

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MANİSA İLİNDEKİ KOAH'LI HASTALARDA ALFA 1
ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Arzu YORGANCIOĞLU



MANİSA-2025

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, tezin yazımında akademik ve etik kurallara aykırı herhangi bir yapay zekâ ve program kullanmadığımı beyan ederim.

Dr. Ömer DOĞAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bana hekim olmayı öğreten, sadece hoca değil, ailemin bir parçası olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Arzu YORGANCIOĞLU, Prof. Dr. Pınar ÇELİK, Prof. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN, Prof. Dr. Yavuz HAVLUCU ve Doç. Dr. Deniz KIZILIRMAK’a,

Asistanlık hayatımı güzelleştiren, her biri ayrı bir renk olan, sadece arkadaş değil, bu süreç boyunca bana kardeş kadar yakın olan çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte benden desteklerini asla esirgemeyen, nöbetlerimi güzelleştiren, sıcaklık ve samimiyetlerini her zaman hissettiğim kıymetli hemşire arkadaşlarım ve sevgili solunum fizyoterapistimize,

Yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, beraber keyifle çalıştığım kıymetli sekreterlerimize ve tüm personel arkadaşlarımıza,

Her zaman olduğu gibi, bu zorlu süreçte de yanımda olan, yaşadığım güçlüklerin üstesinden gelmem için bana sürekli destek veren ve bu yolculuğun her anını güzelleştiren sevgili eşim Betül DOĞAN’a

Sevgi, sabır ve destekleriyle sadece bu sürecimi değil, tüm hayatımı güzelleştiren sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer DOĞAN

Manisa, 2025

İÇİNDEKİLER

TAAHHÜTNAME	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4.GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	7
4.1.1. Tanım	7
4.1.2. Sebepler ve Risk Faktörleri	7
4.1.3. Tanı Kriterleri.....	7
4.1.4. Klinik Bulgular.....	8
4.2. KOAH Epidemiyolojisi	8
4.3. KOAH Risk Faktörleri	11
4.3.1. Çevresel Risk Faktörleri	11
4.3.1.1. Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanımı	12
4.3.1.2. Biyomas Maruziyeti	12
4.3.1.3. Mesleki Maruziyet	12

4.3.1.4. Hava Kirliliği	12
4.3.2. Genetik Faktörler	13
4.3.3. Kronik Bronşit	13
4.3.4. Enfeksiyonlar.....	14
4.3.5. Cinsiyet	14
4.3.6. Sosyoekonomik durum	14
4.4. KOAH'ın Patogenezi ve Patofizyolojisi	15
4.4.1. KOAH Patogenezi.....	15
4.4.2. KOAH Patofizyolojisi	16
4.4.2.1. Hava akımı obstruksiyonu ve hava hapsi.....	16
4.4.2.2. Hiperinflasyon.....	16
4.4.2.3. Pulmoner gaz değişimi anormallikleri.....	17
4.4.2.4. Mukus hipersekresyonu.....	17
4.4.2.5. Pulmoner hipertansiyon.....	17
4.4.2.6. Sistemik özellikler.....	17
4.4.2.7. Alevlenmeler	18
4.5. Taksonomi	18
4.6. KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme	19
4.6.1. Klinik Bulgular	19
4.6.2. Fizik Muayene	20
4.6.3. Spirometri	21
4.6.4. Hastalığın Değerlendirmesi	21
4.6.4.1. Spirometrik değerlendirme	22
4.6.4.2. Semptomların değerlendirilmesi	22

4.6.4.3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi.....	24
4.6.4.4. KOAH'ta birleşik değerlendirme	25
4.6.4.5. KOAH'lı hastanın değerlendirilmesinde ek tetkikler.....	26
4.7. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği.....	27
4.7.1. Alfa-1 Antitripsin Genel Bilgiler.....	27
4.7.2. Alfa-1 Antitripsin Genetik Özellikler.....	28
4.7.3. Alfa-1 Antitripsin Epidemiyolojik Özellikler.....	29
4.7.4. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Tanısı	30
4.7.5. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve KOAH.....	31
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
5.1. Çalışma Yöntemi.....	35
5.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
6. BULGULAR.....	38
7. TARTIŞMA	48
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
9. REFERANSLAR	56
10. EKLER	68

KISALTMALAR ve SİMGELER

AAT: Alfa-1 Antitripsin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AKG: Arter kan gazı

AHMYT: artan hızda mekik yürüme testi

ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)

BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAT: KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assesment Test)

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

dL: desilitre

ERS: Avrupa Solunum Derneği

FEV1: 1.saniyede zorlu ekspiratuar volüm (Forced expiratory volume in one second)

FVC: Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity)

GBD: Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease)

GOLD: Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

HT: Hipertansiyon

İKS: İn hale kortikosteroid

KVH: Karidyovasküler hastalıklar

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Uzun etkili beta-2 agonist (Long-acting beta-agonist)

LAMA: Uzun etkili antikolinerjik (Long acting muscarinic antagonist)

mg: miligram

μmol : mikromol

mMRC: Modifiye Medikal Araştırma Konseyi (Modified Medical Research Council)

MMP-12: Matriks metalloproteinaz-12

HHIP: Hedgehog etkileşim proteini

NE: Nötrofil elastaz

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Pİ: Proteaz inhibitör

PRISM: Korunmuş Oran Bozulmuş Spirometri

SERPINA 1: Serin proteaz inhibitörü A ailesi (serine protease inhibitor family A member 1)

SFT: Solunum fonksiyon Testi

SpO2: Oksijen saturasyonu (Oxygen saturation)

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

TNF: Tümör Nekroz Faktör

USOT: uzun süreli oksijen tedavisi

6DYT: Altı dakika yürüme testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 14.kromozom ve SERPINA1 geninin lokalizasyonu

Şekil 2: Mutasyon Analiz Sonuçları

Şekil 3: Genotip Dağılımı



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: KOAH'ta Etiyolojik Sınıflandırma

Tablo 2: Bronkodilatatör sonrası spirometride FEV1 değerlerine göre KOAH şiddetinin sınıflaması

Tablo 3: Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası

Tablo 4: KOAH değerlendirme Anketi (CAT)

Tablo 5: KOAH Birleşik Evreleme

Tablo 6: Fenotiplere göre AAT plazma seviyesi ve hastalık riski

Tablo 7: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 8: Hastaların Tedavi Durumları

Tablo 9: Hastaların Solunum Fonksiyon Parametreleri

Tablo 10: Hastaların mMRC skorları

Tablo 11: Hastaların hastane başvuru, yatış sayıları ve USOT kullanımı

Tablo 12: AAT gen mutasyonu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Tablo 13: Mutasyon analizine göre iki grubun demografik verileri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Mutasyon analizine göre spirometrik solunum fonksiyon parametreleri

Tablo 15: Mutasyon analizine göre hastaların klinik değerlendirmeleri



1. ÖZET

Giriş ve Amaç

Dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), özellikle sigara içen ve çevresel faktörlere maruz kalan bireylerde daha yaygın görülmektedir. Bununla birlikte bazı bireylerde genetik faktörler de KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. KOAH için gösterilmiş olan en belirgin genetik risk faktörü ise SERPINA1 genindeki mutasyonlar olup bu mutasyonlar α -1 antitripsin (AAT) eksikliğine yol açar. AAT, en yaygın serin proteaz gruplarından biri olan nötrofil elastazın etkilerini inhibe eden bir serum antiproteazıdır ve eksikliği başta KOAH gibi solunum hastalıklarının gelişmesine yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, sigara içme geçmişi ve fenotipe bakılmaksızın, KOAH tanısı konmuş tüm bireylerin AAT eksikliği açısından değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Bu çalışmanın amacı, Manisa ilindeki KOAH hastalarında alfa-1 antitripsin eksikliği prevalansını belirlemektir. Çalışma, AAT eksikliği genotipleme testi ile KOAH'lı hastaların genetik durumlarını inceleyerek, bu hastalarda AAT eksikliği prevalansı ve bu eksikliğin KOAH gelişimi ile ilişkisini araştırmayı hedeflemekte olup KOAH'ın genetik kökenlerine dair yeni bilgiler sunmayı ve bölgesel sağlık politikalarının geliştirilmesine katkı sunması hedeflenmiştir.

Yöntem

Çalışma, 15.12.2023-15.02.2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniği ve servisine başvuran, güncel GOLD rehberine göre KOAH tanı kriterlerine uygun şekilde değerlendirilerek tanı konulan 18 yaş ve üzeri KOAH hastaları üzerinde gerçekleştirildi. Gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınarak, yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıklar ve ilaç kullanımları kaydedilmiş, fizik muayene ve vital bulgular değerlendirildi. Hastaların son bir yılda acil servise başvuru sayıları, alevlenme sayıları ve mMRC skorları değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalardan kuru kan örnekleri alınmış ve biyolojik numuneler anonimleştirilerek kodlandı. Bu numuneler, araştırma görevlileri tarafından Progenika Biopharma, S.A.'ya gönderilmiştir. AAT eksikliği genotipleme

testi, SERPINA1 genindeki AAT eksikliği ile ilişkili 14 mutasyonun tespiti amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, xPONENT® yazılımı aracılığıyla analiz edilerek genotip sonuçları belirlenmiştir. Bulgular, istatistiksel analizler ile değerlendirildi ve bölgesel AAT eksikliği prevalansı hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 419 KOAH hastası dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 65,54±10.45 olup, bunların %91,4'ü erkek cinsiyetteydi. Hastaların %47,3'ü aktif sigara içmekteydi (n = 198), %48,2'si eski sigara içicisidir (n = 202) ve %4,5'i sigara kullanmamaktaydı (n = 19). Katılımcıların çoğu kentsel alanlarda yaşamakta olup birçoğu işçi veya çiftçi olarak çalışmaktaydı. Ek hastalık durumu açısından, katılımcıların %60,1'i bir veya daha fazla ek hastalığa sahipti (n = 252), %39,9'u ise ek hastalık taşımamaktaydı (n = 167).

Çalışmada, katılımcıların %1,91'inde (n = 8) AAT eksikliğiyle ilişkilendirilen mutasyonlar tespit edilmiştir. Mutasyon tespit edilen 8 hastanın 3'ünde M/Z, 3'üde M/P Lowell 1 hastada M/I, 1 hastada ise M/S mutasyonu bulunmaktaydı. Pi*ZZ homozigot hasta tespit edilmedi. Mutasyon pozitifliği bulunan hastaların tamamı erkekti. Çalışmada yer alan tüm hastaların yaş ortalaması 65,54 olarak bulunurken, AAT eksikliği mutasyonu taşıyan grubun yaş ortalaması ise 61 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, mutasyon tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında solunum fonksiyonları, mMRC skoru ve hastaneye yatış durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Sonuç

Bu çalışmada, Manisa ilindeki 419 KOAH hastası arasında yapılan alfa-1 antitripsin eksikliği araştırmasında, prevalans %1,91 (n = 8) olarak tespit edilmiştir. AAT eksikliği, KOAH hastalarında daha fazla dikkate alınması gereken bir faktör olup, genetik taramanın erken teşhis açısından önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmaktadır.

Anahtar kelimeler: KOAH, genetik, alfa-1 antitripsin

2. ABSTRACT

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered a major public health issue worldwide, particularly among individuals who smoke and are exposed to environmental factors. However, genetic factors also play a role in the development of COPD in some individuals. The most significant genetic risk factor identified for COPD is mutations in the SERPINA1 gene, which lead to alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency. AAT is a serum antiprotease that inhibits the effects of neutrophil elastase, one of the most common serine proteases. AAT deficiency can lead to the development of respiratory diseases, including COPD. The World Health Organization recommends that all individuals diagnosed with COPD, regardless of smoking history or phenotype, be evaluated for AAT deficiency. The objective of this study is to determine the prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) in COPD patients in Manisa province. By performing AATD genotyping tests, the study aims to investigate the genetic status of COPD patients and examine the prevalence of AAT deficiency, as well as its relationship with the development of COPD. The study also seeks to provide new insights into the genetic origins of COPD and contribute to regional health policies.

Methodology

The study was conducted between December 15, 2023, and February 15, 2024, involving patients aged 18 years and older who were diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the current GOLD guidelines. These patients presented to the outpatient clinic and inpatient service of the Department of Pulmonology at Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital.. Informed consent was obtained from all participants, and demographic data such as age, gender, smoking status, comorbidities, and medication use were recorded. Physical examination and vital signs were evaluated. The number of emergency department visits, exacerbations, and mMRC scores of the patients in the past year were assessed. Blood samples were collected from the participants, and the biological samples were anonymized and coded. These samples were then sent to Progenika Biopharma, S.A. for AATD genotyping, which involved the detection of

14 mutations associated with AAT deficiency in the SERPINA1 gene using Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification. The obtained data were analyzed using xPONENT® software, and genotype results were determined. Statistical analyses were performed to evaluate the data and estimate the regional prevalence of AAT deficiency.

Results

A total of 419 COPD patients were included in the study. The mean age of the participants was 65.54 ± 10.45 years, with 91.4% being male. Regarding smoking status, 47.3% of participants were current smokers ($n = 198$), 48.2% were former smokers ($n = 202$), and 4.5% had never smoked ($n = 19$). Most participants lived in urban areas, and a large proportion worked as laborers or farmers. In terms of comorbidities, 60.1% had one or more additional health conditions ($n = 252$), while 39.9% had no comorbidities ($n = 167$). Mutations associated with alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency were identified in 1.91% of participants ($n = 8$). Among the 8 mutation-positive patients, 3 had the M/Z mutation, 3 had the M/P Lowell mutation, 1 had the M/I mutation, and 1 had the M/S mutation. No Pi*ZZ homozygous mutations were detected. All mutation-positive patients were male. While the overall mean age of the patients was 65.54 years, the mean age of those with AAT deficiency mutations was 61 years. Furthermore, no statistically significant differences were observed between the mutation-positive and mutation-negative groups in terms of pulmonary function, mMRC scores, or hospitalization rates.

Conclusion

In this study, the prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency among 419 COPD patients in Manisa was determined to be 1.91% ($n = 8$). AATD should be considered a significant factor in COPD patients, and genetic screening may play an important role in early diagnosis.

Keywords: COPD, genetics, alpha-1 antitrypsin

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Alfa-1 antitripsin (AAT) esas olarak karaciğerde üretilen ve akciğeri proteolitik hasara (örn. nötrofil elastazdan) karşı koruma işlevi gören SERPİNA1 (serin proteaz inhibitörü) geninden salgılanan bir anitroteazdır. Alfa-1 Antitripsin (AAT) eksikliği başta akciğer olmak üzere diğer birçok organa da etki eden; erken başlangıçlı Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), siroz, hepatosellüler karsinoma gibi karaciğer hastalıkları, pannikülit, vaskülit gibi ekstrapulmoner hastalıklara neden olan bir genetik bozukluktur. AAT eksikliği; yaklaşık 2.000'de 1 ila 5.000'de 1 kişiyi etkileyen karaciğer hastalığına ve erken başlangıçlı amfizeme zemin hazırlayan, yeterince tanınmayan bir genetik durumdur¹. AAT eksikliği; pulmoner amfizem ve karaciğer hastalığı geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir. AAT eksikliğindeki pulmoner amfizem, sigara içmekle güçlü bir şekilde bağlantılıdır, ancak hiç sigara içmeyenlerin bir kısmında bile ilerleyici akciğer hastalığı gelişir. Etkilenen bireylerin büyük bir kısmı teşhis edilmemiştir ve bu nedenle uygun bakım ve tedaviye erişememektedir². Alfa-1 antitripsin eksikliğinin genellikle nadir olduğu kabul edilse de Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 80.000 ila 100.000 kişinin ciddi AAT eksikliğine sahip olduğu tahminleri, hastalığın yeterince tanınmadığını düşündürmektedir. AAT eksikliğinin prevalansı bir ülkeden diğerine önemli ölçüde değişir; bununla birlikte, dünya çapında 3 milyondan fazla insanın şiddetli AAT eksikliği ile ilişkili alel kombinasyonlarına sahip olduğu tahmin edilmektedir³. Bununla birlikte ülkemizde de son dönemlerde bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmakta olup henüz yeterli seviyede bulunmamaktadır. Ülkemizde daha önce KOAH hastalarında genotipik AAT eksikliği varyant sıklığının araştırıldığı Çörtük ve ark. tarafından yapıldığı çalışmada nadir görülen varyantlar beklenenden daha sık bulundu⁴. Konuyla ilgili gerek ulusal gerekse uluslararası küçük ve büyük ölçekli birçok çalışma planlanmakta ve yapılmaktadır ancak henüz yeterli düzeyde değildir. Lopez-Campos ve ark tarafından 2018 ile 2022 yılları arasından yapılan çok merkezli çalışmada en sık görülen alleller ve yeni mutasyonlar keşfedilmiştir ve aynı zamanda KOAH dışında solunum yolu hastalıkları olan hastalardan alınan numunelerde de AAT eksikliği mutasyonları görülmüştür³.

Nadir bir hastalık olan AAT eksikliğinde ulusal ve uluslararası kayıtların düzenlenmesi ve hastalığın doğal seyri hakkında prospektif olarak bilgi toplanması çok önemlidir. AAT eksikliği hastalarının yönetimi ulusal veya bölgesel uzman merkezler tarafından denetlenmeli ve Avrupa genelinde tedavilere erişimdeki eşitsizlikler ele alınmalıdır. AAT eksikliğinin yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara nispeten daha yaygın olduğu düşünülmektedir ve AAT eksikliği klinisyenler tarafından yeterince tanınmamaktadır, bu da önemli yan etkilere neden olabilir. AAT eksikliğinin gecikmiş tanısı olumsuz sekelleri ve spesifik tedavi sunma fırsatlarının yanı sıra olumsuz psikososyal etkileri de içerebileceğinden, klinisyenlerin AAT eksikliğini tanısal olarak tanımasını artırmaya yönelik genişletilmiş çalışmalar dünya çapında devam etmektedir. Avrupa Solunum Derneği (ERS) ulusal ve uluslararası kayıtların düzenlenmesi ve hastalığın doğal seyri hakkında prospektif olarak bilgi toplanmasını çok önemli olarak değerlendirmiştir¹.

