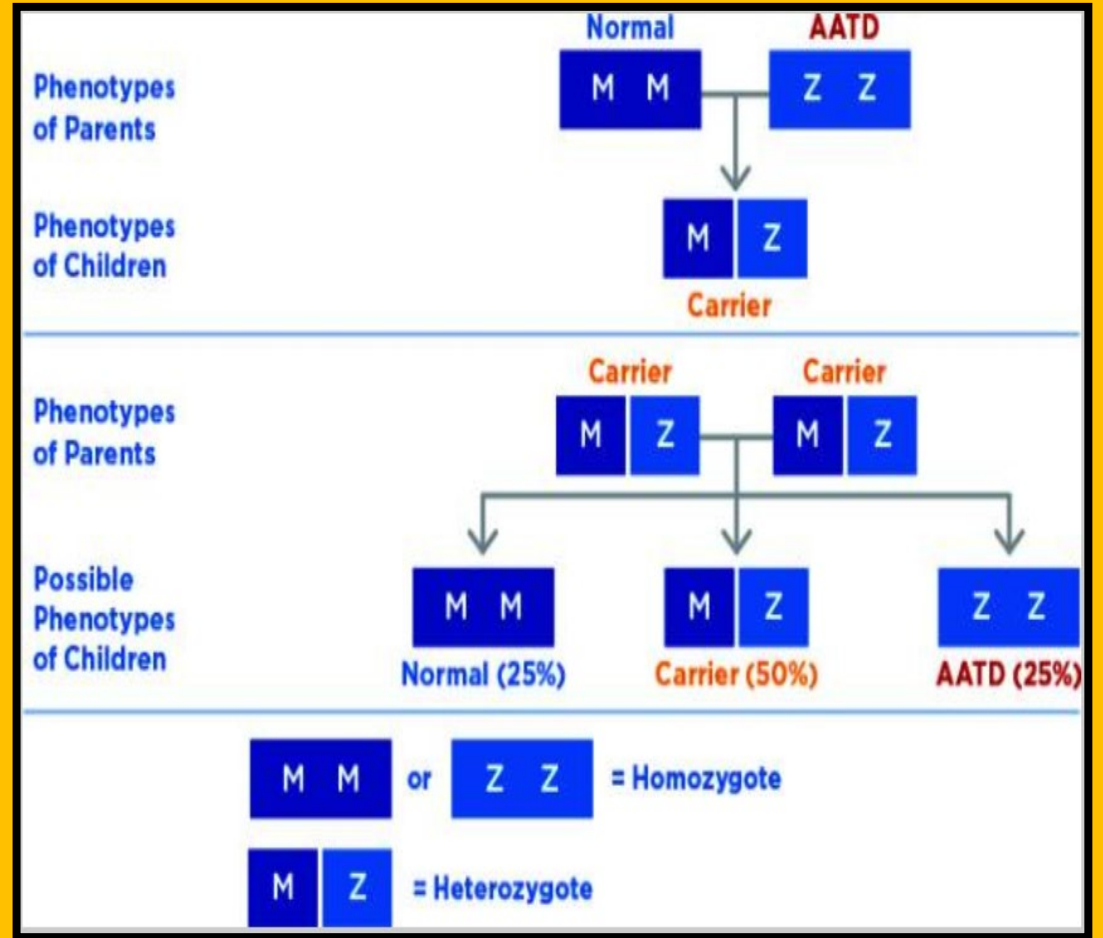
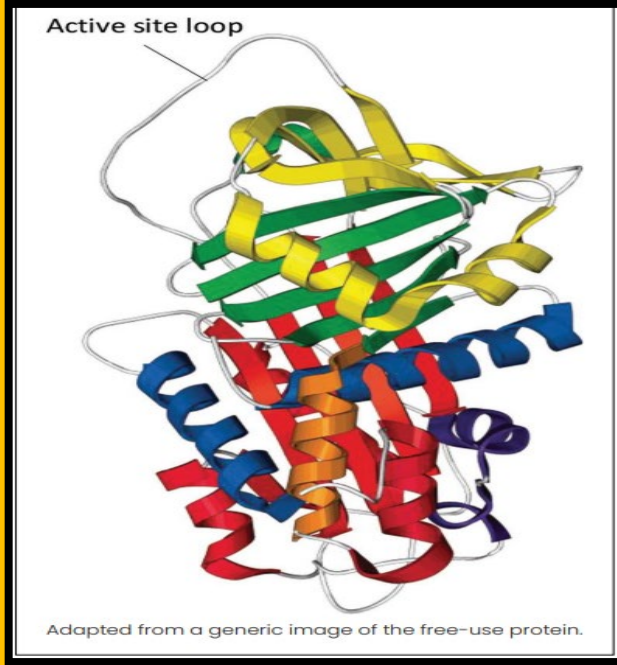


Alfa-1 Antitripsin Eksikliğinde Güncel Yaklaşımlar: Tanıdan Bütüncül Tedaviye

Dr.Özlem Şengören Dikiş

27.03.2026

Antalya



Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD)

İlk olarak 1963 yılında tanımlanmış ,otozomal kodominant kalıtım gösteren, nadir bir genetik hastalıktır

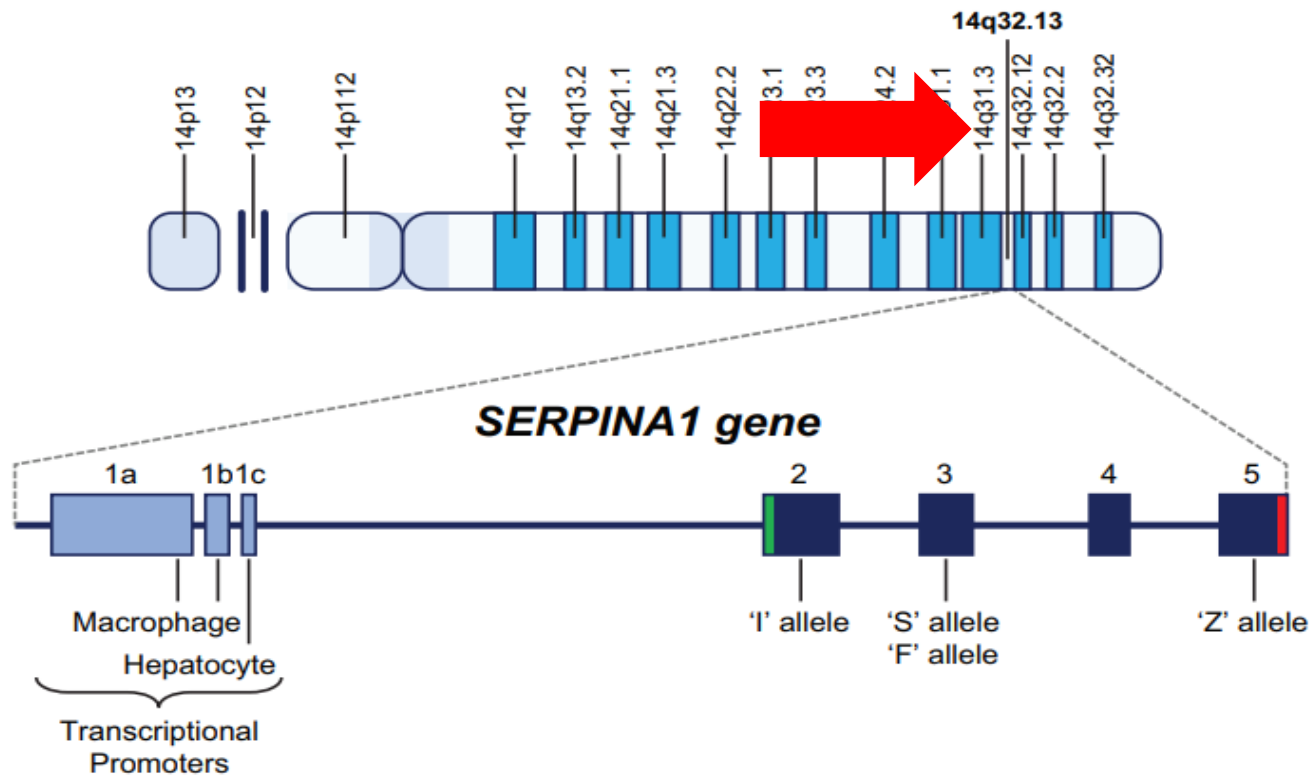
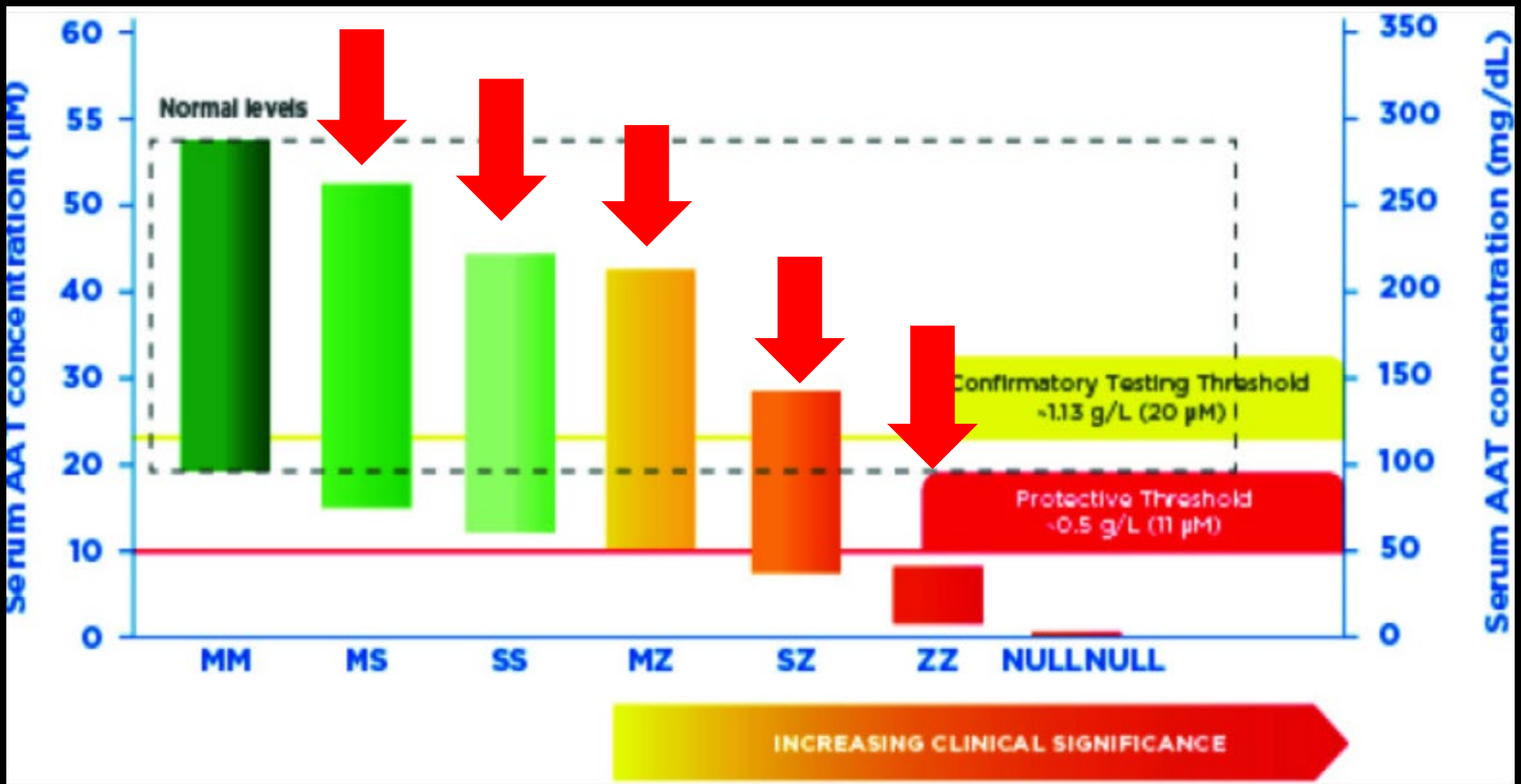


Figure 1. *SERPINA1* gene.

Located on the long arm of chromosome 14 at position 14q32.13, the *SERPINA1* gene consists of three transcriptional promoters (1a–c) upstream of the transcriptional start codon and four protein-coding regions (2–5). The S and F mutations occur in the third protein-coding region, and the I and Z mutations occur in coding regions 2 and 5, respectively. The green bar in coding region 2 represents the AUG transcriptional start codon and the red bar in coding region 5 represents the TAA stop codon.

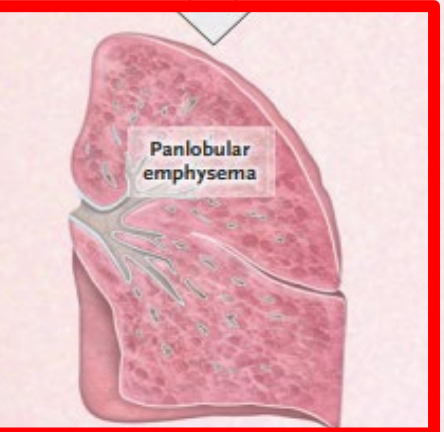
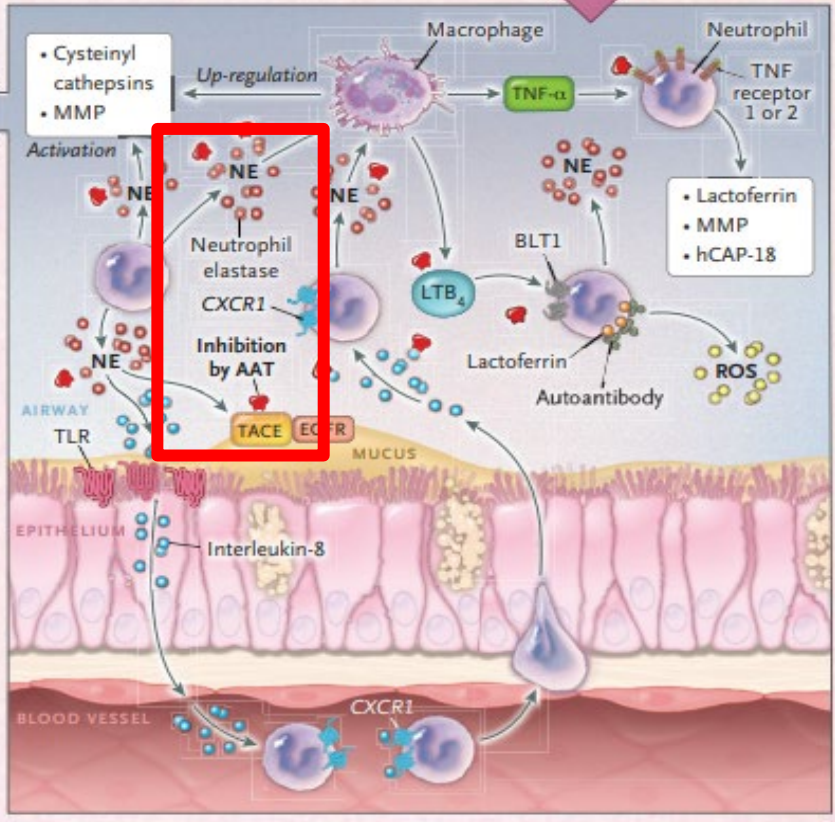
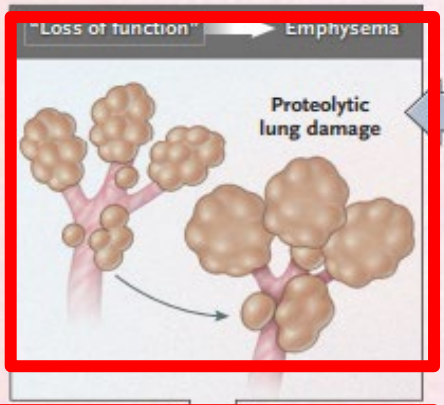
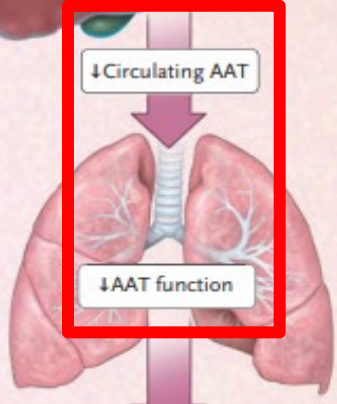
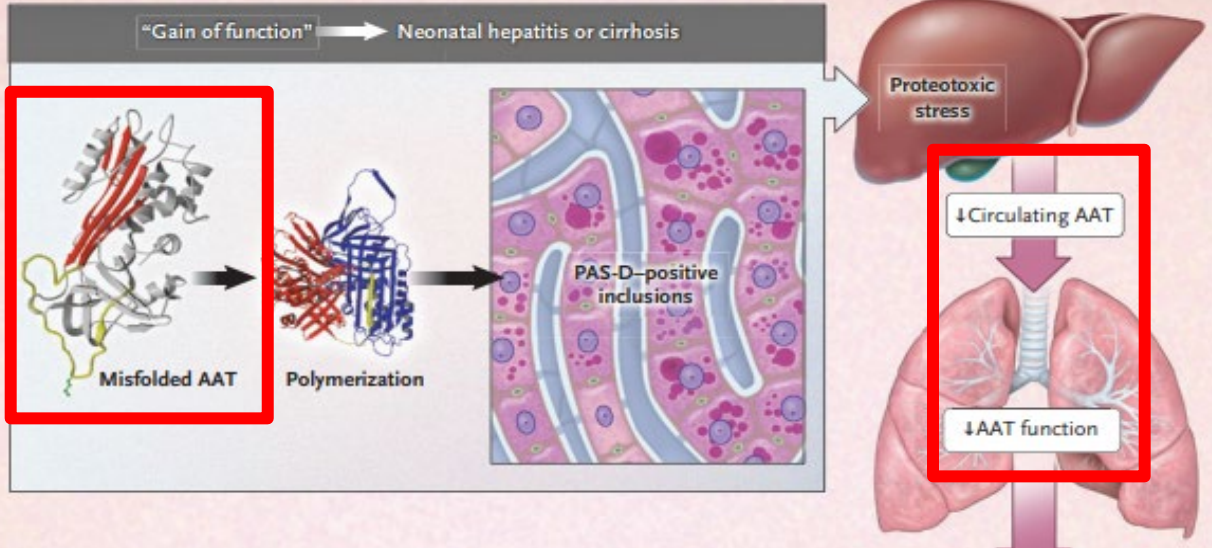
AAT

Kromozom 14q32.1 üzerinde yer alan
SERPINA 1 (serin proteaz inhibitör) geni tarafından kodlanır



Genetik varyantlara göre serum AAT düzeyi

- Hafif, orta veya ağır formlarda normal ya da normalin altındadır
- AAT sekresyonunun tamamen yokluğu (serumda saptanamayan düzey) NULL varyant ile karakterizedir



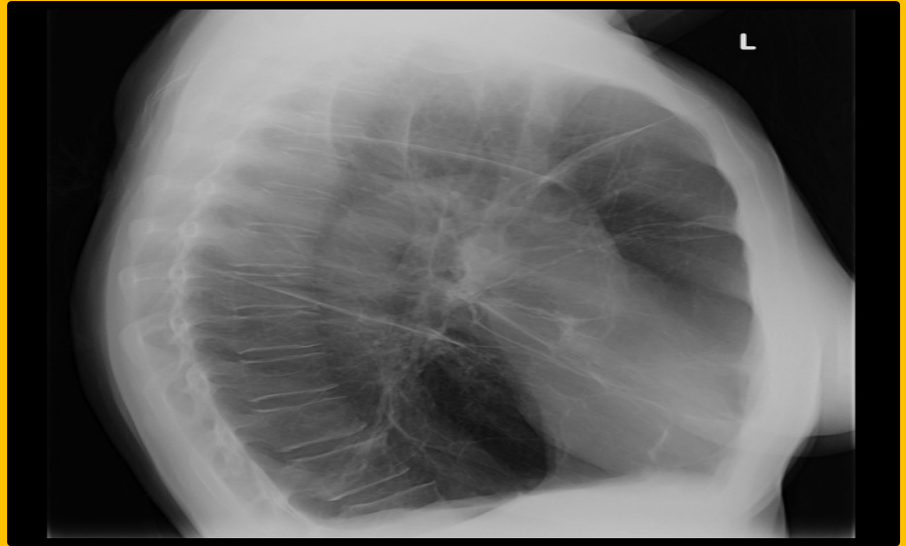
**SERPINA1 mutasyonu
AAT eksikliği**



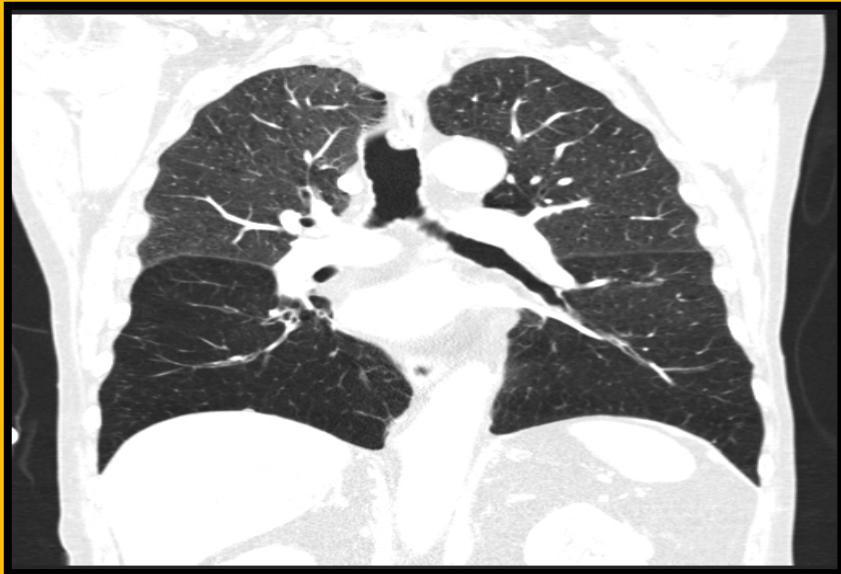
**KontROLSÜZ nötrofil
elastaz aktivitesi**



**40 yaş altı panasiner
amfizem**



Panlobuler amfizem



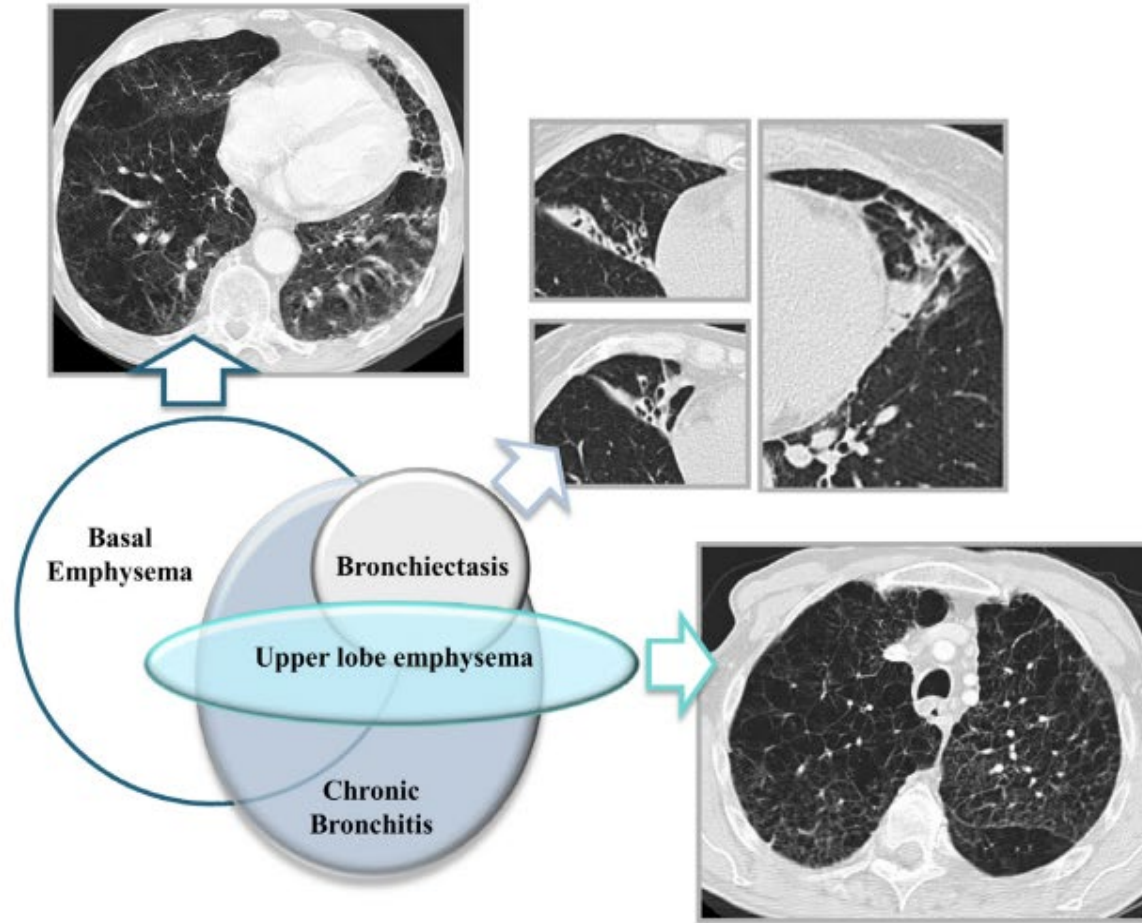


Figure 2. Pulmonary features from alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) are shown in the Venn diagram, representing the relationships between them. Most patients will have predominant basal emphysema, and a small proportion, simultaneously or not, has upper zone emphysema. Bronchiectasis is less common in AATD and often associated with emphysema. Chronic bronchitis features might be present in AATD patients even before major structural changes are observed. Written informed consent was obtained from the patient/patient's family for the use and publication of these clinical images.

**AATD'de radyolojik varyantları deęiřkendir
Üst lob amfizemi,bronşiektazi,kronik bronřit**

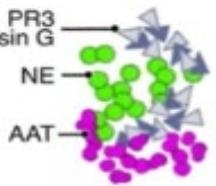
INNATE SYSTEM

ADAPTATIVE SYSTEM

Neutrophils



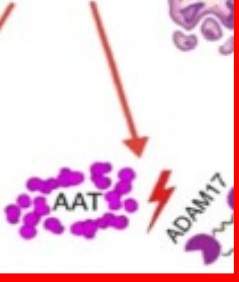
Products of degranulation



Apoptosis



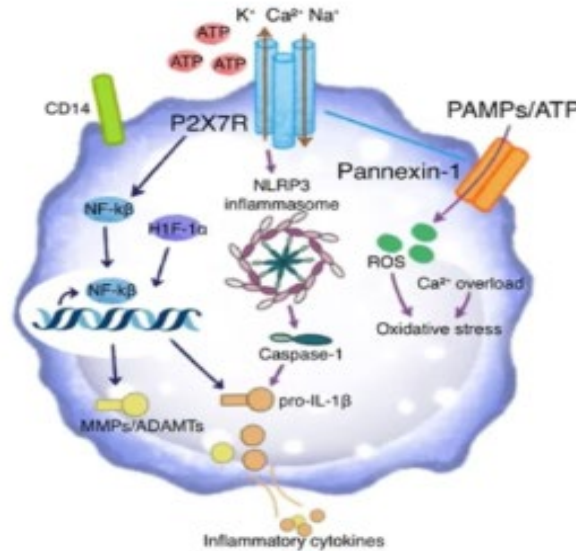
Migration



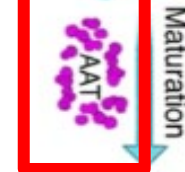
Monocytes



↓ IL-1 β, TNF α
↑ IL10 IL1Ra



Immature dendritic cells



Maturation

Semi-mature dendritic cells

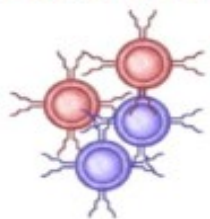


↓ MHC II, CD40, CD86
↓ IL-6
↑ IL-10

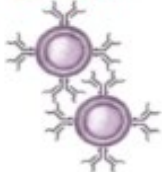
T regs



CD4 and CD8



B cells



AAT proteaz inhibisyonunun ötesinde...

