

14. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği İle İlişkili KOAH

Uzm. Dr. Miraç ÖZ, Prof. Dr. Sevgi Behiye SARYAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği yetişkinlerde en sık görülen kalıtsal bozukluktur. Pulmoner amfizem ve karaciğer hastalığı gelişme riskinde artış ile ilişkilidir. AAT SERPINA1 geni tarafından kodlanan bir serum proteaz inhibitörüdür. AAT nötrofil elastaz gibi ana proteazların yıkıcı etkilerini azalttığı bilinen akciğerde önemli bir anti-proteazdır. AAT eksikliği olan kişiler amfizem, siroz, pannikülit ve vaskülit gibi hastalıklar açısından risk altındadır. Antiproteaz aktivitesinin olmaması, pulmoner amfizemin erken gelişimi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) ortaya çıkan agregatların birikmesine bağlı işlev kaybı ile ilişkilidir. Sigara, amfizem gelişimi için en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. İntravenöz AAT replasman tedavisinin, eksiklik olan hastalarda serum AAT düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir ve kullanımının, FEV₁ düşüşünü azalttığı ve sağkalımı arttırdığı görülmüştür.

Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, erişkinlerde en sık görülen, otozomal resesif kodominant geçiş gösteren kalıtsal bir patolojidir (1,2). AAT eksikliği akciğer hastalığına (amfizem ve bronşektazi), karaciğer hastalığına (kronik hepatit, siroz ve hepatom) ve cilt hastalıklarına (pannikülit) yol açabilir. Başlıca klinik belirtiler akciğer ve karaciğer hastalığına ilişkilidir. Bununla birlikte AAT eksikliği ile ilişkili vaskülit, glomerülo nefrit ve çölyak hastalığı, intrakraniyal ve intraabdominal anevrizmalar, fibromusküler displazi ve pankreatit gibi hastalıklar nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Etkilenen bireylerin büyük bir kısmı teşhis edilmekte ve bu nedenle uygun bakım ve tedaviye erişimleri olmamaktadır (2).

İlk AAT eksikliği vakalarının tanımlanmasından bu yana 50 yıldan fazla zaman geçmiş ve özellikle son

yıllarda bu durum hakkında çok fazla şey öğrenilmiştir (2,4). AAT eksikliği ile ilgili ilk uluslararası bildiri, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) tarafından 2003 yılında yayınlanmıştır ve o günden günümüze kadar yeni, daha doğru ve daha ucuz genetik tanı yöntemlerinde sürekli bir gelişme olmaktadır (2,5). Yeni bir dizi gözlemsel ve randomize kontrollü klinik çalışma yapılmasıyla, AAT eksikliği ile ilişkili akciğer hastalığı için mevcut olan tek spesifik tedavi olan replasman tedavisinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili daha fazla kanıt sağlanmıştır.

AAT SENTEZİ, REGÜLASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

ATT en çok bulunan serin proteaz grubundan nötrofil elastazın etkilerini inhibe eden bir serum antiproteazdır. ATT'nin %80'den fazlası hepatositler tarafından üretilir, işlevine göre dolaşıma ve diğer kompartman-

lara salınır. Proteolizde rol oynar ve elastini parçalayarak akciğer parankimi ve hava yollarında hasara yol açar. ATT suda çözünebilir, dokulardan difüze olabilen, orta boyutlarda bir glikoprotein olup, ağırlığı 52 kDa'dır ve plazma yarılanma ömrü dört-beş gündür (6,7). Plazmadan %80'i interstisyel dokulara difüze olurken %0.5-10'u ise alveoler sıvı, tükürük, gözyaşı, süt, semen, safra, idrar ve serobrospinal sıvı gibi biyolojik sıvılara geçer. İnsanlarda günde yaklaşık 34 mg/kg ATT üretilir ve akut faz yanıtı olarak düzeyleri dört katına kadar artabilir (8).

ATT esas olarak nötrofil, pankreas veya bakterilerden salınan elastazı inhibe eder. Nötrofil kaynaklı proteinaz-3, miyeloperoksidaz, katepsin G ve alfa-defensinleri, mast hücrelerinden salınan kimaz ve triptazı, pankreastan salınan tripsini, T lenfosit kaynaklı granzim-B'yi, dolaşımda bulunan kallikrein 7 ve 14'ü, koagülasyon kaskadında yer alan serin proteazlar olan plazmin, trombin, ürokinaz ve faktör Xa'ı da inhibe etme özelliğine sahiptir (6,8-10).

ATT'nin antiproteaz aktivitesi dışında romatoid artrit, diabetes mellitus, kistik fibrozis ve astım gibi diğer inflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri olduğunu ortaya koyan çalışmalar son yıllarda yayınlanmıştır (11-13).

ATT'nin güçlü bir nötrofil kemoatraktan olan lökotrien B4, nitrik oksit ve proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-32, monosit kemoatraktan protein-1'i inhibe ettiği, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinin salınımını ise etkilemediği gösterilmiştir (6,9,10). Kaspaz 1 ve 3 inhibisyonu aracılığıyla akciğer alveol ve endotel

hücreleri, pankreas β hücreleri, kardiyomyositler ve deri fibroblastlarını apoptoze karşı koruduğu gösterilmiştir (14). ATT mikroorganizmaların konakçı hücreye bağlanmasını engellemekte, replikasyonu inhibe etmekte ve bulaşıcılığını önlemektedir (6,8).

GENETİK ÖZELLİKLER

AAT, 394 aminoasit zinciri ve üç karbonhidrat yan zincirinden oluşan orta büyüklükteki bir glikoprotein olup, 14. kromozomun uzun kolunun 14q32.13 bölgesinde bulunan SERPINA1 (serin proteaz inhibitörü) geni tarafından kodlanmaktadır (5,15). Otozomal kodominant geçiş gösteren iki allelden oluşmaktadır. SERPINA1 geninde tanımlanmış genetik varyasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir (3). Normal allel M olarak adlandırılır ve jelde M'den daha hızlı göç eden varyantlar A-L arasında, daha yavaş hareket eden varyantlar ise N-Z arasında adlandırılmışlardır (2,14). Normal homozigot genotip PiMM olarak tanımlanmıştır ve %85-90 oranında bulunmaktadır. Homozigot PiMM olan kişilerde %100 AAT salınımı olmaktadır. AAT genindeki nokta mutasyonlar sonucunda serpinopatiler gelişmekte ve AAT eksikliği meydana gelmektedir. 100'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır ve ağır eksiklik (< 11 μ m veya 0.5 g/L) ile ilişkili olanlar, hiç sigara içmeyenlerde dahi amfizem gelişimine karşı artmış risk olarak kabul edilmektedir (2). En yaygın eksiklik varyantları S ve Z formlarıdır (normal yaygın tip M allelinin aksine) (2,16,17). Z aleli (hem homozigot hem de heterozigotlarda), hepatositlerin endoplazmik retikulumunda (ER) biriken proteinin yanlış katlanmasına ve polimerizasyonuna yol açar ve bazı kişilerde kronik karaciğer hastalığına da yol açabilir (7).

Tablo 1. SERPINA1 genindeki genetik varyasyonlar.

<ul style="list-style-type: none"> • Br • I • K • M1 • M3 • M4 • Mhererlen • Mmalton • Mmineral springs • M_{procida} • M_{varrallo} • Null_{hongkong} 	<ul style="list-style-type: none"> • PI Mwurzburg • PIE_{tokyo} • PIM5_{gunma} • PIN_{nagato} • Pinullcardiff/P_{lowel} • Pittsburg • Q0bellingham • Q0Bolton • Q0_{calro} • Q0Clayton • Q0Devon • Q0Granite falls 	<ul style="list-style-type: none"> • Q0Knowloon • Q0lisbon • Q0ludwigshafen • Q0Mattawa • Q0New Hope • Q0Ourem • Q0_{procida} • Q0Trastevere • S • Si • Wbethesda • XChristchurch • Z
3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.		

Hepatosit hasarının, patofizyoloji hala belirsiz olmasına rağmen, ER stresi, ER aşırı yükü, mitokondriyal disfonksiyon ve otofajiden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bazı AAT mutasyonları polimerize olmaz ve ER stresine neden olarak ER ile ilişkili protein yıkımı sistemini ve katlanmamış protein yanıtını tetiklerken, proteinin düzenli polimerizasyonuna neden olan mutasyonlar (Z alleli gibi), kalsiyuma bağlı nükleer faktör (NF)- κ B sinyali ve bir proinflamatuvar yanıtı içeren bir ER aşırı yük yanıtını tetikler (7). S mutasyona uğramış protein hepatositler içinde tutulur, ancak Z alleli hepatositlerde daha az tutulma, karaciğer hastalığı yokluğu ve orta plazma seviyeleri ile uyumlu olmadığı sürece intrahepatik polimerler oluşturmaz (7,18-20). Yanlış katlanmış proteinin çoğu ER ile ilişkili protein yıkımı sistemi veya otofaji ile elimine edilse de, bir kısmı doğru şekilde katlanır ve dolaşıma salınır (21). Sonuç olarak, AAT eksikliği olan hastalarda daha düşük dolaşımdaki plazma AAT seviyeleri bulunmakta ve bu da nötrofil elastazı etkili bir şekilde inhibe edememe ile sonuçlanmaktadır. Bu, akciğer parankiminde hasara ve KOAH gelişimine yol açar, bu durum sigara içilmesi ve mesleki toz ve dumana maruz kalma ile şiddetlenir (1,6,7,22). Son araştırmalar, AAT eksikliğinin nötrofilik inflamasyon ile karakterize olduğunu ve hastalığın hem akciğerde hem de diğer sistemik durumlarda giderek artan bir şekilde nötrofil kaynaklı inflamatuvar bir bozukluk olarak kabul edildiğini göstermiştir (23).

