



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALFA -1
ANTİTRİPSİN MUTASYON SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
SÜMEYRA DEMİR

ORCID ID: 0000-0002-8655-3663

DANIŞMAN

PROF.DR BÜNYAMİN SERTOĞULLARINDAN

ORCID ID:0000-0002-1478-1990

YARDIMCI DANIŞMAN

DOÇ.DR MUSTAFA KUZUCUOĞLU

ORCID ID:0000-0001-9889-0061

İZMİR-2025

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALFA -1
ANTİTRİPSİN MUTASYON SIKLIĞI

SÜMEYRA DEMİR
ORCID ID: 0000-0002-8655-3663
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR BÜNYAMİN SERTOĞULLARINDAN

YARDIMCI DANIŞMAN
DOÇ.DR MUSTAFA KUZUCUOĞLU

İZMİR-2025
KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi;

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı tarafından yürütülmüş olan “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Alfa-1 Antitripsin Mutasyon Sıklığı” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/ 09 / 2025

Tez Danışmanı :Prof.Dr.Bünyamin Sertoğullarından

* (0000-0002-1478-1990) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Tez Danışman Yardımcısı :Doç.Dr Mustafa Kuzucuoğlu

* (0000-0001-9889-0061) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

ONAY: Bu Uzmanlık tezi, Eğitim Planlama Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Tuğrul BULUT

Dekan

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	4
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iii
ETİK BEYAN.....	ivv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ixx
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı	1
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	1
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.KOAH TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.1. KOAH RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.1.2.KOAH PATOGENEZ.....	5
2.1.3.KOAH TANISAL DEĞERLENDİRME.....	7
2.2 AAT PROTEİNİ.....	9
2.2.1.KOAH VE AAT İLİŞKİSİ	11
2.2.2.AAT EKSİKLİĞİNİN ÖNEMİ.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Araştırmanın Türü.....	13
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	13
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	13
3.4. Çalışma Materyali	13
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	114
3.6. Veri Toplama Araçları	114
3.7. İstatistiksel Analiz.....	114
3.8. Araştırma Takvimi	15
3.9. Etik İzinler.....	15
4. BULGULAR.....	16

5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	29
7. KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ	35



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca gösterdiği destek, anlayıő, sabrından dolayı tez danıőmanım Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN ve danışman yardımcım Doç.Dr Mustafa Kuzucuoğlu hocama en içten saygı ve teőekkürlerimi sunuyorum.

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaőan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bugünlere baőarıyla gelmemi sağlayan, zorlu asistanlık süreci ve hayatımın her anında yanımda olan aileme,

Hayatıma girdiğinde bu yana her zaman olduğu gibi tez sürecinde de destek, anlayıő, sabırla hep yanımda olan eőim İsmail Altuğ DEMİR'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALFA -1 ANTİTRİPSİN MUTASYON SIKLIĞI

Sümevra DEMİR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2025

AMAÇ:

Solunum fonksiyon testi ile FEV₁/FVC %70 altında olan KOAH(Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tanımlı hastalardaki AAT(alfa 1 antitripsin) mutasyon sıklığının saptanması ,mutasyon mevcut hastalarda ise fenotipik alel belirlenmesi ve bu hastalarda serum AAT düzeyleri ölçülerek bu hastalara alfa-1 proteinaz inhibitörü yerine koyma tedavisi gerekliliğinin saptanması amaçlandı.

YÖNTEM:

Araştırma prospektif -kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmayı 12 süreçte şekilde belirlendi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri KOAH tanısı olan 500 hasta gönüllülük esasına dayanarak ve aydınlatılmış onam alınarak dahildi. Çalışmaya 18 yaş altı, gebe ve emziren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan rutin istenilen tetkiklerden alınan kan test kitine damlatıldı. Bu hastalardan solunum fonksiyon testi ile solunum fonksiyon kapasiteleri tespit edilerek kaydedildi. Fenotipik mutasyon saptanan hastalardan serum AAT seviyeleri ölçülerek 20 mikromol/L'nin (100 mg/dL) altında olan hastalar tespit edilmesi planlandı. Mutasyon saptanan hastalarda mevcut alel eksikliğine göre alel eksikliğine göre FEV₁ düzeyi analiz edilmesi planlandı.

BULGULAR:

Çalışma hastaların çoğunluğunu (n= 354, %70,9) ile erkek hastalar oluşturmaktadır. Kadın hastaların sayısı ise 146 (%29,1) olarak saptanmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $66,46 \pm 12,38$ yıl olup, medyan yaş değeri 68 olarak bulunmuştur. Çalışma grubunun yaş dağılımının 31 ila 92 arasında oldukça geniş bir aralığa yayıldığı görülmektedir.

Hastaların sigara kullanım durumu incelendiğinde, aktif sigara içicileri %44,7 veya sigarayı bırakmış olanlar %41,9 oranında saptandı. Hiç sigara içmemiş olanların oranı ise %13,4 saptandı. Sigara maruziyeti yoğunluğunun göstergesi olan paket/yıl değeri, ortalama $49,59 \pm 40,11$ olarak saptandı. Medyan paket/yıl değeri 45 olup, bu değer 0 ile 240 arasında değiştiği saptandı.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) bulguları, zorlu ekspiratuar volümün 1. saniyedeki değerinin yüzdesi (FEV1, %) ortalama $50,25 \pm 15,06$, zorlu vital kapasitenin yüzdesi (FVC, %) ise $54,43 \pm 18,09$ olarak saptanmıştır. FEV1/FVC oranı ise $59,53 \pm 8,03$ saptanmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile saptanan amfizem bulgularına göre, hastaların yarısından fazlasında (%50,5) yaygın amfizem mevcutken, %36,3'ünde sınırlı amfizem tespit edilmiştir. Ayrıca, hastaların %7,2'sinde bronşektazi, %6'sında ise amfizem ile birlikte bronşektazi saptanmıştır.

Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan Nötrofil/Lenfosit Oranı incelendiğinde, ortalama $3,59 \pm 3,67$, medyan değer ise 2,72 olarak bulunmuştur.

Çalışma grubunun genetik profili değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda (%96,6) ilgili mutasyon saptanmamıştır. Çalışmada 17 hastada (%3,4) mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Mutasyon saptanan hastaların alt tip dağılımına bakıldığında, en sık görülen mutasyon tipinin %47,1 oranıyla M/Z olduğu görülmektedir. Diğer mutasyon tipleri ise sırasıyla M/P (%17,6), M/M (%17,6), M/I (%11,8) ve Z/Z (%5,9) olarak dağılım göstermiştir.

SONUÇLAR:

Alfa-1 antitripsin eksikliğine yol açan mutasyonlar, nadir fakat önemli sonuçlara yol açabilen genetik bir hastalıktır. Çalışmamız ülkemizdeki sıklığın az olmadığını göstermiştir. Erken tanı, uygun koruma ve tedavi yaklaşımları pulmoner komplikasyonlar önlenmektedir. Hastalık hakkında toplumsal farkındalık artırılarak, tarama programlarının yaygınlaştırılmasıyla mutasyona sahip kişilerde KOAH gelişimi önlenmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: AAT (Alfa-1 Antitripsin) KOAH(Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı),GEN

ABSTRACT

ALPHA -1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Sümeýra DEMİR

İzmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences Chest Diseases
Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2025

Aim:

We aimed to determine the frequency of AAT mutations in patients with COPD and FEV₁/FVC <70 %, to identify the phenotypic allele in case of mutation and to assess to need alpha1 antitrypsin inhibitor replacement therapy by measuring serum AAT levels.

Methods:

The study is a prospective cross-sectional study. We have planned to conduct this study in 12 months. 500 patients with COPD aged 18 years and over were planned to be included in the study on a voluntary basis and with informed consent. Patients under the age of 18 and pregnant women excluded. The blood taken from the routine examinations requested from the patients was dripped into the test kit. Again, the FEV₁ capacities were determined and recorded by pulmonary function test from these patients. Serum AAT levels were measured from patients with phenotypic mutations and patients with levels below 20 micromol/L (100 mg/dL) was determined. It was planned to analyse of FEV₁ levels in patients according to the allele deficiency in patients with mutations.

Results:

The majority of patients in the study were male (n=354 patients, 70.9%). The number of female patients was determined to be 146 (29.1%). The average age of the participants was 66.46±12.38 years, and the median age was found to be 68. The age distribution of the study group was found to be quite wide, ranging from 31 to 92 years.

Smoking status of the patients ; active smokers was (44.7%), had quit smoking was (41.9%). The proportion of those who had never smoked was 13.4%. The pack-years value was 49.59 ± 40.11 . The median pack-years value was 45, and this value ranged from 0 to 240 in the group.

The results of pulmonary function tests (PFT) ; The percentage of forced expiratory volume in 1 second (FEV1, %) was 50.25 ± 15.06 , while the percentage of forced vital capacity (FVC, %) was 54.43 ± 18.09 . The average FEV1/FVC ratio was 59.53 ± 8.03 .