Prevalans verilerinin ülkeler, bölgeler ve etnik kökenler arasında büyük farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye gibi ülkelerde AAT eksikliği taşıyıcılarını ve hastalarını tespit etmek için hedeflenmiş tarama programlarına ihtiyaç vardır⁵. Bu nedenle, çalışmamızın amacı, Manisa ilindeki KOAH hastalarında AAT eksikliği allellerinin sıklığını belirlemektir. Birçok farklı varyantı bulunan hastalığın yapılacak ulusal ve yerel çalışmalar ile sıklığının tespit edilmesi hastaların tedaviye ulaşmasını sağlayacak aynı zamanda toplum prevalansı tespit edilerek maliyet hesaplaması ve işgücü kaybı tespit edilebilecektir. Böylece kısa vadeli ve uzun vadeli sağlık sunumunun planlanmasına katkı sağlanacak olup ülkemizdeki bu konu ile ilgili veri eksikliğinin giderilmesine katkı sağlanacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

4.1.1. Tanımı

KOAH; hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları ile karakterize (dispne, öksürük, balgam), persistan ve sıklıkla progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durumdur⁶.

4.1.2. Sebepler ve Risk Faktörleri

KOAH, bireyin yaşam boyu gerçekleşen gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanır; bu etkileşimler akciğerlere zarar verebilir ve/veya normal gelişim/yaşlanma süreçlerini değiştirebilir. KOAH'a yol açan başlıca çevresel maruziyetler, tütün kullanımı ve ev içi ile dış mekân hava kirliliğinden kaynaklanan toksik partiküllerin ve gazların solunmasıdır ancak diğer çevresel faktörler, konakçı yaşlanması ve hızlanan akciğer yaşlanması da bu duruma katkıda bulunabilir⁷.

Bugüne kadar tespit edilen en önemli (ancak epidemiyolojik olarak nadir) genetik risk faktörü, SERPINA1 genindeki mutasyonlardır; bu mutasyonlar alfa-1 antitripsin eksikliğine yol açar. Bununla birlikte, düşük bireysel etki büyüklüğüne sahip diğer genetik varyantlar da azalmış akciğer fonksiyonu ve KOAH riski ile ilişkilidir⁸.

4.1.3. Tanı Kriterleri

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunanlarda KOAH düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Kırk yaş üzerindeki bir kişinin eğer kronik, ilerleyeci, özellikle egzersiz sırasında artış gösteren nefes darlığı, bazen aralıklı veya sürekli olarak öksürük veya balgam çıkarma yakınmaları varsa, sigara içiyorsa, evde ısınma ve pişirme amaçlı kullanılan biyomas yakıtların dumanına, mesleki olarak toz ve kimyasallara maruz kalma öyküsü varsa KOAH olma olasılığı artmaktadır^{9,10}.

Uygun klinik bağlamda bronkodilatör sonrası spirometri ile ölçülen, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı obstrüksiyonunun ($FEV_1/FVC < 0.7$) varlığı, KOAH tanısını doğrular⁹.

Bununla birlikte, bazı bireyler hava akımı obstrüksiyonu ($FEV_1/FVC \geq 0.7$ bronkodilatör sonrası) olmadan yapısal akciğer lezyonları (örneğin, amfizem) ve/veya fizyolojik anormallikler (düşük FEV_1 , gaz hapsi, hiperinflamasyon, azalmış akciğer difüzyon kapasitesi ve/veya hızlı FEV_1 düşüşü) ile kendini gösterebilir. Bu bireyler 'Pre-KOAH' olarak adlandırılmaktadır. 'PRISM' (Korunmuş Oran, Bozulmuş Spirometri) terimi, normal oran ancak anormal spirometri değerlerine sahip olanları tanımlamak için önerilmiştir. Pre-KOAH veya PRISM tanısı alan bireyler, zamanla hava akımı obstrüksiyonu gelişme riski taşır, ancak hepsi bunu yaşamaz^{11,12}.

Sigara içmenin bırakılmasının ötesinde, bu bireyler için en etkili tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi amacıyla daha fazla bilimsel araştırma yapılması gereklidir.

4.1.4. Klinik Bulgular

KOAH tanısı olan hastalar, genellikle dispne, hırıltılı soluma, göğüs sıkışması, yorgunluk, fiziksel aktivitede kısıtlanma ve produktif veya non-produktif öksürük gibi semptomlarla başvururlar. Ayrıca, bu hastalar, solunum semptomlarında belirgin bir artış ile karakterize edilen akut alevlenmeler yaşayabilirler. Bu alevlenmeler, hastaların sağlık durumunu ve prognozunu önemli ölçüde etkileyebilir ve buna bağlı olarak spesifik önleyici ve tedavi edici müdahaleler gerektirir⁹.

4.2. KOAH EPİDEMİYOLOJİ

KOAH, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup hem ekonomik hem de sosyal açıdan önemli ve giderek artan bir yük oluşturmaktadır. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalite, ülkeler arasında farklılık göstermektedir^{13,14}.

KOAH prevalansı genellikle tütün kullanımı prevalansı ile doğrudan ilişkilidir; ancak birçok ülkede, dış ortam, mesleki ve ev içi hava kirliliği de (odun ve

diğer biyokütle yakıtlarının yakılmasından kaynaklanan) önemli bir KOAH risk faktörü oluşturmaktadır^{15,16}.

KOAH prevalansı ve yükünün, dünya nüfusunun yaşlanması ve KOAH risk faktörlerine devam eden maruziyetin bir sonucu olarak önümüzdeki on yıllarda artması beklenmektedir¹⁷.

Mevcut KOAH prevalansı verileri, anketlerin tanı kriterleri ve analiz yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişiklik göstermektedir¹⁷. En düşük prevalans tahminleri, hasta ifadesi ile doktor tanılı KOAH prevalans değerleridir. Bunun da temel nedeni, hastalığın yeterince bilinmemesi ve yetersiz tanısıdır^{18,19}.

Obstruktif Akciğer Hastalıkları Yüğü Programı (BOLD) ve diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, KOAH'ın küresel prevalansının %10,3 olduğu tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde sigara içme prevalansının artması ve yüksek gelirli ülkelerdeki yaşlanan nüfusun etkisiyle KOAH prevalansının artması beklenmekte ve bu artışın özellikle daha çok kadınlar ile düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olacağı öngörülmektedir^{20,21}.

KOAH'ta önemli bir sorun da yetersiz tanıdır; hastaların %60-85'inin henüz tanı almadığı bildirilmiştir. Tanı almamış bu hasta grubu genellikle hafif-orta şiddette KOAH'tan muzdariptir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, KOAH prevalansının %10 olduğu saptanmış, ancak bu hastaların yalnızca %27'sinin daha önce KOAH tanısı aldığı bulunmuştur²².

BOLD programının, 38 ülkede geniş çapta tamamlanmış olmakla birlikte halen devam eden prevalans ve risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalarında, KOAH prevalansı erkeklerde %11,8, kadınlarda ise %8,5 olarak belirlenmiş olup, genel popülasyonda bu oran %10,1 olarak rapor edilmiştir²⁰.

Ülkemizde KOAH prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmalardan bazıları spirometrik ölçümlerle KOAH tanısı konan hastaları ele alırken, diğerleri yalnızca klinik tanımlamalara dayalı olarak gerçekleştirilen kronik bronşit araştırmalarına odaklanmaktadır. Türkiye'de bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan 1976 tarihli Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş ve üzeri bireylerde KOAH prevalansının %13,6 olduğu bildirilmiştir²³. 2003 yılında

İzmir'de kurulan KOAH çadırında, 40 yaş ve üzerindeki 505 kişiye solunum fonksiyon testi uygulanmış ve FEV1/FVC oranı %70'in altında olan vakaların oranı %7,8 olarak tespit edilmiştir²⁴.

2008 yılında yayımlanan, Günen ve arkadaşlarının Malatya bölgesinde gerçekleştirdiği ilk geniş ölçekli çalışmada, 1160 vaka üzerinde yapılan araştırmada, 40 yaş üstü sigara içenlerde KOAH prevalansının %18,1, genç sigara içen hasta grubunda ise %4,5 olarak tespit edildiği bildirilmiştir²⁵.

Morbidite değerlendirmeleri, genellikle doktor muayeneleri, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış verileriyle yapılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, KOAH nedeniyle ortaya çıkan morbiditenin yaşla birlikte arttığını ve KOAH'lı hastalarda eşlik eden hastalıkların daha erken yaşlarda gelişmeye başladığını göstermektedir²⁶⁻²⁸.

Dünya genelinde her yıl yaklaşık üç milyon KOAH kaynaklı ölüm olduğu tahmin edilmektedir²⁹. Düşük ve orta gelirli ülkelerde sigara içme prevalansının artması ve yüksek gelirli ülkelerdeki yaşlanan nüfusla birleşerek, 2060 yılına kadar KOAH ve ilgili hastalıklar nedeniyle yıllık ölüm sayısının 5,4 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir^{30,31}. Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ve 'Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease -GBD)' yöntemiyle gerçekleştirilen bir çalışmada, 'Türkiye'deki Ulusal Ölüm Sebepleri' başlığı altında yer alan sınıflamaya göre, KOAH en sık görülen ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır³². Mortalite ve morbiditesi yüksek olan KOAH, aynı zamanda uzun süreli hastaneye yatışlara da yol açabilmektedir. Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada ise Hacıevliyagil ve arkadaşlarının göğüs hastalıkları hastalarının hastanede ortalama yatış sürelerini inceledikleri araştırmada, en uzun hastaneye yatış süresinin KOAH'ta (12,1 gün) olduğu ve bunun yüksek maliyetlere yol açtığı belirtilmiştir³³.

KOAH'ın doğrudan maliyetleri (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı maliyetleri (sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeniyle yapılan aile harcamaları vb.) oldukça yüksek seviyelerdedir. Avrupa Birliği'nde, solunum yolu hastalıklarının toplam doğrudan maliyetlerinin yıllık sağlık harcamaları bütçesinin yaklaşık %6'sını oluşturduğu, KOAH'ın ise solunum hastalıkları maliyetinin %56'sına (38,6 milyar Euro) katkı sağladığı tahmin

edilmektedir³⁴. KOAH alevlenmeleri, doğrudan maliyetlerin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır³⁵. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hem doğrudan hem de dolaylı tıbbi maliyetler önemli ölçüde yüksek olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer kuruluşlardan gelen son çalışmalara göre, KOAH için inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçlar, bu ülkelerde yeterince erişilebilir olmamakta ve büyük ölçüde karşılanamaz durumdadır³⁶. KOAH, kaybedilen üretkenlik ve sağlık hizmetleri maliyetleri nedeniyle, özellikle sık alevlenmeler sonucu hastaneye yatışlar göz önünde bulundurulduğunda, ekonomik ve toplumsal açıdan evrensel düzeyde yüksek bir maliyete sahiptir⁹.

4.3. KOAH RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH, yaşam boyu biriken karmaşık ve dinamik çevresel etkileşimlerin sonucu olarak akciğerlerde hasara yol açabilir veya normal gelişim ve yaşlanma süreçlerini değiştirebilir. Güncel GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rehberlerinde, genetik ve çevre arasındaki bu karmaşık etkileşimleri tanımlamak için 'GETO' (Genetik-Çevre-Zaman) terimi önerilmektedir. Genetik yapı (G), çevresel risk faktörleri (E) ve yaşam boyu (T) bu etkileşimlerin anlaşılması, daha fazla araştırma gerektirmektedir. GETOmik yaklaşımına göre, belirli bir GxE etkileşiminin sonucu yalnızca genetik ve çevresel faktörlere değil, aynı zamanda etkileşimin yaşandığı bireyin yaşı (gelişim vs. yaşlanma) ve önceki GxE etkileşimlerinin birikimiyle (biyolojik bellek) de şekillenir⁷.

4.3.1. Çevresel Risk Faktörleri

4.3.1.1. Tütün ve tütün ürünleri kullanımı

Sigara içmek, KOAH için önemli bir çevresel risk faktörüdür. Sigara içenlerde, solunum semptomları ve akciğer fonksiyon bozuklukları daha yüksek prevalansa sahip olup, FEV1'de yıllık düşüş oranı daha hızlıdır ve KOAH kaynaklı mortalite oranı da sigara içmeyenlere göre daha yüksektir³⁷. Dünya genelindeki tüm KOAH vakalarının yarısının sigara dışı risk faktörlerine bağlı olduğu tahmin edilmektedir, bu nedenle sigara dışında başka patojenik faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir³⁸. Sigara dışındaki diğer tüm tütün ürünleri (nargile, puro, pipo vb.) ve marihuana da KOAH için risk faktörleridir³⁹⁻⁴¹. Sigara dumanına pasif maruziyet, özellikle uzun süreli maruziyetten sonra solunum semptomları ve KOAH gelişimine katkıda bulunabilir^{42,43}.

4.3.1.2. Biyomas maruziyeti

Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan yemek pişirme, ısınma ve diğer ev ihtiyaçları için biyomas veya kömür kullanmaktadır, bu nedenle dünya genelinde risk altındaki nüfus oldukça büyüktür^{44,45}. Yüksek gelirli ülkelerde sigara, KOAH için en önemli risk faktörü olarak gösterilirken, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise hastaların yaklaşık %30'u sigara ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Dünyada KOAH hastalarının %85'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunduğu göz önüne alındığında, sigara içmeme ile ilişkili risk faktörlerinin küresel KOAH yükünün %50'sinden fazlasına katkı sağladığı söylenebilir^{15,38}. Biyokütle maruziyeti, tütün kullanımı veya diğer çeşitli nedenlerle ilişkili KOAH, farklı klinik özellikler ve seyirler gösterebileceğinden ve her birinin tedaviye farklı yaklaşımlardan fayda sağlayabileceği dikkate alındığında, bu boşlukların doldurulması için araştırma yapılması gerekmektedir³⁸.

4.3.1.3. Mesleki maruziyet

Mesleki maruziyetler, organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve dumanlar, KOAH için yeterince değerlendirilmeyen çevresel bir risk faktörüdür⁴⁶. Yapılan kesitsel bir gözlemsel çalışmada, işyeri tozu ve dumanına maruziyetin, artmış hava akımı obstrüksiyonu, solunum semptomları, amfizem ve gaz hapsiyle ilişkili olduğu bilgisayarlı tomografi taramalarıyla ortaya konmuştur⁴⁷. İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise astımı olmayan ve sigara içmeyen bireylerde, heykeltıraşlık, bahçıvanlık ve depo işçiliği gibi mesleklerin KOAH riskinin artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir⁴⁸.

4.3.1.4. Hava kirliliği

Hava kirliliği, genellikle ozon, azot ve kükürt oksitleri, ağır metaller, çeşitli partiküller ve diğer sera gazlarından oluşur. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH'ın yaklaşık %50'sinden sorumlu büyük bir küresel risk faktörüdür⁴⁹.

Hava kirliliğinin bireyler üzerindeki solunum riski belirgin bir 'güvenli' eşik seviyesi olmaksızın doza bağlı olduğu ifade edilmektedir⁵⁰. Hava kirliliği nedeniyle kötü hava kalitesi, KOAH alevlenmeleri, hastaneye yatışlar ve mortalite riskini artırmaktadır⁵¹. Bu nedenle hem kapalı alan hem de açık hava kirliliğinin azaltılması, KOAH'ın önlenmesi ve yönetilmesinde önemli bir hedeftir⁹.

4.3.2. Genetik Faktörler

Sigara içen ve şiddetli KOAH'lı hastaların kardeşlerinde hava akımı tıkanıklığına yönelik önemli bir ailesel risk gözlemlenmiştir. Bu durum, genetik faktörlerin çevresel risk faktörleriyle etkileşim içinde bu hassasiyeti artırabileceğini göstermektedir⁵². KOAH için gösterilmiş olan en belirgin genetik risk faktörü ise, SERPINA1 genindeki mutasyonlar olup, bu mutasyonlar α -1 antitripsin eksikliğine yol açar². AAT eksikliği, genetik ve çevresel maruziyetlerin bireyi KOAH gelişimine yatkın hale getiren etkileşimini ortaya koymaktadır. KOAH tanısı olan hastalar arasında bu genotiplerle ilgili çalışmalar, PiZZ için %1-4.5 ve PiMZ için %17,8'e kadar bir prevalans gösterdiği tespit edilmiş. Global ölçekte, AAT eksikliği tüm önemli ırksal alt grupları etkilemekte olup, en az 116 milyon taşıyıcı (PiMZ ve PiMS) bulunmaktadır. Ayrıca dünya genelinde, 3,4 milyon bireyde AAT eksikliği taşıyan allel kombinasyonları (PiSS, PiSZ ve PiZZ) mevcuttur⁵³. Şimdiye kadar, azalmış akciğer fonksiyonu ve KOAH riski ile ilişkili yüzlerce genetik varyant tanımlanmıştır, bunlar arasında matris metalloproteinaz 12 (MMP-12), glutatyon S-transferaz, alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü ve hedgehog etkileşim proteini (HHIP) genleri bulunmaktadır^{54,55}. Ancak, bu genlerin her birinin etkisi küçüktür ve bu genlerin KOAH'a doğrudan neden olup olmadığı veya yalnızca diğer etken genlerin belirteçleri olup olmadığı hâlâ belirsizdir⁸.

4.3.3. Kronik Bronşit

Akciğer sağlığı, etkili mukus temizliğine bağlıdır. Hastalık durumlarında, viskoz yapıdaki mukus hava yolu iltihabı ve enfeksiyonlarına yol açabilir. Mukus temizliğinin bozulduğuna dair başlıca semptomlar, öksürük ve dispnedir^{56,57}. Öksürük ve balgam üretimi, genellikle büyük hava yollarındaki mukus üretimiyle ilişkilidir. Ancak, artan mukus üretimi daha küçük iletim hava yollarında da gözlemlenir ve bu durum, genellikle dispne ile karakterize olup, öksürük ve balgam üretiminin daha az olduğu lümenal tıkanıklık ile ilişkilidir^{58,59}. Kronik bronşit, KOAH'lı hastalarda yaygın ancak değişken bir durumdur. Klasik tanım, diğer durumların bu semptomları açıklamadığı bir durumda, yılda en az 3 ay boyunca ve iki ardışık yıl süresince süren kronik öksürük ve balgam üretimi olarak tanımlanır. Bu tanım kullanıldığında, büyük gözlemsel çalışmalarda KOAH'lı hastalarda kronik bronşit prevalansı %27-35 arasında değişmektedir⁶⁰⁻⁶². KOAH'lı hastalarda kronik

bronşit prevalansının artışıyla ilişkilendirilen faktörler arasında erkek cinsiyet, daha yüksek paket yılı sigara içme, daha şiddetli hava akımı obstrüksiyonu, kırsal bölgelerde yaşama ve artmış mesleki maruziyetler yer almaktadır^{63,64}. Sigara içmek, kronik bronşitin başlıca risk faktörü olmasına rağmen, kronik bronşit vakalarının %4-22'sinin sigara içmemiş bireylerde görüldüğü, bunun da başka etmenlerin hastalık gelişiminde rol oynadığını göstermektedir^{65,66}. Kronik mukus hipersekresyonu, aşırı FEV1 kaybı ve artan KOAH hastaneye yatışlarıyla ilişkili bulunmuştur⁶⁷.