Nadir görülen, fakat homozigot eksikliği ağır akciğer hasarına neden olan, Null olarak isimlendirilen allellerde ise plazmada hiç AAT bulunmamaktadır ve bu kişilerde karaciğer hastalığı görülmemektedir. PiMNull normal iken, PiZNull eksikliğe neden olmaktadır (2). PiF ise disfonksiyonel alleldir ve AAT fonksiyonu bozulmuş, fakat plazmada konsantrasyonu normaldir. PiF alleli sıklığı %0.2-0.4'tür. PiFZ, KOAH gelişimine neden olurken PiMF ve PiFF genotiplerinin klinik önemi belirsizdir. AAT Pittsburgh alleli ise çok nadir görülen disfonksiyone bir form olup, serum AAT düzeyleri normaldir, varlığında trombin inhibisyonu ile ciddi kanamalar görülmektedir (8,16,24). Toplumun %5-15'inde homozigot (PiSZ ve PiZZ) ve heterozigot (PiMS, PiSS, PiMZ) eksiklik bulunmaktadır.

PiZZ homozigot genotipi en yaygın görülen ağır eksiklik durumudur ve karaciğer sirozu, hepatoselüler kanser, vaskülit ve panikülit ile ek ekstrapulmoner ilişkileri iyi bilinmektedir (2). Dolaşıma salınan AAT normalin %15'i kadardır. PiSS'te bu oran %60 dü-

zeyindedir. 2016 yılında Beatriz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 103 sağlık merkezinden 511 AAT eksikliği olan hastanın verileri incelenmiştir ve bu vakaların 348'i (%74.2) PiZZ homozigotları ve 100'ü (%19.5) PiSZ heterozigot olarak saptanmıştır. Vakaların %81'inde pulmoner sistem veya karaciğer hastalığı mevcut olup, AAT eksikliği tespiti çok düşük bir oranda aile taraması ile ortaya koyulmuştur. Vakaların %45'i için takip verileri mevcuttur ve %35'i alfa-1 antitripsin replasman tedavisi almıştır (25). Mmalton, MWurzburg, MHeerlen mutasyonları M fenotipi göstermekte ve AAT eksikliğine neden olmaktadır (17,26).

AAT EKSİKLİĞİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

AAT eksikliği, oldukça yetersiz teşhis edilen bir durumdur. İlk semptomlar diğer solunum patolojilerine benzediğinden, özellikle yeni doğanlarda ve çocuklarda ilk klinik tanı zor olabilir (27). Blanco ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, AAT eksikliği olan vakaların tespitinin, bu konjenital bozukluğu olan hastalar ve akrabalarında önleyici tedbirlerin uygulanmasını sağlayabileceğinden, dünya çapında PiSZ deneklerinin sayısının doğru tahminlerini elde etmek amacıyla 71 ülkeden toplam 262 kohort analize dahil edilmiş. Sağlanan verilerle Avrupa'da 708.792; Amerika ve Karayipler'de 582.984; Afrika'da 85.925; Asya'da 77.940; ve Avustralya ve Yeni Zelanda'da 35.176 olmak üzere toplam 1.490.816 PiSZ vakası olduğu tahmin edilmiş (28). Bu sonuçlar, etkilenen bireylerin gelecekteki araştırmaları, teşhisi ve yönetimi için stratejiler planlamak açısından yararlı olabilir. Avrupa'da AAT eksikliği prevalansı, Danimarka'da 1368'de 1'den Polonya'da 58 319'da 1'e kadar değişmektedir (29).

PiZ alleli, Avrupa'da %0,5-4 oranında en yaygın olarak da Kuzey Avrupa'da taşınmaktadır. Potansiyel eksiklik allellerinin (hem PiZ hem de PiS) ABD'deki Kafkasyalılardaki KOAH tanılarının %10'unda görüldüğü tahmin edilmektedir (3). Genotip sıklıkları gözden geçirildiğinde, Avrupa'da PiZZ genotipinin Birleşik Krallık'ta yaklaşık 25 kişiden birinde meydana geldiğini ve PiMZ genotipinin 2000 kişide 1'inde bulunduğu görülmüştür (29).

KOAH tanısı olan hastalar arasında bu genotiplerle ilgili çalışmalar, PiZZ için %1-4.5 ve PiMZ için %17.8'e kadar bir prevalans göstermiştir (3). Global olarak, AAT eksikliği tüm önemli ırksal alt grupları etkiler ve en az 116 milyon taşıyıcı vardır (PiMZ ve PiMS) ve dünya çapında 3.4 milyon eksiklik olan allel kombinasyonları (PiSS, PiSZ ve PiZZ) mevcuttur (3).

Bu verilere göre, Z allelinin sıklığı Uzak Doğu Asya'da (%0.04) en düşük ve Kuzey Avrupa'da (%1.53) en yüksek iken, S alleli Uzak Doğu Asya'da (%0.07) en düşük ve Güney Avrupa'da en yüksek (%5.64) en yüksektir (3).

AAT EKSİKLİĞİNİN TANISI

Erken tanı önleyici tedbirler alınabilmesi ve gerektiğinde uygun tedavinin başlanmasına olanak sağlaması açısından önemlidir (30). Klinik veriler, AAT eksikliği olan hastalarda semptomların ciddiyetinin oldukça değişken olduğunu ve ne AAT serum seviyelerinin ne de fenotipin hangi hastaların şiddetli akciğer veya karaciğer hastalığı geliştireceğini belirlemek için yeterli olmadığını göstermektedir (31). Bu nedenle, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına erken tanı için yeni stratejilere ve biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (7).

AAT eksikliği laboratuvar analizleri yoluyla tespit edilir ve bu testler, replasman tedavisi ve takip gereksinimleri dahil olmak üzere, hastalar için potansiyel tedavi seçeneklerine ilişkin klinik kararların temeli olduğundan, teşhislerin güvenilirliği önemlidir.

AAT eksikliği için en kapsamlı test, sırasıyla AAT ve C-reaktif protein (CRP) serum seviyelerinin kantitatif ölçümü ve izoelektrik odaklanma ve/veya genetik test ile fenotipin kalitatif değerlendirmesini içerir (32). AAT serum seviyelerinin belirlenmesi ilk adımdır. AAT bir akut faz reaktanı olduğundan eksikliğin tespitinde CRP'nin kontrol edilmesi genellikle bir hastanın geçici olarak yüksek AAT seviyelerine

sahip olup olmadığını belirlemek için kullanılır (33). Kantitatif ölçümler kanda AAT konsantrasyonunun ölçümünü kapsar. Serumdaki AAT seviyesi akciğer interstisyumu ve alveoler yüzeyi döşeyen sıvı tabakaya ulaşan AAT miktarı ile doğru orantılıdır. Serumda AAT ölçümü genellikle nefelometri ya da türbidimetri yöntemiyle yapılır (5,34-36). Nefelometri ile ölçümde AAT için normal serum seviyesi 83-220 mg/dL'dir (5). Bununla birlikte, daha yeni veriler çok daha dar bir aralık (105-164 mg/dL) önermektedir (35). Sonuç olarak serum AAT düzeyinin 11µM ya da 1.0-1.3 g/L'nin altında olması ağır AAT eksikliğini gösterebilir ve bu hastalarda genotip tayini yapılması önerilmektedir (37).

Kalitatif testler ile fenotip ya da genotip tayini yapılmaktadır. Fenotiplere göre normal AAT plazma seviyeleri Tablo 2'de gösterilmiştir (5). Fenotip tayini serum ya da plazmada AAT proteinin bir son ürünü olarak gösterilmesi esasına dayanır ve izoelektrik odaklanma yöntemi kullanılır. Bu yöntem, bantlama paternlerindeki farklılıklarla gösterilen AAT izoformlarının izoelektrik noktaları ile AAT varyantlarının varlığını saptayabilen bir tekniktir (38). Teknik, çok çeşitli varyantları tespit edebilir; ancak, birçok varyant normal allele (M benzeri) benzer bantlama modelleri gösterebilir. Ayrıca, heterozigot durumlar söz konusu olduğunda Null varyantlarını tespit edemez (38). Genotip tayini için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan genetik test, Z gibi daha yaygın eksiklik allellerini taramak için kullanılan güvenilir bir tekniktir ve ayrıca S ve bazen F ve I allelleri de tespit edilebilir (39). AAT'yi kodlayan SERPINA1 geni-

Tablo 2. Fenotiplere göre AAT plazma seviyesi referans aralıkları ve hastalık riski.

