



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOAH'TA ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ MALİGNİTE GELİŞİMİNİ ETKİLER Mİ?

Dr. Aslı BİÇEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2024

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOAH'TA ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ MALİGNİTE GELİŞİMİNİ ETKİLER Mİ?

Dr. Aslı BİÇEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seda TURAL ÖNÜR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin tıbbi bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hem mesleki hem sosyal açıdan her daim bana destek olan, her zaman izinden yürümek istediğim ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Seda Tural Önür'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan uzmanlık tezime katkıda bulunan Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü, Doç. Dr. Fatma Akyıl Tokgöz ve Uzm. Dr. Kaan Kara'ya,

Eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye , Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur'a, Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na, aynı zamanda başhekimimiz olan Prof. Dr. Sedat Altın'a ve sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan başta Uzm. Dr. Hülya Abalı, Uzm. Dr. Belma Akbaba Bağcı, Uzm. Dr. Gülşah Atasoy olmak üzere uzman hekimlerimize,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım her zaman desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Nihan Kurt Gürer, Dr. Gülnihal Sebiha Darçın, Dr. Neval Alagöz ve Dr. Ayşenur İlkyaz'a ve değerli eş kıdemlerim Dr. Gizem Akbalık, Dr. Fatma Elif Çayır Koçal, Dr. Nevin Altungök ve Dr. Umut İlhan'a,

Kliniğimizde beraber uyum içinde çalıştığım manevi desteklerini esirgemeyen arkadaşım Dr. Betül Kınık'a, beraber çalıştığım 5. Klinik asistanları Dr. Kardelen Karaca Şenkal, Dr. Yusuf Yararlı, Dr. Aliye Arslan ve Dr. Kadriye Nazlı Kara'ya ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin zorlu başlangıç döneminde yanımda olan tanımaktan mutluluk duyduğum sevgili kıdemlilerim Dr. Neslihan Boyracı'ya, Dr. Tuğçe Özen Adıgüzel'e,

Asistanlık sürecimde beraber uyum içinde çalıştığım tezim için her türlü yardımda bulunan başta 5. Klinik sorumlu hemşiremiz Uzm. Hemş. Sevinç Kırdök olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarım Aynur Ekim ile Çiğdem Başoğlu'na ve tüm personel ekibine,

Beni daima destekleyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim canım annem Naciye Kocaoğlu, canım babam Orhan Kocaoğlu'na ve kardeşi olduğum için kendimi her zaman şanslı gördüğüm Okan Kocaoğlu'na,

Her zaman olduğu gibi bu zorlu süreçte de beni yalnız bırakmayan, yaşadığım güçlüklerin üstesinden gelmem için bana hep destek veren sevgili eşim Ozan Abuzer Biçen'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslı BİÇEN

İSTANBUL, 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI 3
2.1.1. Tanımı 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Risk Faktörleri 4
2.1.3.1. Çevresel Risk Faktörleri 4
2.1.3.2. Genetik Risk Faktörleri 7
2.1.4. KOAH Tanısı 7
2.1.5. KOAH ve Akciğer Kanseri 11
2.2. ALFA-1 ANTİTRİPSİN 12
2.2.1. Alfa-1 Antitripsin Genetik Özellikleri 13
2.2.2. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Epidemiyolojisi 14
2.2.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve KOAH 14
2.2.4. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve Akciğer Kanseri 15
2.3. AKCİĞER KANSERİ 17
2.3.1. Risk Faktörleri 17
2.3.2. Akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırma 18
2.3.3. Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24

3.1. ETİK KURUL İZNİ 24
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ 24
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 26
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
7. KAYNAKÇA 57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bronkodilatatör sonrası spirometride FEV1 değerlerine göre KOAH şiddetinin sınıflaması 8

Tablo 2: KOAH Değerlendirme Testi "CAT" 9

Tablo 3: mMRC dispne skoru 10

Tablo 4: SERPİNA1 geninde tanımlanmış çeşitli genetik mutasyon 13

Tablo 5: Akciğer kanseri histolojik sınıflaması 19

Tablo 6: TNM Evrelemesine Göre T faktörü 21

Tablo 7: TNM Evrelemesine Göre N Faktörü 22

Tablo 8: TNM Evrelemesine Göre M Faktörü 22

Tablo 9: TNM ye Göre Akciğer Kanseri Evreleri 23

Tablo 10: Olgu grubunda AAT mutasyon oranı ve AAT mutasyon dağılımı 27

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı 28

Tablo 12: Toplam olguda ek hastalık dağılımı 31

Tablo 13: Vaka grubu ve Kontrol grubu ek hastalık dağılımı 31

Tablo 14: Toplam hasta grubunun ilaç kullanım dağılımı 32

Tablo 15: Toplam hasta grubunun ilaç kullanım dağılımı (Devamı) 33

Tablo 16: Kontrol ve Vaka Grubunun KOAH için ve Ekspektoran ilaç kullanım kıyaslaması 34

Tablo 17: Kontrol ve Vaka grubu ilaç kullanım karşılaştırması 35

Tablo 18: Toplam olguda Sigara ve Pasif Maruziyet/ Biyomass maruziyeti 36

Tablo 19: Kontrol ve Vaka gruplarında Sigara ve Pasif maruziyet/ Biyomass maruziyeti karşılaştırılması 36

Tablo 20: Toplam olguda solunum cihazı kullanımı ve alevlenme durumları 37

Tablo 21: Kontrol ve Vaka gruplarının solunum cihazı kullanımı ve alevlenme durumlarının karşılaştırılması 37

Tablo 22: GOLD Evrelemesi, COPD Birleşik Değerlendirme ve KOAH Fenotiplerinin toplam olgu grubu vaka grubu ve kontrol grubu dağılımları 39

Tablo 23: Toraks BT verilerinin toplam olgu grubu vaka grubu ve kontrol grubu dağılımları 40

Tablo 24: Toplam olgu grubu, vaka grubu ve kontrol grubunun malignite dağılımı 42

Tablo 25: Toplam olgu grubu,vaka grubu ve kontrol grubunun mortalite dağılımı . 44

Tablo 26: Vaka grubunda VKİ ve sPAB değerlerinin mortalite ile ilişkisi 45

Tablo 27: Toplam olgu grubunda biyokimyasal parametreler 46

Tablo 28: Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve vaka gruplarında karşılaştırılması 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: GOLD 2021 kılavuzuna göre KOAH şiddeti 10
Şekil 2: SERPİNA1 geninin lokalizasyon tasviri.....12
Şekil 3: Çalışmaya alınan hastaların etnik kökenlerinin bölgelere göre dağılımı 29
Şekil 4 : Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu olan olguların etnik köken dağılımı.30
Şekil 5: Ekspektoran ilaç kullanım karşılaştırması 34
Şekil 6: Kontrol ve vaka grubu arasında KOAH fenotiplerinin karşılaştırılması 38
Şekil 7: AAT Mutasyon türlerinin GOLD evreleri, COPD değerlendirme, BT'de amfizem varlığı ve amfizem lokalizasyonlarına göre kıyaslanması 41
Şekil 8: AAT Mutasyon türlerinin akciğer malignite varlığı, malignite histopatolojisi, mortalite karşılaştırması 43
Şekil 9: Kontrol ve Vaka grubun mortalite kıyaslaması.....44
Şekil 10: Kontrol ve vaka grubu arasında serum alfa-1 antitripsin karşılaştırması...45
Şekil 11: Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve vaka gruplarında karşılaştırılması 48

KISALTMALAR

AAT: Alfa-1 Antitripsin

AATD: Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat transferaz

ATS: Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği

BMI: Body Mass Index

BOLD: Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yükü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

c-ANCA: sitoplazmik Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

CAT: COPD Assessment Test (KOAH Değerlendirme Testi)

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ERS: Avrupa Solunum Derneği

FEV1: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GST: Glutatyon S-transferaz

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

ICD Kodu: İnternational Statistical Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)

kDa: Kilodalton

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

mEH: Mikrozomal Epokside Hidrolaz

MMP-12: Matrix Metalloproteinaz 12

p-ANCA: perinükleer Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyon

Pi: Proteinaz İnhibitörü

ProBNP: pro B tipi Natriüretik Peptit

SERPİNA1: Serin Proteaz İnhibitörü

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

sPAB: Pulmoner Arter Sistolik Basıncı

TB: Tüberküloz

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White blood count (beyaz hücre sayısı)

ÖZET

Amaç: Alfa-1 antitripsin eksikliği kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile ilişkili olduğu en çok bilinen ancak üzerinde yapılan çalışmaların sınırlı olduğu bir genetik faktördür. KOAH'ın etiyolojik araştırmasında ve akciğer kanseri gelişimi riski etiyolojik araştırmasında alfa-1 antitripsin eksikliği konusunda yeterli ulusal ve uluslararası veri kaynağımız bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız KOAH etyolojisinde alfa-1 antitripsin eksikliğinin yerini ve bu hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinde artış olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'ne başvuran, GOLD 2021 kılavuzuna göre, KOAH tanısı alan hastalar dahil edildi. Rutin poliklinik kontrollerinde ve yatan hastalarda alfa-1 antitripsin değerleri, alfa-1 antitripsin mutasyonu, sigara içme öyküleri, ek hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları ve toraks radyolojik bulguları incelendi. Prospektif olarak 6 aylık, 12 aylık ve 24 aylık sistem takiplerinde hasta e-Nabız ve Hastane Bilgi Yönetim Sisteminde (HBYS) mevcut olan akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografileri ile malignite gelişip gelişmediği ya da hastaya ICD kodu olarak (C34) akciğer kanseri tanısı eklenip eklenmediği takip edildi. KOAH tanısı ile çalışmaya dahil edilen hastalarda Alfa-1 antitripsin mutasyonu insidansı incelenip, Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan hastalarda mutasyonu olmayanlara göre akciğer kanseri gelişme riski kıyaslandı. Aynı zamanda tüm değerler ve bulgular ana ve alt gruplarda analiz edildi. İstatiksel analizler için SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'ne başvuran dışlama ve dahil edilme kriterlerine uygun 1.343 KOAH tanılı hasta dahil edildi. Birincil amacımız alfa-1 antitripsin mutasyonlu hastaları malignite açısından takip etmek olduğu için hastalar alfa-1 antitripsin genetik analizine göre iki ana gruba ayrıldı. Alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanmayan 1.296 KOAH tanılı hasta kontrol grubu, alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanan 47 hasta ise vaka grubu olarak belirlendi. KOAH tanılı hastalar içerisinde alfa-1 antitripsin mutasyon saptanma oranı ise %3.5 olarak bulundu.

Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu olan hasta grubumuzda genetik analiz dağılımı ise; 15 hastada Pi*M/Z mutasyonu (%31.9), 10 hastada Pi*M/P Lowel mutasyonu (%21.3), 10 hastada Pi*M/I mutasyonu (%21.3), 4 hastada Pi*M/M Malton mutasyonu (%8.5), 3 hastada Pi*Z/Z mutasyonu (%6.4), 2 hastada Pi*M/S mutasyonu (%4.3) ve birer hasta %2.1 oranında Pi*Kayseri/Kayseri, Pi*M/M Heerlen ve null mutasyon olan Pi*Q0amersfoort/Q0amersfoort olarak saptandı.

Vaka grubumuzda başvuru anında 9 (%19.1) hastada akciğer kanseri mevcuttu ve 2 yıllık takip sürecindeki 4 vizit sonunda 1 hastada daha akciğer kanseri gelişti. Bu oranlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında akciğer kanseri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol ve vaka grubu malignite tanısını karşılaştırdığımızda; elde ettiğimiz veriler doğrultusunda malignite histopatolojileri açısından ve aynı şekilde malignite evreleri açısından kontrol ve vaka gruplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak heterozigot genotipli hastaların histopatolojisi adenokarsinom (%6.4) ve skuamöz hücreli karsinom (%6.4) ile ilişkili bulundu. Skuamöz hücreli karsinom gelişen hastalarda Pi*M/Z ve Pi*M/I genotipleri, adenokarsinom gelişen hastalarda Pi*M/S ve Pi*M/I genotipleri saptanmıştır.

Alfa-1 antitripsin serum düzeyi vaka ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Vaka grubunda serum AAT düzeyi 1.30 gr/dL (1.23±0.55), kontrol grubunda serum AAT düzeyi 1.85 gr/dL (1.97±0.56) saptandı. Vaka grubunun serum AAT düzeyinin kontrol grubuna oranla daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda alfa-1 antitripsin mutasyonu, akciğer kanseri gelişimi açısından anlamlı bulunmasa da literatürlerde saptanan heterozigot genotipli alfa-1 antitripsin mutasyonu olan akciğer kanserli hastalarda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun daha sık görülmesi açısından anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alfa-1 antitripsin, Akciğer kanseri, KOAH

ABSTRACT

Objective: Alpha-1 antitrypsin deficiency is a well-known genetic factor associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), although studies on this association are limited. There is insufficient national data on alpha-1 antitrypsin deficiency in the etiological investigation of COPD and the risk of developing lung cancer. The aim of this study is to investigate the role of alpha-1 antitrypsin deficiency in the etiology of COPD and whether there is an increased risk of developing lung cancer in these patients.

Materials and Methods: In our study, patients diagnosed with COPD according to the GOLD 2021 guidelines, who presented to the SBÜ Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital between April 2021 and April 2022, were included. During routine outpatient clinic visits and hospitalized patients' alpha-1 antitrypsin levels, alpha-1 antitrypsin mutation status, smoking history, comorbidities, medications in use, and thoracic radiological findings were examined. During prospective 6-month, 12-month, and 24-month follow-up visits, patients were monitored to determine whether malignancy had developed based on chest X-rays and/or thoracic computed tomography scans available in the e-Nabız and Centralized Hospital Information Management System (CHIMS), or if a diagnosis of lung cancer (ICD code C34) had been added to the patient's record. The incidence of Alpha-1 antitrypsin mutation in patients included in the study with a diagnosis of COPD was examined, and the risk of developing lung cancer was compared in patients with Alpha-1 antitrypsin mutation compared to those without the mutation. Additionally, all data and findings were analyzed in both main and subgroup analyses. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 software.

Results: A total of 1.343 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who presented to the at SBÜ Yedikule Chest Diseases And Thoracic Surgery Training And Reseaerch Hospital between April 2021 and April 2022 were included based on exclusion and inclusion criteria. As our primary aim was to monitor patients with alpha-1 antitrypsin mutation for malignancy, the patients were divided into two main groups according to genetic analysis of alpha-1 antitrypsin. The control group comprised 1.296 COPD-diagnosed patients in whom alpha-1 antitrypsin

mutation was not detected, while the case group consisted of 47 patients in whom alpha-1 antitrypsin mutation was detected. The rate of detection of alpha-1 antitrypsin mutation among patients diagnosed with COPD was found to be 3.5%.

In our group of patients with genetic mutations in alpha-1 antitrypsin, the distribution of genetic analysis was as follows: Pi*M/Z mutation was observed in 15 patients (31.9%), Pi*M/P Lowel mutation in 10 patients (21.3%), Pi*M/I mutation in 10 patients (21.3%), Pi*M/M Malton mutation in 4 patients (8.5%), Pi*Z/Z mutation in 3 patients (6.4%), Pi*M/S mutation in 2 patients (4.3%), and one patient each had Pi*Kayseri/Kayseri mutation, Pi*M/M Heerlen mutation, and null mutation Pi* (Q0amersfoort/Q0amersfoort), each with a rate of 2.1%.