According to the findings of emphysema detected by computed tomography (CT), more than half of the patients (50.5%) had widespread emphysema, while 36.3% had limited emphysema. Additionally, 7.2% of the patients had bronchiectasis, 6% had both bronchiectasis and emphysema.

The mean neutrophil-to-lymphocyte ratio, an indicator of systemic inflammation, was found to be 3.59 ± 3.67 , with a median value of 2.72. Evaluation of the genetic profile of the study group revealed that the majority of patients (96.6%) did not have the relevant mutation. Mutation was detected in 17 patients (3.4%). Among patients with mutations, the most common subtype was M/Z (47.1%). The other mutation types were distributed as follows: M/P (17.6%), M/M (17.6%), M/I (11.8%), and Z/Z (5.9%).

Conclusion:

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a rare but serious genetic disorder. Our study demonstrated that its prevalence in our country is not low. With early diagnosis and the implementation of appropriate preventive and therapeutic strategies, pulmonary complications can be avoided. By increasing public awareness of the disease and expanding screening programs, the development of COPD in individuals carrying these mutations may be prevented.

Keywords: AAT (Alpha-1 Antitrypsin) ,COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease),GENE



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT: Alfa-1 Antitripsin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DALY: Disability Adjusted Life Years

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ICS: İnhal Kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstrüktif akciğer Hastalığı

mMRC: Modified Medical Research Council

NLR Oranı: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PAAC: Postero-Anterior Akciğer Grafisi

VTE: Venöz Tromboemboli

YLD: Years of healthy life lost due to disability

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

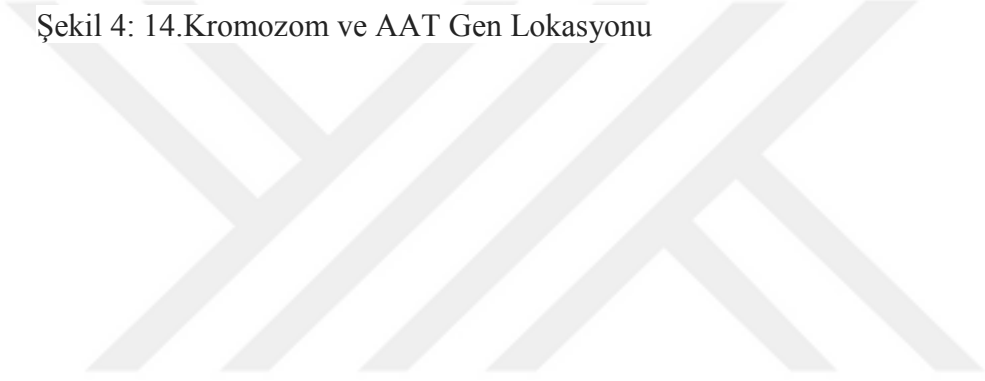
ŞEKİLLER

Şekil 1: GOLD 2025 Raporuna göre KOAH Taksonomisi (Etiyotipler)1

Şekil 2: Koah Şiddetinin Evrelemesi

Şekil 3: GOLD 2025 Raporuna Göre mMRC Skalası

Şekil 4: 14.Kromozom ve AAT Gen Lokasyonu



TABLULAR

Tablo 1:Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 2:Çalışmadaki Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Sigara Öyküsüne Göre Verileri

Tablo 3:Hastaların Spirometrik Solunum Fonksiyon Parametreleri

Tablo 4: Hastaların Toraks BT Radyolojik bulguları

Tablo 5:Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre Toraks BT Radyolojik Bulguları

Tablo 6:Hastaların NLR Oranı

Tablo 7:Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre NLR Oranı

Tablo 8:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 9: AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Tablo 10:AAT Mutasyon Saptanan Hastaların Sigara İçme ile İlişkisi

Tablo 11:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Spirometrik İncelemeleri

Tablo 12:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Toraks BT(Bilgisayarlı Tomografi) İncelemesi

Tablo 13:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların NLR Oranı

Tablo 14:AAT Mutasyon Saptanan Hastaların Alel Analizi

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dispne , öksürük, kalıcı ve progresif hava akımı kısıtlaması ile karakterize yaygın bir solunum yolu rahatsızlığıdır. AAT eksikliği akciğerlerde amfizem, KOAH , bronşektaziye , karaciğer hastalığı, pannikülit ve vaskülit neden olabilen kronik, otozomal dominant kalıtsal bir durumdur. AAT eksikliği, erken başlangıçlı amfizem için güçlü bir risk faktörü oluşturur.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada İzmir ilinde KOAH tanılı hastalardaki AAT mutasyon sıklığının oranının, mevcut hastaların semptom, klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca cinsiyet, sigara ve FEV 1 değerlerinin mutasyon varlığındaki ilişkisi değerlendirilmiştir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Bu araştırmanın hipotezi KOAH'taki AAT mutasyonunun sıklığının belirlenmesi, mutasyon tespit edilenlerdeki alelleri tespit etmek ve KOAH'lı hastalarda akciğer üzerindeki fonksiyonel ve radyolojik etkilerini değerlendirmektir.

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

Bu çalışmanın önemi KOAH etyolojisinde genetik etkinin şüphelenildiğinde gecikmeden bunun tespiti için taramanın yapılmasıdır. Çünkü AAT eksikliği olan bireylerde sigara dumanı, hava kirliliği gibi faktörler akciğer hasarını ciddi biçimde hızlandırmaktadır. Bu sayede tespit edilen mutasyon varlığında hastalara genetik danışmanlık verilmesi önem arz etmektedir. Ayrıca mutasyon tespit edilenlerde aile taraması da gündeme gelmektedir.

Ulusal Tez Merkezine (YÖK) Yüklenecek Olan Tezin İçeriğinde Kişisel Verilerin Korunması Kanunu Gereğince Herhangi Bir Kişisel Veri İçermeyecek



2. GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

KOAH(Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonuna neden olan havayolları (bronşit, bronşiolit) ve alveollerde (amfizem) anormalliklerin neden olduğu kronik solunumsal semptomlar (nefes darlığı, öksürük, balgam ve alevlenmeler) ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır.

KOAH, akciğerlere zarar veren ve/veya normal gelişim/yaşlanma süreçlerini değiştiren yaşam boyu (T) dinamik, kümülatif ve tekrarlanan gen (G) , çevre (E)etkileşimlerinden kaynaklanır (GETomics).KOAH dünya çapında giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir ve KOAH'ın gelecekteki yükünü öngörmek, temel risk faktörlerini hedeflemek ve KOAH ile ilişkili sağlık hizmetleri sağlamayı planlamak için bu hastalığın yaygınlığına ilişkin doğru tahminlere ihtiyaç vardır (1).

KOAH'ın doğru teşhisini koymak önemlidir çünkü uygun tedavi semptomları (özellikle dispne) azaltabilir, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltabilir, sağlık durumunu iyileştirebilir, egzersiz kapasitesini geliştirebilir ve sağ kalımı uzatabilir (2). KOAH, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 120.000'den fazla kişinin ölümüne yol açarak sürekli olarak en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (3).

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbiditeye neden olan KOAH 'ın ekonomik ve sosyal yük giderek artmaktadır. Hastalığın mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir. KOAH'ın prevalansı ve hastalık yükünün, risk faktörleriyle (tütün dumanı, iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyet) sürekli karşılaşma ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir.

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLLs) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır.

2.1.1.KOAH RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH sigara, genetik ve çevresel risk faktörleri gibi birçok faktörün etkili olduğu bununla birlikte, mesleksi ve çevresel maruziyet, hava kirliliği ,düşük sosyoekonomik düzey, beslenme yetersizliği ve fiziksel aktivitede azalma gibi diğer risk faktörleri hastalığın ilerlemesine neden olur . Sigara kullanımı KOAH gelişimi için en temel risk faktörü olup hastalarının yaklaşık %80'inde mevcuttur.(4) Nonsmoker bireylerde de pasif sigara duman maruziyeti, akciğer gelişim kusuru ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü gibi diğer faktörlerin KOAH gelişimi için önemli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (5).

Gözlemsel çalışmalarda kronik bronşit prevalansı % 27-35 oranındadır. KOAH'lılarda artmış kronik bronşit prevalansı ile ilişkili faktörler; erkek cinsiyet, kırsal bölgede yaşama, daha genç yaş, kimyasal-biyomas yakıtlar, daha ağır hava akım obstrüksiyonu ,daha fazla sigara öyküsü, mesleksi maruziyet ve gastroözofageal reflü olarak sıralanabilir.

KOAH genellikle çevresel ve genetik etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalık olup KOAH'ta en iyi tespit edilen genetik bir risk faktörü yaklaşık %1-2'sinde görülen kromozom 14'ün uzun kolunda yer alan SERPINA 1 genindeki mutasyonlardır ve serin proteinaz inhibitörü olan alfa -1 antitripsin (AAT) eksikliğine yol açar. AAT genellikle nadir görülen bir durum olarak kabul edilse de, Amerika Birleşik Devletleri'nde 80.000 ila 100.000 kişide ciddi AAT eksikliği olduğu tahminleri, hastalığın yeterince tanınmadığını göstermektedir(6).