Genotip	Plazma seviyesi				Hastalık riski	
	%	µmol	mg/dL	g/L (ortalama)	Siroz	Amfizem
PiMM	80	20-48	100-200	2.86	Normal	Normal
PiMS	75-85		100-180	2.15	Artmamış	Normal
PiMZ	50-70	12-35	66-120	1.64	%3 artmış	%10 artmış
PiSS	45-70	15-36	70-105	1.49	Artmamış	Olası
PiSZ	30-45	8-19	45-80	1.06	Hafif artmış	Hafif artmış
PiZZ	10-20	2.5-7	10-40	0.45	Çok artmış	%60 artmış
Null-Null	0	0	0	0	Çok artmış	Çok artmış

6 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

nin sekanslanması yöntemi yeni mutasyon varyantlarını tespit edebilir. Yüksek düzeyde yeni varyant tespiti bildiren iki ülke, İtalya ve Portekiz'dir (40, 41). Bu yöntemlerle S ve Z varyantlarının yanı sıra Mmalton, Mprocida, I, Siyama, Q0granite falls, Q0west, Q0bellingham, F, Plowell, Q0mattawa, Q0clayton, Mheerlen gibi varyantların da genotiplendirmesi yapılabilmektedir (37).

Yukarıda özetlendiği gibi, kapsamlı ve doğru bir AAT eksikliği teşhisi için çok sayıda adım ve parametre vardır ve sonuçlardaki yanlışlıklar, farklı teknolojiler Avrupa merkezleri arasında değişiklik göstereceği için birkaç aşamada doğru sonuçlara ulaşılabilir (42).

AAT EKSİKLİĞİNİN KLİNİK DURUMLARI

AAT eksikliğinin çeşitli klinik semptomlara ve hastalıklara neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir ve en belirgin patolojiler solunum sistemi ve karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir.

Solunum Sistemi Hastalıkları

AAT eksikliğinin yetişkinlerde en sık yol açtığı hastalık erken başlangıçlı panasiner amfizemdir. İlk kez 1963'te İsveçli bir ailede tanımlanmıştır (43,44). Serum AAT konsantrasyonunun normal ortalama değerinden %35'inden düşük yani $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ olması ağır amfizem gelişimi için risk faktörüdür.

AAT eksikliğindeki pulmoner amfizem sigara ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır, ancak hiç sigara içmeyenlerin bir kısmında bile ilerleyici akciğer hastalığı gelişebilir (2). AAT, akciğer dokusunun hasarlanmasını engeller. Özellikle sigara içenlerde 0.50 g/L'nin altındaki AAT konsantrasyonlarında amfizem gelişme riski yüksektir (45).

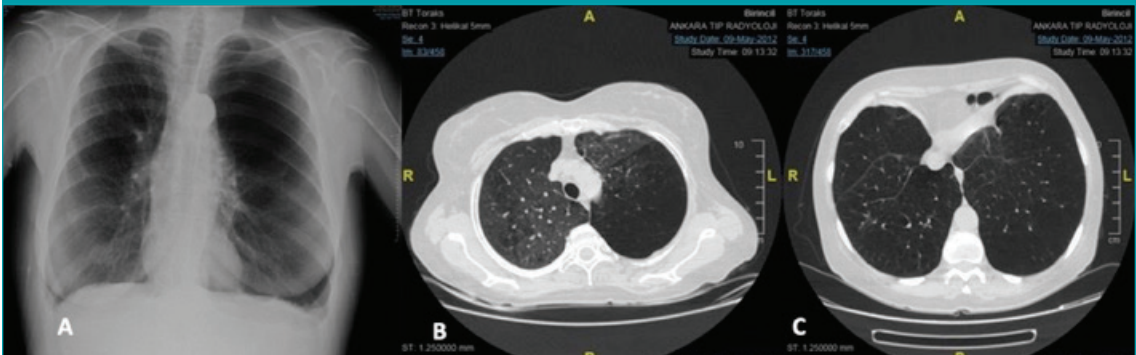
Öksürük, balgam çıkarma ve dispne gibi solunum semptomları klasik KOAH'tan farklı olarak 30-40 yaşlarında başlar ve hastalık özellikle sigara içenlerde ve mesleki maruziyeti olanlarda hızlı ilerleme gösterir. Sigara içen PiZZ alleli olan hastalarda yaşam süresi 48-52 yıl iken, sigara içmemiş olgularda 60-68 yıl olarak bulunmuştur (9). AAT eksikliğinin astıma yol açtığını gösteren veri yoktur, ancak genç yaşta ortaya çıkan semptomlar nedeniyle hatalı astım tanısı konulabilmektedir (46).

AAT eksikliğinde bronşektazi görülme oranı da farklı çalışmalarda %26-43 olarak bildirilmiştir (44).

AAT eksikliğinde genellikle akciğerlerin tabanlarından başlayıp apekse doğru yayılan panasiner amfizem geliştiği gösterilmiştir (Resim 1) (3). Amfizeme neden olan, akciğerde düzensiz elastaz aktivitesine yol açan AAT'nin işlev kaybıdır ve sonuç olarak antiproteaz dengesinde proteazlar lehine bozulma gelişir (3). AAT serum konsantrasyonu, akciğerleri nötrofil elastaz aktivitesi ile alveollerin proteolitik hasarına karşı korumada önemlidir. Çeşitli çalışmalardaki bulgular, sadece Null ve ZZ allellerinin değil, aynı zamanda heterozigot MZ, MS ve SZ allellerinin de akciğer hastalığı geliştirme riski olabileceğini düşündürmektedir (3).

Heterozigot genotiplerde amfizem gelişimine ilişkin çelişkili bulgular vardır. PiMS genotipinde amfizem riski bulunmazken, PiMZ genotipinde ise olguların %10'unda amfizem geliştiğine dair sonuçlar mevcuttur (6). Sigara içen olgularda solunum fonksiyon parametrelerindeki bozulma daha belirgindir. PiZZ en yüksek riskli grup olup sigara içenlerde KOAH riski artmıştır ve sağ kalım süreleri PiSZ olanlara göre daha kısadır.

Şekil 1. Ellibeş yaşında, kadın, alfa-1 antitripsin eksikliği (PiZZ homozigot) ile takipli hasta. A. Postero-anterior akciğer grafisi, bilateral yaygın saydamlık artışı. B,C. Bilgisayarlı toraks tomografisi, sol akciğer alt lobda belirgin olmak üzere her iki akciğerde yaygın hava hapsi alanları, her iki akciğerde tüm zonlarda yaygın amfizem (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr. Sevgi Saryal'ın arşivinden alınmıştır).



PiMmalton, PiMduatre gibi nadir görülen genotiplerde de amfizem gelişimi olmaktadır (6).

AAT eksikliği olan çocuk ve ergenlerin akciğer fonksiyonlarında önemli bozukluklar saptanmamıştır (47). Otuz-otuzbeş yaşından sonra FEV₁'de hızlı bir düşüş görülmekle birlikte FVC genellikle korunmuştur veya orta derecede azalmıştır. Sigara içen AAT eksikliği olan olgularda FEV₁'deki azalma hızı sigara içen klasik KOAH olgularından çok daha yüksektir. Akciğer volümlerinde rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesi artmıştır. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi azalır ve alveoler-arteriyel oksijen gradienti genişler. Sigara içmeyenlerde semptomlar genellikle 50 yaş civarında görülürken, sigara içenler 30-40 yaşlarında semptomatik hale gelir. Yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğer dansitesinin değerlendirilmesi en spesifik ve sensitif göstergedir, tomografide saptanan patoloji solunum fonksiyon parametreleri ile korelasyon göstermektedir. Hastaların rutin takiplerinde tomografinin rolünün belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (8).

Toksik maddelerin KOAH patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir. Örneğin, nötrofiller için kemotaktik olduğu bilinen Z-AAT birikintileri, akciğerin hücre dışı matrisinde nötrofillerin yanında bulunmuştur. AAT eksikliği ile ilişkili KOAH'nın diğer etiyojilerin neden olduğu KOAH'tan çok daha yüksek derecede nötrofil infiltrasyonuna ve artmış inflamatuvar yanıtı sahip olduğuna dair veriler mevcuttur (3). Anti-proteaz eksikliği ve sigara dumanı kombinasyonu, akciğer fonksiyonu üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir. AAT eksikliği olan bireylerin akciğerlerinde AAT seviyeleri büyük ölçüde azalmıştır. Ayrıca, akciğerleri korumak için mevcut olan AAT'nin nötrofil elastazı inhibe edici etkisi normal M-AAT'yi inhibe etmek için yaklaşık beş kat daha azdır (3). Z-AAT'nin inhibitör aktivitesi, lökositlerde serbest radikaller aracılığıyla P1-metiyonin kalıntısının oksidasyonu veya sigara dumanı ile direkt oksidasyon yoluyla AAT'nin inaktivasyona duyarlı olması nedeniyle daha da azalabilir (48).

