Sağ akciğerde, *hilum pulmonis*'in ön kısmından başlayarak *apex*'in önüne doğru dikey olarak uzanan bir oluk bulunur ve bu oluktan *sulcus vena cava superior* geçer. Bu oluk, *apex*'in önünde *sulcus vena brachiocephalica* adını alır. Bu oluğun arkasında *area trachealis* yer almaktadır. *Area trachealis*'in hemen arkasında ise, akciğerin tepesine kadar devam eden *sulcus oesophagus* bulunur. *Hilum pulmonis*'in üst kısmını, kavisli ve derin bir yapı olan *sulcus vena azygos* çaprazlamaktadır. Ayrıca, *hilum pulmonis* ve *ligamentum pulmonale*'nin arka kenarları boyunca uzanan geniş *sulcus oesophagus*, aşağıda akciğerin alt kenarını kesmektedir. *Ligamentum pulmonale*'nin önünde ve *impressio cardiaca*'nın altında yer alan alt kenar, *sulcus vena cava inferior* tarafından kesilmektedir (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2010; Cohen, 2005).

Sol akciğerde, *apex*'in önü *sulcus vena brachiocephalica* ve *sulcus arteria subclavia* tarafından çaprazlanmıştır. *Hilum pulmonis*'in arka kenarı boyunca derin bir oluk olan *sulcus aortae descendens* uzanır. Bu oluk, *radix pulmonis*'in üzerinden öne doğru kıvrılarak kavis şeklinde devam eder ve bu kavise *sulcus arcus aortae* adı verilir. Bazı durumlarda, alt kenara yakın bölgede *sulcus aortae descendens*'in önünde özofagus sol akciğer yüzeyine temas eder ve burada yüzeysel bir oluk oluşturur (Standring, 2016; Durgun ve editörler, 2010; Cohen, 2005).

Alt kenar (margo inferior): Alt kenar, keskin bir hat olup *basis*'i kostal yüzeyden ayırır. Alt kenarlar, *recessus costodiaphragmaticus* içine uzanır. Bu kenar, *recessus*'un kostal kenarından yaklaşık 10 cm yukarıda yer alır (Durgun ve editörler, 2018b).

Ön kenar (margo anterior): Akciğerlerin ön kenarları, en keskin kenarlarıdır. Sol akciğerin ön kenarında, kalbin ön yüzü üzerinde geniş bir çentik oluşur. Kalbin mutlak matite alanının bulunduğu bu çentik *incisura cardiaca* olarak adlandırılır (Durgun ve editörler, 2018b).

Akciğer Lobları: Sağ akciğer, *fissura obliqua* ve *fissura horizontalis* olmak üzere iki ana fissür ile üç loba ayrılır. Bu loblar; *lobus superior*, *lobus medius* ve *lobus inferior* olarak adlandırılır. Sol akciğer ise sadece *fissura obliqua* ile iki loba ayrılır ve bunlar *lobus superior* ile *lobus inferior*'dur (Şekil 1) (Durgun ve editörler, 2018b).



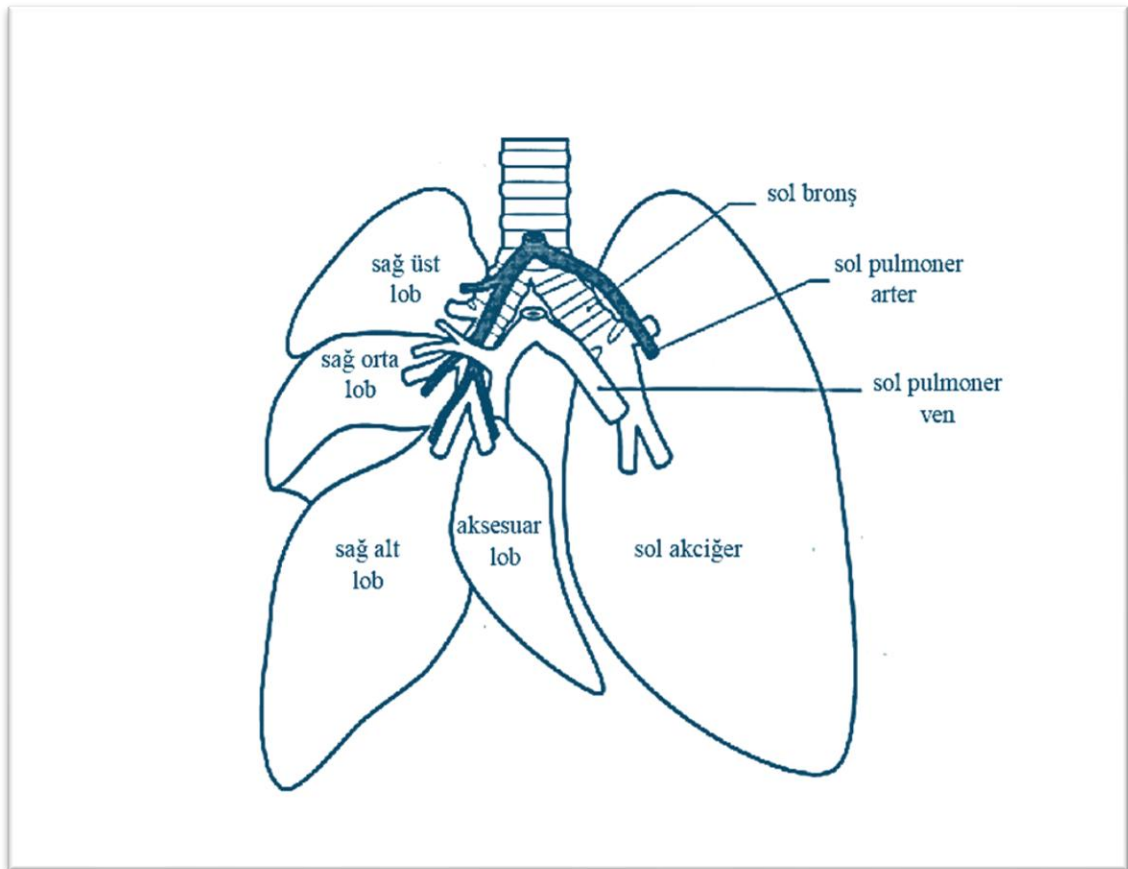
Şekil 1. İnsan akciğer anatomisi (Putz ve Pabst, 2001).

2.2. Sıçan Akciğer Anatomisi

Sıçan akciğer anatomisinde (Şekil 2); sağ akciğer *cranial*, orta, *caudal* ve aksesör olmak üzere 4 lobdan oluşur. Sol akciğer daha küçüktür ve tek lob görünümündedir. Kalbe, küçük olmasına karşın, sol tarafta 3-5. *costa*'lar arasından ulaşılabilir

(McLaughlin ve ark., 1966). Sağ akciğer üst (anterior, apikal), orta (kardiyak), alt (frenik, kaudal, diyafragmatik) ve aksesör (post-kaval) lob olmak üzere 4 lobdan oluşmaktadır (Yavru ve Yavru, 2000; Komárek ve ark., 2000).

Sağ üst lob, kalp ile yakın komşuluk gösterir. Orta lob, üst lobun arka kısmını ve alt lobun ön kısmını örter. Aksesuar lob, sola doğru yönelmiş bir çıkıntı oluşturur; ön ucu ile kalbi sarar (Yavru ve ark., 2000). Sıçan akciğerinde alveoler yüzey alanının yaklaşık 5000 cm² olduğu gösterilmiştir (Schulz ve Muhle, 2000).



Şekil 2. Sıçan akciğer anatomisi (Hendriks ve ark., 2006).

2.3. İnterstisyel (Diffüz Parankimal) Akciğer Hastalıkları

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); interstisyumu, vasküler yapıları, plevrayı, bronşioelleri ve intraalveoler boşlukları da etkileyebilen, pek çok antiteyi kapsayan diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır (DPAH) (Demirağ, 2019). Bu hastalığın DPAH olarak tanımlanmasının nedenlerinden biri de İAH'ın radyolojik olarak bilateral ve multilobar

tutulum seyretmesidir. DPAH tanısının, klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerin korelasyonunu gerektirdiği belirtilmiştir. Histopatolojik incelemelerde, değişen şiddetlerde inflamasyon, rejeneratif süreçler ve fibrotik değişiklikler gözlenmektedir (Leslie,2009). Bu hastalıkların bir kısmı kolajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, ilaç ile ilişkili akciğer hastalığı, asbestozis ve pnömokonyozis gibi nedenini bildiğimiz DPAH'lardır. Bu hastalıkların bir kısmının etiyolojisi bilinmeyip idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) olarak isimlendirilmektedir (Demirağ, 2019).

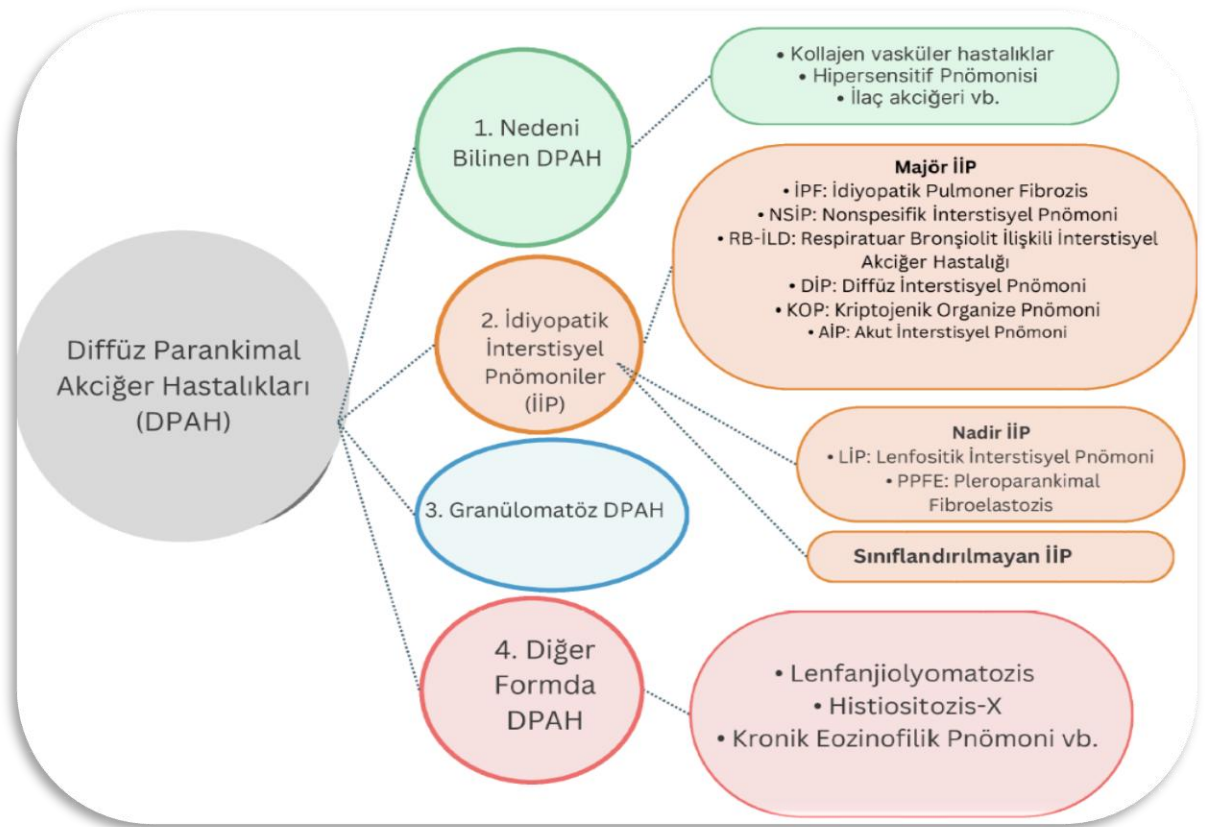
2.3.1. Sınıflandırma

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) içerisinde yer alan idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP); yeni gelişen tedavi prensipleri, tanımlanan antiteler ve oluşturulan tanısal algoritmalar ile önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. İİP'lerin patolojik sınıflaması ilk kez 1969 yılında Liebow ve Carrington tarafından yapılmış ve bu sınıflamada Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), bronşiolitis obliterans ile ilişkili diffüz alveoler hasar, lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) ve dev hücreli pnömoni olmak üzere beş alt grup tanımlanmıştır. Bu ilk sınıflandırmanın tamamen morfolojik özelliklere dayandığı belirtilmiştir (Tabaj ve ark., 2015).

İİP'lerin tanısında 2002 yılında ilk kez multidisipliner yaklaşım önerilmiş ve sınıflandırmada önemli değişiklikler yapılmıştır. Bu yeni yaklaşım ile kriptojenik fibrozan pnömoni terimi bırakılarak yerine idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) kavramı getirilmiş, ayrıca idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte UİP, NSİP, organize pnömoni (OP), diffüz alveoler hasar (DAD), respiratuar bronşiolit (RB), DİP ve LİP olmak üzere toplam yedi histopatolojik patern belirlenmiş ve bu sınıflandırma ile İİP'ler için standart bir terminoloji ile tanısal kriterler oluşturulduğu gösterilmiştir (Tabaj ve ark., 2015).

Ancak 2013 yılına kadar yeni eklenen terminolojiler nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Son 2013 sınıflandırmasında 2002'deki temel antiteler korunmuştur. Bununla beraber birkaç önemli değişiklik olmuştur. İİP'ler majör, nadir ve sınıflanamayan İİP'ler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Majör İİP'ler kronik fibrozan tip (İPF ve NSİP), sigara ile ilişkili olanlar (RB-ILD ve DİP) ve

akut/subakut tipler kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömoni (AİP) den oluşur. Yeni bir antite olan plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) ile LİP nadir İİP'ler olarak sınıflandırılmıştır. Akut fibrinöz ve organize pnömoni (AFOP) ve bronşiolosentrik interstisyel pnömoni nadir histolojik patern olarak tariflenmiştir. Akciğer zedelenmesinin herhangi bir gruba uymayan mikst paternleri için sınıflanamayan İİP'ler grubu oluşturulduğu belirtilmiştir (Travis ve ark., 2013) (Şekil 3).



Şekil 3. Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının sınıflandırılması (American Thoracic Society ve European Respiratory Society, 2002).

2.3.2. İdiyopatik pulmoner fibrozis

İPF, nedeni bilinmeyen, akciğerlerin interstisyel dokusunda ilerleyici fibrozis ile karakterize, kronik ve geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde epitel hücre hasarı, inflamasyon ve fibroblastların aktivasyonu gibi süreçlerin rol oynadığı belirlenmiştir (Uçar ve ark., 2024). Tanı; klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak, biyopsi ile karakteristik UİP bulgularının gösterilmesi ile konur. Ancak yaygın bal peteği

bulguları gözlenen ileri fibrozisi olan hastalarda biyopsinin zorluğu nedeniyle, tanının rehberler doğrultusunda; klinik ve radyolojik bulgular esas alınarak konulduğu belirtilmiştir (Önalın ve Moğulkoç, 2024).

İPF'nin epidemiyolojisi

İPF, nedeni bilinmeyen, kronik ve ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Epidemiyolojik veriler göre, İPF'nin özellikle ileri yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir (Yaşar ve Çetinkaya, 2015).

Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: İPF tanısının, genellikle 50 yaş ve üzerindeki bireylerde konulduğu belirtilmiştir. Hastalığın ortalama tanı yaşı 65 civarındadır ve erkeklerin insidansı kadınlara kıyasla daha yüksektir (Yaşar ve Çetinkaya, 2015). Türk Toraks Derneği'nin devam etmekte olan “Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP) Kayıt Çalışması”nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması $66,2 \pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Bu olguların sadece %4,7'si 50 yaşın altında, %82,9'u ise 60 yaşın üstünde olduğu belirtildi. Bu olguların %83,7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5,14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmadığı gösterilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalardaki verilere göre ise İPF hastalarının yaş ortalamasının 60-80 arasında olup; erkek hasta oranının kadınlardan belirgin şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

İnsidans ve Prevalans: İPF'nin insidans ve prevalansının coğrafi bölgelere ve çalışmalara göre farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, İPF'nin yıllık insidansının 6,8-16,3/100.000 kişi arasında değiştiği bildirilmiştir. Avrupa'da ise bu oranların 0,22-7,4/100.000 kişi arasında olduğu saptanmıştır. Prevalans oranları ise ABD'de 14-63/100.000, Avrupa'da ise 1,25-23,4/100.000 olarak rapor edilmiştir (Yaşar ve Çetinkaya, 2015). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur (Musellim ve ark., 2014).

Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 DPAH vakası kaydetmiştir. Bu vakaların %19,9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olarak

bulunmuştur. Yakın tarihte, ülkemize yakın bir coğrafyada yapılmış olan Yunanistan çalışmasında da bu hasta grubunda İPF oranı %20 olarak bulunmuştur (Karakatsani ve ark., 2009).

Coğrafi Dağılım: İPF'nin coğrafi dağılımı incelendiğinde, hastalığın prevalansının farklı bölgelerde değişiklik gösterdiği görülmektedir. Özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Türkiye'de ise İPF'nin prevalansı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır; ancak yapılan bazı çalışmalarda, Türkiye'deki İPF prevalansının Avrupa ile benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (Yaşar ve Çetinkaya, 2015).

Risk Faktörleri: İPF'nin patogeneze dair belirsizlikler sürse de bazı risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği görülmüştür. Bunlar arasında sigara kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler (metal ve ahşap tozları), gastroözofageal reflü ve genetik yatkınlık sayılmaktadır (Yaşar ve Çetinkaya, 2015). Önemli bir şekilde İPF hastalarının %60-75'inde en büyük risk faktörlerinden biri olan sigara alışkanlığı mevcut olduğuna dikkat çekilmiştir. Sigara alışkanlığının maruziyetinin süresinin artması ile İPF gelişim riskinin arttığı ve bu hastaların çoğunda 20 paketyılından fazla sigara hikayesinin bulunduğu gösterilmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

İPF'nin etiyolojisi

İPF'ye yol açan temel sebepler henüz kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli tetikleyici faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Geçmişte, İPF'nin etiyopatogenezi fibrozisin öncesinde başlayan inflamatuvar süreçle ilişkilendirilmiştir. Bu teorinin, diğer idiyopatik olmayan pulmoner fibrozis türlerine de uygulanabileceği belirtilmiştir (León-Román ve ark., 2022). Ancak, yapılan araştırmalar, İPF'de gelişen fibrozisin inflamatuvar kaynaklı bir nedenden ötürü ortaya çıkmadığı gözlemlenmiştir (Selman ve Pardo, 2020). Günümüzde, İPF'nin alveolar epitelde tekrarlayan hasarların bir sonucu olarak ortaya çıktığı ve bu hasarların yetersiz doku rejenerasyon süreçlerine yol açtığı öne sürüldüğü belirtilmiştir. Bu durumun, profibrotik ve antifibrotik mediyatörlerin düzensizliğiyle sonuçlandığı; bu dengesizliğin, fibroblast ve miyofibroblast aktivitelerinde artışa neden olduğu ve bunun sonucunda ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize anormal bir doku onarımı süreci başladığı

gözlenmiştir. Nihai olarak bu durumun, akciğerin normal mimarisinin bozulmasıyla ortaya çıktığı görülmüştür (Selman ve Pardo, 2020; Wijsenbeek ve Cottin, 2020)

İPF'nin risk faktörleri

İPF patogenezinde rol oynayan risk faktörlerin; intrinsik, ekstrinsik ve komorbiditeler olarak sınıflandırılmasının yapılabileceği belirtilmiştir (Zaman ve Lee, 2018).