In our case group, lung cancer was present in 9 patients (19.1%) at baseline, and during the 2-year follow-up with 4 visits, lung cancer developed in 1 additional patient. When compared with the control group, no significant difference was observed in terms of lung cancer incidence ($p>0.05$). Comparison of malignancy histopathologies between the control and case groups revealed no significant difference in malignancy histopathologies or stages, based on the data obtained ($p>0.05$). In our study, consistent with the literature, the histopathology of patients with heterozygous genotypes was found to be associated with adenocarcinoma (6.4%) and squamous cell carcinoma (6.4%). The Pi*M/Z and Pi*M/I genotypes were detected in patients developing squamous cell carcinoma, while the Pi*M/S and Pi*M/I genotypes were observed in patients developing adenocarcinoma. Serum AAT levels were compared between the case and control groups. In the case group, the serum AAT level was determined to be 1.30 g/dL (1.23±0.55), while in the control group, it was 1.85 g/dL (1.97±0.56). The lower serum AAT level in the case group compared to the control group was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: Although in our study the mutation in alpha-1 antitrypsin was not found to be significant in terms of lung cancer development, it has been noted in the literature that lung cancer patients with heterozygous genotypes of alpha-1 antitrypsin mutation tend to have a higher frequency of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.

Keywords: Alpha-1 antitrypsin, COPD, Lung cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alfa-1 antitripsin serin proteaz grubunda en çok bulunan nötrofil elastaz inhibisyonu yapan SERPİNA1 (serin proteaz inhibitörü) geninden hepatositler, bağırsak epitel hücreleri, pulmoner alveolar hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve korneada sentezlenen glikoprotein yapıda bir anti-proteazdır (1). Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu ile eksiklik gelişen durumlarda, yeterli nötrofil elastaz inhibisyonu yapılamaz ve akciğer parankiminde hasara, amfizem veya kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) neden olabilmektedir (1,2). Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD) KOAH'a neden olduğu gibi yapılan çalışmalarda akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (3,4). Yapılan uluslararası sınırlı sayıda çalışmalarda KOAH'ı olan ve akciğer kanseri gelişen hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği %0.12 (%0.08-%0.24) oranında tespit edilmiştir (5).

Bilindiği üzere akciğer kanserlerinde erken teşhis ve tedavinin hastaların prognostik süreci ve mortalitesi üzerinde önemli etkisi vardır (6). Bu sebeple de kanser taramalarında doğru hasta profilini doğru periyodlarda takip etmek elzemdir. Günümüzde hedefe yönelik kanser tedavilerinde genetik mutasyonların tespiti yol gösterici olmaktadır (7). Bu yeni gelişmeler dikkate alındığında tarama ve teşhis sürecinde de doğru hasta profillerini belirlemek amacıyla AAT gibi genetik mutasyonların tanısal öngörücülüğü hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Aynı zamanda KOAH hastalarında genetik mutasyonların etiyolojik faktör olarak değerlendirilmesi tanı anından itibaren önerilmektedir, ayrıca kliniğe etkisi dikkate alınarak hem GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) evrelendirmesine destekleyici hem de hastaların öngörülen prognozlarını doğru tespit etmede katkıları olabileceğini düşünmekteyiz. İkincil amaç olarak; AAT mutasyonuna sahip hastaların takip periyodlarının, radyolojik takip aralıklarının ve yatış/atak seviyelerinin diğer hasta popülasyonundan farklılığının olup olmadığı konusunda kapsamlı olarak bu prospektif çalışmamızda incelemeyi planladık. Bu çalışmaların ışığında diğer kronik/onkolojik hastalıklarda olduğu gibi hastanın fenotipik özelliği, coğrafyasına ve genetik yapısına göre özelleşmiş bir algoritmayla KOAH takiplerinin gelecek zamanlarda oluşabileceğini öngörmekteyiz.

KOAH'ın etiyolojik araştırmasında ve akciğer kanseri gelişimi riski etiyolojik araştırmasında alfa-1 antitripsin eksikliği konusunda yeterli ulusal ve uluslararası veri kaynağımız bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki birincil amaç ülkemizde epidemiyolojik olarak alfa-1 antitripsin eksiliğinin KOAH ve akciğer kanseri etiyolojisindeki yeri hakkında veri elde etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), çoğunlukla zararlı partiküller ve gazların maruziyeti ile ilişkili hava yolu ve/veya alveolar inflamasyon hasara bağlı nefes darlığı, öksürük, balgam üretimi gibi kronik solunum yolu semptomları ile karakterize persistan, progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH ile ilgili mevcut prevalans verileri ülkelere ve bölgelere göre heterojenite göstermektedir. Bunun en önemli sebebi tanı kriterlerindeki farklılıklar ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklardır (9). Çoğunlukla yapılan prevalans çalışmalarında KOAH tanısı semptomlar ile korale spirometrik ölçümlerle değil sadece spirometrik ölçümler esas alınarak yapılmıştır. Sadece hasta beyanına bağlı semptomlar ile tanımlanan ‘‘doktor tanılı KOAH’’ küresel prevalansı ise yapılan çalışmalarda <%6 olarak saptanmış olup spirometrik ölçümler ile tanı alan KOAH hasta gruplarına oranla düşük prevalansa sahiptir (10).

Ülkemizde KOAH’ın 2012-2016 yılları arasında epidemiyolojik açıdan incelenmesi amacıyla yapılan 2020 yılında yayınlanan güncel çalışmada, Sosyal Güvenlik Sistemi veri tabanında ICD kodları taranmış ve değerlendirilmiş. Sonuçta 2012'den 2016'ya kadar, doktor tanılı KOAH'ın genel yıllık yaygınlık oranları %4,3'ten %5,8'e yükseldiği ve ülkemizde KOAH prevalansı en yüksek bölge Karadeniz bölgesi olarak bildirilmiştir (11). Bu çalışmada, KOAH prevalans oranlarının daha düşük olmasının nedeni, tanının geniş tabanlı spirometrik bulgulara veya anketlere değil, semptomları nedeniyle doktora başvuran hastalara dayandırılması olabilir. Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yükü (BOLD) programı 38 ülkede büyük bir kısmı tamamlanmış fakat hala devam eden prevalans ve risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalarda KOAH sıklığı, erkekler için %11.8, kadınlar için %8.5 ve genel popülasyonda %10.1 olarak bildirilmiştir (12). Ayrıca, hiç sigara içmeyenler arasındaki KOAH prevalansının %3-11 olarak bildirilmiştir, bu oran

bize KOAH risk faktörlerinde sigara dışındaki faktörlerin önemini göstermektedir (13).

Yapılan çalışmalarda, KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla beraber arttığını ve KOAH'lı hastalarda eşlik eden diğer komorbid hastalıkların daha erken yaşta geliştiği gösterilmiştir (10,14,15). Ayrıca KOAH'ta morbidite; sigara kullanımı, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus ve kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi KOAH ile ilişkili kronik hastalıklardan da etkilenir (16).

KOAH'ın mortalite üzerindeki etkileri tanı kriterlerindeki ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklar nedeniyle verilerin doğruluğu, gerçek etkisi tam bilinmemektedir (17,18). Bu önemli hususları dikkate alarak, küresel olarak yılda yaklaşık üç milyon ölümün KOAH ile ilişkilendirilebileceği tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki artan sigara kullanımıyla birlikte yüksek gelirli ülkelerde yaşlanan nüfusun etkisiyle, 2060 yılına kadar KOAH ve ilgili durumlar nedeniyle yılda 5,4 milyonun üzerinde ölüm olması beklenmektedir (19–21).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, yaşam boyunca kompleks genetik ve çevresel etkileşimlerin bir sonucudur. Bu süreç, akciğer hasarına ve yaşlanma süreçlerinin değişimine veya tamamen normal gelişime de neden olabilir. Bu etkileşim sadece genetik ve çevresel faktörlere değil, aynı zamanda etkileşimin yaşandığı bireyin intrauterin hayatından itibaren gelişim çağı dahil olmak üzere gelişimi ve bu süreçteki çevresel faktörlerine de bağlıdır (22).

2.1.3.1. Çevresel Risk Faktörleri

Tütün ve tütün ürünleri kullanımı

Sigara içmek, KOAH için ana çevresel risk faktörlerinden biridir. Sigara içenler, solunum semptomlarının ve akciğer fonksiyonlarının anormalliklerinin daha yaygın olduğu, FEV1'de (Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm) daha hızlı bir azalma yaşadığı ve sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir KOAH mortalite oranına sahip olduğu bilinmektedir (23). Ancak, ağır sigara içenlerin bile %50'den azı KOAH geliştirir ve dünya genelindeki tüm KOAH vakalarının yarısından fazlasının tütün ve tütün ürünleri dışı risk faktörlerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (24).

Bu nedenle, sadece sigara içme değil, diğer patojenik tütün ürünleri gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer tütün ürünleri (örneğin, pipo, puro, nargile) ve marihuana da KOAH için risk faktörleridir (25,26). Özellikle uzun süreli maruziyet ile tütün dumanına pasif maruz kalmak solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine katkıda bulunabilir (27).

Biyomass maruziyeti

Odun, hayvan gübresi, tarım kalıntıları ve kömür, genellikle açık ateşlerde veya düşük verimli sobalarda yakıldığında ev içi hava kirliliğine ve biyomass maruziyetine yol açabilir (28). Düşük ve orta gelirli ülkelerde ev içi hava kirliliğine maruz kalma KOAH riskinin artmasıyla ilişkilidir. Dünya çapında neredeyse üç milyar insan pişirme, ısıtma ve diğer ev ihtiyaçları için ana enerji kaynağı olarak biyokütle ve kömür kullanmaktadır, bu nedenle dünya genelinde risk altındaki nüfus çok büyüktür (29). Ancak, ev içi hava kirliliği ile yoksullukla ilişkili diğer maruziyetler arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (30).

Mesleki maruziyetler

Mesleki maruziyetler, organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve dumanlar da dahil olmak üzere KOAH için yeterince dikkate alınmayan bir çevresel risk faktörüdür. Yüksek dozda pestisit solunumuna maruz kalan bireylerde, solunum semptomlarının, hava yolları tıkanıklığının ve KOAH'ın daha yüksek insidansı gözlenir (31). Yapılan bir kesitsel gözlemsel çalışmada, işyerindeki toz ve dumanlara maruz kalmanın sadece artmış hava akımı tıkanıklığı ve solunum semptomları ile ilişkilendirilmediğini, aynı zamanda erkeklerde ve kadınlarda bilgisayarlı tomografi taramasında daha fazla amfizem ve gaz hapsine sahip olduğunu gösterilmiştir (32).

Hava kirliliği

Hava kirliliği genellikle partikül madde, ozon, azot veya kükürt oksitleri, ağır metaller ve diğer sera gazlarından oluşur. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, dünya genelinde KOAH'a atfedilebilir riskin büyük bir kısmı hava kirliliğinden kaynaklanmaktadır ve bu KOAH'ın önde gelen nedenlerinden biridir. Tütün ve tütün ürünü kullanım öyküsü olmayan kişilerde hava kirliliği, KOAH için bilinen başlıca çevresel risk faktörüdür (33).

Sosyo-ekonomik durum

Yoksulluk; devamlı hava akımı kısıtlılığı ile bağlantılıdır ve düşük sosyoekonomik statü, KOAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Ancak, bu durumun ev ve dış mekan hava kirliliğine, kalabalık yaşam ortamlarına, yetersiz beslenmeye, enfeksiyonlara veya düşük sosyoekonomik statü ile ilişkili diğer faktörlere mi dayandığı net değildir (12,34). Yoksulluğa bağlı beslenme yetersizliği, enfeksiyon gibi nedenler düşük doğum ağırlığı veya yaşına göre gelişme geriliği olan bebek doğumlarına neden olabilir. Bu bebeklerde maksimum akciğer fonksiyonları normalden düşük olacağından ileriki yaşamlarında KOAH riskinin artabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (35). Ayrıca, bu bebekler solunumsal enfeksiyonlara ve sigara dumanına karşı daha duyarlı olabilir, bu da hava yolu darlığının daha hızlı gelişebileceği anlamına gelir (36).

İnfeksiyonlar

Çocukluk döneminde geçirilen ciddi solunum yolu enfeksiyonları, yetişkinlikte azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunum semptomları ile ilişkilendirilmiştir (37). Kronik bronşiyal enfeksiyon, özellikle Pseudomonas aeruginosa üremesi, hızlanmış FEV1 azalması ile ilişkilendirilmiştir (38). Tüberkülozun (TB), KOAH için bir risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Daha önce pulmoner TB geçirmiş olan hastalarda KOAH prevalansı ise %21 olarak saptanmıştır (39). Tüberkülozun, hem KOAH için bir ayırıcı tanı hem de potansiyel bir eşlik eden hastalık olduğu gösterilmiştir (40).

Yaş ve cinsiyet

Genellikle ileri yaş KOAH için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak, hava yollarında ve akciğer parankiminde yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler, KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişikliklere benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, sağlıklı yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmadığı veya yaşın yaşam boyunca karşılaşılan maruziyetlerin toplamını yansıtıp yansıtmadığı net değildir (41).

Daha önce yapılan çoğu araştırma KOAH prevalansının ve mortalitesinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu rapor etmiş olsa da son veriler gelişmiş ülkelerden gelen verilerin KOAH prevalansının erkekler ve kadınlar arasında

neredeyse eşit olduğunu göstermektedir. Bu durum, muhtemelen tütün ve tütün ürünleri kullanım alışkanlıklarının değişimini yansıtmaktadır (42).

2.1.3.2. Genetik Risk Faktörleri

Sigara içen ve ağır KOAH hastası olan kardeşleri olan bireylerde, hava akımı kısıtlılığına karşı belirgin bir genetik risk gözlemlenmiştir. Bu durum, çevresel risk faktörleri ile birlikte genetik faktörlerin bu duyarlılığı etkileyebileceğini düşündürmektedir (43). KOAH için en iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, serin proteazların dolaşımdaki major inhibitörü olan alfa-1 antitripsin eksikliğine yol açan SERPİNA1 genindeki mutasyonlardır (44). KOAH gelişiminde AAT mutasyon varlığı diğer genetik mutasyonlara göre daha sık gözlenir ve oluşum mekanizmasına etkisi daha yüksektir (43). AATD eksikliği dünya nüfusunun küçük bir kısmını etkilese de bu durum bireylerin KOAH'a yatkınlığı için genlerle çevresel maruziyetler arasındaki etkileşimi gösterir. Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD) insidansı, ülkeler arası önemli ölçüde değişse de, dünya çapında 3 milyondan fazla insanın homozigot (Pi*Z/Z) AATD eksikliği ile ilişkili alel kombinasyonlarına sahip olduğu tahmin edilmektedir (45). Avrupa'da yapılan çalışmalarda, homozigot (Pi*Z/Z) KOAH oranı Avrupa'nın kuzeyinde 408 kişide 1, batısında 944'te 1, merkezinde 1051'de 1, güneyinde 711'de 1 ve doğu Avrupa'da ise 1274'te 1 olarak saptanmıştır (46). Bu çalışmalar homozigot AAT eksikliğinin KOAH ile epidemiyolojik ilişkisini gösterse de heterezigot alfa-1 antitripsin eksikliğinin de KOAH ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (47). Günümüze kadar, KOAH riski ile ilişkilendirilen yüzlerce genetik varyant tanımlanmıştır. Bunlar arasında, matrix metalloproteinaz 12 (MMP-12), glutatyon S-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epokside hidrolaz (mEH), alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü ve hedgehog etkileşim proteinini kodlayan genler bulunmaktadır. Ancak bu genetik varyantları tek başına KOAH gelişimi üzerindeki etkisi küçüktür ve doğrudan KOAH gelişimine etkisi net bilinmemektedir (48–50).