Akciğerde Z-AAT polimerlerinin oluşumunu tetikleyen mekanizmalar bilinmemektedir. Z mutasyonunun, AAT eksikliği olan bireylerin akciğerlerinde inflamatuvar yanıtın polimerizasyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir. Sigara dumanı hafif asidiktir ve AAT'nin polimerizasyonunun düşük pH'da hızlandığı gösterilmiştir (3). Bu nedenle sigara dumanı, in vivo olarak Z-AAT'nin inaktivasyonunu artırmak için çeşitli şekillerde hareket edebilir.

Solunum Sistemi Dışı Hastalıklar

Karaciğer hastalıkları: AAT eksikliği çocuklarda karaciğer hastalığının en yaygın genetik nedenidir. Çözünmeyen mutant antitripsin Z allel proteinleri, hepatositlerin endoplazmik retikulumunda tutulur ve inflamasyon, fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom riskinin artmasına neden olur. Otofaji, endoplazmik retikulumda AAT-Z birikimi ile spesifik olarak aktive edilir ve bu mutant proteinin atılmasında önemli bir rol oynar (49). AAT eksikliği ile ilişkili karaciğer hastalığı için onaylanmış tek tedavi, küratif olan karaciğer transplantasyonudur. Karbamazepin gibi otofajiyi güçlendirici ilaçlar kullanılarak karaciğer transplantasyonuna potansiyel bir alternatif olarak kabul edilmiştir. AAT eksikliğinin sık görüldüğü ülkelerde PiZZ olgularında neonatal kolestaz ve sarılık ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde insidans kadınlardan daha yüksektir. PiZ ve Mmalton gibi genotiplerde daha siktir. PiMZ heterozigotlarda ise alkol kullanımı, hepatit B veya C varlığı durumunda siroz gelişme riski yüksektir (50,51).

Pannikülit: Ağrılı subkutan nodüller ve deri altı yağ dokusunda atrofi ile karakterizedir. İlerlemiş olgularda deride ülserasyonlar ve seröz sıvı sızıntısı olabilir. İlk olarak Warter ve arkadaşları tarafından 1972'de tanımlanmıştır (3). Pannikülit nadir görülen bir hastalıktır ve sıklığı AAT eksikliği olan bireylerde 1/1000'dir. Pannikülitli hastalar replasman tedavisi ile orantılı olmayan bir klinik yanıt gösterirler. Bu nedenle daha yüksek dozlarda intravenöz replasman tedavisi (90 mg/kg'a kadar), refrakter AAT eksikliği ile ilişkili pannikülitte faydalıdır. Ayrıca, 50-100 mg/gün dozunda dapson tedavisi ile nökslerin kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir. Dapsonun reaktif oksijen radikalleri ve TNF-alfa düzeylerinin, nötrofil adhezyonunun ve IL-8 aracılı nötrofil kemotaksisi üzerine baskılayıcı etki yaptığı düşünülmektedir (8,51).

ANCA-ilişkili vaskülit: ANCA ilişkili vaskülit ciddi bir otoimmün hastalık olup prognozu kötüdür. O'Donoghue ve arkadaşları 1993'te ilk olarak anti-proteaz 3 antikör pozitif vaskülit ve AAT eksikliğinin olası ilişkisini bildirmişlerdir (52). O zamandan itibaren birçok rapor PiZ heterozigot olguda, PiZ olmayan heterozigota göre artmış mortalite oranları olduğu gösterilmiştir. AAT eksikliği vaskülitine bağlı patogeneze mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Olası mekanizma, Proteinaz-3'e (PR-3) karşı immün yanıtın artması ve sonuçta anti-PR3 antikörleri gelişmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

AAT EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Genel Yaklaşım

AAT eksikliği olan kişilerde en önemli tedavi prensibi akciğer hastalığı gelişmesinin önlenmesidir. Bu amaçla sigaranın bırakılması, çevresel ve mesleki maruziyetlerin değerlendirilmesi ve maruziyet mevcutsa ortamdan uzaklaştırılmasının sağlanması önemlidir (53).

İnhaler bronkodilatör tedavilerin (uzun ve kısa etkili β_2 -agonistler ve antikolinerjikler) ve inhaler kortikosteroidlerin kullanımı klasik KOAH hastaları için önerildiği şekilde AAT eksikliği olan bireylerde dispne şiddeti, atak sıklığı ve FEV₁'e göre değerlendirilerek uygulanabilir. Pulmoner rehabilitasyonun olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Tüm AAT eksikliğine bağlı akciğer hastalığı olan kişilerin pnömokok ve influenza aşılarının yapılması önerilmektedir (53).

Alfa-1 Antitripsin Replasman Tedavisi

Donör plazmasından elde edilen saflaştırılmış AAT'nin intravenöz infüzyonu bugüne kadar mevcut olan tek spesifik tedavi olmuştur. Bu tedavi ile amfizem gelişimini önlemek veya yavaşlatmak amacıyla proteazların yıkıcı etkisini inhibe etmek için AAT'yi normal serum seviyelerine geri getirmek amaçlanmaktadır. Bu replasman tedavisinin biyokimyasal ve klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. IgA eksikliği olan kişilerde anafaksiye neden olabileceğinden bu kişilerde kullanılması kontrendikedir (54,55). Rutin uygulama haftada bir kez 60 mg/kg 15-30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde olmaktadır. AAT replasman tedavisi sigara içmemiş veya sigarayı bırakmış homozigot AAT eksikliği olan 18 yaş üzeri hastalarda önerilmektedir (2). Amfizemi olmayan olgularda replasman tedavisi önerilmemektedir ve replasmandan en iyi faydanın sağlanabilmesi için uygun olguların FEV1 değeri %35-65 aralığında olan bireyler olduğu belirtilmiştir (2).

Yaklaşık 30 yıl önce, AAT eksikliği için replasman tedavisinin ilk uygulandığı dönemlerde AAT eksikliği ile ilişkili akciğer hasarını değerlendirmek için mevcut ölçümler net değildi. Ayrıca, AAT eksikliği olduğu tanımlanmış bireylerin sayısı güçlü bir klinik deney yapmak için oldukça azdı. Bu faktörleri hesaba katarak, bazı ülkeler biyokimyasal etkinliğine dayalı olarak replasman tedavisinin kullanımına onay vermişlerdir (56).

AAT replasmanı ile ilgili ilk çalışmalar biyokimyasal etkinlik konusunda yapılmıştır. 1987 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarıyla Amerikan Gıda ve İlaç

kurumu (FDA) tarafından AAT replasman tedavisine onay verilmiştir. Bu çalışmada, 21 hastaya haftada bir 60 mg/kg AAT altı ay süre ile verilmiş. Tedavi öncesi 30 mg/dL olan AAT düzeyinin replasman sonrasında 126 mg/dL'ye yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca, alveol epitelindeki sıvı tabakada da AAT düzeyi ve antinötrofil elastaz kapasitesinde artış olduğu saptanmıştır (8,57).

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda hastalığın doğal seyrindeki değişiklik klinik olarak gösterilmiştir (58-60). Stockley ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada 60 hastaya AAT, 59 hastaya plasebo verilmiş, başlangıç ve tedavi sonrası toraks bilgisayarlı tomografi ile akciğer dansitometrilere değerlendirilmiştir. Yaklaşık 2.5 yıllık takip sonucunda dansitometrik olarak akciğer volümlerindeki azalma AAT replasmanı yapılan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (58). AAT eksikliğine bağlı amfizemi olan hastalarda, intravenöz AAT replasman tedavisinin akciğer dansitometrisindeki düşüşü önemli ölçüde azalttığını ve bu sayede gelecekteki mortalite riskini azaltabileceği doğrulanmıştır.