Intrinsik faktörler:

Genetik faktörlerin, doku onarımı ve telomer uzunluğunun korunmasından sorumlu olan TERT, TERC, PARN, DKC1 ve RTEL1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar aracılığıyla, İPF riskinin artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lederer ve Martinez, 2018). Ayrıca anormal yüzey aktif madde üretimiyle (SFTPC, SFTPA1 ve SFTPA2) ve solunum yolu bağışıklık sistemi yanıtındaki değişikliklerle (MUC5B ve TOLLIP) ilişkili başka genlerin de genetik faktörlerden olduğu gösterilmiştir (Richeldi ve ark., 2017).

Solunum mikrobiyotasındaki değişikliklerin de İPF patogenezinin ilerlemesine, alevlenmesine ve mortalitesine neden olabileceği belirtilmiştir. (Spagnolo ve ark., 2019). Özellikle *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türlerinin bazı alt tiplerinin hastalığın ilerleyişinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Han ve ark., 2014). Bazı çalışmalar alveolar-interstisyel onarımdaki değişikliklerin sonucunu viral enfeksiyonların indüklenmesiyle ilişkilendirmiş olsa bile, bu ilişkinin hiçbir zaman tam olarak netlik kazanamayacağı belirtilmiştir. Bu çalışmaların bulguları, patojen ve alveol arasındaki gerçek etkileşimin başlangıçtaki profibrotik tepkinin indükleyicilerinden birini temsil edebileceğini düşündürdüğü vurgulanmıştır (Spagnolo ve ark., 2019; Han ve ark., 2014).

Yaş ve cinsiyet; İPF insidansı ve prevalansı ileri yaşla birlikte artmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu 50–70 yaş aralığında tanı almakta olup, 70 yaş sonrası görülme sıklığı artarken 40 yaş altı bireylerde oldukça nadirdir. Bu durum, yaşlanma ile apoptozun artması ve doku rejenerasyon kapasitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (Raghu ve ark., 2006; Okumuş ve Bingöl, 2018). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise,

İPF olgularının yaklaşık %70'inin erkeklerde görüldüğü ve erkek bireylerde hastalığın daha yaygın olduğu bildirilmektedir (Jo ve ark., 2017).

Ekstrinsik Risk Faktörleri ve Komorbiditeler:

Sigara kullanımı; silika, çelik, pirinç, ahşap tozu veya pestisitlere maruziyet; ayrıca hayvancılık, tarım ve inşaat sektörlerinde çalışma gibi mesleki çevresel faktörlerin, İPF açısından önemli risk unsurları olduğu sıralanmıştır (León-Román ve ark., 2022). Komorbiditelerin, risk faktörü olarak oluşabileceği veya İPF'nin seyri üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabileceği görülmüştür. İPF'nin ilerlemesini ve prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden bazıları gastroözofageal reflü (GÖRH) ki birçok epidemiyolojik çalışmada İPF'li hastalarda gastroözofageal reflü prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir bunun dışında viral enfeksiyonlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi (OSA), akciğer kanseri, pulmoner tromboemboli (PTE) ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin İPF'nin seyrini arttırdığı gözlemlenmiştir (Raghu ve ark., 2015).

İPF'yi etkileyen diğer bir faktör olan viral enfeksiyonların İPF gelişiminde ve alevlenmelerinde rol oynayabilecek etkenler arasında yer aldığı belirtilmiştir. Özellikle bu viral etkenlerden olan Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7 gibi ajanların, hastalığın patogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Literatürde yer alan birçok çalışmada bu virüslerin, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında İPF hastalarının akciğer dokularında daha yüksek oranda tespit edildiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu bulguları desteklemeyen araştırmaların da mevcut olduğu belirtilmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018)

İPF'nin Patogenezi

İPF'nin oluşum süreci kesin olarak anlaşılamamış olsa da hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri bildirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, çevresel veya mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonların sayılabileceği belirtilmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

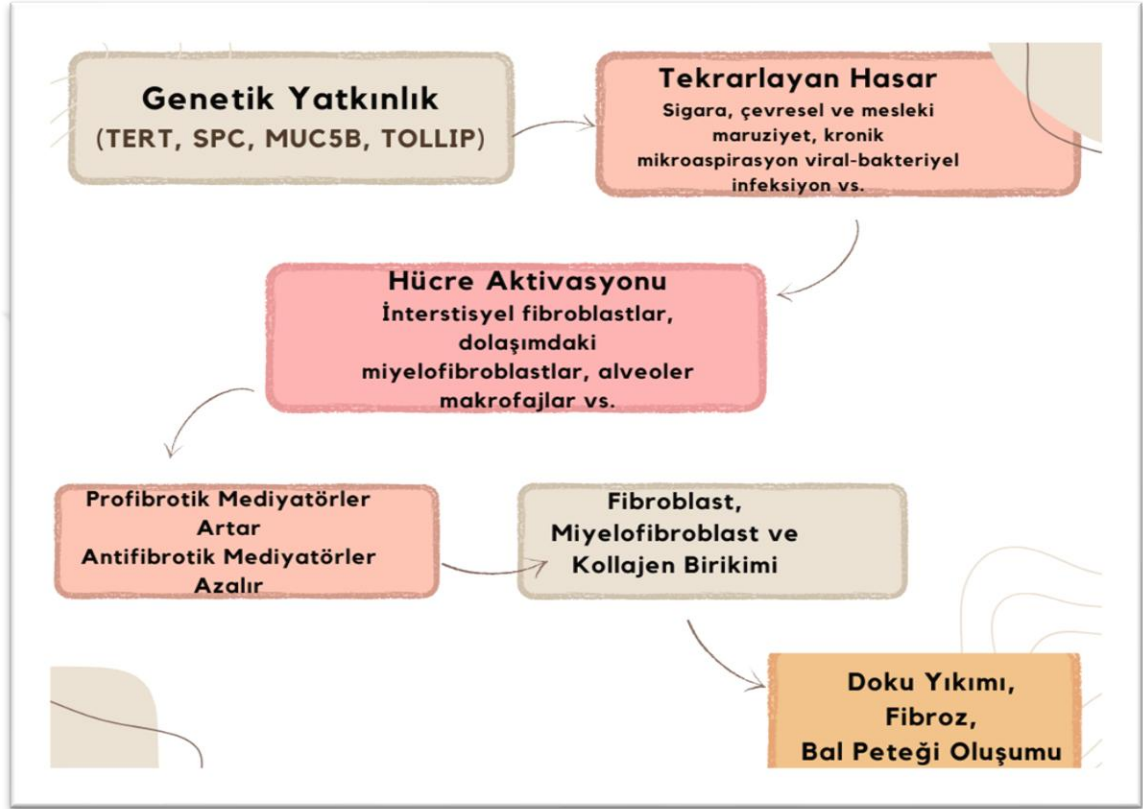
Özellikle ailevi İPF’de SPC ve SPA (sürfaktan proteinler C ve A), MUC5B (mucin 5B promotor bölgesi) ve TERC (telomerase RNA component) ile TERT (telomerase reverse transcriptase)’de saptanan mutasyonların, sporadik İPF’li hastalardan bazılarında da saptanmasının genetik yatkınlık ihtimalini büyük ölçüde düşündürttüğü belirtilmiştir (Noth ve ark., 2013; Peljto ve ark., 2013). Ancak günümüz koşullarında İPF tanısı konulan her hastada genetik taramanın yapılmasının önerilmediği belirtilmektedir. Araştırmacılar, yalnızca ailesel İPF öyküsü bulunan ya da erken yaşta hastalık gelişen bireylerde genetik analiz yapılmasının daha yararlı olacağını bildirmektedir. Özellikle TOLLIP (Toll-interacting protein) mutasyonu taşıyan hastalarda, tedavi için N-asetilsistein kullanımına karar verilirken veya akciğer transplantasyonuna erken yönlendirme yapılırken genetik test sonuçlarının klinik süreci destekleyebileceği belirtilmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

Şekil 4’te gösterildiği üzere, genetik olarak yatkın bireylerde, bazıları tanımlanmış ancak çoğu henüz bilinmeyen ajanlar tarafından tetiklenen tekrarlayan mikro-yaralanmalar; alveoler, epitel ve bazal membranda hasara yol açmaktadır (Şekil 5) ve bu hasarın, bölgede bulunan hücrelerin aktif olmasına ve TNF- α (tümör nekroz faktörü-alfa), IL-1 (interlökin-1) ile MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (Tang ve ark., 2003).

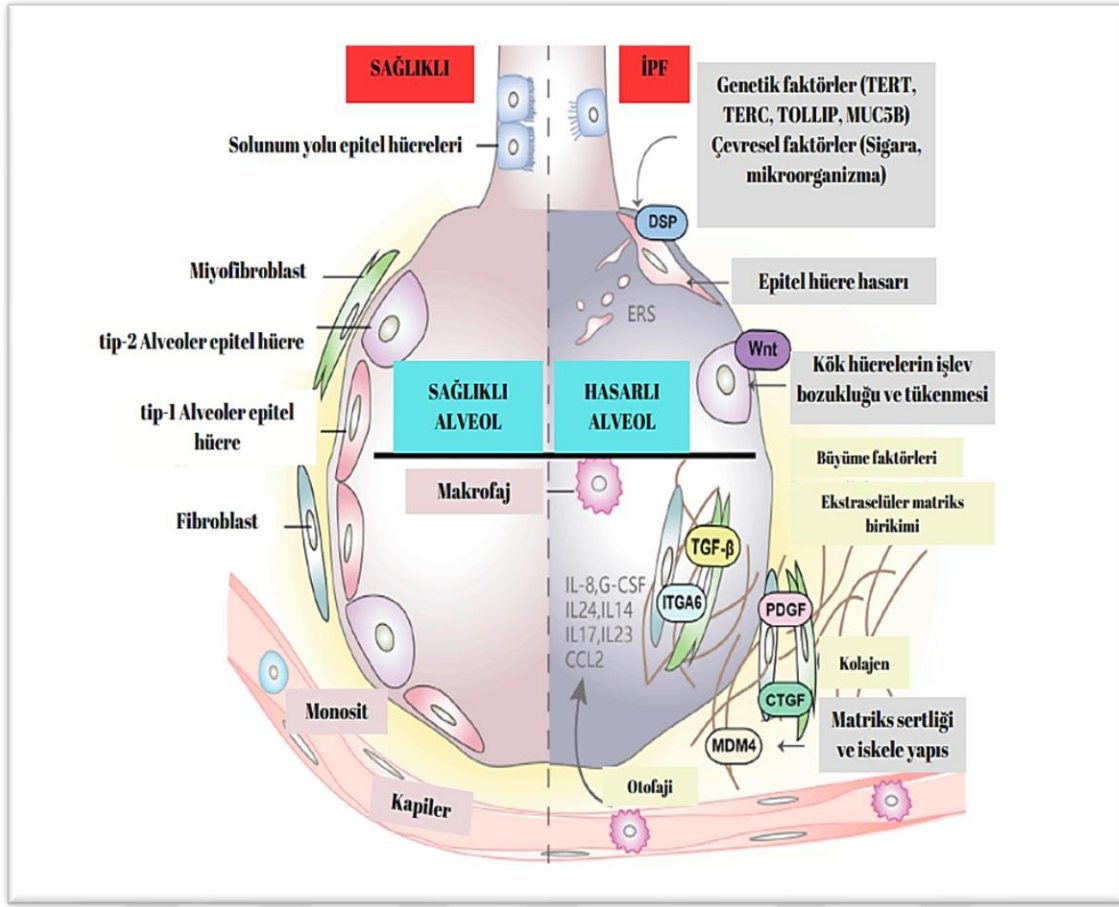
Salgılanan bu mediyatörlerin, interstisyumda bulunan ya da dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olduğu gösterilmiştir. Eş zamanlı olarak TGF- β (transforming growth factor-beta), PDGF (platelet driven growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi profibrojenik moleküllerinde endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılandığı belirtilmiştir (Wolters ve ark., 2014; Funke ve Geiser, 2015).

Bütün bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların sayısının artarak, fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana getirdiği ve bir bölümünde miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kolajen sentezlediği belirlenmiştir. Ve yine kolajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kolajen depolanmasının gerçekleştiği belirtilmiştir. Yeni sentezlenen kolajen ve mezenkimal hücrelerinin bir arada kümelenerek fibroblastik odakları oluşturduğu

görülmüştür. İlerleyici kolajen birikiminin; alveoler gaz değişim ünitesi ile kapiller yüzeyin normal yapısını bozarak, onarım ve rejenerasyon potansiyeli bulunmayan bal peteği görünümünde akciğer dokusu oluşumuna yol açtığı gözlemlenmiştir (Wolters ve ark., 2014; Funke ve Geiser, 2015).



Şekil 4. İPF patogenezi evreleri (Maher, 2012).



Şekil 5. İdiyopatik pulmoner fibrozisin patogenezi (Mei ve ark., 2022).

Genetik faktörler, epitel hücrelerinin bütünlüğünü etkilerken, çevresel faktörler ve yaşlanmaya bağlı değişiklikler epigenetik yeniden programlamayı tetikler. Bu üç faktörün birleşik etkisi, epitel hücre hasarına yol açar ve epitel hücrelerin anormal aktivasyonunu tetikler. Aktive olan epitel hücreleri, TGF- β gibi birçok sitokin salgılayarak fibroblast göçü ve proliferasyonunu teşvik eder ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesini destekler. Miyofibroblastlar, fazla miktarda ECM (ekstraselüler matriks) salgılar ve bu durum ECM birikimine neden olur. Bunun yanı sıra, epitel hücre hasarı, kök hücrelerin disfonksiyonu ve tükenmesi, anormal ekstraselüler matriks birikimi ve matriks sertliği, anormal akciğer fibrozisinin ilerlemesinde ve akciğer yapısının yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynar.

İPF'nin Semptomları ve Klinik Bulguları

İPF; kronik, zamanla ilerleyen ve akciğer dokusunun fibrozis ile yapısal bütünlüğünü kaybetmesine neden olan bir hastalık olduğu ve sağkalım süresinin genellikle tanıdan sonra 3-5 yıl civarı olduğu bilinmektedir. Kötü prognoza sahip bu hastalıkta erken tanının büyük önem taşıdığı fakat İPF tanısının genellikle geç konulduğu bildirilmiştir. İPF'li hastaların doğru tanıdan önce birçok hekim tarafından değerlendirildiği ve tanının yıllarca gecikebildiği gözlenmiştir. Örneğin, bir çalışmada İPF tanısı konan hastaların %38'inin daha önce en az üç farklı hekim tarafından muayene

edildiği bildirilmiştir. Bu durumun, multidisipliner bir yaklaşım ve uygun konsültasyonun önemini ortaya koyduğunu göstermiştir (Oldham ve Noth, 2014; Collard ve ark., 2007). Tanı gecikmesinin bir diğer nedenin ise hastalara sıklıkla bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da bazı kardiyovasküler hastalıklar gibi yanlış tanıları konulması gösterilmiştir. Bu durumun, hastalığın ilerlemesine zemin hazırlamakta ve tedaviye başlama sürecini olumsuz etkilemekte olduğu gözlemlenmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

Fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkan nefes darlığı ile karakterize edilen efor dispnesinin, İPF'nin en belirgin semptomu olduğu gösterilmiştir. 50 yaş altında İPF'nin nadir olduğu ve efor dispnesi ile başvuran 50 yaş üzeri olgularda İPF'nin mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu olguların 60 yaşın üzerinde olması halinde ise, İPF tanısının doğrulanma olasılığının daha da arttığı belirtilmiştir. Bu hastalıkta nefes darlığının genellikle sinsi bir şekilde ortaya çıktığı ve ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu hastalarda sıklıkla 6 ay veya daha uzun bir sürede giderek artan nefes darlığı gözüktüğü belirlenmiştir. Öksürüğün ise, hastaların %80'inden fazlasında görülen bir diğer önemli semptom olduğu ve genellikle kuru karakterde, inatçı ve öksürük kesici ilaçlara yanıt vermediği belirtilmiştir (Oldham ve Noth, 2014; Raghu ve ark., 2011; Lynch ve ark., 2005).

Bazı hastaların ise, sağlık kuruluşuna doğrudan İPF'nin akut alevlenme tablosu ile başvurduğu görülmüştür. Bu tabloda, günler veya haftalar içinde gelişen belirgin solunum sıkıntısı ön planda olduğu ve bu duruma ateş ve influenza benzeri belirtilerin eşlik edebileceğine dikkat edilmiştir. Hastanın bu tablo ile başvurduğunda İPF'nin akut alevlenmesinin diğer akut interstisyel hastalıklarla ayırımının yapılmasının çok önemli olduğu belirtilmiştir (Richeldi ve ark., 2017). Bunlara ek olarak da İPF'li olguların gastroözefageal reflü ile uyumlu yakınmalarının olabileceği de belirtilmiştir (Yaşar ve Çetinkaya, 2015).

İPF'nin yalnızca akciğeri tutan bir hastalık olduğundan ateş ve diğer hastalıklarla ilgili yakınmaların beklenmemesi gerektiği belirtilmiştir. Hastada sistemik belirtilerin mevcut olduğu durumlarda, İPF dışı tanıların öncelikle değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir. Bu tür belirtilerin, altta yatan bağ dokusu hastalığı (BDH), ilaca bağlı pulmoner toksisite veya kronik hipersensitivite pnömonisi gibi bu hastalıkların göstergesi

olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, anamnezin alınırken yalnızca semptomların değil, aynı zamanda olası tetikleyici faktörlerin de ayrıntılı biçimde sorgulanması önemi vurgulanmıştır. Özellikle sigara kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler, ilaç kullanımı ve aile öyküsünün detaylı olarak araştırılması gerektiği belirtilmiştir (Oldham ve Noth, 2014; Martinez ve ark., 2017). Ayrıca, İPF’de genellikle hemoptizinin beklenmediği belirtilerek solunum yollarından kaynaklanan kan tükürme şikâyeti mevcudiyeti durumunda; akciğer kanseri, pnömoni veya pulmoner emboli gibi komplikasyonların öncelikle düşünülmesi gerektiğine dikkat edilmiştir (Bradley ve ark., 2008).