2.1.4. KOAH Tanısı

KOAH tanısı; dispne, kronik öksürük veya balgam üretimi olan veya genetik ve/veya çevresel risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan her hastada düşünülmelidir. Fakat solunum fonksiyon testinde (SFT) bronkodilatör uygulaması sonrası havayolu obstrüksiyonunu yani; FEV1/FVC oranının 0.70 lt'in altında olduğunu göstermek KOAH kesin tanısı için zorunludur (51). Spirometri; uygulanabilirliği kolay,

tekrarlanabilir, objektif ve invaziv olmayan bir testtir (52). KOAH şiddetinin spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatatör uygulanması sonrası FEV1 değerinin beklenen değere oranı üzerinden yapılır (Tablo-1). Hastalığın ağırlığını belirlemede semptomların şiddeti, hava akımı kısıtlılığının derecesi, alevlenme sıklığı, olası komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliği durumu ve kullanılan ilaçlar da dikkate değerlendirilmelidir (53).

Tablo 1: Bronkodilatatör sonrası spirometride FEV1 değerlerine göre KOAH şiddetinin sınıflaması

Evre	**Spirometri (bronkodilatatör sonrası)**	
Evre 1: Hafif	FEV1 beklenenin ≥%80	FEV1 /FVC < %70
Evre 2: Orta	FEV1 beklenenin ≥%50-80	
Evre 3: Ağır	FEV1 beklenenin ≥%30-50	
Evre 4: Çok Ağır	FEV1 beklenenin <%30	

KOAH Değerlendirme Testi (CAT), dünya çapında geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış sekiz sorulu, her sorunun 5 puan değerinde olduğu ve toplam puanı 0 ile 40 arasında değiştiği bir ölçektir (Tablo-2). Bu puanlama, 0'ın en iyi sağlık durumunu, 40'ın ise en kötü sağlık durumunu yansıttığı bir skalaya dayanır. CAT, KOAH ile ilişkili klinik bulguları yüksek hassasiyetle belirler ve semptomlar ile yaşam kalitesi arasında güçlü bir ilişki gösterir (54).

Tablo 2: KOAH Değerlendirme Testi "CAT"

Değerlendirilen parametreler	**Derecelendirme**	**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.

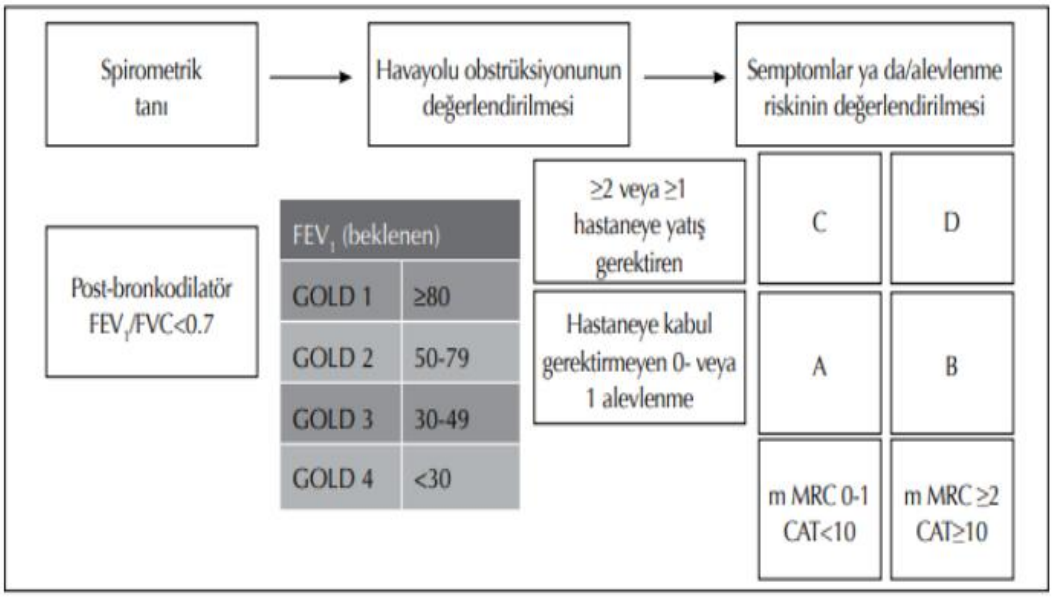
KOAH hastalarında önemli bir semptom olan dispnenin derecelendirilmesi genellikle "Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi" [Modified Medical Research Council (mMRC)] skoru ile değerlendirilmektedir (55) (Tablo-3). mMRC skoru diğer çok yönlü sağlık durumu ölçüleri ile ilişkilidir ve gelecekteki mortalite riskini öngörür (56).

Tablo 3: mMRC dispne skoru

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

KOAH şiddeti GOLD 2021 kılavuzuna göre; hastane yatış sayısı, mMRC veya CAT ve FEV 1 değerine göre KOAH şiddeti ile belirlenmektedir (41) (Şekil-1).

Şekil 1: GOLD 2021 kılavuzuna göre KOAH şiddeti



2.1.5. KOAH ve Akciğer Kanseri

KOAH ve akciğer kanseri gelişimleri açısından birbirine benzer faktörlerden; genetik, çevresel ve kronik inflamasyondan etkilenir. Bu faktörler birbirlerini etkileyebildikleri gibi KOAH ve akciğer kanseri gelişimini ve bu iki hastalığın birlikte görülmesini de etkileyebilmektedir (57). Tütün/tütün ürünler kullanımı ve çevresel faktörler, özellikle sigara içimi ile KOAH bir araya geldiğinde, akciğer kanseri gelişimi için uygun bir ortam oluşturabilir. Bu faktörler, genetik duyarlılığın etkisiyle birlikte, ayrı ayrı veya birlikte hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Uzun süreli sigara içimi, kronik hava yolu enflamasyonunu artırarak kanserojen etkileri tetikleyebilir ve oksijen radikalleri gibi moleküler düzeyde tümör oluşumunu teşvik edebilir. Sonuç olarak, sigara ve çevresel toksinlerin, genetik olarak hassas bireylerde hava yolu inflamasyonunu artırarak, displastik ve neoplastik değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir (58).

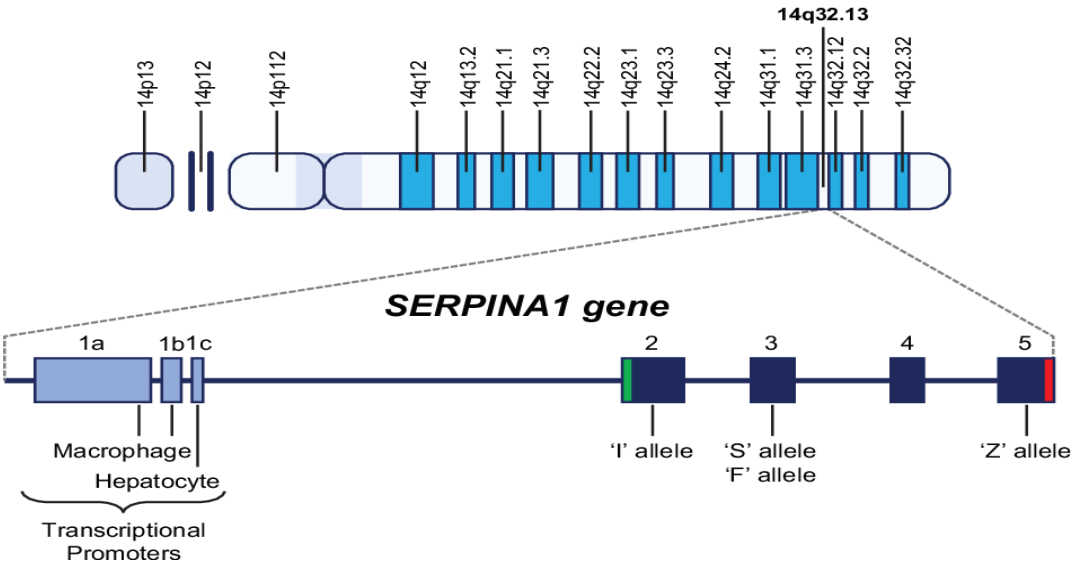
KOAH hastalarında, FEV1'in, diğer faktörler göz önünde bulundurulduğunda, akciğer kanseri gelişimi üzerinde belirleyici bir rol oynadığı belirlenmiştir. Düşük FEV1 değerlerinin akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olabileceği, bu durumun genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (59). Ayrıca, sigara içmeyen bireylerde dahi düşük FEV1 seviyelerinin, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (60). Ancak bazı çalışmalarda da GOLD Evre I-II'de , yani FEV1 değeri düşük olmayan hastalarda düşük FEV1 değerine sahip ağır KOAH hastalarına oranla daha sık akciğer kanseri geliştiği bunun nedeni olarak ise ağır KOAH hastalarında immün sistemin devamlı uyarılması akciğer kanserinden korunmayı sağladığı olarak neticelendirilmiştir (4,58).

KOAH'ta hava akımında kısıtlanma, akciğer kanseri oluşumunu kolaylaştırabilir. Hava akımı kısıtlılığı nedeniyle kanserojen maddelerin akciğerden etkili bir şekilde uzaklaştırılamaması, akciğer kanseri gelişimi için uygun bir ortam sağlayabilir (61).

2.2. ALFA-1 ANTİTRİPSİN

Normalde, bireyler 14. kromozomun uzun kolunun 14q32.13 bölgesinde bulunan SERPİNA1 geninin alfa1-antitripsin serin proteinaz inhibitörü (Pİ) proteinini kodlayan M alelinin iki kopyasını taşırlar (M/M) ve genellikle dolaşımdaki bu proteinin normal seviyelerine sahiptirler (Şekil-2). AAT hepatositlerde, bağırsak epitel hücrelerinde, pulmoner alveolar hücrelerde, nötrofillerde, makrofajlarda ve korneada sentezlenir. Hücresel olarak endoplazmik retikulum içinde sentezlenir ve golgi aygıtı yoluyla salgılanır. Karaciğerde yaklaşık 34 mg üretilir. 3 ila 5 günlük bir yarılanma ömrü ile mililitrede 0,9 - 1,75 mg /kg/gün plazma düzeyinde saptanır (62). ATT suda çözünebilen, dokulardan diffüze olabilen, orta boyutlarda bir glikoprotein olup, ağırlığı 52 kDa'dır (63). Buradaki temel rolü, nötrofil elastaz enzimine karşı akciğer dokusunu korumaktır (62). AAT eksikliği, nötrofil elastaz (NE) seviyelerinin artmasına neden olarak mukus üretimini ve salgısını artırır, ayrıca diğer proteazlar ve inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Ayrıca AAT, nötrofil aktivasyonunu, otoimmüniteyi ve apoptozu düzenleyen güçlü bir anti-inflamatuar ajandır. AAT; oksidasyon, proteolitik parçalanma ve polimerizasyon ile etkisiz hale gelebilir. AAT eksikliği durumunda, nötrofiller artar ve proteaz aktivitesi kontrolsüz bir şekilde devam eder, bu da enfeksiyon riskini artırır ve doku hasarına neden olur (64).

Şekil 2: SERPİNA1 geninin lokalizasyon tasviri



2.2.1. Alfa-1 Antitripsin Genetik Özellikleri

SERPİNA1 geninde tanımlanmış çeşitli genetik nokta mutasyonlar ile değişken etkilere sahip 150'den fazla alel tanımlanmıştır (62). Normal alel M olarak adlandırılır ve elektroforez esnasında jelde M'den daha hızlı göç eden varyantlar A-L arasında, daha yavaş hareket eden varyantlar ise N-Z arasında adlandırılmışlardır (65,66). SERPİNA 1 geninde tanımlanmış bazı genetik mutasyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: SERPİNA1 geninde tanımlanmış çeşitli genetik mutasyon

SERPİNA1 genindeki genetik varyasyon örnekleri		
Br	Mmalton	PIM5gunma
I	Mmineral springs	PINnagato
K	Mprocida	Pinullcardiff/PLowel
M1	Mvarrallo	Null hongkong
M3	Wbethesda	Q0Clayton
M4	Z	Q0bellingham
Mheerlen	PI Mwurzburg	Q0Bolton
S	PIEtokyo	Q0cairo
Si	Pittsburg	Q0Devon

En yaygın eksiklik varyantları Pi*S/S ve Pi*Z/Z formlarıdır; Pi*Z/Z aleli, hepatositlerin endoplazmik retikulumunda biriken proteinin yanlış katlanmasına ve polimerizasyonuna yol açabilir, bazı kişilerde kronik karaciğer hastalığına neden olabilir (63,66).

Nadir görülen Null alellerinde plazmada hiç AAT bulunmamakta ve bu kişilerde karaciğer hastalığı görülmemektedir; Pi*M/Null genetik mutasyonunda AAT plazma seviyesi normalken, Pi*Z/Null genetik mutasyonu plazmada AAT eksikliğine neden olmaktadır (66).

Pi*M/F aleli, AAT fonksiyonunu bozan ancak plazma konsantrasyonu normal olan disfonksiyonel bir aleldir; Pi*F/Z genotipi KOAH'a yol açarken, Pi*M/F ve Pi*F/F genotiplerinin klinik önemi belirsizdir (62).

Toplumun %5-15'inde homozigot (Pi*S/S ve Pi*Z/Z) ve heterozigot (Pi*M/S, Pi*S/Z, Pi*M/Z) eksiklik görülmektedir; Pi*Z/Z homozigot genotipi en yaygın ve ağır eksiklik durumudur, plazmaya salınan AAT normal düzeyin %15'ine kadar düşebilir ve bu genotip pulmoner patolojilere ek olarak daha çok ekstrapulmoner patolojilerle; karaciğer sirozu, hepatoselüler kanser, vaskülit ve panikülit gibi ilişkilidir (44,62,66).

2016'da Beatriz ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 511 AAT eksikliği olan hastanın verileri incelenmiş ve bu vakaların %74.2'sinin Pi*Z/Z homozigot mutasyonları ve %19.5'inin Pi*S/Z heterozigot mutasyonları olduğu belirlenmiştir. Vakaların %81'inde pulmoner sistem veya karaciğer hastalığı mevcuttur (67).