4.3.4. Enfeksiyonlar

Şiddetli çocukluk dönemi solunum yolu enfeksiyonlarının, yetişkinlikte azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunum semptomlarıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir⁶⁸. Pseudomonas aeruginosa ile gerçekleşen enfeksiyonlar, hızlanmış FEV1 kaybı ile ilişkilendirilmiş olup, ayrıca tüberküloz ve HIV (Human Immunodeficiency Virus), KOAH için potansiyel risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir⁹.

4.3.5. Cinsiyet

Geçmişte, çoğu çalışma KOAH prevalansının ve mortalitesinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişken, gelişmiş ülkelerden elde edilen daha sonraki veriler, KOAH prevalansının erkekler ve kadınlar arasında neredeyse eşit olduğunu göstermektedir⁶⁹. Bu durum, muhtemelen tütün kullanımındaki değişen kalıpları yansıtmaktadır. Tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalar, kadınların sigaranın zararlı etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini öne sürmüş ve bu da eşdeğer miktarda sigara içildiğinde daha şiddetli hastalığa yol açabilmektedir⁷⁰.

4.3.6. Sosyoekonomik Durum

Kötü sosyoekonomik durum ve yoksulluk, kalıcı hava akımı obstrüksiyonu ve artan KOAH gelişme riski ile ilişkilidir. Ancak bu ilişkinin, düşük sosyoekonomik statüye bağlı olarak hane halkı ve dış mekân hava kirleticilerine, kalabalıklığa, kötü beslenmeye, enfeksiyonlara veya diğer faktörlere mi dayandığı net olarak belirlenmemiştir⁹.

4.4. KOAH'IN PATOGENEZİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

4.4.1. KOAH Patogenezi

KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

1-Kronik İnflamasyon; KOAH'ın karakteristik özelliği, sigara dumanına maruz kalmaya yanıt olarak, sigara içen ancak akciğer hastalığı bulunmayan bireylerle karşılaştırıldığında, akciğerlerde aşırı derecede kronik inflamasyon gelişmesidir. Bu inflamasyonun şiddeti, genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler ve oksidatif stres gibi konakçı faktörleri tarafından artırılmaktadır⁷¹. İlerlemiş KOAH ve amfizeme sahip hastaların bir kısmında otoimmünite akciğerde inflamasyonunun devam etmesine katkıda bulunabilir. Fakat, inflamasyonun devamında başka mekanizmalar da rol oynamaktadır⁷².

2- Proteaz-antiproteaz dengesizliği; Amfizem, en temel olarak proteazlar ile antiproteazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve bu dengesizlik, akciğer parankiminde yıkıma yol açar. En temel olarak alfa-1 antitripsin eksikliğinde, erken yaşlarda proteinaz-antiproteinaz dengesizliği nedeniyle proteolitik aktivitenin artışı amfizem gelişimine sebep olur⁷³. Sigara dumanı veya biomass maruziyeti, akciğerlerde akut pulmoner yanıtı tetikleyerek alveoler makrofajları aktive eder ve nötrofillerin akciğerlere girişini sağlar. Ayrıca, bu maruziyet, endojen antiproteazları inaktive edebilir⁹.

3- Oksidan-antioksidan dengesizliği; KOAH'lı hastalarda oksidan-antioksidan dengesizliği, oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu durum, hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirirken, akciğer yapısal hücrelerinin ölümüne (apoptozis) yol açar ve alveoler septumun yıkımına, dolayısıyla amfizeme katkıda bulunur⁷².

4- Yaşla ilgili değişiklikler ve hücre yaşlanma; Akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerine yanıt olarak gelişen doku tamiri hücrelerle yaşlanma ve yaşla ilgili değişiklikler nedeniyle bozulur. Akciğer amfizemi ve hücre yaşlanma benzer özellikler gösterir; yaşlanma, hücre çoğalmasını engeller ancak metabolik aktiviteleri sürdürür. Bu durum, inflamasyonu artırır, hücre tamirini azaltır ve karsinogeneze yatkınlık oluşturur⁹.

5- Otoimmünite ve immün regülasyonda bozulma; İlerlemiş KOAH'lı hastalarda B-hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve serumda farklı otoantikörlerin saptanması, hastalığın otoimmün bir özellik taşıyabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, düzenleyici T lenfositlerin (Treg) immün yanıtı hafifleterek kontrolsüz inflamasyonun önüne geçtiği bilinmektedir; ancak KOAH'lı hastaların akciğerlerinde bu hücrelerin sayısının azaldığı, buna karşın proinflamatuvar T-helper-17 hücrelerinin arttığı gözlemlenmiştir⁷².

6- Tamir mekanizmalarında bozulma; Akciğerlerin homeostazı, hücresel apoptoz ve matriks yıkımının sürekli olarak hücresel yenilenme ve matriks onarımı ile dengelenmesini gerektirir. Akciğerlerdeki yerleşik kök hücreler, epitel hasarına yanıt olarak aktive olur; ancak sigara dumanı, alveoler onarımları kısıtlar ve fibrozis gelişimine yol açan transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi onarım süreçlerini olumsuz etkiler. KOAH'ta, bu onarım mekanizmaları nihayetinde yetersiz kalır, fakat sürecin moleküler temelini tam olarak ne olduğu henüz netleşmemiştir⁷².

4.4.2. KOAH Patofizyolojisi

4.4.2.1. Hava akımı obstrüksiyonu ve hava hapsi

KOAH'ın temel özelliği, tam anlamıyla geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonu, küçük hava yolu hastalığı ve akciğer parankiminin amfizematöz yıkımının birleşiminden kaynaklanır; bu faktörlerin etkisi kişiden kişiye değişir. Kronik olarak devam eden bu süreç, küçük hava yollarının daralması, lümenal eksüdatların oluşumu ve akciğer parankiminin yıkımına yol açarak, alveoler bağların kaybolmasına ve elastik geri tepmenin azalmasına neden olur. Sonuç olarak, bu yapısal değişiklikler, FEV1'in ilerleyici düşüşüne, akciğerlerin ekspirasyon sırasında yeterince boşalamamasına ve sonuç olarak hiperinflasyona neden olur⁹.

4.4.2.2. Hiperinflasyon

Hiperinflasyon, akciğerlerdeki gaz hacminin, spontan ekspiryum sonunda normal değerlere kıyasla artması durumudur. Elastik recoilin kaybı ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığından kaynaklanır. KOAH'lı hastalarda klinik olarak önemli bir durum olup, dispne, egzersiz toleransında azalma, hastaneye yatış sıklığında artış, solunum yetmezliği gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Hiperinflasyon,

KOAH'lı hastalarda yaygın olup, hafif obstrüksiyonu olan hastalarda bile istirahat halinde görülebilir ve egzersiz sırasında daha belirgin hale gelir. Orta ve şiddetli obstrüksiyonu olan hastalarda dinamik hiperinflasyon, difüzyon kapasitesi, küçük hava yolu obstrüksiyonu ve egzersiz yanıtıyla daha yakından ilişkilidir ve FEV1 ölçümünden daha anlamlıdır^{74,75}. Hiperinflasyon, bronkodilatörler, oksijen desteği, heliox, pulmoner rehabilitasyon, büyük dudak solunumu ve inspiratuar kas eğitimi gibi yöntemlerle tedavi edilebilir. Ayrıca, şiddetli hiperinflasyona yol açan amfizem vakalarında hacim küçültücü cerrahi veya bronkoskopik akciğer hacmi azaltma teknikleri uygulanabilir⁹.

4.4.2.3. Pulmoner gaz değişimi anormallikleri

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğindeki değişiklikler, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı, yüzeysel solunum paterni, gaz alışverişinin bozulmasına ve sonuç olarak solunum yetmezliğine yol açabilir. Genellikle, pulmoner gaz değişimindeki bozulma, hastalığın seyrine paralel olarak artar^{76,77}.

4.4.2.4. Mukus hipersekresyonu

Mukus hipersekresyonu, kronik bronşitin ayırt edici bir özelliğidir ve hava akımı kısıtlanması ile doğrudan bir bağlantıya sahip değildir KOAH'ta mukus hipersekresyonunun temel nedeni, kronik hava yolu irritasyonunun goblet hücrelerinin sayısındaki artış ve submukozal bezlerin genişlemesine neden olmasıdır. Yapılan araştırmalar, mukus hipersekresyonunun akciğer fonksiyonları, hastaneye yatış sıklığı ve ölüm oranlarıyla güçlü bir ilişki taşıdığını ortaya koymuştur⁷⁸.

4.4.2.5. Pulmoner hipertansiyon

KOAH'ın ileri evrelerinde hafif ila orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, küçük pulmoner arterlerdeki hipoksik vazokonstriksiyon esas olarak sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale gelişimine yol açar. Bu süreç, intimal hiperplazi ve ardından düz kas hipertrofisi/hiperplazisini içeren yapısal değişikliklerle ilerler⁷⁹.

4.4.2.6. Sistemik özellikler

KOAH'lı hastaların birçoğunda, sigara içmek, yaşlanma ve immobilizasyon gibi nedenlere bağlı olarak diğer kronik hastalıklarla birlikte görülmektedir. Eşlik

eden hastalıkların hastaların yaşam kalitesi ile yaşam süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu giderek daha net bir şekilde anlaşılmaktadır⁸⁰. Hava akımı kısıtlaması, özellikle hiperinflasyon, kardiyak fonksiyonları ve gaz değişimini olumsuz yönde etkilemektedir⁸¹. İnflamatuvar mediatörler, dolaşımdaki etkileriyle iskelet kası kaybı ve kaşeksiye yol açabilir. Ayrıca, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositer anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi çoklu hastalıkların gelişimine ya da kötüleşmesine neden olabilir⁹.

4.4.2.7. Alevlenmeler

KOAH'lı hastalarda solunum semptomlarının alevlenmesi sıkça görülür ve başlıca nedenleri bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel kirleticiler ve bilinmeyen etkenlerdir. Pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi hastalıklar, alevlenmeye benzer semptomlar gösterebilir veya mevcut bir alevlenmeyi daha da kötüleştirebilir. Alevlenme sırasında hiperinflasyon artar ve ekspirasyon akışları azalır, bu da dispneye neden olur. Ventilasyon-perfüzyon dengesindeki bozulmalar ise hipoksemiye yol açar⁹.

4.5. TAKSONOMİ

KOAH, geleneksel olarak sigara içmenin yol açtığı bir hastalık olarak kabul edilmiştir, ancak bu yaklaşım hastalığın farklı etiyotiplerini göz ardı etmektedir. KOAH'ın sınıflandırmasının, sigara içmeyle ilişkili olmayan tipleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi, bu farklı etiyotipler için özel araştırmalar yapılmasına olanak tanıyacaktır. Bu hem mevcut hem de gelecekteki tedavi seçeneklerinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için önemlidir. İlk kez GOLD 2023 rehberinde taksonomi kavramından bahsedilerek KOAH'ı etiyolojilerine göre ayrılmıştır. Etiyolojik alt gruplarla ilgili en belirgin bulgular şu ana kadar "Genetik Olarak Tanımlanan KOAH (COPD-G)" için elde edilmiştir ve bu grup için genetik testler sonucu kesin tanı konulduğunda, bireysel tedavi yöntemleri uygulanmaktadır⁹.

Tablo 1: KOAH'ta Etiyolojik Sınıflandırma⁹

SINIFLAMA	TANIM
Genetik olarak tanımlanmış KOAH (COPD-G)	Alfa-1 antitripsin eksikliği ve diğer genetik varyantlar
Anormal akciğer gelişimi ile ilişkili KOAH (COPD-D)	Erken yaşam olayları (prematürite ve düşük doğum ağırlığı)
Çevresel KOAH ➤ Sigara ilişkili KOAH (COPD-C) ➤ Biomass ve hava kirliliği ilişkili KOAH (COPD-P)	Sigara (aktif, pasif, intrauterin) Vaping veya e-sigara Cannabis Ev içi- ev dışı hava kirliliği Orman yangınları Mesleksel maruziyetler
Enfeksiyon ilişkili KOAH (COPD-I)	Çocukluk enfeksiyonları, HIV ilişkili KOAH, TB ilişkili KOAH
KOAH + Astım (COPD-A)	Özellikle çocukluk çağı astımı
Nedeni bilinmeyen KOAH(COPD-U)	

4.6. KOAH'TA TANI VE DEĞERLENDİRME

KOAH tanısı, dispne, kronik öksürük veya balgam üretimi gibi semptomları olan ve/veya hastalığın risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan her hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, KOAH tanısının doğrulanabilmesi için, post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının <0.7 olduğu zorunlu spirometrik testin yapılması gerekmektedir⁹.

4.6.1. Klinik Bulgular

Dispne, KOAH'ın en belirgin semptomu olup hastalığın en önemli engellilik ve anksiyete kaynağı olup en sık doktora başvuru nedenlerindendir. Genellikle

fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkar ve hastalar, nefes alırken artan çaba, göğüs ağırlığı, hava açlığı veya nefes darlığı hissi tanımlar. Dispne, hava akımı kısıtlılığının her evresinde yaygındır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla özellikle de hava yolu tıkanıklığı, akciğer hiperinflasyonu, periferik kas fonksiyon bozukluğu ve psikolojik stres ile ilişkilidir⁹.

Kronik öksürük, genellikle KOAH'ın ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkmakta olup, çoğu hasta için sigara içme ve çevresel maruziyetlerin doğal bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Başlangıçta ara ara görülen öksürük, zamanla her gün, bazen tüm gün boyunca devam edebilir ve prodüktif bir nitelik kazanabilir. Ancak, bazı vakalarda öksürük olmadan da önemli hava akımı tıkanıklığı, gelişebilir⁸².

KOAH hastalarında öksürükle birlikte oluşan balgam yapışkan, çıkartılması zor ve mukoid niteliktedir. Balgam çıkarma yakınması KOAH'lı olgularda bronşektaziye düşündürülebilir. Balgam üretimi, alevlenme dönemlerinde artabilir, pürülan balgam olması inflamatuvar mediatörlerin artışına bağlıdır ve balgamın pürülanı bakteriyel enfeksiyonu gösterebilir^{9,83}.

Hırıltılı soluma ve göğüs sıkışması, KOAH semptomları arasında yer alır ve genellikle gün içinde değişkenlik gösterir. Hırıltı, solunum yollarındaki daralmayı yansıtan bir ses olup, bazen yalnızca oskültasyonda bulgu verebilir⁹.

Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı, KOAH'ın ileri evrelerinde sıkça gözlemlenen semptomlar olup, bu bulgular prognostik açıdan önemli bir değer taşır⁸⁴ ve tüberküloz, akciğer kanseri gibi diğer patolojilerin varlığına işaret edebilir. Ayrıca, bacaklarda ödemin varlığı, sağ kalp yetersizliği gelişiminin erken bir göstergesi olabilir. KOAH'lı hastalarda sıkça rastlanan depresyon ve/veya anksiyete semptomlarının, klinik değerlendirmelerde mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir⁸⁵.

4.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, KOAH hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir aşama olmakla birlikte, tanısal değeri kısıtlıdır^{86,87}. Hava akımı kısıtlanmasına ait belirgin fiziksel bulgular, akciğer fonksiyonlarında ciddi bir bozulma meydana gelene kadar genellikle ortaya çıkmaz. İnspeksiyon sırasında, göğüs kafesinin ön-arka çapındaki

artış, yardımcı solunum kaslarının devreye girmesi, büyük dudak solunumu, pretibiyal ödem, boyun venöz dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz ve asteriksis gibi bulgular izlenebilir. Palpasyonda hepatojugüler reflü, perküsyonla hipersonorite gözlemlenebilir. Oskültasyonda ise, solunum seslerinde azalma, ekspiryum süresinin uzaması, şiddetli hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküsler ve raller duyulabilir⁸⁸.

4.6.3. Spirometri

Spirometri, hava akımı tıkanıklığının en tekrarlanabilir ve objektif ölçüm yöntemi olup, invaziv olmayan, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir bir testtir. Spirometri maksimum inspirasyon noktasından zorla ekshale edilen hava hacmi (zorunlu vital kapasite, FVC); bu manevranın ilk saniyesinde ekshale edilen hava hacmi (zorunlu ekspiratuvar hacim, FEV1) ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanılabilmelidir. Test sırasında hastanın maksimum eforu göstermesi, ölçülen değerlerin doğru olabilmesi için gereklidir. Bu, yanlış sonuçların tanı ve tedavi sürecinde hatalara yol açmaması adına önemlidir. Bronkodilatasyon için önerilen protokoller, 400 mcg salbutamol, 160 mcg ipratropium veya bu ilaçların kombinasyonunu içermektedir. FEV1 ölçümü, kısa etkili beta-2 agonist uygulandıktan 15 dakika sonra veya kısa etkili antikolinerjik ya da her iki ilaç kombinasyonu verildikten 30-45 dakika sonra yapılmalıdır. Postbronkodilatör uygulaması sonrası ölçülen FEV1/FVC oranının %70'in altında olması, hava akımı kısıtlılığını gösterir⁹.

4.6.4. Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH tanısı spirometri ile doğrulandıktan sonra, tedaviye rehberlik edebilmek için beş temel unsurun değerlendirilmesi gerekmektedir.

- Hava akımı kısıtlılığının şiddeti
- Mevcut semptomların türü ve şiddeti
- Önceki orta ve şiddetli alevlenme öyküsü
- Kan eozinofil sayısı
- Ek hastalıkların varlığı⁹

4.6.4.1. Spirometrik değerlendirme

FEV1/FVC oranı <0,7 olduğu durumlarda bronkodilatör uygulaması sonrası elde edilen FEV1 değeri ile beklenen FEV1 değerinin oranı üzerinden spirometrik olarak KOAH şiddeti değerlendirilir. (Tablo 2) GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite artış göstermektedir⁹.

Tablo 2: Bronkodilatör sonrası spirometride FEV1 değerlerine göre KOAH şiddetinin sınıflaması

GOLD	Spirometri (Post-bronkodilatör)
Evre I: Hafif	FEV1 $\geq$ %80 (beklenenin)
Evre II: Orta	%50 $\leq$ FEV1 <%80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	%30 $\leq$ FEV1 <%50 (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	FEV1 <%30 (beklenenin)

4.6.4.2. Semptomların değerlendirilmesi

Hava akımı kısıtlılığının şiddeti ile hastanın deneyimlediği semptomlar ya da sağlık durumundaki bozulma arasında zayıf bir korelasyon bulunabileceğinden, semptomların doğrulanmış anketlerle objektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir⁸⁹. Bunlardan en sık kullanılanları “Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi” (Modified Medical Research Council, mMRC) nefes darlığı skalası ve KOAH değerlendirme testi (CAT)’dir

mMRC skalası, birçok KOAH hastasında önemli bir semptom olan nefes darlığını ölçmek için geliştirilmiştir ve gelecekteki mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir⁹⁰.