Fiziki muayenede, her iki hemitoraksın bazal alanlarında velcro rallerin duyulduğu gözlemlenmiştir. Velcro rallerin, hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce bile saptanabildiği için, erken tanıda önemli bir klinik bulgu olduğu belirtilmiştir. Türk Toraks Derneği Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP) Kayıt Çalışması’nda, İPF tanısı alan hastaların %92,2’sinde velcro rallerin tespit edildiği gözlemlenmiştir. Velcro rallerin varlığı; genellikle İPF ile ilişkilendirilen, ilerleyici akciğer fibrozisiyle karakterize bir klinik ve histopatolojik tablo olan UİP paterniyle ilişkilendirilmiştir. Ancak aynı çalışmada, kesin veya olası UİP paternine sahip fakat İPF dışı hastalıklarda da velcro rallerin %92,3 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, velcro rallerin duyulması UİP olasılığını desteklese de İPF ile diğer UİP paternli hastalıklar arasında ayırıcı tanı sağlamayacağı gösterilmiştir. Velcro raller duyulmasının UİP olasılığını düşündürttüğü fakat İPF ve İPF dışı UİP’ler arasında ayırım yapamayacağı belirtilmiştir. Ve diğer tanı kriterlerinden biri olan çomak parmak deformitesi, İPF hastalarında sık gözlenir ve literatürde %30–60 arasında gözlemlendiği görülmüştür (Richeldi ve ark., 2017). Türk Toraks Derneği UİP Kayıt Çalışması’na göre, İPF hastalarının %36,4’ünde çomak parmak deformitesinin mevcut olduğu belirtilmiştir. Öte yandan, UİP paternine sahip ancak İPF dışı tanı almış hastalarda bu oranın %15,4 olduğu görülmüştür (Yaşar ve Çetinkaya, 2015).

Altta yatan BDH gibi sistemik hastalıkları dışlayabilmek adına tüm sistemlerin kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu süreçte, eklemlerdeki hassasiyet veya şişliklerin gözlemlenmesi ve olası deri bulgularının araştırılmasının ayırıcı tanıda önemli katkı sağlayacağı gösterilmiştir. İleri evre ve hipoksemik seyir

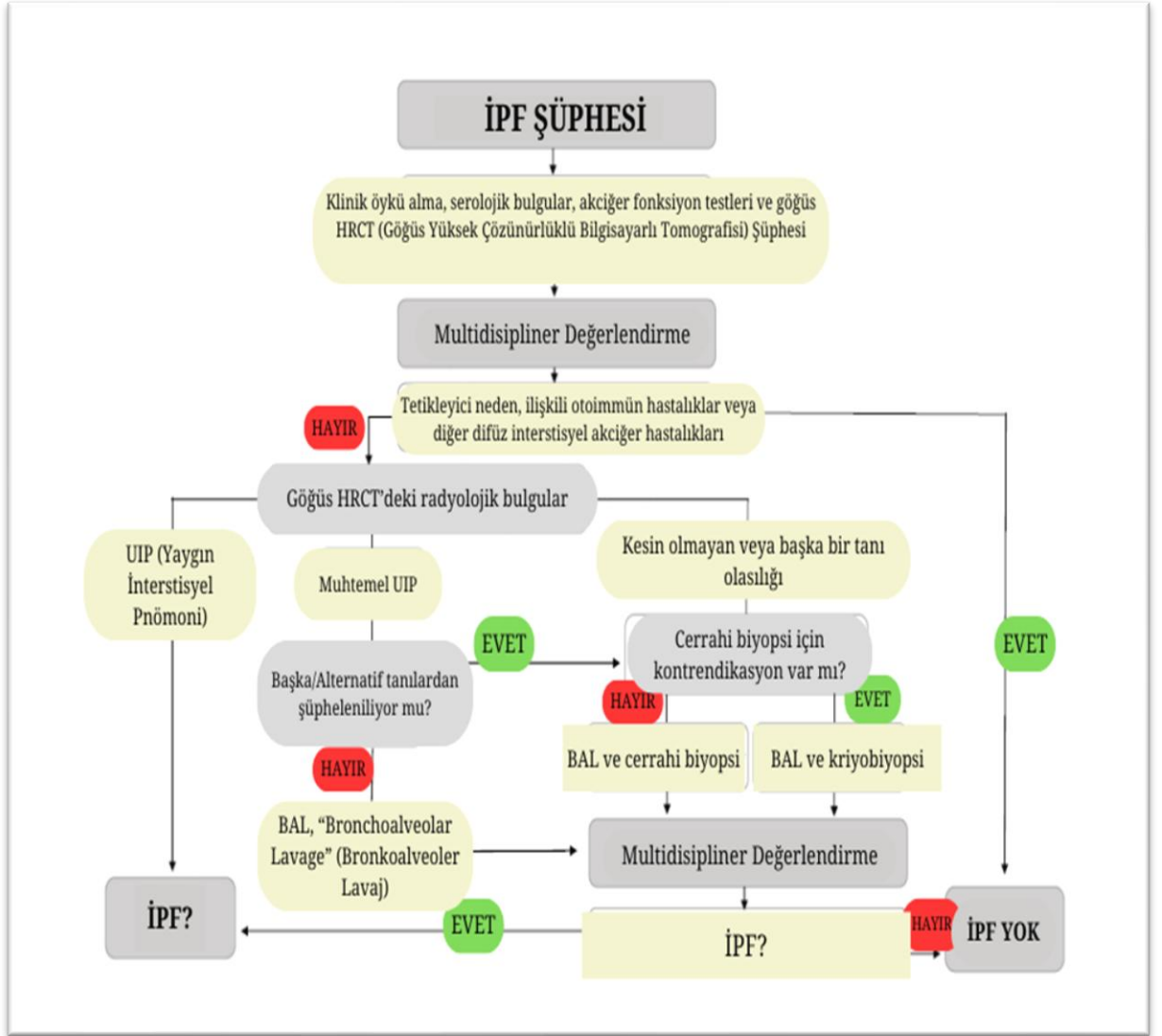
gösteren İPF olgularında ise pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişme riski arttığı gözlemlenmiştir. Bu hastalarda fizik muayene sırasında pretibial ödem, hepatomegali ve boyun venöz dolgunluğu gibi sağ kalp yetmezliğini düşündüren periferik bulgular tespit edilebildiği görülmüştür (Bradley ve ark., 2008).

İPF'nin tanısı

İPF'nin tanısının, uygun klinik bağlam içerisinde şu durumlarda konulabileceği gösterilmiştir: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) UİP (usual interstitial pneumonia)'ye ait radyolojik bir patern (alt akciğer bölgelerinde retiküler opasiteler, bal peteği görünümü vb.) tespiti durumunda, akciğer biyopsisi örneğinde UİP'ye ait histolojik bir patern (düzensiz fibrozis, bal peteği oluşumları, temporal heterojenlik vb.) bulunması durumunda veya hem radyolojik hem de histolojik paternlerin kombinasyonun saptanması ile gösterilebileceği belirtilmiştir. Ancak, bu tanının öncesinde mesleki maruziyet veya bağ dokusu hastalıkları gibi olası durumlar tanı konulurken dahil edilmemesi gerektiği de belirtilmiştir (Raghu ve ark., 2018; Richeldi ve ark., 2017).

Bu şekilde görülen vakaların multidisipliner bir komite tarafından değerlendirilmesinin, günümüzde tanı kesinliğini artıran bir referans standardı olduğu gösterilmiştir (Şekil 6). Öte yandan potansiyel mesleki maruziyet, hali hazırda ilaçların kullanımı ve komorbidite hastalıklar dahil olmak üzere yeterli bir öykü alınmasının hayati önem taşıdığının da önemi belirtilmiştir. Bunun yanı sıra BDH şüphesi olmasa bile, otoimmün hastalıklar ve hatta hipersensitivite pnömonisi (HP) ile ilişkili antijenlere karşı spesifik IgG'ler için seroloji testlerin yapılması önerilmektedir (Raghu ve ark., 2018). Ve yine her bir vakada klinik şüpheye dayanarak tanıya odaklanmayı sağlayacak temel bir seroloji testiyle başlamanın en iyi yaklaşım olduğu belirtilmektedir (Tablo 1) (León-Román ve ark., 2022).

Pulmoner fonksiyon testlerinin, İPF'nin tanısını, prognozunu ve hastalığın seyir sürecini belirlemede de yararlı olduğu gösterilmiştir. Restriktif ventilatuvar bozukluk ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma, bu hastalığın karakteristik özelliklerindendir. Ayrıca hastaların, 6 dakikalık yürüme testiyle de değerlendirilmesi gerektiğinin de önemi vurgulanmaktadır (León-Román ve ark., 2022).



Şekil 6. İdiyopatik pulmoner fibrozis için önerilen tanısal algoritma (Walsh, 2017).

BAL (Bronchoalveolar Lavage): Bronkoalveoler lavaj, **HRCT** (High-Resolution Computed Axial Tomography): Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **İPF** (Idiopathic Pulmonary Fibrosis): İdiyopatik pulmoner fibrozis, **UIP** (Usual Interstitial Pneumonia): Yaygın interstisyel pnömoni
 *Kriyobiopsi: Cerrahi biyopsiye kıyasla daha az invaziv bir durumdur ve yalnızca bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. Hastanın mevcut klinik durumunun, bu tekniğin kullanımına olanak sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmelidir.

Tablo 1. İdiyopatik pulmoner fibrozis şüphesi durumunda önerilen serolojik testler (Behr ve ark., 2021a).

AŞAMA	Önerilen Testler
BAŞLANGIÇ	- Tam kan sayımı, koagülasyon testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, kreatin kinaz, miyogloblin ve aldolaz enzimi - Antinükleer antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikorlar, anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikorları, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anti-Scl-70, Ro, La, U1-RNP, Jo-1 ve Spesifik IgG antikorlar
SPESİFİK	- Miyozit: anti-MDA5 antikorları, PM/Scl75, PM/Scl100, Ku, Mi-2, PL-7, PL-12, OJ, EJ, NXP2, TIF1, SRP, HMGR ve SAE - Sistemik skleroz: anti-RNA polimeraz III, antisentromer, anti-Th/To ve anti-U3 RNP - Sistemik lupus eritematozus: anti-DNA antikorları ve Sm - Sjögren sendromu: anti-Ro ve La - Karışık bağ doku hastalığı: anti-U1-RNP

Tanıda radyolojik kriterler

İPF değerlendirilmesinde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi, yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografidir (HRCT). Bu yöntem, 1,5 mm’den daha ince kesitlerle görüntüleme yapılmasına olanak tanımasını sağlar. Çekimler, genellikle maksimum inspirasyon ve ekspirasyon fazlarında gerçekleştirilir. Yüzüstü pozisyonda yapılan görüntüleme ise, yalnızca klinik olarak şüpheli minimal parankimal tutulum gösteren olguların değerlendirilmesinde kullanılır (Lederer ve Martinez, 2018).

Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği ve Latin Amerika Toraks Derneği tarafından 2018 yılında yayımlanan resmi konsensüs doğrultusunda, HRCT değerlendirmesinde dört ana radyolojik tanı kategorisi belirlenmiştir: UIP paterni, muhtemel UIP paterni, UIP için belirsiz patern ve alternatif bir tanı. Bu konsensüsa göre; İPF gibi hastalıkların HRCT görüntülerinin değerlendirilmesinde, bulgular bu dört sınıflamadan birine göre tanımlanmaktadır (Tablo 2) (León-Román ve ark., 2022). Bahsi geçen konsensüs, radyolojik olarak “muhtemel UIP” paterni, “UIP için belirsiz” patern ve diğer alternatif tanımlar söz konusu olduğunda, histolojik tanı elde edilmesini önermektedir. Ancak uygun klinik bağlam ve

multidisipliner bir değerlendirme sonrasında, HRCT’de muhtemel UIP paterni gösteren hastalar, göğüs (toraks) radyolojisi alanında uzmanlaşmış uluslararası ve multidisipliner bir topluluk olan Fleischner Society’nin önerileri doğrultusunda İPF olarak teşhis edilebileceği belirtilmiştir (Lynch ve ark., 2018).

Tablo 2. Göğüs yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) taramasında gözlemlenen radyolojik paternler (Raghu ve ark., 2018).

UIP	Muhtemel UIP	Belirsiz	Alternatif Tanılar (Diğer Tanıları Düşündüren Bulgular)
• Subplevral ve bazal ağırlıklı, heterojen bir dağılım (Bu durum; radyolojik patern akciğerlerin alt ve çevresel (plevra altı) bölgelerinde belirgin olup, tutulumun eşit dağılmadığı (farklı yoğunluk ve görünümde alanlar içeren) bir şekilde görüldüğünü ifade eder.) • Periferik çekme (traksiyon) bronşektazisi (bronşlarda şekil bozukluğu) olsun veya olmasın peteklenme (Akciğer tomografisinde sıklıkla ileri derece fibrozis belirtisi olarak görülen, küçük kistik boşluklar (honeycombing)).	• Subplevral ve bazal (akciğerin alt kısımları) bölgelerde yoğun, ancak yamalı/düzensiz (heterojen) bir dağılım. • Akciğer taramasında, ağsı (retiküler) görünüm ve periferde, fibrozisin bronşları çekerek genişlettiği (traksiyon bronşektazisi) bulgusu • Akciğer taramasında, hafif bulanık (buzlu cam) görünümü	• Lezyonlar/düzensizlikler akciğerin dış (plevra kenarına yakın) ve alt kısımlarında daha belirgin. • Akciğerlerde ağsı (retiküler) görünüm yanında hafif buzlu cam ya da erken dönemdeki UIP bulguları görülebilir. • Akciğer fibrozisi görülüyor, ancak radyolojik bulgular belirli bir hastalık veya sebebe işaret etmiyor.	• HRCT Bulguları: * Kistler * Mozaik desenler * Baskın buzlu cam opasitesi paterni * Mikronodüller * Sentrilobüler nodüller * Nodüller * Konsolidasyon (Yoğunlaşma) • Lezyon veya bulguların, akciğerlerin belirli bir bölgesinde daha yoğun veya sık görünme durumu: * Peribronkovasküler * Perilenfatik * Üst veya orta loblar • Diğer: * Plevral plaklar (akciğer zarında kireçlenme veya kalmış sertleşmiş alanlar) * Özofagus dilatasyonu (Yemek borusu genişlemesi) * Klavikula erozyonları (köprücük kemiğinde aşınmalar) * Lenf düğümleri * Plevral efüzyon ve kalınlaşma (akciğer zarında sıvı birikimi ve kalınlaşma)

Tanıda histopatolojik kriterler

HRCT bulgularının İPF tanısı için yeterli olmadığı durumlarda, hasta özelinde fayda-risk değerlendirmesi yapılarak cerrahi akciğer biyopsisinin yapılabileceği belirtilmiştir (Tablo 3) (Raghu ve ark., 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalar, transbronşiyal kriyobiopsinin daha az invaziv bir tanı yöntemi olduğunu ve cerrahi biyopsiye kıyasla daha az komplikasyon riski taşıdığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, uygun hastalarda transbronşiyal kriyobiopsi, cerrahi biyopsiye alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Tomassetti ve ark., 2016; Troy ve ark., 2020).

Tipik UİP (Usual Interstitial Pneumonia) paternine sahip olmayan olguların, ayırıcı tanısı amacıyla bronkoskopi uygulanmaktadır. Bu işlem sırasında, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB) ile akciğer dokusu ve sıvısından örneklemeye yapılmaktadır. Belirtilen bu yöntemlerin, UİP dışı olası interstisyel akciğer hastalıklarını tanımlamaya yardımcı olduğu ve kesin tanıya ulaşmada önemli katkı sağladığı belirtilmiştir (Raghu ve ark., 2018).

Histopatolojik olarak UİP paterni; düzensiz fibrozis, alveoler duvar kalınlaşması, bal peteği görünümü (honeycombing) ve belirgin fibroblastik odaklarla karakterizedir. Bu bulgular, İPF tanısı açısından en güvenilir göstergeler olup, altın standart olarak kabul edilmektedir (Raghu ve ark., 2018).

Muhtemel UİP, UİP ile benzer bazı fibrotik değişiklikler içerir, ancak tanıyı kesinleştirecek belirgin histopatolojik özellikler eksiktir. (Raghu ve ark., 2018).

UİP açısından belirsiz (indeterminate UİP) kategorisi ise histopatolojik bulguların UİP tanısını doğrulamak için yetersiz olduğu veya spesifik olmayan değişiklikler içerdiği vakaları kapsamaktadır (Raghu ve ark., 2018).

Son olarak, alternatif tanı ise UİP ile uyumsuz histopatolojik özellikler içeren ve farklı bir interstisyel akciğer hastalığını düşündüren durumları ifade eder. Bu hastalıklar arasında hipersensitivite pnömonisi, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi kolajen doku hastalıkları yer almaktadır (Tablo 4) (Raghu ve ark., 2018).

Tablo 3. Cerrahi akciğer biyopsisinin uygulanmasına karşı kontrendikasyonlar (Raghu ve ark., 2018).

SEVİYE	TANIM	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR
1	Dinlenme halinde bile ciddi hipoksemi, mekanik ventilasyon ihtiyacı	Alveolar hasar, interstisyel fibrozis, pulmoner ödem veya inflamasyon.
2	Öngörülen değerin %40'ının altında olan DLCO (Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi) kapasitesi	Alveolar duvar kalınlaşması, pulmoner damar hasarı, fibrotik değişiklikler
3	Pulmoner arter basıncının ciddi şekilde artması (Pulmoner hipertansiyon), sağ kalp yükünün ciddi manada artması	Pulmoner arter duvarında kalınlaşma, intimal fibrozis, hipertrofik değişiklikler
4	Kalp hastalıkları, pıhtılaşma bozuklukları veya ileri evre solunum hastalıkları ile ilişkili durumlar	Alveolar hasar, fibrozis, kan damarlarında pıhtılar veya kronik inflamasyon.
5	İleri evre interstisyel akciğer hastalığı, geri dönüşü olmayan fibrotik değişiklikler	Hücre dışı matriks artışı, fibrotik skar dokusu, alveolar yapı kaybı, bal peteği görünümü <i>(İPF veya diğer interstisyel akciğer hastalıklarının son evresi olabilir.)</i>

Tablo 4. Histopatolojik paternler (Raghu ve ark., 2018).

UIP	Muhtemel UIP	Belirsiz	Alternatif Tanılar
• Mimari bozulma ile yoğun fibrozis (peteklenme ile veya peteklenme olmadan) • Subplevral baskınlık ve/veya paraseptal fibrozis • Fibrozis ile yamalı parankimal tutulum • Fibroblastik (kolajen) odaklar (yoğunluk) • İncelemelerde, başka hastalıkları düşündürebilecek belirgin bir bulguya rastlanılmadığı.	• 1. sütunda listelenen bazı özelliklerin varlığı, ancak bu özelliklerin UIP/IPF tanısını dışlayacak derecede olması ve alternatif bir tanıyı düşündüren özelliklerin bulunmaması durumu. • Veya yalnızca peteklenme (honeycombing) görülmektedir.	• Fibrozis var, ancak UIP tanısını doğrudan desteklemeyen özellikler içeriyor. • Ya farklı bir interstisyel akciğer hastalığını düşündüren bulgular var ya da UIP paterni başka bir hastalıktan kaynaklanıyor. • İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) kesin tanısı koyulamaz; altta yatan başka bir hastalık olabilir. • 1. sütundaki bazı histolojik özellikler mevcut, ancak aynı zamanda alternatif tanıları düşündüren başka bulgular da var.	• Tüm biyopsi örneklerinde diğer histolojik interstisyel paternlere ait bulguların varlığı (fibroblastik odakların veya gevşek fibrozisin bulunmaması) • Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular (örneğin hipersensitivite pnömonisi veya Langerhans hücreli histiyositoz gibi)

İdiyopatik pulmoner fibrozis için tanıda faydalı biyolojik göstergeler

Biyobelirteçlerin, bir kişinin hastalığa yatkınlığını belirlemenin yanı sıra, İPF'nin tanısını koymada, prognozunu öngörmede ve tedavi sürecini değerlendirmede de faydalı olduğu görülmüştür (Stainer ve ark., 2021).