Nötrofil, monosit-makrofaj, dendritik hücre ,T reg yanıtları üzerinden inflamasyonu baskılayan temel bir immün düzenleyicidir

Extrapulmonary disease

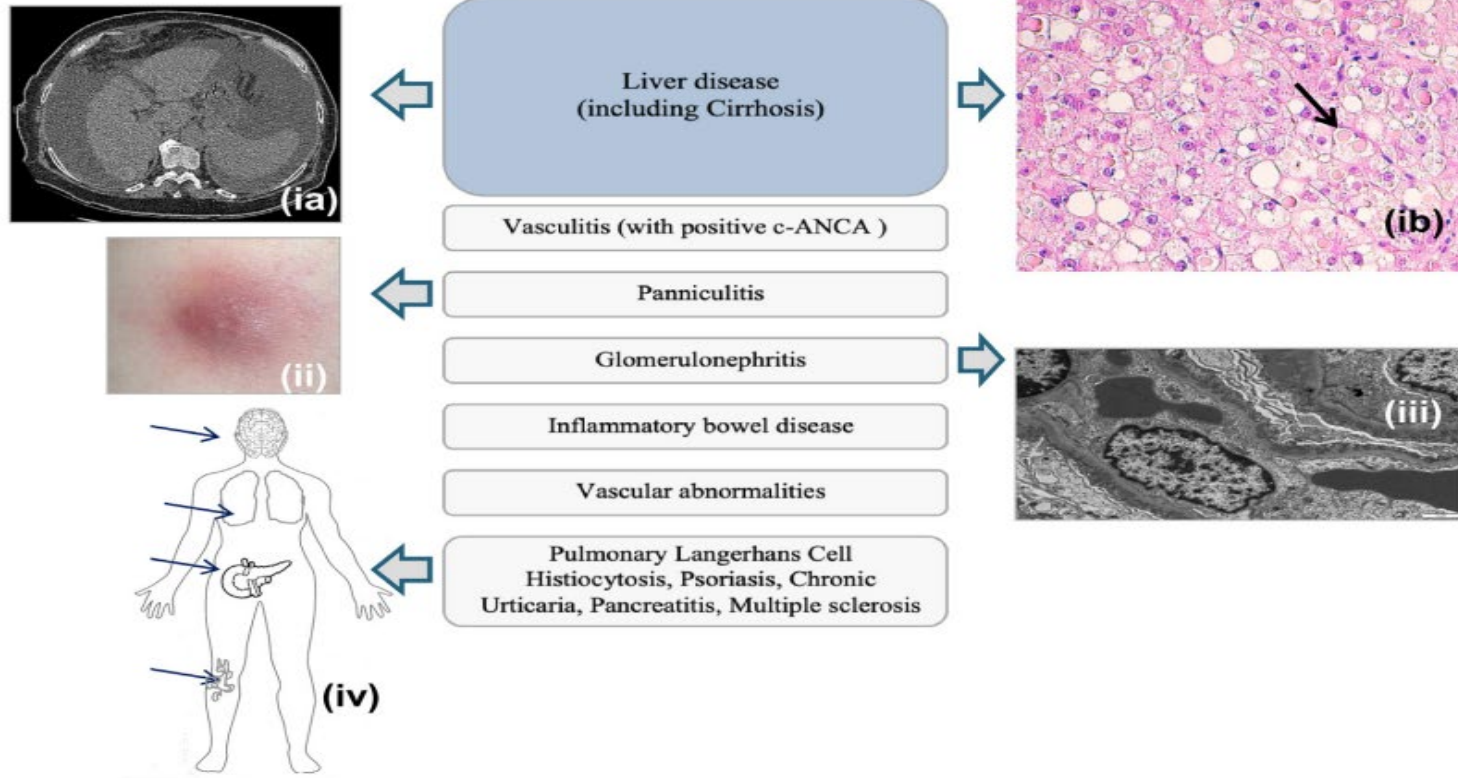


Figure 3. Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) extrapulmonary manifestations. AATD extrapulmonary manifestations consist mainly of liver disease (including cirrhosis [image ia: computed tomography {CT} scan; ib: periportal hepatocytes with numerous eosinophilic globular inclusions which were Periodic Acid-Schiff stain {PAS} and AAT positive]). In a smaller proportion, there may be vasculitis, panniculitis (ii), and glomerulonephritis (iii). Very rarely, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, psoriasis, chronic urticaria, pancreatitis, and multiple sclerosis have been reported to be associated with AATD (iv). Written informed consent was obtained from the patient/patient's family for the use and publication of the clinical image (ia). Image (ii) was adapted from Robert A. Stockley and Alice M. Turner². Image (ib) and (iii) were taken from the laboratory at Hospital Garcia de Orta with permission from Dr. Maria Brito from the Pathology Department. Image (iv) is an original image produced by the authors for this review article.

AATD MULTİSİSTEMİK BİR HASTALIKTIR

Karaciğer hastalığı,siroz ,vaskülit,pannikülit ,glomerülonefrit,inflamatuvar bağırsak hastalığı, vasküler anomaliler

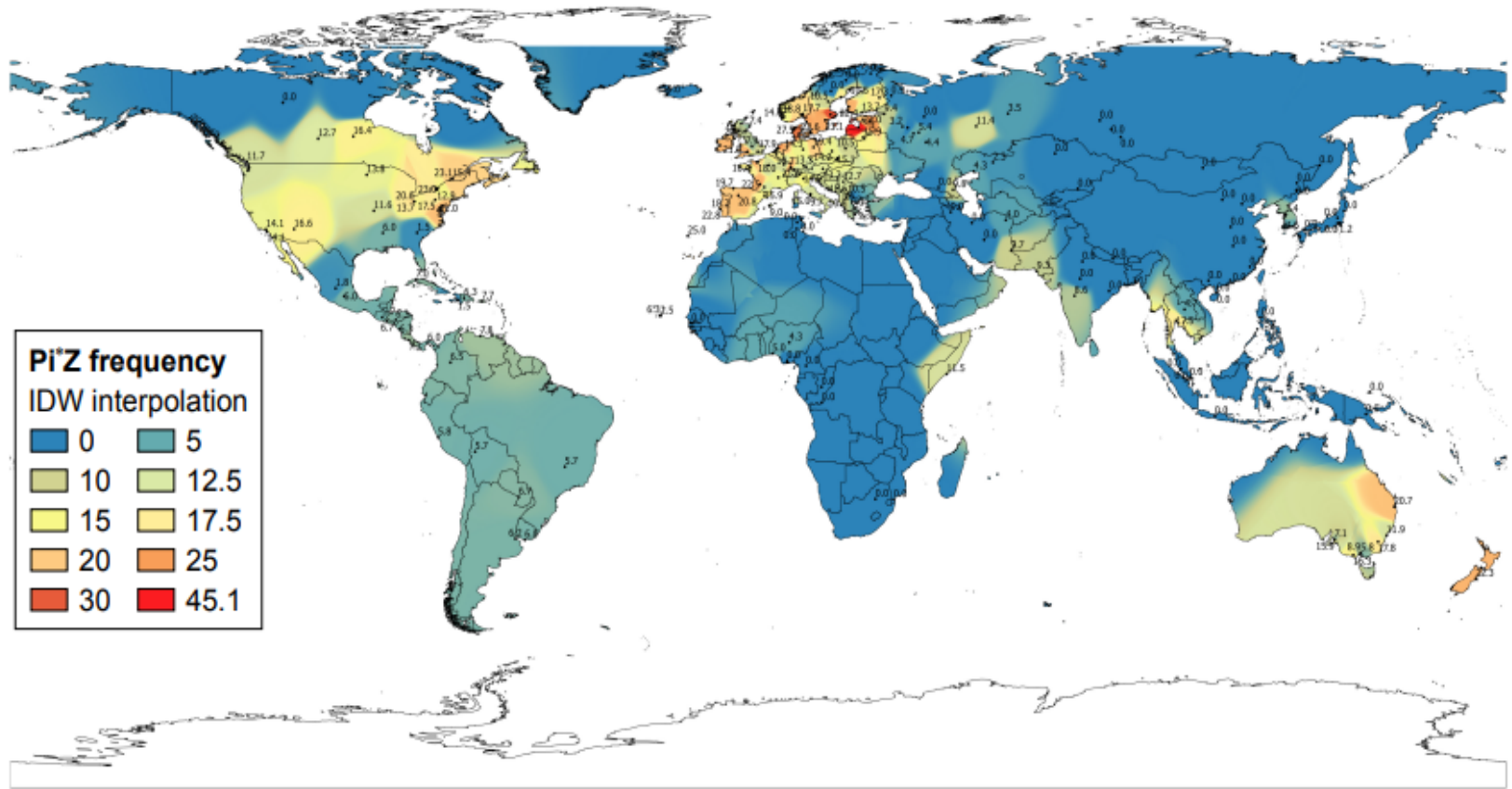


Figure 2 Distribution of Pi*Z frequencies in the world ($\times 1,000$).

Abbreviation: IDW, inverse distance weighted.

PI*ZZ genotip dağılımı

~235.000 PI*ZZ birey

%50 Avrupa, %37 Amerika, %9 Asya, %3 Avustralya, %1 Afrika

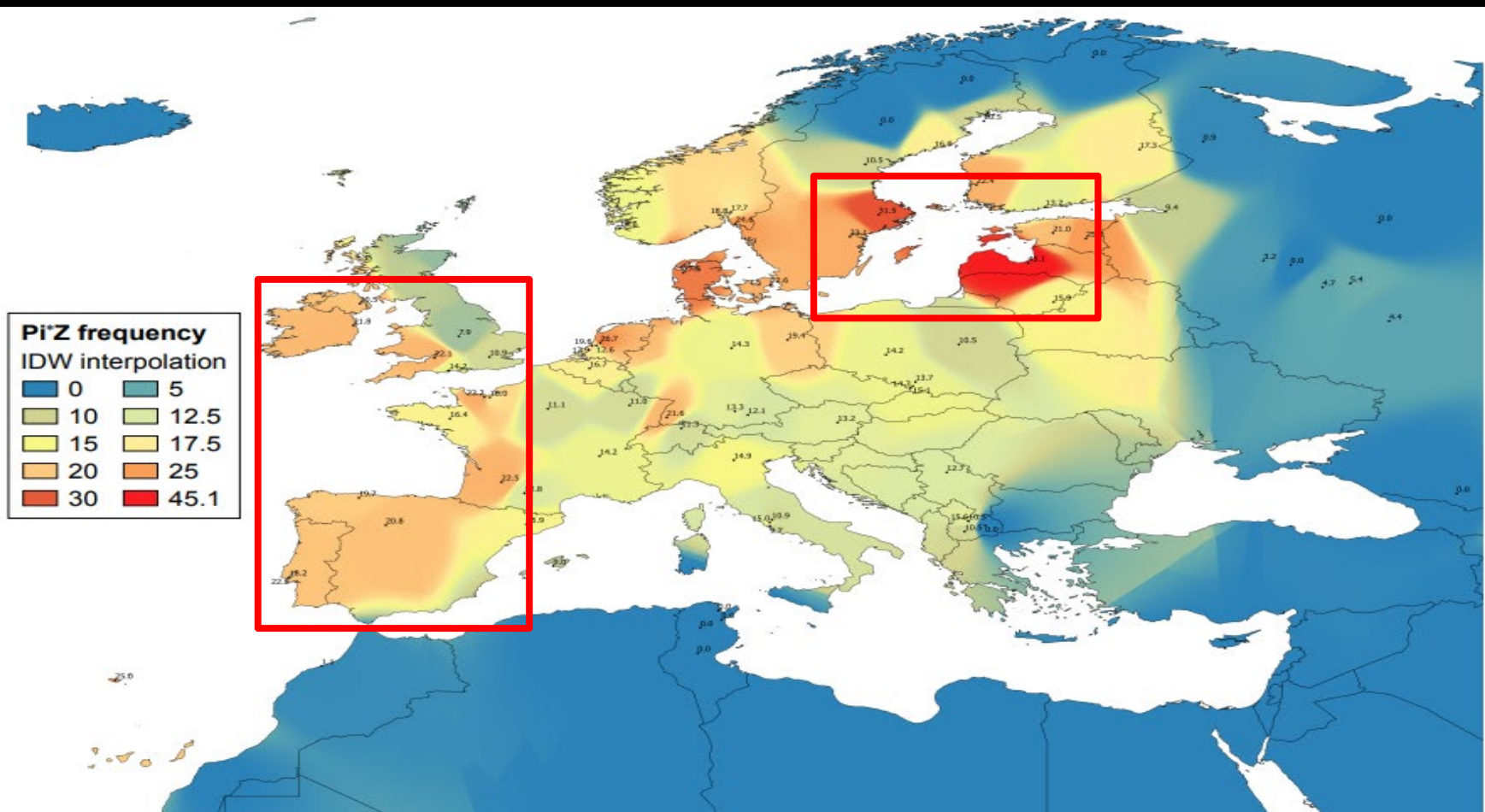


Figure 1 Distribution of PI*Z frequencies in Europe ($\times 1,000$).
Abbreviation: IDW, inverse distance weighted.

Avrupa'da PI*ZZ prevalansı

119.594 PI*ZZ birey

Danimarka 1/1.600, Güney İsveç 1/1.639 , Letonya 1/1.864, Norveç 1/1.866

Hollanda 1/2.200

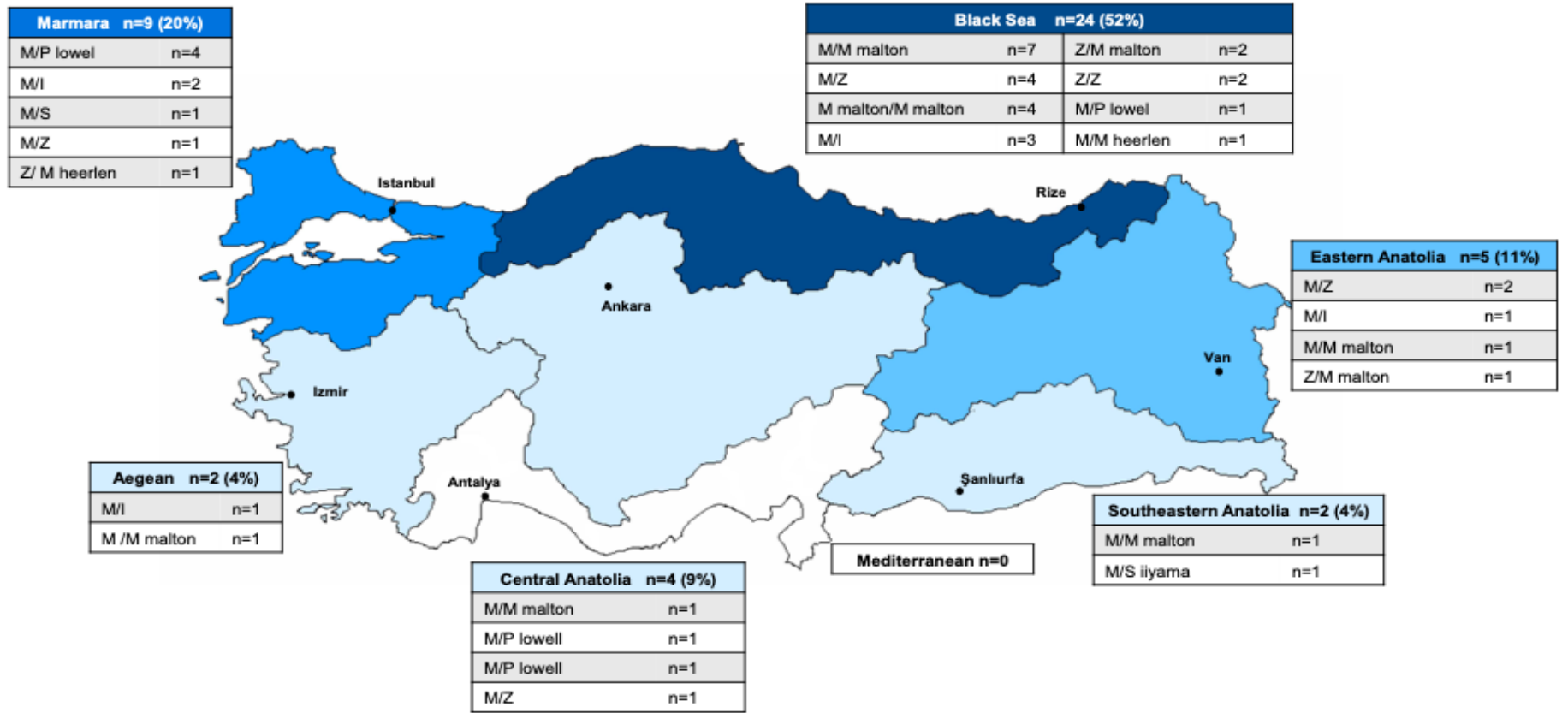


Figure 2 Geographic distribution of AATD mutations among the seven geographical regions of Turkey: Black Sea, Marmara, Aegean, Central Anatolia, Eastern Anatolia, Southeastern Anatolia and Mediterranean. Out of n=51 patients with AATD mutations, data about their geographic origin was available for n=46 patients. Map obtained from www.d-maps.com.

Türkiye’de KOAH ve ilişkili akciğer hastalıklarında AATD mutasyon sıklığı ~ %5

En sık mutasyon grupları

Pi*M malton: %35.3

Pi*Z: %35.3

Diğer mutasyonlar

Pi*I: %16 Pi*P lowell: %14

Pi*M heerlen: %4 Pi*S iyama: %2

Tanı

Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey

TABLE 2
DELAY IN DIAGNOSING ALPHA 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Feature	Type of alpha 1-antitrypsin deficiency		
	Severe (n = 304)*	PiSZ (n = 9)	PiMZ (n = 12)
Mean age at onset of lung symptoms, years (range)	35.0 (21–70)	45.6 (39–53)	36.9 (12–45)
Mean age at initial diagnosis, years (range)	41.3 (1–76)	48.1 (1–60)	44.6 (20–65)
Number of doctors seen before alpha 1-antitrypsin deficiency diagnosed, %			
First doctor made diagnosis	25.1	11.1	40
Second doctor	31.2	22.2	40
Third doctor	17.6	44.4	10
Fourth doctor	9.5	—	—
Fifth doctor	4.1	22.2	10
Sixth to tenth doctor	12.5	—	—
Required three or more doctors, %	43.7	66.7	20
Interval between first lung symptom and diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency, years (mean \pm SD) ^{†‡}	7.2 \pm 8.3	7.6 \pm 3.0	10.1 \pm 12.4

*Comprising PiZZ (n = 300), Pi null (n = 2), PiZ null (n = 1), and PiZMheerlen (n = 1)

[†]Mean intervals vary from difference between mean age at diagnosis and mean age at onset of lung symptoms because data are missing in some

[‡]ANOVA F value 0.53; did not achieve significance for any difference between three groups

AATD'de tanı gecikmesi 5,6–8,3 yıl

Alpha₁-antitrypsin deficiency – Diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy[☆]

Background: Alpha₁-antitrypsin (AAT) deficiency, although largely under-diagnosed, is the underlying cause of approximately 1% of COPD cases. Lack of awareness leads to long delays in diagnostic testing. Subsequently, lifestyle and treatment choices with potentially positive effects on prognosis may be postponed.

Methods: Data on the testing and diagnostic practices for AAT deficiency were derived from the University of Pavia, Italy, and the University of Marburg, Germany. In addition, a survey of physicians was undertaken to explore their awareness and attitudes toward AAT deficiency.

Results: In Pavia and Marburg, 125 and 729 patients, respectively, were identified with severe AAT deficiency between July 2006 and June 2011. The median time interval between the onset of symptoms and diagnosis was 6 years (interquartile range [IQR], 11; range, 0–40) and 7 years (IQR, 13; range, 0–73), respectively. Augmentation therapy was initiated almost immediately in Germany while treatment was delayed by 3 months in Italy (IQR, 5.25; range, 1–118). Survey data (Italy, n = 181; Germany, n = 180) revealed that pulmonologists had greater knowledge

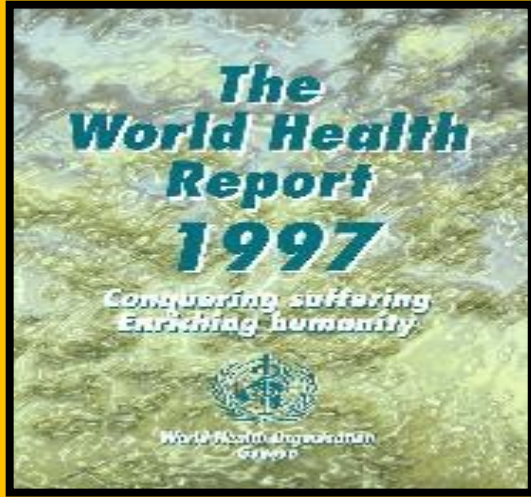
American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency

**Başlangıçta test oranı %4,7
Test edilenlerde AATD %8,9
(Pi*ZZ: %3,2)**

**Öneriler sonrası test oranı
%15,1
AATD saptama oranı %5,3
(Pi*ZZ :%2,6)**

Results: During the baseline period, among 979 eligible subjects, 4.7% were tested; 8.9% of those who had phenotype testing performed were found to have AATD (serum levels < 100 mg/dL), of whom 3.2% had the Pi*ZZ genotype. After the alert, among the 624 eligible subjects, the rate of testing increased severalfold (15.1%, $P < .001$), though neither the rate of detecting AATD (5.3%) nor Pi*ZZ (2.6%) differed from the rates during the baseline period. Having an alternate diagnosis (other than asthma) that could explain airflow obstruction (eg, congestive heart failure, sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis) was associated with a lower rate of testing ($P = .041$), while carrying a diagnosis of asthma tended to increase the testing frequency ($P = .15$). Multivariate analysis showed that younger age and a smoking history were associated with being tested.

AATD testi ne zaman/kimlere istenmeli?

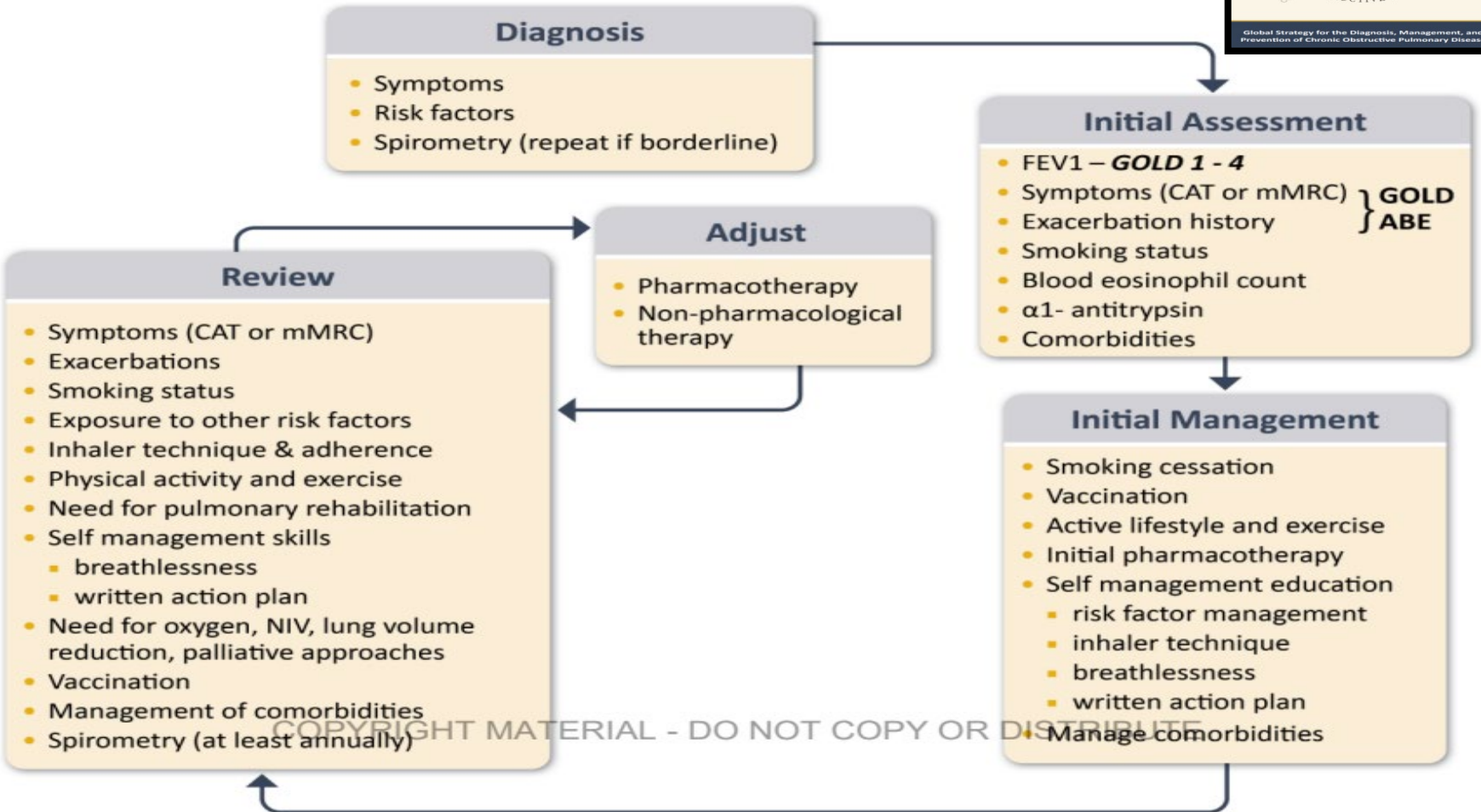
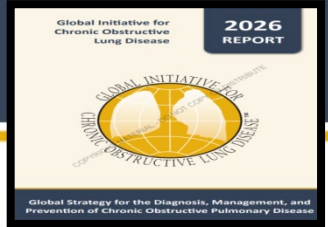


- KOAH tanısı alan tüm hastalar
- Erişkin başlangıçlı astım hastaları

ATS /ERS 2003 AATD TANI ve TEDAVİ REHBERİ

- Tüm semptomatik yetişkin KOAH lıları test edin, **sigara öyküsüne bakmaksızın**
- Tüm semptomatik yetişkin amfizemlileri test edin, **sigara öyküsüne bakmaksızın**
- Tüm semptomatik yetişkin ve BD ile tam olmayan reversibilite gösteren astımlıları test edin
- Saptanabilir bir risk faktörü olmayan (sigara, mesleki maruziyet vb), asemptomatik kalıcı havayolu obstruksiyonu olan herkesi
- Nedeni açıklanamayan bronşiektazili yetişkinler, karaciğer hastalığı olanlar, Nekrotizan pankreatit, Wegener hastalığı

Management of COPD



- Tüm KOAH'lı bireylerde tanı anında AATD taranması
- İndeks olgunun birinci derece akrabaları, semptomsuz olsalar bile test edilmeli

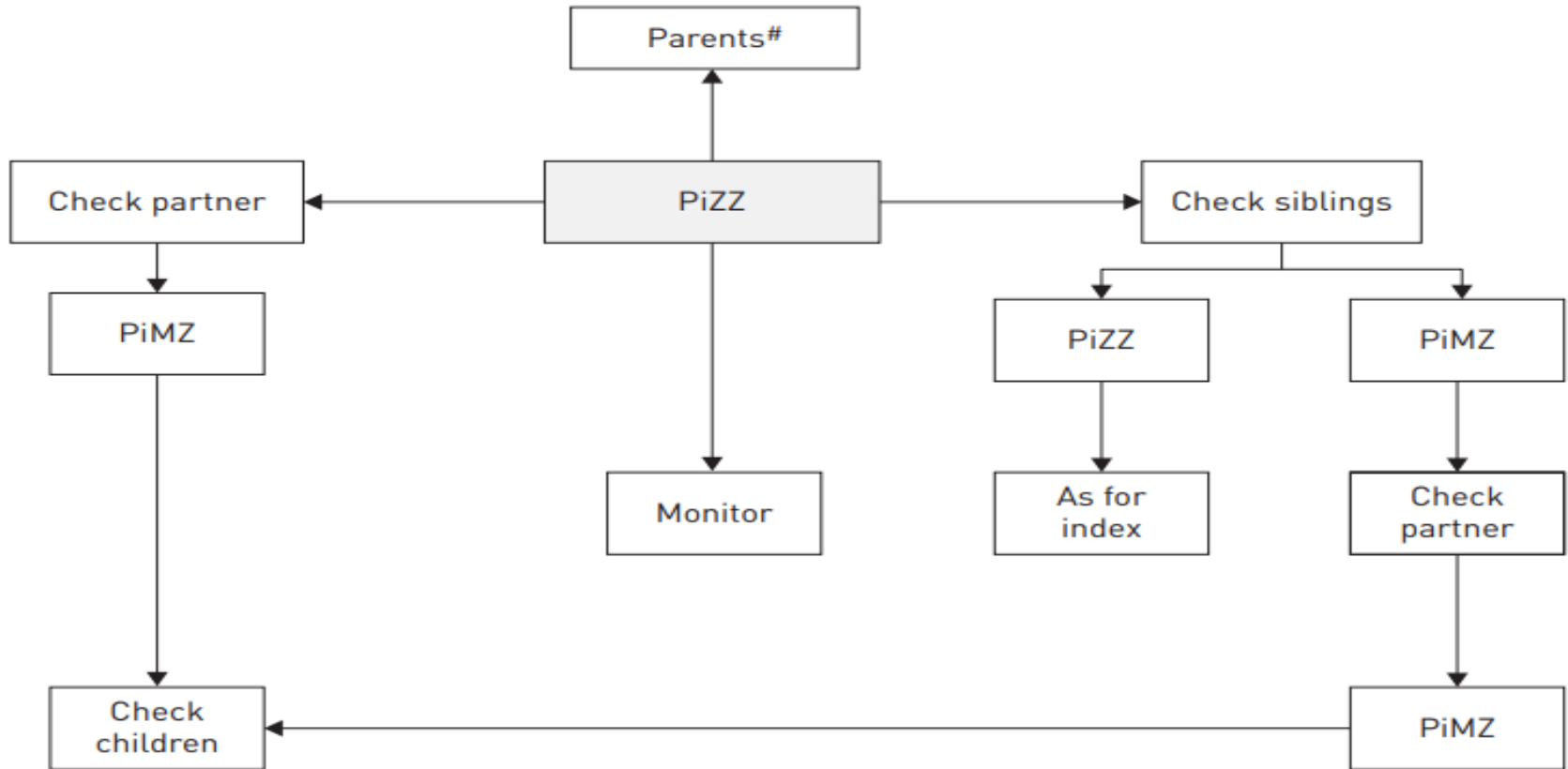
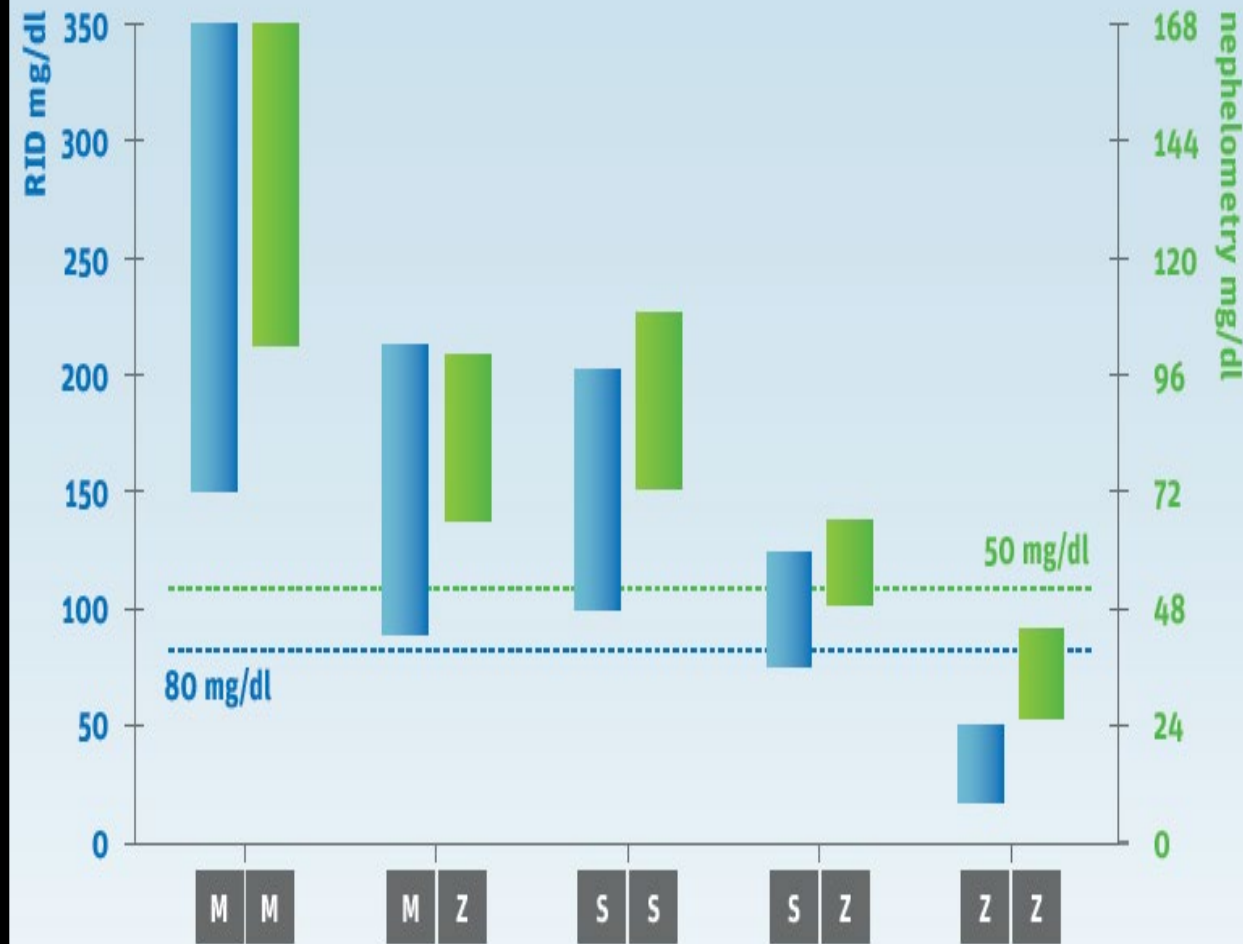


FIGURE 2 Algorithm for familial testing for α 1-antitrypsin deficiency [AATD]. This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and their first degree relatives and is not provided as a general recommendation. Wider family testing may be indicated in some instances [see text]. #: test parents (if available) if a null gene is suspected.