AAT eksikliğinde görülen amfizem , elastini parçalayan akciğerdeki nötrofil elastaz ile hepatositlerde sentezlenen ve elastinin proteolitik parçalanmasına karşı koruyan elastaz inhibitörü AAT arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir(7).

En az 150 AAT (SERPINA1) aleli tanımlanmıştır ve her biri üretilen proteinin elektroforetik hareketliliğine dayalı bir harf koduna sahiptir. AAT mutasyonu ve şiddetli eksikliğiyle ilişkili amfizemin ayırt edici olabilecek iki özelliği, daha genç yaşta başlaması ve amfizemde baziller baskın bir desen olmasıdır, ancak bireyler arasında önemli değişkenlik olduğu da belirtilmiştir(7). Bronşektazi ayrıca AAT mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tahmini yaygınlık %2 ile %43 arasında büyük ölçüde değişmiştir (8). AAT eksikliği ile bronşektazi arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) KOAH tanısı alan tüm hastaların yaş, etnik köken, sigara öyküsü ve KOAH ağırlığından bağımsız olarak AAT eksikliği araştırılmasını önermektedir(9).

2.1.2.KOAH PATOGENEZ

Kronik inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesinde bozulma, yaşa bağlı değişiklikler ve hücre düzeyinde yaşlanma, otoimmünite, enfeksiyonlar, immün modülasyonda ve tamir mekanizmalarında bozulma ;KOAH patogeneğinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalardır. Hava yollarında kronik inflamasyona, goblet hücrelerinin sayısında artışa, mukus bezi hiperplazisine, fibrozis ve ayrıca küçük hava yollarının daralmasına neden olur. Mukus hiper sekresyonu olan kronik bronşitli hastalarda tipik olarak goblet hücrelerinin sayısında artış ve genişlemiş submukozal bezler görülür.

Kronik bronşit ve amfizemde kronik hava yolu iltihabı sıklıkla CD8+ T-lenfositler, nötrofiller ve CD8+ monositler/makrofajların varlığıyla karakterize edilir(10). Sigara dumanı gibi zararlı ajanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres oluşturur. Bu durum, inflamasyonu şiddetlendirir, antiproteaz sistemleri baskılar ve hücre hasarı derinleştirir. Ayrıca, oksidatif stres mukus hiper sekresyonuna ve silyer fonksiyon bozukluğuna da katkıda bulunur.(11)

KOAH'da, proteolitik enzimlerin (özellikle nötrofil elastaz ve MMP'ler) artışı ile anti proteazların (alfa-1 antitripsin gibi) yetersizliği arasında bir dengesizlik söz konusudur. Bu dengesizlik, alveoler yapıların yıkımına neden olarak amfizemin gelişmesine yol açar.(12) Küçük hava yollarında goblet hücre hiperplazisi, subepitelyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi gibi remodelling süreçleri, hava akımı kısıtlılığının oluşumuna katkıda bulunur. Bu değişiklikler zamanla hava yolu direncini artırarak ekspiratuar hava akımında belirgin azalmaya neden olur.

Genetik faktörler, KOAH gelişiminde önemli rol oynar. En bilinen örnek, alfa-1 antitripsin mutasyonu ve eksikliğidir. Günümüzde KOAH gelişiminde belirlenen tek genetik risk faktörü SERPINA 1 genindeki mutasyonlardır. Serin proteinaz inhibitörü olan AAT eksikliğine yol açar . Bu durum, özellikle erken yaşta amfizem gelişimi ile ilişkilidir.(13) GOLD 2025'te etyolojik faktörlerin çeşitliliği nedeniyle risk faktörlerine dayanarak KOAH tiplerinin sınıflandırılması yapılmıştır.

KOAH taksonomisi olarak adlandırılan bu sınıflama Şekil 1 'de gösterilmiştir.

Şekil 1: GOLD 2025 raporuna göre KOAH taksonomisi (Etiyotipler)1

Şekil 1: GOLD 2025 raporuna göre KOAH taksonomisi (Etiyotipler)	
KOAH İÇİN ETYOLOJİK SINIFLAMA (TAKSONOMİ)	
SINIFLAMA	TANIM
COPD-G (Genetik Olarak Saptanmış)	Alfa-1 AT eksikliği
COPD-D (Akciğer Gelişiminde Anormallik)	Erken Çocukluk Olayları (prematürite, düşük doğum ağırlığı)
Çevresel KOAH COPD-C (Sigara Dumanı) COPD-P (Biomass ve Hava Kirliliği)	-Sigara dumanı maruziyeti, intrauterin pasif maruziyet, E-sigara, Cannabis -Ev içi kirlilik, Hava kirliliği, Orman yangını, Mesleksel maruziyet
COPD-I (Enfeksiyonlara bağlı)	Çocukluk çağı enfeksiyonları, Tüberküloz ilişkili KOAH, HIV ilişkili KOAH
COPD-A (Astım)	Özellikle çocukluk astımı
COPD-U (Bilinmeyen Sebepler)	Bilinmeyen Sebepler

2.1.3.KOAH TANISAL DEĞERLENDİRME

KOAH tanısında ilk basamak, hastanın semptomlarının ve risk faktörlerinin ayrıntılı olarak sorgulanmasıdır. Dispne, kronik öksürük , kronik balgam olan veya aktivitede kısıtlanma yaşayan yetişkinlerde, özellikle de KOAH risk faktörleri varsa (örneğin sigara içimi, çevresel ve mesleki maruziyet gibi) KOAH için daha ileri tanısal değerlendirme uygundur. Bu semptomlar genellikle sinsi başlangıçlı olup, hastalar tarafından normal yaşlanma sürecinin bir parçası olarak algılanabilir. Bu nedenle erken evrede tanı konması güçleşmektedir.

KOAH tanısında temel tanısal yöntem spirometridir. Tanının konulabilmesi için post-bronkodilatör ölçümde FEV_1 / FVC oranının $< \%70$ olması gereklidir. Bu kriter, havayolu obstrüksiyonunun varlığını objektif olarak ortaya koyar. FEV_1 / FVC oranı yaşla birlikte azaldığından, KOAH ve diğer obstrüktif akciğer hastalıklarının tanısı için bir ayırım noktası olarak $FEV_1 / FVC < 0,7$ mutlak değeri yerine kullanılması savunulmuştur.(14). Ayrıca FEV_1 değeri hastalığın şiddetinin evrelendirilmesinde kullanılır. GOLD rehberinde FEV_1 değerine göre evrelendirme Şekil 2 'de gösterilmiştir.

Şekil 2:Koah Şiddetinin Evrelemesi

ŞEKİL 2 – KOAH ŞİDDETİNİN EVRELEMESİ		
KOAH'taki hava yolu kısıtlılığı şiddetinin derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV1 temelinde)		
FEV1/FVC'nin < 0.70 olduğu hastalarda		
GOLD 1	Hafif	FEV1 beklenin $\geq \%80$ ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV1 beklenin $\geq \%50$ 'si ile $\leq \%80$ arasında
GOLD 3	Ağır	FEV1 beklenin $\geq \%30$ 'si ile $\leq \%50$ arasında
GOLD 4	Çok Ağır	FEV1 beklenin $< \%30$ 'u

Ayrıca KOAH tanılı hastalarda Modified Medical Research Council (mMRC) skalası ile semptom değerlendirilmesinde önerilmektedir. GOLD 2025'e göre mMRC skalası Şekil 3'te gösterilmiştir .

Şekil 3: GOLD 2025 raporuna göre mMRC skalası

MMRC SKALASI	AÇIKLAMA
DERECE 0	Düz yolda hızlı yürümeyle veya hafif yokuşta dispne yok.
DERECE 1	Düz yolda hızlı yürümeyle veya hafif yokuşta dispne var.
DERECE 2	Düz yolda yaşlılarından daha yavaş yürümeye da kendi hızında yürürken durup soluklanma gereği var.
DERECE 3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra dispne
DERECE 4	Eviden dışarı çıkamayacak kadar soluksuz. Giyinme ve soyunma sırasında bile nefes darlığı var.

KOAH tanısında doğrudan radyolojik görüntüleme ile tanı konulmasa da, PAAC grafisi(Postero-Anterior Akciğer Grafisi) ve özellikle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) hastalığın fenotipik özelliklerinin anlaşılması açısından önemlidir. Akciğer grafisinde hiper klirens, diyafram düzleşmesi ve akciğer alanlarında hiperenflasyon görülebilir. Toraks BT ise amfizem ve bronşektazi gibi eşlik eden yapısal değişikliklerin gösterilmesinde duyarlıdır.(15).