Teşhis: KL-6, surfaktan proteinleri (SP-A ve SP-D), metalloproteinazlar (MMP-1 ve MMP-7), cCK18, osteopontin, SSP, IGFBP-2 ve YKL-40 gibi bazı periferik kan

biyobelirteçleri, İPF'li bireyleri sağlıklı bireylerden ayırt etmede önemli katkı sağlamaktadır. Ancak bu biyobelirteçlerin, yaygın interstisyel akciğer hastalıkları (DILD) ile İPF arasında ayırım yapma konusundaki özgülüğü sınırlı olduğundan, klinik kullanımlarının tartışmalı olduğu gözlemlenmiştir (Stainer ve ark., 2021). Son çalışmalar, İPF ve diğer yaygın interstisyel akciğer hastalıklarında (DILDs), UİP'in histolojik paternini tespit etmek için kullanılan gen ekspresyon bazlı bir test olan Envisia mikroarray testinin gen ekspresyon modeli ile uzman patoloğların histolojik gözlemleri arasında güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak, klinik kullanımı için önce rutin tanı pratiğinde doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Bu testin UİP tanısında umut vadettiği fakat klinik kullanım için daha fazla doğrulama şartının gerektiği bildirilmektedir (Raghu ve ark., 2019).

Prognoz: İPF hastalarında, KL-6, YKL-40, MMP-7, SP-A, SP-D, fibroblast aktivitesi, LOXL2, CCL18, IL-6, CA 19-9, CA 125, MUC5B, periostin ve AGEs/RAGEs düzeyleri artış göstermektedir. Bu biyobelirteçlerin düzeylerindeki yükselme, hastalığın ilerleyişi, solunum fonksiyonlarında azalma ve yaşam süresinin kısalması ile anlamlı bir ilişki göstermektedir (Inoue ve ark., 2020).

Tedavi: SP-A, SP-D, IGFBP-2, KL-6 ve MMP-7 gibi biyobelirteçler, İPF tedavisinde uygulanan antifibrotik ajanlara verilen yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu belirteçlerin serum düzeylerinde gözlenen değişimler, tedavinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatma ve akciğer fonksiyonlarını koruma üzerindeki etkisini objektif olarak yansıtabilmektedir (Stainer ve ark., 2021).

Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği ve Latin Amerika Toraks Derneği tarafından 2018 yılında yayımlanan resmi kılavuzda, biyobelirteçlerin İPF tanısında yeterli güvenilirliğe sahip olmadığı ifade edilmiştir. Bu görüş, biyobelirteçlerin İPF ile diğer interstisyel akciğer hastalıkları (DILD) arasında kesin bir ayırım yapamaması ve mevcut bilimsel verilerin bu konuda tutarsızlık göstermesi ile gerekçelendirilmiştir. Bu nedenle, tanı sürecinde biyobelirteçlerin yerine; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), klinik değerlendirme ve histopatolojik analiz gibi yöntemler daha güvenilir tanı araçları olarak önerilmektedir (Raghu ve ark., 2018).

İPF'nin tedavisi

Son yıllarda yapılan araştırmalar, İPF patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamış ve farmakoterapötik tedavilerde önemli ilerlemelere zemin hazırlamıştır. Günümüzde İPF tedavisi için önerilen iki antifibrotik ilaç bulunmaktadır: Nintedanib ve pirfenidon (PFD). Bu ilaçların, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak, İPF için kesin bir tedavi yöntemi hâlâ bulunmamaktadır (Cerri ve ark., 2019; Somogyi ve ark., 2019). Mevcut antifibrotik ilaçların hastalığı durduramadığı, ancak ilerleyişini yavaşlattığı belirtilmiştir. Bu yüzden, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve hem farmakolojik hem de destekleyici tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmada, faz II-III klinik denemelerinde test edilmiş bazı önemli yeni ilaçlar Tablo 5'te özetlenmiş olup, bu ilaçların potansiyel moleküler hedefleri bu tabloda belirtilmektedir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra, farmakolojik olmayan tedavi stratejileri de önem taşımaktadır. Özellikle; semptomatik destek tedavisi, idiyopatik pulmoner fibrozisin akut alevlenmesi yönetimi, komorbiditelerin kontrolü ve akciğer nakli gibi yaklaşımların, semptom kontrolünü iyileştirdiği ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir (Caminati ve ark., 2019).

Tablo 5. İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan ilaçlar (Mei ve ark., 2022).

İLAÇLAR	İLAÇ ETKİ MEKANİZMASI	REFERANS
Pirfenidon	<i>Antifibrotik ilaç</i>	(Nathan ve ark., 2019).
Nintedanib	<i>Anti-PDGFR, VEGFR, FGFR ilaç</i>	(Flaherty ve ark., 2019; Makino, 2021).
Pamrevlumab	<i>Anti-CTGF antikoru</i>	(Richeldi ve ark., 2020).
GSK3008348 (TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) sinyal yolunu inhibe)	<i>$\alpha\beta6$ antagonist</i>	(John ve ark., 2020).
Sildenafil	<i>Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörü</i>	(Kang ve Song, 2021).
Co-trimoxazole, (sülfametoksazol ve trimetoprim) Doksisisiklin	<i>Antimikrobiyal ilaç</i>	(Wilson ve ark., 2020).

Tablo 5'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 5 (devamı). İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan ilaçlar (Mei ve ark., 2022)

İLAÇLAR	İLAÇ ETKİ MEKANİZMASI	REFERANS
Lebrikizumab	<i>Anti-IL13</i>	(Maher ve ark., 2021).
Carlumab	<i>Anti-CCL2</i>	(Raghu ve ark., 2015).
Simtuzumab	<i>Anti-LOX antikor</i>	(Raghu ve ark., 2017).

Non-farmakolojik tedaviler

İPF hastalarında komorbiditelerin uygun şekilde yönetilmesi, tedavi sürecinin önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, sigarayı bırakma programları, yaşa uygun aşılama uygulamaları ve akciğer fonksiyonlarını korumaya yönelik pulmoner rehabilitasyon yaklaşımları önerilmektedir (Lederer ve Martinez, 2018).

Kan oksijen düzeyi (SpO₂) hem istirahat hâlinde hem de fiziksel aktivite sırasında %88'in altında olan hastalarda, evde uzun süreli oksijen tedavisi uygulanması düşünülmelidir. AmbOx adlı klinik çalışma, oksijen tedavisinin fiziksel efor sırasında dispneyi azalttığını ve hastaların daha fazla hareket etmelerine olanak sağladığını ortaya koymuştur (Visca ve ark., 2018; Dowman ve ark., 2017).

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan İPF hastalarında mortalite oranları %90'ın üzerindedir. Bu nedenle, öncelikle yüksek akımlı oksijen tedavisi veya non-invaziv mekanik ventilasyon yöntemleri tercih edilmelidir. Eğer hasta enfeksiyon, kalp yetersizliği, pulmoner emboli ya da hiperkapnik solunum yetmezliği gibi geçici nedenlerle hastaneye yatırılmışsa ve non-invaziv mekanik ventilasyon etkisiz kalmışsa, invaziv mekanik ventilasyonun bir seçenek olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Okumuş ve Bingöl, 2018).

Akciğer nakli, ilerleyici seyir gösteren ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen İPF olgularında önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın ilerleyici doğası ve klinik seyirdeki bireysel farklılıklar dikkate alındığında, nakil adayı olan hastaların erken dönemde hastalığının tanımlanması ve multidisipliner bir yaklaşımla izlenmesi büyük önem taşımaktadır (George ve ark., 2019). Akciğer nakli değerlendirmesinde çeşitli klinik parametreler temel alınmaktadır. Öncelikle, zorlanmış vital kapasite (FVC) değerinin beklenenin %80'inin altına düşmesi, akciğerlerin

ventilasyon kapasitesinde belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, difüzyon kapasitesinin (DLCO) %40'ın altına inmesi, oksijenin alveollerden kana geçişinin ciddi şekilde bozulduğuna işaret etmektedir. Bu hastalarda istirahat hâlinde veya fiziksel aktivite sırasında oksijen desteğine ihtiyaç duyulması, ileri derecede solunum yetmezliğinin varlığına işaret etmektedir. Ayrıca, dispne ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlılık da nakil kararı açısından dikkate alınması gereken klinik bulgular arasında yer almaktadır. Tüm bu kriterler ışığında, uygulanan tedavilere rağmen hastalığın ilerleyişi durdurulamıyorsa, akciğer naklinin uygun bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Weill ve ark., 2015).

Farmakolojik tedaviler

Pirfenidon

Pirfenidon (PFD), İPF tedavisinde kullanılan onaylı bir farmakolojik ajandır (Flaherty ve ark., 2019). Yapılan klinik çalışmalar, PFD'nin genel mortaliteyi ve hastaneye yatış oranlarını azaltabileceğini; özellikle ileri evre pulmoner fibrozis hastalarında anlamlı klinik faydalar sağlayabileceğini göstermektedir (Nathan ve ark., 2019).

PFD'nin İPF üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalığın temel patogenez mekanizmalarından biri olan fibrozis sürecini baskıladığı bilinmektedir. İPF'de Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) proteini, fibroblastların anormal şekilde çoğalmasına ve miyofibroblastlara farklılaşarak skar dokusu oluşturmaya yol açmaktadır. PFD, TGF- β 1/Smad3 sinyal yolunu inhibe ederek bu sürecin hızını azaltmakta ve fibrotik progresyonu yavaşlatmaktadır. Bu mekanizma sayesinde, akciğer dokusunda aşırı skar oluşumu engellenmekte ve fibrozisin ilerleyişi belirli ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Ancak, PFD'nin tüm etkileri ve etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olup, bu alandaki araştırmalar sürdürülmektedir (Molina-Molina ve ark., 2018).

PFD, İPF tedavisinde yalnızca TGF- β sinyal yolunu baskılamakla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda fibroblastların büyümesini ve proliferasyonunu teşvik eden başlıca mediatörlerden biri olan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerini baskılayarak, bu hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümünü engelleyebilmektedir.

Böylece, fibrotik süreçte rol oynayan hücresel aktivasyon ve matriks birikimi azaltılmaktadır. Ancak bu mekanizmanın moleküler düzeydeki ayrıntılarının henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmadığı bildirilmektedir (Ruwanpura ve ark., 2020).

Yapılan araştırmalar, PFD'nin yalnızca fibroblastlar üzerinde değil, epitel hücreler üzerinde de koruyucu etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. İPF ve diğer fibrotik hastalıkların patogenezinde, TGF- β proteini, epitel hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşümüne (epitel-mezenkimal geçiş) neden olmakta ve bu süreçte hücreler arası bağlantıyı sağlayan E-cadherin proteini kaybolmaktadır. E-cadherin kaybı, akciğer fibrozisinin ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir biyolojik olaydır. PFD, E-cadherin kaybını engelleyerek epitel-mezenkimal geçişi baskılayabilmekte ve bu yolla fibrotik süreci yavaşlatmaktadır. Silikozis modeli oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, PFD'nin pulmoner fibrozisi belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, PFD'nin yalnızca antifibrotik değil, aynı zamanda epitel dokuyu koruyucu özellikler taşıyabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2019).

Oksidatif stres, akciğer hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu süreç, protein ve DNA üzerinde geri dönüşü olmayan oksidatif değişimlere yol açmakta ve mitokondriyal disfonksiyonu tetiklemektedir. PFD tedavisinin, glutatyon peroksidaz gibi mitokondriyal peroksidazları detoksifiye ederek mitokondriyal solunumu iyileştirebileceği düşünülmektedir. Bu, PFD'nin normal mitokondriyal fonksiyonu koruma yeteneğini ortaya koymaktadır (Plataki ve ark., 2019). Bu nedenle, PFD'nin antifibrotik etkisi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve oksidatif stresi azaltarak işlev gösterebileceği belirtilmiştir (Mei ve ark., 2022)

Nintedanib

Nintedanib, antifibrotik etkiler gösteren ve fibroblastların proliferasyonunda rol oynayan reseptör tirozin kinazları (PDGFR, FGFR ve VEGFR) inhibe eden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Klinik çalışmalar, bu ilacın İPF tedavisinde zorlu vital kapasitedeki (FVC) azalmayı yavaşlattığını ve hastalığın progresyonunu belirgin biçimde geciktirdiğini göstermiştir (Flaherty ve ark., 2019). Klinik çalışmalar, ilacın güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. En yaygın yan etkilerinin ishal ve bulantı gibi gastrointestinal sorunları olduğu belirtilmiştir (Bendstrup ve ark., 2019).

Nintedanib, fibroblastların büyümesi ve aktivasyonu üzerinde etkili olan başlıca reseptör tirozin kinazları olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörlerini hedef alarak bloke etmektedir. Bu reseptörlerin inhibisyonu, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü baskılamakta ve buna bağlı olarak skar dokusu oluşumunu yavaşlatmaktadır. Aynı zamanda epitel hücrelerin kontrolsüz şekilde fibroblast benzeri hücrelere dönüşmesini önler, inflamasyonu azaltır ve anjiyogenezi baskılar (Liu ve ark., 2019).

Kombine Tedaviler

Pulmoner fibrozis, farklı hücrelerde karmaşık fibrotik süreçleri tetikleyen patojenik faktörlerin etkisiyle gelişen çok yönlü bir patolojik hastalıktır (Schäfer ve ark., 2020). Bu nedenle, farklı hedeflere ve mekanizmalara etki eden birden fazla ilacın birlikte kullanılması, İPF tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Ancak, olası yan etkilerin ve tolerans durumunun da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar, pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (Vancheri ve ark., 2018). Bu çalışma tedavi etkinliğini doğrudan ölçmese de pulmoner fibrozis için kombine tedaviye yönelik önemli bir araştırma perspektifi sunmaktadır (Mei ve ark., 2022).

Yakın zamanda gerçekleştirilen bir klinik faz 2b çalışmasında, ileri evre İPF ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalara 52 hafta boyunca pirfenidon ve sildenafil kombinasyonu ile tedavi uygulanmıştır. Ancak, bu tedavinin herhangi bir terapötik etkisi bulunmamıştır (Behr ve ark., 2021b). Ayrıca, nintedanib ve sildenafil kombinasyon tedavisi, yalnızca sağ kalp disfonksiyonu (RHD) olan İPF hastalarında belirgin etki göstermektedir (Behr ve ark., 2019). Solunum yolu ile alınan; N-asetilsistein ve pirfenidon kombinasyon tedavisinin 48 hafta boyunca uygulanması, İPF'nin daha kötü bir prognoza sahip olmasına neden olmasına neden olmaktadır (Sakamoto ve ark., 2021). Bu klinik çalışmalar, pulmoner fibrozis için kombinasyon tedavilerinin hala uzun süre araştırılması gerektiğini göstermektedir (Mei ve ark., 2022).

Yeni Nesil Tedaviler

İPF tedavisinde kullanılan mevcut antifibrotik ajanların sınırlı etkinliği ve ciddi yan etkiler oluşturmaları, araştırmacıları yeni moleküler hedefler ve alternatif tedavi stratejileri geliştirmeye yönlendirmiştir. Mevcut literatürde, hastalığın progresyonunu durdurabilecek veya semptomların şiddetini azaltabilecek yeni biyolojik mekanizmaları ortaya koymaya yönelik kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (Yanagihara ve ark., 2022).

Bu bağlamda, ekstraselüler matriksin aşırı üretimi ve anormal doku onarımı ile doğrudan ilişkili olan bağ doku büyüme faktörü (CTGF), potansiyel bir hedef molekül olarak dikkat çekmektedir. Normalde doku iyileşmesinde rol oynayan bu faktör, İPF’de kontrolsüz bir şekilde aktive olarak akciğer dokusunda aşırı skarlaşmaya (fibrozis) yol açmaktadır. Bu bağlamda, ekstraselüler matriksin aşırı üretimi ve anormal doku onarımı ile doğrudan ilişkili olan bağ doku büyüme faktörü (CTGF), potansiyel bir hedef molekül olarak dikkat çekmektedir (Yanagihara ve ark., 2022).

Yakın zamanda tamamlanan Faz II klinik araştırması, Pamrevlumab adlı tam insan rekombinant monoklonal antikorun, CTGF hedeflenerek uygulandığında, zorlanmış vital kapasite (FVC) üzerindeki düşüşü anlamlı düzeyde yavaşlattığını ve İPF progresyonunu önemli ölçüde sınırladığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, Pamrevlumab tedavisinin güvenli olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Richeldi ve ark., 2020). Bu bulgular, Pamrevlumab’ın antifibrotik potansiyele sahip yeni nesil tedavi adaylarından biri olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

Ek olarak, $\alpha\beta6$ integrini, Transforming Growth Factor- β (TGF- β) aktivasyonunda kilit rol oynayan bir hücre yüzeyi reseptörüdür. Bu reseptöre karşı geliştirilen GSK3008348 adlı seçici, küçük molekül yapısındaki RGD-mimetik inhibitör, insan İPF hastalarından elde edilen akciğer epitel hücrelerinde $\alpha\beta6$ integrinine yüksek afinite ile bağlanarak, bu reseptörün hücre içine alınmasını ve yıkımını indüklemiştir. Bu mekanizma aracılığıyla TGF- β ’nın $\alpha\beta6$ bağımlı aktivasyonu engellendiği belirtilmiştir (John ve ark., 2020).

Bleomisin ile indüklenen deneysel akciğer fibrozisi modelinde, GSK3008348 tedavisi hem akciğerdeki kolajen birikimini hem de kolajen yıkımı göstergesi olan serum C3M düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır. Solunum yoluyla uygulanan bu inhibitörün,

Faz I klinik çalışmalarda güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (John ve ark., 2020).

2.4. Bleomisin

İPF patogenezi araştırmaı yönelik deneysel modellerde en sık kullanılan ajanlardan biri olan Bleomisin (BLM), *Streptomyces verticillus* kökenli, kemoterapötik özellik taşıyan bir antibiyotiktir. Bu ajanın deneysel çalışmalarda tercih edilmesinin temel gerekçesi, insanlarda klinik kullanım sırasında en ciddi yan etkilerinden birinin pulmoner fibrozis olması olduğu belirtilmiştir (Claussen ve Long, 1999).