Replasman tedavisi ile ilgili yapılan ilk randomize kontrollü çalışmalardan biri olan, 1999'da Dirksen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, replasman tedavisinin veya intravenöz plasebonun aylık intravenöz infüzyonlarının uygulandığı ATT eksikliği olan toplam 56 hasta incelenmiştir. Her vaka en az üç yıl takip edilmiş, spirometri ve amfizem miktarını ölçmek için bilgisayarlı toraks tomografisinin dansitometrisini kullanmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda replasman tedavisi almak üzere randomize edilen bireylerde, plasebo kullananlara göre daha az akciğer hasarı geliştiği saptanmıştır (61). 2009 yılında Dirksen ve arkadaşları ikinci bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını paylaşmışlardır. Bu çalışmada ise haftalık uygulanan replasman tedavisi veya plasebo almak üzere randomize edilen 77 denek 2-2.5 yıl takip edilmiştir. Toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğer dansitometresi kullanılarak denekler değerlendirilmiş ve yine replasman tedavisi alan grupta daha az akciğer hasarı geliştiği tespit edilmiştir (62). Son olarak, 2015 yılında, Chapman ve arkadaşları, önceki tomografi dansitometri çalışmalarına dayanan bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yayınlanmıştır. Her hafta 60 mg/kg intravenöz olarak uygulanan replasman tedavisi, 13 ülkeden 180 denekte plasebo ile karşılaştırılmıştır (59). Yirmidört ay boyunca takip edilmiş ve total akciğer kapasiteleri (TLC) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ölçümleri ile tomografik dansitometrilere tedavi öncesi ve

takipte değerlendirilmiştir. TLC ve FRC'deki değişimin toraks tomografisindeki akciğer dansitometrisine oranı birbirinden farklı saptanmamış fakat tek başına TLC'de yıllık kayıp AAT replasmanı alan grupta önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Bu çalışma, TLC ile toraks bilgisayarlı tomografi dansitometrisi karşılaştırıldığında, tedavi edilen grupta akciğer yoğunluğu düşüş oranının iki yıl içinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını ortaya koymuştur. FEV₁'de, semptomlarda veya alevlenmelerde faydası gösterilememiştir. Buna ek olarak, randomize çalışmanın iki yıllık süresinden sonra, ABD dışındaki tüm çalışma deneklerine, tomografi dansitometrisi ile izlenerek ek iki yıl boyunca replasman tedavisi alma fırsatı sunulmuş ve dört yıl boyunca tedavi görülenlerde etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir. İlk iki yıl boyunca plasebo kullanan, daha sonra ikinci iki yıl boyunca replasman tedavisine geçenler, ilk tedavi edilen gruba benzer şekilde akciğer yoğunluğundaki düşüş oranında bir azalma göstermiştir (59).

Campos ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada standart dozda (60 mg/kg/hafta) AAT replasman tedavisi verilen hastalarda inflamasyon, proteaz ve elastin aktivitelerinde bozulmanın devam ettiği gösterilmiştir (63). Hastalara çift doz yani haftada 120 mg/kg olacak şekilde intravenöz AAT replasmanı verildiğinde AAT düzeylerinin normalleşmesini ve biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Klinik olarak stabil olan AAT eksikliği olan hastalara dört haftalık standart 60 mg/kg/hafta AAT replasman tedavisinden sonra, dört haftalık çift doz 120 mg/kg/hafta AAT replasman tedavisi verilmiş ve tekrar standart tedavi ile devam edilip dört hafta sonra değerlendirilmiştir. Her fazın sonunda bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) ve plazma örnekleri incelenmiş ve çift doz AAT replasman tedavisinin standart doz tedaviye kıyasla serum AAT seviyelerini normale yükselttiği saptanmıştır. Ayrıca, BAL'daki serin proteaz aktivitesi (elastaz ve katepsin G) ve elastin parçalanmasının azaldığı gösterilmiştir. Halihazırda önerilenden daha yüksek AAT dozunun, gelişmiş klinik faydalara yol açıp açmayacağını daha iyi anlamak için daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varmışlardır (63).

AAT eksikliği olan hastaların tedavi deneyimini iyileştirmek için AAT tedavisinin uygulanmasına odaklanmak gerekmektedir. AAT tedavisi, hastaların özgürlüğünü büyük ölçüde azaltabilen kliniğe sık ziyaretler de dahil olmak üzere intravenöz uygulama yüküyle ilişkilidir. İntravenöz uygulamasıyla ilişkili yük ile mücadele etmek için iki strateji geliştirilmiştir, bunlar alternatif doz rejimleri ve kendi kendine

uygulamadır (42). AAT replasman tedavisinin dozlama aralığının iki haftada bir 120 mg/kg olacak şekilde daha yüksek dozlarda uygulanması hastalar ve klinisyenler için daha rahat uygulanabilir bir yöntem olarak vurgulanmıştır. Farmakokinetik çalışmalar, bazal seviyelerin iki haftada bir haftalık dozlamadan biraz daha düşük olduğunu göstermiş olsa da, iki haftada bir doz, doz aralığı boyunca AAT plazma konsantrasyonlarını 11 µmol'un üzerinde tutmak için genel olarak yeterlidir (64-66).

Ayrıca, Avrupa'da AAT eksikliği ile ilgili yakın tarihli bir araştırmada uzmanlar, ankete katılanların çoğunun, özellikle tedavinin tatilleri kapsamı ve çalışan hastalar için iki haftada bir dozlama gibi alternatif dozlama stratejilerinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır (39,42). Ek olarak, İspanya, Fransa ve Çek Cumhuriyeti gibi bazı Avrupa ülkelerinde, uzatılmış doz aralıkları halihazırda tavsiye edilmiş ve kullanılmaktadır (39,67,68).

AAT replasman tedavisi ile ilgili güvenlik verilerinin çoğu standart 60 mg/kg doza dayandığından, 120 mg/kg dozların güvenlik profili büyük ölçüde araştırılmamıştır (42). AAT tedavisinin klinik etkinliğini gösteren ilk çalışmalardan olan RAPID klinik araştırma programının yakın tarihli bir post hoc analizinde bu konu ele alınmaya çalışılmıştır (59,60).

RAPID klinik araştırma programında, bir hasta alt grubu, örneğin tatiller sırasında kliniğe gidemedikleri dönemleri kapsayacak şekilde tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak iki haftada bir infüzyon almıştır (69). RAPID klinik çalışma programı sırasında ve haftalık 60 mg/kg ve 120 mg/kg AAT ile iki haftada bir doz uygulanması sonrasında tedaviler arasında benzer etki ve yan etkiler saptanmıştır. Bu nedenle, uygun farmakokinetik ve güvenlik profilleri göz önüne alındığında iki haftada bir dozlama ve AAT eksikliği ile ilgilenen uzmanların alternatif dozlama stratejilerini kullanma istekliliği, gerektiğinde uzatılmış aralıklı dozlamının uygulanması için giderek daha güçlü bir gerekçe sunmaktadır (42). Bununla birlikte, haftada iki kez 120 mg/kg dozunda yapılan uygulama ile ilgili spesifik etkinlik verisi olmadığından ve haftalık ve iki haftalık dozlar arasındaki farklı bazal seviyelerin etkisine dair hiçbir veri olmadığından, standart doz tercih edilen tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (42). Yine de, hastaların haftada iki kez doz almaları, tatiller veya hastanın kliniğe haftalık olarak gelemediği diğer durumlar nedeniyle dozları atlamaktansa kesinlikle tercih edilebilir (42).

İntravenöz tedavinin kendi kendine uygulanması, kalıtsal anjiyoödem gibi diğer tedavi alanlarında kullanılmıştır ve işten ayrılma süresinin kısaltılması ve sağlık kuruluşu ziyaretlerinin ve hastaneye yatış dönemlerinin azaltılması açısından faydalı olduğu gösterilmiştir (42). Bu nedenle, AAT eksikliği olan hastaların bir kısmında kendi kendine AAT replasman tedavisinin uygulanması, haftalık infüzyonların rahatlığını geliştirme potansiyeline sahiptir. Kendi kendine uygulamanın AAT eksikliğinde uygulanabilir olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, kendi kendine uygulama kullanımının sıklığı ve hastaların bu terapötik stratejiden memnuniyetine ilişkin veri eksikliği mevcuttur (66). Bu nedenle, Alpha-1 Hastalık Yönetimi ve Önleme (ADMAP) programı aracılığıyla özelleştirilmiş hasta bakımı sağlayan ABD merkezli, kar amacı gütmeyen bir organizasyon olan AlphaNet, kendi kendine uygulamadan yararlanma ve hastaların memnuniyetini değerlendirmeye çalışmıştır (42,70). Ankete katılan 555 hastadan 44'ü (%7.9) AAT tedavisini aktif olarak kendi kendine uyguladığını ve kendi kendine infüzyon yapan tüm hastaların ya "çok memnun" (%95.4) veya "memnun" (%4.6) olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, kendi kendine uygulama ile ilgili çok az yan etki rapor edilmiştir. Hastaların kendi kendine uygulamayı seçmemelerinin en sık belirtilen nedeni, mevcut rejimlerinden memnun olmalarıdır, bu da kendi kendine uygulamanın tüm hastalar için uygun olmadığını vurgulamaktadır. Genel olarak, kendi kendine uygulama, AAT eksikliği olan belirli hastalar için çok değerli olabilir, örneğin, çalışanlar veya kliniğe seyahat etmekte güçlük çekenler ve şu anda ABD'deki hastaların bir kısmına başarıyla uygulanmaktadır (42). Yakın zamanda yapılan bir uzman araştırması, doktorların dikkatlice seçilmiş hastalarda kendi kendine uygulamayı kullanmayı genellikle desteklediğini ortaya koymuştur (39). Bu nedenle, Avrupa'da kendi kendine uygulamanın yaygınlaşması için gelecek yıllarda potansiyel vardır.