Daha nadir görülen; Pi*M/Mmalton, Pi*M/MWurzburg, Pi*M/MHeerlen mutasyonları M fenotipi göstermekte ve AAT eksikliğine neden olmaktadır (62,68)

2.2.2. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Epidemiyolojisi

AAT eksikliği sıklıkla yetersiz teşhis edilen bir durumdur, özellikle de ilk semptomlar diğer solunum patolojilerine benzer olduğundan, özellikle yeni doğanlarda ve çocuklarda tanı zor olabilir (69). Blanco ve arkadaşlarının araştırmasında AAT eksikliği olan vakaların tespiti, konjenital bozukluğa sahip hastalar ve akrabalarında önleyici tedbirlerin uygulanması hedeflenmiş. Bu nedenle de dünya çapında Pi*S/Z mutasyonu olan kişilerin tahmini sayısını elde etmek için 71 ülkeden toplam 262 kohort çalışması analize dahil edilmiştir. Tahminlere göre, toplam 1.490.816 Pi*S/Z vakası olduğu tahmin edilmiştir (70). Avrupa'da AAT eksikliği prevalansı, Danimarka'da 1.368'de 1'den Polonya'da 58.319'da 1'e kadar değişmektedir (71). Bu sonuçlar, etkilenen bireylerin gelecekteki araştırmaları, teşhisi ve yönetimi için stratejik yaklaşımlar açısından yararlı olabilir.

2.2.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve KOAH

AAT eksikliğiyle ilişkili akciğer hastalığının belirtileri, tipik amfizem belirtileriyle genellikle karışabilir. Bu nedenle, şiddetli AAT eksikliği vakalarının

yaklaşık %90'ında teşhis gecikir ve semptomların ortaya çıkmasından teşhise kadar ortalama 5 ila 7 yıl geçer (62).

AAT eksikliğinde genellikle akciğerlerin bazallerinden başlayıp apekse doğru yayılan panasiner amfizem geliştiği gösterilmiştir. Akciğerdeki düzensiz elastaz aktivitesine neden olan AAT'nin işlev kaybı, amfizeme yol açar ve sonuç olarak anti-proteaz dengesinde proteazlar lehine bozulma oluşur (2).

Araştırmalar, sadece homozigot Pi*Null/Null ve Pi*Z/Z alellerinin değil, aynı zamanda heterozigot Pi*M/Z, Pi*M/S ve Pi*S/Z alellerinin de KOAH ve/veya amfizem geliştirme riski taşıyabileceğini göstermektedir (2). Heterozigot genotipler arasında amfizem gelişimine ilişkin çelişkili bulgular vardır; örneğin, Pi*M/S genotipinde amfizem riski bulunmazken, Pi*M/Z genotipinde %10'luk bir oranda amfizem gelişimi gözlemlenmektedir. Sigara içenlerde solunum fonksiyonlarında daha belirgin bozulmalar görülürken, Pi*Z/Z genotipi en yüksek riskli gruptur ve sigara içenlerde KOAH riski artmıştır. Ayrıca, Pi*S/Z olanlara kıyasla sağ kalım süreleri daha kısadır (1).

Pi*M/Mmalton, Pi*M/Mduatre gibi nadir görülen genotiplerde de amfizem gelişimi olmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), KOAH tanısı konmuş tüm hastaların özellikle AATD prevalansının yüksek olduğu bölgelerde bir kez AATD için taranması gerektiğini önermektedir (72). Aynı şekilde GOLD rehberine göre düzenlenen kılavuzlarda KOAH tanısı aldığı andan itibaren hastaların bir kez genetik hastalık açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (41). Genç (<45 yaş) ve akciğer bazal bölgelerinde panlobüler amfizem olan hastalarda AATD özellikle akla gelmeli ve taranmalıdır. Ancak, tanıda gecikme nedeniyle bazı AATD hastaları daha yaşlı ve tipik apikal bölgelerde panlobüler amfizem dağılımına sahip olabilirler (66).

2.2.4. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ve Akciğer Kanseri

Alfa-1 antitripsin, metabolizmada kritik rollerde yer alan bir serin proteaz inhibitörüdür. Temel fizyolojik görevi, solunum yollarında nötrofil elastazı baskılayıp akciğer dokusunun harabiyetini engellemektir. AAT eksikliğinde ise anti-proteaz etkinlik yeterli sağlanamaz. Nötrofil elastaz ve diğer proteazlar baskılanamaz,

proteolitik faaliyetlerde artış olur ve bunun sonucunda doku hasarı meydana gelir. Günümüzde kanser gelişiminde etiyolojik payı olan nötrofil elastaza karşı bu regülatör durumu sebebiyle alfa-1 antitripsin ve kanser arasındaki ilişkiye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sırp popülasyonunda yapılan bir araştırmada dört farklı histolojik kanser türüne sahip hastalarda (skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom) alfa-1 antitripsin eksikliğinin akciğer kanseri ile bağlantısı araştırılmıştır. Tüm akciğer kanserlerinde öngörülen ilişki yeterli anlamlılık düzeyinde tespit edilememiştir ($p=0.055$). Ancak orta düzeyde eksiklik gösteren AAT genotipleri ile skuamöz hücreli akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (32).

Tüm akciğer kanseri vakalarının %25'ini sigara kullanım öyküsü olmayan hastalar oluşturur. Sigara içen grupla kıyaslandıklarında akciğer kanserinin oluşum mekanizmasında farklı moleküler yollar saptanabilir. Alfa-1 antitripsin eksikliği, erken başlangıçlı akciğer amfizem oluşumunda yer alan kalıtsal özellik olması sebebiyle benzer şekilde kanser gelişiminde de bu moleküler yolaklarda işlevinin olabileceğini düşündürmektedir. Hiç sigara içmeyenlerde gerçekleştirilen bir çalışmada, AAT eksikliği taşıyıcılarının akciğer kanseri riskinin daha yüksek olup olmadığı bakılmıştır. Pi*S/S homozigot aleller dışında diğer alellerin varlığı akciğer kanseri riski üzerinde herhangi bir etki göstermemiş. Hiç sigara içmeyen Pi*S/S homozigot bireylerde, bu alelin varlığı akciğer kanseri açısından artmış bir risk olarak tespit edilmiş. Bu risk, çevresel tütün dumanına maruz kalan bireyler için daha yüksek bulunmuş (73).

Bazı güncel çalışmalarda AAT eksikliğinin özellikle skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom histolojik tipleri olmak üzere akciğer kanseri oluşma riskini yükselteceği öne sürülmektedir. Ancak hastaların mortalitesinde herhangi bir etki saptanmamıştır. Çalışmaların nitelik ve nicelik olarak henüz yetersiz seviyede olması sebebiyle bu kanıtları doğrulamak için daha çok araştırma yapılması ve prospektif bir yapıda daha geniş örneklemlerle konunun aydınlatılması gerekli görülmüştür (74).

2.3. AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri dünyadaki tüm kanserlerin yaklaşık %13'ünü, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %18'ini oluşturan ciddi mortaliteye sahip bir hastalıktır. Solunum epitelinden kaynaklanan akciğer kanseri, tüm dünyada insidansı her yıl giderek yaklaşık % 0.5 oranında artmaktadır (75). Türkiye'de, en sık ikinci ölüm nedeni kanserdir. Akciğer kanseri, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 yapılan analizde kansere bağlı ölümlerin %31'ini kapsamaktadır (76). Globocan 2020 verileri dikkate alındığında, Türkiye'de akciğer kanseri insidansı yaklaşık %40 seviyelerinde bulunmuştur (77). Dünya genelinde yaygınlaşan sanayileşme ve tütüne erişimin kolaylaşmasıyla akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır (78).

2.3.1. Risk Faktörleri

Akciğer kanserinin risk faktörleri içinde en önemli olanı sigara kullanım öyküsüdür. Sigara dumanın içinde barındırdığı 4000'den fazla sayıdaki çeşitli kimyasal maddeler arasından 50'e yakını kanserojen etkisiyle bilinmektedirler (79). Sigara kullanımı hem sigarayı içen hem de sigara içmediği halde dumanına maruz kalan insanlarda akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. ABD'de yapılan incelemelerde akciğer kanseri vakalarının %10–15 civarı hiç sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır (80).

Asbest başta olmak üzere çevrede veya çeşitli üretim bazlı işyerlerinde karşımıza çıkan bazı kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler de kansere sebep olabilirler. Akciğer kanserine yol açan etkenler arasında radon gazı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, iyonizan radyasyon, kristal silis tozu, nikel-krom gibi bazı ağır metaller, arsenik gibi çeşitli etkenler bulunmaktadır. Ayrıca trafiğin kalabalık ve endüstrinin yoğun olduğu alanlarda daha belirgin olmak üzere hava kirliliğinin akciğer kanseri oluşumunda payı mevcuttur.

Akciğer kanseri zencilerde, düşük sosyoekonomik sınıflardaki kişilerde, eğitim düzeyi düşük olan kişilerde daha sık saptanmaktadır. Ancak kanserin insidansının yüksek bulunması bu gruplardaki insanların diğer risk faktörlerinin de sık görülmesi ile bağlantılı olabilir. Öte yandan sebze ve meyve tüketiminin antioksidan etkisiyle kanser açısından koruyuculuğu mevcuttur. Bu sebeple de yeterli seviyede sebze ve meyve tüketmeyenlerin de akciğer kanser gelişim riski yüksek olabilir.

Kesin bir genetik geçiş belirlenememiş olsa da kanser patogenezindeki onkogenler akciğer kanserinde riski arttıran sebeplerden biri olarak görüldüğünden birinci derece yakınlarda akciğer kanser öyküsü bulunması dikkate alınmalıdır. Tabi aile bireylerinde kanser riskinin benzerliğinde mutlaka ortak yaşam alanlarında olmaları ve benzer alışkanlık/maruziyetler de rol oynayabileceği göz ardı edilmemelidir (81).

Ancak genetik analizlerin günümüzde tedaviye katkıları oldukça yüksektir. Bu sebeple de etyolojik olarak bu mutasyonların analizi hastanın prognostik sürecinde önemli yer kaplamaktadır. Güncel çalışmalar ışığında birçok kanser türünde olduğu gibi akciğer kanserinde de hedefe yönelik tedaviler hayat kurtarıcı seviyededir ve bu tedaviler genetik analizler temelinde belirlenir (82). Temelde akciğer kanseri genetik analizlerin taranması sürecinde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılarak tarama seçenekleri belirlenir. KHDAK grubunda ALK, EGFR, TP53 gen mutasyonları başta olmak üzere genetik mutasyonların kanser gelişiminde katkı sağladığı ve genetik mutasyonlara yönelik hedeflenmiş tedavilerde belirgin başarılar bildirilmiştir. KHAK ise daha kötü prognozlu olan agresif bir akciğer tümörüdür ve daha çok sigara içicilerde kanserojen maddelerin sebep olduğu yüksek miktarda somatik mutasyonlar mevcuttur. KHAK grubunda moleküler biyolojisini haritalandırmak amacıyla epigenetik, genomik ve proteomik araştırmalara rağmen hedefe uygun tedaviler tanımlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (83).

2.3.2. Akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırma

2021'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), akciğer kanseri sınıflandırmasında bir güncelleme yayınlamıştır. Bu güncelleme, akciğer kanserinin histolojik sınıflandırmasına ek olarak genetik biyobelirteçlerdeki ilerlemeler vurgulanmıştır. Bu güncelleme, 2015'te Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yapılan çalışmalara dayanmaktadır (84).

Tablo 5: Akciğer kanseri histolojik sınıflaması

PREKÜRSÖR GLANDÜLER LEZYONLAR	SARKOMATOİD KARSİNOMLAR
• Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinoma in situ	*Pleomorfik karsinom -Dev hücreli karsinom -İğsi hücreli karsinom *Karsinosarkom *Pulmoner blastoma
Adenokarsinomlar • Minimal invaziv adenokarsinom • İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom -Lepidik adenokarsinom -Asiner adenokarsinom -Solid adenokarsinom -Papiller adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom • İnvaziv müsinöz adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Kolloid adenokarsinom • Adenokarsinom, enterik tip • Adenokarsinom, NOS	**Nöroendokrin karsinomlar** • Küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom **Nöroendokrin tümörler** • Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS -Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör/grade 1 -Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2
Skuamöz prekürsör lezyonlar • Skuamöz hücreli karsinoma in situ • Hafif skuamöz displazi • Orta skuamöz displazi • Şiddetli skuamöz displazi	**Akciğer nöroendokrin neoplazmlar** • Prekürsör lezyon -Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Skuamöz hücreli karsinomlar • Skuamöz hücreli karsinom, NOS -Skuamöz hücreli karsinoma, keratinize -Skuamöz hücreli karsinoma, nonkeratinize -Bazaloid skuamöz karsinoma -Lenfoepitelyal karsinom	**Tükrük bezi tipi tümörler** *Adenoid kistik karsinom *Epitelyal miyoepitelyal karsinom *Miyoepitelyal karsinom *Miyoepidermoid karsinom *Hyalinize şeffaf hcli karsinom
Büyük hücreli karsinomlar	
Adenoskuamöz karsinomlar	

Akciğer kanseri, çoğunlukla epitelyal tümörlerden kaynaklanmaktadır. Akciğer kanserinin yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tür kanserlerin yaklaşık %15'i KHAK'a ve %80-85'i KHDAK'a tekabül etmektedir (85).

Adenokarsinom, akciğer kanserinin en yaygın türüdür ve olguların yaklaşık yarısını oluşturur. Özellikle hiç sigara içmemiş bireylerde sıkça görülen bir alt tiptir (84).

KHDAK'ların yaklaşık %20-30'unu oluşturan skuamöz hücreli kanser, genellikle sigara içimiyle ilişkilidir. Bu kanser türü, santral yerleşimli ve kavite oluşturabilen, aynı zamanda hiperkalsemiye en sık neden olan akciğer kanseri türüdür (6).

Adenoskuamöz karsinom, malign glandüler ve skuamöz yapıların %10'dan fazlasını içeren bir tümör grubu olarak tanımlanır. Akciğer kanserlerinin %0,4 ile 4'ünü oluşturan bu alt tür oldukça nadirdir. Adenoskuamöz karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile karşılaştırıldığında daha sık uzak metastaz varlığına ve daha kötü bir prognoza sahiptir (86).

Büyük hücreli karsinom, histolojik olarak skuamöz hücre, glandüler ve küçük hücre farklılaşması göstermez, bu nedenle tanısı bu özelliklerin dışlanmasıyla konulur. Genellikle sigara içimi ile sıkı ilişkilidir ve hızlı büyüme gösterir, erken metastaz yapabilen ve kötü bir prognoza sahip bir kanser türüdür (85).

Nöroendokrin tümörler, nadir görülen ve vücudun çeşitli bölgelerinde, özellikle akciğer ve gastrointestinal sistemde bulunan heterojen bir tümör grubunu oluşturur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar ve gelişen görüntüleme teknikleri sayesinde son yıllarda insidanslarında bir artış gözlenmektedir (87).

2.3.3. Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi

Akciğer kanserlerinde evreleme, tedavi yönteminin belirlenmesi ve hastanın sağkalımının öngörülebilmesi için gereklidir. Akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özellikleri (T), lenf nodu durumu (N) ve metastaz durumu (M) değerlendirilir. Bu değerlendirmeler, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanan 8. TNM evreleme sistemi ile gerçekleştirilir (85).