BLM, başta Hodgkin lenfoma olmak üzere, Hodgkin dışı lenfomalar, baş-boyun bölgesi, penis, serviks, vulva ve testis gibi çeşitli organlara ait skuamöz hücreli karsinomların tedavisinde palyatif amaçla onaylanmış bir ajandır. Ayrıca malign plevral efüzyonun yönetiminde ve nükslerin önlenmesinde de kullanılmaktadır ve bununla birlikte, diğler malignitelerdeki potansiyel etkinliğini araştırmaya yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir (National Cancer Institute, 2024).

Moleküler düzeyde BLM, tümör hücrelerinde tek ve çift zincirli DNA kırıkları oluşturarak hücre döngüsünü durdurmaktadır. Bu sitotoksik etkinin temelinde, metal iyonları ile şelat oluşturarak pseudoenzim kompleksleri meydana getirmesi ve bu komplekslerin moleküler oksijen ile reaksiyona girerek süperoksit ve hidroksil radikalleri üretmesi yer almakta ve radikallerin neden olduğu DNA hasarı hücre ölümünün tetiklediğı belirtilmektedir (Claussen ve Long, 1999).

Ancak BLM'nin yalnızca DNA hasarı ile sınırlı kalmadığı; aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine yol açarak inflamasyon, epitel hasar, fibroblast aktivasyonu ve fibrozis gelişimini tetiklediğı görülmüştür. Bu süreç, insanlarda olduğu gibi deney hayvanlarında da akciğer dokusunda yoğun fibrotik yanıtla sonuçlandığını göstermektedir (Chaudhary ve ark., 2007).

Bu ilacın toksik etkileri dokular arası farklılık gösterebileceğı bildirilmiştir. Bu farklılığın önemli nedenlerinden biri, bleomisin hidrolaz adı verilen enzimin farklı dokularda değışen düzeylerde bulunması olarak gösterilmiştir. Akciğer dokusunda bu

enzimin ekspresyonunun düşük olması, BLM'nin bu bölgeye karşı daha toksik olmasına neden olduğu belirtilmiştir (Sebti ve ark., 1989).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, BLM ile ilişkili pulmoner toksisite, hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Bu tabloya öksürük, dispne, ateş, siyanoz ve solunum fonksiyonlarında bozulma gibi semptomlar eşlik etmektedir. Yan etki riski; alınan toplam doz, hasta yaşı, önceden mevcut akciğer hastalığı ve sigara kullanımı gibi faktörlerle ilişkilidir. Pulmoner toksisite bazı olgularda ilerleyici nitelik kazanarak, hastaların yaklaşık %1'inde kalıcı pulmoner fibrozis gelişimine yol açabilmektedir (Canadian Pharmacists Association, 2006).

Bu yüzden, deneysel modellerde BLM ile indüklenen akciğer fibrozisi, hem ilaç etkisiyle gelişen oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerini hem de fibroblast aktivasyonunu değerlendirme açısından oldukça değerli bir model sunmaktadır.

2.5. *Ferula Pseudalliacea* RECH. F.

Apiaceae familyasına ait olan *Ferula* cinsi, başta Orta Asya, Orta Doğu ve Orta Avrupa olmak üzere geniş bir coğrafyada yayılım gösteren yaklaşık 180 tür içermektedir. Bu cinsin bazı türleri (*F. asafetida*, *F. gumosa*, *F. latisepta*), halk tıbbında mide ağrısı, histeri, bebeklerde kolit ve astım tedavilerinde geleneksel olarak kullanılmıştır. *Ferula* cinsi; özellikle seskiterpen ve kumarin gibi biyolojik olarak aktif bileşenler bakımından zengin içeriğe sahiptir ve bu yönüyle bilimsel araştırmalarda dikkat çeken bitki gruplarından biri hâline gelmiştir (Dastan ve ark., 2012).

Bu cinse ait önemli türlerden biri olan *Ferula pseudalliacea* Rech. f., İran'ın batısında yer alan Sanandaj dağlarına özgü endemik bir bitkidir. İlk olarak 1941 yılında Karl Heinz Rechinger tarafından tanımlanan bu türün herbaryum örneği, günümüzde Londra'daki Natural History Museum koleksiyonunda yer almaktadır (Şekil 6 ve 7). Geleneksel kullanımda bu bitkinin dumanı, arı kovanı parazitlerini yok etmek amacıyla yakılarak uygulanmakta; ayrıca oleo-reçinesi, İran'ın güneybatı bölgelerinde ülser tedavisinde kullanılmaktadır (Dastan ve ark., 2022).

F. pseudalliacea Rech. f.'nin farmakolojik etkisinin temelinde yer alan seskiterpenler ve kumarinler, çok sayıda biyolojik aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Bu bileşiklerin; antibakteriyel, anti-inflamatuar, anti-HIV, antiprotozoal ve sitotoksik etkileri bilimsel çalışmalarla desteklenmiştir. Özellikle kamolonol asetat, bu etkiler açısından öne çıkan bileşiklerden biri olduğu gösterilmektedir (Farmani ve ark., 2016).

Yapılan kimyasal analizlerde, bitkinin köklerinden bir yeni ve beş bilinen seskiterpen kumarin izole edilmiştir. 1D ve 2D NMR ile HR-ESIMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak tanımlanan bu bileşikler arasında 4'-hidroksi kamolonol asetat, kamolonol, szowitsiacoumarin A, farnesiferon B, farnesiferol C ve flabellilobin A yer almaktadır (Dastan ve ark., 2012). Biyolojik aktivite analizleri, bu bileşiklerden 4'-hidroksi kamolonol asetat ve kamolonolün 64 µg/mL konsantrasyonda *Helicobacter pylori* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenlere karşı anlamlı antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, kamolonol, 4'-hidroksi kamolonol asetat ve farnesiferon B; HeLa hücrelerinde sırasıyla 3,8 µM, 4,5 µM ve 7,7 µM IC50 değerleri ile anlamlı düzeyde sitotoksik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Zia ve ark., 1992).

Tarihsel kullanımı halk hekimliğine dayanan ve son yıllarda fitokimyasal açıdan zengin içeriğiyle dikkat çeken *F. pseudalliacea* Rech. f., sahip olduğu seskiterpen kumarin türevleri ile önemli biyolojik etkilere sahip bir türdür. Özellikle antibakteriyel ve sitotoksik aktiviteleri bilimsel olarak gösterilen bu bitkinin, fibrotik süreçleri modüle edebilecek potansiyel mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir. Bu özellikler bu bitkinin sadece geleneksel bir tedavi unsuru olmaktan çıkıp, modern farmakolojik araştırmalar için değerli bir model hâline getirmektedir.



Şekil 7. *Ferula pseudalliacea* Rech. f.- Herbarium örneği (1941)- Natural History Museum, Vienna (Naturhistorisches Museum Wien, erişim 2024).

(Bitki Türü *F. pseudalliacea* Rech. f. Tanımlayan: Karl Heinz Rechinger (W) Kolektör: Walter N. Koelz Toplanma Yeri: İran, Luristan-Dena Dağı Toplanma Tarihi: 10 Ağustos 1941

Özellikler: Bitki yaklaşık 6 feet (1.8 m) yüksekliğinde. Tohumları asafoetida kokusu içeriyor. Gövde 3 inç (~7,6 cm) çapında ve kırmızı-mor renkte. Çiçek taşıyan saplar düzensiz şekilde dizilmiş.)



Şekil 8. *Ferula pseudalliacea* Rech. f.- Herbarium örneği (1994)- Natural History Museum, Vienna, (Naturhistorisches Museum Wien, erişim 2024).

(Bitki Türü: *F. pseudalliacea* Rech. f. Tanımlayan: Karl Heinz Rechinger (W) Kolektör: İran Tarım Bakanlığı Herbariumu (EVIN) Toplanma Yeri: İran, Luristan-Oshtorankuh Koruma Bölgesi, Sanandaj-Kazer Gahr Toplanma Tarihi: 16 Ağustos 1994
Özellikler: Örnek, kurutulmuş ve preslenmiş bir herbarium materyali olarak sunulmuştur. Gövde mor-kırmızı renkli, çiçek başları koyu kahverengi, meyveler belirgin şekilde büyük ve kanatlıdır. Bitki, *Ferula* cinsine özgü şemsiye şeklinde çiçeklenme yapısına sahiptir.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Tipi

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Araştırma, deneysel model kullanılarak yapılmış olup, çalışma protokolü Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Onay No: 2024/05-20, Tarih: 30.05.2024).

3.2. Bitki Materyali ve Ekstraksiyonu

Bitki Materyali

Ferula pseudalliacea Rech. f. bitkisi, Mayıs-Haziran aylarında Hakkâri bölgesinde toplandı. Bitkinin identifikasyonu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü Herbaryumu'nda yapıldı ve numune kayıt altına alındı.

Bitki Ekstraksiyonu

Taze toplanan *Ferula pseudalliacea* Rech. f. bitkisi, oda sıcaklığında ve gölgede doğal hava akışı sağlanarak kurutuldu. Kurutulan yapraklar elektrikli değirmende öğütülerek toz haline getirildi. Ekstraksiyon işlemi, %80 metanol kullanılarak maserasyon yöntemi ile gerçekleştirildi. Örnekler oda sıcaklığında üç gün boyunca çözücü içinde bırakılmış ve işlem; verimi arttırmak için iki kez taze çözücü eklenerek tekrar edildi. Elde edilen sıvı ekstrakt karıştırılarak, Whatman No.1 filtre kâğıdı (Cytiva, İngiltere) ile süzüldü ve ardından 40°C sıcaklıkta döner buharlaştırıcı (Buchi Rotavapor R-200, İsviçre) kullanılarak konsantre edildi. Elde edilen ekstrakt, uygun kaplara alınarak +4°C'de buzdolabında saklandı ve çalışmalarda kullanılmadan önce ekstraktın stabilitesi sürekli kontrol edildi (Ashenafi ve ark., 2023).

3.3. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Deney Hayvanları

Çalışmada 32 adet, 2-3 aylık, 190-220 g ağırlığında, Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilerek standart laboratuvar koşullarında muhafaza edildi.

Barınma Koşulları:

- Sıcaklık: 22±2°C
- Bağıl Nem: %50±10
- Işık Döngüsü: 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık
- Beslenme: Standart pelet yem ve ad libitum su

Deney Grupları

Sıçanlar 8'er adet olacak şekilde dört gruba ayrıldı:

- *Grup 1* (Kontrol, n=8): Kontrol grubu olarak ayrıldı.
- *Grup 2* (Bleomisin, n=8): İntratrakeal yolla 7,5 mg/kg Bleomisin sülfat (Bleomisin 15 Mg Liyofilize Toz İçeren Flakon-Koçak Farma) uygulandı (Ozyurt ve ark., 2004).
- *Grup 3* (Ferula, n=8): *Ferula pseudalliacea* Rech. f. metanol ekstresi 200 mg/kg dozunda oral yolla 30 gün süresince uygulandı (Guducuoglu ve ark., 2020).
- *Grup 4* (Bleomisin + Ferula, n=8): 7,5 mg/kg Bleomisin sülfat uygulanarak; *Ferula pseudalliacea* Rech. f. metanol ekstresi 200 mg/kg oral yolla 30 gün boyunca verildi.

Deney Süreci:

BLM uygulamasından sonra, belirlenen gruplara ekstrakt uygulaması gavaj yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. 30 gün sonunda tüm sıçanlara 10 mg/kg ksilazin (Sigma-Aldrich, ABD) ve 90 mg/kg ketamin (Sigma-Aldrich, ABD) intraperitoneal (i.p.) yolla

anestezi uygulandı. Anestezi sonrası dekapitasyon işlemi etik kurallar çerçevesinde gerçekleştirildikten sonra; doku ile serum (kan) örnekleri analiz için toplandı.

3.4. Histopatolojik Analizler

Etik kurallara uygun bir şekilde uyutulan ratlardan alınan akciğer doku örnekleri, %10'luk formaldehit çözeltisi içinde tespit edildi. Akciğer dokusunun mümkün olduğunca homojen incelenmesi amacıyla; örnekler rutin histolojik takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Mikrotom (Leica RM2125RT, Almanya) ile 8-14 adet 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

Fibrozis derecelendirmesi, Ashcroft ve ark. (1988) tarafından geliştirilen semi-kantitatif skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır:

- Grade 0: Normal akciğer dokusu (Normal (-))
- Grade 1: Hafif alveol/bronş duvar kalınlaşması (Düşük (+))
- Grade 2: Akciğer dokusunda hafif fibrozis ve küçük fibröz oluşumlar (Orta (++))
- Grade 3: Büyük fibröz alanlar ve yapısal bozulma (honeycombing-bal peteği görünümünde akciğer dokusu) (Yoğun (+++)) ve
- Grade 4: Total Fibröz olarak değerlendirildi (Çok Yoğun (++++)).

Bütün akciğer kesitleri x100'lük büyütmede incelendi. Yukarıdaki skor sistemine göre her denek için ortalama 100 alan için skor verilerek ve incelenen kesitlerin fotoğrafları çekildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Total Antioksidan Seviye (TAS) (Rel Assay Diagnostics, Türkiye): Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. Bu yöntemde Fe²⁺-odianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturularak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri

oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (Erel, 2004).

Total Oksidan Seviye (TOS) (Rel Assay Diagnostics, Türkiye): Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Prensi: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odanisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (Erel, 2005).

Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanır (Erel, 2005).

Hidroksiprolin (Bioassay Technology Laboratory, Çin): Hidroksiprolin, fibröz doku (fibrozis) oluşumu ile ilişkilendirilen bir amino asittir. Akciğer fibrozisinin belirlenmesi için kullanılır. Bu çalışmada Hydroxyproline antibody (Cat. NO EA0040Ra) test kiti ile hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü.

3.6. İmmünohistokimyasal Boyama

Akciğer dokusu %10 tamponlu formaldehit içerisinde fikse edildikten sonra rutin histolojik takip aşamalarının takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile 4 µm kalınlığında lizinli lamlara kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize ve rehidrate edildi. Endojen peroksidaz enzim aktivitesini önlemek için 10 dk. %3'lük hidrojen peroksitte (H₂O₂) inkübe edildi. Çekirdekte antijen maskeleyişini önlemek için 2 kez mikrodalga fırında antigen retrieval (citrate buffer, pH 6,1) solüsyonu içerisinde ısıtıldı. Daha sonra nonspesifik bağlanmayı önlemek için, protein block damlatılarak 10 dk. inkübe edildi. Primer antikor olarak hidroksiprolin kullanılacaktır. Antikor eklendikten sonra 1 gece boyunca +4 °C humidity chamber içinde inkübe edildi. PBS ile durulandıktan sonra sırasıyla; Biotinylated Goat Anti-Polyvalent ve Streptavidin-peroxidase conjugate damlatılarak 10'ar dk. inkübe edildi. Kromojen olarak kullanılan

Diaminobenzidine (DAB) uygulamasından sonra kesitler; Mayer's hematoxylin ile boyanıp ışık mikroskopunda (Nikon Y-IM 7551012, Japonya) incelendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tüm sonuçları ortalama + ortalama standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Verileri analiz etmek için SPSS 26 (IBM, ABD) yazılımı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkları analiz etmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Alt grup analizi Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0,05$ anlamlı olarak gösterildi.



4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

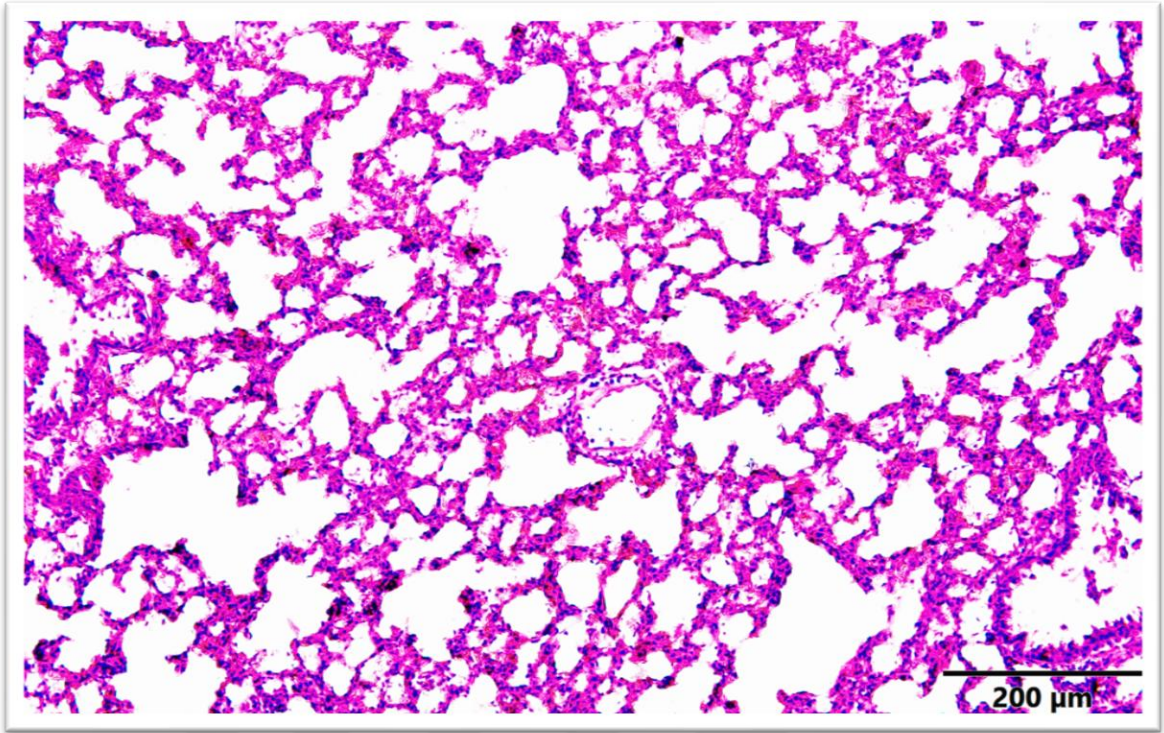
Etik kurallara uygun bir şekilde uyutulan ratlardan alınan akciğer doku örnekleri, %10'luk formaldehit çözeltisi içinde tespit edildi. Akciğer dokusunun mümkün olduğunca homojen incelenmesi amacıyla; örnekler rutin histolojik takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Mikrotom (Leica RM2125RT, Almanya) ile 8-14 adet 4 µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

Boyanan doku kesitleri ışık mikroskopunda (Olympus BX53, Japonya) değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme dokudaki patolojik değişikliklere göre normal (-), düşük (+), orta (++) ,yoğun (+++) ve çok yoğun (++++) olarak değerlendirildi.