İntravenöz enjeksiyonlara alternatif bir yol, intravenöz uygulamaya erişim gerektirmeme gibi büyük bir avantaja sahip olan, aynı zamanda inhale AAT tedavisi olarak da bilinen aerosol tedavisidir. Kısa süreli AAT intravenöz uygulandığında büyük bir sorun olmamakla birlikte, uzun yıllar haftalık uygulama ile tekrarlanan intravenöz uygulamalarda tromboz ve enfeksiyon riski yüksektir (71). Usmani ve arkadaşlarının inhale AAT tedavisi ile ilgili yaptığı çalışmada inhalasyon yoluyla verilen AAT'nin daha yüksek düzeylerde hedef bölgeye ulaşması ve kolay uygulanabilir olması önemli avantajlar olarak belirtilmiştir

(49). İnhalasyon tedavisi invaziv bir işlem olmadığı için hastalar sağlık kuruluşuna başvurmayı gerektirmeden tedavilerini kendileri de uygulayabilirler. İnhalasyon yoluyla uygulamada bazı soru işaretleri vardır. En önemlisi yeterli miktarda ilacın, küçük hava yollarına kadar ulaşıp amfizemli akciğer parankimine yani hastalığın patofizyolojik bölgesine ulaşamadığıdır. Yapılan farmakolojik çalışmalarda, inahalasyon yoluyla uygulamada küçük hava yollarının epitel sıvısında yeterli AAT konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmiştir. Plasebo kontrollü bir klinik araştırmanın sonucunda nebülize formda uygulanan AAT tedavisinin güvenli olduğu geniş bir hasta kohortunda gösterilmiştir (71).

Gen terapisi, bir hücre içindeki kusurlu veya işlevsel olmayan genlerin, tedavi edilen hücrenin normal çalışacağı şekilde transfeksiyon yoluyla değiştirilmesini içerir. AAT eksikliği gibi genetik bozukluklar için en potansiyel ve doğrudan tedavi yöntemidir. Gen tedavisi, transfeksiyon için retroviral, adenoviral, adenovirüs ilişkili ve lipozomal içeren en uygun vektör sistemi kullanılarak gerçekleştirilebilir. Buna ek olarak, rekombinant adeno-ilişkili viral vektörler AAT'nin terapötik seviyelerine ulaşabildikleri için en başarılı iletim sistemine sahiptirler.

Bu yöntemlerden biri M-AAT geninin bir vektör vasıtasıyla hastalara transfer edilmesidir. Bu konuyla ilgili en iyi uygulama yolunu keşfetmek için farklı klinik araştırmalar yapılmaktadır. Mueller ve arkadaşları, kas temelli AAT gen replasmanının telorojenik olduğunu ve serum anti-elastaz aktivitesini artıran yararlı etkiler ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir (72).

Gen transfeksiyon yöntemi içeren diğer umut verici yaklaşımlar, SERPINA1'deki nokta mutasyonlarını düzeltmek için bir transpozonun kullanılmasıdır. Yusa ve arkadaşları, AAT eksikliğinden sorumlu gende bir nokta mutasyonunun (Glu342Lys) düzeltilmesinin, in vitro ve in vivo olarak sonradan türetilen insan kaynaklı pluripotent kök hücreleri ile karaciğer hücrelerinde AAT yapı ve işlevini yenilediğini göstermişlerdir. Bu, insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerin genetik düzeltme ile kombinasyonunun faydalı olduğunun ilk kanıtı olarak öne sürülmüştür (71).

Ağır AAT eksikliği olan hastalarda pulmoner hastalığı tedavi etmek için tek onaylı tedavi halen replasman tedavisidir (56). Gen terapisi veya indüklenmiş pluripotent kök hücreler ve hepatositler içinde AAT polimerizasyonunu önlemek için replasman olmayan stratejiler dahil olmak üzere yeni tedavi seçenekleri hala araştırılmaktadır (7,73).

Heterozigot AAT Eksikliğinde Replasman Tedavisi

AAT replasman tedavisinin, PiMZ veya normal bir M alleli içeren diğer heterozigot genotipleri olanlarda sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (74). Heterozigot bireylerin birincil tedavisi sigaranın bırakılması ve KOAH gelişen olgularda uygun bronkodilatör tedavinin verilmesidir.

Wencker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum AAT düzeyi ≤ 11 μmol olan, %89'u PiZZ ve %7'si PiSZ olan 443 hastaya haftada 60 mg/kg olacak şekilde AAT replasman tedavisi verilmiş ve sonuç olarak replasman tedavisinin tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında solunum fonksiyonlarındaki yıllık düşüşü azalttığı tespit edilmiştir (75). Ağır AAT eksikliği ile birlikte amfizem gelişimi olan bireylerde AAT replasman tedavisi faydalı olabilir, fakat pahalı olan bu tedavinin profilakside ya da tüm heterozigot AAT eksikliği olan bireylerde kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır (55).

AAT replasman tedavisinin Z heterozigotlarda (örneğin; PiMZ ve PiSZ) uygulanabilirliği konusunda hekimler net verilere sahip değildir. KOAH'ı olan PiMZ heterozigot bireylerde AAT replasman tedavi önerilmemektedir (1). PiMZ olan bireylerin çok az bir kısmında ağır AAT eksikliği görülmekle birlikte PiSZ heterozigot bireylerin yaklaşık %10'unda serum AAT seviyesi koruyucu düzeyin altındadır (76). Bu konuda yeterli çalışma olmamasına rağmen özellikle PiSZ heterozigot bireylerde KOAH gelişme ihtimali daha yüksek olduğundan takiplerde solunum fonksiyonların bozulma ya da amfizem gelişimi durumunda AAT replasman tedavisi açısından değerlendirilmelidir (1).

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

AAT eksikliğine bağlı gelişen akciğer hasarına yaklaşımda cerrahi tedavi seçeneklerini düşünmeden önce operasyondan en iyi faydayı sağlamak için hastayı optimize etmek başarılı bir sonuç almak için önemlidir. İlk etapta sigarayı bırakmak, yeterli bronkodilatasyonu sağlamak, alevlenmelerin kontrolünün sağlanması, pulmoner rehabilitasyon ve fizyoterapi gibi genel önlem ve tedavi yaklaşımlarının uygulanması önerilmektedir. AAT bir akut faz proteini olduğundan invaziv cerrahi işlemlerle ilişkili olarak aşırı inflamatuvar yanıtlar oluşabilir (77). Amfizemli hastalarda küçük havayollarının obstrüksiyonu ve artan anatomik ölü boşluk gibi nedenlerle intraoperatif olarak anestezi açısından özel yaklaşımlara gerek duyulabilir (53,78).

Şiddetli amfizemli hastalar, kısmen amfizematöz hiperinflasyon nedeniyle nefes darlığı çekerler. Seçilmiş KOAH hastalarında bu alanların hedeflenen rezeksiyonunun yaşam kalitesi ve mortalitede önemli iyileşmeler sağlayabileceği iyi bilinmektedir. ATS/ERS bildirisi, bilateral akciğer hacim küçültme cerrahisinin (LVRS) sadece kısa dönemli fayda sağladığı ve daha fazla veri elde edilene kadar AAT eksikliği ile ilişkili amfizem için önerilmediği sonucuna varmıştır (5). Stoller ve arkadaşlarının yaptığı bilateral LVRS yapılmış AAT eksikliği olan 10 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ulusal amfizem tedavi deneme çalışmasının sonuçları bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre normal KOAH ile karşılaştırıldığında, replasman tedavisine göre daha yüksek mortalite oranı olduğu ve yararlı etkinin süresinin ve boyutunun daha az olduğu saptanmıştır (79). AAT eksikliğinde özellikle tek taraflı uygulanan LVRS ile ilgili olarak Dauriat ve arkadaşları, AAT eksikliği olan 17 hasta ile AAT eksikliği olmayan KOAH'lı 35 hastayı karşılaştırmışlardır. Üç-altı ayda FEV₁, dispne skoru ve arteriyel oksijen saturasyonu açısından her iki grupta da anlamlı düzelme saptanmıştır. AAT eksikliği olan grupta yürüme mesafesinde azalma mevcut olup, 12. ayda ölçülen FEV₁ ve dispne skorunun korunduğu görülmüştür (80). Bu çalışmalar yaklaşık 10 yıl önce yapılmıştır, hasta seçiminde ve operasyon kararında endobronşiyal valf ve coillerin ortaya çıkmasıyla değişiklikler olmuştur. Hasta seçimi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekmektedir. Değerlendirilen hastaların ilerlemiş hastalığı olan ve dolayısıyla daha yüksek risk altında olduğu kabul edilmektedir, bu nedenle fayda/zarar analizi multidisipliner ekip değerlendirmesinin merkezinde yer almaktadır. Endobronşiyal valfler ve koiller volüm azaltıcı cerrahi işlemlerde en çok kullanılan işlemlerdir (2). Koiller amfizemli hastalarda değerlendirilmiş ve altı dakikalık yürüme mesafesinde, FEV₁ ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler gösterilmiştir. AAT eksikliği ile ilişkili amfizemli bazı hastalar koiller ile tedavi edilmiştir, ancak bu spesifik hasta alt grubu için hiçbir sonuç sağlanmamıştır. Çalışmalar, morbiditenin arttığını ve bu nedenle kişiselleştirilmiş fayda/zarar analizinin yapılmasının kritik olduğunu göstermiştir (81,82).