T Faktörü: Tümörün uzun aksta ölçülen boyutunu, primer tümörün invazyon genişliğini ve satellit nodül varlığını içerir (85). 8. TNM evrelemesine göre T faktörü Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: TNM Evrelemesine Göre T faktörü

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam veya bronşiyal yıkama sıvısında saptandığı, ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilemediği durumlar.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm olan, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan bir tümör
T1(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör: *Karinayı invaze etmeksizin, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni).
T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller bulunan tümör, en geniş çapı >5- ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine doğrudan invazyon gösteriyor: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil) *Frenik sinir *Pariyetal perikard
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya şu yapılardan birine invazyon gösteriyorsa; Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina. Primer tümörle aynı akciğerde ancak farklı lobda nodül/nodüller bulunan tümör.

N Faktörü: KHDAK olan ve sistemik metastazı olmayan hastalarda mediastinal evreleme, hastalığın yaygınlığı hakkında doğru bilgi vermesi, tedavi seçimine rehberlik etmesi ve hastanın prognozunu belirlemesi nedeniyle çok önemlidir (85). 8. TNM sınıflamasına göre N faktörü Tablo 7'te verilmiştir.

Tablo 7:TNM Evrelemesine Göre N Faktörü

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarına metastaz

M Faktörü: M Sınıflaması; intratorasik ve ekstratorasik metastatik hastalık varlığını tanımlamaktadır. TNM sınıflamasında M faktörü Tablo 8'te verilmiştir (85).

Tablo 8: TNM Evrelemesine Göre M Faktörü

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 9: TNM ye Göre Akciğer Kanseri Evreleri

	N0	**N1**	**N2**	**N3**	**M1A HER N**	**M1B HER N**	**M1C HER N**
1A	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
1B	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
1C	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
2A	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
2B	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B
4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.03.2021 tarih ve 2021-101 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif bir olgu kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Araştırmamızda Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'ne başvuran 40 yaş üzeri, stabil hastalarda daha önce bakılan solunum fonksiyon testinde (SFT) FEV1/FVC oranı<%70 olan GOLD 2021 kılavuzuna göre, KOAH tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza toplam 1.343 hasta dahil edildi. Rutin poliklinik kontrollerindeki veya yatış süreçlerindeki hastalarda alfa-1 antitripsin değerleri, alfa-1 antitripsin mutasyonu, demografik özellikleri, sigara içme öyküleri, ek hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları ve toraks radyolojik bulguları incelendi.

Alfa-1 antitripsin genetik analizi;

AAT Genotipleme Testi'ni, serpin peptidaz inhibitörü sınıf A üye 1 (SERPINA1) genindeki hedef dizilerin büyük miktarlarını elde etmek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) amplifikasyonunu kullanarak Luminex xMAP teknolojisi destekli bir şekilde uyguladık. AAT Genotipleme Testi, etiketli PCR ürünlerine spesifik olarak hibridize olan ve renk kodlu mikroküre lere bağlı alele özgü problara dayanır. Sonraki floresan etiketleme adımı, hibridizasyon sinyalinin tespit edilmesini ve miktarının belirlenmesini sağlar. AAT Genotipleme Testi, tek bir kuyuda eş zamanlı bir çoklu reaksiyon oluşturarak ayrı yöntemleri paralel olarak çalıştırma ihtiyacını ortadan kaldırır.

Genomik DNA hastaların kuru kan örneklerinden ekstrakte edildi. Ekstrakte edilen DNA çoğaltılarak multipleks PCR ile biyotinlendi. PCR ürünleri denatüre edildi ve renk kodlu boncuklara bağlanmış oligonükleotid problara hibridize edildi. Hibridize edilmiş DNA ile floresan konjugat etiketlenip elde edilen sinyal Luminex®

200 sistemi ile tespit edildi. Ham veri elde etmek için AAT Genotipleme Testi analiz yazılımı ile işlenip sonucunda alellik varyant genotipleri ve ilişkili aleller hakkında veriler toplandı.

Hastaların kuru kan örnekleri olarak toplanan örneklerden elde edilen AAT alellik varyant genotipleri ve ilişkili alel sonuçlar, klinik bulgular ve diğer laboratuvar testleriyle birlikte kullanıldığında AAT eksikliği olan bireylerin teşhisi sağlandı.

Alfa-1 antitripsin serum düzeyi; serum AAT düzeylerini çalışmak için bir adet jelli biyokimya tüpüne 3 cc olacak şekilde kan örneği alındı. Jelli biyokimya tüpü serum AAT düzey analizinin yapıldığı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH biyokimya laboratuvarına gönderildi. Gönderilen örnekler 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlardan Sysmex XT4000i cihazında nefelometri ile serum AAT düzeyleri ölçüldü.

Toplam hasta sayımız alfa-1 mutasyonu olan KOAH tanılı olgu grubu ve alfa-1 antitripsin mutasyonu olmayan KOAH tanılı kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Olgu grubumuz 47 hastadan, kontrol grubumuz ise 1.296 hastadan oluşturuldu.

Dışlama kriterleri;

1. Hastanın çalışmaya katılmak istememesi
2. Hastanın çalışmaya katılmak için onam verme yeterliliği olmaması

Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan hastaların mutasyon alelleri tespit edildi ve prospektif olarak 6 aylık, 12 aylık ve 24 aylık sistem takiplerinde hasta e-nabız ve HBYS sisteminde mevcut olan akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografileri ile malignite gelişip gelişmediği ya da hastaya ICD kodu olarak (C34) akciğer kanseri tanısı eklenip eklenmediği takip edildi. Mutasyon alellerinin bulguları ve tetkikleri aleller arasında kıyaslandı. Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan hastalarda mutasyonu olmayanlara göre akciğer kanseri gelişme riski kıyaslandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

Bütün istatistiksel analizlerde istatistiksel önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'ne başvuran dışlama ve dahil edilme kriterlerine uygun 1.343 KOAH tanılı hasta dahil edildi. Ana amacımız alfa-1 antitripsin mutasyonlu hastaları malignite açısından takip etmek olduğu için hastalar alfa-1 antitripsin genetik analizine göre iki ana gruba ayrıldı. Alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanmayan 1.296 KOAH tanılı hasta kontrol grubu, alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanan 47 hasta ise vaka grubu olarak belirlendi. KOAH tanılı hastalar içerisinde alfa-1 antitripsin mutasyon saptanma oranı ise %3.5 olarak bulundu.

Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu olan hasta grubumuzda genetik analiz dağılımı ise; 15 hastada Pi*M/Z mutasyonu (%31.9), 10 hastada Pi*M/P Lowel mutasyonu (%21.3), 10 hastada Pi*M/I mutasyonu (%21.3), 4 hastada Pi*M/M Malton mutasyonu (%8.5), 3 hastada Pi*Z/Z mutasyonu (%6.4), 2 hastada Pi*M/S mutasyonu (%4.3) ve birer hasta %2.1 oranında Pi*Kayseri/Kayseri, Pi*M/M Heerlen ve null mutasyon olan Pi*Q0amersfoort/Q0amersfoort olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Olgu grubunda AAT mutasyon oranı ve AAT mutasyon dağılımı

		Ort.±ss/n-%	
AAT Genetik Mutasyon	(-)	1296	96.5%
	(+)	47	3.5%
Genetik Sonuç	Z/Z	3	6.4%
	M/Z	15	31.9%
	M/P Lowel	10	21.3%
	M/M Malton	4	8.5%
	M/S	2	4.3%
	M/I	10	21.3%
	Kayseri/Kayseri	1	2.1%
	M/M Heerlen	1	2.1%
	Q0amersfoort/Q0amersfoort	1	2.1%

Çalışmaya dahil edilen 1.343 hastanın yaş ortalaması 65.0 (65.2±10.4), cinsiyet dağılımında ise kadınlar %14.4, erkekler %85.6 saptandı. Vaka grubumuzda yaş ortalaması 62 (61.0±12.8), cinsiyet dağılımı vaka grubunda ise kadınlar %14.9, erkekler %85.1 saptandı. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiş olsa da vaka grubunda hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 11).

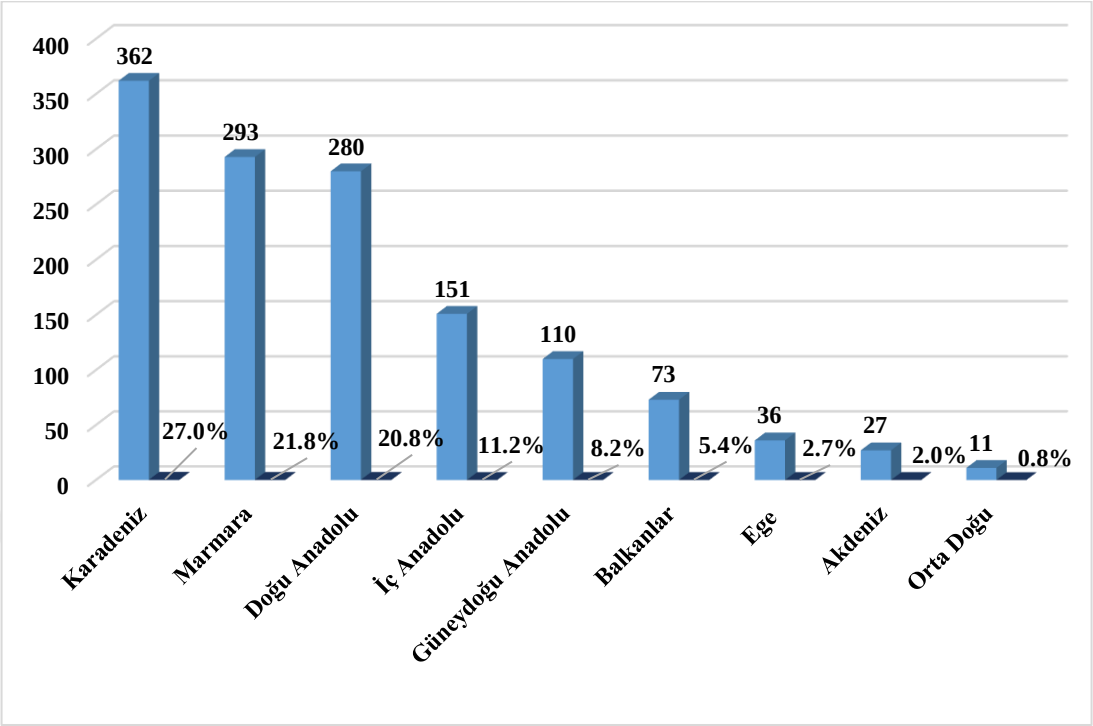
Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Olgu Grubu		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		40.0 - 91.0	65.0	65.2 ± 10.4	
Cinsiyet	Kadın			193	14.4%
	Erkek			1150	85.6%

		Kontrol Grubu		**Vaka Grubu**		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		65.3 ± 10.3	65.5	61.0 ± 12.8	62.0	**0,030**	m
Cinsiyet	Kadın	186	14.4%	7	14.9%	0,917	X^2
	Erkek	1110	85.6%	40	85.1%		

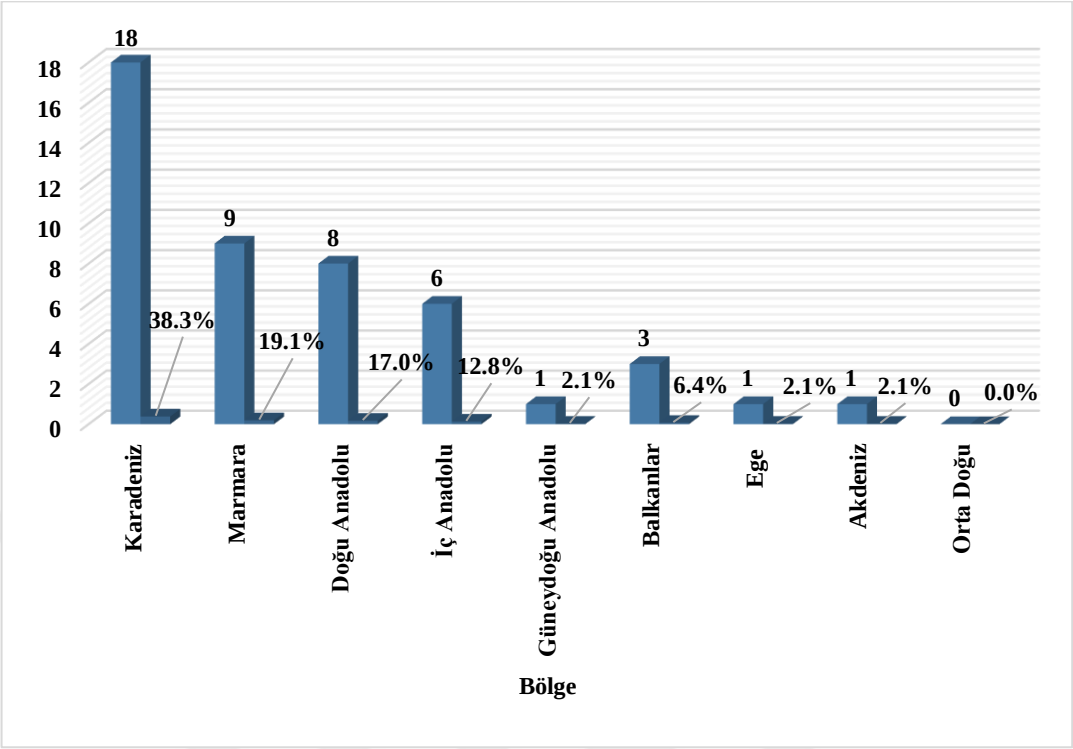
Çalışmaya dahil edilen 1.343 KOAH tanılı hastanın etnik köken dağılımına baktığımızda; hasta popülasyonumuzun çoğunlukla Karadeniz bölgesinden (%27, n=362) köken aldığını ve bunu sırasıyla Marmara Bölgesi (%21.8 n=293), Doğu Anadolu Bölgesi (%20.8 n=280), İç Anadolu Bölgesi (%11.2 n=151), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%8.2 n=110), Ege Bölgesi (%2.7 n=27) ve Akdeniz Bölgesi'nin (%2 n=27) takip ettiğini görmekteyiz. Ülkemizin bölgeleri dışında etnik kökeni Balkanlar bölgesinden olan 73 (%5.4) hastamız ve Orta Doğu bölgesinden olan 11 (%0.8) hastamız bulunmaktadır (Şekil 3).

Şekil 3: Çalışmaya alınan hastaların etnik kökenlerinin bölgelere göre dağılımı



Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu olan 47 hastamızın etnik köken dağılımına baktığımızda ise toplam hasta popülasyonumuzun etnik kökeni ile uyumlu veriler elde ettik. Vaka grubumuzun etnik köken dağılımı kontrol grubumuzda da olduğu gibi çoğunlukla Karadeniz Bölgesinden (%38.3, n=18) köken aldığını ve bunu sırasıyla Marmara Bölgesi (%19.1 n=9), Doğu Anadolu Bölgesi (%17 n=8), İç Anadolu Bölgesi (%12.8 n=6), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%2.1 n=1), Ege Bölgesi (%2.1 n=1) ve Akdeniz Bölgesi'nin (%2.1 n=1) takip ettiğini görmekteyiz. Ülkemizin bölgeleri dışında etnik kökeni Balkanlar bölgesinden olan 3 (%6.4) hastamız bulunmaktadır ve Orta Doğu bölgesinden ise hastamız bulunmamaktadır (Şekil 4).