Pi*ZZ genotipli, nadir varyantlı /heterozigot birliktelik taşıyan bireylerin eşleri de test edilmelir
Her iki ebeveynde Pi*MZ taşıyıcısıysa, çocukları ağır homozigot genotip açısından test edilmelidir



Serum AAT düzeyi

- Enfeksiyon/
inflamasyonda
- CRP yüksekliği
- Gebelik 3. trimesteri
- İleri yaş
- Oral kontraseptif
kullanımı

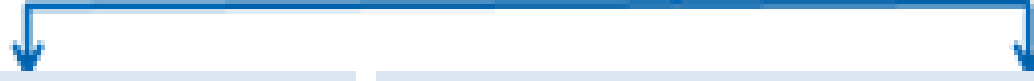


- Hipoproteinemi/
karaciğer yetmezliği

Normal serum AAT düzeyi >113 mg/dL veya 20–39 μ M

	PiMM	PiMZ	PiSS	PiSZ	PiZZ
mg/dl RID	150–350	90–210	100–200	75–120	20–45
mg/dl nephelometry	105–164	66–100	73–106	49–66	24–40

ATS/ERS 2003



Kantitatif

AAT serum düzeyi

Kalitatif

Alfa1 Pi tiplemesi
(Fenotipleme)

Genotipleme

Kantitatif test + bir kalitatif test

AATD klinik bir tanı değil, bir laboratuvar tanısıdır

TABLE 4. METHODS USED FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF PLASMA ALPHA-1 ANTITRYPSIN, THEIR NORMAL RANGES, AND PROTECTIVE THRESHOLD VALUE

Method	Normal Range	Protective Threshold
Radial immunodiffusion	150/200–350/400 mg/dl*	80 mg/dl*
Nephelometry	83/120–200/220 mg/dl*	50 mg/dl*; 11 μ M†

Data from references 14, 45, and 299.

*Value obtained by commercially available standards.

† Value obtained by the NHLBI standard.

AAT serum düzeyleri

iki yöntem: Radyal immunodifüzyon veya Nefelometri

Serum AAT düzeyleri, AATD tanısında ilk ve en yaygın kullanılan yöntem

TEK BAŞINA TANI KOYDURMAZ!!

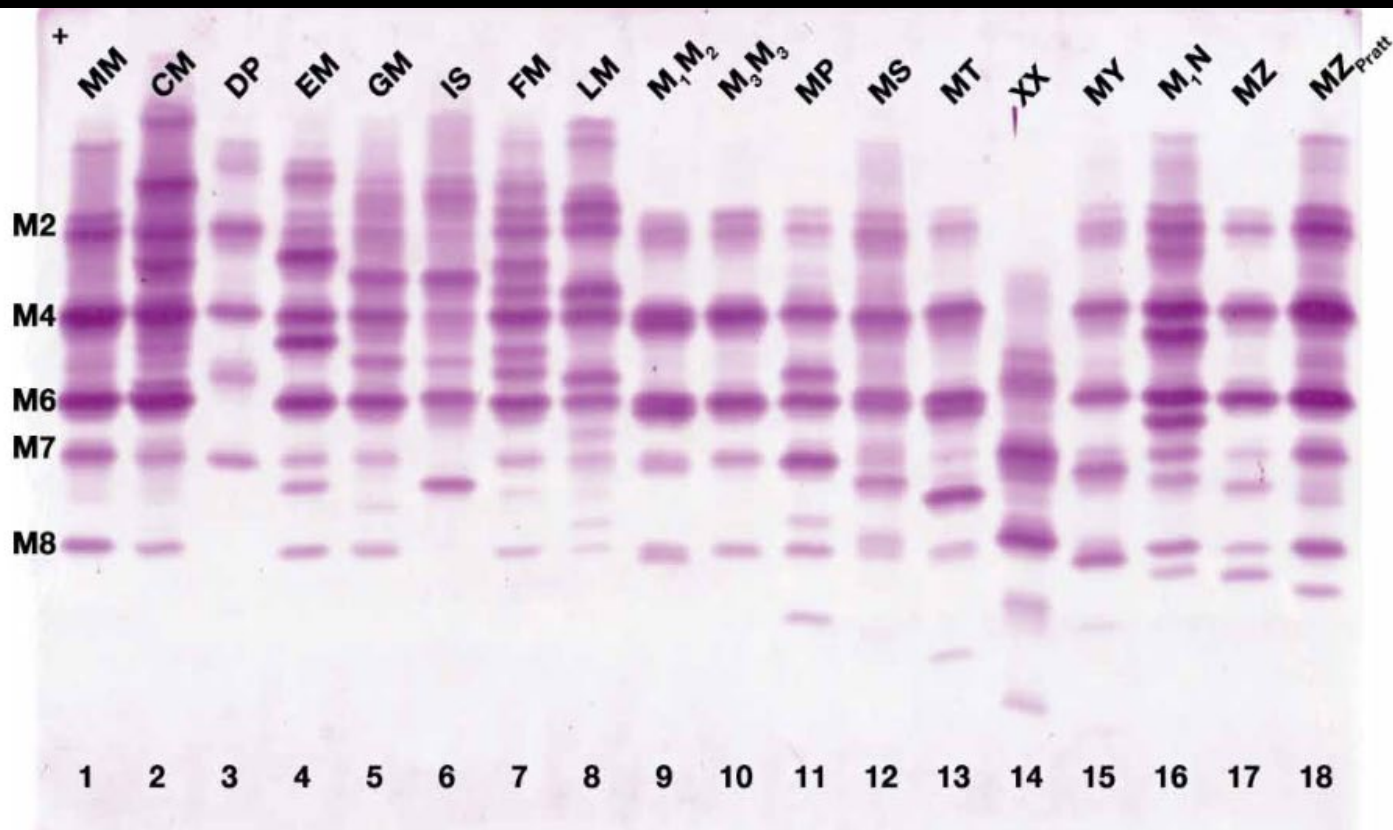


Image 1 Compendium of α_1 -antitrypsin phenotypes. Major and minor bands are labeled for the M variant, but each variant has its own numerical corresponding bands relative to its individual migration pattern. For example, the L variant will have L2, L4, L6, L7, and L8 bands that all migrate anodal to the corresponding M bands.

Fenotipleme

İzoelektrik odaklamalı elektroforez

Null (Q0) alleller elektroforezde saptanamaz

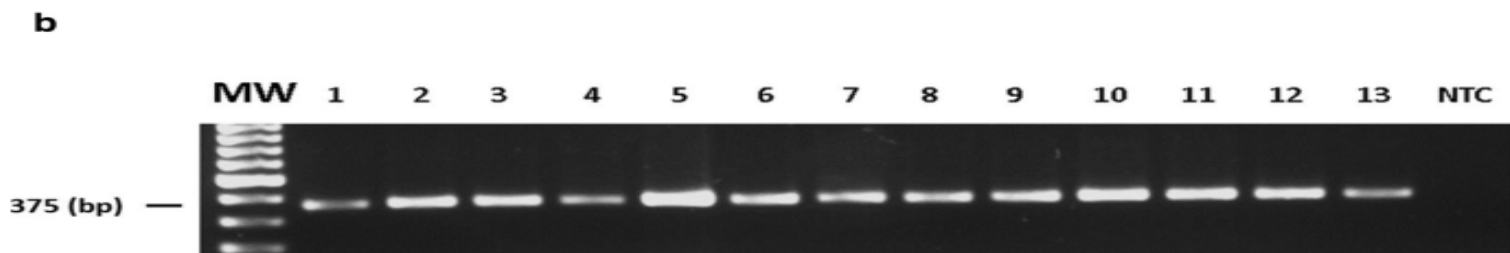
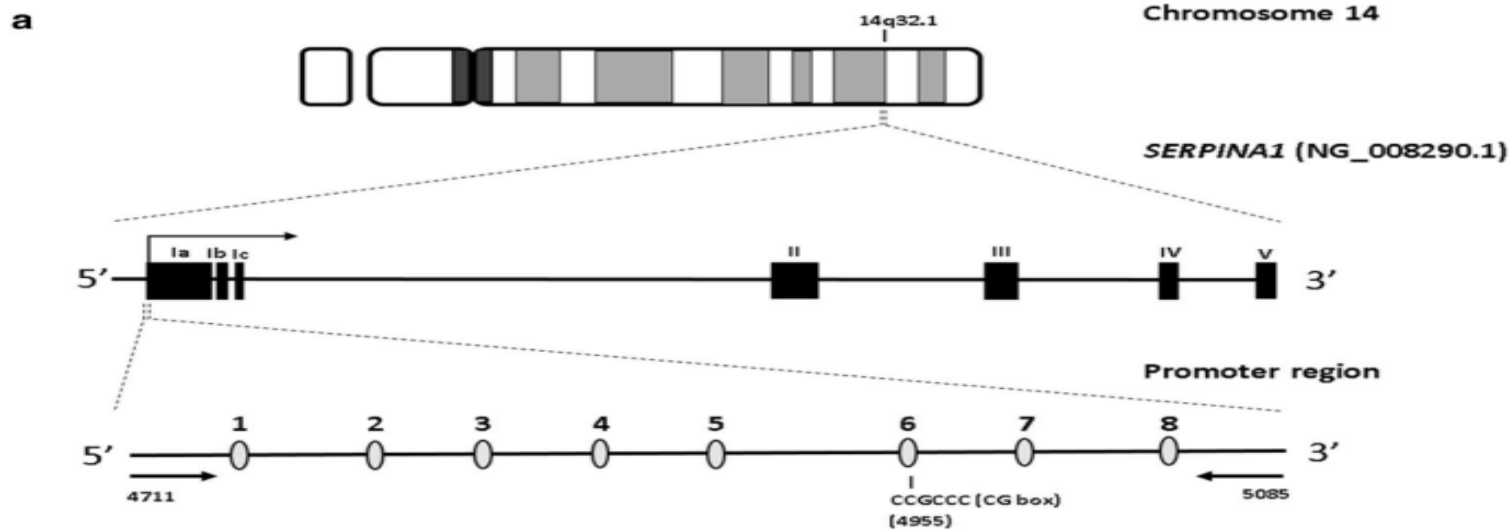


Fig. 1 **a** Genomic structure of chromosome 14, *SERPINA1* gene and *SERPINA1* promoter region. Upper line: graphical representation of chromosome 14. *SERPINA1* gene is located on the long arm of the chromosome at 14q32.1. Middle line: graphical representation of *SERPINA1* gene (GenBank accession number NG_008290.1). The gene includes seven exons (Ia-Ic, II, III, IV and V) and six introns. Filled-in boxes and horizontal arrow indicate gene exons and orientation, respectively. Bottom line: analyzed *SERPINA1* promoter sequence with 8 CpGs including the 6th CpG of the amplified region located at the CG-box consensus sequence. The horizontal arrows represent the primers. **b** Bisulfite PCR of *SERPINA1* promoter region. MW, molecular weight; NTC, no template control. Columns 1–13, representative bisulfite-treated DNAs from acute coronary syndrome (ACS) patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD+, columns 1–6) and without COPD (COPD–, columns 7–13)

Genotipleme

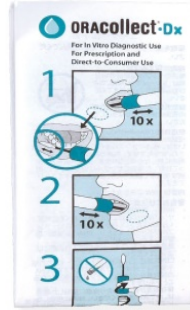
Kromozom 14'te *SERPINA1* gen lokusundaki DNA bölgesinin
PCR amplifikasyonu varyantların tanımlanmasını sağlar

AAT genotiplemede hangi örnekler/testler kullanılıyor?

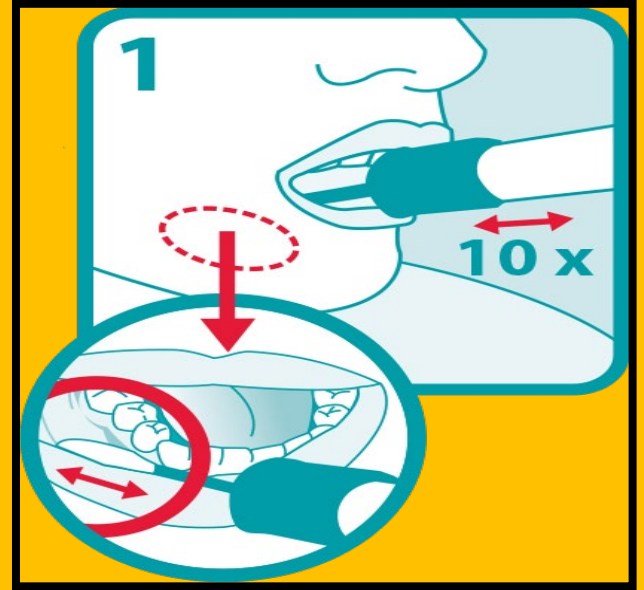
Oral mukozadan sürüntü (Buccal swab)



Collection device



Instructions for Use



Primary packaging

En sık görülen 14 varyant eşzamanlı taranabilir

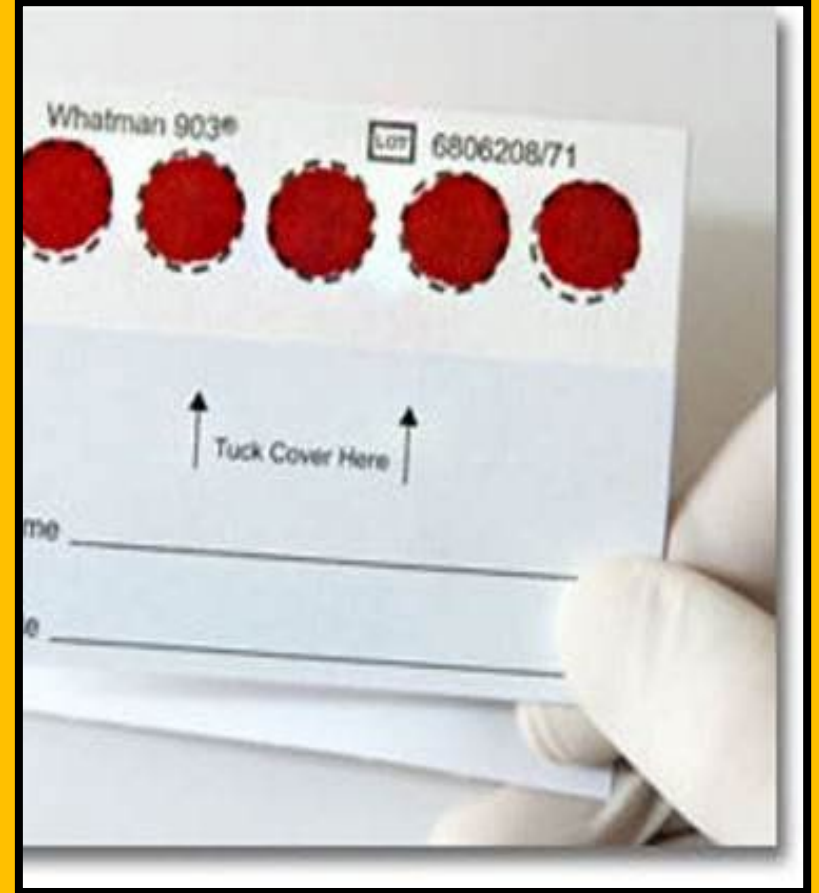


Progenika Biopharma (Derio, İspanya)

AAT genotiplemede hangi örnekler/testler kullanılıyor?



Progenika Biopharma (Derio, İspanya)



DBS (dried blood spot -kurutulmuş kan damlası)

Filtre kâğıdına alınan kanla uygulanan bir örnekleme yöntemi

Quantitative analysis of AAT (and CRP) in plasma



Phenotyping for common variants (isoelectric focusing)
and/or
Genotyping if primers are available



*If no primers and/
or null variant
expected*

SERPINA1 exon sequencing



*If thought necessary
(unlikely)*

SERPINA1 intron sequencing

Genetik dizileme (Genetic sequencing)

Mutant allel saptanmazsa

Serum AAT düzeyi 50 mg/dL'nin altında

Serum AAT konsantrasyonu ile genotip arasında uyumsuzluk varsa

1. Patients diagnosed with COPD
2. Consanguineous relatives of patients diagnosed with AATD
3. Other indications (Chart 2)

AAT measured in clinically stable patients

AAT genotyping test

- Blood drop on filter paper
- Buccal swab

Serum AAT düzeyi
≥113 mg/dL

Serum AAT düzeyi
<113 mg/dL

Mutation detected

Yes

No

Genetic diagnosis confirmed

Genetic diagnosis excluded

High C-reactive protein

Normal C-reactive protein

- Genotyping
- Phenotyping
- AAT genotyping test

Agreement between the AAT concentration and the phenotype/genotype

Disagreement between the AAT concentration and the phenotype/genotype

AAT concentration

Agreement between the AAT concentration and the phenotype/genotype

Sequencing

AATD excluded

AATD confirmed

Study of partners and consanguineous relatives
Studies aimed at evaluating pulmonary and hepatic involvement
Treatment in accordance with clinical guidelines

AATD tanı algoritması

AATD'de Semptomların Objektif Ölçümü

mMRC

Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

Lütfen size uyan kutuyu işaretleyiniz (tek bir kutu)

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

ADINIZ: _____ Bugünün Tarihi: _____

KOAH'nız ne durumda? KOAH Değerlendirme Testi'ni uygulayın.

Bu anket, KOAH'nın sağlığınıza ve günlük yaşamınıza olan etkisinin değerlendirilmesinde size ve sağlık çalışanına yardımcı olacaktır. Değerlendirmeye ve testi bitirdikten, size ve sağlık çalışanınıza tarafından hastalığınızın tedavisinde gelişime sağlanmak ve bundan en fazla faydalanılabileceğiniz için kullanılmaktadır.

Aşağıdaki her madde için, şu anki durumunuzu en iyi tanımlayan kutuyu (X) işaretleyin. Her soru için sadece bir cevap seçtiğinizden emin olun.

Örnek: Çok müzmin 0 1 2 3 4 5 Çok kederliyim

Hip oksijenizasyonum <input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sık sık oksijenizasyonum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	SKOR
Akciğerlerimde hiç balgam yok <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Göğüsümde hiç hırıltıya sesim yok <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Göğüsümde çok derin ses var <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralıyor <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanıyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden dışarıya çıkamıyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden dışarıya çıkamıyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Rahat uyuyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
Kendimi çok güçlü hissediyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Kendimi hiç güçlü hissediyorum <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	
TOPLAM SKOR		<input type="text"/>

RESPIRATORY MEDICINE (2000) 94, 589–596

doi:10.1053/rmed.2000.0786, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**®

Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL)

R. GARROD*, J. C. BESTALL[†], E. A. PAUL*, J. A. WEDZICHA* AND P. W. JONES[†]

Turk Thorax J 2020; 21(2): 116-21

DOI: 10.5152/TurkThoraxJ.2019.18155

Original Article

Validity and Reliability of the Turkish Version of the London Chest Activity of Daily Living Scale in Obstructive Lung Diseases

Seda Saka¹ , Sema Savcı² , Ebru Çalık Kütükcü³ , Melda Sağlam³ , Naciye Vardar Yağlı³ , Deniz İnal İnce³ , Meral Boşnak Güçlü⁴ , Özge Özalp³ , Hülya Ankan³ , Gül Karakaya⁵ , Lütfi Çöplü⁵ 

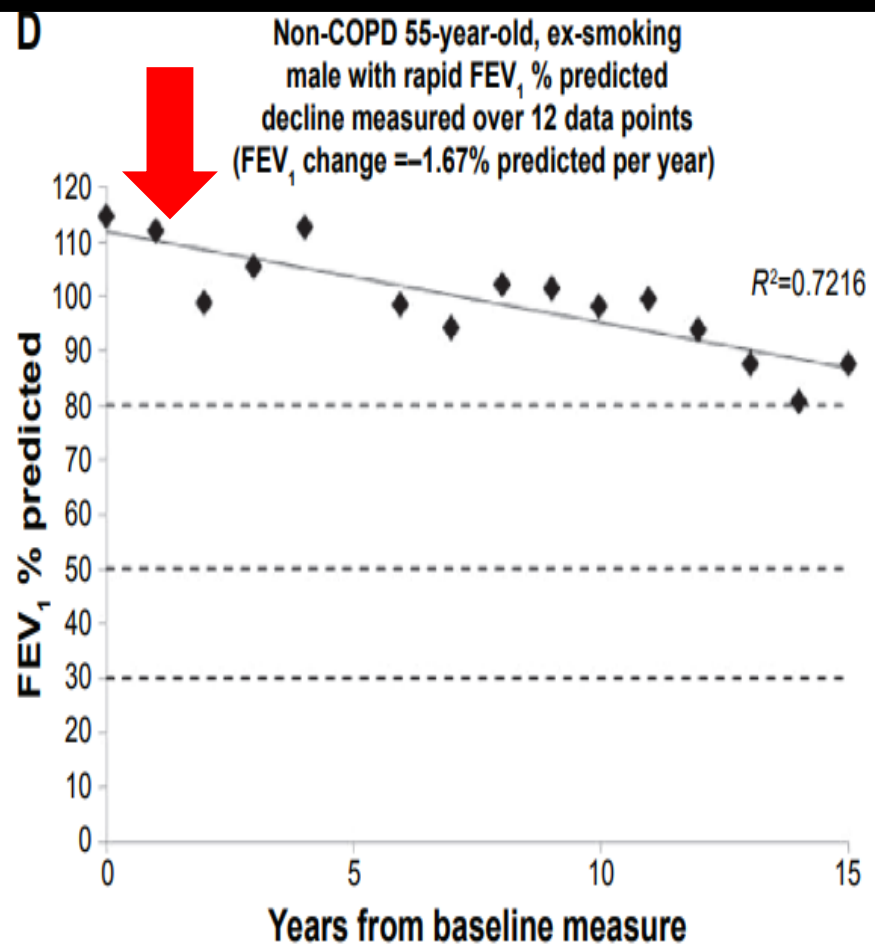
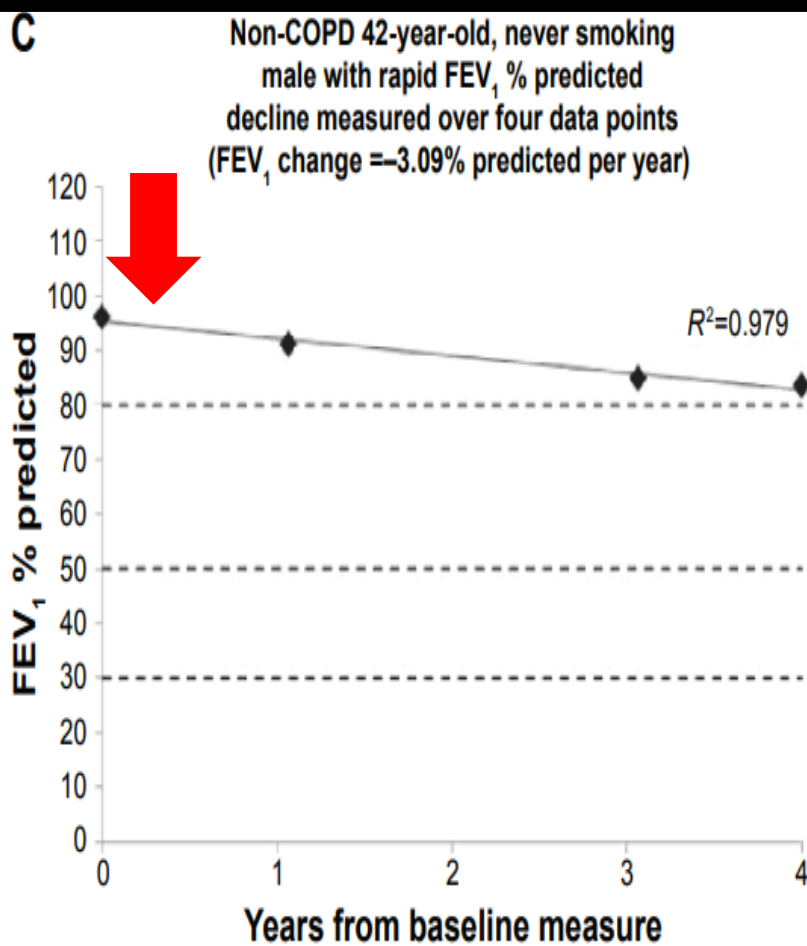


Figure 4 The decline in FEV₁ for individual patients without COPD.

AATD'de En Güçlü Çevresel Hızlandırıcı : Sigara

Sigara bırakma desteği verilmeli

Çevresel/mesleki maruziyet sorgulanmalı

Duman ve toksik gazlardan kaçınma önerilmeli

Nomenclature & Diagnosis

AATD-LD

Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated liver disease




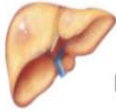

adults with
PiZZ genotype,

elevated
AST, ALT,
or GGT,
and/or

≥ F2
on NIT



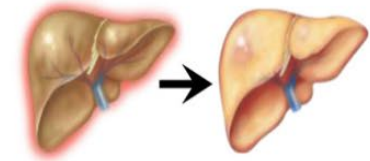
Staging & Monitoring

Risk	VCTE LSM	Monitoring
 Low	< 8 kPa	2–3 yrs
 Inter- mediate	8–15 kPa	1–2 yrs
 High	≥ 15 kPa	1 yr

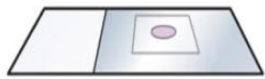
Clinical Trials

**Phase 3
primary endpoint:**

≥ 1 stage
improvement in
fibrosis over 2 years



(secondary and exploratory
endpoints also identified)



Use biopsy only when needed.

Prioritize non-invasive testing (NIT) for screening, diagnosis/staging and monitoring.

Gastroenterology

AATD karaciğer komplikasyonları açısından izlenmeli midir?

Karaciğer izleminde özellikle riskli genotipler ZZ, SZ ve nadir varyantlar (MMalton, Sliyama)

Erkek cinsiyet, >50 yaş, yaşam tarzı, KCFT yüksekliği

Clinical Practice Guidelines

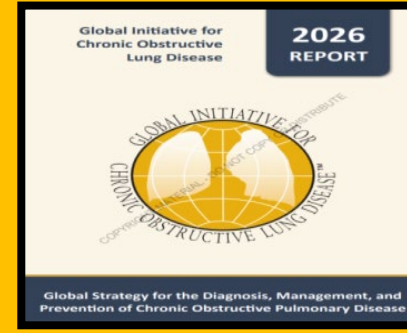
The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult

Co-chairs: Robert A. Sandhaus, MD, PhD¹ and Gerard Turino, MD²

Akciğer fonksiyonel izlemi

Açıklanamayan bir şekilde post-bronkodilatör FEV₁ <%80

spesifik tedavinin başlanması???