Tablo 3: Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası

Derece	Tanım
Grade 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
Grade 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Grade 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Grade 3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Grade 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

KOAH Değerlendirme Testi (CAT), KOAH'ın sağlık üzerindeki etkilerini ölçmek amacıyla 8 parametreyi değerlendirir. Testin soruları, hastalığın günlük yaşam ve genel sağlık durumu üzerindeki etkilerini belirlemeye yöneliktir⁹¹. Dünya çapında çeşitli dillere çevrilmiş ve güvenilirlik ile geçerlilik analizleri yapılmıştır. Türkçe versiyonunun da güvenilirlik ve geçerliliği doğrulanmıştır⁹². Skorlar 0 ile 40 arasında değişir (Tablo 4).

Tablo 4. KOAH değerlendirme Anketi (CAT)

Değerlendirilen Parametreler	Skor	Değerlendirilen Parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum
TOPLAM SKOR:		

4.6.4.3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi

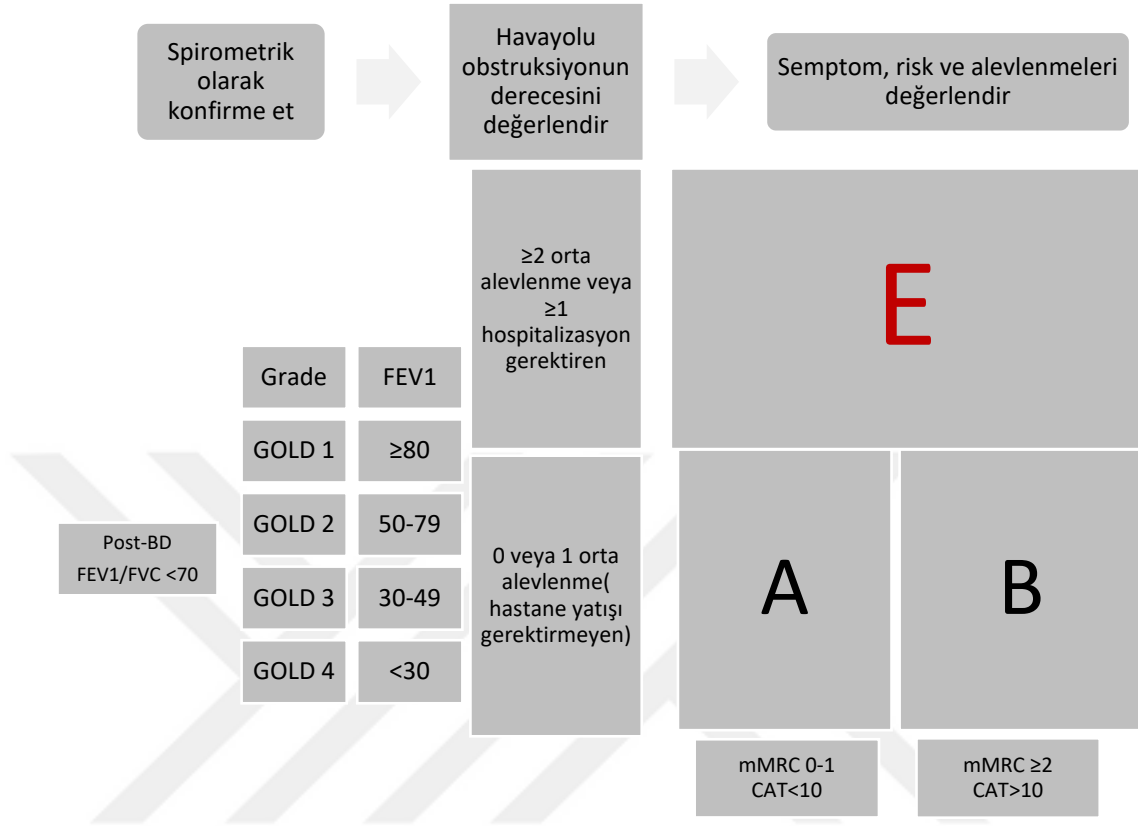
Alevlenme, hastanın solunum semptomlarındaki günlük normal dalgalanmaların ötesinde, tedavi değişikliği gerektiren bir kötüleşme ile karakterize edilen akut bir olay olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme sıklığı hastalar arasında farklılık göstermektedir. Yılda iki veya daha fazla alevlenme (sık alevlenme) yaşayan hastalarda, önceki tedavi edilen alevlenmeler önemli bir risk faktörüdür. Hava akımı kısıtlanmasının artması, alevlenme sıklığını ve mortalite riskini yükseltmektedir. KOAH'a bağlı alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatış, mortalite riskinde belirgin bir artışa yol açmaktadır⁹³. GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre, hava akım

kısıtlanması şiddetlendikçe alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında artış gözlemlenmektedir⁹.

4.6.4.4. KOAH'ta birleşik değerlendirme

İlk olarak 2011 yılında GOLD, hastalık şiddeti değerlendirmesi ve tedavi için basit bir spirometrik derecelendirme sisteminden, semptom düzeyi (mMRC veya CAT), hava akım kısıtlılığı şiddeti (GOLD Evreleri 1-4) ve önceki alevlenmelerin sıklığına dayalı kombine bir değerlendirme stratejisine geçişi önermiştir. Bu sınıflandırma, başlangıçtaki farmakolojik tedaviye rehberlik etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu kombine değerlendirme stratejisinde hasta tarafından bildirilen sonuçları dahil edilerek, KOAH yönetiminde alevlenme önlenmesinin önemini vurgulamıştır. 2023 GOLD raporunda; GOLD, semptom düzeyinden bağımsız olarak alevlenmelerin klinik önemini vurgulayarak, ABCD değerlendirme aracının daha gelişmiş bir versiyonunu önermiştir. Bu revizyonda, A ve B grupları aynen korunmuş, ancak C ve D grupları, alevlenmelerin klinik önemini daha belirgin hale getirebilmek amacıyla tek bir "E" grubunda birleştirilmiştir. Bu değişikliğin, uygun klinik araştırmalarla doğrulanması gerektiği ifade edilmiştir (Tablo 5).^{9,94}

Tablo 5. KOAH Birleşik Evreleme (GOLD 2024 Raporu’ndan uyarlanmıştır).



4.6.4.5. KOAH’lı hastanın değerlendirilmesinde ek tetkikler

Radyolojik İnceleme: Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde aşırı havalanma bulguları arasında diyafram kubbesinin düzleşmesi, damla kalp görünümünün ortaya çıkması ve periferde damar gölgelerinin silikleşmesi yer alır. Ayrıca diyafram ile sternum arasındaki açı genişler ve toraksın ön-arka çapı artar. Bu bulgular, KOAH ile ilişkilendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), ayırıcı tanı ve eşlik eden hastalıkların tespiti (örneğin pulmoner tromboemboli, akciğer kanseri, bronşektazi) için kullanılabilir. Ancak rutin BT çekilmesi önerilmez⁹⁴.

Akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi: KOAH hastalarında, erken dönemden itibaren rezidüel volümde artış ve hava akım kısıtlanması ilerledikçe statik hiperinflasyon (toplam akciğer kapasitesinde artış) görülür. Bu değişiklikler vücut pletismografisi ile ya da daha az doğru olarak helyum dilüsyon yöntemiyle

ölçülebilir. Bu ölçümler, KOAH'ın şiddetini karakterize etmeye yardımcı olur ancak hastanın yönetimi için zorunlu değildir⁹.

Arter kan gazı (AKG) ve oksijen satürasyonu: FEV1 <%35 olan ya da solunum veya kalp yetersizliğine ait bulguları olan olgularda periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ölçümü önerilmektedir. SpO2 <%92 ise AKG bakılması önerilir⁹⁵.

Egzersiz testleri: Nefes darlığı şiddetinin ve egzersiz kapasitesinin saptanmasında, altı dakika yürüme testi (6DYT), artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) kullanılabilir

4.7. ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

4.7.1. Alfa-1 Antitripsin Genel Bilgiler

Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, erişkinlerde sık görülen, otozomal resesif ve kodominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. AAT, esas olarak karaciğer tarafından üretilse de monositler, akciğer dokusu, bağırsaklar ve kornea epiteli de AAT sentezleyebilme yeteneğine sahiptir ve akciğerleri proteolitik hasarlardan koruma işlevi görür^{2,96}. AAT, en yaygın serin proteaz gruplarından biri olan nötrofil elastazın etkilerini inhibe eden bir serum antiproteazıdır. AAT'nin %80'inden fazlası hepatositler tarafından üretilir ve işlevine uygun olarak dolaşıma ve diğer biyolojik kompartmanlara salınır. AAT, proteolizde rol oynar ve elastini parçalayarak akciğer parankimi ve hava yollarında hasara yol açar. AAT, suda çözünebilen ve dokulardan difüze olabilen orta boyutlu bir glikoprotein olup, moleküler ağırlığı 52 kDa'dır ve plazma yarı ömrü dört ile beş gün arasında değişmektedir⁹⁷. Plazmadaki AAT'nin %80'i interstisyel dokulara difüze olurken, geri kalan %0,5-10'luk kısmı alveoler sıvı, tükürük, gözyaşı, süt, semen, safra, idrar ve serebrospinal sıvı gibi biyolojik sıvılara geçer. İnsanlarda günde yaklaşık 34 mg/kg AAT üretilir ve akut faz yanıtı sırasında bu düzey dört katına kadar artabilir⁹⁸

AAT eksikliği ile ilgili ilk uluslararası bildiri, Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından 2003 yılında yayımlanmıştır ve o günden bu yana genetik tanı yöntemlerinde sürekli olarak daha doğru, daha ucuz ve gelişmiş teknikler kullanılmaktadır¹.

4.7.2. Alfa-1 Antitripsin Genetik Özellikler

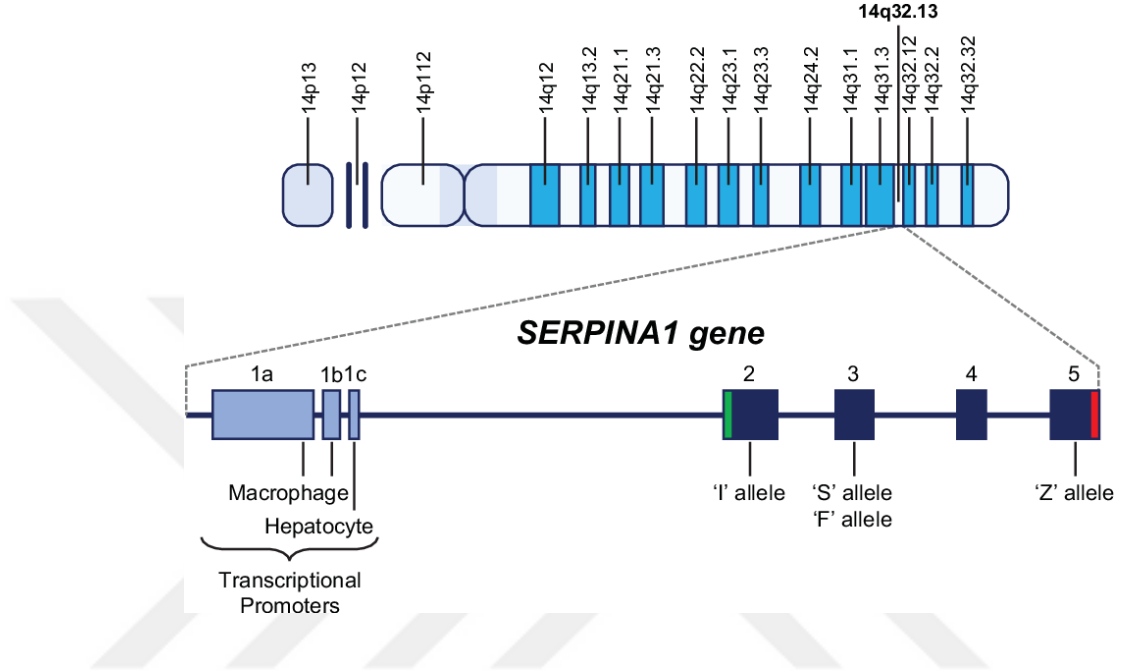
AAT, 394 amino asitten oluşan bir zincir ve üç karbonhidrat yan zinciri taşıyan bir glikoprotein olup, 14. kromozomun uzun kolunda yer alan 14q32.13 bölgesindeki SERPINA1 (serin proteaz inhibitörü) geni tarafından kodlanmaktadır⁹⁹. AAT, bir proteaz inhibitörü (serpin protein ailesinin bir üyesi) olduğundan, "PI" terimi "proteaz inhibitörü"nü ifade eder ve harfler ise mevcut olan iki aleli belirtir. Normal alel, M olarak adlandırılır ve bu alel, izoelektrik odaklama (IEF) jelinde en hızlı göç eden varyantı temsil eder. M alelinden daha hızlı göç eden varyantlar A-L arasında, daha yavaş hareket eden varyantlar ise N-Z arasında sınıflandırılır. Normal homozigot genotip PiMM olarak tanımlanmış olup, toplumda %85-90 oranında bulunur. S ve Z allelleri ise en yaygın eksiklik allelleridir⁹⁷. Homozigot veya heterozigot oluşlarına göre eksiklik alelleri MS, MZ, SZ, SS ve ZZ genotipleriyle sonuçlanabilir¹⁰⁰. AAT gen varyantları arasında hastalıkla ilişkili en yaygın mutasyon Pİ*ZZ gen mutasyonudur ve yalnızca %1 oranında görülür¹⁰¹. AAT genindeki nokta mutasyonları, serpinopati gelişimine ve dolayısıyla AAT eksikliğine yol açar. 100'den fazla genetik varyant tanımlanmış olup, özellikle ağır AAT eksikliği (<11 µM veya 0.5 g/L) ile ilişkili olan varyantlar, sigara içmeyen bireylerde dahi amfizem gelişimi için artmış risk taşımaktadır¹.

Klinik değerlendirmeler için AAT varyantları dört grupta kategorize edilebilir²:

1. **Normal varyantlar:** Normal AAT serum seviyeleri ve normal AAT fonksiyonlarıyla karakterizedir (20–53 µM veya nefelometri ile 80–220 mg/dl).
2. **Eksik varyantları:** Bu varyantlar, AAT serum seviyelerinin 20 µM'nin altında olmasına yol açar ve bazı allellerde (örneğin Z alleli) AAT molekülünün fonksiyonel aktivitesinin de azaldığı gözlemlenir.
3. **Null varyantları (Q0):** Normal protein sentezini engelleyen transkripsiyonel veya translasyonel hatalar nedeniyle dolaşımdaki AAT'nin yokluğu ile karakterizedir.
4. **Disfonksiyonel varyantlar:** AAT'nin anormal fonksiyonu ile karakterizedir, örneğin nötrofil elastazına bağlanma yeteneğinin azalması (F ve Z

varyantlarında olduğu gibi) veya trombin inhibitör aktivitesi (Pittsburgh varyantı gibi).

Şekil 1. 14.kromozom ve SERPINA1 geninin lokalizasyonu¹⁰²



4.7.3. Alfa-1 Antitripsin Epidemiyolojik Özellikler

Epidemiyolojik çalışmalar, AAT eksikliğinin insanlardaki en yaygın genetik hastalıklardan biri olduğunu ve en sık yetişkinlerde tanı konan hastalık olduğunu göstermektedir. İlk semptomlar, diğer solunum patolojilerine benzerlik gösterdiğinden, özellikle yeni doğanlar ve çocuklar için ilk klinik tanı koymak zor olabilir. Son 10-15 yıl içinde, AAT eksikliği tanısı, farkındalığın artması ve uluslararası tanı ve yönetimle ilgili kanıta dayalı önerilerin yayımlanmasıyla önemli ölçüde iyileşmiştir. ¹⁰³ De Serres'in çalışması, AAT eksikliğinin yalnızca Avrupa ile sınırlı kalmayıp, dünya çapında farklı ırksal grupları etkileyen bir genetik durum olduğunu ve dünya genelinde 116 milyon kişinin AAT eksikliği alelleri için taşıyıcı, 3,4 milyon kişinin ise eksiklik alleli kombinasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir⁹⁷. Blanco ve ark. ise, iki en yaygın eksiklik allelini (S ve Z) taşıyanların sayısını tahmin etmek amacıyla 71 ülkede yapılan çok sayıda kohort

çalışmasını incelenmiş ve toplam 1.490.816 PiS/Z vakası olduğu tahmin edilmektedir¹⁰⁴.

Klinik eksiklik gösteren bireylerin %90'ından fazlası ZZ genotipine sahipken, geri kalanlar daha nadir varyantlarla açıklanmaktadır. Z alleli en yaygın olarak Kuzey Avrupa'da ve İskandinav kökenli bireylerde bulunurken, Afrikalılar ve Doğu toplumlarında neredeyse yoktur, ancak Avrupalılarla melezleşme durumunda bu allele rastlanabilir. S alleli ise İber Yarımadası'nda daha yaygındır. Null alleli ise 0,00017 sıklıkta görülmektedir¹⁰⁵.

Türkiye'de AAT eksikliği sıklığı ve nadir varyantların varlığı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. 2023 yılında gerçekleştirilen bir prevalans çalışmasında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve bronşektazi tanılarıyla izlenen hastaların %5'inde alfa-1 antitripsin eksikliği saptanmıştır.

Tablo 6: Fenotiplere göre AAT plazma seviyesi ve hastalık riski¹⁰⁶.