Şekil 4 : Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu olan olguların etnik köken dağılımı



Olguların 707'sinde (%52.6) ek hastalık bulunmaktaydı. Beş yüz doksan ikisinde (%44.1) kardiyak hastalıklar, 174'ünde (%13) diyabetes mellitus, 100'ünde (%7.4) hiperkolesterolemi, 45'inde (%3.4) benign prostat hiperplazisi (BPH), 21'inde (%1.6) hipotiroidi, 23'ünde (%1.7) gastrit, 70'inde (%5.2) ise diğer hastalıklar mevcuttu. Vaka ve kontrol grubumuz ek hastalıklar açısından karşılaştırıldı. Kontrol grubunda 684 (%52.8) hastada ek hastalık saptanırken vaka grubunda 23 (%48.9) hastada ek hastalık saptandı. Ek hastalık dağılımını değerlendirdiğimizde ise kontrol grubunda 571 (%44.1) hastada kardiyak hastalıklar, 211 (%16.3) hastada diyabetes mellitus, 96 (%7.4) hastada hiperkolesterolemi, 22 (%1.7) hastada gastrit, 44 (%3.4) hastada benign prostat hiperplazisi (BPH), 19 (%1.5) hastada hipotirodi ve 69 (%6.9) hastada diğer ek hastalıklar saptandı. Vaka grubunda ise 21 (%44.7) hastada kardiyak hastalıklar, 5 (%10.6) hastada diyabetes mellitus, 6 (%12.8) hastada hiperkolesterolemi, 2 (%4.3) hastada hipotiroidi ve birer (%2.1) hasta gastrit, benign prostat hiperplazisi ve diğer hastalıklara sahipti. Vaka ve kontrol grupları arasında ek hastalıklar ve ek hastalıkların dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12 ve Tablo 13).

Tablo 12: Toplam olguda ek hastalık dağılımı

Toplam Olgu		Ort.±ss/n-%	
Ek Hastalık	(-)	636	47.4%
	(+)	707	52.6%
Kardiyak Hastalıklar		592	44.1%
Diyabetes Mellitus		174	13.0%
Hiperkolesterolemi		100	7.4%
BPH		45	3.4%
Gastrit		23	1.7%
Hipotiroidi		21	1.6%
Diğer		70	5.2%

Tablo 13: Vaka grubu ve Kontrol grubu ek hastalık dağılımı

		Kontrol Grubu		**Vaka Grubu**	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%	
Ek Hastalık	(-)	612	47.2%	24	51.1%
	(+)	684	52.8%	23	48.9%
Kardiyak Hastalıklar		571	44.1%	21	44.7%
Diyabetes Mellitus		211	16.3%	5	10.6%
Hiperkolesterolemi		96	7.4%	6	12.8%
BPH		44	3.4%	1	2.1%
Gastrit		22	1.7%	1	2.1%
Hipotiroidi		19	1.5%	2	4.3%
Diğer		69	6.9%	1	2.1%

Olguların 1.317'sinde (%98.1) ilaç kullanımı mevcuttu, bu ilaç kullanımları içerisinde olguların 1.316'sı (%98) KOAH ilacı kullanmaktaydı. KOAH ilaçları gruplandırılarak değerlendirildiğinde; 635'i (%47.3) LAMA+LABA+IKS kombinasyon tedavisi, 539'u (%40.1) sadece kısa etkili bronkodilatör, 228'i (%17) LAMA+LABA kombinasyonu, 141'i (%10.5) sadece LAMA, 123'ü (%9.2) LABA+IKS kombinasyonu, 95'i (%7.1) LAMA+LABA+IKS üçlü kombinasyonuna ek teofilin kullanıyordu (Tablo 14).

Ayrıca olgularımızın 48'i (%3.5) ekspektoran ilaç kullanıyordu; erdostein kullanan 22 (%1.6) asetilsistein kullanan 26 (%1.9) hasta tespit edildi (Tablo 14).

Hastaların 553'ünün (%41.2) kardiyak ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 498'i (%37.1) anti-hipertansif (beta-bloker dışı), 175'i (%13) beta-bloker, 130'u (%9.7) yeni nesil oral anti-koagülanlar, 115'i (%8.6) statinler, 11' (%0.8) varfarin, 3'ü (%0.2) düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanmaktaydı. Toplam hastanın 175'inde (%13) anti-diyabetik ilaç kullanımı mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 14: Toplam hasta grubunun ilaç kullanım dağılımı

		n	%
İlaç Kullanımı	(-)	26	1.9%
	(+)	1317	98.1%
KOAH İçin İlaç Kullanımı	(-)	27	2.0%
	(+)	1316	98.0%
LAMA-LABA-IKS		635	47.3%
Sadece Kısa Etkili BD		539	40.1%
LAMA-LABA		228	17.0%
Sadece LAMA		141	10.5%
LABA-IKS		123	9.2%
LAMA-LABA-IKS-Teofilin		95	7.1%
Ekspektoran İlaç Kullanımı	(-)	1295	96.4%
	Erdostein	22	1.6%
	Asetilsistein	26	1.9%
Kardiak İlaç Kullanımı	(-)	790	58.8%
	(+)	553	41.2%
Anti-hipertansif(beta-bloker dışı)		498	37.1%
Beta-Bloker		175	13.0%
Yeni Nesil Oral Anti-Koagülanlar		130	9.7%
Statinler		115	8.6%
Varfarin		11	0.8%
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler		3	0.2%

Tablo 15: Toplam hasta grubunun ilaç kullanım dağılımı (Devamı)

Anti Diyabetik	175	13.0%
İnsülin	25	1.9%
OAD	170	12.7%
Diğer İlaç Kullanımı		
Diğer	373	27.8%
Proton Pompa İnhibitörü	28	2.1%

Ekspektoran ilaç kullanımı kontrol grubunda 38 (%2.9) kişide; bunların 21'i (%1.6) erdostein, 17'si (%1.3) asetilsistein kullanıyordu. Vaka grubunda ise 10 kişi (%21.2) ekspektoran ilaç kullanıyordu bunların 1'i(%2.1) erdostein, 9'u (%19.1) asetilsistein kullanıyordu. Vaka grubunda ekspektoran ilaç kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 5).

Kontrol grubunda 1.269 (%97.9) olguda KOAH ilaç kullanımı mevcuttu. Kontrol grubumuzda KOAH ilaçları gruplandırılarak değerlendirildiğinde; 606'sı (%46.8) LAMA+LABA+IKS kombinasyon tedavisi, 525'i (%40.5) sadece kısa etkili bronkodilatör, 222'si (%17.1) LAMA+LABA kombinasyonu, 138'i (%10.6) sadece LAMA, 122'si (%9.4) LABA+IKS kombinasyonu, 90'ı (%6.9) LAMA+LABA+IKS üçlü kombinasyonuna ek teofilin kullandığı saptandı (Tablo 16).

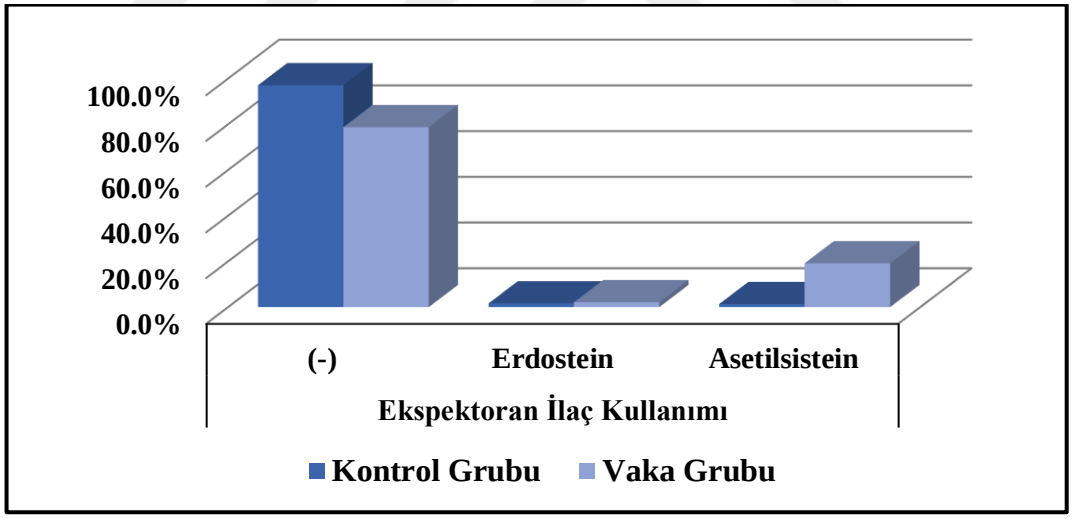
Vaka grubunda ise 47 hastanın tamamı (%100) KOAH ilacı kullanmaktaydı. Vaka grubumuzda KOAH ilaçları gruplandırılarak değerlendirildiğinde; 29'u (%61.7) LAMA+LABA+IKS kombinasyon tedavisi, 14'ü (%29.8) sadece kısa etkili bronkodilatör, 6'sı (%12.8) LAMA+LABA kombinasyonu, 3'ü (%6.4) sadece LAMA, 1'i (%2.1) LABA+IKS kombinasyonu, 5'i (%10.6) LAMA+LABA+IKS üçlü kombinasyonuna ek teofilin kullandığı saptandı (Tablo 16).

Vaka ve kontrol grubu arasında ilaç kullanım oranı ve KOAH için ilaç kullanımı anlamlı farklılık göstermemiş ($p>0.05$) olsa da vaka grubunda LAMA+LABA+IKS kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Kontrol ve Vaka Grubunun KOAH için ve Ekspektoran ilaç kullanım kıyaslaması

		Kontrol grubu		Vaka Grubu			
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		p	
KOAH İçin İlaç Kullanımı	(-)	27	2.1%	0	0.0%	1,000	x^2
	(+)	1269	97.9%	47	100.0%		
Sadece Kısa Etkili BD		525	40.5%	14	29.8%	0,141	x^2
Sadece LAMA		138	10.6%	3	6.4%	0,349	x^2
LAMA-LABA		222	17.1%	6	12.8%	0,434	x^2
LAMA-LABA-IKS		606	46.8%	29	61.7%	**0,044**	x^2
LABA-IKS		122	9.4%	1	2.1%	0,089	x^2
LAMA-LABA-IKS-Teofilin		90	6.9%	5	10.6%	0,332	x^2
Ekspektoran İlaç Kullanımı	(-)	1258	97.1%	37	78.7%	**0,000**	x^2
	Erdostein	21	1.6%	1	2.1%		
	Asetilsistein	17	1.3%	9	19.1%		

Şekil 5: Ekspektoran ilaç kullanım karşılaştırması



Kontrol grubunda, 1.270 (%98) hastada ilaç öyküsü mevcut iken vaka grubunun tamamında ilaç öyküsü mevcuttu. Anti-diyabetik ilaç kullanımı kıyasladığında; kontrol grubunun kullanımı vaka grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kardiyak ve diğer ilaç kullanım öyküleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Kontrol ve Vaka grubu ilaç kullanım karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p	
		n	%	n	%		
İlaç Kullanımı	(-)	26	2.0%	0	0.0%	1.000	X^2
	(+)	1270	98.0%	47	100.0%		
Anti-Diyabetik	(-)	1122	86.6%	46	97.9%	**0.015**	X^2
	(+)	174	13.4%	1	2.1%		
Kardiyak İlaç Kullanımı	(-)	763	58.9%	27	57.4%	0.845	X^2
	(+)	533	41.1%	20	42.6%		
Diğer İlaç Kullanımı							
Diğer		361	27.9%	12	25.5%	0.854	X^2
Proton Pompa İnhibitörü		27	2.1%	1	2.1%	0.600	X^2

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

Olguların 451'i (%33.6) aktif sigara kullanıcısıydı, 805'i (%59.9) sigara kullanımını bırakmış, 87'sinin (%6.5) sigara kullanım öyküsü yoktu (Tablo 18). Vaka grubunda 13 (%27.7) hasta aktif sigara kullanıcısıydı, 30'u (%63.8) sigara kullanımını bırakmış, 4'ünün (%8.5) sigara kullanım öyküsü yoktu. Kontrol grubumuzda da benzer oranlarda olmak üzere 438'i (%33.8) aktif sigara kullanıcısı, 775'i (%59.8) sigara kullanımını bırakmış, 83'ünün (%6.4) sigara kullanım öyküsü yoktu. Kontrol ve vaka grupları arasında kullanılan sigara miktarı (paket/yıl hesabı) 50 paket/yıl olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Sigara kullanım öyküsü olmayan hastaların 8'inde pasif maruziyet/biyomass maruziyeti saptanmış olsa da total hasta grubunda 35 (%2.6) hastada pasif maruziyet/biyomass maruziyeti saptandı. Bu hastaların 3'ü (%6.4) vaka grubunda, 32'si (%2.5) kontrol grubunda saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 18: Toplam olguda Sigara ve Pasif Maruziyet/ Biyomass maruziyeti

Toplam olgu		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Sigara Kullanımı	İçmiyor			87	6.5%
	İçiyor			451	33.6%
	Bırakmış			805	59.9%
Sigara (Paket*Yıl)		1.0 - 200.0	50.0	53.2 ± 30.7	
Pasif/Biyomass Maruziyeti	(-)			1308	97.4%
	(+)			35	2.6%

Tablo 19: Kontrol ve Vaka gruplarında Sigara ve Pasif maruziyet/ Biyomass maruziyeti karşılaştırılması

		Kontrol Grubu			**Vaka Grubu**			**p**	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Sigara Kullanımı	İçmiyor	83	6.4%		4	8.5%			
	İçiyor	438	33.8%		13	27.7%		0.624	X^2
	Bırakmış	775	59.8%		30	63.8%			
Sigara Kullanımı (Paket*Yıl)		53.1 ± 30.7		50.0	56.5 ± 30.6		50.0	0.413	m
Pasif/Biyomass Maruziyeti	(-)	1264	97.5%		44	93.6%		0.120	X^2
	(+)	32	2.5%		3	6.4%			

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının son bir yılda hospitalizasyon gerektiren ve gerektirmeyen alevlenme durum ve sayıları karşılaştırıldı. Vaka grubunda son bir yılda yatış oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($p<0.05$) olsa da son bir yılda hospitalizasyon gerektirmeyen alevlenme

oranında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). Solunum cihazı kullanımı açısından kontrol ve vaka grubunu uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) kullanımları karşılaştırıldı, anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 20 ve 21).