Endobronşiyal valfler hedef lobu besleyen hava yollarına bronkoskopik olarak yerleştirilmiş tek yönlü valflerdir. İşlemin başarısı hedef ve hedef olmayan lob arasında kollateral ventilasyon olmaması ile orantılıdır. Klooster ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada 34'ü endobronşiyal valf uygulanan 34'ü kontrol grubu olan 68 hasta incelenmiş.

Altı dakika yürüme testinde yürüme mesafesinde, FEV₁'de ve altı aylık yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir (83). Bu çalışmada, endobronşiyal valf uygulanmış olan hasta grubunda AAT eksikliği olan hastalar da yer almaktadır fakat hasta sayısı az olduğu için anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. AAT eksikliği olan bireylerde LVRS'nin ayrıntılı değerlendirilebilmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Koiller ise kollateral ventilasyondan bağımsız olarak homojen amfizemli hastalarda kullanılabilir, fakat AAT eksikliği olanlarda kullanımı ile ilgili spesifik veri yoktur. Endobronşiyal valf tedavisinin umut verici sonuçları, multidisipliner yaklaşımla uygun AAT eksikliği olan hastaları bu tedavilerden hariç tutmadığı anlamına gelmekle birlikte bu konuda daha fazla araştırma gereklidir (2).

Akciğer Transplantasyonu

Şiddetli AAT eksikliği ile ilişkili amfizem, 1995 ile 2014 yılları arasında gerçekleştirilen tüm akciğer transplantasyonlarının %5.4'ünü oluşturmuyordu (2). 2003'te yayımlanan ATS/ERS bildirisinden bu yana, farklı ülkelerdeki yerleşik birçok nakil merkezindeki sonuçları bildiren çeşitli yayınlar olmuştur, ancak tüm çalışmalar retrospektif olarak dizayn edilmiştir. de Perrot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH olguları ile AAT eksikliğine bağlı amfizem olguları transplantasyon sonrası değerlendirilmiş ve AAT eksikliği nedeniyle transplantasyon yapılan grupta erken ve yüksek mortalite riski ve daha düşük 10 yıllık sağkalım oranı olduğu bildirilmiştir (84). AAT eksikliği nedeniyle transplantasyon yapılan olguların daha yüksek erken mortalite riskine sahip olduğu tam olarak netleştirilememiştir. Örneğin Burton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAT eksikliği olmayan KOAH olguları ile AAT eksikliği olanlar karşılaştırıldığında erken veya geç mortalitede hiçbir farklılık bildirilmemiştir (85). Akciğer transplantasyonu yapılmamış ve yapılmış AAT eksikliği olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada FEV₁, yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü açısından transplantasyonun sağkalımı beş yıldan 11 yıla önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (86). En sık ölüm nedeni nakil hastaları arasında akciğer enfeksiyonu ve kontroller arasında solunum yetmezliği olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmanın aksine Stone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transplantasyon yapılan ve yapılmayan AAT eksikliği olan hastalarda, difüzyon kapasitesi ve transplantasyon öncesine göre yaşam kalitesinde transplantasyon yapılan grupta daha anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır (87). Bu tartışmalı sonuçlar, akciğer transplantasyonunun sağkalım yararının de-

ğerlendirilmesinin karmaşık olduğunu ve nakil olan ve olmayan eşleştirilmiş hastaları karşılaştıran çalışmaların tarafı olduğunu vurgulamaktadır (2,88).

Gulack ve arkadaşları, sağkalım analizi için 3166 AAT eksikliği olmayan KOAH tanılı hasta ile 715 AAT eksikliği olan hastayı incelemişlerdir. Bilateral akciğer nakli yapılan hastaların bir yıla kadar olan sağkalımları gruplar arasında farklı saptanmamıştır (89).

Akciğer transplantasyonu adaylarının değerlendirilmesinde komorbiditelerin değerlendirilmesi de çok önemlidir ve AAT eksikliğinde hepatik değerlendirme özellikle kritiktir. Bazı merkezler adalara sistematik karaciğer biyopsisi uygular, ancak karaciğer hastalığının saptanması bu hastalarda akciğer transplantasyonunu engellemez (2).

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar için planlanmalıdır. AAT eksikliğini düzeltmede ek avantaja sahiptir, çünkü normal (PiMM) bir donör karaciğeri AAT üretir ve salgılar, bu da bazı hastalarda akciğer fonksiyonundaki düşüş hızını yavaşlatır. Normal değerlerin değerlendirilmesi için AAT seviyesi karaciğer naklinden sonra ölçülmelidir.

ASEMPTOMATİK HASTA YÖNETİMİ

Bilinen AAT eksikliği olan hastalarda akciğer ve karaciğer hastalığının başlangıcı veya progresyonu için optimal takip sıklığı ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Solunum semptomları olmayan ve bazal spirometride FEV₁ ≥ %80 olan hastalar semptomatik olduklarında ya da asemptomatiklerse de 6-12 aylık aralıklarla spirometri ile takip edilmelidirler (2,90). Postbronkodilatör FEV₁'de düşüş olması replasman tedavisi başlamak için bir göstergedir. PiZ, PiS veya PiM için homozigot olan hastalarda karaciğer hastalığının nasıl izleneceğine yönelik belirli kılavuzlar yoktur, fakat yıllık olarak karaciğer fonksiyon testlerinin takibi, abdominal ultrasonografi ile karaciğer parankiminin değerlendirilmesi önerilmektedir (2,91).

SONUÇ

Genetik varyantları yorumlamanın karmaşıklığı, önemi, hasta ve aile taramasının rolünün yanı sıra hastalık yönetimi, yalnızca hastaları düzenli olarak görerek kazanılan uzmanlığı gerektirir. Replasman tedavisinin ve transplantasyonun rolü ve teşviki, dikkatli ve multidisipliner yaklaşımlar gerektirir. Gen susturma stratejileri, küçük molekülü ilaçlar ve diğer anti-inflamatuvar ve anti-proteaz tedavileri gibi yeni

Tablo 3. AAT eksikliğine bağlı akciğer hastalığının daha fazla araştırma gerektiren yönleri.

- AAT eksikliğinde amfizem ilerlemesinin biyobelirteçleri
- Replasman tedavisine yanıtın biyobelirteçleri
- Akciğer yoğunluğundaki düşüş hızı ile klinik bulgular arasındaki farklılığın araştırılması
- Hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmiş terapötik rejim seçimi ile kişiselleştirilmiş replasman tedavisi
- Genetik ve rejeneratif tedavilerin geliştirilmesi
- Nötrofil proteazların biyokimyasal inhibitörleri gibi diğer tedavi türleri
- AAT eksikliği ile ilişkili amfizemli hastalar için hasta tarafından bildirilen spesifik sonuçların geliştirilmesi
- AAT eksikliği olan hastalarda akciğer transplantasyonundan sonra replasman tedavisinin etkinliği

2 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

tedavilerin geliştirilmesi, klinik araştırma yürütmenin bazı doğal zorluklarının üstesinden gelmek için klinik deneylerin tasarımına ve uygulanmasını gerektirir. Hastalar için dernekler kurulması ve klinisyenler ve diğer sağlık çalışanları ile yakın iş birliği, yeni bilgilerin edinilmesinde ve yeni klinik araştırmaların tasarlanması ve sunulmasında önemli bir rol oynamıştır ve oynamaya devam edecektir.

Şiddetli AAT eksikliği olan kişilere, pulmoner amfizem kanıtı olduğunda replasman tedavisi sağlanır. AAT eksikliği olan herkesin tedavisi önerilmez çünkü şiddetli AAT eksikliği olan pek çok birey hiçbir zaman klinik olarak anlamlı akciğer hastalığı geçirmez. Replasman tedavisi akciğer dokusunun hasarını yavaşlatıyor gibi görünmektedir, ancak halihazırda meydana gelen hasarı tersine çevirmemektedir. AAT eksikliğinde akciğer hasarının daha erken tespiti, ek akciğer dokusunu korumak için replasman tedavisine izin verebilir. Erken tanı hem AAT eksikliği olan bireylerin daha iyi tanımlanmasını hem de akciğer hasarı için daha hassas ölçümlerin geliştirilmesini gerektirir.

Güncel öneriler, yaş veya etnik kökene bakılmaksızın KOAH'lı bireyler, açıklanamayan kronik karaciğer hastalığı, nekrotizan pannikülit, vaskülit veya açıklanamayan bronşektazi varlığında ve ebeveynler, kardeşler dahil olmak üzere AAT için anormal bir gen ile tanımlanan aile bireylerinin varlığında AAT seviyelerinin test edilmesini önermektedir. Özellikle ATT için anormal gen varlığı tanımlanan durumlarda, AAT eksikliğinden kaynaklanan hastalık riskini tam olarak tanımlamadığından, tek başına AAT seviyesinin ölçülmesi önerilmemektedir, ancak bazı kılavuzlar hem AAT plazma seviyelerini hem de genotipi en azından başlangıç testi olarak S ve Z allelleri için tespit edilmesini önermektedir (90,92,93).