Genotip	Plazma Seviyesi		Hastalık Riski	
	(mg/dL)	(µmol)	Siroz	Amfizem
PiMM	103-200	20-39	Normal	Normal
PiMS	100-180	19-35	Normal	Normal
PiMZ	66-120	13-23	Hafif artış	Muhtemel hafif artış
PiSS	70-105	14-20	Normal	Normal
PiSZ	9-15	45-80	Hafif artış	Hafif artış (20-50%)
PiZZ	2-8	10-40	Yüksek risk	Yüksek risk
Null-Null	0	0	Artış yok	Yüksek risk

4.7.4. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Tanısı

1963 yılında, Carl-Bertil Laurell ve Sten Eriksson, AAT eksikliğini klinik bir durum olarak ilk kez tanımlamıştır¹⁰⁷. O zamandan bu yana, bu kalıtsal hastalığın patofizyolojisi ve klinik seyrinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir¹⁰⁸. Ancak, birçok çalışma AAT eksikliğini semptomatik hastalarda genellikle yeterince tanınmayan bir durum olarak tanımlamaya devam etmektedir. 2013 yılına kadar gerçekleştirilen 18 yıllık bir zaman diliminde yapılan çalışmalarda, ilk semptomun (çoğu zaman dispne) başlangıcı ile AAT eksikliğinin tanınması arasında beş ila sekiz yıl süren bir gecikme olduğu bulunmuş ve erken hastalık tespiti konusunda genel bir iyileşme sağlanmamıştır¹⁰⁹. Hekimler arasında yapılan bir çalışmada, 60 Alman pulmonologunun %92'si AAT eksikliği taraması yaptıklarını belirtirken, 61 İtalyan pulmonologunun yalnızca %54'ü AAT eksikliği testi uygulamaktadır. Ayrıca, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği'nin rehberlerine göre, tüm KOAH hastalarına AAT eksikliği testi yapıp yapmadıkları sorulduğunda, Alman (N=90) ve İtalyan (N=65) hekimlerinin yalnızca %18'i ve %25'i bu testi uyguladıklarını bildirmiştir¹¹⁰.

AAT eksikliği için en kapsamlı test, serum AAT ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin kantitatif ölçümünü ve izoelektrik odaklanma veya genetik test ile fenotipin kalitatif değerlendirilmesini içerir¹¹¹. AAT serum seviyelerinin belirlenmesi, eksiklik tespiti için ilk adımdır. AAT, bir akut faz reaktanı olduğu için CRP ile ölçülmesi, hastanın geçici olarak yüksek AAT seviyelerine sahip olup olmadığını belirlemek için kullanılır¹¹². Serumda AAT seviyeleri, akciğer interstisyumu ve alveoler yüzeyi döşeyen sıvıya ulaşan AAT miktarıyla doğru orantılıdır ve genellikle nefelometri veya türbidimetri yöntemleriyle ölçülür. Normal serum AAT seviyesi, nefelometri ile 83-220 mg/dL aralığındadır¹¹³. Ancak yeni veriler bu aralığı 105-164 mg/dL olarak daraltmaktadır¹¹⁴. Serum AAT seviyesi 11 µM veya 1.0-1.3 g/L'nin altında ise, ağır AAT eksikliği düşünülmeli ve genotip tayini önerilmelidir¹¹⁵.

4.7.5. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve KOAH

DSÖ, KOAH tanısı almış tüm hastaların, özellikle AAT'nin yaygın olduğu bölgelerde, bir kez AAT eksikliği açısından taranmasını önermektedir¹⁰⁵. Genel olarak AAT eksikliği tanısı konan hastalar, genellikle genç yaşta (<45 yaş) olan ve panasiner bazal amfizem gösteren bireylerdir. Ancak, tanıdaki gecikmeler nedeniyle

bazı AAT eksikliği hastaları daha ileri yaşlarda, apikalde de dağılım gösteren ve sentriasiner dağılım gösteren bir amfizem bulgusu ile tanı alabilmektedir¹¹⁶. Düşük AAT düzeyi (<%20 normal) homozigot eksiklik açısından güçlü bir gösterge olarak kabul edilir. Aile bireylerinin de taranması gerektiği ve hasta ile bu konuda deneyimli uzman merkezlere yönlendirilmesi önerilmektedir¹.

AAT eksikliği, KOAH için en büyük ve en iyi kanıtlanmış genetik risk faktörüdür ve tüm vakaların %1-2'sinin, şiddetli AAT eksikliğine bağlı olduğu tahmin edilmektedir¹¹³. AAT eksikliği, yetişkinlerde en sık erken başlangıçlı panasiner amfizeme yol açar. Bu durum, ilk kez 1963'te İsveçli bir ailede tanımlanmış olup¹⁰⁷ başlıca morbidite ve mortalite nedenidir¹¹⁷. AAT eksikliğiyle ilişkili pulmoner amfizem, sigara ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır; ancak sigara içmeyen bazı bireylerde de ilerleyici akciğer hastalığı gelişebilmektedir¹. AAT, akciğer dokusunun hasar görmesini engelleyen bir proteindir. Özellikle sigara içen bireylerde, serum AAT konsantrasyonunun 0.50 g/L'nin altına düşmesi durumunda amfizem gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır¹¹⁸. AAT eksikliğiyle ilişkili solunum semptomları, klasik KOAH'tan farklı olarak 30-40 yaşlarında başlamakta ve hastalık, özellikle sigara içen bireylerde ve mesleki maruziyeti olanlarda hızla ilerlemektedir. Sigara içen PiZZ alleli taşıyan hastalarda yaşam süresi 48-52 yıl arasında iken, sigara içmeyen hastalarda bu süre 60-68 yıl olarak belirlenmiştir¹¹⁹. 30-35 yaş arasında FEV1'de belirgin bir düşüş gözlemlenirken, FVC genellikle sabit kalır ya da orta seviyede azalma gösterir. Sigara içen AAT eksikliği olan hastalarda FEV1'deki düşüş, sigara içen klasik KOAH hastalarına kıyasla çok daha hızlıdır. Akciğer volümlerinde rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesi artmıştır. Ayrıca, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi azalır ve alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti genişler⁹⁸. Z homozigotlarda, yıllık FEV1 azalma oranı 23 ile 316 ml arasında değişmekte olup, bu azalma oranı sigara içimi ile belirgin şekilde ilişkilidir².

AAT eksikliğinde, genellikle akciğerlerin bazal bölgelerinden başlayıp apikal bölgelere doğru yayılan panasiner amfizem gelişimi gözlemlenmiştir. Amfizem gelişimine yol açan temel mekanizma, AAT'nin işlev kaybı ile ortaya çıkan düzensiz elastaz aktivitesidir⁵³. Bu durum, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve elastin ile diğer ekstraselüler matriks bileşenlerinin, nötrofil elastazı (NE) ve diğer proteazlar tarafından, AAT eksikliği nedeniyle akciğer parankimi ve havayollarında artan proteolitik yıkıma yol açan kontrolsüz aktivitesine sebep olur. Serumda kantitatif bir

eksiklik olmasının yanı sıra, Z tipi moleküller, monomerik izoformlarında, normal M tipi AAT'ye göre yaklaşık beş kat daha az etkili NE inhibitörleridir^{120,121}. Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular, yalnızca Null ve ZZ allellerinin değil, aynı zamanda heterozigot MZ, MS ve SZ allellerinin de akciğer hastalığı geliştirme riskini artırabileceğini göstermektedir⁵³. Heterozigot genotiplerde amfizem gelişimi ile ilgili çelişkili bulgular bulunmaktadır. PiMS genotipinde amfizem riski gözlemlenmezken, PiMZ genotipinde ise olguların yaklaşık %10'unda amfizem geliştiği bildirilmiştir⁹⁷.

AAT eksikliğinin astıma neden olduğuna dair herhangi bir veri bulunmamakla birlikte genç yaşta ortaya çıkan semptomlar nedeniyle yanlışlıkla astım tanısı konulabilmektedir¹²².

AAT eksikliği olan bireylerde tedavinin temel amacı, akciğer hastalığının gelişiminin engellenmesidir. Bu hedef doğrultusunda, sigara kullanımının sonlandırılması, çevresel ve mesleki risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bu risklerin ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır. İnhaler bronkodilatör tedavileri (uzun ve kısa etkili β_2 -agonistler ve antikolinergikler) ve inhaler kortikosteroidlerin kullanımı, AAT eksikliği olan bireylerde dispne şiddeti, atak sıklığı ve FEV1 düzeyleri dikkate alınarak, klasik KOAH tedavi prensiplerine paralel şekilde uygulanabilir. Ayrıca, pulmoner rehabilitasyonun bu hastalar üzerinde olumlu etkiler yarattığı gözlemlenmiştir. Tüm AAT eksikliği kaynaklı akciğer hastalığı bulunan bireylere pnömokok ve influenza aşılarının uygulanması önerilmektedir¹²³.

KOAH'ın standart tedavisinin yanı sıra, AAT eksikliğine yönelik özel bir tedavi olarak intravenöz replasman tedavisi uygulanmaktadır; bu tedavi, saflaştırılmış havuzlanmış insan plazmasından elde edilen AAT infüzyonunu içerir. Replasman tedavisinin amacı, serum AAT seviyelerini koruyucu eşik değerin üzerine çıkarmak ve bu seviyeyi sürdürebilmektir². Rutin uygulama, haftada bir kez 60 mg/kg dozunda, 15-30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde yapılmaktadır. AAT replasman tedavisi, sigara içmemiş veya sigarayı bırakmış homozigot AAT eksikliği olan 18 yaş ve üzeri hastalarda önerilmektedir. Amfizemi olmayan olgularda replasman tedavisi önerilmemektedir. Replasmandan en iyi faydanın sağlanabilmesi için uygun olguların FEV1 değeri %35-65 aralığında olan bireyler olduğu belirtilmiştir¹.

AAT replasman tedavisinin, PiMZ veya normal bir M alleli içeren diğer heterozigot genotiplerde sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Heterozigot bireylerin birincil tedavisi sigaranın bırakılması ve KOAH gelişen olgularda uygun bronkodilatör tedavisinin verilmesidir¹²⁴.

Solunum semptomları olmayan ve bazal spirometride $FEV1 \geq \%80$ olan hastalar, semptomatik hale geldiklerinde ya da asemptomatik olsalar bile 6-12 aylık aralıklarla spirometri ile izlenmelidir. Postbronkodilatör FEV1'de bir düşüş olması, replasman tedavisinin başlanması için bir gösterge olarak kabul edilir^{1,125}.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

15.12.2023-15.02.2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran veya serviste yatarak tedavi alan 419 KOAH hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın uygulanabilmesi için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nden 11.12.2023 tarihinde 590 karar numarası ile onay alındı.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- KOAH tanısı olmak (GOLD rehberine göre KOAH tanı kriterlerine uygun şekilde tanı alan hastalar dahil edilmiştir)
- Solunumsal semptomların bulunması
- Hastanın yazılı bilgilendirilmiş onamı

5.1. Araştırma Yöntemi

Çalışmaya 383 erkek 36 kadın olmak üzere 419 hasta dahil edilmiştir. Gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” alınarak yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalıklar, inhaler tedavi kullanım detayları, poliklinik ve acil servis başvuru sayıları, servis veya yoğun bakım yatışı, meslek, solunum fonksiyon parametreleri, mMRC skoru ve USOT kullanımı gibi bilgiler veri toplama formuna kaydedilmiştir. Hastaların fizik muayene ve vital bulguları değerlendirildi. Daha sonrasında polikliniğe başvuran hastalardan aynı gün içerisinde serviste yatarak tedavi alan hastalardan ise yatış süresi içerisinde parmak ucundan kan örneği alınarak ilgili materyal üzerine damlatıldı.

Biyolojik numuneler, çalışmaya katılan araştırma görevlileri tarafından alınıp, Progenika Biopharma, S.A.'ya yine araştırma görevlileri tarafından gönderilmiştir. Gönüllülerden alınan biyolojik numunelere; gönüllülerin kimliği ile ilişkilendirilemeyecek şekilde araştırmacılar tarafından bir kod verilmiştir.

Materyaller üzerinde hastaya ait kişisel bilgi ve veri bulundurulmamış olup hastalar anonim olarak kodlanmıştır. Böylelikle biyolojik numuneler herhangi bir şekilde kimlik bilgileriyle ilişkilendirilmesi engellenerek karşı tarafa yalnızca biyolojik materyaller ve kodlar gönderilmiştir. Biyolojik materyaller araştırma görevlileri tarafından muhafaza edilerek kapalı zarflar içerisinde kargo ile firmanın adresine iletilmiştir.

Hastalardan alınan bu örnekler ile AAT eksikliği genotipleme testi çalışılacaktır. AAT eksikliği genotipleme testi, serpin peptidaz inhibitörü sınıf A üye 1 (SERPINA1) genindeki AAT eksikliği ile dünya çapında ilişkili en yaygın 14 mutasyonun eş zamanlı olarak yazılmasıyla dünya çapında tespit için doğrulanmıştır.

AAT eksikliği genotipleme testi, SERPINA1 geninde büyük miktarda hedef dizi elde etmek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) amplifikasyonunu kullanır. Özellikle etiketli PCR ürünlerine hibritlenen, renk kodlu mikrokürelere bağlanan alele özgü problemlere dayanır. Sonraki bir floresan etiketleme adımı, hibridizasyon sinyalinin saptanmasına ve ölçülmesine olanak tanır. AAT eksikliği genotipleme testi, tek bir kuyucukta eş zamanlı multipleks reaksiyon oluşturarak ayrı yöntemlerin paralel olarak çalıştırılması ihtiyacını ortadan kaldırır. xPONENT® yazılımı ile elde edilen sonuç alelik varyant genotipleridir ve hepsiyle ilişkilidir. Numuneler Progenika'ya ulaştıktan sonra 1-2 hafta içinde her numuneye yapılan AAT eksikliği testi sonuçlarının çıkması bekleniyor. Test, SERPINA1 geninin analize dahil edilen en yaygın 14 eksiklik varyantını tanımlayabilir: PIS, PIZ, PII, PIM procida, PIM malton, PIS iiyama, PIQ0 granite falls, PIQ0 west, PIQ0 bellingham, PIF, PIP Lowell, PIQ0 mattawa, PIQ0 clayton ve PIM heerlen. 14 allelden hiçbirisi bulunmazsa, sonuç negatif olarak kaydedilir ve M aleli olarak yorumlanır, çünkü bu 14 alelin herhangi birinin yokluğu, genotipin PI*M'ye karşılık geldiğini %99'un üzerinde bir olasılıkla gösterir.

5.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler “SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) 21” programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde değerler, ortanca (çeyrekler arası açıklık), ortalama ve standart sapma değerleri belirlendi. Karşılaştırmalar için normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için Student t-Test, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler

için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılarak yapıldı. $P<005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



6. BULGULAR

Bu çalışmaya KOAH tanısı almış 419 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $65,54 \pm 10,45$ yıl olarak belirlenmiştir.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %91,4'ü (n=383) erkek ve %8,6'sı (n=36) kadın olarak bulunmuştur.

Sigara kullanım durumu göz önünde bulundurulduğunda, hastaların %47,3'ü (n=198) aktif sigara içicisi, %48,2'si (n=202) sigara içmeyi bırakmış ve %4,5'u (n=19) hiç sigara içmemiştir. Sigara kullanım sürelerine bakıldığında ise ortalama $49,71 \pm 28,14$ paket-yıl olarak belirlenmiştir, bu da hastaların uzun süreli sigara maruziyetine sahip olduklarını göstermektedir.

Biomass maruziyeti açısından, hastaların %27,9'u (n=117) biomass kaynaklı hava kirliliğine maruz kaldığını belirtirken, %72,1'si (n=302) ise biomass maruziyeti olmadığını ifade etmiştir.

Hastaların %62,7'si (n=263) kentsel alanda, %37,2'si (n=156) ise kırsal alanda yaşamaktadır. Meslek grupları incelendiğinde, hastaların çoğunluğunu %28,6 (n=120) işçiler ve %25,3 (n=106) çiftçiler oluştururken, diğer meslek gruplarının oranları daha düşük olmuştur. Bunlar arasında %10,0 (n=42) esnaf, %9,8 (n=41) memur, %7,2 (n=30) serbest meslek sahipleri, %14,6 (n=61) emekliler ve %4,5 (n=19) ev hanımları yer almıştır.

Ek hastalık durumu açısından, hastaların %60,1'inin (n=252) bir veya daha fazla ek hastalığı olduğu %39,9'unun (n=167) ise başka bir ek hastalığının olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar arasında en sık görülen eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT) olup, %34,8 (n=146) oranında tespit edilmiştir. Diğer eşlik eden hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) %20,3 (n=85), diyabetes mellitus (DM) %17,7 (n=74) ve maligniteler %14,1 (n=59) oranlarıyla sıralanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Yaş, yıl, ort±SS	65.54±10.45
Cinsiyet, sayı (%)	
Erkek	383 (91.4)
Kadın	36 (8.6)
Sigara kullanımı, sayı (%)	
İçenler	198 (47.3)
Bırakmış olanlar	202 (48.2)
İçmeyenler	19 (4.5)
Sigara tüketim miktarı (paket-yıl) ort±SS	49.71±28,14
Biomass maruziyeti, sayı (%)	
Var	117 (27.9)
Yok	302 (72.1)
Yaşadığı yer, sayı (%)	
Kent	263 (62.7)
Kırsal	156 (37.2)
Meslek, sayı (%)	
İşçi	120 (28.6)
Çiftçi	106 (25.3)
Esnaf	42 (10.0)
Memur	41 (9.8)
Serbest meslek	30 (7.2)
Emekli	61 (14.6)
Ev hanımı	19 (4.5)
Ek hastalık, sayı (%)	
Var	252 (60.1)
Yok	167 (39.9)
Eşlik eden hastalıklar, sayı (%)	
Hipertansiyon	146 (34.8)
Diyabetes mellitus	74 (17.7)
Kardiyovasküler hastalık	85 (20.3)
Malignite	59 (14.1)

Hastaların inhaler kullanımı konusunda, hastaların %62,1'sı (n=260) inhaler tedavisi kullanırken, %37,9'u (n=159) kullanmamaktadır. Tedavi gruplarına göre dağılımlar ise şu şekildedir: 32 hasta (%7.6) yalnızca LAMA (Uzun Etkili Antikolinerjik), 32 hasta (%7.6) LAMA ve LABA (Uzun Etkili Beta 2 Agonist) kombinasyonu, 55 hasta (%13.1) IKS (İnhaler Kortikosteroid) ve LABA kombinasyonu, 141 hasta (%33.7) ise IKS, LABA ve LAMA kombinasyonu kullanmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların Tedavi Durumları

İnhaler kullanımı, sayı (%)	
İnhaler kullanmıyor	159 (37.9)
Var	258 (62.1)
LAMA	32 (7.6)
LAMA + LABA	32 (7.6)
IKS + LABA	55 (13.1)
IKS + LABA + LAMA	141 (33.7)

Hastaların solunum fonksiyon parametrelerine ilişkin verilerde ise FEV1 medyan değeri 1.72 litre (min: 0.54 litre, maks: 4.19 litre), FEV1 % medyan değeri ise %63.23 (min: %19, maks: %149) olarak belirlenmiştir. FVC medyan değeri 2.87 litre (min: 0.70 litre, maks: 5.59 litre), FVC % medyan değeri %78.98 (min: %9, maks: %157) olarak gözlemlenmiştir. FEV1/FVC oranı ise medyan değeri 58.44 (min: 31.76, maks: 69.29) ile belirlenmiştir. Bu parametreler, hasta grubunun solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma olduğunu ve geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların Solunum Fonksiyon Parametreleri