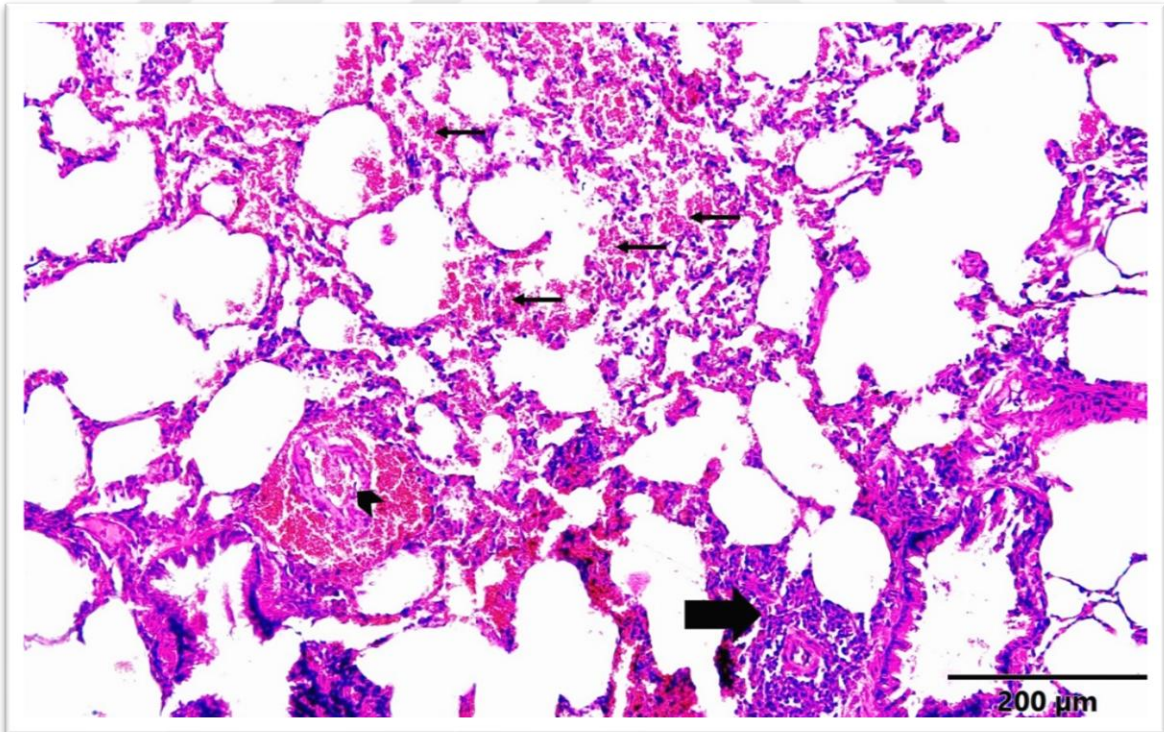
Grup 1 ve grup 3'ün akciğerleri normal histolojik görünümdeydi (Şekil 9 ve Şekil 11). Grup 2 de ise akciğerlerde yoğun hiperemi (ince ok), hemoraji (ok başı) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (kalın ok) görüldü (Şekil 10). Grup 4 (BLM+ Ferula)'ün grup 2 (BLM)'ye göre gözlenen patolojik değişiklikler önemli derecede azaldığı görüldü (Şekil 12). Akciğerin histopatolojik bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Akciğer dokusunun histopatolojik bulgularının skorları

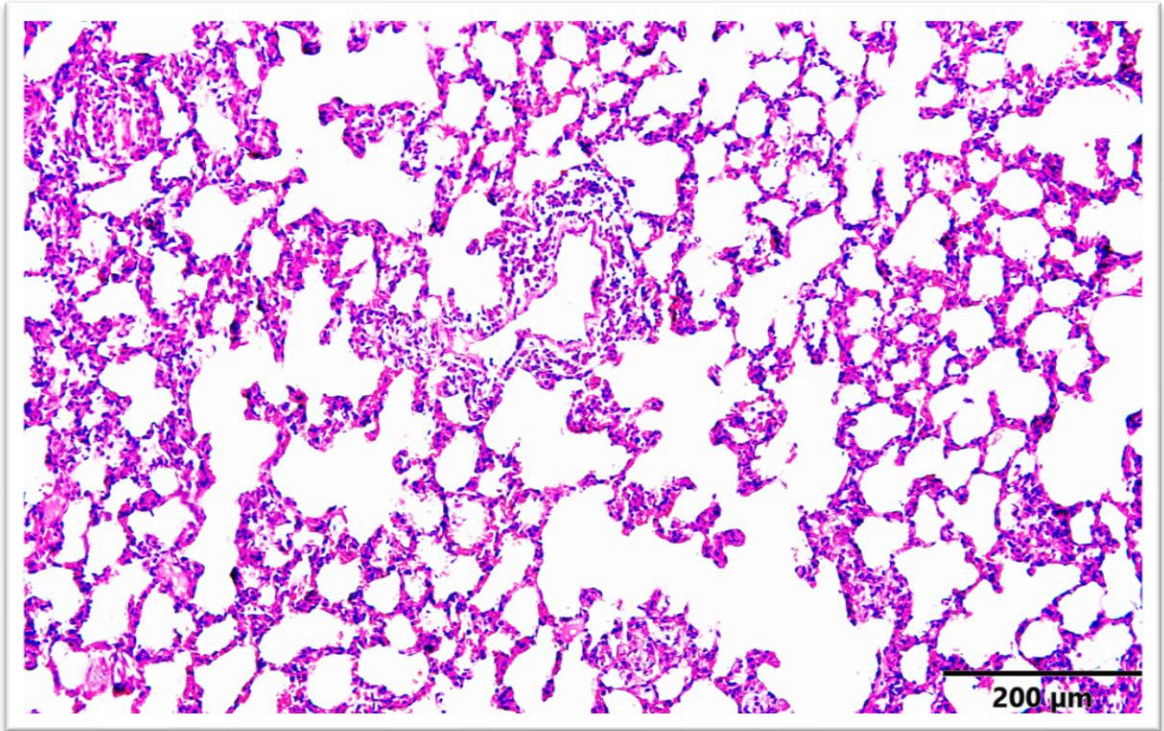
Gruplar	Hiperemi	Hemoraji	Hücre infiltrasyonu
Grup 1 (Kontrol)	-	-	-
Grup 2 (BLM)	+++	+++	+++
Grup 3 (Ferula)	-	-	-
Grup 4 (BLM+Ferula)	+	+	+



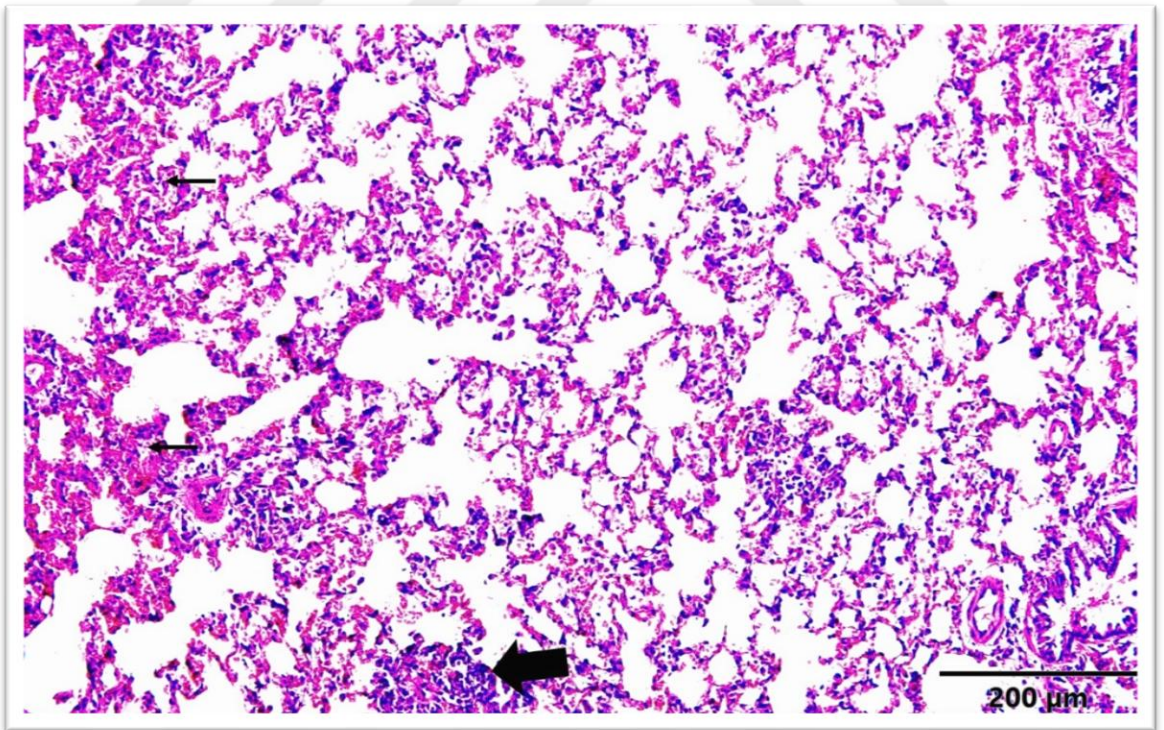
Şekil 9. Grup 1’deki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri. H-E. 20x



Şekil 10. Grup 2’deki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri. H-E. 20x



Şekil 11. Grup 3'teki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri. H-E. 20x



Şekil 12. Grup 4'teki sıçanların akciğer dokularının mikroskopik görüntüleri. H-E. 20x

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. Hidroksiprolin tayini

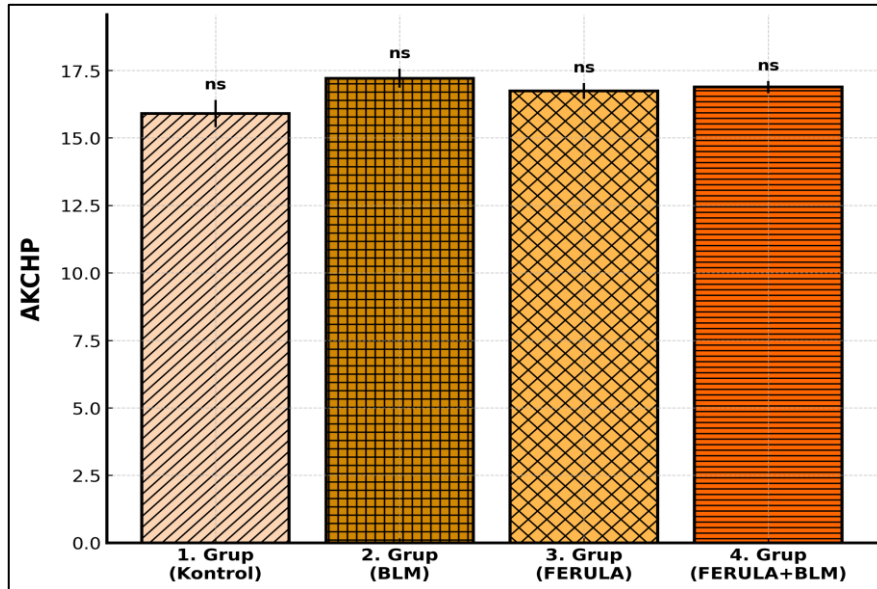
Deney sonucunda akciğer dokularından hazırlanan homojenatlarda saptanan hidroksiprolin seviyeleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hidroksiprolin seviyeleri

GRUPLAR	HİDROKSİPROLİN X±SM
KONTROL	15,9±0,51
BLM	17,21±0,36
FERULA	16,74±0,30
FERULA+BLM	16,88±0,22

Açıklama: X: Ortalama değer SM: Ortalamanın standart hatası **BLM** (Bleomisin)

Gruplar arası karşılaştırmalarda akciğer hidroksiprolin düzeylerinin kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. Hidroksiprolin tayin düzeyleri

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns: İstatistiksel olarak anlamlı değil (not significant)

4.2.2. Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS) ve Oksidatif stres indeksinin (OSİ) düzeyleri

Deney sonucunda akciğer dokularından hazırlanan homojenatlarda saptanan TAS, TOS ve OSİ seviyeleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

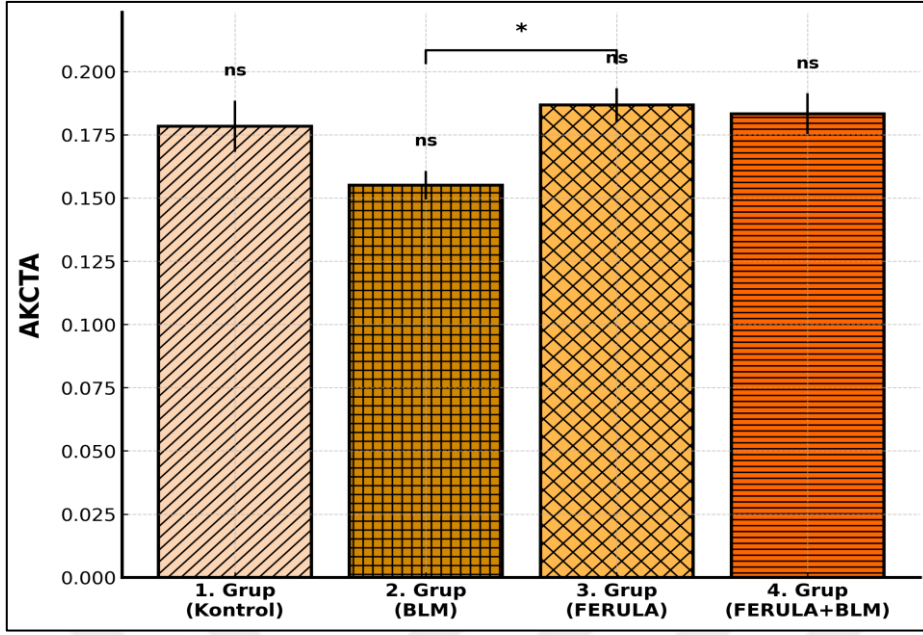
Tablo 8. TAS, TOS ve OSİ seviyeleri

Gruplar	TAS X±SM	TOS X±SM	OSİ X±SM
KONTROL	0,18±0,01	5,52±0,28	314,8±24,75
BLM	0,16±0,01	6,33±0,28	411,3±28,19
FERULA	0,19±0,01	4,96±0,31	266,7±19,16
FERULA+BLM	0,18±0,01	6,70±0,33	372,8±23,15

Açıklama: X: Ortalama değer SM: Ortalamanın standart hatası BLM: Bleomisin TAS: Total antioksidan seviye TOS: Total oksidan seviye OSİ: Oksidatif stres indeksi

Total antioksidan seviye (TAS)

Gruplar arası karşılaştırmalarda akciğer TAS düzeylerinde kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) saptanırken; sadece BLM uygulanan gruba göre *Ferula pseudalliacea* Rech. F. grubunda (3. grup) TAS değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Şekil 14).

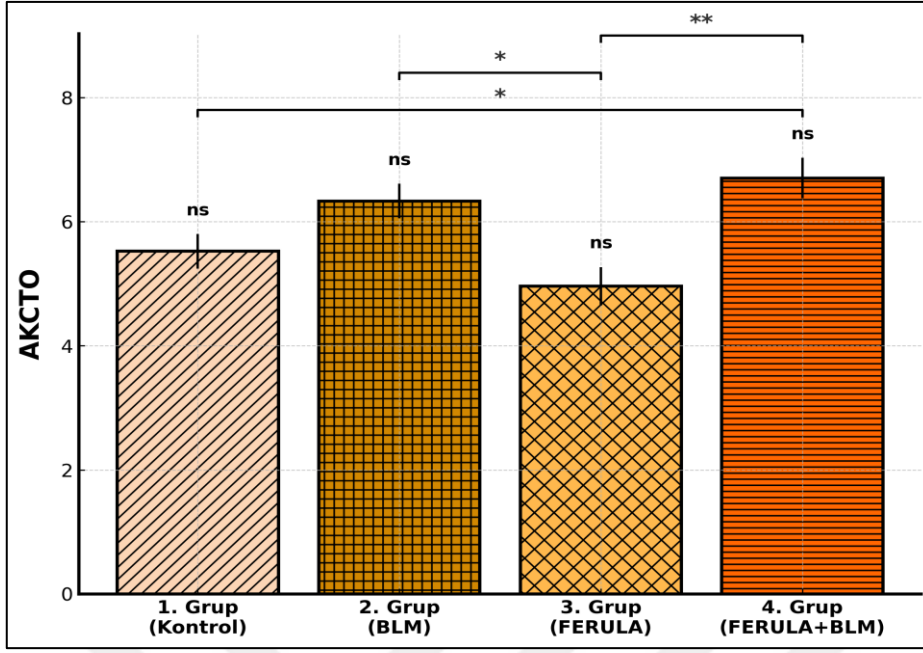


Şekil 14. Total antioksidan seviye (TAS) düzeyleri

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns: İstatistiksel olarak anlamlı değil (not significant)

Total oksidan seviye (TOS)

Gruplar arası karşılaştırmalarda akciğer TOS düzeylerinde kontrol grubuna göre 2. ve 4. gruplarda artış olduğu; bu artışın 4. grupta anlamlı olduğu ($p < 0,05$) saptanırken; sadece BLM uygulanan gruba göre *Ferula pseudalliacea* Rech. F. grubunda (3.grup) TOS değerlerinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p < 0,05$) belirlendi. BLM + *Ferula pseudalliacea* Rech. F. ekstresi verilen grupta (4. Grup) TOS değerlerindeki değişimin anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) saptandı (Şekil 15).

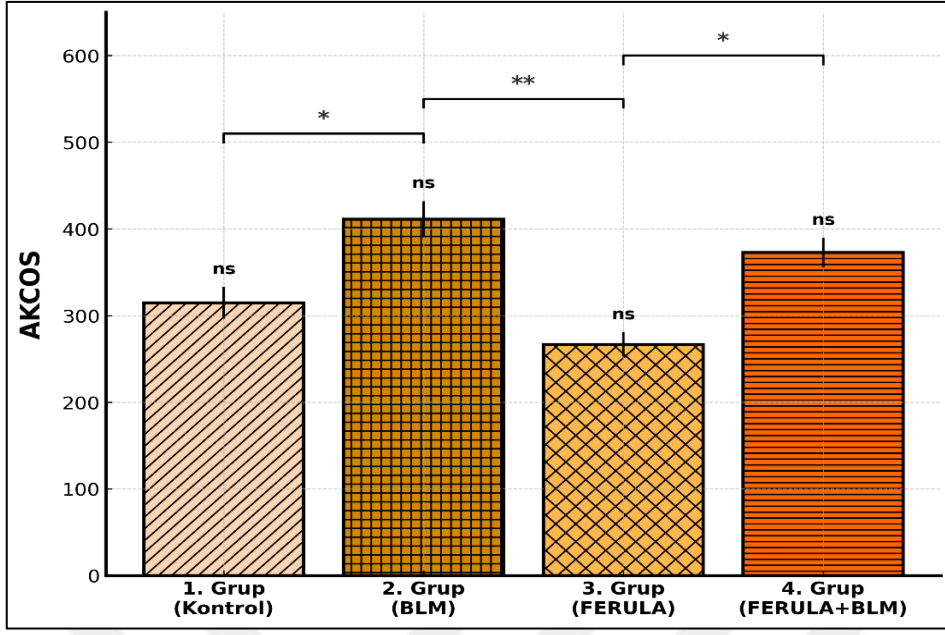


Şekil 15. Total oksidan seviye (TOS) düzeyleri

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns: İstatistiksel olarak anlamlı değil (not significant)

Oksidatif stres indeksi (OSİ)

OSİ değeri kontrol grubuna göre BLM grubunda (2. grup) anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) artarken diğer gruplardaki değişimin anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) belirlendi. Sadece BLM uygulanan gruba göre *Ferula pseudalliacea* Rech. F. grubunda OSİ değerinin anlamlı azaldığı ($p < 0,01$) belirlendi (Şekil 16).