Laboratuvar değerlendirmesi genellikle tanı koydurucu değildir; ancak bazı özel durumlarda tanıya katkı sağlar. Özellikle 45 yaş altı bireylerde veya aile öyküsü olanlarda alfa-1 antitripsin düzeyi ölçülmelidir.(13). Ayrıca kan eozinofil düzeyi, KOAH fenotiplemesinde ve inhaler kortikosteroid tedavisine yanıtın öngörülmesinde önem kazanmıştır. Eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/ μ L olması, alevlenme riskinin daha yüksek olduğu ve ICS(inhale kortikosteroid) tedavisinden fayda görülebileceğini düşündürür.(16)

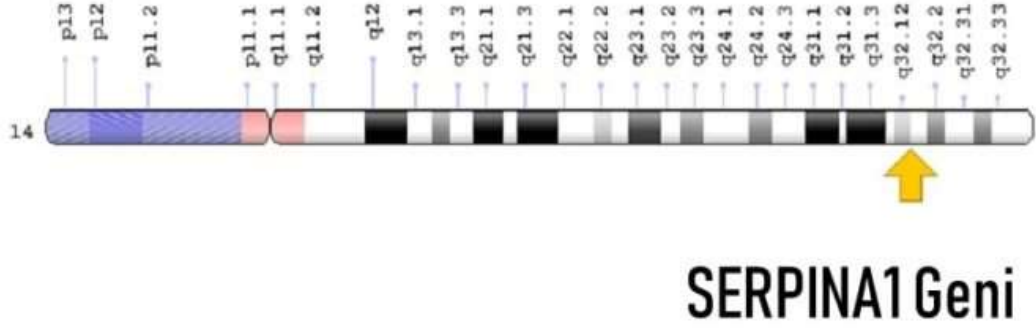
2.2.AAT PROTEİNİ

Alfa-1 antitripsin (AAT), başta nötrofil elastaz olmak üzere çeşitli proteazları inhibe eden, serin proteaz inhibitörü (serpin) ailesine ait bir akut faz glikoproteinidir. AAT'nin genetik kodlaması SERPINA1 geni tarafından yapılır. SERPINA 1 geni 14. kromozomun uzun kolunda (14q32.1) lokalizedir .(17).

AAT'nin (SERPINA 1) en az 150 aleli tanımlanmıştır ve her biri, üretilen proteinin elektroforetik hareketliliğine bağlı bir harf koduna sahiptir. Normal aleller, normal AAT seviyeleri ve normal fonksiyonla ilişkilidir. Normal alel ailesine M, normal genotipe ise MM denir. Eksik aleller, plazma AAT seviyelerinin ortalama normal seviyenin %35'inden az olmasıyla ilişkilidir. Boş aleller(NULL), plazmada tespit edilebilir AAT proteininin bulunmamasına yol açar. Boş genotipe sahip bireyler en az yaygın olanlardır ve ilişkili akciğer hastalığının en şiddetli formuna yakalanma riski altındadırlar. (18).

AAT bir proteaz inhibitörü (serpin protein ailesinin bir üyesi) olduğundan, "PI" tanımı "proteaz inhibitörü"nü, harfler ise mevcut alelleri belirtir. Dolayısıyla, "PI*MM" normal gen için homozigotluğu ifade ederken, PI*ZZ, SERPINA 1 genindeki AAT eksikliğine yol açan en yaygın mutasyon olan Z aleli için homozigotluğu ifade eder .(18) Amfizemle ilişkili en yaygın eksik alel Z alelidir. Şekil 4 'te 14.koromozom ve AAT geninin lokasyonu gösterilmiştir.

Şekil 4:14.Kromozom ve A1AT Gen Lokasyonu



AAT mutasyon sıklığı yaygınlığı bir ülkeden diğerine önemli ölçüde değişmektedir; ancak dünya çapında üç milyondan fazla kişinin ciddi AAT mutasyonu ile ilişkili alel kombinasyonlarına sahip olduğu tahmin edilmektedir.(19).

AAT mutasyonu ve ciddi eksikliği, erken başlangıçlı amfizem için güçlü bir risk faktörü oluşturur; ancak mutasyon olan her birey amfizemde gelişmesi şart değildir. (20) Bronşektazide, AAT mutasyonu ve eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. AAT ile bronşektazi arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılammıştır fakat hava yolu yapısının değişmesinin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir .(21)

AAT hepatositlerde üretilen bir serin proteaz inhibitörü olmakla beraber extrapulmoner bir çok semptom ile karakterize olabilir. Örneğin siroz , hepatosellüler karsinom, nekrotizan pannikülit, intrakraniyal anevrizmalar, arteriyel fibromusküler displazi ve venöz tromboembolizm (VTE), inflamatuvar bağırsak hastalığı , glomerüler hastalık, IgA nefropatisi, ANCA pozitif vaskülit gibi bir çok hastalıklarda ilişkili bulunmuştur.(18,22)

2.2.1.KOAH VE AAT İLİŞKİSİ

Alfa-1 antitripsin (AAT) mutasyonu ve eksikliği, akciğerleri, karaciğeri ve nadiren cildi etkileyen tanınmayan kalıtsal bir hastalıktır. AAT eksikliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (yani amfizem ve bronşektazi) neden olur. AAT eksikliğinde elastini parçalayan akciğerdeki nötrofil elastaz ile hepatositlerde sentezlenen ve elastinin proteolitik bozulmasına karşı koruma sağlayan elastaz inhibitörü ile AAT arasındaki dengesizlikten dolayı amfizem oluştuğu düşünülmektedir.(7). Nötrofil elastazının kontrolsüz aktivitesi, alveol duvarlarında yıkıma neden olur. AAT düzeyleri yeterli değilse, bu enzimler akciğer parankimini harap ederek amfizeme yol açar.(13) Özellikle sigara öyküsü, enfeksiyon, toz, inorganik madde gibi durumlar akciğerdeki elastaz yükünü artırarak akciğer fonksiyon bozulmasını hızlandırır.(13).

Amfizem riski genellikle serum AAT seviyesiyle ilişkili olup ≥ 57 mg/dL (≥ 11 mikromol/L) AAT seviyesi, amfizem riski için eşik değer kabul edilir. Bu seviyenin altında ise risk artar.

AAT düzeyinin düşük olması, özellikle sigara içen bireylerde, KOAH'ın erken yaşta başlamasına, daha hızlı ilerlemesine ve daha belirgin amfizematöz değişikliklere yol açmaktadır.(23) Bu nedenle, özellikle genç yaşta KOAH tanısı alan bireylerde AAT mutasyon taraması önerilmektedir.

AAT mutasyonuna bağlı gelişen KOAH tedavisinde genel KOAH tedavi yaklaşımlarına ek olarak, alfa-1 antitripsin replasman tedavisi eklenmesi önerilir. Bu tedavi, intravenöz yol ile AAT düzeylerini artırarak elastaz inaktivasyonunu sağlamayı hedefler. Ancak bu tedavi maliyetli olduğu için sadece ağır eksikliği olan ve progresif amfizem varlığında önerilmektedir.(24)

2.2.2 AAT EKSİKLİĞİNİN ÖNEMİ

AAT mutasyonu olan bireylerde erken yaşta başlayan panlobüler amfizem, sigara içmeyen bireylerde dahi KOAH gelişimi, inatçı ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları sık görülür.

Sigara, AAT mutasyonunun en önemli tetikleyicisidir ve bu bireylerde hastalığın erken yaşlarda başlamasına neden olur. Erken tanı, bu nedenle yaşam kalitesi ve yaşam süresi açısından kritiktir.(25).

AAT proteinleri esas olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir. Mutant Z proteinleri hepatositlerde birikerek karaciğer hasarına, siroza ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle AAT mutasyonu, sadece pulmoner değil aynı zamanda hepatik sistemde tutan bir hastalıktır.(26). AAT mutasyonu, genetik yapısı bilinen, tanısı kolay ama farkındalığı düşük bir hastalıktır. Tanı almamış AAT eksiklik olguları, KOAH ve karaciğer hastalığı nedeniyle hem bireysel hem de sağlık sistemleri açısından yüksek maliyetlere neden olur. Ayrıca, erken tanı ile sigara kullanımının bırakılması, genetik danışmanlık ve uygun tedavi ile hastalığın ilerleyişi büyük oranda yavaşlatılabilir. Bu açıdan bakıldığında, AAT tarama programlarının yaygınlaştırılması, önemli bir halk sağlığı kazanımıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu çalışma prospektif gözlemsel tasarıma sahip bir klinik araştırmadır. KOAH tanılı hastalarda risk faktörü olarak altta yatan genetik mutasyon sıklığının belirlenmesi ve mutasyon olan hastalardaki mevcut alellerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca mutasyon saptanan hastalardaki radyolojik değişikliklerde incelenmiştir. Bu bağlamda, hastaların klinik ve laboratuvar verileri prospektif olarak izlenmiş ve belirlenen değişkenler doğrultusunda analiz edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı sonrasında, belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan KOAH tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veri toplama süreci, etik kurul izni tarihinden itibaren belirlenen süre boyunca yürütülmüş ve gerekli klinik değerlendirmeler standardize edilmiş şekilde yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran KOAH tanılı hastalar oluşturmaktadır. Araştırmaya katılmaya rıza gösteren ve dahil edilme kriterlerini karşılayan bireyler çalışmanın örneklemini oluşturmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; cinsiyet, yaş, sigara öyküsü, varsa paket/yıl durumu, bilgisayarlı tomografi (BT) 'deki parankim tutulumu, solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV₁,FVC,FEV₁/FVC), mutasyon varlığı, mutasyon saptananlarda alel tipi ve serum AAT seviyeleri gibi çok sayıda klinik ve radyolojik değişkeni kayıt altına alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastalara takibi sırasında rutin kontrol için alınan kanlardan kullanılarak örnek değerlendirme işlemleri uygulanmıştır. Veri toplama süreci, araştırmacıların rızası alınarak yürütülmüştür. Tüm katılımcılardan alınan kanlardan yaklaşık 2-3 ml kan alınarak test kitine damlatılarak ve hastaların solunum fonksiyon testleri ölçülerek elde edilen sonuçlar verilere işlenmiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Sigara öyküsü, sigara paket/yıl, cinsiyet, EV 1,FVC,FEV 1 /FVC ,BT'de(Bilgisayarlı Tomografi) amfizem, bronşektazi, amfizem-bronşektazi birlikteliği, AAT mutasyonu, alel tipi, serum AAT seviyesi