Solunum fonksiyon parametreleri	Ort.±ss	Min-Max
FEV1 (lt)	1.72 ±0,66	(0.54- 4.19)
FEV1 %	63.23 ±20,90	(19- 149)
FVC (lt)	2.87 ±0,88	(0.70- 5.59)
FVC %	78.98 ±21,26	(9- 157)
FEV1/FVC	58.44 ±9,34	(31.76- 69.29)

Hastaların mMRC skorları aşağıdaki şekilde dağılım göstermektedir: mMRC skoru 0 olan 93 hasta (%22.2), mMRC skoru 1 olan 101 hasta (%24.1), mMRC skoru 2 olan 123 hasta (%29.1), mMRC skoru 3 olan 80 hasta (%19.1) ve mMRC skoru 4 olan 22 hasta (%5.3) bulunmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların mMRC skorları

mMRC skoru, sayı (%)	
0	93 (22.2)
1	101 (24.1)
2	123 (29.1)
3	80 (19.1)
4	22 (5.3)

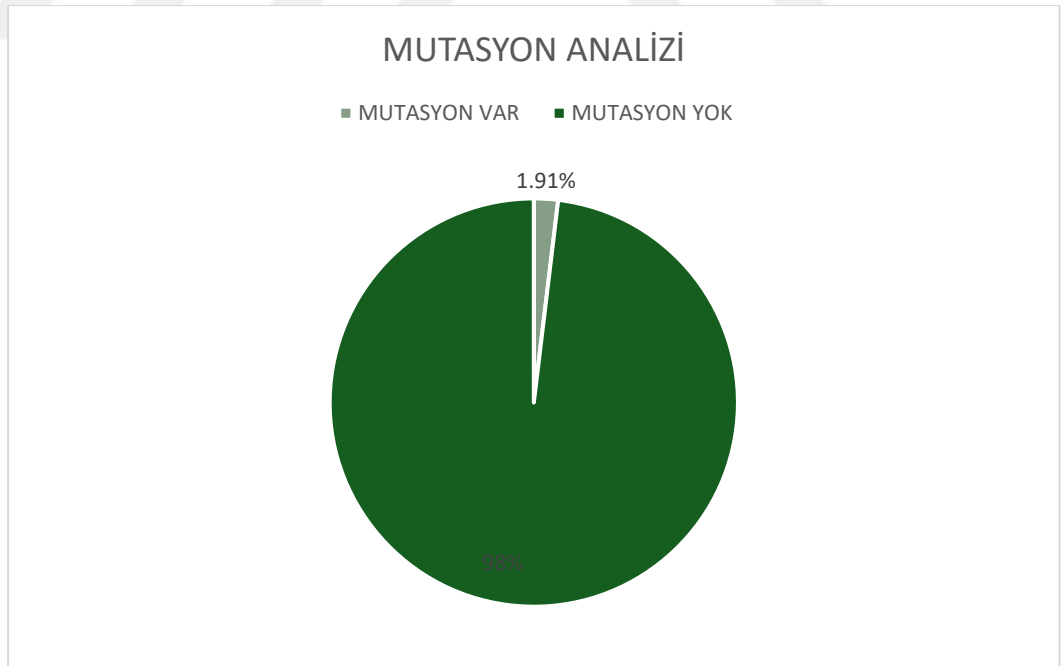
Son bir yıldaki hastane başvurusu ve hastane yatışı ile ilgili parametreler şu şekildedir. Acil servis başvurusu medyan değeri 2.72 (min: 0, maks: 15), Poliklinik başvurusu medyan değeri 1.51 (min: 0, maks: 15), servis yatışı medyan değeri 0.83 (min: 0, maks: 11) ve yoğun bakım yatışı medyan değeri 0.14 (min: 0, maks: 3) olarak belirlenmiştir (Tablo 11). Çalışmamızda, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı olan hastaların oranı %8.6 (n=36) olarak belirlenirken, USOT ihtiyacı olmayan hastalar ise %91.4 (n=383) oranında bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların hastane başvuru, yatış sayıları ve USOT kullanımı

Son bir yıldaki hastane başvurusu ve yatış sayıları ort. (min-maks)	
Acil servis başvurusu	2.72(0- 15)
Poliklinik başvurusu	1.51(0- 15)
Servis yatışı	0.83(0- 11)
Yoğun bakım yatışı	0.14(0- 3)
USOT kullanımı, sayı (%)	
Var	36 (8.6)
Yok	383 (91.4)

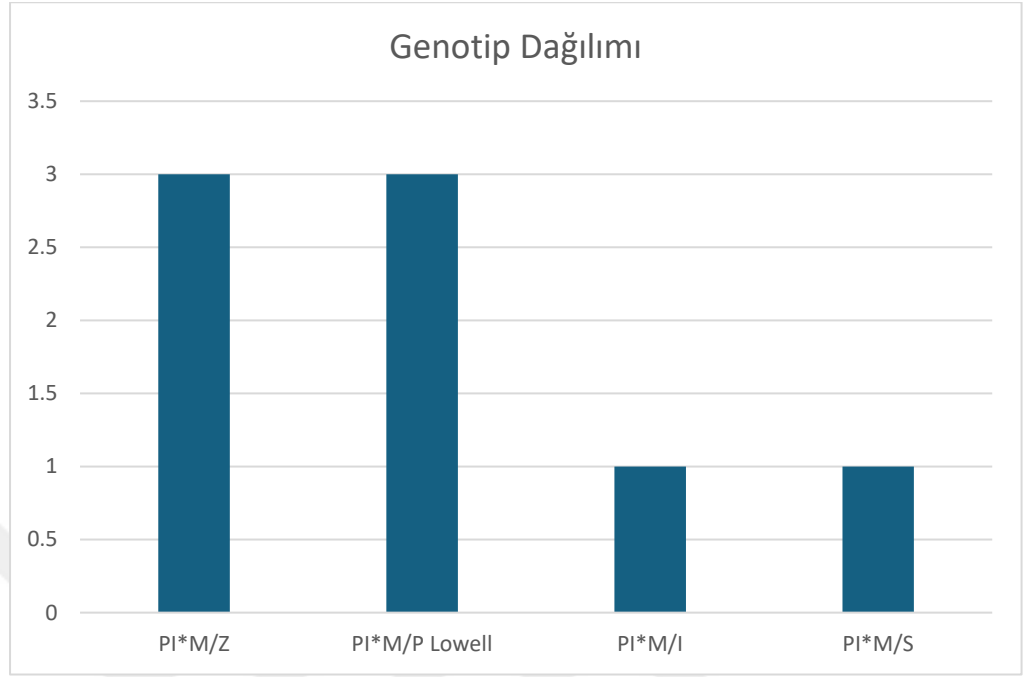
Çalışmada, katılımcıların %98.09'unda (n=411) mutasyon saptanmazken %1,91'inde (n = 8) AAT eksikliğiyle ilişkilendirilen mutasyonlar tespit edilmiştir (Şekil 2).

Şekil 2: Mutasyon Analiz Sonuçları



Mutasyon tespit edilen 8 hastanın 3'ünde M/Z, 3'ünde M/P Lowell 1 hastada M/I, 1 hastada ise M/S mutasyonu bulunmaktaydı (Şekil 3).

Şekil 3: Genotip Dağılımı



AAT gen mutasyonu tespit edilen hastaların sosyodemografik verileri, solunum parametreleri ve klinik özellikleri Tablo 12’de detaylı olarak listelenmiştir.

Tablo 12: AAT gen mutasyonu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Genotip	Yaş	Cinsiyet	Meslek	Sigara (pkt-yıl)	İnhaler Kullanımı	FEV 1 lt (%)	FVC lt (%)	mMRC
M/Z	51	Erkek	İşçi	30	Yok	1,97 (68)	3,28 (93)	Grade 0
M/I	78	Erkek	İşçi	5	Yok	1,51 (74)	2,40 (88)	Grade 2
M/P lowell	51	Erkek	Çiftçi	40	İKS+LAB A+LAMA	1,02 (31)	2,61 (63)	Grade 3
M/P lowell	60	Erkek	İşçi	80	İKS+LAB A+LAMA	2,08 (68)	3,15 (82)	Grade 0
M/Z	47	Erkek	İşçi	45	Yok	3,09 (93)	4,51 (117)	Grade 1
M/S	48	Erkek	İşçi	30	Yok	2,14 (53)	3,25 (64)	Grade 0
M/Z	81	Erkek	Çiftçi	20	İKS+LAB A+LAMA	1,44 (57)	2,95 (90)	Grade 4
M/P lowell	72	Erkek	Memur	50	İKS+LAB A+LAMA	1,50 (65)	2,52 (84)	Grade 1

Hasta grupları karşılaştırılırken yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, verilerin normal dağılıma uygun olduğu gözlemlenmiş ve bu nedenle ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Mutasyon taşıyan grup (n=8) ile mutasyon taşımayan grup (n=411) arasındaki yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, mutasyon taşıyan grubun yaş ortalaması $61,00 \pm 14,02$ yıl, mutasyon taşımayan grubun yaş ortalaması ise $65,63 \pm 10,37$ yıl olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,383$) (Tablo 13).

İki grup arasındaki cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında, mutasyon taşıyan grup tamamen erkeklerden (n=8, %100) oluşurken, mutasyon taşımayan grup içinde erkeklerin oranı %91,2 (n=375) ve kadınların oranı %8,8 (n=36) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,381$) (Tablo 13).

Sigara kullanımı açısından, mutasyon taşıyan grup içinde hiç sigara içmeyen hasta bulunmazken, 3 hasta (%37,5) sigara içmeyi bırakmış ve 5 hasta (%62,5) aktif içicidir. Mutasyon taşımayan grup ise daha çeşitlenmiş bir sigara kullanım dağılımına sahiptir; bu grupta hiç sigara içmemiş 19 hasta (%4,6), sigara içmeyi bırakmış 199

hasta (%48,4) ve aktif içici 193 hasta (%47,0) bulunmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,617$). Sigara tüketim miktarı (paket/yıl) açısından, mutasyon taşıyan grubun ortalama sigara tüketimi $37,50 \pm 22,36$ paket/yıl, mutasyon taşımayan grubun ortalama sigara tüketimi ise $49,95 \pm 28,21$ paket/yıl olarak belirlenmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,162$) (Tablo 13).

Biomass maruziyeti değerlendirildiğinde, mutasyon taşıyan grup içinde 6 hasta (%75) biomass maruziyetine sahipken, 2 hasta (%25) maruziyet göstermemektedir. Mutasyon taşımayan grup içinde ise 296 hasta (%72,1) biomass maruziyetine sahip, 115 hastada (%27,9) ise maruziyet tanımlanmamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,975$) (Tablo 13).

Yaşadığı yer açısından, mutasyon taşıyan grup içinde 4 hasta (%50,0) kentte, 4 hasta (%50,0) ise kırsalda yaşamaktadır. Mutasyon taşımayan grup içinde ise 259 hasta (%63,0) kentte, 152 hasta (%37,0) kırsalda yaşamaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,748$) (Tablo 13).

Meslek dağılımı incelendiğinde, mutasyon taşıyan grup içinde 5 hasta (%62,5) işçi, 2 hasta (%25,0) çiftçi ve 1 hasta (%12,5) memur olarak yer alırken, diğer mesleklerde (esnaf, serbest meslek, emekli, ev hanımı) mutasyon taşıyan grup içinde herhangi bir birey bulunmamaktadır. Mutasyon taşımayan grup ise daha geniş bir meslek çeşitliliğine sahiptir; bu grupta 115 hasta (%28,0) işçi, 104 hasta (%25,3) çiftçi, 42 hasta (%10,2) esnaf, 40 hasta (%9,7) memur, 30 hasta (%7,3) serbest meslek, 61 hasta (%14,8) emekli ve 19 hasta (%4,6) ev hanımıdır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,392$) (Tablo 13).

Ek hastalık varlığı açısından, mutasyon taşıyan grup içinde 4 hasta (%50,0) ek hastalığa sahipken, 4 hasta (%50,0) ek hastalık taşımamaktadır. Mutasyon taşımayan grup içinde ise 248 hasta (%60,3) ek hastalığa sahip, 163 hasta (%39,7) ise ek hastalık taşımamaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,554$) (Tablo 13)

Tablo 13: Mutasyon analizine göre iki grubun demografik verileri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mutasyon olan (n=8)	Mutasyon olmayan (n=411)	p-değeri
Yaş (yıl) Ortalama $\pm$ ss	61,00 $\pm$ 14,02	65,63 $\pm$ 10,37	0,383
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	8 (100) 0 (0)	375 (91,2) 36 (8,8)	0,381
Sigara kullanımı, n (%) Hiç kullanmamış Bırakmış Aktif içici	0 (0) 3 (37,5) 5 (62,5)	19 (4,6) 199 (48,4) 193 (47,0)	0,617
Sigara tüketim miktarı (paket-yıl) Ortalama $\pm$ ss	37,50 $\pm$ (22,36)	49,95 $\pm$ (28,21)	0,162
Biomass maruziyeti, n (%) Var Yok	6 (75) 2 (25)	296 (72,1) 115 (27,9)	0,975
Yaşadığı yer, n (%) Kent Kırsal	4 (50,0) 4 (50,0)	259 (63,0) 152 (37,0)	0,748
Meslek, n (%) İşçi Çiftçi Esnaf Memur Serbest meslek Emekli Ev hanımı	5 (62,5) 2 (25,0) 0 (0,0) 1 (12,5) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	115 (28,0) 104 (25,3) 42 (10,2) 40 (9,7) 30 (7,3) 61 (14,8) 19 (4,6)	0,392
Ek hastalık, n (%) Var Yok	4 (50,0) 4 (50,0)	248 (60,3) 163 (39,7)	0,554

SFT parametreleri açısından, mutasyon taşıyan grup ile mutasyon taşımayan grup arasında yapılan karşılaştırmalarda şu sonuçlar elde edilmiştir. Mutasyon taşıyan grubun ortalama FEV1 değeri $1,84 \pm 0,63$ litre iken, mutasyon taşımayan grubun ortalama FEV1 değeri $1,72 \pm 0,67$ litre olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,628$). Mutasyon taşıyan grubun ortalama

FEV1 yüzdesi $63,63 \pm 17,85$ iken, mutasyon taşımayan grubun ortalama FEV1 yüzdesi $63,23 \pm 20,97$ olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,957$). Mutasyon taşıyan grubun ortalama FVC değeri $3,08 \pm 0,66$ litre, mutasyon taşımayan grubun ortalama FVC değeri ise $2,87 \pm 0,88$ litre olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,505$). Mutasyon taşıyan grubun ortalama FVC yüzdesi $85,15 \pm 17,15$ iken, mutasyon taşımayan grubun ortalama FVC yüzdesi $78,85 \pm 21,33$ olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,407$). Mutasyon taşıyan grubun ortalama FEV1/FVC oranı $60,31 \pm 7,12$ iken, mutasyon taşımayan grubun ortalama FEV1/FVC oranı $58,40 \pm 9,39$ olarak bulunmuştur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,569$) (Tablo 14).

Tablo 14: Mutasyon analizine göre spirometrik solunum fonksiyon parametreleri

SFT parametreleri	Mutasyon olan (n=8) Ort.±ss	Mutasyon olmayan (n=411) Ort.±ss	p-değeri
FEV1 (lt)	$1,84 \pm 0,63$	$1,72 \pm 0,67$	0,628
FEV1 %	$63,63 \pm 17,85$	$63,23 \pm 20,97$	0,957
FVC (lt)	$3,08 \pm 0,66$	$2,87 \pm 0,88$	0,505
FVC %	$85,15 \pm 17,15$	$78,85 \pm 21,33$	0,407
FEV1/FVC	$60,31 \pm 7,12$	$58,40 \pm 9,39$	0,569

İnhaler kullanım durumu değerlendirildiğinde, mutasyon taşıyan hasta grubunda inhaler kullanım oranı %50 (n=4) iken, kullanmayan hasta oranı da %50 (n=4) olarak bulunmuştur. Mutasyon taşımayan grup içinde ise inhaler kullanan hasta oranı %62,3 (n=256), kullanmayan hasta oranı ise %37,7 (n=155) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,497$) (Tablo 15).

İnhaler türleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, mutasyon taşıyan grup içinde sadece 4 hasta (%50,0) "LAMA + LABA + İKS" tedavisi kullanırken, diğer inhaler tedavi kombinasyonlarına sahip hasta bulunmamaktadır. Mutasyon taşımayan grup içinde ise tedavi türleri daha çeşitlenmiştir: 32 hasta (%7,8) "LAMA", 32 hasta (%7,8) "LAMA + LABA", 55 hasta (%13,4) "İKS + LABA" ve 137 hasta (%33,3)

"LAMA + LABA + İKS" tedavisi kullanmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,513).