AATD'de Nonspesifik Tedavi

- İnfluenza /pnömokok aşıları
- İnhaler tedavi/uzun etkili bronkodilatörler/inhaler kortikosteroid
- Pulmoner rehabilitasyon
- Beslenme desteği

- **Alevlenme Tedavisi**

AATD alevlenme ortalaması yılda 1,2

AATD ortalama alevlenme süresi (14 gün) KOAH (7 gün)

Tekrarlayan alevlenmelerde profilaktik antibiyotik ve/veya İKS

- **USOT**

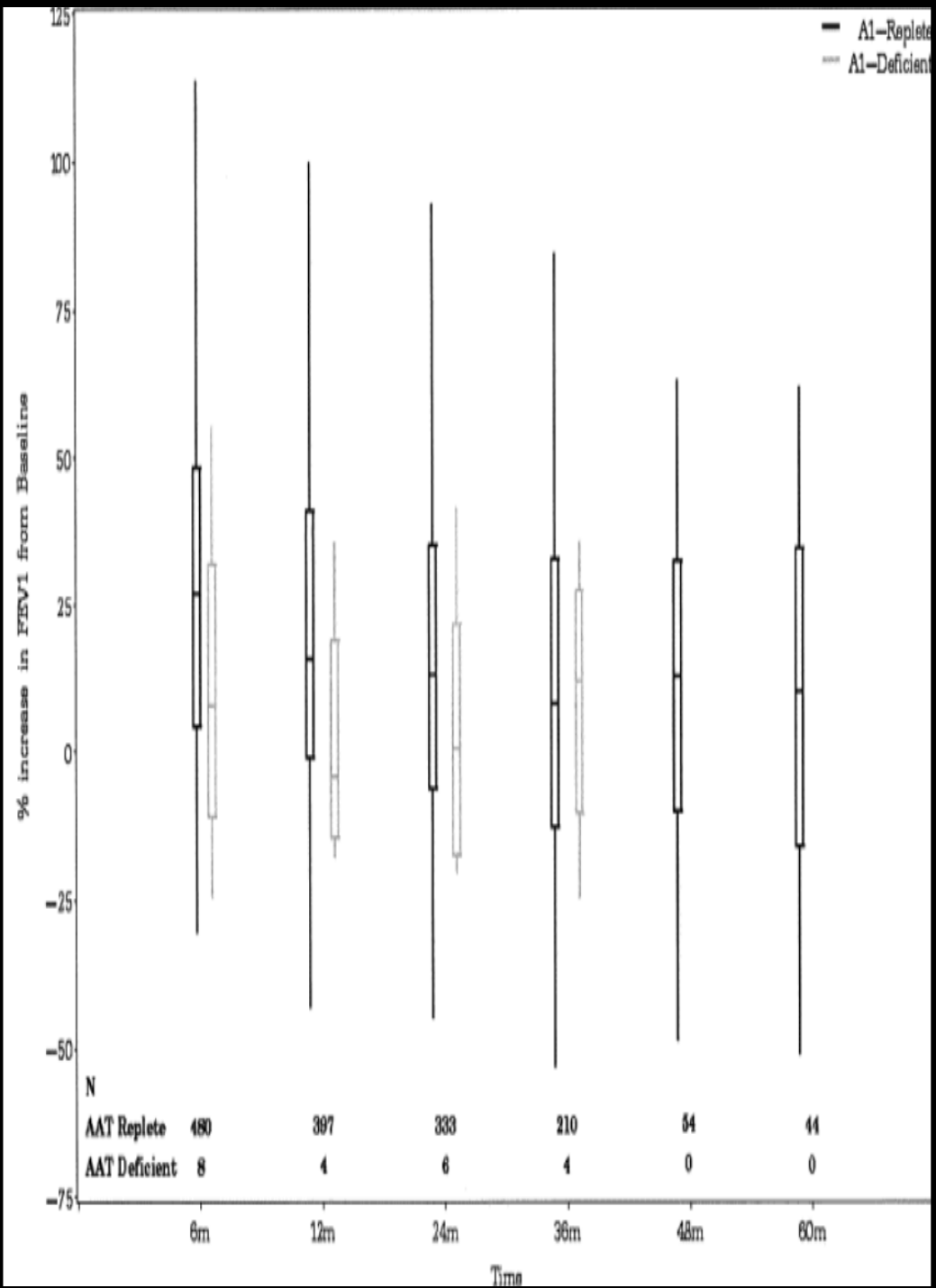
AATD Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (LVRS)

NETT (National Emphysema
Treatment Trial)

LVRS rutin bir yaklaşım değil!!

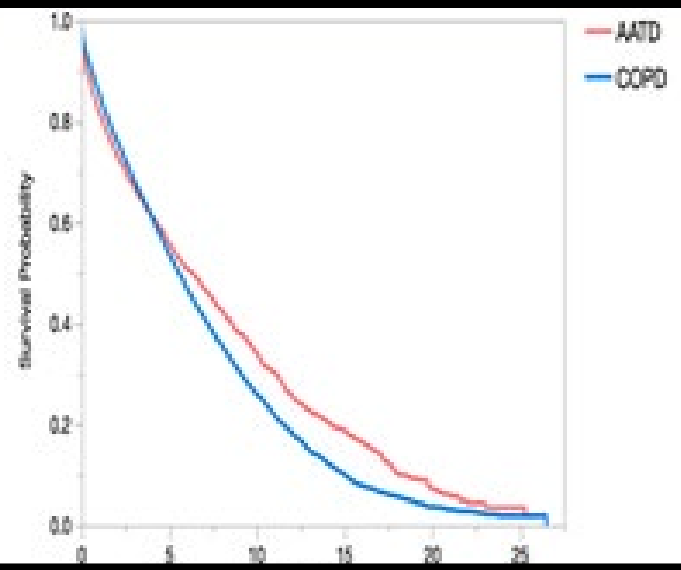
Ağır AAT eksikliği

**Uygun radyolojik fenotipte
semptom, fonksiyon ve yaşam
kalitesinde yarar sağlayabilir**



AATD akciğer transplantasyonu

AATD 62 hasta
KOAH 168 hasta



Son evre/tedaviye rağmen şiddetli fonksiyonel bozulma
(FEV₁ <30 %)

Çift akciğer transplantasyonu
daha uzun sağkalım

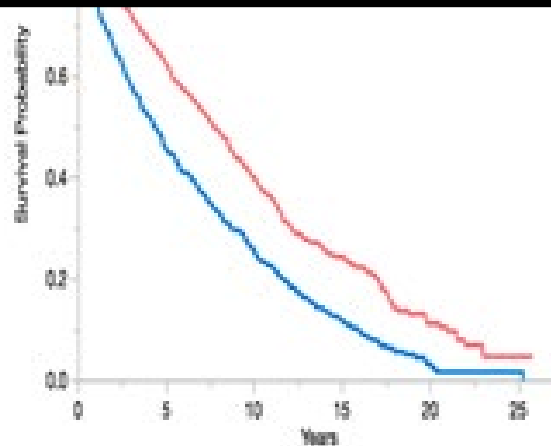


Fig. 2. Kaplan-Meier curve showing post-transplantation survival in AATD patients with single LT (blue) and double LT (red). These comparisons were performed by using log-rank test. Post-transplantation survival was significantly better in patients with a double-LT compared to those with single LT (Median 7.7 vs 4.4 years, $p < .0001$).

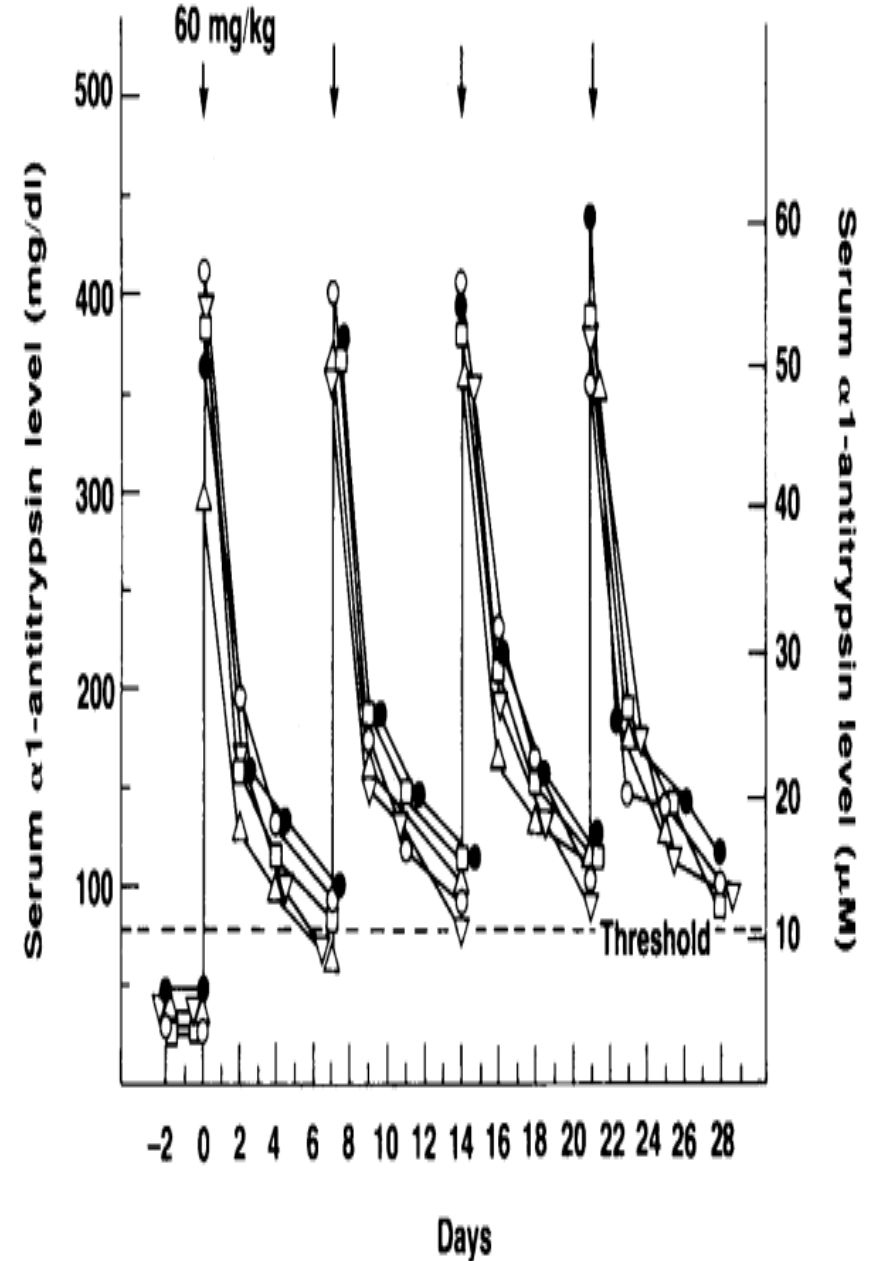
AATD Augmentasyon Tedavisi (AT)

1987 – FDA onayı

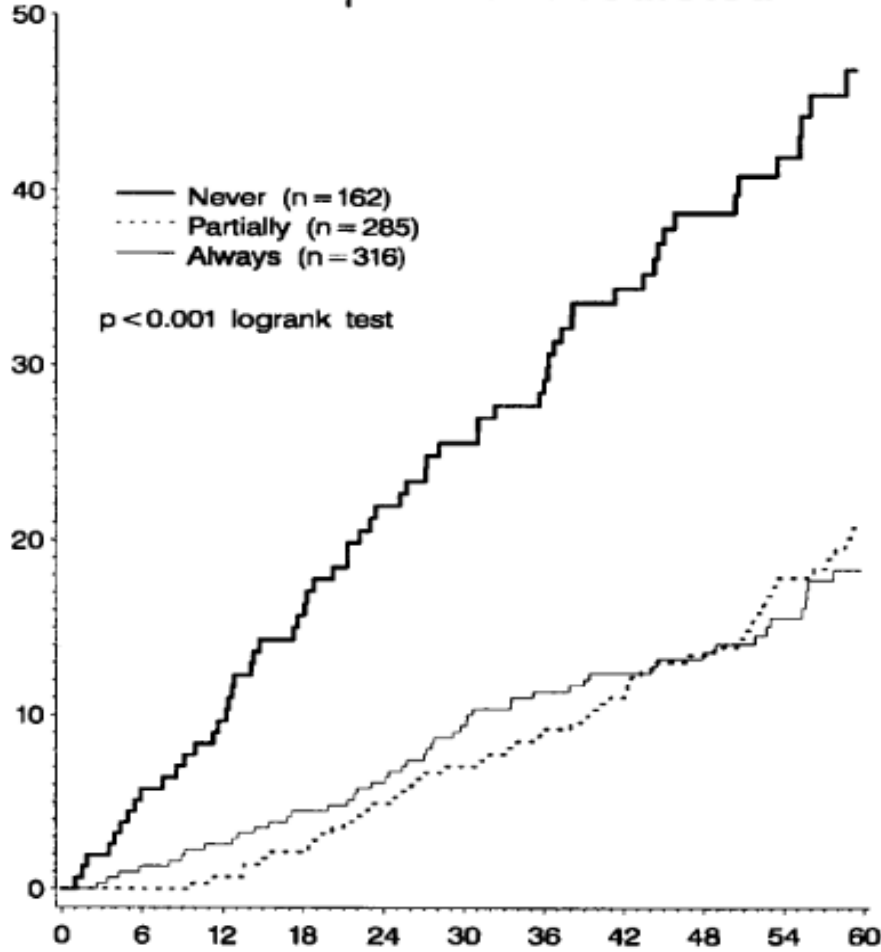
Serumda/ BAL sıvısında anti-elastaz aktivitesi yeniden sağlandı

Klinik etkinlik konusunda tartışma ve sınırlı klinik kabul → birçok ülkede geri ödeme kapsamında değil

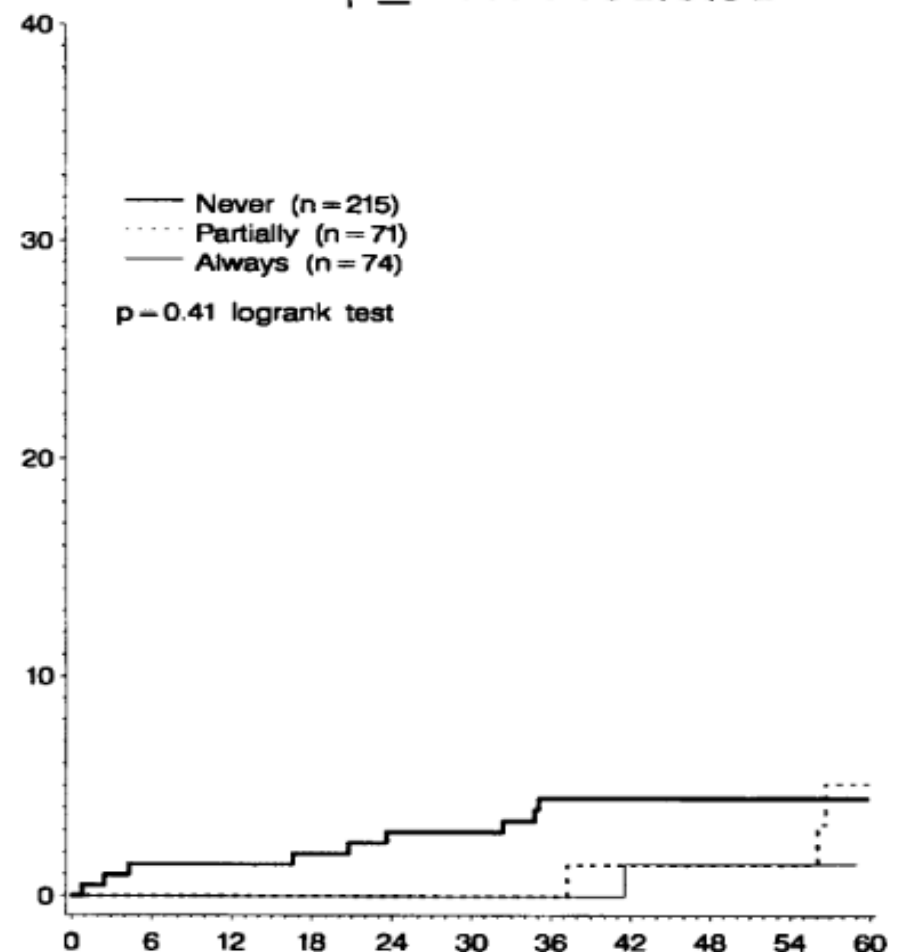
IV-AT, haftada bir kez 60 mg/kg dozunda uygulandığında, tedavi süresi boyunca kanda ve ELF'de AAT düzeyleri eşik değerine ulaştı



A. FEV₁ < 50% Predicted

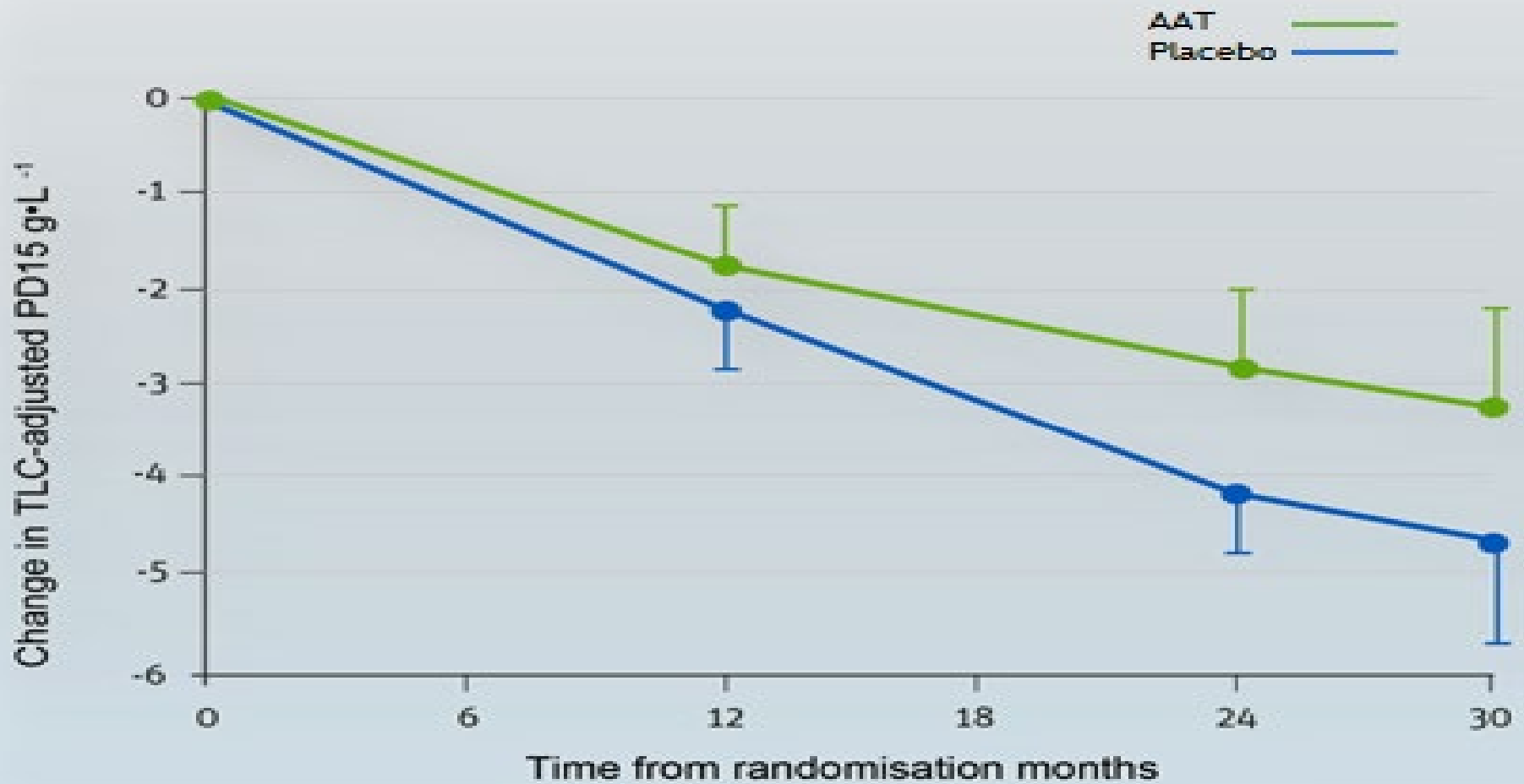


B. FEV₁ \geq 50% Predicted



AT'nin FEV1 ve Mortalite Üzerine Etkileri

Orta-ileri fonksiyon kaybı olan AATD hastalarında sağkalımı artıran tek hastalık modifiye edici tedavi



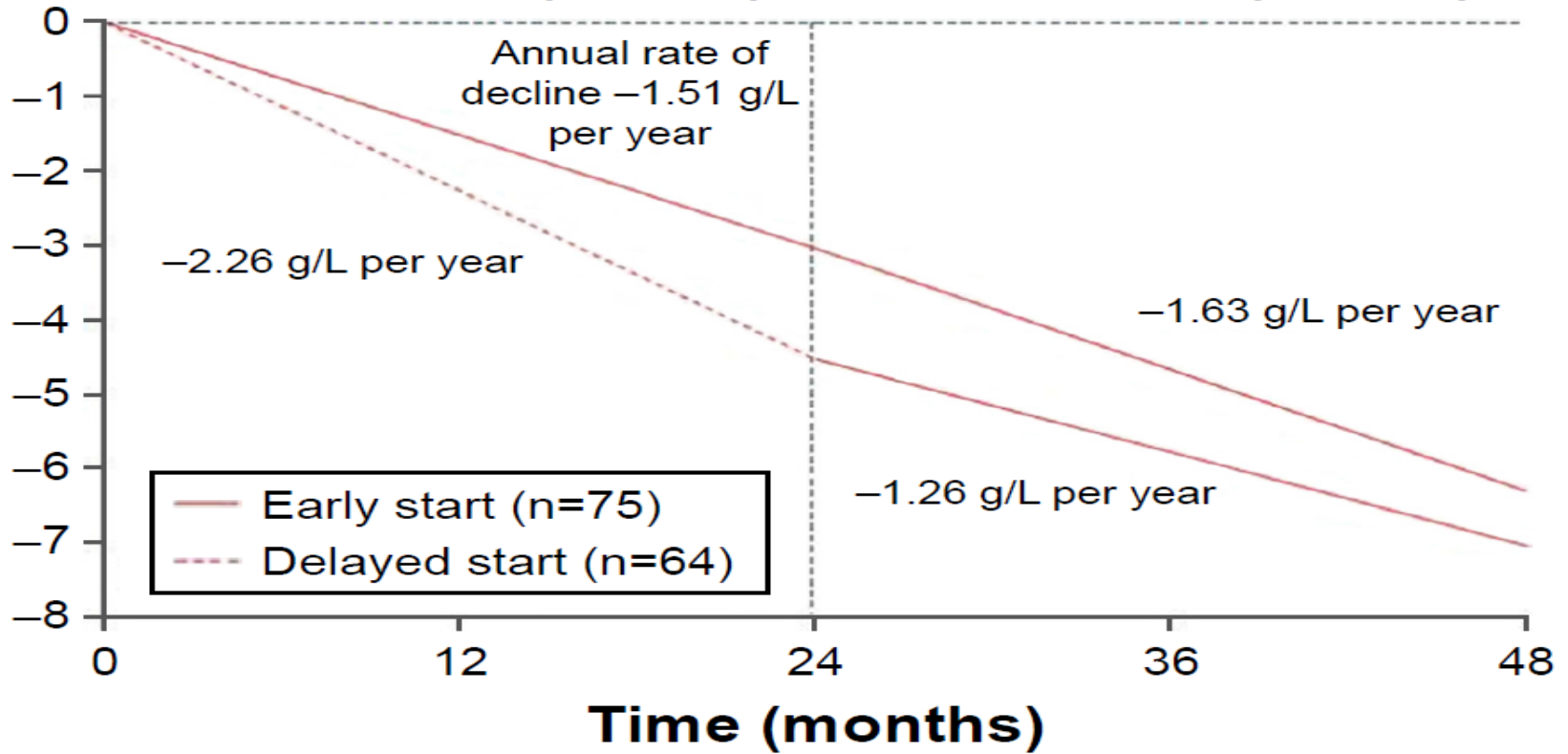
EXACTLE Çalışması (Amfizem progresyonu ve BT dansitometrenin rolü)

AAT verilen grupta BT dansitometre ile ölçülen akciğer doku kaybı daha yavaş

RAPID-RCT (n=139)

RAPID-OLE (n=139)

**Estimated decline from
baseline (g/L per year)**



AATD AT akciğer doku kaybını yavaşlatmak için erken başlanmalı

AATD hastalarının kayıt altına alınması ve izlenmesi



FIGURE 1 European countries in which study centres are located.

EARCO

- Çok uluslu AATD verilerini toplayan uluslararası bir kayıt sistemi
- Veri paylaşımı ülke ya da dernek düzeyinde değil, yalnızca bireysel hastaneler üzerinden yapılabilmekte
- Hasta verileri hastane ve sorumlu araştırmacıya ait kabul edilmekte, uygun izinle paylaşılabilir

Clinical Practice Guidelines

The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult

Co-chairs: Robert A. Sandhaus, MD, PhD¹ and Gerard Turino, MD²

Writing Committee: Mark L. Brantly, MD³ Michael Campos, MD⁴ Carroll E. Cross, MD⁵

Kenneth Goodman, PhD⁶ D. Kyle Hogarth, MD⁷ Shandra L. Knight, MS⁸ James M. Stocks, MD⁹

James K. Stoller, MD, MS¹⁰ Charlie Strange, MD¹¹ Jeffrey Teckman, MD¹²

AATD Augmentasyon Tedavisi
60 mg/kg, haftada bir kez, IV infüzyon

AAT serum düzeyi < 11 μ M (< 0.5 mg/dL) ve
Beklenen bazal FEV₁ % 30 – 65
veya

Bazal FEV1'den bağımsız olarak hızlı FEV1 kaybı (Δ FEV1 > 120 ml/yıl)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
MUĞLA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
MUĞLA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



İLAÇ RAPORU

.....	Muayene Tarihi : 4.11.2024
	Bilgi İşlem No : P 243063413
Kurumu : S.G.K.-SSK MUĞLA	Poliklinik / Klinik : Göğüs Hastalıkları
Rapor No : '240121959' Rapor Tar.: 04.11.2024 / 0	Protokol Defter : Takip No 479127810

Tanı : J44-KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI, DİĞER ;

S.No	Malzeme Adı	PERİYOT	Adet	Açıklama
1.	ALFA-1-PROTEİNAZ İNHİBİTORU, İNSAN Parenteral	1 Hafta	1 X 5 Adet	Genetik tetkik ile PIZZ alleli saptanan ve solunum fonksiyon testinde FEV1 değeri %31 4500 mg haftada 1

Sonuç : "

Karar : 2017 yılından bu yana hastanemizde alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı KOAH takip ve tedavi edilen hasta, KOAH ile ilgili medikal tedavileri almasına rağmen, hastalığı progresif olup alfa-1 antitripsin yerine koyma tedavisi alması gerekmektedir. Genetik tetkik ile PIZZ alleli saptanan ve solunum fonksiyon testinde FEV1 değeri %31 saptanan hastanın prolustin C 1000 mg flokon 60 mg/kg olacak şekilde 1x5 haftada 1 IV infüzyon olarak alması gerekli ve uygundur.Güncel kilosu 75 kilodur.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
MUĞLA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
MUĞLA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



İLAÇ RAPORU

.....	Muayene Tarihi : 25.08.2025
.....	Bilgi İşlem No : P 251035094
Kurumu : S.G.K.-SSK MUĞLA	Poliklinik / Klinik : Göğüs Hastalıkları
Rapor No : '250123306' Rapor Tar.: 25.08.2025 / 0	Protokol Defter : Takip No 519316718

Tanı : J44.9-KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI, TANIMLANMAMIŞ ;

S.No	Malzeme Adı	PERİYOT	Adet	Açıklama
1.	ALFA-1-PROTEİNAZ İNHİBİTORU, İNSAN Parenteral	1 Hafta	1 X 4 Adet	haftada 1 3300mg

Sonuç : "

Karar : Konjenital alfa-1 proteinaz inhibitörünün ciddi eksikliği olan (0.18 g/L), genetik tetkik ile P1*M malton olan hastanın solunum fonksiyon testi sonucu FEV1 değeri % 21 'dir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 11.08.2025 tarih ve2518KMBK numaralı izin ile düzenlenmiştir. Haftada bir 60 mg/kg dozda Prolastin-C kullanması uygundur. 55 kg olan hastanın haftada bir 3300 mg (4 kutu) Prolastin-C kullanması gereklidir.