3.5. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya, belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre analiz edildiğinde, 500 hasta dahil edildi. Hali hazırda KOAH tanısı olan veya yeni tanı KOAH hastalarından istenilen tetkik amaçlı kanlar kullanılmıştır. Yeni tespit edilen KOAH tanısındaki solunum fonksiyon testleri ya da bilinen KOAH tanılı hastaların rutin tetkikinde istenilen solunum fonksiyon testleri kullanılmıştır. Ayrıca bu hastaların yakın tarihli mevcut hastalık sebepli ya da başka sebeplerle çekilen BT(Bilgisayarlı Tomografi) görüntülemeleri analiz edilmiştir. Hastalardan alınan rutin tetkik amaçlı kanlardan yaklaşık 2-3 ml kan AAT test kitine damlatılarak çalışılan merkeze transfer edilmiştir. Tüm bu sonuçlar kayıt altına alınıp veri analizleri incelenmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 27 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama \pm standart sapma ($\bar{x}\pm ss$), medyan (*M*) ve minimum (*min*), maksimum (*max*) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile, varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin gruplarda karşılaştırılmasında veriler parametrik test ön şartlarını sağlamadığından Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare ve Fisher testlerden yararlandı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.7. Araştırma Takvimi

11 Őubat 2024- 12 Aralık 2025: Tez konusu belirlemek için araştırmalar yapıldı.

12 Aralık 2025– 15 Ocak 2025: Belirlenen tez konusu , çalışılacak parametreler , hasta verisi toplama araçları belirlendi.

13 Őubat 2025 : Etik kurul onayı alındı.

13 Őubat 2025 – 10 Ağustos 2025 : Çalışma için veriler toplandı.

11 Ağustos 2025 -25 Ağustos 2025 : İstatistik ve veri analizi yapıldı.

25 Ağustos 2025-31 Ağustos 2025: Tez yazıldı.

3.8. Etik İzinler

Çalışmaya, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma grubunda toplam 500 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar hastalarda dışlama kriterlerine uygun olarak 18 yaş altı ve gebe hastalar yoktu. Hastalar stabil dönemde olup aktif enfeksiyon ve/veya KOAH alevlenme döneminde değillerdi. Tablo 1’de hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

	İstatistikler
Cinsiyet	
Kadın	146 (29,1)
Erkek	354 (70,9)
Yaş	66,46±12,38
Sigara Kullanım Durumu	
Non smoker	67 (13,4)
Smoker	224 (44,7)
Ex smoker	209 (41,9)
Paket/Yıl	49,59±40,11
FEV1, (%)	50,25±15,06
FVC, (%)	54,43±18,09
Oran	59,53±8,03
BT Amfizem	
Sınırlı(1 Lob)	182 (36,3)
Yaygın(2 Lob ve Üzeri)	252 (50,5)
Bronşektazi	36 (7,2)
İkisi birlikte	30 (6,0)
NLR Oranı	3,59±3,67

Tablo 1:Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların 146'si(%29,1) kadın ve 354'ü(%70,9) erkekten oluşmaktaydı. Kadınların yaş ortalaması 64 ve erkeklerin yaş ortalaması 67 idi.

Sigara öyküsü olarak hastaların yaklaşık 67'si (%13,4)hiç sigara içmemiş, 224'ü (%44,7) aktif sigara içicisi, 209 (%41,9) hasta sigarayı bırakmış idi. Ortalama sigara kullanım öyküsü 49 paket/yıl olarak bulundu.

Çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ,cinsiyet ve sigara öyküleri verileri Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2:Çalışmadaki Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Sigara Öyküsüne Göre Verileri

İstatistikler	
Cinsiyet	
Kadın	146 (29,1)
Erkek	354 (70,9)
Yaş	66,46±12,38
Sigara Kullanım Durumu	
Non smoker	67 (13,4)
Smoker	224 (44,7)
Ex smoker	209 (41,9)

Çalışmada hastaların ortalama FEV 1 değeri % 50, FVC değeri % 54 , FEV 1 /FVC değeri ise 59 olarak bulundu. Hastaların solunum fonksiyon testi parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3:Hastaların Spirometrik Solunum Fonksiyon Parametreleri

	İstatistikler
FEV1, (%)	50,25±15,06
FVC, (%)	54,43±18,09
Oran	59,53±8,03

Hastaların parankimal radyolojik bulguları yakın tarihte hali hazırda mevcut olan görüntülemelerinden elde edilmiştir. Bir kısmı tarafımız kliniğinde çekilmiş olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesinden bir kısmı da başka kliniklerde farklı sebeplerle istenilen Toraks Bilgisayarlı Tomografileri (BT) incelenerek istatistiğe dahil edilmiştir.

Çalışmadaki hastaların tümünde radyolojik anomalilik mevcuttu. Bu hastaların yaklaşık 182 (%36,3)'inde hafif amfizem, 252 (%50,5)'inde yaygın amfizem, 36 (%7,2) hastada sadece bronşektazi ve 30 (%6) hastada amfizem ve bronşektazi birlikteliği mevcuttu. Hastaların pulmoner radyolojik demografi verileri Tablo 4 'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Toraks BT radyolojik bulguları

	İstatistikler
BT Amfizem	
Sınırlı	182 (36,3)
Yaygın	252 (50,5)
Bronşektazi	36 (7,2)
İkisi birlikte	30 (6,0)

Kadın hastaların 85 (%57,9) 'ünde hafif amfizem, 38 (%26,2)'sinde yaygın amfizem, 22 (%15,2)'sinde yalnız bronşektazi ve 1 (0,7)'inde amfizem ve bronşektazi birlikteliği mevcuttu. Erkek hastaların ise 97 (%27,4)'sinde hafif amfizem, 214 (%60,5)'ünde ağır amfizem, 14 (%4)'ünde yalnız bronşektazi ve 29 (%8,2)'sinde amfizem ve bronşektazi birlikteliği mevcuttu. Hastaların cinsiyet dağılımına göre radyolojik bulguları Tablo 5 'te gösterilmiştir.

Tablo 5:Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre Toraks BT Radyolojik Bulguları

	Cinsiyet		Test İstatistikleri	
	Kadın	Erkek	Test değeri	<i>p</i> değeri
BT Amfizem				
Sınırlı (1 Lob)	85 (57,9)	97 (27,4)		
Yaygın(2 Lob ve Üzeri)	38 (26,2)	214 (60,5)	77,893	<0,001 [‡]
Bronşektazi	22 (15,2)	14 (4,0)		
İkisi birlikte	1 (0,7)	29 (8,2)		

n: Hasta sayısı, : Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.
[‡]: Ki-kare testi, [‡]: Mann Whitney U testi

Hastalarda aktif enfeksiyon veya alevlenme tablosunda olmayan dönemde alınan kanda Nötrofil/Lenfosit(NLR) oranı 3,59 idi. Kadın hastalarda ortalama NLR oranı 2,98 ve erkek hastalarda bakılan NLR oranı 3,84 idi. Çalışmada ki KOAH tanılı hastaların NLR oranı ve cinsiyet dağılımına göre NLR oranları Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6:Hastaların NLR Oranı

İstatistikler	
NLR Oranı	3,59±3,67

Tablo 7:Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre NLR Oranı

	Cinsiyet		Test İstatistikleri	
	Kadın	Erkek	Test değeri	<i>p</i> değeri
NEU/LNF	2,98±2,38	3,84±4,06	3,814	<0,001 [‡]

n: Hasta sayısı, : Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir
[♠]: Ki-kare testi, [‡]: Mann Whitney U testi

Çalışmada KOAH tanılı 500 hastanın yaklaşık 17'sinde (%3,4) AAT mutasyonu saptanmıştır. Mutasyon saptanan hastaların 10'u (%58,8) erkek ve 7 (%41,2)'si kadın idi. AAT saptanan hastaların cinsiyet dağılımına göre istatistiği Tablo 8'de gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 59 idi. Mutasyon saptanan hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

	Cinsiyet		Test İstatistikleri	
	Kadın	Erkek	Test değeri	<i>p</i> değeri
Mutasyon				
Yok	139 (95,2)	344 (97,2)	1,254	0,263 [♠]
Var	7 (4,8)	10 (2,8)		

n: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.
[♠]: Ki-kare testi, ⁰: Fisher exact test, [‡]: Mann Whitney U testi

Tablo 9: AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Mutasyon		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	p değeri
Cinsiyet				
Kadın	139 (28,6)	7 (41,2)	1,254	0,263 [§]
Erkek	344 (71,4)	10 (58,8)		
Yaş	66,71±12,29	59,58±13,40	2,010	0,044 [†]

§: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.