Tablo 15: Mutasyon analizine göre hastaların klinik değerlendirmeleri

	Mutasyon olan (n=8)	Mutasyon olmayan (n=411)	p-değeri
İnhaler kullanımı, n (%)			
Var	4 (50,0)	256 (62,3)	0,497
Yok	4 (50,0)	155 (37,7)	
LAMA	0 (0,0)	32 (7,8)	0,513
LAMA + LABA	0 (0,0)	32 (7,8)	
İKS + LABA	0 (0,0)	55 (13,4)	
LAMA + LABA + İKS	4 (50,0)	137 (33,3)	
Son bir yıldaki hastane başvurusu ve yatış sayıları ort ± SS			
Acil servis başvurusu	1,38 ± 2,32	1,51 ± 2,42	0,873
Poliklinik başvurusu	3,00 ± 2,44	2,72 ± 1,99	0,690
Servis yatışı	0,75 ± 1,38	0,83 ± 1,47	0,883
Yoğun bakım yatışı	0,15 ± 0,54	0,15 ± 0,54	0,449
Alevlenme sayısı, (%)			
0-1	6 (75,0)	294 (71,5)	0,829
2 ve üstü	2 (25,0)	117 (28,5)	
USOT kullanımı, sayı (%)			
Var	0 (0,0)	36 (8,8)	0,381
Yok	8 (100,0)	375 (91,2)	
mMRC skoru, sayı (%)			
0	3 (37,5)	90 (21,9)	0,617
1	2 (25,0)	99 (24,1)	
2	1 (12,5)	122 (29,7)	
3	1 (12,5)	79 (19,2)	
4	1 (12,5)	21 (5,1)	

7. TARTIŞMA

Tek merkezli ve kesitsel bir tasarımla yapılan bu araştırmada, kliniğimize başvuran KOAH tanılı hastaların klinik özellikleri ile AAT mutasyonu varlığı incelenmiştir. Toplam 419 hastanın incelendiği bu çalışmada, 8 (%1,91) hastada heterozigot AAT mutasyonu saptanmış olup, bu hastaların mutasyon dağılımları şu şekilde olmuştur: %37,5 M/Z (n=3), %37,5 M/P Lowell (n=3), %12,5 M/I (n=1) ve %12,5 M/S (n=1). Çalışmamızda, FEV1 ve FVC değerlerinin geniş bir aralıkta değiştiği ve çoğu KOAH'lı hastanın solunum fonksiyonlarının bozulduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, hastaların büyük bir kısmının inhaler tedavi kullandığı tespit edilmiştir. Türkiye'de daha önceki yıllarda KOAH'lı hastalarda yapılan iki farklı çalışmada %71,8'inin aşırı tedavi aldığı ve hastaların en sık (%62) LAMA + LABA + İKS üçlü kombinasyon tedavisini kullandıkları bildirilmiştir¹²⁶. Çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunun üçlü kombinasyon tedavi aldığı ve inhaler tedavi kullanan hastalar arasında bu oranın yaklaşık %54 olduğu görülmüş olup, bu bulgu literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca çalışmada incelenen KOAH hastalarının %14'ünün akciğer ya da akciğer dışı malignitesi bulunmaktaydı. Bu durumun, çalışmanın üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda ve hastaneye başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle, daha semptomatik ya da daha ileri evre KOAH'lı hastaların değerlendirilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

KOAH, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen heterojen bir hastalık olup, bireyler arasında farklı klinik seyirler ve tedaviye yanıtlar göstermektedir. Çevresel etkenler, özellikle sigara kullanımı ve hava kirliliği gibi faktörler, hastalığın şiddetini ve progresyonunu etkilerken, genetik yatkınlık da hastaların duyarlılığını ve hastalığın seyrini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. KOAH için bugüne kadar tespit edilen en önemli genetik risk faktörü, SERPINA1 genindeki mutasyonlardır; bu mutasyonlar alfa-1 antitripsin eksikliğine yol açar¹²⁷.

AAT eksikliğinin ilk vakaları 1963 yılında Laurell ve Eriksson tarafından beş kişide bildirilmiştir; bunlardan üçü, önemli derecede amfizemli akciğer hastalığına sahipti¹⁰⁷. AAT eksikliğinin teşhisinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, serum AAT seviyelerinin ölçülmesidir. Bu ölçüm genellikle immünoelektroforez, nefelometri veya radyal immünodifüzyon teknikleriyle yapılmaktadır. Serum AAT

seviyesi ölçümü, genetik testlere yönlendiren ilk adım olarak kabul edilmektedir. Ancak, serum AAT seviyelerinin sınırlı hassasiyet ve özgüllüğe sahip olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, AAT eksikliği tanısının kesinleşmesi için genetik analizler önemli bir tanı aracı olarak öne çıkmaktadır¹²⁸. Çalışmamızda da bu doğrultuda, AAT eksikliği tanısının doğruluğunu artırmak amacıyla genetik testler kullanılmıştır, çünkü serum AAT seviyeleri yalnızca sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerisi doğrultusunda, KOAH tanısı almış hastaların özellikle AAT eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde en az bir kez AAT eksikliği açısından taranması gerektiği belirtilmektedir¹⁰⁵. Bu öneriye paralel olarak, çalışmamızda katılmayı kabul eden tüm KOAH'lı bireylerde AAT eksikliği testi yapılmıştır. Dünya çapında üç milyondan fazla insanın ciddi AAT eksikliği ile ilişkili alel kombinasyonlarına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hastalık prevalansının hem ülkeler arasında hem de aynı ülke içinde bölgesel olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur¹²⁹. Prevalans verilerinin ülkeler, bölgeler ve etnik gruplar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebileceği dikkate alındığında, Türkiye gibi ülkelerde AAT eksikliği taşıyıcılarının tespitine yönelik hedeflenmiş tarama programlarının uygulanması gerekmektedir⁵. Çalışmamızda, KOAH'ın heterojen bir hastalık olmasını ve genetik faktörlerin bölgesel farklılıklar gösterebileceğini göz önünde bulundurarak, Manisa ilindeki KOAH'lı hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği prevalansını tespit etmeyi amaçladık. Bu araştırma, Manisa ilinde KOAH'lı bireylerde AAT eksikliği prevalansını inceleyen ilk çalışma olup, bölgesel farklılıkları göz önünde bulundurarak bu eksikliğin KOAH patogeneziindeki olası rolünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

AAT eksikliği, genetik bir bozukluk olarak dünya genelinde önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık her 2500 kişiden birinde AAT eksikliği bulunmaktadır. Bu hastalık tüm etnik gruplarda görülmektedir; ancak en sık Avrupa kökenli beyazlarda görülmektedir⁵³. PiZ alleli, Avrupa genelinde %0,5 ile %4 arasında bir prevalansa sahip olup, özellikle Kuzey Avrupa'da daha yaygın olarak görülmektedir. Potansiyel AAT eksikliği allelleri, özellikle PiZ ve PiS allelleri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Kafkasyalı bireylerde KOAH tanıları arasında %10 oranında bir sıklıkla tespit edilmektedir⁵³. Genotip sıklıkları incelendiğinde, Avrupa'da PiZZ genotipinin Birleşik Krallık'ta yaklaşık olarak 25 kişiden birinde,

PiMZ genotipinin ise 2000 kişiden birinde görüldüğü rapor edilmiştir¹⁰⁴. Frederick J. de Serres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AAT eksikliğinin Dünya çapında tüm büyük ırksal ve etnik alt grupları etkilediği ve dünya genelinde en az 116 milyon taşıyıcı ve 3.4 milyon eksiklik allel kombinasyonu bulunduğu vurgulanmıştır. Bu veriler, AAT eksikliğinin yalnızca Avrupa'daki beyazlarla sınırlı olmadığını, tüm ırksal alt grupları etkileyen yaygın bir kalıtsal hastalık olduğunu ortaya koymaktadır¹³⁰.

1986 yılında Lieberman ve arkadaşları, şiddetli KOAH tanısı almış 965 hastada %1.9 oranında homozigot PiZ tespiti yapmışlardır. Ancak, test edilen popülasyona dair herhangi bir detay verilmemiştir¹³¹. Benzer şekilde, İspanya'da yapılan iki ayrı tarama çalışması, sırasıyla 2137 ve 596 KOAH hastasında PiZZ tanı oranlarını sırasıyla %0,37 ve %0,34 olarak belirlemiştir^{132,133}. Daha yakın tarihlerde, Romanya, Macaristan, Bulgaristan, Litvanya, Letonya ve Rusya'dan 1000 ile 2000 birey arasında değişen seçilmemiş COPD örneklemelerinde PiZZ tespit oranları %0,11 ile %0,75 arasında değişim göstermiştir¹³⁴. Buna karşın, başka bir çalışmada, KOAH, astım veya bronşektazi tanısı almış 1060 Alman hastasında gerçekleştirilen tarama çalışması, PiZZ tanı oranının %0,0 olduğunu ortaya koymuştur¹³⁵. Bununla birlikte, AAT eksikliği yüksek riski taşıyan bireyler üzerinde yapılan birkaç hedeflenmiş vaka tespiti çalışması, PiZZ genotipi için %1,4 ile %8,2 arasında değişen çok daha yüksek AAT eksikliği tespit oranları sağlamıştır. Çalışmamızda ise homozigot mutasyon saptanmamış olup, homozigot mutasyon oranı 419 KOAH'lı hastada %0,0 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalar arasında genetik varyasyonların sıklığı bakımından önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Lopez Campos JL ve arkadaşları tarafından yürütülen, Türkiye'nin de dahil olduğu altı farklı ülkeden KOAH'lı hastalarla yapılan AAT gen mutasyonu tarama çalışmasında, ülkemizden toplam 2035 hasta değerlendirilmiş ve 140 hastada (%6,9) mutasyon tespit edilmiştir¹³⁶. Türkiye'de KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda, genetik AAT mutasyonları sırasıyla %7.1 ve %3.5 oranında rapor edilmiştir^{4,137}. Çalışmamızda %1,91'lik bir prevalans oranı belirlenmiş olup, bu oran diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olup anlamlı bir farklılık göstermektedir. Farklı prevalans oranları; çalışma metodolojileri, örneklem büyüklükleri ve coğrafi farklılıklarla açıklanabilir. Bu çalışmalardaki prevalans farklılıklarının birden fazla

faktörden kaynaklandığı açıktır. En belirgin etkenlerden biri, hasta seçiminde kullanılan kriterlerin çeşitliliğidir. Özellikle, AAT eksikliği tanısı almış veya bilinen vakaların yalnızca yeni ve kendiliğinden başvuran hastalarla karşılaştırılarak çalışmalara dahil edilmesi, prevalans oranlarını önemli ölçüde etkileyebilecek bir faktördür. Ayrıca, çalışmalarda kullanılan metodolojik yaklaşımlar, araştırılan birey sayısı ve coğrafi faktörler de prevalans farklarını açıklayabilecek diğer önemli değişkenlerdir¹³⁸.

Çalışmamızda erkek hastaların oranı %91,4 olarak bulunmuştur. Bu oran, Çörtük ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bildirilen %85,6'lık oranla benzerlik göstermektedir⁴. Literatürde erkeklerin KOAH'lı hastalar arasında daha fazla yer aldığına dair birçok çalışma bulunmaktadır ve bu durum, sigara içme alışkanlıkları, biyolojik faktörler ve toplumsal cinsiyet rolleri gibi etmenlere bağlı olarak açıklanabilir^{5,137}.

Çörtük ve ark. tarafından yapılan çalışmada, SERPINA1 geninde varyant taşıyan ve taşımayan KOAH hastaları arasında serum AAT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş, ancak diğer parametrelerde herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise serum AAT seviyeleri değerlendirilmemiş olup incelenen diğer parametreler açısından da benzer şekilde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir⁴.

SERPINA-1 geninde 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. S ve Z alelleri dışında görülen eksiklik alelleri, düşük frekanslarda gözlemlendiği için nadir aleller olarak adlandırılmaktadır¹³⁶. AAT geninin kodlayan ekzonlarının tam silinmesi, ilk kez 1990 yılında Takahashi ve Crystal tarafından Bethesda (Maryland, ABD)'da QOisola di Procida allelinde gösterilmiştir. Bu tarihten itibaren, nadir, işlevsel olmayan ve null varyantların moleküler tanısı önemli ölçüde artmış olup, dünya çapında 50 işlevsel eksik varyant ve 48 null varyant rapor edilmiştir. Çoğunlukla izole vakalar veya küçük seriler şeklinde bildirilen bu varyantlar, AAT eksikliği şüphesi için artan farkındalık ve daha yaygın moleküler tanı tekniklerinin kullanımı ile dünya genelinde beklenenden daha sık görülmektedir¹³⁹. Örneğin, son yıllarda Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Z varyantından daha fazla sayıda nadir eksik varyant tespit edilmiştir⁴ ve ayrıca Türkiye'de nadir Plowell ve Mmalton genotiplerinin beklenmedik bir prevalans gösterdiği gözlemlenmiştir¹⁴⁰.

Lopez ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında, Türkiye'de diğer bölgelere kıyasla nadir alellerin ve yeni mutasyonların daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu, ayrıca S alelinin daha düşük bir frekansa sahip olduğu gözlemlenmiştir. Türkiye'deki en yaygın nadir aleller arasında PiLowell (%25,7 mutasyonların oranı) 36 vakada, PiM malton (%17,1 mutasyonların oranı) 24 vakada ve PI*I (%9,2 mutasyonların oranı) 13 vakada tespit edilmiştir¹³⁶. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da PiM/P Lowell (%37,5) nadir görülen mutasyonlardan biri olarak öne çıkarken, PiS (%12,5) varyantı yalnızca bir hastada tespit edilmiştir. Türkiye'de gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 1088 astım, KOAH veya bronşektazisi olan hasta değerlendirilmiş ve tüm AAT eksikliği mutasyonlarının %35'inin PiM malton olarak saptandığı bildirilmiştir⁵. Bizim çalışmamızda ise PiM malton varyantı tespit edilmemiş olup bu durum daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan bölgesel farklılıklarla ilişkilendirilebilir¹²⁹.

Mersin ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 641 KOAH hastasının %1,87'sinde AAT gen mutasyonu saptanmış olup, bu oran çalışmamızda elde edilen %1,9'luk prevalans ile benzerlik göstermektedir. Mersin çalışmasında mutasyon taşıyan hastaların %75'inin nadir görülen alelleri taşıdığı, en sık saptanan mutasyonun ise %33,3 oranla PiM/P Lowell olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, PiM/P Lowell mutasyonu %37,5 oranında en sık görülen nadir mutasyon olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte, Mersin çalışmasında %16,7 oranla tespit edilen PiM/S varyantı, bizim çalışmamızda yalnızca bir hastada (%12,5) gözlemlenmiştir. Ayrıca, Mersin çalışmasında saptanan PiM/M Malton ve PiZ/M Malton gibi varyantlara çalışmamızda rastlanmamıştır. Bu farklılıklar, bölgesel genetik çeşitlilik ile örneklem büyüklüğü ve hasta seçim kriterlerinden kaynaklanıyor olabilir¹⁴¹.

Heterozigot PiMZ genotipine sahip bireylerde KOAH gelişme riski hâlâ tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bu alandaki araştırmaların çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle çalışmalar sürmektedir. Ancak günümüzde, heterozigot varyant taşıyan bireylerde sigara kullanımının akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek KOAH gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir¹⁴². Bir çalışmada, PiMZ genotipli bireylerin, Pi*MM genotipli bireylere kıyasla FEV1 değerlerinde yıllık olarak daha fazla azalma gösterdiği gözlemlenmiştir¹⁴³. Çalışmamızın kesitsel tasarımı, sigara kullanımının genetik mutasyon taşıyan bireylerdeki etkisini izlemeye

olanak tanımamıştır. Dolayısıyla, sigara kullanımının genetik yatkınlıkla birleşerek KOAH gelişimini nasıl etkilediği konusunda daha fazla uzun dönemli veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde sigara içmenin KOAH üzerindeki etkileri geniş bir şekilde ele alınmış olsa da genetik mutasyonla birlikte sigara kullanımının etkileşimini inceleyen daha derinlemesine çalışmaların yapılması önemlidir.

Sistemik taramanın potansiyel faydaları arasında genetik danışmanlık, yaşam tarzı değişiklikleri önerileri (örneğin, sigara içmenin önlenmesi veya bırakılması, yüksek riskli mesleklerden kaçınılması), tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve şu anda devam eden klinik araştırmalar aracılığıyla gelecekteki gelişmelerden yararlanma olasılığı bulunmaktadır¹³⁸. Erken tanı, çevresel maruziyetin azaltılması ve COPD ve diğer hastalıklar için bireyselleştirilmiş tedaviler, sağlık sistemleri üzerindeki yükleri azaltacaktır^{103,144}. Bununla birlikte, AAT eksikliği şüphesi yüksek bireyler üzerinde yapılan hedeflenmiş tarama programlarının olası sınırlamaları arasında, bu programların etkili olmasına rağmen şiddetli AAT eksikliği olan asemptomatik bireylerin gözden kaçırılma ihtimali yer almaktadır. Ayrıca, potansiyel zararlar arasında psikolojik etkiler, sosyal ayrımcılık ve maliyet yükü gibi olgular da dikkate alınmalıdır¹³⁹.

Çalışmamızda özellikle KOAH hastalarının takibi sırasında, çoğunlukla atak dönemlerinde hastaneye başvurmaları ya da yalnızca klinik ve radyolojik değerlendirme yapılması nedeniyle yeterli sayıda SFT yapılmadığı görülmüştür. Bu durumun hastalığın doğru şekilde tanınmasını, takibinin yapılmasını ve tedavi sürecinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

KOAH ile ilgili yapılan çalışmalarda olası önyargılar arasında; örneklemelerde kadın ve erkek oranlarının dengesizliği, katılımcıların yaşlarının standart olmaması, kentsel ve kırsal örneklemeler arasındaki oransızlık, katılımcıların çevresel, mesleki veya evsel kirleticilere maruziyet düzeylerinin farklılık göstermesi ve spirometri ölçümlerinin teknik yorumlanmasında ve vaka tanımlarında tutarsızlıklar yer almaktadır. Örneğin, post-bronkodilatör FEV1/FVC<0.70 kriterine dayalı tanım, çoğu çalışmada kullanılmakta olup; ancak bu sabit oran kriteri, yaşlı bireylerde KOAH'ı aşırı tanımlayarak, genç hastalarda ise hastalığı yeterince tanımlamayabilir¹³⁹.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, Türkiye’de henüz sınırlı literatür verisi bulunan bölgesel prevalans verilerini sunmasıdır. Çalışmamız bölgesel farklılıkları dikkate alarak genetik faktörlerin KOAH gelişimindeki rolünü daha ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Özellikle bölgesel prevalans farklılıklarının belirlenmesi sağlık politikalarının yerel düzeyde daha etkili hale getirilmesine olanak tanıyabilir.

Bir diğer güçlü yön ise AAT eksikliği tanısının doğruluğunu artırmak için genetik testlerin kullanılmasıdır. Serum AAT seviyelerinin sınırlı hassasiyet ve özgüllüğü göz önüne alındığında, genetik analizlerin daha kesin bir tanı sağlama açısından katkı sunduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, DSÖ’nün önerileri doğrultusunda yapılan AAT eksikliği taramaları, küresel sağlık politikalarına uyumlu bir yaklaşım sergileyerek, bu tür taramaların genişletilmesi gerektiğine dair önemli bir argüman sunmaktadır.