Son yıllarda AAT eksikliği ve tedavisinin anlaşılmasında büyük ilerlemeler olsa da, AAT eksikliği teşhis

edilmeyen ve yeterince tedavi edilmeyen bir durum olmaya devam etmektedir ve gelecekteki çalışmalar, tanı ve hasta yönetimini optimize etmeye odaklanmalıdır (Tablo 3). AAT eksikliği tanısının standardizasyonu ve doğruluğunun sağlanması önemlidir. Ayrıca, uzun aralıklı dozlama ve kendi kendine uygulama gibi AAT replasman tedavisi kullanımına yönelik mevcut hasta merkezli yaklaşımlar, haftalık intravenöz infüzyon yükünü hafifletmeye yardımcı olarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59.
2. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α (1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50(5).
3. Hazari YM, Bashir A, Habib M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res.* 2017;773:14-25.
4. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. *Copd.* 2013;10 Suppl 1:3-8.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900.
6. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* 2014;276(4):311-35.
7. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):114.
8. Saryal S. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve replasman tedavisi. *Akciğer Bülteni.* 2020;6 (1):8-16.
9. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med.* 2011;105(8):1129-39.

14. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği İle İlişkili KOAH

10. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, et al. α -1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest*. 2010;120:4236-50.
11. Cosio MG, Bazzan E, Rigobello C, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Beyond the Protease/Antiprotease Paradigm. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 4:S305-10.
12. Janciauskiene S, Welte T. Well-Known and Less Well-Known Functions of Alpha-1 Antitrypsin. Its Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Other Disease Developments. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 4:S280-8.
13. Bergin DA, Hurley K, McElvaney NG, et al. Alpha-1 antitrypsin: a potent anti-inflammatory and potential novel therapeutic agent. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60(2):81-97.
14. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, et al. alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol*. 2006;169(4):1155-66.
15. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-6.
16. Hobbs BD, Silverman EK, Cho MH. Genetics and epidemiology. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 27-38.
17. Chorostowska-Wynimko J, Jezela-Stanek A. Genetic counselling. In: Strnad P, Brantly M, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 143-9.
18. Tan L, Dickens JA, Demeo DL, et al. Circulating polymers in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1501-4.
19. Elliott PR, Stein PE, Bilton D, et al. Structural explanation for the deficiency of S alpha 1-antitrypsin. *Nat Struct Biol*. 1996;3(11):910-1.
20. Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest*. 1999;103(7):999-1006.
21. Lomas DA. Twenty years of polymers: a personal perspective on alpha-1 antitrypsin deficiency. *Copd*. 2013;10 Suppl 1:17-25.
22. Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in α -1-antitrypsin deficiency-related lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(3):213-29; quiz 30.
23. McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG. The Role of Neutrophils in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 4:S297-304.
24. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, et al. Mutation of antitrypsin to antithrombin. alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med*. 1983;309(12):694-8.
25. Lara B, Blanco I, Martínez MT, et al. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Database Evaluation and Population Analysis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(1):13-8.
26. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(2):164-9.
27. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *Copd*. 2013;10 Suppl 1:26-34.
28. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1683-94.
29. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of P1'S and P1*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006;27(1):77-84.
30. Hogarth DK, Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2008;133(4):981-8.
31. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16.
32. Kueppers F, Sanders C. State-of-the-art testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):108-14.
33. Sanders CL, Ponte A, Kueppers F. The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort. *Copd*. 2018;15(1):10-6.
34. Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF, et al. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes. *Chest*. 1991;100(3):703-8.
35. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, et al. Serum levels and genotype distribution of α 1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 2012;67(8):669-74.
36. Zorzetto M, Russi E, Senn O, et al. SERPINA1 gene variants in individuals from the general population with reduced alpha1-antitrypsin concentrations. *Clin Chem*. 2008;54(8):1331-8.
37. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M. Laboratory diagnosis. In: Strnad P, Brantly M, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 39-51.
38. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960-8.
39. Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of α (1)-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res*. 2019;5(1).
40. Silva D, Oliveira MJ, Guimarães M, et al. Alpha-1-antitrypsin (SERPINA1) mutation spectrum: Three novel variants and haplotype characterization of rare deficiency alleles identified in Portugal. *Respir Med*. 2016;116:8-18.
41. Luisetti M, Ferrarotti I, Corda L, et al. Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation. *Copd*. 2015;12 Suppl 1:52-7.
42. Chorostowska-Wynimko J, Barrecheguren M, Ferrarotti I, et al. New Patient-Centric Approaches to the Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:345-55.
43. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, et al. Protocol for the EARCO Registry: A pan-European observational study in patients with α (1)-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res*. 2020;6(1).

44. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441-5.
45. Barrecheuren M, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: Pro. *Arch Bronconeumol*. 2018.
46. Barrecheuren M, Bals R, Miravittles M. Clinical approach to diagnosis and assessment. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019.
47. Wall M, Moe E, Eisenberg J, et al. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1990;116(2):248-51.
48. Lomas DA, Parfrey H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax*. 2004;59(6):529-35.
49. Usmani OS. Feasibility of Aerosolized Alpha-1 Antitrypsin as a Therapeutic Option. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;7(3):272-9.
50. Piccolo P, Attanasio S, Brunetti-Pierri N. Mechanisms of liver disease. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield 2019. p. 127-42.
51. Strnad P, Schneider CV, Clark V. Clinical approach to liver disease in adults. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield 2019. p. 114-26.
52. O'Donoghue DJ, Guickian M, Blundell G, et al. Alpha-1-proteinase inhibitor and pulmonary haemorrhage in systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 1993;336:331-5.
53. Ellis P, Dirksen A, Turner AM. Treatment of lung disease. In: Strnad P, Brantly M, Bals R, editors. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 78-92.
54. Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency . 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. 2004;59(8):708-12.
55. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(6):685-700.
56. Sandhaus RA. Randomized, Placebo-Controlled Trials in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 4:S370-3.
57. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316(17):1055-62.
58. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al. Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010;11(1):136.
59. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-8.
60. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.
61. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1468-72.
62. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345-53.
63. Campos MA, Geraghty P, Holt G, et al. The Biological Effects of Double-Dose Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy. A Pilot Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 200. 2019/04/10 ed2019. p. 318-26.
64. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, et al. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;112(3):607-13.
65. Soy D, de la Roza C, Lara B, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006;61(12):1059-64.
66. Piitulainen E, Bernspång E, Björkman S, et al. Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(2):151-6.
67. Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
68. Gauvain C, Mornex JF, Pison C, et al. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. *Copd*. 2015;12 Suppl 1:46-51.
69. Greulich T, Chlumsky J, Wencker M, et al. Safety of biweekly α (1)-antitrypsin treatment in the RAPID programme. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
70. Boyd BS. Alpha 1 Antitrypsin Therapy: A Satisfaction Survey of Individuals Self-Administering. A46 TOPICS IN ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY. p. A1758-A.
71. Viglio S, Iadarola P, D'Amato M, et al. Methods of Purification and Application Procedures of Alpha1 Antitrypsin: A Long-Lasting History. *Molecules*. 2020;25(17).
72. Mueller C, Gernoux G, Gruntman AM, et al. 5 Year Expression and Neutrophil Defect Repair after Gene Therapy in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Mol Ther*. 2017;25(6):1387-94.
73. Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Thorax*. 2010;4(5):289-312.
74. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):419-27.
75. Wencker M, Banik N, Buhl R, et al. [Long-term therapy of alpha 1-antitrypsin-deficiency-associated pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin]. *Pneumologie*. 1998;52(10):545-52.
76. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al. Clinical features of individuals with Pi*SZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 Pt 1):1718-25.

14. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği İle İlişkili KOAH

77. Zamora M. Surgery for patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: A review. *Am J Surg.* 2019;218(3):639-47.
78. Seigne PW, Hartigan PM, Body SC. Anesthetic considerations for patients with severe emphysematous lung disease. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(1):1-23.
79. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(1):241-51.
80. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):201-6.
81. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315(20):2178-89.
82. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, et al. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):147-56.
83. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2325-35.
84. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1493-501.
85. Burton CM, Milman N, Carlsen J, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1834-43.
86. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(12):1342-7.
87. Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, et al. Lung Transplantation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *Copd.* 2016;13(2):146-52.
88. Thabut G. Estimating the Survival Benefit of Lung Transplantation: Considering the Disease Course during the Wait. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(2):163-4.
89. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: A national cohort study. *Transpl Int.* 2018;31(1):45-55.
90. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):668-82.
91. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ, et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):502-8.
92. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):128-49.
93. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-35.