Tablo 20: Toplam olguda solunum cihazı kullanımı ve alevlenme durumları

Toplam olgu		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
NIMV	(-)			1030	76.7%
	(+)			313	23.3%
USOT	(-)			616	45.9%
	(+)			727	54.1%
Geçen Yıl Yatış	(-)			860	64.0%
	(+)			483	36.0%
Geçen Yıl Yatış Sayısı		1.00 - 3.00	1.00	1.33 ±	0.73
Geçen Yıl Yatışsız Atak	(-)			708	52.7%
	(+)			635	47.3%
Geçen Yıl Yatışsız Atak Sayısı		0.00 - 12.00	0.00	1.09 ±	1.69

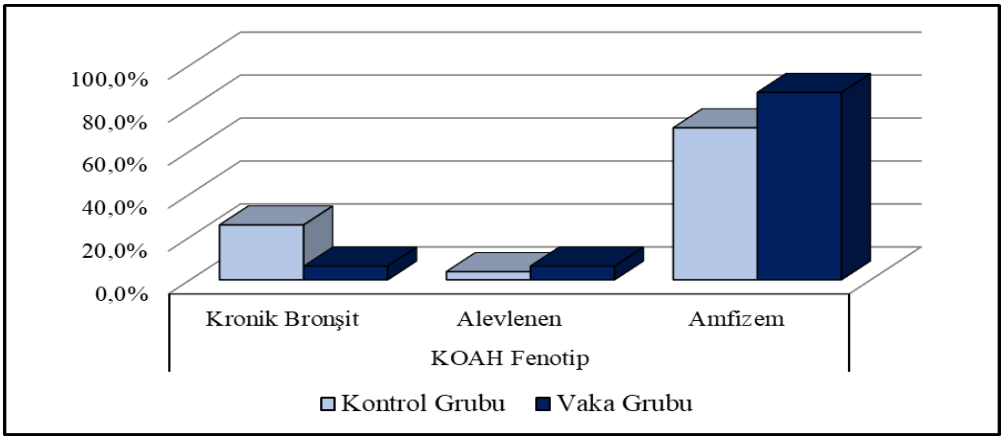
Tablo 21: Kontrol ve Vaka gruplarının solunum cihazı kullanımı ve alevlenme durumlarının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu			**Vaka Grubu**			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
NIMV	(-)	998	77.0%		32	68.1%		0.155	X^2
	(+)	298	23.0%		15	31.9%			
USOT	(-)	596	46.0%		20	42.6%		0.643	X^2
	(+)	700	54.0%		27	57.4%			
Geçen Yıl Yatış	(-)	837	64.6%		23	48.9%		**0.028**	X^2
	(+)	459	35.4%		24	51.1%			
Geçen Yıl Yatış Sayısı		1.32 ±	0.73	1.00	1.50 ±	0.78	1.00	0.083	m
Geçen Yıl Yatışsız Atak	(-)	687	53.0%		21	44.7%		0.261	X^2
	(+)	609	47.0%		26	55.3%			
Geçen Yıl Yatışsız Atak Sayısı		1.09 ±	1.71	0.00	0.98 ±	1.32	1.00	0.660	m

Olgularımızı GOLD 2021 evrelemesine göre sınıfladığımızda; Evre I (FEV1:≥%80) 84 (%6.3) hasta, Evre II (%50≥FEV1-<%80) 238 (%17.7) hasta, Evre III (%30≥FEV1-<%50) 272 (%20.3) hasta, Evre IV (%30<FEV1) 306 (%22.8) hasta şeklinde dağılım tespit edildi. COPD birleşik değerlendirmesine baktığımızda ise 66 (%4.9) hasta evre A, 164 (%12.2) hasta evre B, 273 (%20.3) hasta evre C ve 397 (%29.6) hasta evre D olarak değerlendirildi. Vaka ve kontrol grubu arasında GOLD evre ve COPD birleşik değerlendirmesinde anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Dört yüz kırk üç hastanın SFT'si değerlendirilmeye uygun olmadığı için sınıflamaya alınmamıştır (Tablo 22). Mutasyon türlerine göre GOLD 2021 sınıflaması ve COPD birleşik değerlendirmesi Şekil 7'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir ve istatistiksel olarak p değeri hesaplanabilecek bir analize uygun olmadığı için sadece dağılıma ait oranlamalar yapılmıştır.

Olgularımız fenotipik olarak kronik bronşit, sık alevlenen KOAH ve amfizemli KOAH olarak üç gruba ayrıldı. Vaka grubunda kronik bronşit fenotipli KOAH oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Vaka ve kontrol grubu arasında sık alevlenen KOAH fenotipi oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Vaka grubunda ise amfizemli KOAH fenotip oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 6).

Şekil 6: Kontrol ve vaka grubu arasında KOAH fenotiplerinin karşılaştırılması



Tablo 22: GOLD Evrelemesi, COPD Birleşik Değerlendirme ve KOAH Fenotiplerinin toplam olgu grubu vaka grubu ve kontrol grubu dağılımları

		Kontrol grubu		**Vaka Grubu**			**Toplam Olgu Grubu**	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		p	Ort.±ss/n-%	
GOLD Evreleri	Evre I (FEV1:≥%80)	80	9.3%	4	9.8%		84	6.3%
	Evre II (%50≥FEV1-<%80)	225	26.2%	13	31.7%		238	17.7%
	Evre III (%30≥FEV1-<%50)	262	30.5%	10	24.4%	0,815 X^2	272	20.3%
	Evre IV (%30<FEV1)	292	34.0%	14	34.1%		306	22.8%
	Bilgi yok	437		6			443	33.0%
COPD Birleşik Değerlendirme	Evre A	61	7.1%	5	12.2%		66	4.9%
	Evre B	158	18.4%	6	14.6%	0,636 X^2	164	12.2%
	Evre C	261	30.4%	12	29.3%		273	20.3%
	Evre D	379	44.1%	18	43.9%		397	29.6%
	Bilgi yok	437		6			443	33.0%
KOAH Fenotipleri	Kronik Bronşit	331	25.5%	3	6.4%	**0,003** X^2	334	24.9%
	Alevlenen	49	3.8%	3	6.4%	0,424 X^2	52	3.9%
	Amfizem	917	70.8%	41	87.2%	**0,014** X^2	958	71.3%

Olgularımız toraks bilgisayarlı tomografilerine göre değerlendirildiğinde 1.166 (%86.8) hastanın görüntülemesi mevcuttu. Bu hastaların 1.007'sinin (%86.4) toraks BT'sinde amfizem bulguları mevcuttu. Amfizem dağılımını değerlendirdiğimizde; 771 (%70.6) hastanın üst-orta-alt loblarda, 229 (%22.7) hastanın sadece üst loblarda, 27 (%2.7) hastanın sadece alt loblarda, 19 (%1.9) hastanın üst ve alt loblarda, 8 (%0.8) hastanın üst ve orta loblarda, 7 (%0.7) hastanın orta ve alt loblarda, 6 (%0.6) hastanın ise sadece orta loblarda amfizematöz alanları mevcuttu.

Vaka ve kontrol gruplarımızı toraks BT'lerini karşılaştırdığımızda; kontrol grubunda 1.120 (%86.4) hastanın görüntülemesi mevcuttu. Bu hastaların 952'sinin (%85) toraks BT'sinde amfizem bulguları mevcuttu. Amfizem dağılımını değerlendirdiğimizde; 219 (%23) hastanın sadece üst loblarda, 189 (%19.9) hastanın üst-orta-alt loblarda, 23 (%2.4) hastanın sadece alt loblarda, 16 (%1.7) hastanın üst ve

alt loblarda, 6 (%0.6) hastanın sadece orta loblarda, 5 hastanın (%0.5) üst ve alt loblarda ve 5 hastanın (%0.5) ise orta ve alt loblarda amfizematöz alanları mevcuttu. Vaka grubunu değerlendirdiğimizde; 46 (%97.9) hastanın toraks BT görüntülemesi vardı ve BT'de amfizem görülme oranı %95.7 (44 hasta) idi. Amfizem dağılımı değerlendirildiğinde; 22 (%50) hastanın üst-orta-alt loblarda, 10 (%22.7) hastanın sadece üst loblarda, 4 (%9.1) hastanın sadece alt loblarda, 3 (%6.8) hastanın üst ve alt loblarda ve 3 (%6.8) hastanın ise üst ve orta loblarda amfizematöz alanları vardı. İki (%4.5) hastanın ise orta ve alt loblarda amfizematöz alanları mevcuttu (Tablo 22).

Vaka grubunda BT de amfizem bulgusu kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında BT'de bronşiektazi, nodül varlığı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 23: Toraks BT verilerinin toplam olgu grubu vaka grubu ve kontrol grubu dağılımları

		Kontrol grubu		**Vaka Grubu**				**Toplam Olgu Grubu**	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		p		Ort.±ss/n-%	
BT Varlığı	(-)	176	13.6%	1	2.1%	***0,023***	X^2	177	13.2%
	(+)	1120	86.4%	46	97.9%			1166	86.8%
BT de Amfizem Varlığı	(-)	168	15.0%	2	4.3%	***0,045***	X^2	159	13.6%
	(+)	952	85.0%	44	95.7%			1007	86.4%
Amfizem lokalizasyonu	Sadece üst lob	219	23.0%	10	22.7%			229	22.7%
	Üst ve Alt lob	16	1.7%	3	6.8%			19	1.9%
	Üst, Orta ve Alt lob	189	19.9%	22	50.0%			711	70.6%
	Üst ve Orta lob	5	0.5%	3	6.8%			8	0.8%
	Alt lob	23	2.4%	4	9.1%			27	2.7%
	Orta ve Alt lob	5	0.5%	2	4.5%			7	0.7%
	Orta lob	6	0.6%	0	0.0%			6	0.6%
	Bilgi yok	333		3				336	
BT de Bronşiektazi Varlığı	(-)	823	73.5%	35	76.1%	0,695	X^2	858	73.6%
	(+)	297	26.5%	11	23.9%			308	26.4%
BT de Nodül Varlığı	(-)	688	61.4%	27	61.4%	0,709	X^2	751	64.4%
	(+)	432	38.6%	19	43.2%			415	35.6%

Mutasyon çeşitlerinde amfizem dağılımını değerlendirecek olursak; Pi*Z/Z, Pi*M/M malton genotiplerinde bölgesel olarak baskın bir dağılım izlenmezken, Pi*M/Z genotipinde %53.8 oranında Pi*M/P Lowel genotipinde %44.4 oranında üst-orta-alt lobların hepsinde amfizematöz alanlar izlendi. Mutasyon çeşitlerinde COPD birleşik evrelemesine baktığımızda ise; Pi*Z/Z (%66.7'si), PiM/Mmalton (%75'i) ve Pi*M/I (%50'si) mutasyonları ağırlıklı evre D grubunda yer almıştır (Şekil 7).

Şekil 7: AAT Mutasyon türlerinin GOLD evreleri, COPD değerlendirme, BT'de amfizem varlığı ve amfizem lokalizasyonlarına göre kıyaslanması

		Z/Z		M/Z		M/P Lowel		M/M Malton		M/S		M/I		Kayseri/ Kayseri		M/M Heerien		Q0amersfoort/ Q0amersfoort		Toplam	
Gold Evre	Evre I (FEV1:≥%80)	0	0,0%	2	15,4%	0	0,0%	1	25,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	8,5%
	Evre II (%50≥FEV1-<%80)	1	33,3%	6	46,2%	3	37,5%	0	0,0%	0	0,0%	2	20,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	13	27,7%
	Evre III (%30≥FEV1-<%50)	0	0,0%	4	30,8%	1	12,5%	1	25,0%	0	0,0%	3	30,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	10	21,3%
	Evre IV (%30<FEV1)	2	66,7%	1	7,7%	4	50,0%	2	50,0%	1	50,0%	4	40,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	14	29,8%
	Bilgi yok	0		2		2		0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	1		6	12,8%
COPD Birleşik Değerlendirme	Evre A	1	33,3%	2	15,4%	0	0,0%	1	25,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	8,5%
	Evre B	0	0,0%	3	23,1%	2	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	13	27,7%
	Evre C	0	0,0%	6	46,2%	2	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	40,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	10	21,3%
	Evre D	2	66,7%	2	15,4%	4	50,0%	3	75,0%	1	50,0%	5	50,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	14	29,8%
	Bilgi yok	0		2		2		0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	1		6	12,8%
BT de Amfizem	(-)	0	0,0%	1	7,1%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,3%
	(+)	3	100,0%	13	92,9%	9	90,0%	4	100,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	44	93,6%
	Bilgi Yok	0		1		0		0		0		0		0		0		0		1	2,1%
Amfizem Lokalizasyonları	Üst lob	1	33,3%	4	30,8%	3	33,3%	1	25,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	10	21,3%
	Üst ve alt loblar	0	0,0%	1	7,7%	1	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	6,4%
	Üst,orta ve alt loblar	1	33,3%	7	53,8%	4	44,4%	1	25,0%	1	50,0%	6	60,0%	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	22	46,8%
	Üst ve orta loblar	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	1	25,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	6,4%
	Alt lob	1	33,3%	1	7,7%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	8,5%
	Orta ve üst loblar	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,3%
	Orta lob	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Bilgi yok	0		2		1		0		0		0		0		0		0		3	6,4%

Olgularımızın tamamında başvuru anında (0.vizit) 183 (%13.6) hastada akciğer kanseri, 52 (%3.8) hastada akciğer dışı malignite mevcuttu. Başvuru anında vaka grubunda 9 (%19.1) hastada, kontrol grubunda 174 (%13.4) hastada akciğer kanseri mevcuttu. Vaka grubunun toplam 2 yıllık takip sürecindeki 4 viziti sonunda 1 hastada daha akciğer kanseri gelişti. Bu oranlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında akciğer kanseri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol ve vaka grubu malignite histopatolojilerini karşılaştırdığımızda; kontrol grubunda 71 (%5.5) hastada

adenokarsinom, 51 (%4) hastada skuamöz hücreli karsinom, 13 (%1) hastada küçük hücreli akciğer karsinomu saptandı. Vaka grubunda ise bu oranlar adenokarsinomda %6.4 (3 hasta), skuamöz hücreli karsinomda %6.4 (3 hasta) olarak saptandı. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda malignite histopatolojileri açısından ve aynı şekilde malignite evreleri açısından kontrol ve vaka gruplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 24).

Çalışmamızda heterozigot genotipli hastaların histopatolojisi adenokarsinom (%6.4) ve skuamöz hücreli karsinom (%6.4) ile ilişkili bulundu. Skuamöz hücreli karsinom gelişen hastalarda Pi*M/Z ve Pi*M/I genotipleri, adenokarsinom gelişen hastalarda Pi*M/S ve Pi*M/I genotipleri saptanmıştır (Şekil 8).