AATD AUGMENTASYON TEDAVİSİ Endikasyon ve endikasyon dışı rapor örnekleri

Treatment approach	Phase/trial identifier	Treatment approach	Phase/trial identifier	Results to date	NE inhibitors	
rAAV2-AAT (intramuscular)	Phase I	Small molecules	Phase II NCT04167345	Primary outcome: evaluate the effect of AAT on lung function (FEV1) at 12 weeks	Oral NE	Phase II NCT03636347 Recruiting Primary outcome: change from baseline on blood biomarkers of neutrophil elastase activity (plasma desmosine/isodesmosine)
rAAV1- AAT (intramuscular)	Phase I	AAT-AT			Oral NE	Phase II NCT03679598 Recruiting Primary outcome: evaluate change in plasma desmosine/isodesmosine and emergent adverse events
Other: oral	Phase II NCT03008915	AAT-AT (i.v.) (60 versus 120 mg/kg)	Phase III NCT01983241	Primary outcome: change from baseline (post-treatment) determined by spirometry	Nebulized hyaluronan	Phase II NCT03114020 Terminated (enrollment stopped 18 November 2019 because of slow enrollment) Primary outcome: measurement of sputum, plasma, and urine concentrations of desmosine and isodesmosine using hyaluronic acid inhalation versus placebo
		AAT-AT (i.v.)	Phase III NCT02525861	Primary outcome: evaluate the effects of alpha-1 proteinase inhibitor on lung function and various biomarkers		
		AAT-AT (i.v.)	Phase III NCT02722304	Primary outcome: rate of change in lung function (FEV1) versus placebo and all other parameters		
RNAi (s.c.)	Phase I NCT02503683	AAT-AT (i.v.)	Phase I-II NCT02870309	Primary outcome: safety of 60 mg/kg AAT-AT (i.v.) Results: the pharmacokinetics and safety of AAT-AT with AATD were consistent with expectations	Gene therapy	
siRNA (s.c.)	Phase II-III NCT03945292	AAT-AT (i.v.)	Phase I-II NCT02870348	Primary outcome: safety of 60 mg/kg AAT-AT (i.v.) SAEs, discontinuations due to AAT-AT	AAVrh.10 vector-AAT (i.v.)	Phase I-II NCT02168686 Completed Primary outcome: number and proportion of subjects experiencing adverse effects using i.v. AAV gene transfer vectors expressing human AAT
siRNA (s.c.)	Phase I-II NCT03767829	AAT-AT (i.v.)	Phase II NCT03385395	Non-inferiority of OctaAlpha1 compared to AAT in terms of the serum desmosine/isodesmosine ratio	rAAV2-CB-hAAT vector (i.v.)	Phase I NCT00377416 Active, not recruiting Primary outcome: presence of rAAV2-CB-hAAT vector in blood and semen using recombinant AAV vectors
Oral tablets	Phase II NCT01379469	AAT-AT s.c.	Phase I NCT03362242	Primary outcome: number of participants completing 12 weeks	rhAAT-Fc-AAT (i.v.)	Phase I NCT03815396 Active, not recruiting Primary outcome: frequency and severity of AEs using open-label single and dose-escalation administrations of Fc fusion protein (rhAAT-fc)
		Inhaled AAT-AT	Phase III NCT04204252	Primary outcome: change in lung function (FEV1) at 12 weeks		

AATD'de Geliştirilmekte Olan Tedavi Yaklaşımları

RNA temelli tedavi (siRNA, antisens oligonükleotidler)

Gen tedavisi (AAV vektörleri, CRISPR yaklaşımları)

İnhalasyon tedavisi (AAT, nötrofil elastaz inhibitörleri)

Protein stabilizasyonu ve yanlış katlanmanın azaltılması

Chart 4. Criteria for specific treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency.

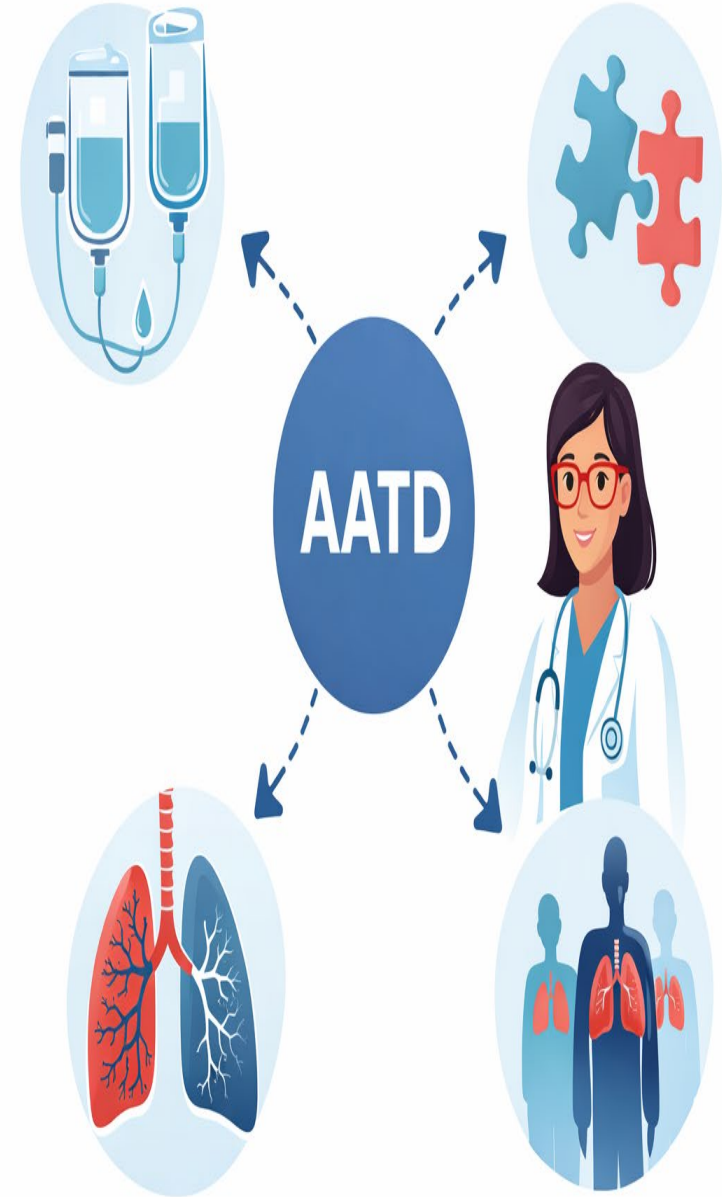
Guideline or summary of product characteristics (country/institution of origin)	Criteria and recommendations
Argentina	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹, emphysema on CT, or pulmonary function with an FEV₁ < 80% of predicted</p> <p>No discontinuation of AAT replacement even if FEV₁ falls below 25% of predicted</p> <p>Not recommended in patients with the Pi*MZ genotype or in most patients with the Pi*SZ genotype unless they have an AAT < 50 mg • dL⁻¹ and meet the other criteria</p>
Belgium	<p>Nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹ and FEV₁ 30-60% of predicted and a decline in FEV₁ (% of predicted) > 0.5% per year</p> <p>Patients with an FEV₁ 60-80% of predicted if the decline is > 1% per year</p>
Canada	Nonsmoking patients with COPD (FEV ₁ 25-80% of predicted) attributable to emphysema and serum AAT < 11 µM
United States	<p>Severe AATD in individuals with an FEV₁ < 65% of predicted</p> <p>In patients with a FEV₁ > 65% of predicted, discussion of benefits and costs</p>
Spain	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹, emphysema on CT or pulmonary function with an FEV₁ < 80% of predicted</p> <p>No discontinuation of AAT replacement even if FEV₁ falls below 25% of predicted</p>
Portugal	<p>Age > 18 years, COPD attributed to emphysema caused by AATD, serum AAT < 57 mg • dL⁻¹, FEV₁ 30-70% of predicted, or if the FEV₁ is > 70% of predicted, a decline in FEV₁ > 120 mL • year⁻¹</p> <p>Case-by-case decision in other cases and no discontinuation of AAT replacement in case of deterioration of lung function</p>
Poland	Severe AATD, emphysema, nonsmoking patients with an AAT < 11 µM, FEV ₁ 30-65% of predicted or a decline in FEV ₁ > 50 mL • year ⁻¹
BRAZIL/BTA	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients, preferably treated at reference centers, with severe deficiency (serum AAT < 57 mg • dL⁻¹ or < 11 µM), with proven functional loss above the physiological level (even in patients with normal lung function or with mild, moderate, or severe airflow obstruction)</p> <p>For patients with an FEV₁ > 80% of predicted, excessive functional loss defined as > 100 mL/year over a three-year period</p> <p>No discontinuation of the specific treatment even if FEV1 falls below 25% of predicted</p>


AAT: alpha-1 antitrypsin; AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency; BTA: Brazilian Thoracic Association.
Adapted from Miravittles et al.⁽³³⁾

Erişkin AATD tedavisine yönelik çok sayıda kılavuz mevcut

Sonuç olarak..

- Ağır AATD'de doğru tanı/ IV AAT replasmanına erişimi kritik
- Amfizem progresyonu ve tedavi yanıtını öngören biyobelirteç gereksinimi var
- Akciğer dansite kaybı tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde duyarlı bir ölçüt
- Kişiselleştirilmiş replasman yaklaşımları öncelikli araştırma alanı



 ERS | Alpha-1 Antitrypsin Conference 2026

In collaboration with  EARCO
European Alpha 1
Research Collaboration

23–24 October, 2026 | Barcelona, Spain and online

The first ERS Alpha-1 Antitrypsin Conference

**23–24 October, 2026 | Barcelona, Spain and
online**

Teşekkür ederim...

The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult

Co-chairs: Robert A. Sandhaus, MD, PhD¹ and Gerard Turino, MD²

Writing Committee: Mark L. Brantly, MD³ Michael Campos, MD⁴ Carroll E. Cross, MD⁵
Kenneth Goodman, PhD⁶ D. Kyle Hogarth, MD⁷ Shandra L. Knight, MS⁸ James M. Stocks, MD⁹
James K. Stoller, MD, MS¹⁰ Charlie Strange, MD¹¹ Jeffrey Teckman, MD¹²

AAT replasman tedavisi

60 mg/kg, haftada bir kez, IV infüzyon

≥18 yaş

Şiddetli AATD

memeli

yle kontrendikedir.tedavi

- serum AAT <57 mg/dL veya <11 µMAAT serum düzeyi < 11 µM (< 0.5 mg/dL) ve

n kesin görüş birliği yok

- Beklenen bazal FEV₁ % 30 - 65 veya

- Bazal FEV1'den bağımsız olarak hızlı kaybı (ΔFEV1 > 120 ml/yıl)

Fizyolojik düzeyin üzerinde kanıtlanmış fonksiyon kaybı

akciğer fonksiyonu normal olsa bile

hafif, orta veya ağır hava akımı obstrüksiyonu varlığında da

te AAT defisiti olan hastalarda en fazla yararlı sonuçları elde edilebilir. Tedavi

AT'nin hastalığı modifiye edici etkisi

RAPID-RCT

180 hasta; ortalama yaş 53,8 yıl, FEV₁ %35–70 (beklenenin yüzdesi)

Temel sonuç:

AT grubunda TLC düzeyinde akciğer dansite kaybında anlamlı azalma

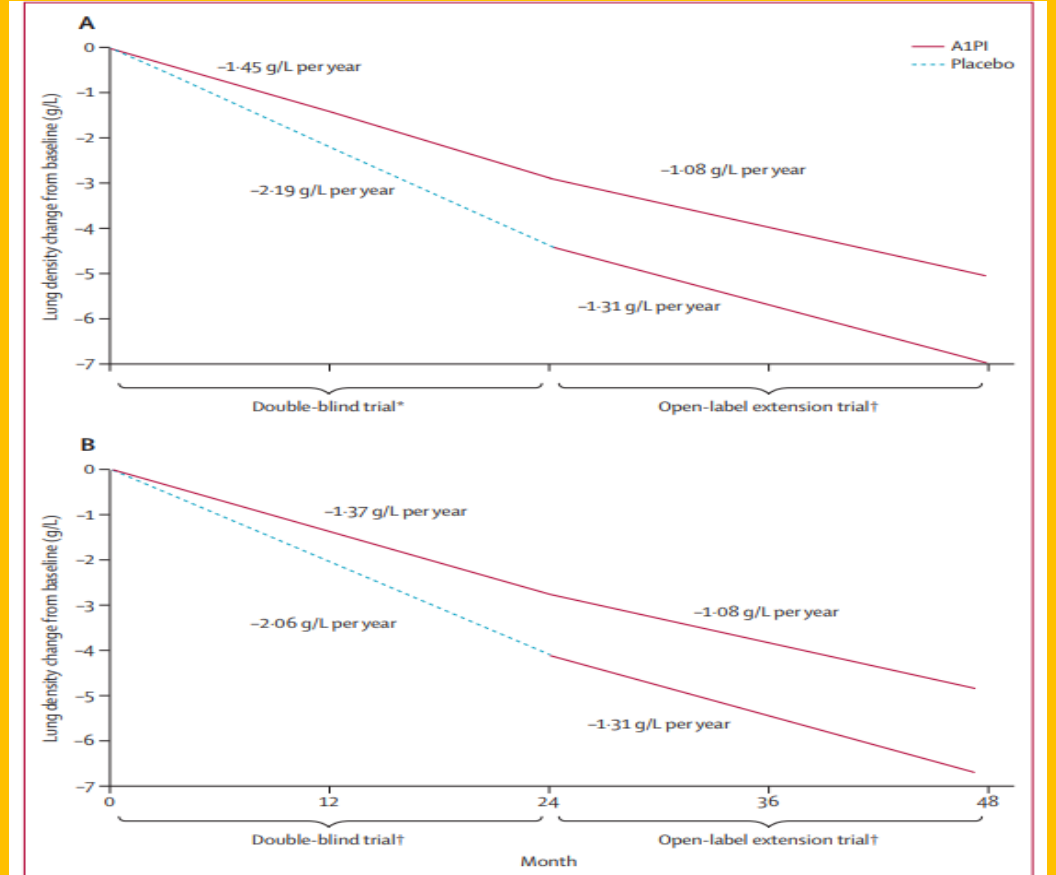


Figure 3: Rates of lung density decrease at TLC during the double-blind and open-label portions of the trial in (A) all patients and (B) patients completing the open-label study only. Values on graph are annual rates of decrease. A1PI=α1 proteinase inhibitor. *A1PI n=92; placebo n=85. †A1PI n=50; placebo n=47.

RAPID-OLE⁴: Uzatma Fazı
AT'nin etkinliği erken
başlanan hastalarda
sürdürüldü
Geç başlanan hastalarda

AATD'de geri dönüşsüz akciğer parankim kaybı, augmentasyon tedavisinin erken
başlanmasıyla önlenebilir.
şekilde yavaşladı

Kaybedilen dansite geri
kazanılmadı → erken AT
başlanmasının
gerekliliğini vurgular

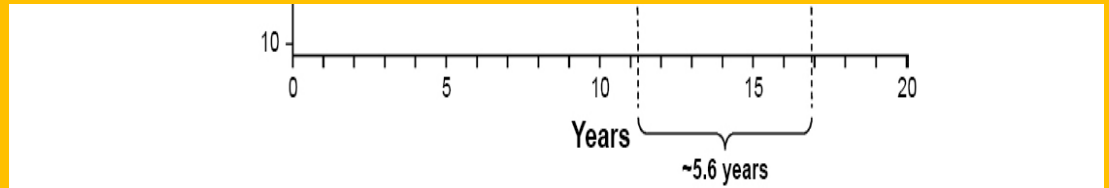
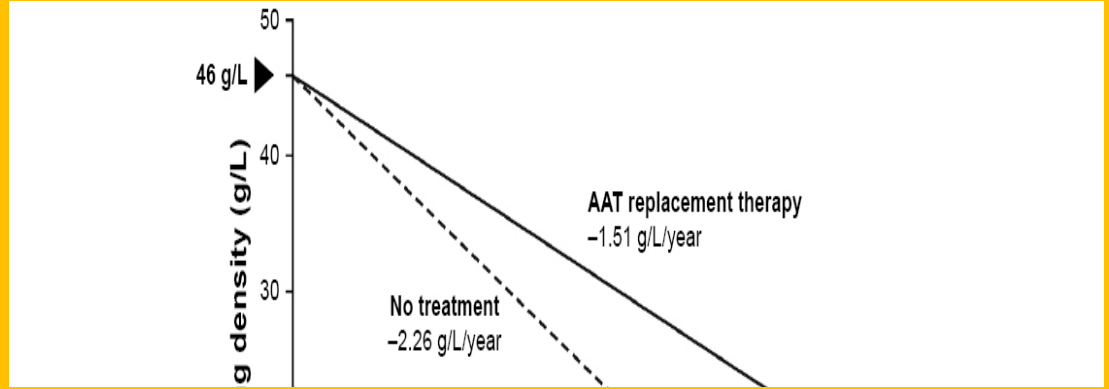


Figure 4 Extrapolation of the effect of AAT replacement therapy on the predicted time to reach terminal respiratory function in RAPID-RCT.

Notes: Reproduced from *The Lancet Respiratory Medicine*, Vol 5. McElvaney NG, et al. Long-term efficacy and safety of $\alpha 1$ proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE), pp. 51–60. Copyright (2017), with permission from Elsevier.²²

Abbreviations: AAT, alpha 1 antitrypsin; RAPID, Randomized, Placebo-controlled Trial of Augmentation Therapy in Alpha-1 Proteinase Inhibitor Deficiency; RCT, randomized controlled trial.

AATD'de Cerrahi ve Girişimsel Tedavi (LVRS / ELVR)

- 48–65 yaş
- %83 Erkek,%72 ex-smoker

Genetik / biyokimyasal özellik

- Ağır AAT eksikliği (<12 mmol/L / <65 mg/dL)
- PiZZ genotipi %96

Radyolojik fenotip

- Alt lob ağırlıklı panasinöz amfizem (%74)

Uygulanan tedaviler

- LVRS (n=76)ELVR (n=5, 3 seri)

Seçilmiş AATD olgularında (özellikle alt lob baskın amfizem), LVRS ve ELVR fonksiyonel iyileşme sağlayabilir.

AATD testi ne zaman istenmeli?

Review > Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.

Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting

- **DSÖ, KOAH veya erişkin başlangıçlı astım tanısı alan tüm hastalarda AAT testini önermektedir.(10)**
- **GOLD ve uluslararası AATD kılavuzları ise, yaş, etnik köken veya hastalık şiddetinden bağımsız olarak tüm KOAH'lı bireylerde en az bir kez AATD taraması yapılmasını,(11**

Table 5: Generalized Estimating Equations for the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in All Relatives and in Ever-Smoking Relatives*

Covariate	All Relatives		Ever-Smokers	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
PiMZ genotype	5.18 (1.27–21.15)	0.02	10.65 (2.17–52.29)	0.003
Age	1.04 (1.01–1.08)	0.02	1.05 (1.00–1.10)	0.03
Sex	1.35 (0.39–4.67)	0.63	1.84 (0.47–7.17)	0.38
Ever-smoker	6.33 (0.74–53.89)	0.09	N/A	N/A
Pack-years of smoking	1.02 (0.99–1.05)	0.14	1.02 (0.99–1.06)	0.17

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; N/A = not applicable; OR = odds ratio.

*Generalized estimating equation models were adjusted for familial correlation.

In Pi^{*}Z heterozygotes with one normal nonmutated allele (the Pi^{*}MZ genotype), lung risk projection is more nuanced. People with the Pi^{*}MZ genotype have 5–10 times increased risk for developing COPD if they smoke compared with Pi^{*}MM smokers (11). However, if they do not smoke, their risk of developing COPD becomes that of a Pi^{*}MM never-smoker. A similar paradigm applies to Pi^{*}SZ

- **PiMZ genotipli sigara içicilerinde KOAH riski, PiMM genotipli sigara içicilere göre 5–10 kat daha yüksektir. (31)**

Sigara içmeyenlerde ise PiMZ ile PiMM arasında KOAH gelişme riski benzerdir. (79)

79. McElvaney OJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Jan 1;209(1):3-5. doi: 10.1164/rccm.202307-1171ED.

- **AATD otozomal kodominant kalıtılır; bu nedenle indeks olgunun birinci derece akrabaları, semptomsuz olsalar bile test edilmelidir. (11)**
- **Mutasyon taşıyan aile bireyleri genetik danışmanlık ve koruyucu önlemlerden yarar görür. (76)**
- **En önemli korunma önlemleri sigaradan kaçınma ve çevresel/mesleki kirleticilere maruziyeti azaltmaktır. (76)**
- ***PiMZ genotipli sigara içicilerinde KOAH riski, PiMM genotipli sigara içicilere göre 5–10 kat daha yüksektir. (31)***
- **Sigara içmeyenlerde ise *PiMZ ile PiMM* arasında KOAH gelişme riski benzerdir. (79)**

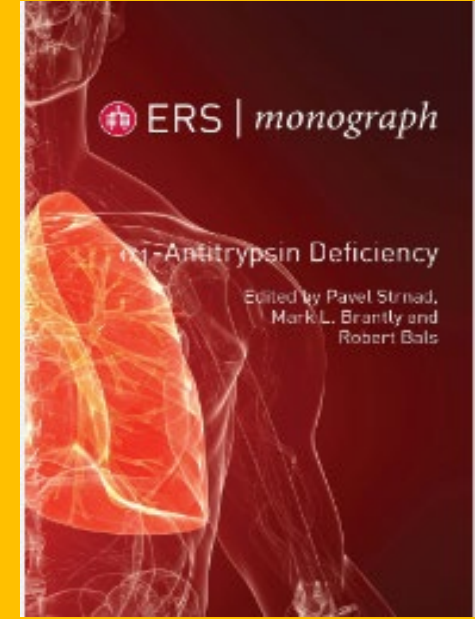
11.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2024 report. 76.Sandhaus RA, et al.Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Jun 6;3(3):668-682. doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.

- **Aile taramasında başlangıç testi olarak serum AAT düzeyi önerilmez; çünkü bu yöntem allellerin genetik yapısını göstermez. (2)**
- **Bu nedenle aile bireyleri başlangıçta genotipleme ile değerlendirilmelidir. (2)**
- **Pi*ZZ genotipli, nadir varyantlı veya heterozigot birliktelik taşıyan bireylerin eşleri de test edilmelidir. (9)**
- **Her iki ebeveyn de Pi*MZ taşıyıcısıysa, çocukların ağır homozigot genotip açısından test edilmesi önerilir. (9)**
- **Güncel kılavuzlar genel popülasyon, ergenler ve yenidoğanlarda rutin taramayı önermemektedir. (78,81)**

The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult

- **Aile taramasında başlangıç testi olarak serum AAT düzeyi önerilmez; çünkü bu yöntem allellerin genetik yapısını göstermez.**
- **Bu nedenle aile bireyleri başlangıçta genotipleme ile değerlendirilmelidir.**

An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency



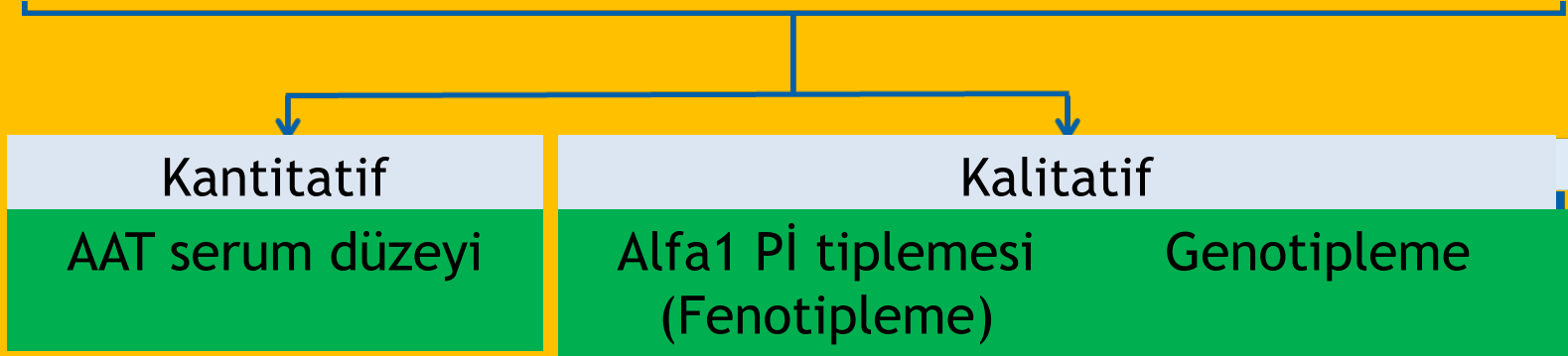
Güncel kılavuzlar genel popülasyon, ergenler ve yenidoğanlarda rutin taramayı önermemektedir. (78,81)

78. Attaway A,etal.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:2089-2101.

81. Barrecheguren M,et al.α1-Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society.

AATE klinik bir tanı değil, bir laboratuvar tanısıdır

ATS/ERS 2003



Kantitatif test + bir kalitatif test

AATE klinik bir tanı değil, bir laboratuvar tanısıdır

- COPD or emphysema (regardless of age or ethnicity)
- Adult-onset asthma or asthma with fixed airway obstruction
- Bronchiectasis of undetermined etiology
- Chronic liver disease of undetermined etiology
- Necrotizing panniculitis
- C-ANCA positive vasculitis, including granulomatosis with polyangiitis
- First-degree relatives and partners of individuals with AATD*
- Family history of emphysema, bronchiectasis, liver disease, or panniculitis

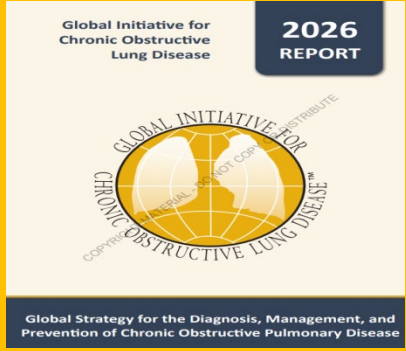
C-ANCA: cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; and AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency. *AATD should be diagnosed by genotyping rather than by determination of the serum concentration of AAT.

- **Nedeni açıklanamayan kronik karaciğer hastalığı olanlar**
- **Nekrotizan panniküli olanlar**
- **C-ANCA pozitif vasküli olanlar**
- **Nedeni açıklanamayan bronşektazisi olanlar**
- **Bu durumlara ilişkin aile öyküsü bulunanlar**

ATS /ERS 2003 ATTD TANI ve TEDAVİ REHBERİ

- Tüm semptomatik yetişkin KOAH lıları test edin, **sigara öyküsüne bakmaksızın**
- Tüm semptomatik yetişkin amfizemlileri test edin, **sigara öyküsüne bakmaksızın**
- Tüm semptomatik yetişkin ve BD ile tam olmayan reversibilite gösteren astmalıları test edin
- Saptanabilir bir risk faktörü olmayan (sigara, mesleki maruziyet vb), asemptomatik kalıcı hyo olan herkes
 - Nedeni açıklanamayan bronşektazili yetişkinler, karaciğer hastalığı olanlar, Nekrotizan pannikülitliler, Wegener hastalığı

- AATD tanısının konulmasının, aile bireylerinin test edilmesi gerekliliği, eğitimsel önlemlerin uygulanabilmesi, sigara alışkanlıklarına erken müdahale, hastalara çevresel ve mesleki maruziyetler konusunda danışmanlık verilmesi ve AATD'ye özgü tedavinin gündeme alınabilmesi gibi çeşitli **hemen ortaya çıkan etkileri** vardır.(75)



Progenika-Grifols tabanlı çoklu genotipleme sistemi, DBS veya bukkal sürüntü örneklerinden en sık 14 SERPINA1 varyantını aynı anda saptayabilmekte; Brezilya dahil çok uluslu gerçek yaşam uygulamasında tanısal olarak uygulanabilir görünmektedir.