§: Ki-kare testi, †: Fisher exact test, ‡: Mann Whitney U testi

Çalışmada mutasyon saptanan hastaların 2 'sinde (%11,8) sigara öyküsü yoktu. 10 'u (%58,8) aktif sigara içicisi olup 5'i (%29,4) eski sigara içicisi idi. Mutasyon saptanan hastaların ortalama sigara öyküsü 41 paket /yıl olarak bulundu. Mutasyon saptanan hastaların sigara içme oranları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10:AAT Mutasyon Saptanan Hastaların Sigara İçme ile İlişkisi

	Mutasyon		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	p değeri
Sigara Kullanım Durumu				
Non smoker	65 (13,5)	2 (11,8)	1,398	0,482 [§]
Smoker	214 (44,2)	10 (58,8)		
Ex smoker	204 (42,3)	5 (29,4)		
Paket/Yıl	49,87±40,27	41,70±35,41	0,956	0,339 [‡]

§: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.

§: Ki-kare testi, †: Fisher exact test, ‡: Mann Whitney U testi

500 KOAH tanılı hasta ile yapılan çalışmada AAT mutasyonu saptanan hastaların ortalama FEV1 oranı %54, FVC oranı %58 ve FEV1/FVC oranı 62 olarak saptandı. Tablo 11’de AAT mutasyonu saptanan hastaların spirometrik incelemesi gösterilmiştir.

Tablo 11:AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Spirometrik İncelemeleri

	Mutasyon		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	p değeri
FEV1, (%)	50,11±15,04	54,23±15,31	1,291	0,197 [‡]
FVC, (%)	54,30±18,26	58,0±12,22	1,410	0,158 [‡]
Oran	59,43±8,04	62,23±7,49	1,613	0,107 [‡]

ⁿ: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.
[‡]: Ki-kare testi, [¶]: Fisher exact test, [†]: Mann Whitney U testi

Çalışmada AAT mutasyonu saptanan hastaların 9’unda (%52,9) hafif amfizem, 6’sında (%35,3) ağır amfizem, 1’inde (%5,9) bronşektazi ve yine 1’inde (%5,9) amfizem ve bronşektazi birlikteliği mevcuttu. Mutasyonu saptanan hastaların Toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) radyolojik verileri Tablo 12 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 12: AAT Mutasyonu Saptanan Hastaların Toraks BT(Bilgisayarlı Tomografi) İncelemesi

	Mutasyon		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	<u>p</u> değeri
BT Amfizem				
Sınırlı (1 Lob)	173 (35,7)	9 (52,9)		
Yaygın (2 Lob ve Üzeri)	246 (51,0)	6 (35,3)	2,286	0,466 [¶]
Bronşektazi	35 (7,3)	1 (5,9)		
İkisi birlikte	29 (6,0)	1 (5,9)		

¶: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.
[¶]: Ki-kare testi, [¶]: Fisher exact test, [¶]: Mann Whitney U testi

Çalışmada mutasyon saptanan hastaların NLR oranı 4,35 ve mutasyon saptanmayan hastalardaki NLR oranı 3,57 olarak tespit edildi. AAT mutasyon tespit edilen hastaların NLR oranı verileri tablo 13 'te gösterilmiştir.

Tablo 13:AAT Mutasyon Saptanan Hastaların NLR Oranı

	Mutasyon		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	<u>p</u> değeri
NLR Oranı	3,57±3,66	4,35±4,08	0,782	0,434 [¶]

¶: Hasta sayısı, Sütun yüzdesi olarak, Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (min-max) olarak verilmiştir.

[¶]: Ki-kare testi, [¶]: Fisher exact test, [¶]: Mann Whitney U testi

Çalışmada AAT mutasyon saptanan hastaların 8'inde (%47,1) Pİ*Z/M Malton, 3'ünde (%17,6) Pİ*M/M Malton , 3'ünde (%17,6) Pİ*M/P Lowell ve 1 'inde (%5,9) Pİ*ZZ ve 2'sinde (%11,8) saptanmıştır. AAT mutasyonu saptanan hastaların alel analizi Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14:AAT Mutasyon Saptanan Hastaların Alel Analizi

Mutasyon Tipi

M/Z	8 (47,1)
Z/Z	1 (5,9)
M/P	3 (17,6)
M/I	2 (11,8)
M/M	3 (17,6)

Sonuçta çalışmada AAT mutasyon saptanan hastaların 8'inde (%47,1) Pİ*M/Z mevcut olup bunların 2'sinde ağır amfizem kalan 6 'sını hafif amfizem mevcuttu. Bu grup hastalarda bronşektazi izlenmedi.

Pİ*M/M Malton saptanan 3(%17,6) hasta mevcuttu ve hastaların birinde ağır amfizem birinde hafif amfizem ve birinde amfizem ve bronşektazi birlikte saptandı.

Pİ*M/P Lowell1 saptanan 3 (%17,6) hasta mevcut olup bu hastaların ikisinde ağır amfizem ve birinde amfizem ve bronşektazi birlikteliği mevcut idi.

Pİ*Z/Z olan 1(%5,9) hasta mevcut olup bu hastada hafif amfizem tipine sahipti. Bu hastada da bronşektazi izlenmedi.

Pİ*M/I saptanan 2(%11,8) hasta mevcut olup bu hastaların birinde hafif amfizem diğerinde ağır amfizem saptandı.

Normalde plazma AAT seviyesi 0,9-2 g/L'dir .Çalışmamızda AAT eksikliği saptanan hastaların 2 si dışında serum AAT seviyeleri <2g/L olarak saptandı.

Plazma AAT düzeyi koruyucu eşğin (11 µM veya 0,5 g/L) altında saptanan ve tedaviyi kabul eden dört hastaya AAT intravenöz yerine koyma tedavisi başlandı.



4) TARTIŞMA

Çalışma İzmir ilinde KOAH tanısı olan hastalarda AAT gen mutasyon sıklığını ve nadir görülen AAT alellerini belirlemek amaçlanmıştır. AAT mutasyon saptanan hastalarında serum plazma seviyeleri belirlenerek bu hastalarda serum AAT seviyesinin KOAH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca serum plazma AAT seviyesi koruyucu eşiğin (11 μ M veya 0,5 g/L) altında saptanan hastalara yerine koyma tedavisi başlanmıştır.

Bu çalışma Ege Bölgesinde KOAH tanılı hastalarda AAT gen mutasyon sıklığını belirlemek amaçlı yapılan ilk tarama çalışmasıdır.

Çalışmada spirometrik olarak tanı konmuş toplam 500 KOAH hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş altı olanlar, gebeler, emziren hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların 146'si (%29,1) kadın ve 354'ü (%70,9) erkekti.

Çalışmada AAT mutasyon saptanan hastaların 8'inde (%47,1) Pİ*Z/M Malton, 3'ünde (%17,6) Pİ*M/M Malton , 3'ünde (%17,6) Pİ*M/P Lowell ve 2'sinde (%11,8)Pİ*M/I, 1'inde (%5,9) Pİ*Z/Z mutasyonu saptanmıştır.

Guillermo Menga ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları Arjantin'de AAT eksikliğinin prevalansının araştırıldığı bir çalışmada spirometrik olarak KOAH tanısı almış 3.254 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada AAT mutasyon prevalansı % 1,29 olarak saptanmıştır.(27) Bu çalışmada ise % 3,4 olarak saptandı.

Yine Brezilya 'da Rodrigo Russo ve arkadaşlarının Brezilya eyaletinde KOAH tanılı hastalardaki AAT mutasyon sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya 40 yaş üstü , toplam 926 KOAH hastası dahil edilmiştir. Bu çalışmada ise yaş sınırı 18 idi. Rodrigo Russo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAT mutasyon sıklığı % 2,8 olarak belirlenmiştir.(28)

2009-2012 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada Arjantin'de Dr. Antonio Cetrángolo Hastanesi'nde yapılmıştır. Patricia Beatriz Sorroche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 1002 KOAH tanılı hasta dahil edilmiştir. Bunların 785'inde (%78,34) normal AAT seviyeleri bulunurken, 217'sinde (%21,66) düşük AAT seviyeleri saptanmıştır. (29) Bu çalışmada ise öncelikle AAT geninde mutasyon analizi yapılmış ve mutasyon saptanan hastalarda serum AAT seviyeleri analiz edilmiştir. Yine bu çalışmada düşük AAT serum seviyesi saptanan hastalarda mutasyon gen analizi yapılmış ve 15 (%1,5) hastada mutasyona uğramış gen saptanmıştır. Bu çalışmada ise AAT mutasyon oranı ortalama %3,4 olarak saptanmıştır. Patricia Beatriz Sorroche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en çok ZZ mutasyon görülmüştür.(12 hasta %1,2'si).Bu çalışmada ZZ aleline sahip yalnızca 1 (%5,9) hasta saptanmış olup en sık mutasyon M/Z alelinde ve 8 hasta (%47,1) idi.