Şekil 16. Oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri

* p < 0,05; ** p < 0,01; ns: İstatistiksel olarak anlamlı değil (not significant)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer fibrozisi, halen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, tedavisi kısıtlı bir hastalıktır. Patofizyolojik süreçte inflamasyon, oksidatif stres, inflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin aşırı salınımı, fibroblast aktivasyonu ve miyofibroblast dönüşümü gibi çeşitli mekanizmaların etkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada kullanılan *Ferula pseudalliacea* Rech f.'nin fitokimyasal analizinde seskiterpenler ve kumarinler gibi çeşitli biyolojik açıdan aktif bileşenlerin varlığı tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin daha önce yapılmış çalışmalarda anti-inflamatuvar, antibakteriyel, anti-HIV, antiprotozoal ve sitotoksik etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (Farmani ve ark., 2016).

Çalışmamızda; içerdiği fitokimyasallar nedeniyle sitotoksik ve antibakteriyel potansiyele sahip olan *F. pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin metanol ekstraktının içerik analizinin yapılması ve sıçanlarda BLM ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozis modelinde, bu ekstraktın akciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin biyoaktif moleküller üzerinden değerlendirilmesi amaçlandı.

Yapılan analizler neticesinde. Histopatolojik inceleme sonuçları doğrultusunda, kontrol grubunu (Grup 1) ve yalnızca *F. pseudalliacea* Rech. f. ekstraktı uygulanan grubu (Grup 3) oluşturan sıçanlarda akciğer dokularının normal histolojik yapısını koruduğu gözlemlendi. Bu bulgu, ekstraktın dokuda herhangi bir toksik etki oluşturmadığını göstermesi açısından önemlidir. Buna karşın, yalnızca BLM uygulanan grupta (Grup 2) belirgin hiperemi, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi fibrotik sürecin habercisi olan patolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Bu bulgular, BLM'nin akciğer dokusunda ciddi düzeyde hasar ve fibrozis başlatıcı etki oluşturduğunu teyit etmektedir.

BLM ile *F. pseudalliacea* Rech. f. Ekstraktı verilen grupta (Grup 4) ise, Grup 2'ye kıyasla histopatolojik bozulmaların belirgin düzeyde azaldığı, özellikle fibrotik skarlaşmanın önemli ölçüde gerilediği tespit edildi. İmmünohistokimyasal boyamalarla desteklenen bu gözlemler, ekstraktın BLM kaynaklı akciğer hasarı üzerinde potansiyel bir koruyucu etki oluşturduğunu göstermektedir. Söz konusu etkinin, bitkinin içerdiği antioksidan ve anti-inflamatuvar fitokimyasallar aracılığıyla meydana geldiği düşünüldü.

Elde edilen bulgular, *F. pseudalliacea* Rech. f. ekstraktının, akciğer fibrozisine karşı koruyucu potansiyel taşıdığını ve BLM ile tetiklenen doku hasarını hafifletici etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu etkinin altında yatan moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı şekilde ortaya konulması ve terapötik potansiyelinin doğrulanması için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biyokimyasal olarak yapılan bir diğer çalışmada ise, gruplar arası karşılaştırmalarda elde edilen biyokimyasal veriler doğrultusunda, akciğer doku hidroksiprolin düzeylerinde kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü ($p>0,05$). Fibrozis sürecinin en önemli göstergelerinden biri olan hidroksiprolin, kolajen metabolizmasının dolaylı bir belirteçidir. Fakat bu bulgu, uygulanan BLM protokolü ve bitkisel tedavi süresinin, kolajen birikimi açısından belirgin bir farklılık oluşturmadağını düşündürdü. Elde edilen bu sonuç ya fibrotik sürecin henüz belirginleşmediğini ya da uygulanan bitkisel ekstraktın bu süreç üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini düşündürebilir.

Bu çalışmada gerçekleştirilen ve oksidatif stresle ilişkili biyobelirteçlerden biri olan toplam antioksidan seviye (TAS) analizi sonucunda; kontrol grubuna göre diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bununla beraber, yalnızca BLM uygulanan grup ile *F. pseudalliacea* Rech. f. uygulanan grup karşılaştırıldığında, ekstrakt verilen grupta TAS düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Bu doğrultuda elde edilen bulgu, ekstraktın antioksidan kapasiteyi artırıcı yönde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Toplam oksidan seviye (TOS) analizlerinde ise, kontrol grubuna göre 2. ve 4. gruplarda TOS düzeylerinde artış saptandı; ancak bu artış yalnızca 4. grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu sonuçlar, BLM'nin oksidatif stres düzeyini artırdığına işaret ederken, yalnızca BLM uygulanan gruba göre *F. pseudalliacea* Rech. f. uygulanan grupta TOS seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,05$) belirlendi. Bu bulgular, bitki ekstraktının oksidan yükü düşürücü etkisine işaret etmektedir. Öte yandan, BLM ile ekstrakt verilen grupta (4. grup) TOS değerlerindeki değişim anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bu da kombine uygulamanın TOS düzeylerini tamamen normalize edemediğini gösterdi.

Oksidatif stres indeksine (OSİ) ilişkin değerlendirmelerde ise, kontrol grubuna kıyasla yalnızca BLM grubunda (2. grup) OSİ düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer gruplarda bu değişiklik anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ancak, yalnızca BLM uygulanan grup ile ekstrakt uygulanan grup karşılaştırıldığında, *F. pseudalliacea* Rech. f. verilen grupta OSİ düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0,01$). Bu bulgu, ekstraktın oksidatif stres dengesini düzenleyici etkisinin güçlü olabileceğini gösterdi.

Elde edilen bulgular, *F. pseudalliacea* Rech f. metanol ekstraktının, fibrozis sürecine katkıda bulunan patolojik olaylar üzerinde potansiyel olarak düzenleyici etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Özellikle ekstraktın içerdığı biyoaktif bileşiklerin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği ve fibroblast aktivasyonunu engelleyerek fibrotik doku oluşumunu sınırlandırabileceği düşünülmektedir.

İçerdığı fitokimyasal bileşikler sayesinde *F. pseudalliacea* Rech. f. metanol ekstraktının, akciğer fibrozisinin önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında umut vaat eden bir terapötik ajan olabileceği öngörülmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler, söz konusu bitkinin gelecekte antifibrotik tedavi seçenekleri arasında yer alma ihtimalini desteklemektedir. Ancak, bitkinin terapötik etkinliğinin daha geniş örneklem gruplarında, uzun dönemli ve moleküler düzeyde yapılacak ileri deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yapılan bu çalışmada yalnızca *F. pseudalliacea* Rech. f. üzerine elde edilen bulgularla yetinilmedi, aynı zamanda benzer etki mekanizmalarına sahip olabilecek çeşitli bitki ekstreleri ve fitokimyasal bileşenlere ilişkin literatür araştırmaları da yapıldı. Bu bağlamda bu literatürler, konunun daha geniş bir bilimsel perspektiften ele alınabilmesi amacıyla bu bölümde kısaca sunuldu ve ilgili içerikler ise yüzeysel şekilde değerlendirildi.

Zhang ve arkadaşları (2018), doğal bir flavonoid olan kuersetinin akciğer fibrozisi üzerindeki etkilerini incelemiştir. BLM ile oluşturulan deneysel modelde kuersetinin iyileştirici etkiler gösterdiği belirlenmiştir. İnsan akciğer fibroblastlarıyla yapılan çalışmalarda ise, TGF- β ile uyarılan fibrotik süreçlerin kuersetin tarafından baskılandığı

görülmüştür. Bu etkinin, hücre çoğalması ve fibroziste rol alan SphK1/S1P sinyal yolunun baskılanmasıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kuersetinin bu yolla hem enflamasyonu hem de skar dokusu oluşumunu azaltarak koruyucu etki sağladığı belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2018).

Sorbus aucuparia bitkisinden elde edilen aucuparin adlı biyoaktif bileşikte ise BLM ile oluşturulan fare modelinde akciğer fibrozisinin ilerlemesinin yavaşlatıldığı belirtilmiştir. Tedavi sonrasında, inflamasyonla ilişkili genlerin ve makrofaj aktivasyon belirteçlerinin düzeylerinde azalma gözlemlendiği ifade edilmiştir. Aynı zamanda, profibrotik genlerin ifadesi azalırken, anti-fibrotik genlerin düzeyleri arttığı ve aucuparinin, TGF- β ile tetiklenen inflamatuvar sitokin üretimini ve makrofaj ile fibroblast kaynaklı kolajen sentezini de baskıladığı belirtilmiştir. Bu sonuçların, aucuparin'in İPF tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği belirtilmektedir (Lee ve ark., 2021).

Bir başka fitokimyasal olan juglanin, *Juglans mandshurica* türüne ait yeşil ceviz kabuklarından elde edilen doğal bir bileşiktir ve İPF üzerinde umut vadeden etkiler gösterdiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda juglaninin antioksidan, anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Juglanin ile tedavi edilen farelerin, BLM ile fibrozis oluşturulan farelere kıyasla daha yüksek hayatta kalma oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Tedavinin, nötrofil göçünü ve damar geçirgenliğini azaltırken, inflamatuvar yanıtları da baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca TGF- β 1, fibronektin, MMP-9, α -SMA ve kolajen I gibi fibrozisle ilişkili belirteçlerin düzeyleri düştüğü bildirilmiştir. Fibroziste spesifik olarak rol oynayan Sting proteinin de juglanin tedavisiyle belirgin şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulguların, juglaninin doku hasarını azaltarak İPF'nin ilerlemesini yavaşlatabilecek potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği belirtilmektedir (Sun ve ark., 2020).

Bir diğer önemli fitokimyasal bileşik olan gambogik asit (GA), Güneydoğu Asya'ya özgü *Garcinia hanburyi* bitkisinden elde edilen Gamboge adlı reçinenin temel etken maddesidir. GA'nın; antitümöral, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve sinir hücrelerini koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda, geleneksel Çin tıbbında düşük toksisite ve kalıntı seviyesiyle dikkat çektiği belirtilmiştir. Qu ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, GA'nın vasohibin-1 ve -2 düzeylerini düzenlediği, TGF- β 1'i baskıladığı ve PDGF ile FGF-2 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu

bulguların, GA'nın İPF'nin erken ve ileri evrelerinde potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği belirtilmektedir (Qu ve ark., 2016)

Akciğer fibrozisinde etkili başka bir bitki türü olan Moğol geveni olarak da bilinen *Astragalus membranaceus* bitkisinin kuru köklerinden elde edilen astragalosid IV (ASV), anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik özelliklere sahip doğal bir saponin olduğu belirtilmiştir. ASV'nin, BLM ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde, hastalıkta önemli rol oynayan epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) baskılayabildiği gösterilmiştir. Bu özelliğin, ASV'yi akciğer fibrozisine karşı koruyucu ve umut vadeden bir ajan hâline getirdiği belirtilmiştir. Ayrıca ASV'nin, TGF- β 1 / PI3K / Akt yolunu hedef alarak FOXO3a'nın hiperfosforilasyonunu engellediği ve böylece EMT sürecini durdurduğu belirtilmiştir. Yapılan tedavi sonrası, alveolar epitel hücrelerinde gözlenen hasarın azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular, ASV'nin kollajen III, laminin, hiyalüronik asit ve hidroksiprolin düzeylerini azaltıcı etkilerini bildiren önceki çalışmalarla da uyumlu gösterilmiştir (Qian ve ark., 2018)

Yine bu hastalıkta etkili olduğu düşünülen *Salvia miltiorrhiza* bitkisinin kök ve rizomlarının, anti-İPF etkileriyle öne çıktığı ve salvianolik asit B (SAB) yönünden zengin bir içeriğe sahip olduğu belirtilmiştir. Liu ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, SAB'ın hücre infiltrasyonunu, alveoler yapı bozulmasını ve kolajen birikimini engelleyerek İPF üzerinde tedavi edici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2016). Ayrıca SAB, TGF ile uyarılan miyofibroblast dönüşümünü ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT), A549 hücrelerinde Smad-bağımlı ve bağımsız MAPK yolları üzerinden baskıladığı da gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise SAB'ın, oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiği ve bu etkinin Nrf-2'nin nükleusa taşınması yoluyla gerçekleştiği belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal bulguların da SAB tedavisinin, fibrotik akciğer dokusunda Nrf-2 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2018)

Bir diğer fitokimyasal aktif bileşik olan galik asit, *Rheum palmatum L.* ve *Eucalyptus robusta* gibi bitkilerden elde edilen güçlü bir polifenol bileşiğidir ve en etkili organik polifenollerden biri olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Chen ve arkadaşları (2013), galik asit ile üretilen hidrojen peroksitin JNK sinyal yolunu aktive ettiğini, bunun da tümör baskılayıcı p53 genini uyararak fare akciğer fibroblastlarında apoptoza yol açtığını göstermiştir (Chen ve ark., 2013). Rong ve arkadaşları (2018) ise, galik asit

türevlerinin TGF- β 1/Smad-2 yolunu baskılayarak inflamasyonu azalttığını ve NOX4/Nrf-2 dengesini düzenleyerek İPF'ye karşı tedavi edici etki sağladığını bildirmiştir (Rong ve ark., 2018).

İPF'de etkili olacağı düşünülen bir diğer fitokimyasal ise *Salvia miltiorrhiza*'nın bir diğer bileşeni olan tanshinone IIA (TSIIA) yağda çözünebilen bir diterpenoidtir. He ve arkadaşları (2015), TSIIA'nın BLM ile oluşturulan modelde inflamasyonu, pro-inflamatuvar sitokinleri ve kolajen birikimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (He ve ark., 2015) Ayrıca TSIIA'nın, BLM ile tetiklenen oksidatif stres ve anormal nitrik oksit üretimini de baskıladığı bildirilmiştir. Wu ve arkadaşları (2014) ise TSIIA'nın, TGF aşırı üretimini azaltarak ACE-2 ve anjiyotensin-(1-7) düzeylerini normalleştirdiğini bildirmiştir. Bu etkilerin, TSIIA'nın İPF'ye karşı koruyucu potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2014).

İPF için umut vadeden doğal bileşiklerden biri de siyah çay ekstresi (BTE)'dir. Chakraborty ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında, 50 mg/kg dozunda uygulanan BTE'nin, BLM ile oluşturulan fare modelinde antifibrotik etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Tedavi edilen grupta kolajen birikimi anlamlı düzeyde azaldığı ve α -SMA ifadesinin düştüğü belirtilmiştir. Ayrıca, 500 mg/kg doz BTE uygulaması sonrasında TGF- β seviyesinin azaldığı, buna karşılık IFN- γ düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulguların, BTE'nin İPF'ye karşı koruyucu potansiyel taşıdığı düşünülmektedir (Chakraborty ve ark., 2019).

Li ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında ise, *Oxytropis falcata* bitkisinden elde edilen flavonoidlerin (FOFB), TGF- β /Smad sinyal yolunu hedef alarak İPF'ye karşı terapötik etkiler gösterdiği belirlenmiştir. TGF- β 'nin, epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) bu yol üzerinden tetiklediği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, FOFB dozunun artmasıyla birlikte akciğer fibrozisinin giderek azaldığı ve TGF- β /Smad yolunun etkili şekilde baskılandığı gözlenmiştir. Özellikle günlük 400 mg/kg FOFB uygulanan sıçanlarda fibrozis şiddetinin anlamlı ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Li ve ark., 2022).

İPF için etkili olduğu düşünülen bir diğer bitki olan, Mersin (*Myrtus communis* L.), İran'ın tropikal bölgelerinde yetişen ve Myrtaceae familyasına ait bir bitkidir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle solunum yolu hastalıklarında

yaygın olarak kullanıldığı belirtilmiş ve bu bitkiden elde edilen flavonoidlerin, inflamasyonu baskılayarak, akciğer parankim fibrozisini azaltarak ve hidroksiprolin düzeylerini düşürerek İPF tedavisine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. BLM ile oluşturulan fibrozis modelinde yapılan histopatolojik incelemelerde, Mersin tedavisinin bronşiol ve alveol duvar kalınlaşması gibi fibrotik değişimleri geciktirdiği ve bu etkinin minimum yan etkiyle gerçekleştiği rapor edilmiştir (Fekri ve ark., 2018)

Sul ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında yer alan üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi (GSPE)'nin, BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisi modeli üzerindeki etkisi araştırılmıştır. GSPE tedavisiyle, oksidatif stres baskılanmış ve bu sayede epitelyal hücre apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Oksidatif stresin, alveolar hasar, inflamasyon ve fibrozis sürecini tetiklediği göz önüne alındığında, bu etki İPF tedavisi için önemli bir yaklaşım sunduğu belirtilmiştir. GSPE uygulanan grupta, histolojik hasar, kolajen birikimi ve bronkoalveolar lavaj sıvısı miktarında anlamlı düşüşler gözlemlenmiş; böylece akciğer inflamasyonunun da azaldığı belirlenmiştir. BLM uygulamasıyla artan hidrojen peroksit düzeyi, GSPE tedavisiyle belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir ve bu bulguların, GSPE'nin İPF'ye karşı koruyucu potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir (Sul ve ark., 2022).

İPF üzerinde baskılayıcı etkiler gösteren doğal bileşiklerden biri de biberiye yaprağı ekstresidir. Bu ekstre, karnozik asit (CA) ve rosmarinik asit (RA) bakımından zengindir. BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisi modelinde, CA ve RA açısından zengin ekstrelerin tek başına ve birlikte uygulanmasının etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, düşük dozda (10 mg/kg) uygulanan her iki ekstrenin, fibrozis ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Özellikle kombine tedavinin, tek başına uygulamalara göre daha güçlü bir iyileştirici etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak dozun artmasıyla birlikte bu etkinin azaldığı veya kaybolduğu belirtilmiştir (Bahri ve ark., 2021)

İPF'ye karşı koruyucu etkileri gösteren iki önemli fitokimyasal bileşik ise emodin ve andrografolid'dir. Emodin; *Reynoutria japonica* ve *Rheum palmatum* L. gibi bitkilerden elde edilen, Polygonaceae ailesine ait bir bileşiktir. Pulmoner ödemi ve fibrozisi hafifletebileceği, kolajen birikimini azaltabileceği ve miyofibroblastlar ile inflamatuvar hücrelerin invazyonunu engelleyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca TNF- α , IL-6, TGF- β 1 ve HSP-47 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Guan ve ark., 2016).