Tercih edilen yöntem:

İmmünonefelometri Normal serum AAT düzeyi:

>113 mg/dL veya 20–39 μ M <110 mg/dL: S, Z

veya nadir allel olasılığını düşündürür ve ileri

genetik inceleme gerektirir \geq 11 μ M: Koruyucu

eşik olarak kabul edilir Akciğer/karaciğer

hastalığında düşük AAT düzeyi, ileri inceleme

için uyarıcı olmalıdır

AAT'nin kantitatif ölçümü

Tercih edilen yöntem: İmmünonefelometri

**Normal serum AAT düzeyi: >113 mg/dL veya
20–39 μ M**

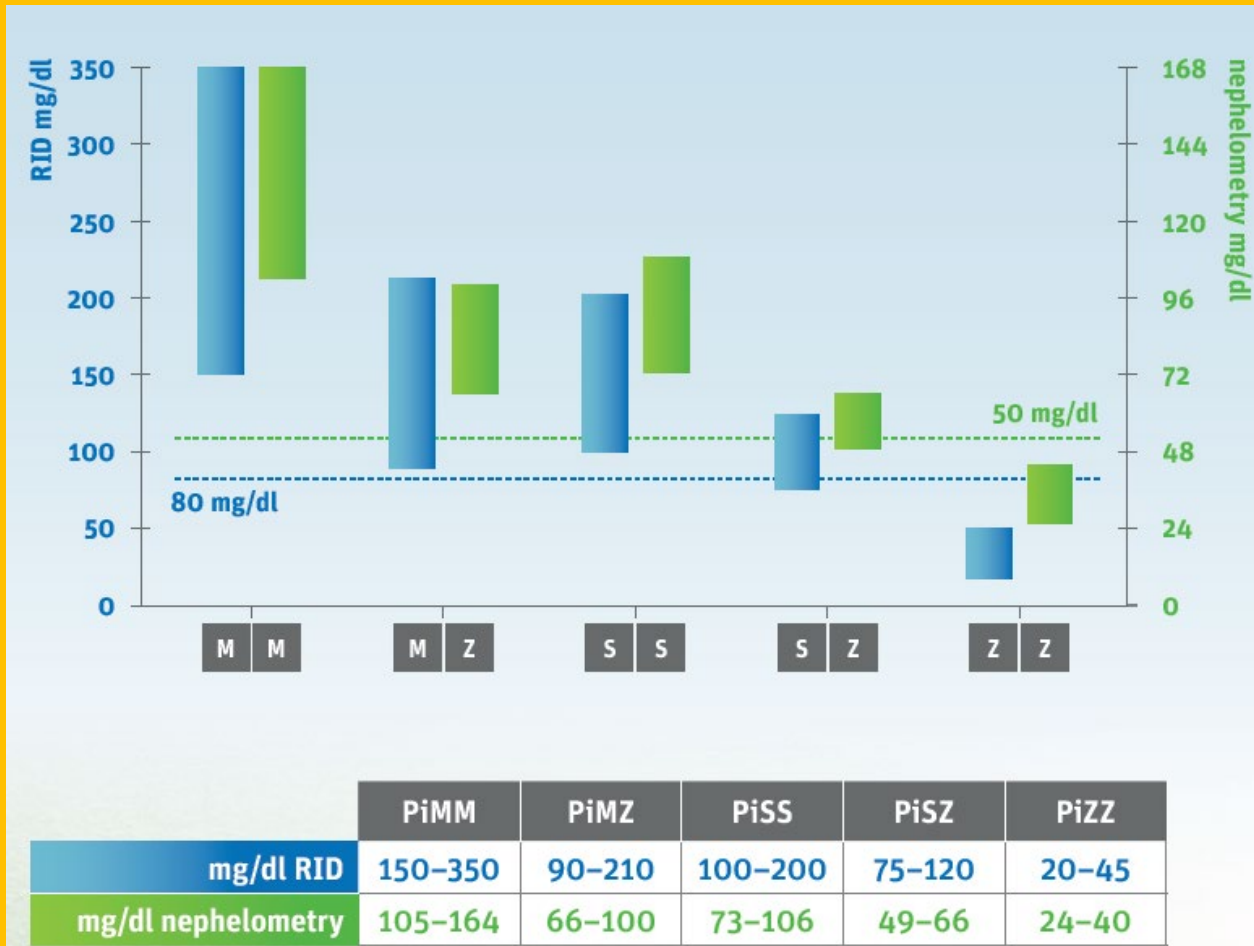
**<110 mg/dL: S, Z veya nadir allel olasılığını
düşündürür ve ileri genetik inceleme gerektirir**

$\geq 11 \mu$ M: Koruyucu eşik olarak kabul edilir

**Akciğer/karaciğer hastalığında düşük AAT
düzeyi, ileri inceleme için uyarıcı olmalıdır**

Pi alleli - Serum Alpha-1 Antitrypsin Düzeyi

Pi alleli - Serum Alpha-1 Antitripsin Düzeyi



Ölçümü etkileyen durumlar

AAT bir akut faz proteindir

Enfeksiyon/inflamasyonda %75–100 artabilir

Bu nedenle ölçüm **stabil dönemde** yapılmalıdır

CRP yüksekse, test sonucu yanıltıcı olabilir;

test tekrarlanmalıdır

Gebeliğin 3. trimesteri, ileri yaş ve oral

kontraseptif kullanımı AAT düzeyini artırabilir

Hipoproteinemi ve karaciğer yetmezliği AAT

düzeyini düşürebilir

AATD standart tanısal yaklaşım

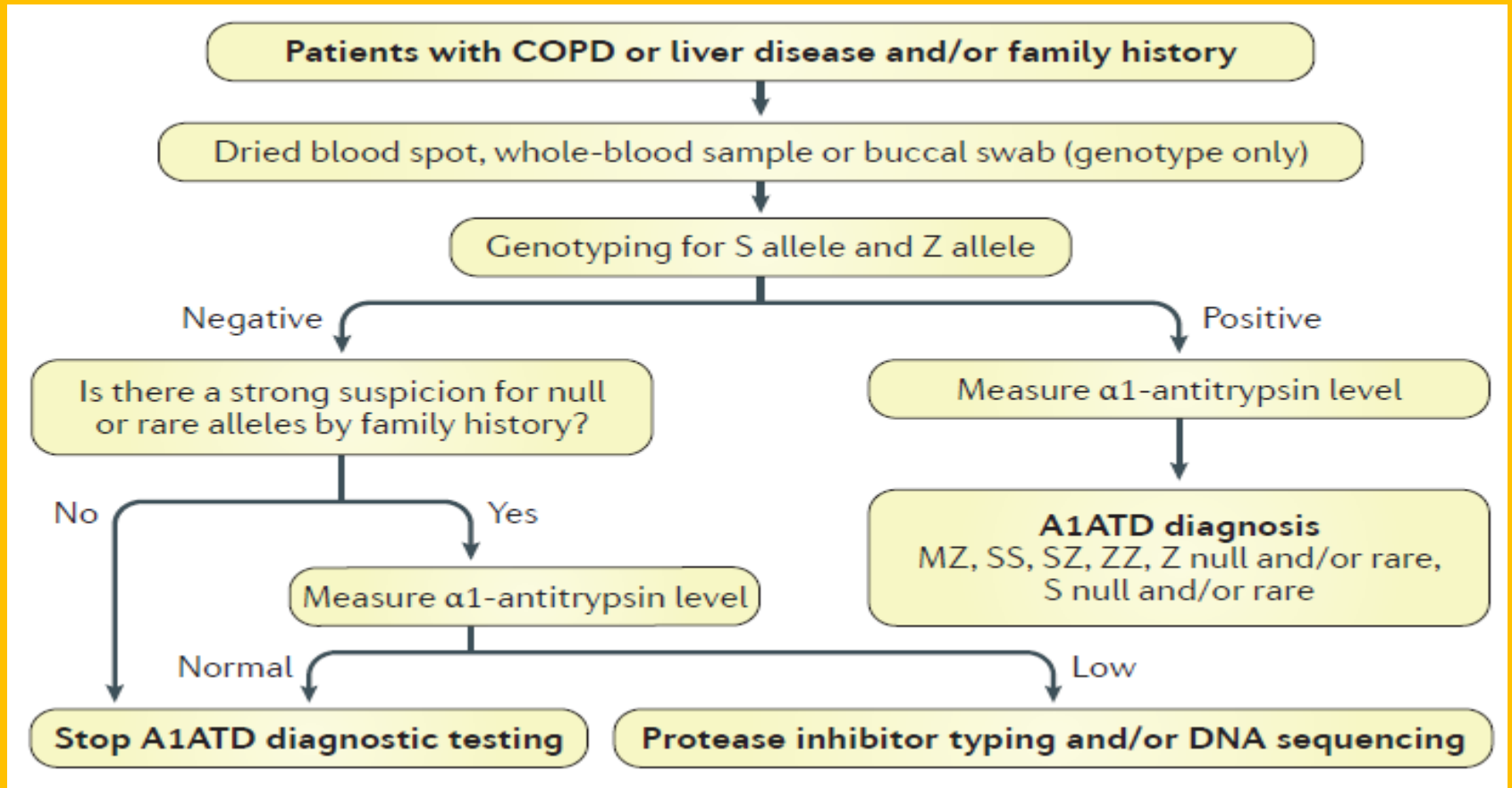
- . Major alleles associated with alpha-1 antitrypsin deficiency.(3,15)

Allele	Clinical significance
F	Uncertain; slight reduction in activity
I	Uncertain; slight reduction in activity
S	Uncertain; slight reduction in activity
Z	Marked reduction in activity; risk of emphysema and liver disease
M _{Procida}	Marked reduction in activity; risk of emphysema
M _{Malton}	Marked reduction in activity; risk of emphysema and liver disease
S _{Iiyama}	Marked reduction in activity; risk of emphysema and liver disease
P _{Lowell}	Marked reduction in activity; risk of emphysema and liver disease
M _{Heerlen}	Marked reduction in activity; risk of emphysema
Q0 _{Granite Falls}	No protein expression; risk of emphysema
Q0 _{West}	No protein expression; risk of emphysema
Q0 _{Bellingham}	No protein expression; risk of emphysema
Q0 _{Mattawa}	No protein expression; risk of emphysema

Guideline or summary of product characteristics (country/institution of origin)	Criteria and recommendations
Argentina	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹, emphysema on CT, or pulmonary function with an FEV₁ < 80% of predicted</p> <p>No discontinuation of AAT replacement even if FEV₁ falls below 25% of predicted</p> <p>Not recommended in patients with the Pi*<i>MZ</i> genotype or in most patients with the Pi*<i>SZ</i> genotype unless they have an AAT < 50 mg • dL⁻¹ and meet the other criteria</p>
Belgium	<p>Nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹ and FEV₁ 30-60% of predicted and a decline in FEV₁ (% of predicted) > 0.5% per year</p> <p>Patients with an FEV₁ 60-80% of predicted if the decline is > 1% per year</p>
Canada	<p>Nonsmoking patients with COPD (FEV₁ 25-80% of predicted) attributable to emphysema and serum AAT < 11 μM</p>
United States	<p>Severe AATD in individuals with an FEV₁ < 65% of predicted</p> <p>In patients with a FEV₁ > 65% of predicted, discussion of benefits and costs</p>
Spain	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients with an AAT < 50 mg • dL⁻¹, emphysema on CT or pulmonary function with an FEV₁ < 80% of predicted</p> <p>No discontinuation of AAT replacement even if FEV₁ falls below 25% of predicted</p>
Portugal	<p>Age > 18 years, COPD attributed to emphysema caused by AATD, serum AAT < 57 mg • dL⁻¹, FEV₁ 30-70% of predicted, or if the FEV₁ is > 70% of predicted, a decline in FEV₁ > 120 mL • year⁻¹</p> <p>Case-by-case decision in other cases and no discontinuation of AAT replacement in case of deterioration of lung function</p>
Poland	<p>Severe AATD, emphysema, nonsmoking patients with an AAT < 11 μM, FEV₁ 30-65% of predicted or a decline in FEV₁ > 50 mL • year⁻¹</p>
BRAZIL/BTA	<p>Age > 18 years, nonsmoking patients, preferably treated at reference centers, with severe deficiency (serum AAT < 57 mg • dL⁻¹ or < 11 μM), with proven functional loss above the physiological level (even in patients with normal lung function or with mild, moderate, or severe airflow obstruction)</p> <p>For patients with an FEV₁ > 80% of predicted, excessive functional loss defined as > 100 mL/year over a three-year period</p> <p>No discontinuation of the specific treatment even if FEV₁ falls below 25% of predicted</p>

AAT: alpha-1 antitrypsin; AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency; BTA: Brazilian Thoracic Association.

Tanisaal testler ...



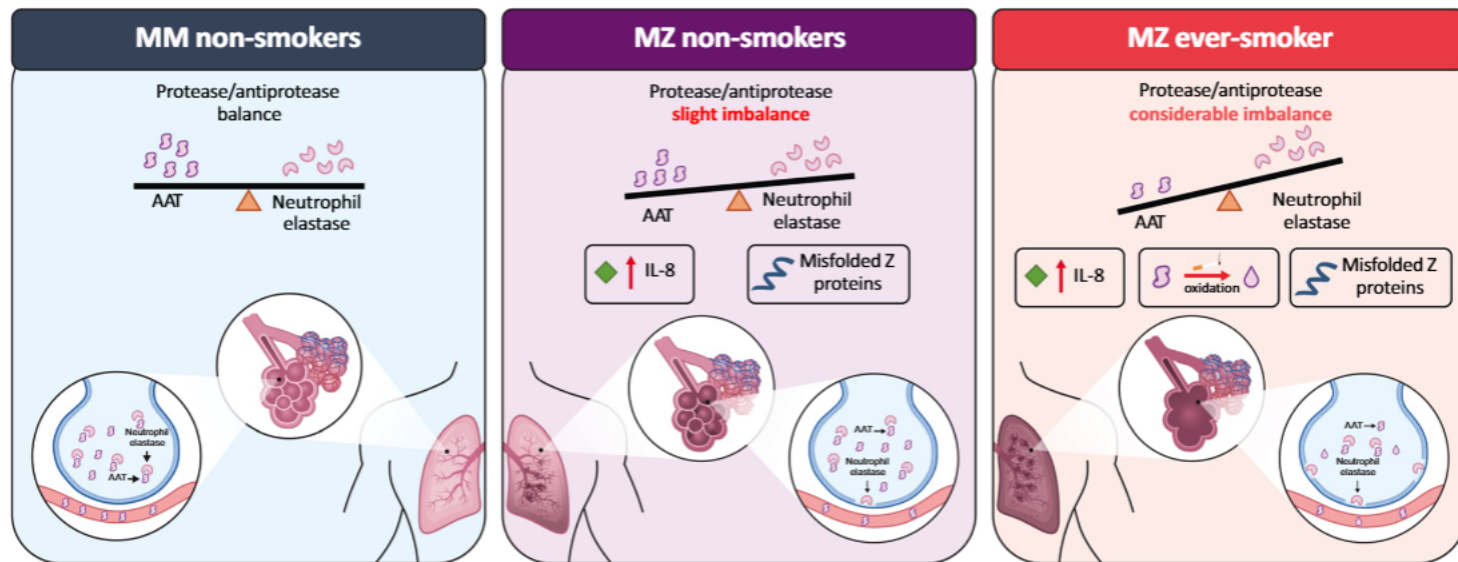
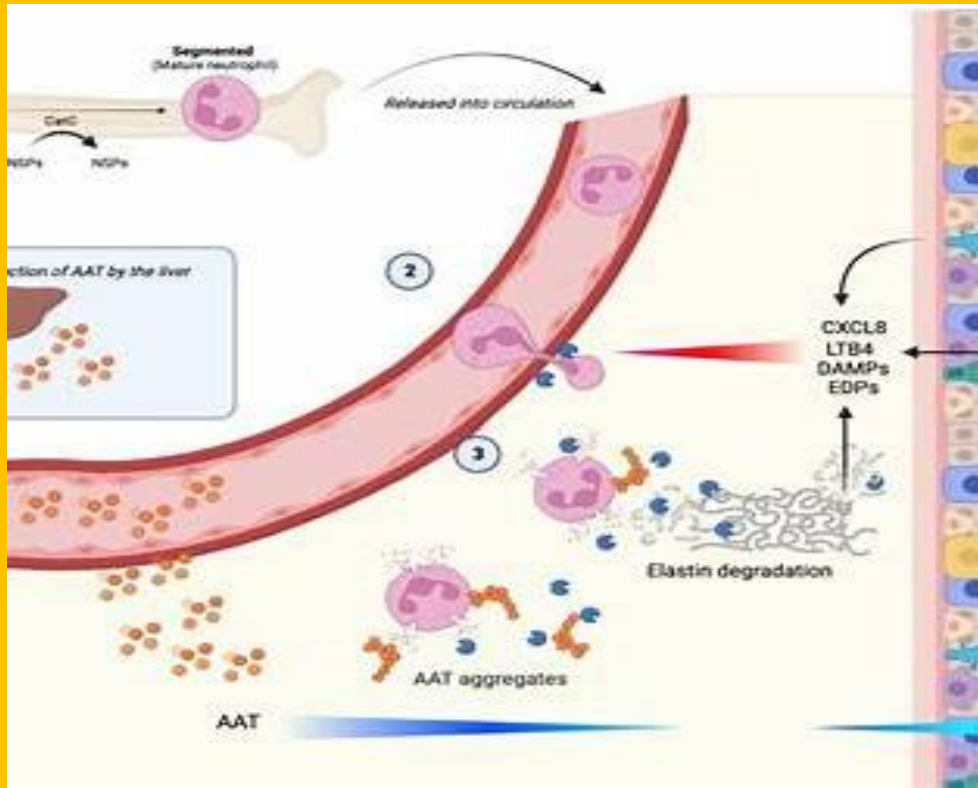


Fig. 1 Potential mechanism for increased disease risk in individuals with the PI**MZ* genotype. Left panel: In MM non-smokers, a normal protease/antiprotease balance exists with normal alveoli. Central panel: MZ non-smokers have a slight imbalance of AAT and neutrophil elastase, IL-8 levels may increase in the lungs causing neutrophil activation and inflammation and progressive damage in the lungs in some patients. Right panel: MZ smokers have a greater imbalance between AAT and neutrophil elastase as a result of reactive oxygen species in cigarette smoke inactivating AAT. Additional factors such as Z polymers and IL-8 inflammatory markers cause greater production of neutrophil elastase in the lung, causing irreversible damage. Figure adapted from Carroll et al. 2014; <https://doi.org/10.5772/58602> [23] under the Creative Commons Attribution 3.0 License. AAT alpha-1 antitrypsin, IL interleukin



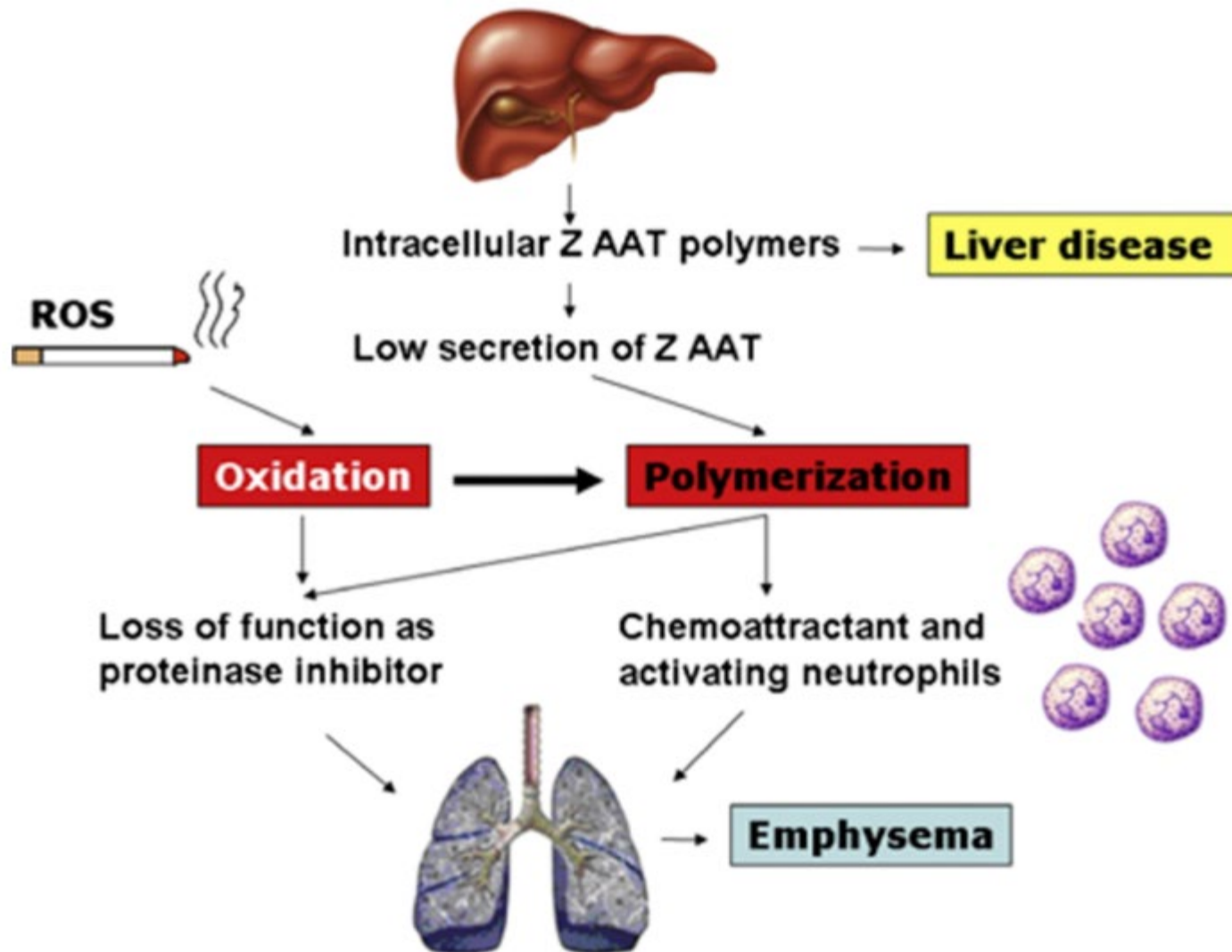


Fig. 3

AATD pathophysiology.

(Reprinted from *Respiratory Medicine*, Vol 105/Issue 8, 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, 1129-1139, copyright 2011, with permission from Elsevier.)

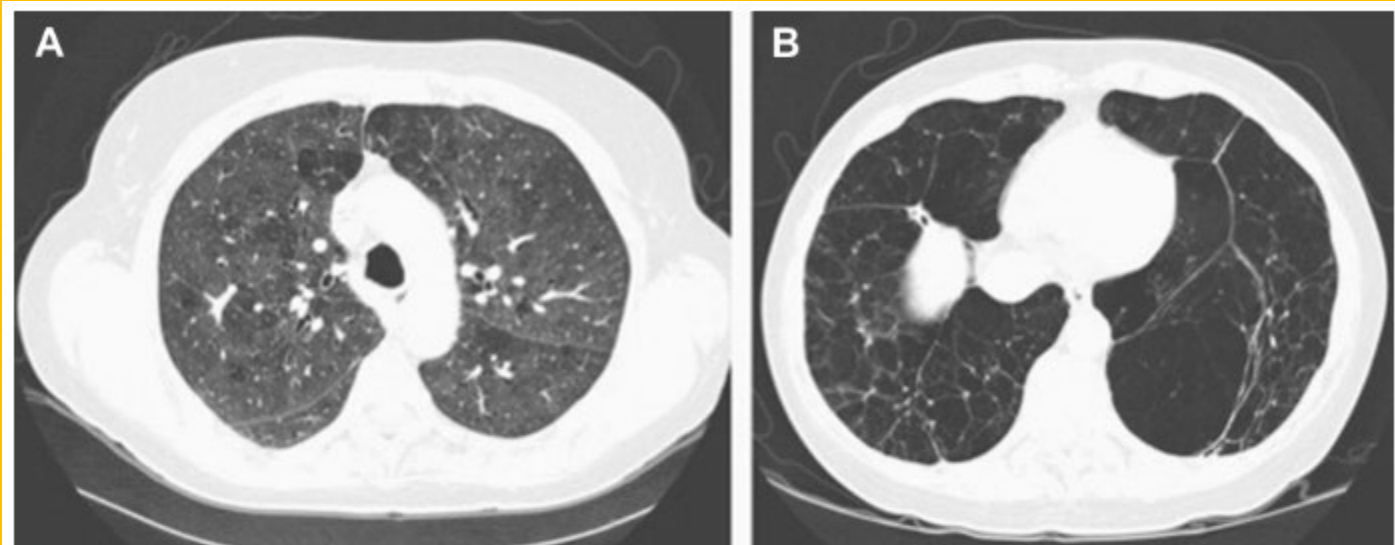
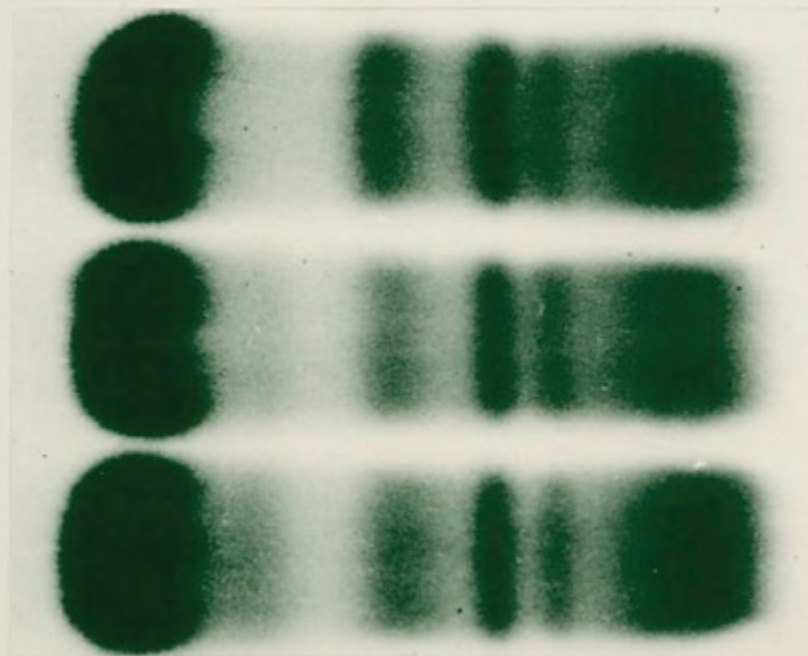


Fig. 4

Computed tomography in AATD. (A) Emphysematous changes at the level of the aortic arch. (B) emphysematous changes above the diaphragm in the lower lung zones.

(Reprinted from Thoracic Surgery Clinics, Vol 19/Edition 2, Donahue JM, Cassivi SD, Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema, 201-8, copyright 2009, with permission from Elsevier.)

Paperelectrophoretic separation of plasma proteins



α_1 -antitrypsin deficiency

Homozygote

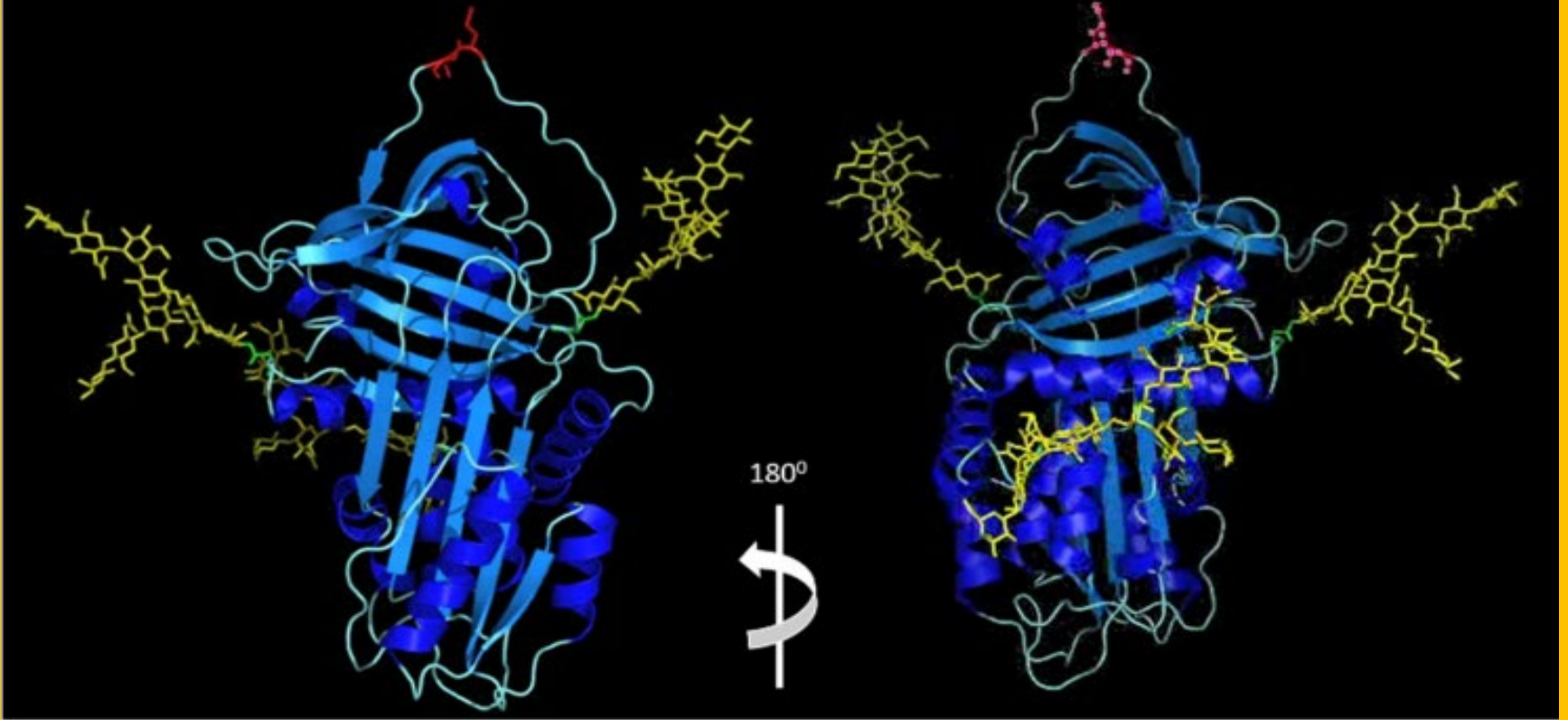
Heterozygote

Normal

Fig. 1

The original electrophoretic preparations.

(From Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. Clinical practice guidelines: The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. J COPD Found. 2016;3(3):668–82; with permission. Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline-com.easyaccess2.lib.cuhk.edu.hk> .)



AAT molekülü, ağırlıklı olarak hepatositler tarafından üretilen bir glikoproteindir. AAT ayrıca makrofajlar, intestinal ve bronşiyal epitel hücreleri gibi diğer hücre tipleri tarafından da sentezlenir.



Alpha-1-antitrypsin – magenta
 Neutrophil elastase – cyan
 N-linked glycans – green
 Covalent linkage – yellow

Role of
 Anti-
 Proteas
 Anti-
 Anti-
 Anti-inflam
 r
 Antil
 An

Figure 4. Alpha-1 antitrypsin elastase complex. Model based on the crystal structure of alpha-1 antitrypsin complexed with porcine pancreatic elastase (pdb code 2D26) and the crystal structure of human neutrophil elastase (pdb code 3Q76).