Emer Kelly ve arkadaşlarının İrlanda 'da 965 KOAH hastası ile yaptığı AAT mutasyon oranı yaklaşık %1,9 olarak saptanmıştır.(30). Bu veride istatistiksel olarak daha az mutasyon saptanması seçilen hasta profili veya AAT mutasyonunun bölgesel farklılığının bir sonucu olabilir.

AAT mutasyonu genellikle nadir görülen bir durum olsa da , ABD 'de 80.000 ile 100.000 kişide ciddi AAT eksikliği olduğu tahminleri, hastalığın yeterince tanınmadığını göstermektedir .(6,31).

Bu çalışmada AAT mutasyon oranının diğer ülkelere kıyasla daha yüksek olması ırk faktörünün AAT mutasyondaki etkilerini gündeme getirmektedir.

AAT mutasyonu ilk olarak 1963 yılında Laurell ve Eriksson tarafından 5 hastada bildirilmiştir. Bunların 3'ünde pulmoner görüntülemesinde ciddi amfizem gözlenmiştir(23,32). Çalışmalarda, AAT mutasyonunun erken başlangıçlı KOAH ve bilateral alt lob baskın panlobüler amfizemin geliştiği ortaya koyulmuştur. Bu sebeple , özellikle akciğer bazallerinde baskın ve belirgin panlobüler amfizemli KOAH tanılı ve AAT mutasyonu için klasik klinik fenotip olarak kabul edilmiştir.(23,33). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından KOAH tanısı alan tüm hastaların

yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara durumu, radyolojik özelliği ve KOAH şiddetine bakılmaksızın AAT mutasyonu için test edilmesini önermektedir.(9,34,35)

Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında İzmir ‘de AAT gen mutasyonu sıklığı diğerlerine göre benzer ya da yüksek oranda tespit edilmiştir.(36) Bunun sebebi yüksek sigara içme oranı veya sanayileşme ile birlikte çevresel ve mesleki maruziyet olabilir. Çalışmada AAT gen mutasyonu olan hastaların yaş ortalaması olmayan hastalara göre daha düşük tespit edildi. Mutasyon saptanan hastalarda yaş ortalaması 59 görülürken saptanmayanların yaş ortalaması 67 görüldü. Hastaların sigara kullanımını açısından aktif sigara içicisi olanlarda daha sık mutasyon tespit edildi. Çalışmada mutasyon saptanan hastaların 10 ‘u (%58,8) aktif sigara içicisi olup yine mutasyon tespit edilen hastaların sadece 2’sinde(%11,8) sigara öyküsü yoktu. Yine hastalar arasında mutasyon oranı erkeklerde daha sık (10 hasta,%58,8) görülmekle birlikte mutasyon tespit edilenlerin 10’u (%58,8) erkek ve 7’si (%41,2) kadın olarak bulunmuştur.

Japonyada 2008 yılında yapılan bir çalışmada KOAH’lı grup ve kontrol gruplarının sigara içme durumunun inflamatuvar belirteçler üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubunda AAT düzeyi aktif sigara içen grupta, sigara içme hikayesi olan grup ve aktif sigara kullanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın KOAH’lı grupta sigara içme durumunun serum AAT üzerine etkisi görülmemiştir. Aktif sigara içen KOAH’lı grup ile sigara içme öyküsü olmayan KOAH’lı grup arasındaki serum AAT düzeyleri benzer bulunmuştur.(37)

AAT eksikliği karakteristik bir radyolojik patern gösterir; bu paterde yaygın amfizematöz ve/veya büllöz değişiklikler genellikle bilateral akciğer bazallerinde apekslerden daha belirgindir (37,38). Çalışma grubundaki AAT mutasyonu tespit edilen hastalarda da hepsinde radyolojik anomali tespit edilmiştir. Bunların 9’unda (%52,9) sınırlı amfizem, 6’sında (%35,3) yaygın amfizem, 1’inde (%5,9) yalnızca bronşektazi ve yine 1 ‘inde (%5,9) amfizem ve bronşektazi birlikte tespit edilmiştir.

Bir kısım grup ilk değerlendirmenin bir parçası olarak Posterior-Anterior akciğer grafisi (PAAC); ilk değerlendirme için ve diğer kısım ise bilgisayarlı tomografi (BT) taramasını ilk değerlendirme olarak seçmektedir.(38).

Akciğer fonksiyonlarındaki düşüş oranı sigara içiminden büyük ölçüde etkilenir. Sigara içenler arasında FEV1 ‘deki yıllık düşüşe ilişkin mevcut tahminler yılda 42 ml ile 317 mL arasında değişirken, sigara içmeyenlerde veya eski sigara içicilerinde yılda 44 ila 110 mL arasındadır. (40,41,42,43)

Parr D.G ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAT genetik mutasyonu olan hastalarda bronşektazi açısından yüksek bir prevalans saptanmıştır .(44) Bu çalışmada AAT gen mutasyonu olan 17 hastanın sadece 1’ inde (%5,9) izole bronşektazi ve yine 1’inde (%5,9) amfizem ve bronşektazi birlikteliği izlendi .Bu sonuçlardan yola çıkarak çalışmada bronşektazi insidansı düşük bulunmuş olsa da mevcut diğer veriler ve çalışmalar amfizemin eşlik ettiği veya etmediği bronşektazi olgularının da AAT gen mutasyonları açısından değerlendirilmesini önermektedir..

AAT mutasyonu tespit edilen hastaların erken teşhisi, KOAH ve amfizem gelişiminden korunma açısından çok önemlidir. Serum AAT düzeyleri koruyucu eşiğinin altında olan ve ileri fonksiyonel pulmoner kayıp kanıtı bulunan şiddetli AAT gen mutasyonu olan hastalara paraneural olarak AAT enzim replasman tedavisi önerilmektedir. (45). Çalışmada AAT gen mutasyonu tespit edilen hastaların 4'üne AAT replasman tedavisi verilebilmiş olup kalan hastalar kendi rızası ile tedaviyi kabul etmemişlerdir.

Çalışmada bazı kısıtlılıkları vardı.

1. Tüm KOAH tanılı hastalarda serum AAT seviyesi ölçülemezle beraber mutasyon tespit edilen hastalardan serum AAT seviyesi bakılabilmıştır.
2. NLR oranı inflamasyon varlığında yüksek tespit edilmesinden yola çıkarak AAT gen mutasyonu tespit edilen hastalarda bu oranın mutasyon tespit edilmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmemesi AAT gen mutasyonu ve NLR oranı arasındaki ilişkiyi tespit edememiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İzmir ilinde KOAH tanılı hastalar üzerinde AAT mutasyon sıklığını saptamaya yönelik yapılan çalışmada 500 hastada %3,4 oranında AAT mutasyonu tespit edilmiştir.

Çalışmada mutasyon saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,044$). Mutasyon saptanan hastaların yaş ortalaması ($59,58\pm 13,40$ yıl), mutasyon saptanmayan gruba göre ($66,71\pm 12,29$ yıl) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha genç saptanmıştır.

Diğer demografik ve klinik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların çoğu aktif sigara içicisi olup bu oran % 58,8 idi ve %11,8 'inde sigara öyküsü yoktu. Sigara içen AAT mutasyonu tespit edilen hastaların ortalama sigara öyküsü 41 paket/yıl olarak tespit edildi.

Cinsiyet dağılımı ($p=0,263$), sigara kullanım durumu ($p=0,482$) ve sigara maruziyetini gösteren paket/yıl ($p=0,339$) açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Yine mutasyon saptanan hastaların ortalama FEV 1 'i %54, FVC %58 ve oran 62 olarak tespit edildi. Solunum fonksiyon testi parametreleri olan FEV1 ($p=0,197$), FVC ($p=0,158$) ve FEV1/FVC oranı ($p=0,107$) değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, çalışmadaki hasta gruplarının solunum fonksiyon kaybı şiddeti açısından benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmada mutasyon tespit edilen hastaların hepsinde toraks radyolojik anomali tespit edilmiş olup %52,9 'unda sınırlı amfizem,%35,3'ünde yaygın amfizem, %5,9 'unda izole bronşektazi ve %5,9'unda amfizem ve bronşektazi birlikteliği saptandı. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile değerlendirilen amfizem şiddeti dağılımı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,466$).

Mutasyon saptanan hastaların NLR oranı 4,35 olup mutasyon saptanmayan hastalara göre daha yüksek bulundu. Fakat sistemik inflamasyon belirteçlerinden biri olan NLR açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,434$).