Son olarak AAT eksikliği şüphesi yüksek bireyler üzerinde yapılan hedeflenmiş tarama programlarının sağlık sistemine potansiyel katkıları, çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Erken tanı ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin, KOAH’ın ilerlemesini engelleme noktasında önemli bir rol oynayacağı vurgulanmaktadır. Bu da sağlık sistemlerine olan potansiyel faydayı gözler önüne sermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma tek merkezli olup üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiş olması nedeniyle bölgesel farklılıkların yansıtılması mümkün olmamıştır. Bu sebeple, çalışmamız Türkiye’deki tüm KOAH hastalarına genellenemez. Ayrıca, hastaneye başvuran hastalarla yapılmış olan bu tür prevalans çalışmaları, genellikle seçici bir örneklem oluşturur. Bu durum, çalışmanın genel popülasyona ait gerçek prevalansı yansıtmasını zorlaştırır, çünkü daha ciddi hastalıkları olan veya belirgin semptomları gösteren bireylerin dahil olması sonuçlarda yanlılık yaratabilir ve bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Diğer bir kısıtlılık ise hastaların AAT serum seviyelerinin değerlendirilmemiş olmasıdır; bu da mutasyon taşıyan ve taşımayan gruplar arasında kıyaslama yapılmasını engellemiştir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye'de AAT eksikliğinin sıklığı ve nadir varyantların dağılımı ile ilgili veriler sınırlı olup, bu durum bölgesel farklılıkların ve etnik çeşitliliğin etkisini daha iyi anlamayı gerekli kılmaktadır. Ülkeler, bölgeler ve etnik gruplar arasında AAT eksikliği prevalansının değişkenlik göstermesi, Türkiye gibi farklı etnik yapıya sahip ülkelerde hedeflenmiş tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, Türkiye'deki AAT eksikliği prevalansına ve mutasyon çeşitliliğine dair literatüre katkı sağlamakta; aynı zamanda genetik taramaların tanısal süreçteki önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

AAT eksikliğinin KOAH ile ilişkisini daha kapsamlı değerlendirebilmek için uzun dönemli, çok merkezli ve geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle sigara içen bireylerde genetik yatkınlığın etkisi, çevresel faktörlerle birlikte izlenmeli; bu gruplarda hastalık gelişim süreci prospektif olarak değerlendirilmelidir.

Erken teşhis, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, KOAH tanısı almış bireylerde AAT eksikliği açısından genetik taramaların yaygınlaştırılması önerilmektedir. Ayrıca, AAT eksikliği taşıyıcıları için kişiselleştirilmiş izlem ve tedavi stratejileri geliştirilerek hem hasta yönetimi iyileştirilebilir hem de sağlık sistemine olan yük azaltılabilir.

9. REFERANSLAR

1. Miravitlles 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). doi:10.1183/13993003.00610-2017
2. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-259. doi:10.1164/RCCM.201108-1428CI
3. Lopez-Campos JL, Osaba L, Czischke K, et al. Feasibility of a genotyping system for the diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a multinational cross-sectional analysis. *Respir Res*. 2022;23(1). doi:10.1186/S12931-022-02074-X
4. Çörtük M, Demirkol B, Arslan MA, et al. Frequency of alpha-1 antitrypsin deficiency and unexpected results in COPD patients in Turkey; rare variants are common. *Turk J Med Sci*. 2022;52(5):1478-1485. doi:10.55730/1300-0144.5486
5. Onur ST, Natoli A, Dreger B, et al. An Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Screening Study in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, or Asthma in Turkey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2785-2794. doi:10.2147/COPD.S425835
6. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1317-1325. doi:10.1164/RCCM.202204-0671PP
7. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):512-524. doi:10.1016/S2213-2600(21)00555-5
8. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):485-496. doi:10.1016/S2213-2600(21)00510-5
9. 2024 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed March 13, 2025. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
10. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-191. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008
11. Martinez FJ, Agustí A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(3):275-287. doi:10.1164/RCCM.202107-1663SO
12. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res*. 2014;15(1). doi:10.1186/S12931-014-0089-Y

13. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019;25(1):47-57. doi:10.26719/EMHJ.18.014
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0/ATTACHMENT/8CCB68B0-D3FA-415D-BD9A-00538886A572/MMC1.PDF
15. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374(9691):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(09)61303-9
16. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718. doi:10.1164/RCCM.200811-1757ST
17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-2030. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030442
18. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-532. doi:10.1183/09031936.06.00124605
19. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med.* 2015;109(12):1553-1561. doi:10.1016/J.RMED.2015.10.012
20. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2005;2(2):277-283. doi:10.1081/COPD-57610
21. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest.* 2007;131(1):29-36. doi:10.1378/CHEST.06-0365
22. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(7):247-257. doi:10.1016/J.ARBRES.2012.04.001
23. Türk Toraks Derneği | KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu (2010). Accessed March 14, 2025. <https://toraks.org.tr/site/community/library/32>
24. Demir A, Büyükşirin M, Polat G, et al. KOAH çadırında ölçülen SFT sonuçları ve KOAH risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi.* 2006;7(1):23-28. Accessed March 14, 2025. [/tr/yayin/detay/64202/koah-cadirinda-olculen-sft-sonuclari-ve-koah-risk-faktorlerinin-degerlendirilmesi](https://tr.yayin/detay/64202/koah-cadirinda-olculen-sft-sonuclari-ve-koah-risk-faktorlerinin-degerlendirilmesi)

25. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):499-504. doi:10.1016/J.EJIM.2007.06.028
26. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-639. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6
27. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):935-945. doi:10.1016/S2213-2600(17)30434-4
28. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One*. 2018;13(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0193143
29. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
30. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412. doi:10.1183/09031936.06.00025805
31. Projections of global deaths from 2016 to 2060 | Colin Mathers. Accessed March 14, 2025. <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/>
32. World Health Organization N. The Global Burden of Disease: 2004 update. *Update*. 2008;2010:146. doi:10.1038/npp.2011.85
33. Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. 2006;7(1):11-16. Accessed March 14, 2025. [/tr/yayin/detay/64200](#)
34. Levine SM, Marciniuk DD. Global Impact of Respiratory Disease: What Can We Do, Together, to Make a Difference? *Chest*. 2022;161(5):1153-1154. doi:10.1016/J.CHEST.2022.01.014
35. The Global Economic Burden of Non-communicable DiseasesWorld Economic Forum. 2011. Accessed March 15, 2025. <https://www.weforum.org/publications/global-economic-burden-non-communicable-diseases/>
36. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2022;10(10):e1423-e1442. doi:10.1016/S2214-109X(22)00330-8
37. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10. doi:10.1164/RCCM.200901-0047OC

38. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):497-511. doi:10.1016/S2213-2600(21)00506-3
39. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146(4):924-931. doi:10.1378/CHEST.13-1499
40. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(4):764-774. doi:10.1378/CHEST.10-0991
41. Günen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks*. 2016;64(1):94-96. doi:10.5578/TT.13935
42. Yin P, Jiang C, Cheng K, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751-757. doi:10.1016/S0140-6736(07)61378-6
43. Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1067-1076. doi:10.2147/COPD.S403158
44. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):408-421. doi:10.1055/S-0035-1554846
45. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 1990;11(3):375-387. doi:10.1016/S0272-5231(21)00707-3
46. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557-565. doi:10.1164/RCCM.201408-1407OC
47. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):756-762. doi:10.1164/RCCM.201403-0493OC
48. de Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J*. 2019;54(1). doi:10.1183/13993003.00186-2019
49. VizHub - GBD Compare. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. Accessed March 14, 2025. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
50. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health*. 2018;2(3):e114-e125. doi:10.1016/S2542-5196(18)30028-7
51. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. *Thorax*. 2023;78(10):974-982. doi:10.1136/THORAX-2022-219619

52. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1419-1424. doi:10.1164/AJRCCM.164.8.2105002
53. Hazari YM, Bashir A, Habib M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;773:14-25. doi:10.1016/J.MRREV.2017.03.001
54. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2599-2608. doi:10.1056/NEJMOA0904006
55. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019;95(1):53-62. doi:10.1111/CGE.13373
56. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6504):1235-1239. doi:10.1136/BMJ.291.6504.1235
57. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1633-1639. doi:10.1164/AJRCCM.156.5.9701081
58. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454-459. doi:10.1164/RCCM.200612-1772OC
59. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology*. 2004;45(5):477-484. doi:10.1111/J.1365-2559.2004.01952.X
60. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1). doi:10.1186/1465-9921-11-122
61. Kim V, Han MLK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-633. doi:10.1378/CHEST.10-2948
62. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology*. 2010;15(7):1072-1078. doi:10.1111/J.1440-1843.2010.01817.X
63. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(3):462-469. doi:10.1183/09031936.03.00094203
64. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(8):645-651. doi:10.1136/THX.2004.035170
65. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function

- and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest*. 2006;130(4):1129-1137. doi:10.1378/CHEST.130.4.1129
66. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med*. 2006;100(11):1973-1980. doi:10.1016/J.RMED.2006.02.024
 67. Vestbo J, Prescott E, Lange P, et al. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1530-1535. doi:10.1164/AJRCCM.153.5.8630597
 68. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-897. doi:10.1164/RCCM.201007-1125OC
 69. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:597-607. doi:10.2147/COPD.S61854
 70. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1507. doi:10.2147/COPD.S146390
 71. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-467. doi:10.1378/CHEST.124.2.459
 72. Türk Toraks Derneği | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. Accessed March 14, 2025. <https://toraks.org.tr/site/community/library/1682>
 73. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. 2016;71(2):105-106. doi:10.1136/THORAXJNL-2015-208204
 74. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006;3(4):219-232. doi:10.1080/15412550600977478
 75. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:187-201. doi:10.2147/COPD.S38934
 76. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(6):1902-1908. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00085.2009
 77. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1384-1394. doi:10.1164/RCCM.201501-0157OC

78. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1068-1081. doi:10.1183/09031936.00172007
79. Kovacs G, Agusti A, Barberá JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1000-1011. doi:10.1164/RCCM.201801-0095PP
80. Fabbri LM, Celli BR, Agustí A, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med*. 2023;11(11):1020-1034. doi:10.1016/S2213-2600(23)00261-8
81. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(3):420-428. doi:10.1183/09031936.05.00136304
82. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):131-140. doi:10.2500/AAP.2016.37.3925
83. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55(11):907-912. doi:10.1136/THORAX.55.11.907
84. Cote CG, Casanova C, Marín JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*. 2008;31(3):571-578. doi:10.1183/09031936.00104507
85. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-386. doi:10.1164/RCCM.201209-1596OC
86. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-342. doi:10.1378/CHEST.10-2521
87. Rutten EPA, Calverley PMA, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):239-247. doi:10.1159/000353211
88. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-1422. doi:10.1164/AJRCCM.157.5.9709032
89. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD*. 2009;6(1):59-63. doi:10.1080/15412550802587943
90. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax*. 2006;61(6):535-544. doi:10.1136/THX.2005.041863

91. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
92. Polatli M, Yorgancioğlu A, Aydemir Ö, et al. St. George solunum anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks*. 2013;61(2):81-87. doi:10.5578/TT.5404
93. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-931. doi:10.1136/THX.2005.040527
94. Türk Toraks Derneği | Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı. Accessed March 14, 2025. <https://www.toraks.org.tr/site/community/library/qOjZys4JNVXWACgF>
95. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021;7(4). doi:10.1183/23120541.00272-2021
96. Cichy J, Potempa J, Travis J. Biosynthesis of alpha1-proteinase inhibitor by human lung-derived epithelial cells. *J Biol Chem*. 1997;272(13):8250-8255. doi:10.1074/JBC.272.13.8250
97. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;276(4):311-335. doi:10.1111/JOIM.12239
98. Saryal SB. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve replasman tedavisi. *Akciğer Bulteni*. 2020. Accessed March 14, 2025. <https://www.akcigersagligi.com/menu/yayinlar/Akciger-Bulten.aspx>
99. 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. doi:10.1164/RCCM.168.7.818
100. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z deficiency alleles of α 1-antitrypsin deficiency in Asia. *European Respiratory Journal*. 2006;28(6):1091-1099. doi:10.1183/09031936.00029806
101. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. [Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-527. doi:10.1590/S1806-37132008000700012
102. Foil KE. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12_suppl:20406223211015950. doi:10.1177/20406223211015954
103. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10 Suppl 1(S1):26-34. doi:10.3109/15412555.2013.763782
104. 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;12:1683-1694. doi:10.2147/COPD.S137852

105. Boulyjenkov V. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397. Accessed March 15, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2487011/>
106. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-659. doi:10.1016/S1579-2129(07)60007-X
107. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. *COPD*. 2013;10 Suppl 1(S1):3-8. doi:10.3109/15412555.2013.771956
108. Hatipoğlu U, Stoller JK. α 1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):487-504. doi:10.1016/J.CCM.2016.04.011
109. Greulich T, Ottaviani S, Bals R, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency - diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respir Med*. 2013;107(9):1400-1408. doi:10.1016/J.RMED.2013.04.023
110. Greulich T, Ottaviani S, Bals R, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency - diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respir Med*. 2013;107(9):1400-1408. doi:10.1016/J.RMED.2013.04.023
111. Kueppers F, Sanders C. State-of-the-art testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):108-114. doi:10.2500/AAP.2017.38.4031
112. Sanders CL, Ponte A, Kueppers F. The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort. *COPD*. 2018;15(1):10-16. doi:10.1080/15412555.2017.1401600
113. 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. doi:10.1164/RCCM.168.7.818
114. 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):669-674. doi:10.1136/THORAXJNL-2011-201321
115. Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res*. 2007;150(5):267-274. doi:10.1016/J.TRSL.2007.08.001
116. Parr DC, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1172-1178. doi:10.1164/RCCM.200406-761OC
117. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-351. doi:10.1111/J.0954-6820.1978.TB08452.X
118. Barrecheguren M, Miravittles M. Augmentation Therapy for Emphysema due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Pro. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(7):363-364. doi:10.1016/J.ARBR.2018.02.015

119. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Köhnlein T, Welte T. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med*. 2011;105(8):1129-1139. doi:10.1016/J.RMED.2011.02.002
120. Lomas DA, Evans DL, Stone SR, Chang WSW, Carrell RW. Effect of the Z mutation on the physical and inhibitory properties of alpha 1-antitrypsin. *Biochemistry*. 1993;32(2):500-508. doi:10.1021/BI00053A014
121. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, Straus SD, Crystal RG. Z-type alpha 1-antitrypsin is less competent than M1-type alpha 1-antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest*. 1987;80(5):1366-1374. doi:10.1172/JCI113214
122. Öz M, Saryal SB. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği İle İlişkili KOAH. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH). 2022. Accessed March 15, 2025. <http://ghskitap.asyod.org/Konular/26>
123. Ellis P, Dirksen A, Turner A. Treatment of Lung Disease. Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *α 1-Antitrypsin Deficiency-ERS/monograph*. Published online September 2019. doi:10.1183/2312508X.ERM8519
124. 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):419-427. doi:10.1164/RCCM.201311-1984OC
125. 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):668-682. doi:10.15326/JCOPDF.3.3.2015.0182
126. Gunen H, Yilmaz M, Aktas O, et al. Categorization of COPD patients in Turkey via GOLD 2013 strategy document: ALPHABET study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):2485-2494. doi:10.2147/COPD.S87464
127. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):485-496. doi:10.1016/S2213-2600(21)00510-5
128. Campbell EJ. Alpha1-antitrypsin deficiency: incidence and detection program. *Respir Med*. 2000;94 Suppl C(SUPPL. C). doi:10.1053/RMED.2000.0854
129. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:561-569. doi:10.2147/COPD.S125389
130. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5):1818-1829. doi:10.1378/CHEST.122.5.1818
131. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-373. doi:10.1378/CHEST.89.3.370
132. de la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J*. 2005;26(4):616-622. doi:10.1183/09031936.05.00007305

133. Molina J, Flor X, García R, Timiraos R, Tirado-Conde G, Miravittles M. The IDDEA project: a strategy for the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients in the primary care setting. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(4):237-243. doi:10.1177/1753465811404919
134. Greulich T, Averyanov A, Borsa L, et al. European screening for alpha1 -antitrypsin deficiency in subjects with lung disease. *Clin Respir J*. 2017;11(1):90-97. doi:10.1111/CRJ.12310
135. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J*. 2002;20(2):319-324. doi:10.1183/09031936.02.02012001
136. Lopez-Campos JL, Rapun N, Czischke K, et al. Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: Results from the Progenika diagnostic network. *Hum Genomics*. 2023;17(1). doi:10.1186/S40246-023-00497-1
137. Öñür ST. Initial alpha-1 antitrypsin screening in Turkish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk J Med Sci*. 2023;53(4):1012-1018. doi:10.55730/1300-0144.5665
138. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):1-7. doi:10.1183/16000617.0014-2020
139. Blanco I, Diego I, Castañón C, Bueno P, Miravittles M. Estimated Worldwide Prevalence of the PI*ZZ Alpha-1 Antitrypsin Genotype in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(7):427-434. doi:10.1016/J.ARBRES.2023.03.016
140. Lopez-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, et al. Results of a Diagnostic Procedure Based on Multiplex Technology on Dried Blood Spots and Buccal Swabs for Subjects With Suspected Alpha1 Antitrypsin Deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):42-50. doi:10.1016/J.ARBRES.2020.04.014
141. Köse G. *Mersin İlindeki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Serum Alfa-1 Antitripsin Düzeyi ve Alfa-1 Gen Mutasyon Sıklığı [Uzmanlık Tezi]*. Mersin Üniversitesi ; 2024. Accessed April 15, 2025. <https://tez.yok.gov.tr>
142. Silverman EK. Risk of lung disease in PI MZ heterozygotes: Current status and future research directions. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 4):S341-S345. doi:10.1513/ANNALSATS.201507-437KV/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
143. Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):339-345. doi:10.1016/J.CCM.2020.05.003
144. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316-1321. doi:10.1056/NEJM197606102942404

10. EKLER

“MANİSA İLİNDEKİ KOAHLI HASTALARDA ALFA 1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ PREVALANSI” çalışması için veri toplama formu

Ad, Soyad:		Tarih:...../...../20...	
Yaş:	Cinsiyet: Kadın Erkek	Sigara kullanımı: AKTİF Yok Var PAKET-YIL Exsmoker PAKET-YIL	
YAŞADIĞI YER KÖY:		Biomass maruziyeti VAR	Pasif maruziyeti VAR
KENT:		YOK	YOK
İnhaler kullanımı: Var • İnhaler kortikosteroid • Uzun etkili muskarinik agonist • Uzun etkili beta-2 agonist		Meslek: Yok	
Bir yıldaki alevlenme sayısı Yok Bir kez İki kez Üç kez Dört kez Beş kez Daha fazla	Solunum fonksiyon testi FEV1: ...% ...L FVC: ...% ...L FEV1/FVC:	Komorbid hastalıkları Astım Koah Kalp yetmezliği HT DM Börek yetmezliği Diğer	
		Sürekli kullandığı ilaçlar	
SON BİR YILDAKİ poliklinik başvuru sayısı:	SON BİR YILDAKİ Servis yatış sayısı:	SON BİR YILDAKİ Yoğun bakım yatış sayısı:	
Acil servis başvuru sayısı:			
USOT kullanımı: Var Yok	Biomass	mMRC dispne skalası 0 1 2 3 4	