AATD

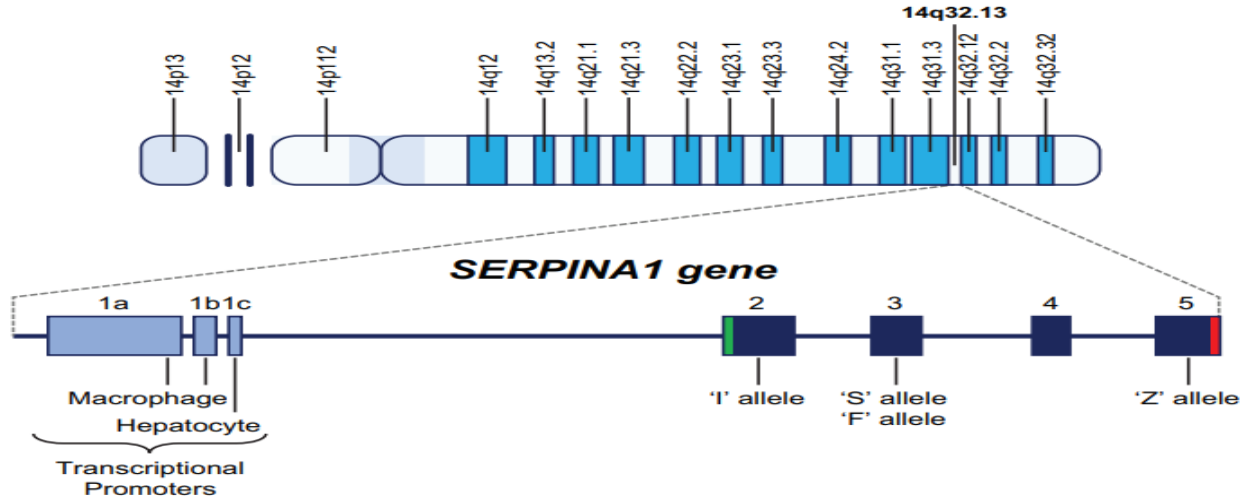
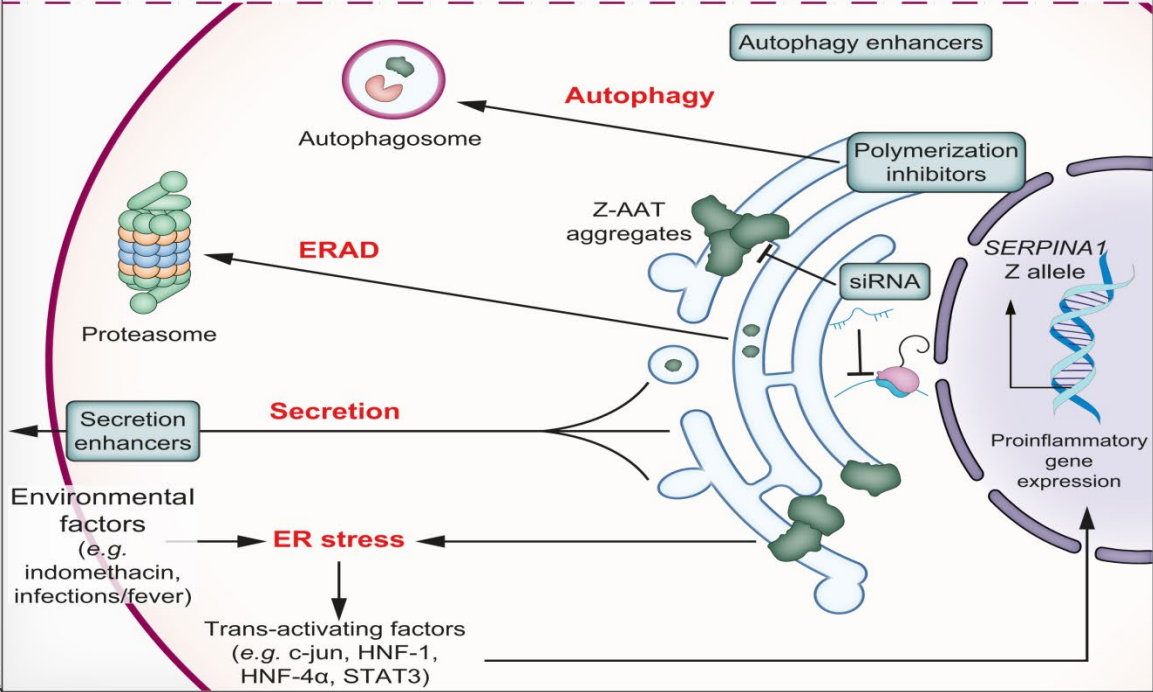
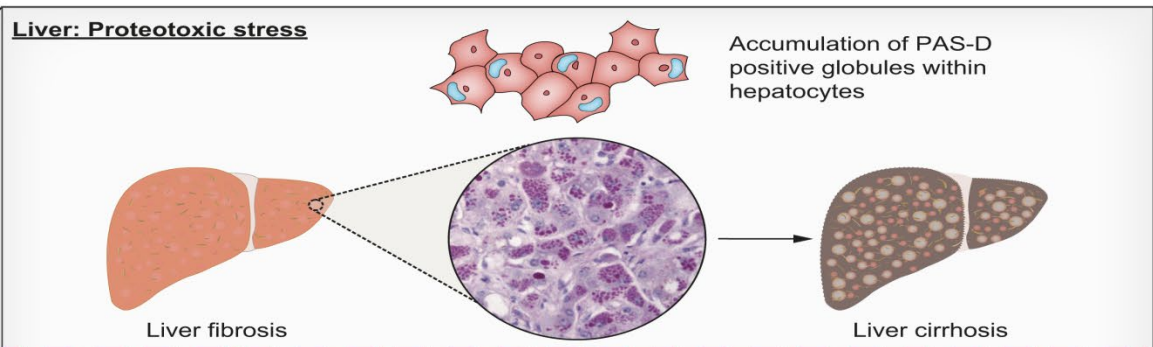
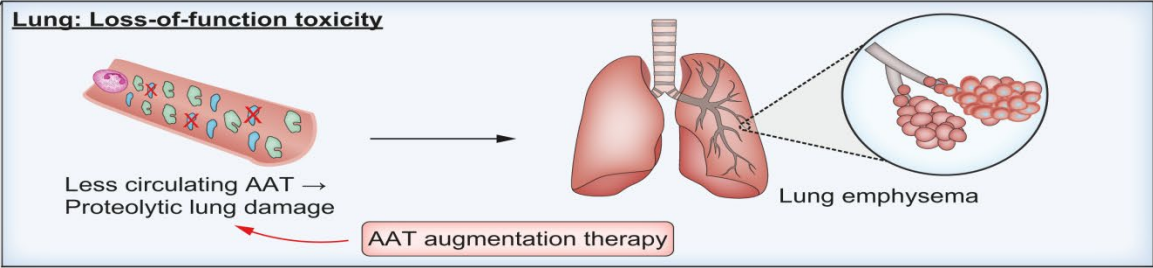
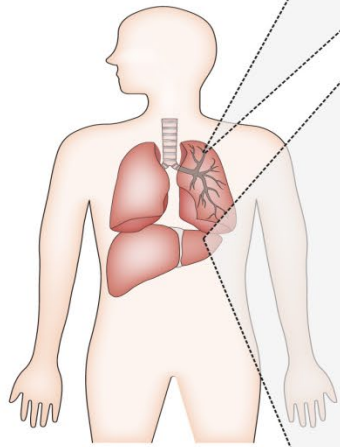


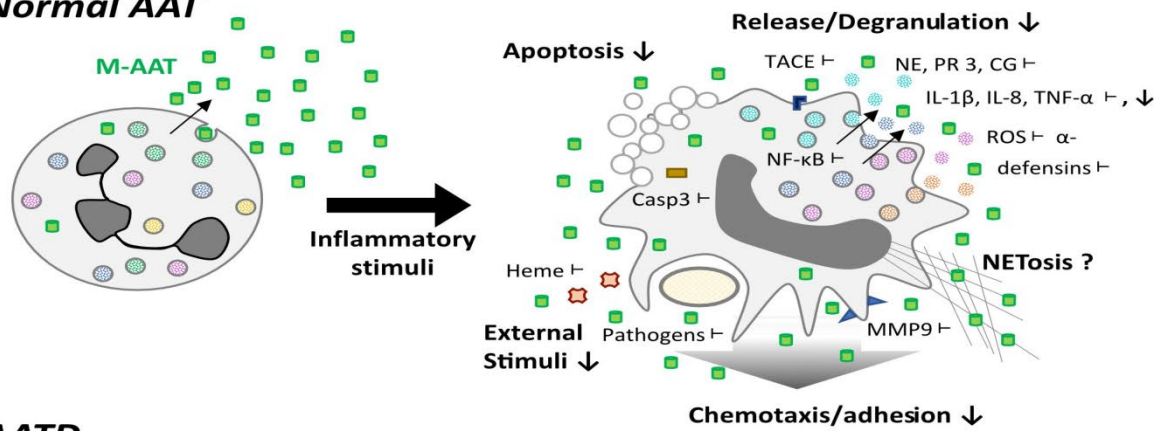
Figure 1. *SERPINA1* gene.

Located on the long arm of chromosome 14 at position 14q32.13, the *SERPINA1* gene consists of three transcriptional promoters (1a–c) upstream of the transcriptional start codon and four protein-coding regions (2–5). The S and F mutations occur in the third protein-coding region, and the I and Z mutations occur in coding regions 2 and 5, respectively. The green bar in coding region 2 represents the AUG transcriptional start codon and the red bar in coding region 5 represents the TAA stop codon.

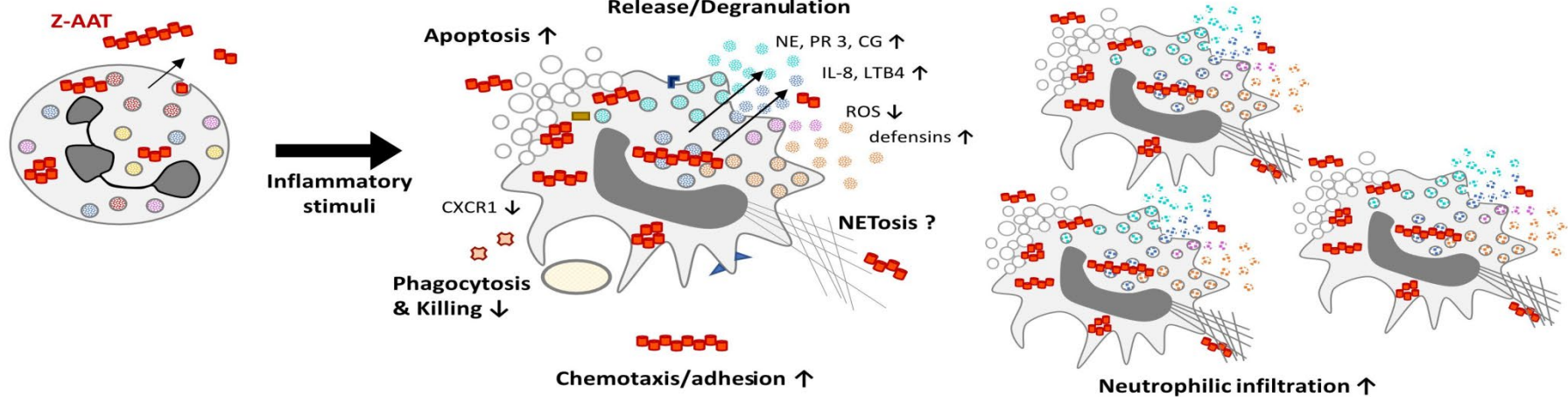
- **SERPINA1** mutasyonlarına bağlı, **otozomal kodominant** kalıtılan bir hastalıktır
- Eski adlandırmada **PI lokusu** nomenklatürü hâlen kullanılmaktadır
- **150'den fazla SERPINA1 varyantı** tanımlanmıştır
- Normal allel **M**, en sık hastalık ilişkili alleller ise **S** ve **Z**'dir
- **Z alleli** daha ağır klinik tablo ile ilişkilidir ve en iyi çalışılmış varyanttır
- **S ve Z allelleri**, yanlış katlanmış AAT proteini ve **düşük dolaşımdaki AAT düzeyi** ile sonuçlanır
- Hastalar **heterozigot** (ör. **PI*SZ**) veya **homozigot** (ör. **PI*ZZ**) olabilir; **her allel fenotipe katkı sağlar**



Normal AAT

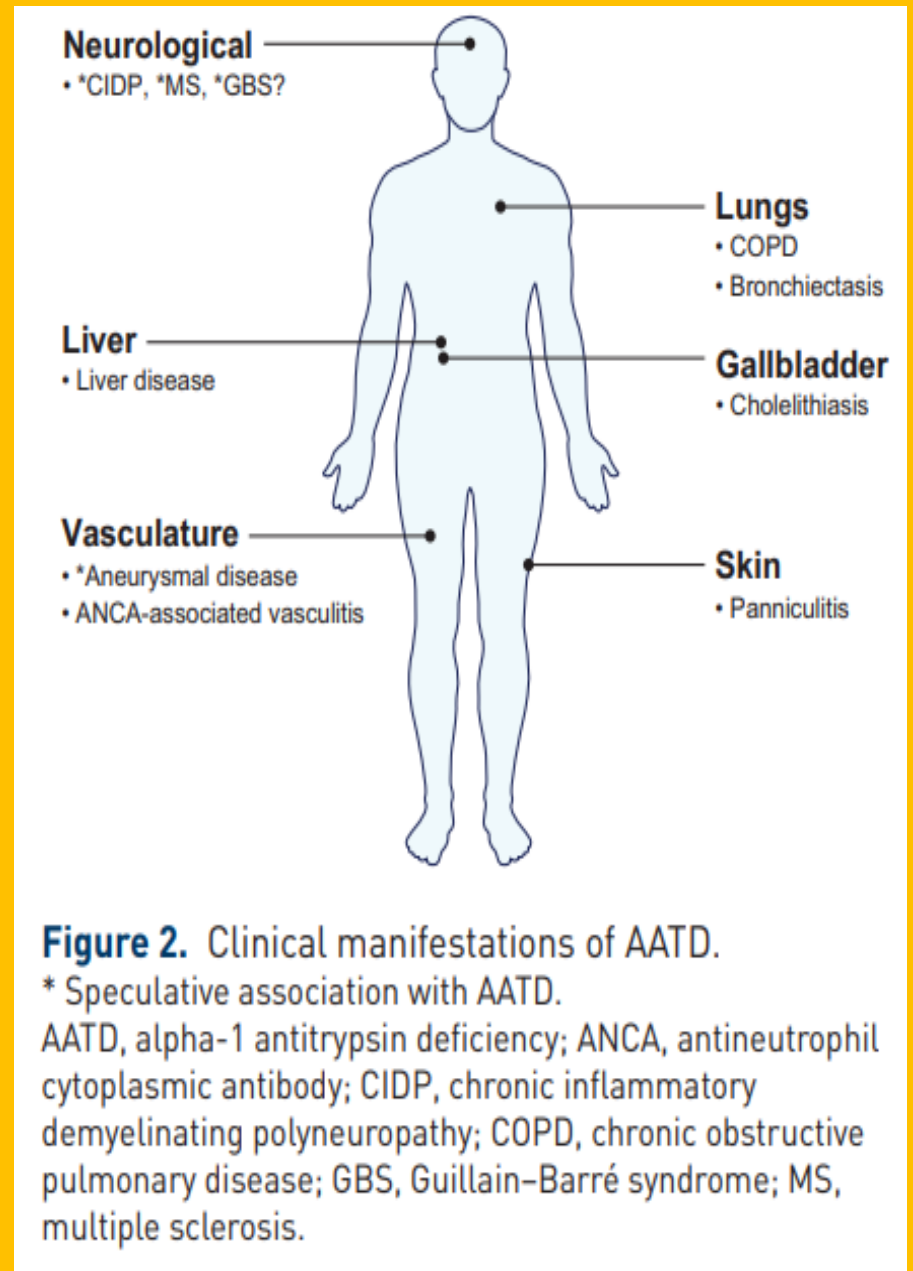


AATD



Ayrıca yanlış katlanmış α 1-antitripsin polimerleri (özellikle dolaşımda ve akciğer dokusunda bulunan Z tipi α 1-antitripsin) ile monosit ve nötrofillerde ER stresi, A1ATD ile ilişkili akciğer hastalığında gözlenen inflamasyonda rol oyn

Serum AAT konsantrasyonlarının azalmasına yol açar; bunun sonucunda akciğerlerde antielastaz aktivitesi azalır ve pulmoner amfizem, karaciğer sirozu ve nekrotizan pannikülit gibi hastalıkların riski artar.



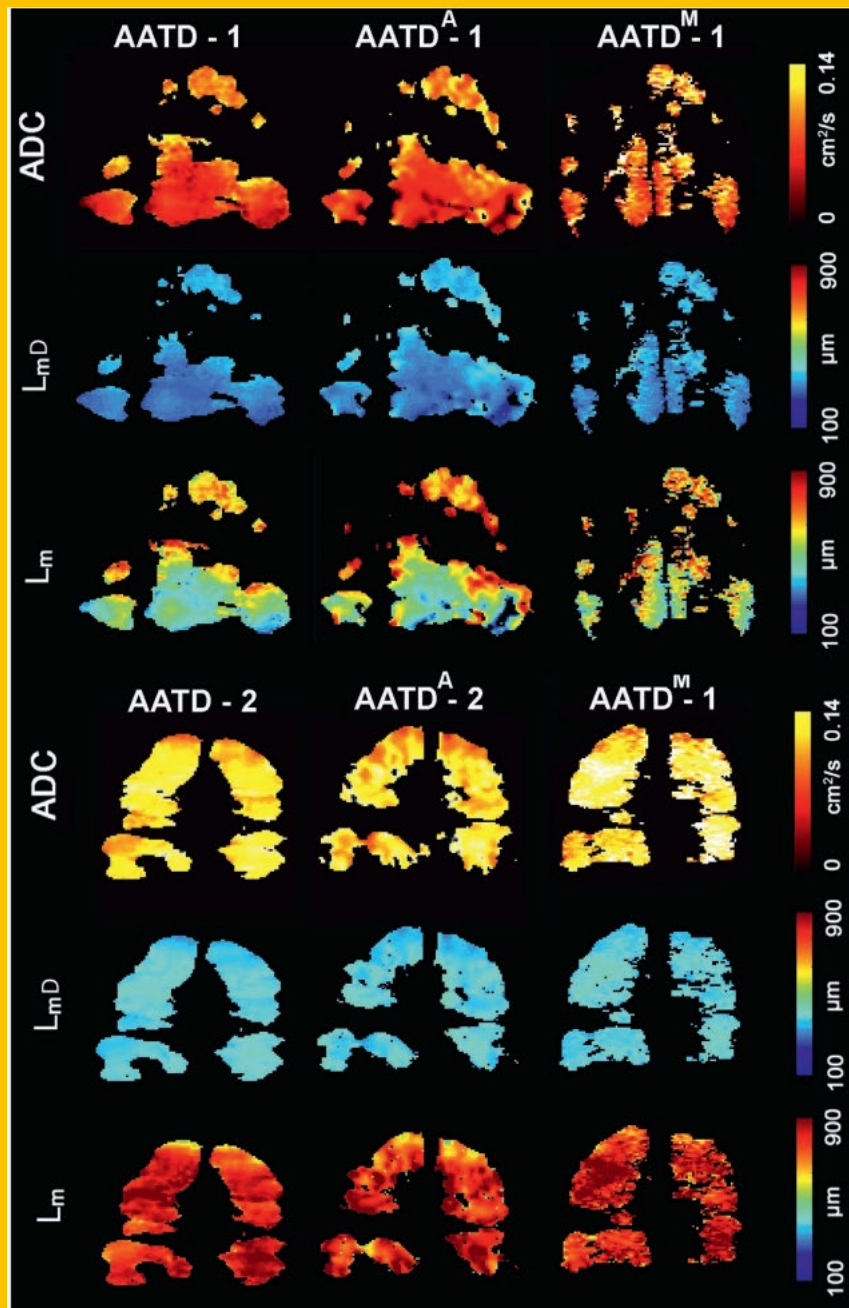


FIGURE 3 Representative ^{129}Xe MRI maps obtained for 2 AATD with and without acceleration at a single breath-hold and multiple breaths (no acceleration). ADC, apparent diffusion coefficient; L_{mD} , mean diffusion length; L_m , mean linear intercept estimate; AATD, alpha-one antitrypsin deficiency; AATD-2, ex-smoker AATD; ^A, indicates undersampling with the acceleration factor of 7; ^M, indicates multiple breath-holds, no acceleration. Note that AATD-1 and AATD^A-1 maps (single breath-hold acquisition) are clearly different from the AATD^M-1 map (multiple breath-hold acquisition) in the ventilation likely because of the unavoidable slice and lung volume mismatch, the actual parameter maps are fairly similar

- PANLOBULER AMFİZEM RADYOLOJİ BUL

AAT eksikliğinde tipik radyolojik patern, alt loblarda belirgin panlobüler (panasiner) amfizemdir; ancak özellikle sigara maruziyeti olan olgularda üst zon ağırlıklı sentrilobüler bileşen de görülebilir.

- AAT üretimi esas olarak hepatositlerde gerçekleşmekle birlikte, intestinal hücrelerde, alveollerde, makrofajlarda, nötrofillerde ve korneada da meydana gelir.(3) Protein dolaşım sistemine salınır ve özellikle akciğerlerde nötrofil elastazına karşı koruyucu olarak işlev görür.(3) Yarı ömrü 3–5 gündür ve normal bireylerde serum konsantrasyonları çok az değişiklik gösterir; ancak inflamatuvar süreçler sırasında yükselebilir.(3)

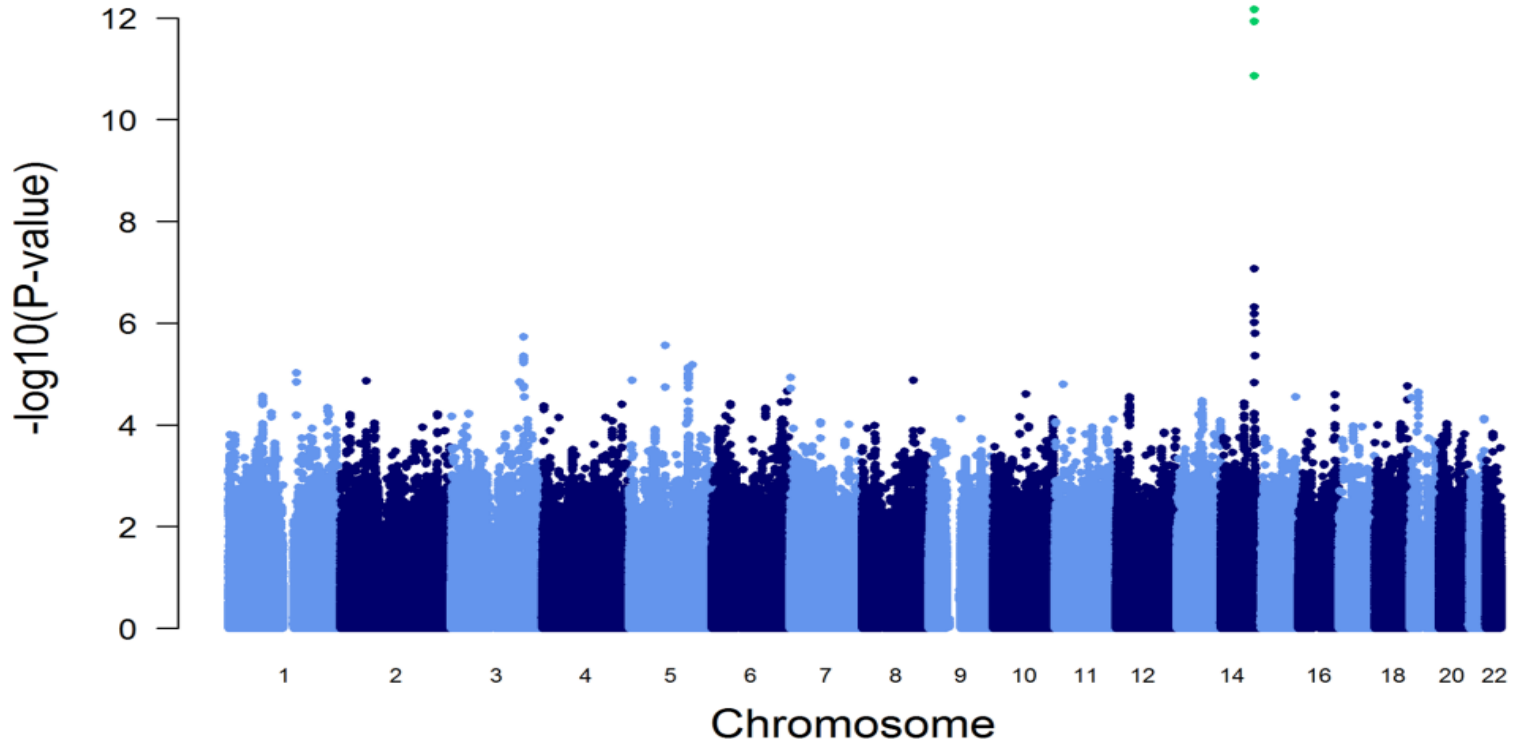


Figure 1. Manhattan plot of genome-wide $-\log_{10}$ p-values for association with AAT serum level. SNPs reaching genome-wide significance are shown in green. They all belong to the *SERPINA* gene cluster.
doi:10.1371/journal.pgen.1003585.g001

- Genel popülasyondan bir örnekleme yapılan bir genom çapında ilişkilendirme çalışması, dolaşımdaki α 1-antitripsin düzeylerini *SERPINA1* gen kümesi ile güçlü biçimde ilişkilendirmiştir.

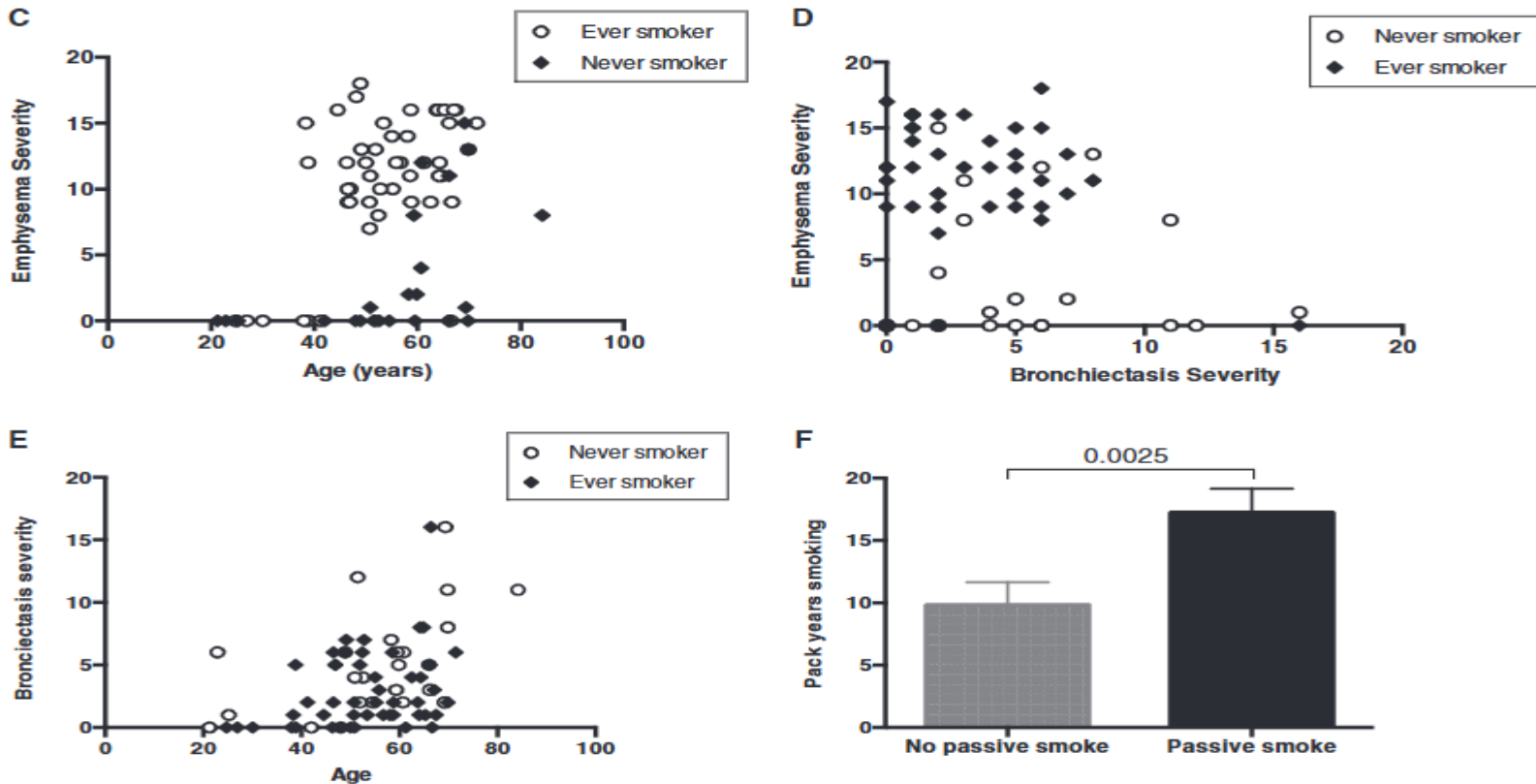


Figure 1. (A) Correlation of DLCO with FEV₁ ($r = 0.73$, $p < 0.0001$) and a DLCO value $< 50\%$ had a 96.7% sensitivity for the requirement for portable O₂. (B) Significant correlation between emphysema severity and DLCO% predicted, $r = 0.83$, $p < 0.0001$. (C) Increased severity of emphysema detected at an earlier age is observed in smokers, milder emphysema severity is observed in never smokers occurring at a later age. (D) There was no significant relationship between severity of CT detected bronchiectasis and emphysema, $r = -0.1664$ ($p = 0.1625$). (E) Increased CT detected bronchiectasis with advancing age, no significant difference in ever-smokers vs. never smokers is observed. (F) Increased total pack-year smoking history in AATD individuals exposed to passive smoke in childhood (17.25 vs. 9.84 pack-years smoking, $p = 0.003$).