AAT eksikliği, akciğer etkileyen ciddi komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir genetik hastalıktır. Erken tanı, uygun klinik izlem ve kişiye özgü tedavi planlaması ile hastalık prognozu önemli ölçüde engellenebilir. Ayrıca, asemptomatik bireylerde aile

taramaları sayesinde sekonder korunma stratejileri geliştirilebilir. Spesifik tedavisi olan bu fenotipteki hastalar çoğu zaman tanınmamakta veya geç tanı almaktadır. Erken tanı ve tedavinin AAT eksikliği olan hastaların erken tedavi ile morbidite ve mortalite üzerine pozitif olumlu etkileri nedeniyle KOAH tanılı hastalarda AAT eksikliği her zaman akılda tutulmalıdır. Taramalarda genetik mutasyonlar nadir varsayılan alelleri de kapsayacak şekilde geniş olarak taranmalıdır. Mutasyonlu hastaların tespiti sayesinde hastaların aile üyelerine yönelik kapsamlı bir genetik aile taramasına imkan verilecek ve KOAH henüz oluşmadan önlenmesine veya hastalığın progresif seyrinin yavaşlatılmasına katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

- 1) Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM ve diğeri. KOAH prevalansındaki uluslararası çeşitlilik (BOLD Çalışması): popülasyona dayalı bir prevalans çalışması. *Lancet* 2007; 370:741.
- 2) Agustí A, Celli BR, Criner GJ, ve diğeri. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim 2023 Raporu: GOLD Yönetici Özeti. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207:819.
- 3) Ahmad FB, Anderson RN. ABD'de 2020'de Önde Gelen Ölüm Nedenleri. *JAMA* 2021; 325:1829.
- 4) Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FH. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 1;180:257-64. doi: 10.1164/rccm.200806-840OC.
- 5) Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R et al; CanCOLD Collaborative Research Group. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015 Sep;70:822-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206938
- 6) Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. 1968 ve 2003 yılları arasında alfa1-antitripsin eksikliği olan semptomatik hastaların tanısındaki eğilimler. *Chest* 2005; 128:1179.
- 7) Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alfa1-Antitripsin Eksikliği. *N Engl J Med* 2020; 382:1443.
- 8) Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, ve diğeri. Bronşektazili hastalarda alfa(1)-antitripsin alellerinin dağılımı. *Chest* 2000; 117:415.
- 9) Casas F, Blanco I, Martínez MT, et al. Alfa-1 antitripsin eksikliği kronik pulmoner obstrüktif hastalığı olan hastalar için aktif vaka aramaları ve intravenöz alfa-1 antitripsin tedavisi endikasyonları: bir güncelleme. *Kemer Bronkonömol*. 2015; 51:185–192.
- 10) Aoshiba K, Nagai A. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki hava yolu yeniden şekillenmesindeki farklılıklar. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35.
- 11) Rahman, I., & Adcock, I. M. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 28(1), 219–242.
- 12) Shapiro, S. D. (2003). Proteolysis in the lung. *European Respiratory Journal Supplement*, 44, 30s–34s.
- 13) Stoller, J. K., & Aboussouan, L. S. (2012). Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 365(9478), 2225–2236.

- 14) Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Görev Gücü. KOAH'lı hastaların tanı ve tedavisine yönelik standartlar: ATS/ERS görüş belgesinin özeti. *Eur Respir J* 2004; 23:932.
- 15) Castaldi, P. J., Dy, J., Ross, J., Chang, Y., Washko, G. R., Lynch, D. A., ... & COPDGene Investigators. (2014). Cluster analysis in the COPDGene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax*, 69(5), 415–422.
- 16) Singh, D., Kolsum, U., Brightling, C. E., Locantore, N., Agusti, A., & Tal-Singer, R. (2019). Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1697–1700.
- 17) DeMeo, D. L., & Silverman, E. K. (2004). Alpha1-antitrypsin deficiency. 2. *Genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genotypes. Thorax*, 59(3), 259–264.
- 18) Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği. Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği bildirisini: Alfa-1 antitripsin eksikliği olan bireylerin tanı ve tedavisine ilişkin standartlar. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818.
- 19) Blanco I, Diego I. α 1-antitripsin PI*SZ genotipi: belirsiz klinik ve terapötik etkileri olan bir SERPINA1 eksikliği haplotipi. *Eur Respir J* 2020; 55.
- 20) Silverman EK, Pierce JA, Province MA ve diğerleri. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde akciğer fonksiyonlarının değişkenliği: klinik korelasyonlar. *Ann Intern Med* 1989; 111:982.
- 21) Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF ve diğerleri. Bronşektazili hastalarda alfa(1)-antitripsin alellerinin dağılımı. *Chest* 2000; 117:415.
- 22) Sveger T. 200.000 bebekte tarama ile tespit edilen alfa-1-antitripsin eksikliğinde karaciğer hastalığı. *N Engl J Med* 1976; 294:1316.
- 23) Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I ve diğerleri. Avrupa Solunum Derneği bildirisini: α 1-antitripsin eksikliğinde akciğer hastalığının tanısı ve tedavisi. *Eur Respir J* 2017; 50.
- 24) Chapman KR, et al. (2009). Augmentation therapy for alpha1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*, 6(3):177–184.
- 25) Greulich T, Vogelmeier CF. (2016). Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis*, 10(1):72–84.
- 26) Fairbanks KD, Tavill AS. (2008). Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol*, 103(8):2136–2141.
- 27) Menga G, Fernandez Acquier M, Echazarreta AL, Sorroche PB, Lorenzon MV, Fernández ME, Saez MS; grupo de estudio DAAT.AR. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients in Argentina. The DAAT.AR Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020 Sep;56(9):571-577. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.11.010. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31889566.
- 28) Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, Lundgren F, Miravittles M, Gondim HD, Santos G Junior, Alves MA, Oliveira MV, Souza AA, Sales MP, Jardim JR. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras*

- Pneumol. 2016 Sep-Oct;42(5):311-316. doi: 10.1590/S1806-37562015000000180. PMID: 27812629; PMCID: PMC5094866.
- 29) Sorroche PB, Fernández Acquier M, López Jove O, Giugno E, Pace S, Livellara B, Legal S, Oyhamburu J, Saez MS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch Bronconeumol*. 2015 Nov;51(11):539-43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2015.01.008. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25800328.
 - 30) Emer Kelly*, Catherine M. Greene, Tomas P. Carroll, Noel G. McElvaney, Shane J. O'Neill, Department of Respiratory Research, Royal College of Surgeons in Ireland, Beaumont Hospital, Education Research Building, Beaumont Road, Dublin, Ireland
 - 31) Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G ve diğerleri. Alfa1-antitripsin eksikliğinin tanısında gecikme: devam eden bir sorun. *Chest* 2005; 128:1989.
 - 32) Laurell CB and Eriksson S. The electrophoretic a1-globulin pattern of serum in a1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest*. 1963; 132-40.
 - 33) Alfa1-antitripsin eksikliği: bir DSÖ toplantısından memorandum. *DSÖ* 1997; 75: 397-415
 - 34) Stoller JK, Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği beyanı: alfa-1 antitripsin eksikliği olan bireylerin tanı ve yönetimi için standartlar. *J Respir Kritik Bakım Med*. 2003; 168:818-900.
 - 35) Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML et al. Yetişkinlerde Alfa-1 Antitripsin Eksikliğinin Tanı ve Yönetimi. *Kronik Obstr Pulm Dis*. 2016; 3:668-682.
 - 36) Önür ST. Initial alpha-1 antitrypsin screening in Turkish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk J Med Sci*. 2023 Aug;53(4):1012-1018. doi: 10.55730/1300-0144.5665. Epub 2023 Aug 18. PMID: 38031954; PMCID: PMC10760586.
 - 37) Higashimoto Y, Yamagata Y, Taya S, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Similarities and differences. *Respirology* (2008);13:128-133.
 - 38) BACHMANN R, LAURELL CB. Serumdaki M bileşenlerinin elektroforetik ve immünolojik sınıflandırılması. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15 Suppl 69:11.
 - 39) ERIKSSON S. AKCİĞER AMFİZEMİ VE ALFA1-ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ. *Acta Med Scand* 1964; 175:197.
 - 40) Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Sigara içmek, akciğer fonksiyonu ve alfa 1-antitripsin eksikliği. *Lancet* 1985; 1:152.
 - 41) Brantly ML, Paul LD, Miller BH ve diğerleri. Akciğer semptomları olan yetişkinlerde alfa-1-antitripsin eksikliğine bağlı yıkıcı akciğer hastalığının klinik özellikleri ve öyküsü. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327.
 - 42) Brantly ML, Paul LD, Miller BH ve diğerleri. Akciğer semptomları olan yetişkinlerde alfa-1-antitripsin eksikliğine bağlı yıkıcı akciğer hastalığının klinik özellikleri ve öyküsü. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327.
 - 43) Piitulainen E, Eriksson S. Şiddetli alfa1-antitripsin eksikliği (PiZZ) olan bireylerde sigara içme durumuyla ilişkili FEV1'deki düşüş. *Eur Respir J* 1999; 13:247.

- 44) Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176:1215-21.
- 45) Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al. Alfa 1-antitripsin eksikliğinin replasman tedavisi. PiZ deneklerinin alveoler yapıları içindeki proteaz-antiproteaz dengesizliğinin tersine çevrilmesi. J Clin Invest 1981; 68:1158–1165.