Andrografolid ise *Andrographis paniculata* bitkisinin ana aktif bileşimidir. Oksidatif stresi azaltarak malondialdehit seviyelerini düşürdüğü ve glutatyon/okside glutatyon oranını arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkilerin, BLM ile bozulan MMP-1 ve doku inhibitörleri dengesinin korunmasına katkı sağladığı belirtilmiştir. Bu bulguların, her iki bileşiğin de İPF üzerinde terapötik potansiyele sahip olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (Yin ve ark., 2015).

Akciğer fibrozisinin tedavisinde etkili olduğu düşünülen bir diğer fitokimyasal madde olan curcumin, zerdeçalın etkili bileşimidir ve güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. BLM ile akciğer fibrozisi oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmada, curcuminin bu süreci baskılayabildiği görülmüştür. BLM uygulamasıyla birlikte akciğerlerde hücre sayısı, protein düzeyi, enzim aktiviteleri ve fibrozis belirteçlerini de arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca makrofajlardan TNF- α , süperoksit ve nitrik oksit üretimi de yükselttiğine dair dikkat çekilmiştir. Ancak BLM verilmeden 10 gün önce başlayıp deney boyunca 300 mg/kg dozda verilen curcuminin, bu artışları önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada curcuminin, hem inflamasyonu hem de kolajen birikimini azaltarak fibrozise karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Punithavathi ve ark., 2000).

Resveratrolün, BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisine karşı koruyucu etkileri bilinse de tedavi amacıyla kullanımı daha önce yeterince araştırılmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, resveratrolün fibrozis oluştuktan sonra tedavi edici etkisi değerlendirilmiştir. BLM uygulamasından 14 gün sonra başlanan resveratrol tedavisi, 29. güne kadar sürdürülmüştür. BLM uygulanan grupta fibrozis skoru ve hidroksiprolin düzeyleri belirgin şekilde artarken, resveratrol tedavisinin bu değerleri azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, BLM grubunda yükselen malondialdehit (MDA) düzeyinin, resveratrol ile anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlenmiş ve azalan toplam antioksidan kapasitesinin de tedaviyle birlikte arttığı belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre, resveratrolün BLM kaynaklı akciğer fibrozisinin tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak, etkinliğini doğrulamak için farklı dozlarla yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (Akgedik ve ark., 2012).

Bir diğer çalışmada, *Nigella sativa* yağı (NSO) ve ana bileşeni timokinonun (TQ), tek başına veya deksametazon (DEX) ile kullanımının, BLM ile oluşturulan PF

üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Toplam 42 sıçan 7 gruba ayrılmış ve çeşitli tedavi protokolleri uygulanmıştır. BLM uygulamasının, fibrozis ve inflamasyonu arttırdığı, hidroksiprolin düzeylerini yükselttiği ve antioksidan enzimleri azalttığı gözlemlenmiştir. TQ ve DEX'in birlikte kullanıldığı grubun, fibrozis ve biyokimyasal bozulmaları anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir. NSO'nun ise fibrozisi hafiflettiği ancak akciğerde hafif hiperemiye yol açtığı gösterilmiştir. TQ'nin, DEX'in etkilerini belirgin şekilde arttırdığı belirlenirken, NSO'nun bu etkisinin daha sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçların, TQ'nun DEX ile kullanımının PF'ye karşı daha güçlü bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmektedir. NSO ve TQ'nun koruyucu etkilerini netleştirmek için ise daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Saghghaei ve ark., 2024).

Yine BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisinde, *Lepidium sativum* L. bitkisinin akciğer fibrozisi üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır. Toplam dört gruba ayrılan sıçanlara, BLM tek doz olarak intratrakeal yolla verilmiş; ardından bazı gruplara *L. sativum* L.'nin metanol veya su ekstraktları 30 gün boyunca oral yolla uygulandığı belirtilmiştir. 30. gün sonunda, BLM verilen grupta fibrozis şiddetinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Hem metanol hem de su ekstraktlarıyla tedavi edilen gruplarda fibrozis şiddetinin, kontrol grubuna göre yüksek olsa da BLM grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Metanol ve su ekstraktlarının birbirine göre etkisi arasında ise istatistiksel fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre; *L. sativum* L. uygulamasının BLM ile oluşturulan akciğer fibrozisini azalttığı görülmüştür. Bu koruyucu etkinin, bitkinin güçlü antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikal oluşumunu engellemesi veya bu radikalleri ortamdan uzaklaştırmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Küçük ve ark., 2013).

Belirtilen literatürlerle karşılaştırıldığında, bu çalışmada 7,5 mg/kg dozunda intratrakeal olarak uygulanan BLM sülfat ile oluşturulan deneysel akciğer fibrozisi modelinde, 200 mg/kg dozunda oral yolla 30 gün süreyle uygulanan *F. pseudalliacea* Rech. f. metanol ekstraktının, özellikle histopatolojik bulgularda akciğer dokusunda fibrozis düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı gözlemlenmiş ve söz konusu literatürlerle paralellik gösterdiği görülmüştür. Biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde ise, her ne kadar hidroksiprolin ve TAS düzeylerinde gruplar arasında genel olarak anlamlı farklar bulunmamış olsa da yalnızca *F. pseudalliacea* Rech.

f. metanol ekstraktı uygulanan grupta (3. Grup) TAS, TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgular, bitki ekstraktının oksidatif stres dengesini dñzenleyici ve antioksidan kapasiteyi artırıcı bir potansiyel taşıdığını dñřñndñrmektedir. Histopatolojik sonuçlar açısından literatñrle de uyumlu şekilde umut verici veriler elde edilmiş olmakla birlikte, biyokimyasal etkinliğin net olarak ortaya konabilmesi için daha uzun sñreli, doz aralığı optimize edilmiş ve farklı zaman noktalarını içeren ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

Akgedik R, Akgedik Ş, Karamanlı H, et al. Effect of resveratrol on treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Inflammation*. 2012;35(5):1732-1741.

American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. Published correction in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):426.

Ashenafi E, Abula T, Abay SM, Arayaselassie M, Sori M. Evaluation of the antioxidant and wound healing properties of 80% methanol extract and solvent fractions of the leaves of *Vernonia auriculifera* Hiern. (Asteraceae). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16:279-299.

Bahri S, Ali RB, Abdennabi R, Nahdi A, Mlika M, Jameleddine S. industrial elimination of essential oils from *Rosmarinus officinalis*: In support of the synergic antifibrotic effect of rosmarinic and carnosic acids in bleomycin model of lung fibrosis. *Nutr Cancer*. 2021;73(12):2376-2387.

Behr J, Günther A, Bonella F, et al. S2K Guideline for diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2021a;100(3):238-271.

Behr J, Kolb M, Song JW, et al. Nintedanib and Sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1505-1512.

Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021b;9(4):e38.

Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Practical management recommendations for potential adverse events. *Respiration*. 2019;97(2):173-184.

Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Published correction appears in *Thorax*. 2008;63(11):1029.

Caminati A, Lonati C, Cassandro R, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190044.

Canadian Pharmacists Association. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: Blenoxane®. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2006. Erişim tarihi: 24.03.2025. Erişim adresi: <https://www.pharmacists.ca> 2006.

Cerri S, Monari M, Guerrieri A, et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A 24-month assessment. *Respir Med*. 2019; 159:105803.

- Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J*. 2007;29(5):976-985.
- Chen C, Chen K, Yang T, Liu H, Hsu S. Gallic acid induces a reactive oxygen species-provoked c-Jun NH2-terminal kinase-dependent apoptosis in lung fibroblasts. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:613950.
- Claussen CA, Long EC. Nucleic acid recognition by metal complexes of bleomycin. *Chem Rev*. 1999;99(9):2797-2816.
- Cohen BJ. Structure and function of the human body. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:544.
- Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350-1354.
- Dastan D, Hamah-Ameen BA, Salehi P, Ghaderi H, Miran M. Chemical composition and bioactivities of essential oils from different plant parts of *Ferula pseudalliacea* Rech.f. as an endemic plant from Iran. *Nat Prod Res*. 2022;36(5):1311-1316.
- Dastan D, Salehi P, Reza Gohari A, et al. Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*, and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry*. 2012; 78:170-178.
- Demirağ F. İnterstisyel akciğer hastalıklarında güncel gelişmeler. *J Curr Pathol*. 2019; 3:117-128.
- Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957-964.
- Durgun B, Çelik HH, Denk CC, eds. Gilroy Anatomi Atlası (Atlas of Anatomy, Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM). 3. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2010:673.
- Durgun B. ve 5 editör, Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 7.Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2018a:1111.
- Durgun B. Akciğer Anatomisi. In: Kurdak S, Coşkun F, eds. Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, Göğüs Hastalıkları. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2018b:1-24.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-119.
- Farmani S, Dastan D, Hadadi R. Kamolonol acetate: A bioactive sesquiterpene coumarin from *Ferula pseudalliacea*. Graduate Conference. 2016. Available from: <https://sid.ir/paper/929478/en>
- Fekri MS, Mandegary A, Sharififar F, et al. Protective effect of standardized extract of *Myrtus communis* L. (myrtle) on experimentally bleomycin-induced pulmonary fibrosis: biochemical and histopathological study. *Drug Chem Toxicol*. 2018;41:408-414.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381(18):1718-1727.

- Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: The turning point is now. *Swiss Med Wkly*. 2015;145: w14139.
- George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):271-282.
- Guan R, Zhao X, Wang X, et al. Emodin alleviates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Toxicol Lett*. 2016; 262:161-172.
- Guducuoglu H, Oto G, Bayram İ, Dülger AC, Fırat M. Sıçanlarda çölyak hastalığı oluşturma potansiyeline sahip Gliadin maruziyetinde *Ferula pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin sitoprotektif etkileri. *Kafkas J Med Sci*. 2020;10(3):205-213.
- Han MK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-556. Published correction in: *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):e14.
- Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of Bleomycin-induced lung damage. *Arch Toxicol*. 1991;65(2):81-94.
- He H, Tang H, Gao L, et al. Tanshinone IIA attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Mol Med Rep*. 2015;11:4190-4196.
- Hendriks JM, Van Putte BP, Grootenboers M, Van Boven WJ, Schramel F, Van Schil PE. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin*. 2006;16(2):185-vii.
- Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646-659.
- Jo HE, Glaspole I, Grainge C, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601592. Published correction in: *Eur Respir J*. 2017;49(3):1651592.
- John AE, Graves RH, Pun KT, et al. Translational pharmacology of an inhaled small molecule $\alpha\beta6$ integrin inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):4659.
- Kang J, Song JW. Effect of sildenafil added to antifibrotic treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):17824.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. 2009;103(8):1122-1129.
- Küçük A, Oto G, Özdemir H. Ratlarda Bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisi üzerine tere otu (*Lepidium sativum* L.)'nin sitoprotektif etkileri. *Van Tıp Derg*. 2013;20(3):130-135.
- Komárek V, Gembardt C, Krinke A, Mahrous TA, Schaetti P. Synopsis of the organ anatomy. In: Krinke GJ, ed. *Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*. Academic Press; 2000:283-319.
- Lee SY, Park S, Lee G, et al. Aucuparin suppresses Bleomycin-induced pulmonary fibrosis via anti-inflammatory activity. *J Med Food*. 2021; 24:151-160.
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823.

- Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol*. 2009;62(5):387-401.
- León-Román F, Valenzuela C, Molina-Molina M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Fibrosis pulmonar idiopática*. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(4):189-194.
- Li X, Wang X, Wang Y, Liang Q, Li Y, Chen Y, Ming H. Total flavonoids of *Oxytropis falcata* Bunge have a positive effect on idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. 2022;282:114858.
- Liu F, Bayliss G, Zhuang S. Application of nintedanib and other potential anti-fibrotic agents in fibrotic diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(12):1309-1320.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488-493.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153.
- Maher TM, Costabel U, Glassberg MK, et al. Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;57(2):1902442.
- Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):69-83.
- Makino S. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):13-19.
- Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):61-71.
- McLaughlin RF Jr, Tyler WS, Canada RO. Subgross pulmonary anatomy of the rabbit, rat, and guinea pig, with additional notes on the human lung. *Am Rev Respir Dis*. 1966;94(3):380-387.
- Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2022; 12:797292.
- Molina-Molina M, Machahua-Huamani C, Vicens-Zygmunt V, et al. Anti-fibrotic effects of pirfenidone and rapamycin in primary IPF fibroblasts and human alveolar epithelial cells. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):63.
- Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):355-361.
- Nathan SD, Costabel U, Albera C, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med*. 2019; 153:44-51.
- National Cancer Institute. Bleomycin. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/bleomycin> Erişim tarihi: 24.03.2025.
- Naturhistorisches Museum Wien. *Ferula pseudalliacea* Rech. f. Herbarium specimen. <https://www.europeana.eu/en/item/11601/HERBARWXNHMVXAUSTRIAX523760> Erişim tarihi: 24.03.2025.

- Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):309-317.
- Okumuş NG, Bingöl Z. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Toraks Derneği; 2018.
- Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med*. 2014;108(6):819-829.
- Ozyurt H, Söğüt S, Yildirim Z, et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta*. 2004;339(1-2):65-75.
- Önalın T, Moğulkoç N. İdiyopatik pulmoner fibroziste seri solunum fonksiyon testlerinin prognozu belirlemedeki önemi: Retrospektif analiz. *Ege Tıp Derg*. 2024;63(4):553-562.
- Peljo AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232-2239.
- Plataki M, Cho SJ, Harris RM, et al. Mitochondrial Dysfunction in Aged Macrophages and Lung during Primary *Streptococcus pneumoniae* Infection is Improved with Pirfenidone. *Sci Rep*. 2019;9(1):971.
- Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Br J Pharmacol*. 2000;131(2):169-172.
- Putz R, Pabst R, eds. Sobotta Atlas of Human Anatomy: Volume 1, Head, Neck, Upper Limb. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Qian W, Cai X, Qian Q, Zhang W, Wang D. Astragaloside IV modulates TGF- β 1-dependent epithelial-mesenchymal transition in Bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2018; 22:4354-4365.
- Qu Y, Zhang G, Ji Y, et al. Protective role of gambogic acid in experimental pulmonary fibrosis in vitro and in vivo. *Phytomedicine*. 2016; 23:350-358.
- Raghu G, Brown KK, Collard HR, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):22-32.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
- Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: A prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(6):487-496.
- Raghu G, Martinez FJ, Brown KK, et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: A phase 2 trial of carlumab. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1740-1750.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.

- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-816.
- Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-1952.
- Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):25-33.
- Rong Y, Cao B, Liu B, et al. A novel gallic acid derivative attenuates BLM-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol*. 2018; 64:183-191.
- Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(4):413-422.
- Saghghaei F, Rassouli A, Sadeghi-Hashjin G, Sasani F, Koohi MK. Protective effects of *Nigella sativa* oil, thymoquinone and dexamethasone on Bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Vet Res Forum*. 2024;15(11):613-620.
- Sakamoto S, Kataoka K, Kondoh Y, et al. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2000348.
- Schulz H, Muhle H. Respiration. In: Hedrich H, Bullock G, eds. *The Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*. London: Academic Press; 2000:323-344.
- Schäfer SC, Funke-Chambour M, Berezowska S. Idiopathic pulmonary fibrosis-epidemiology, causes, and clinical course. *Pathologe*. 2020;41(1):46-51.
- Sebti SM, Mignano JE, Jani JP, Srimatkandada S, Lazo JS. Bleomycin hydrolase: Molecular cloning, sequencing, and biochemical studies reveal membership in the cysteine proteinase family. *Biochemistry*. 1989;28(16):6544-6548
- Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Signal*. 2020; 66:109482.
- Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: What is next? Published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):195021.
- Sul, O.J.; Kim, J.H.; Lee, T.; Seo, K.W.; Cha, H.J.; Kwon, B.; Ahn, J.; Cho, Y.S.; Oh, Y.; Jegal, Y.; et al. GSPE protects against Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via ameliorating epithelial apoptosis through inhibition of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2022; 8200189.
- Sun SC, Han R, Hou S, et al. Juglanin alleviates Bleomycin-induced lung injury by suppressing inflammation and fibrosis via targeting STING signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020; 127:110119.
- Spagnolo P, Molyneaux PL, Bernardinello N, et al. The role of the lungs microbiome in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5618.
- Stainer A, Faverio P, Busnelli S, et al. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: State of the art and future directions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6255.

Standring S, ed. Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41st ed. London: Elsevier; 2016:1584.

Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, Leslie KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. *Respirology*. 2015;20(6):873-883.

Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2633-2640.

Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-752.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748.

Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): A prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171-181.

Uçar SN, Elma Y, Altınsoy B, Erdem AT, Can EY. İdiopatik pulmoner fibroziste mevcut durum ve yeni tedavi yaklaşımları. *Med J West Black Sea*. 2024;8(2):91-103.

Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356-363.

Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): A prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):759-770.

Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: Current insights: Number 1 in the Series "Radiology" Edited by Nicola Sverzellati and Sujal Desai. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144):170002.

Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.

Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med*. 2019; 65:2-15.

Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020; 383(10):958-968.

Wilson AM, Clark AB, Cahn T, et al. Effect of Co-trimoxazole (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) vs placebo on death, lung transplant, or hospital admission in patients with moderate and severe idiopathic pulmonary fibrosis: The EME-TIPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2282-2291.

Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9:157-179.

- Wu H, Li Y, Wang Y, et al. Tanshinone IIA attenuates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis via modulating angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1–7) axis in rats. *Int J Med Sci.* 2014; 11:578-586.
- Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339-1350.
- Yanagihara T, Tsubouchi K, Ghaliouf M, et al. Connective-tissue growth factor contributes to TGF- β 1-induced lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;66(3):260-270.
- Yavru S, Yavru N. Rat, kene, sıçan. In: Yavru S, ed. *Deney Hayvanları*. Konya: Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Yayın Ünitesi; 2000:179-202.
- Yaşar Z, Çetinkaya E. İdiopatik pulmoner fibroziste güncel tedavi yaklaşımı. *Tuberk Toraks.* 2015;63(4):278-290.
- Yin J, Li Y, Gao Y, Li S, Li J. Andrographolide plays an important role in Bleomycin-induced pulmonary fibrosis treatment. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8:12374-12381.
- Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Curr Pulmonol Rep.* 2018;7(4):118-125.
- Zhang Y, Jones KD, Achta-Zadeh N, et al. Histopathological and molecular analysis of idiopathic pulmonary fibrosis lungs from patients treated with pirfenidone or nintedanib. *Histopathology.* 2019;74(2):341-349.
- Zhang X, Cai Y, Zhang W, Chen X. Quercetin Ameliorates pulmonary fibrosis by inhibiting SphK1/S1P signaling. *Biochem Cell Biol.* 2018; 96:742-751.
- Zia S, Hyde DM, Giri SN. Development of a Bleomycin hamster model of subchronic lung fibrosis. *Pathology.* 1992;24(3):155-163.

ÖZGEÇMİŞ



EKLER

EK 1. Etik Kurulu Raporu



EK 1 (devamı). Etik Kurulu Raporu



EK 2. Tez Orijinallik Raporu