- Sigara dumanına maruziyetin A1ATD'nin klinik fenotipi üzerindeki zararlı rolü de gösterilmiştir

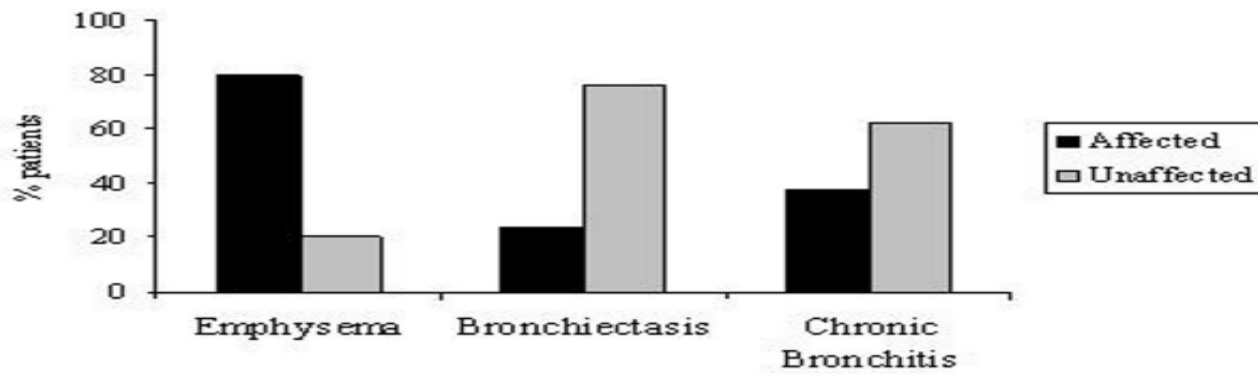


Figure 1a: Frequency of phenotypes in AATD patients

Chronic bronchitis n=159

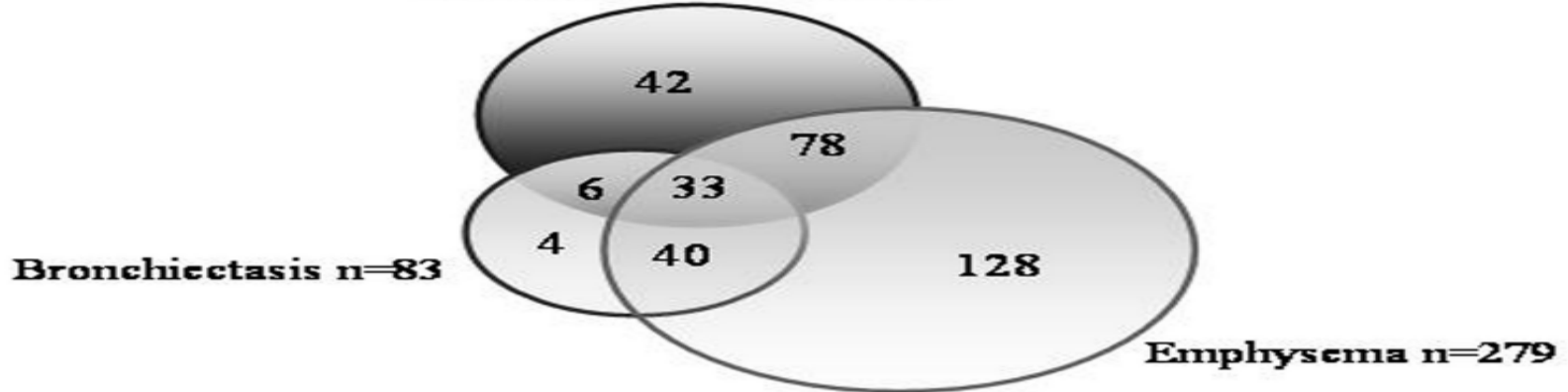


Figure 1b: Phenotypic overlap in AATD patients

MMP1 ve *MMP3*, ekstrasellüler matriks yıkımında rol alan matriks metalloproteinazları kodlayan genlerdir

TNF ise proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekroz faktörünü kodlar.

Bu genlerdeki varyasyonların, ağır A1ATD olgularında belirli KOAH alt fenotipleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir

McAloon, et al. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **3**, 23–30 (2009).

Wood AM, et al. *Respir Res.* 2008 Jul 11;9(1):52. doi: 10.1186/1465-9921-9-52.

Genetic diversity

SERPINA1 mutation

Environment
Smoking
Air pollution

Liver
Chronic hepatitis
Cirrhosis
Hepatocellular carcinoma

Epigenetic modifiers

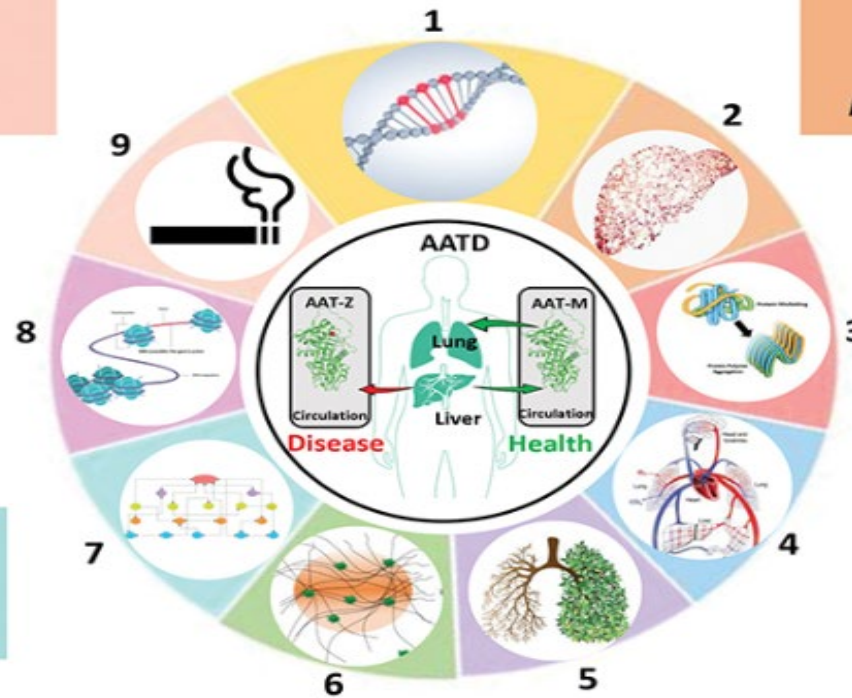
Misfolding
Aggregation
Degradation

Genetic modifiers

Plasma
Deficient AAT levels

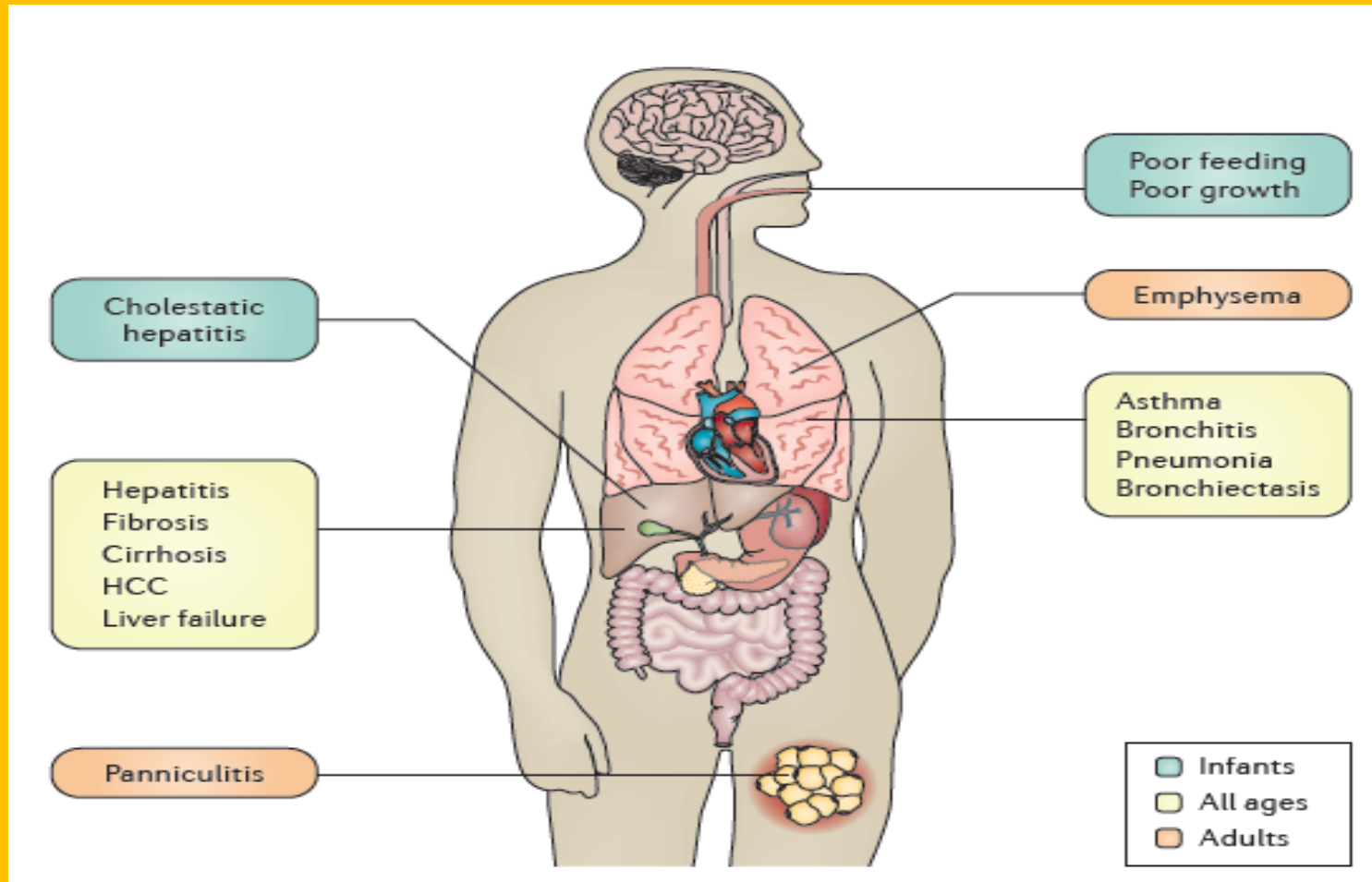
Inflammatory pathways

Lung
Antiprotease –protease balance
Asthma, Emphysema , COPD



PIZZ bireylerde hastalık yükünü belirleyen yalnızca eksiklik genotipi değil, oksidatif stres ve çevresel maruziyetlerle modüle edilen fenotipik çeşitliliğdir

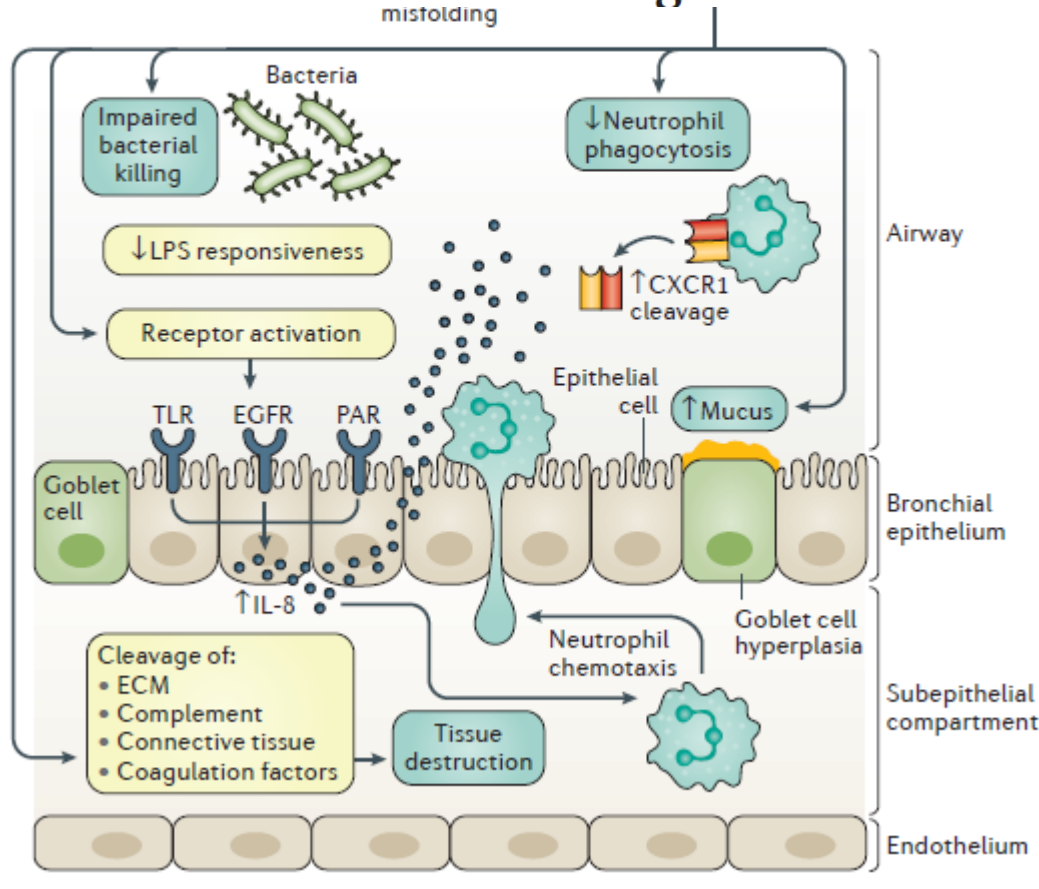
PI*ZZ genotipinin klinik bulguları

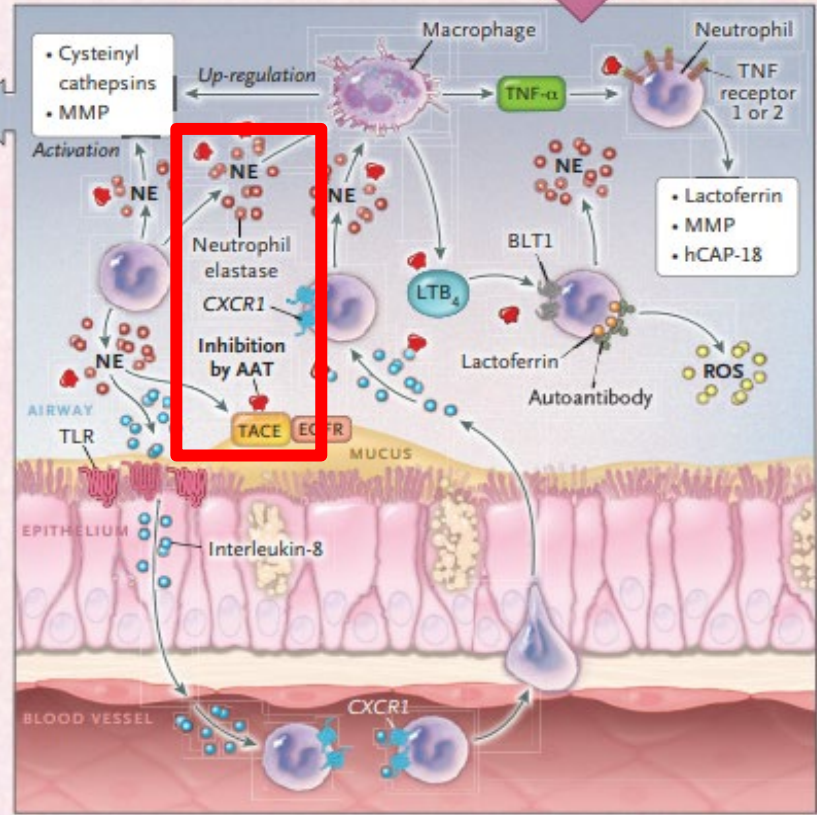
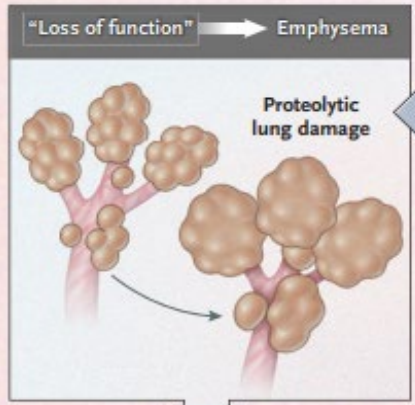
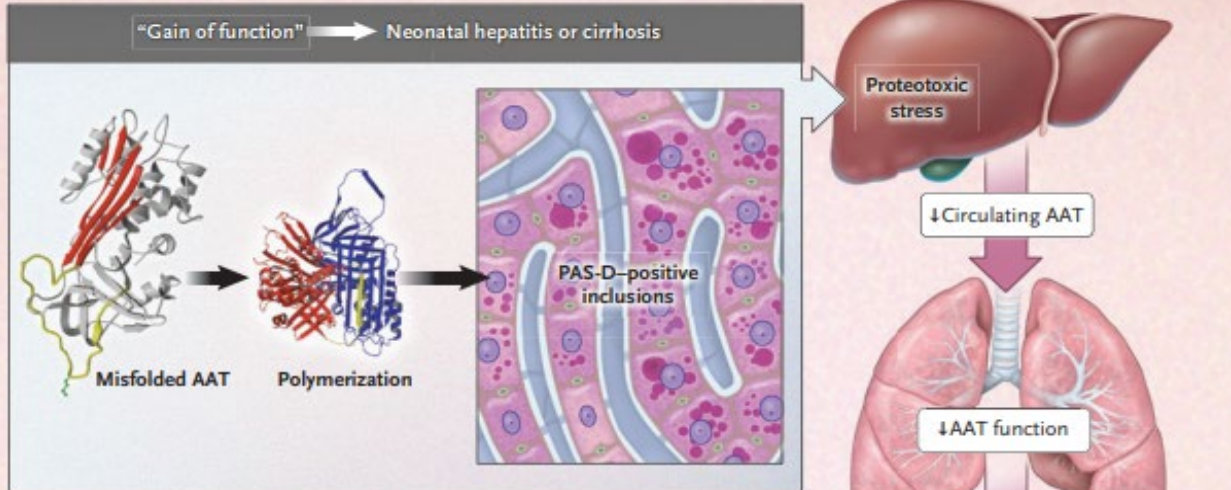




Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting

mistolding





**SERPINA1 mutasyonu
AAT eksikliği**



KontROLSÜZ nötrofil elastaz aktivitesi



40 yaş altı panasiner amfizem

American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency

1. Diagnostic testing.

A type A recommendation for diagnostic testing was made in the following settings:

- Symptomatic adults with emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or asthma with airflow obstruction that is incompletely reversible after aggressive treatment with bronchodilators. (Notably, in populations where the prevalence of AAT deficiency is known to be much lower than the general North American and Northern European prevalence, a Type B recommendation for diagnostic testing in this setting is offered.)

Results: During the baseline period, among 979 eligible subjects, 4.7% were tested; 8.9% of those who had phenotype testing performed were found to have AATD (serum levels < 100 mg/dL), of whom 3.2% had the Pi*ZZ genotype. After the alert, among the 624 eligible subjects, the rate of testing increased severalfold (15.1%, $P < .001$), though neither the rate of detecting AATD (5.3%) nor Pi*ZZ (2.6%) differed from the rates during the baseline period. Having an alternate diagnosis (other than asthma) that could explain airflow obstruction (eg, congestive heart failure, sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis) was associated with a lower rate of testing ($P = .041$), while carrying a diagnosis of asthma tended to increase the testing frequency ($P = .15$). Multivariate analysis showed that younger age and a smoking history were associated with being tested.

ATS/ERS önerilerine rağmen

KOAH'ta rutin AATD değerlendirmesine uyum düşük

Tanı gecikmekte/ hastalar eksik tanınmaktadır

Başlangıçta test oranı %4,7

Test edilenlerde AATD %8,9 (Pi*ZZ: %3,2)

Müdahale sonrası test oranı %15,1

AATD saptama oranı benzer (%5,3)

Pi*ZZ oranı benzer (%2,6)

Test edilme ile ilişkili faktörler
genç yaş /sigara öyküsü

**İleri AATD-amfizeminde seçilmiş hastalarda
BLVR/EBV uygulanabilir.**

**Uygun olgularda fonksiyon, egzersiz kapasitesi
ve yaşam kalitesi iyileşebilir.**

**Hasta seçimi; amfizem dağılımı, hiperinflasyon
ve hedef lob uygunluğuna göre yapılır.**

**AATD, girişimsel tedavi için dışlanan değil;
dikkatle seçilmesi gereken bir gruptur.**

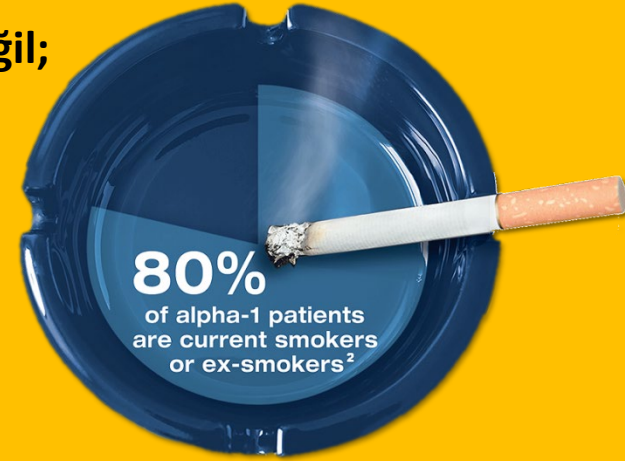


TABLE 4. METHODS USED FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF PLASMA ALPHA-1 ANTITRYPSIN, THEIR NORMAL RANGES, AND PROTECTIVE THRESHOLD VALUE

Method	Normal Range	Protective Threshold
Radial immunodiffusion	150/200–350/400 mg/dl*	80 mg/dl*
Nephelometry	83/120–200/220 mg/dl*	50 mg/dl*; 11 μ M†

Data from references 14, 45, and 299.

*Value obtained by commercially available standards.

† Value obtained by the NHLBI standard.

Serum AAT düzeyleri, AATE teşhisinde ilk ve en yaygın kullanılan yöntem olmaya halen devam etmekte olup tek başına tanı koyduramamaktadır

Serum AAT, DBS (kurutulmuş kan damlası) ile de ölçülebilirÖrnek: parmak ucu veya venöz kanKan filtre kağıdına eşit dağıtılmalıOda havasında 12 saat kurutulmalıNem ve ışıktan korunarak saklanmalıdır

Augmentasyon Tedavisinin (AT) FEV₁ Düşüşü Üzerine Etkisi

Bireysel çalışmalar, AT ile akciğer fonksiyonunun korunmasına yönelik istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim göstermektedir

5 çalışmanın meta-analizi:

Genel olarak, AT FEV₁ düşüşünü %23 oranında yavaşlatmaktadır (mutlak fark, 13.4 mL/yıl)

Koruyucu etki esas olarak başlangıç FEV₁ %30–65 beklenen olan hastalarda görülmektedir:

▪ FEV₁ düşüş hızında %26 azalma (mutlak fark, 17.9 mL/yıl)

Başlangıç FEV₁ <%30 veya >%65 beklenen olan hastalarda da benzer eğilimler gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir

Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009;6(3):177–184.

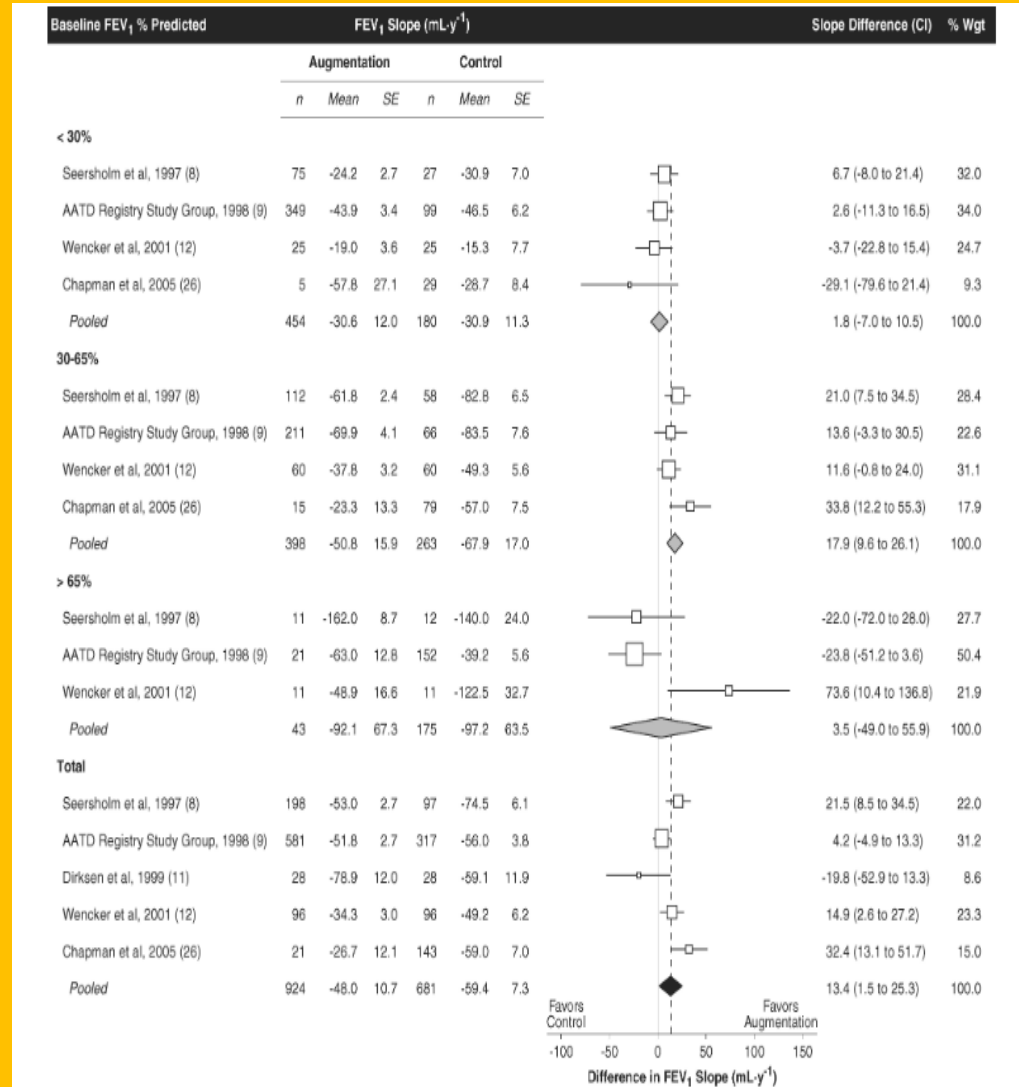


Figure 2. Forest plot of studies included in the meta-analysis.

AATD AUGMENTASYON TEDAVİSİ (AT)

1987 – FDA onayı

Serumda/ BAL sıvısında anti-elastaz aktivitesi yeniden sağlandı

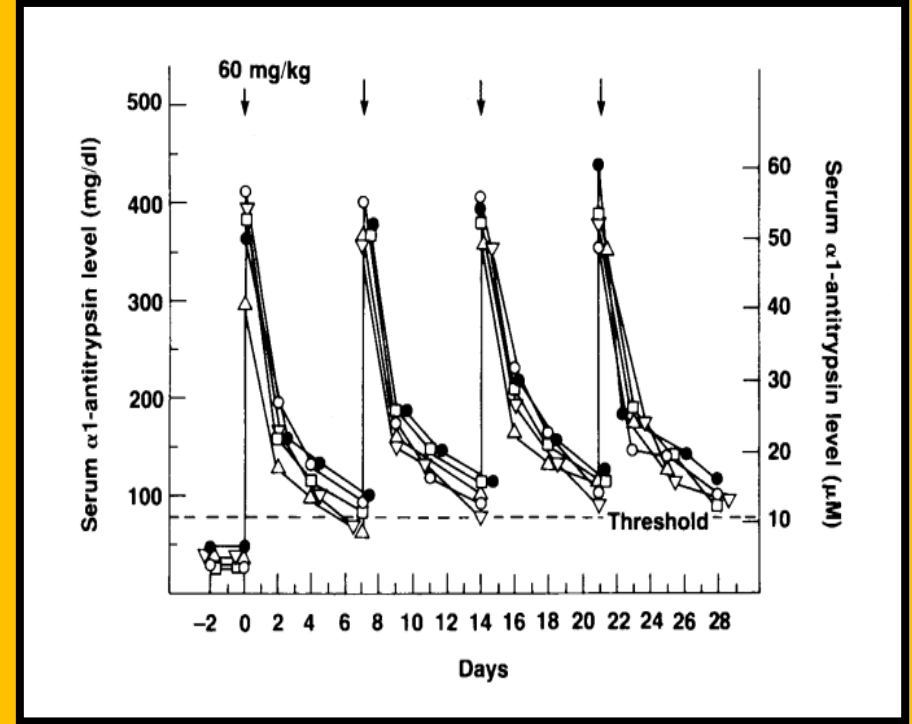
RKÇ'ler AT'nin anlamlı klinik faydasını göstermede başarısız

- FEV₁ düşüşü, sağkalım
- Alevlenmeler, yaşam kalitesi

BT akciğer dansitometrisi, amfizem progresyonu için daha duyarlı bir belirteç

AATD'nin etkin yönetimine ilişkin çelişkili bilgi

- Klinik etkinlik konusunda tartışma ve sınırlı klinik kabul → birçok ülkede geri ödeme kapsamında



IV-AT, haftada bir kez 60 mg/kg dozunda uygulandığında, tedavi süresi boyunca kanda ve ELF'de AAT düzeylerini varsayılan koruyucu eşik değerine ulaşmış