Tablo 24: Toplam olgu grubu, vaka grubu ve kontrol grubunun malignite dağılımı

		Kontrol grubu		**Vaka Grubu**			**Toplam Olgu Grubu**	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		p	Ort.±ss/n-%	
Akciğer Malignite								
Başvuruda (0.Vizit)	(-)	1122	86.6%	38	80.9%	0,261 X^2	1160	86.4%
	(+)	174	13.4%	9	19.1%		183	13.6%
6.Ay (Vizit 1)	(-)			47	100.0%		47	100.0%
	(+)			0	0.0%		0	0.0%
12.Ay (Vizit 2)	(-)			47	100.0%		47	100.0%
	(+)			0	0.0%		0	0.0%
18.Ay (Vizit 3)	(-)			46	97.9%		46	97.9%
	(+)			1	2.1%		1	2.1%
24.Ay (Vizit 4)	(-)			47	100.0%		47	100.0%
	(+)			0	0.0%		0	0.0%
Akciğer Dışı Malignite	(-)	1246	96.1%	45	95.7%	0,703 X^2	1291	96.2%
	(+)	50	3.9%	2	4.3%		52	3.8%
Akciğer Dışı Malignite	Yok	2	4.0%	0	0.0%		2	3.8%
	Kolon	6	12.0%	0	0.0%		6	11.5%
	Renal	2	4.0%	0	0.0%		2	3.8%
	Mesane	6	12.0%	0	0.0%		6	11.5%
	Tiroid	0	0.0%	1	50.0%		1	1.9%
	Larinks	9	18.0%	0	0.0%		9	17.3%
	Meme	5	10.0%	0	0.0%		5	9.6%
	Prostat	8	16.0%	1	50.0%		9	17.3%
	Hematolojik	8	16.0%	0	0.0%		8	15.4%
	Over	1	2.0%	0	0.0%		1	1.9%
	Diğer	3	6.0%	0	0.0%		3	5.8%

Tablo 24 (Devamı)

Malignite Histopatolojisi	(-)	1112	86.2%	38	80.9%	0,299 X^2	1150	85.6%
	Adenokarsinom	71	5.5%	3	6.4%		74	5.5%
	Skuamöz	51	4.0%	3	6.4%		54	4.0%
	Khak	13	1.0%	0	0.0%		13	1.0%
	Nöroendokrin	7	0.5%	0	0.0%		7	0.5%
	Diğer	21	1.6%	1	2.1%		22	1.6%
	Tanısız	15	1.2%	2	4.3%		17	1.3%
	Bilgi yok	6		0			6	0.4%
Vizitlerde Gelişen Malignite Histopatolojisi	Tanısız			1	2.1%		1	0.1%
Malignite Evrelemesi	0	1114	86.9%	39	83.0%	0,437 X^2	1153	85.9%
	1A	11	0.9%	0	0.0%		11	0.8%
	1B	27	2.1%	1	2.1%		28	2.1%
	2A	13	1.0%	0	0.0%		13	1.0%
	2B	6	0.5%	3	6.4%		9	0.7%
	3A	18	1.4%	0	0.0%		18	1.3%
	3B	18	1.4%	0	0.0%		18	1.3%
	3C	13	1.0%	1	2.1%		14	1.0%
	4A	51	4.0%	0	0.0%		51	3.8%
	4B	11	0.9%	3	6.4%		14	1.0%
	Bilgi yok	14	1.0%	0			14	1.0%

Şekil 8: AAT Mutasyon türlerinin akciğer malignite varlığı, malignite histopatolojisi, mortalite karşılaştırması

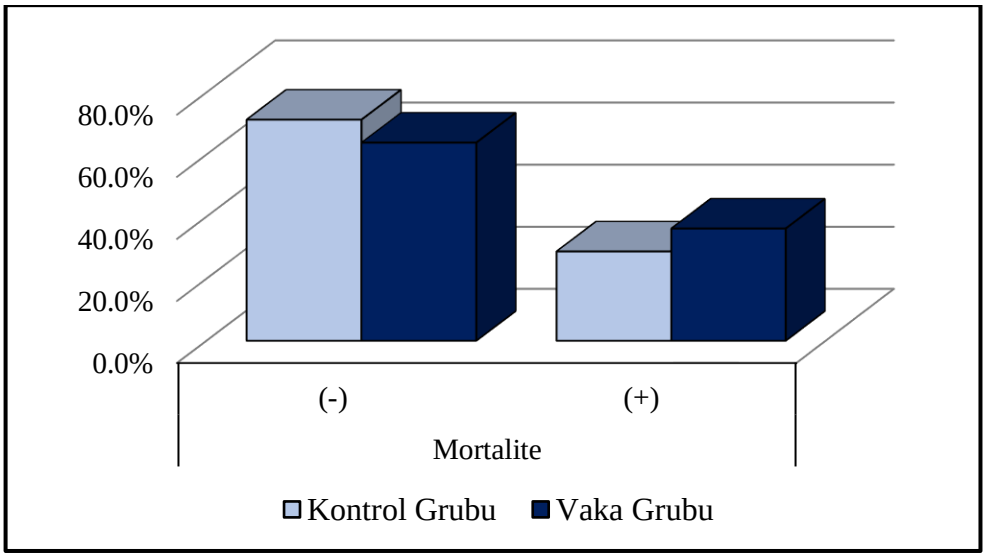
		Z/Z		M/Z		M/P Lowel		M/M Malton		M/S		M/I		Kayseri/ Kayseri		M/M Heerien		Q0amersfoort/ Q0amersfoort		Toplam	
Akciğer Malignite																					
Başvuruda (0.Vizit)	(-)	3	100,0%	13	86,7%	9	90,0%	4	100,0%	0	0,0%	7	70,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	38	80,9%
	(+)	0	0,0%	2	13,3%	1	10,0%	0	0,0%	2	100,0%	3	30,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	9	19,1%
6.Ay (Vizit 1)	(-)	3	100,0%	15	100,0%	10	100,0%	4	100,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	47	100,0%
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
12.Ay (Vizit 2)	(-)	3	100,0%	15	100,0%	10	100,0%	4	100,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	47	100,0%
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
18.Ay (Vizit 3)	(-)	3	100,0%	15	100,0%	10	100,0%	3	75,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	46	97,9%
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,1%
24.Ay (Vizit 4)	(-)	3	100,0%	15	100,0%	10	100,0%	4	100,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	47	100,0%
	(+)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Akciğer Dışı Malignite	(-)	3	100,0%	14	93,3%	9	90,0%	4	100,0%	2	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	45	95,7%
	(+)	0	0,0%	1	6,7%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,3%
Malignite Histopatolojisi	(-)	3	100,0%	13	86,7%	9	90,0%	4	100,0%	0	0,0%	7	70,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	38	80,9%
	Adenokarsinom	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	2	20,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	6,4%
	Skuamöz hücreli karsinom	0	0,0%	2	13,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	6,4%
	Küçük hücreli akciğer kanseri	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Nöroendokrin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Diğer	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	2,1%
	Tanısız	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,3%
Mortalite	(-)	3	100,0%	10	66,7%	6	60,0%	3	75,0%	1	50,0%	5	50,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	30	63,8%
	(+)	0	0,0%	5	33,3%	4	40,0%	1	25,0%	1	50,0%	5	50,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	17	36,2%

Çalışmamızda olgularda mortalite oranı %29 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda oran %28.8, vaka grubunda %36.2 saptandı. Vaka ve kontrol grubu mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 25). Vaka grubunda BKİ ve sPAB'ın mortaliteyle ilişkisine bakıldığında, BKİ düşüklüğü ile mortalite arasındaki ilişkide anlamlılık yüksek bulundu (p<0.05) ancak sPAB yüksekliği ile mortalite arasında ise anlamlı ilişki tespit edilemedi (p>0.05). Ancak sPAB vaka grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düşük saptandı (p<0.05) (Tablo 26).

Tablo 25: Toplam olgu grubu,vaka grubu ve kontrol grubunun mortalite dağılımı

		Kontrol grubu		**Vaka Grubu**				**Toplam Olgu Grubu**	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		p		Ort.±ss/n-%	
Mortalite	(-)	923	71.2%	30	63.8%	0,273	x^2	953	71.0%
	(+)	373	28.8%	17	36.2%			390	29.0%

Şekil 9: Kontrol ve Vaka grubun mortalite kıyaslaması

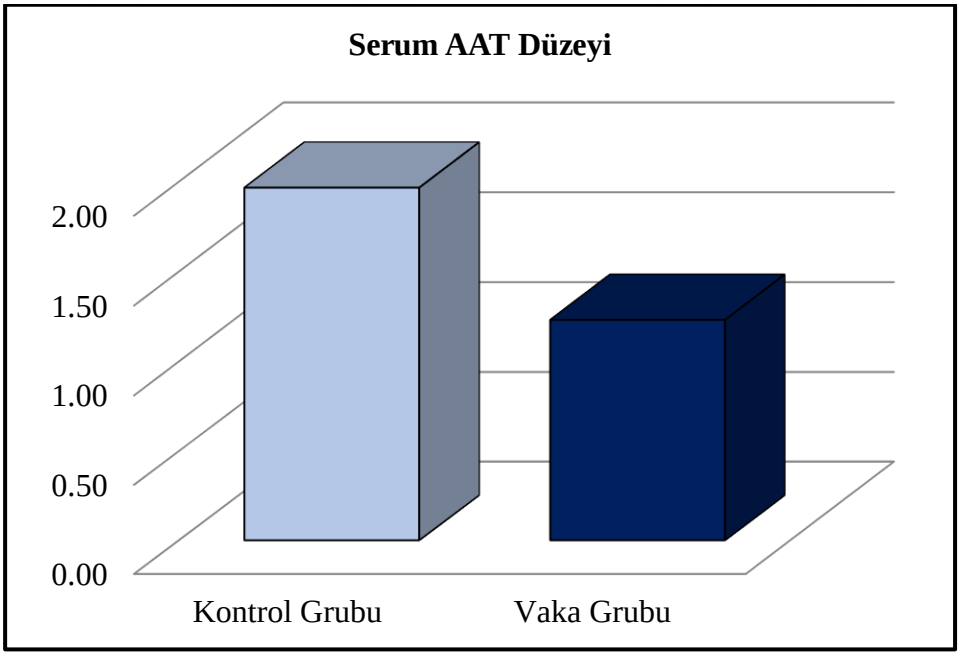


Tablo 26: Vaka grubunda VKİ ve sPAB değerlerinin mortalite ile ilişkisi

Mutasyon Olan Hastalarda	Mortalite (-)				Mortalite (+)				p
	Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	I.Q-3.Q	Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	I.Q-3.Q	
BKI	25,2 ± 4,3	24,0	19,0 - 33,3	22,8 - 30,1	21,1 ± 4,2	21,3	13,5 - 30,5	17,6 - 24,2	***0,019*** [m]
sPAB	30,7 ± 11,1	26,0	20,0 - 60,0	24,0 - 35,0	35,1 ± 11,7	35,0	20,0 - 55,0	25,0 - 45,0	0,355 [m]

Alfa-1 antitripsin serum düzeyi vaka ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Vaka grubunda serum AAT düzeyi 1.30 gr/dL (1.23±0.55), kontrol grubunda serum AAT düzeyi 1.85 gr/dL (1.97±0.56) saptandı. Vaka grubunun serum AAT düzeyinin kontrol grubuna oranla daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 10).

Şekil 10: Kontrol ve vaka grubu arasında serum alfa-1 antitripsin karşılaştırması



Diğer laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde; vaka grubunda serum eozinofil mutlak değerinin, albümin, AST, ALT değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, CRP, proBNP değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). Ancak vaka ve kontrol grubu arasında WBC, nötrofil, total protein, D vitamini, GGT, LDH, alkalen fosfataz, prokalsitonin değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 27: Toplam olgu grubunda biyokimyasal parametreler

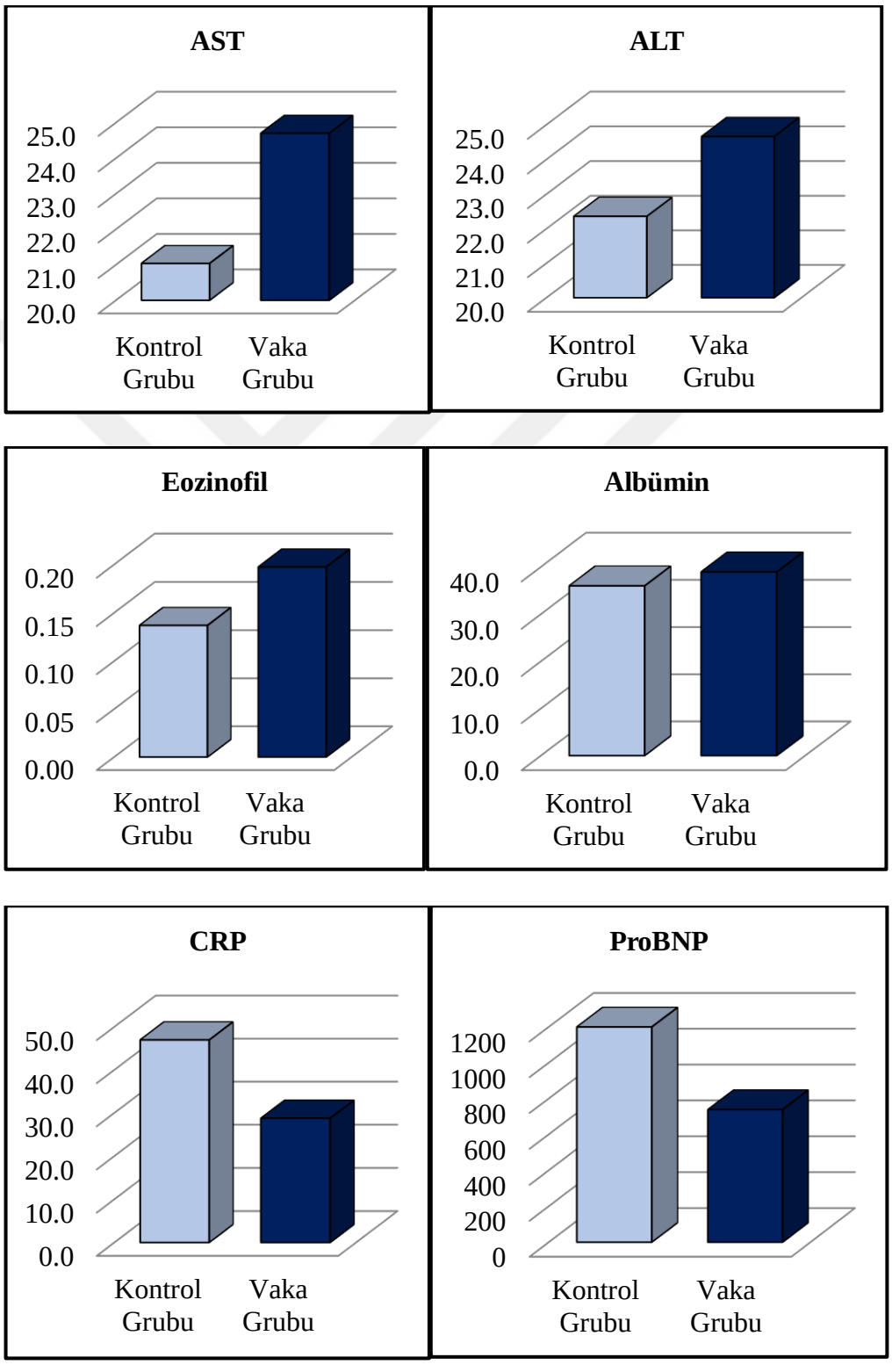
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Serum AAT Düzeyi	0.14 - 5.50	1.83	1.94 ± 0.58
sPAB	18.0 - 100.0	35.0	38.8 ± 13.1
WBC	0.3 - 99.7	9.4	10.6 ± 5.9
Nötrofil	0.0 - 95.5	6.9	8.3 ± 6.7
Eozinofil	0.00 - 5.00	0.08	0.14 ± 0.23
Total Protein	6.1 - 97.0	65.2	64.8 ± 9.0
Albümin	3.5 - 53.6	36.5	36.1 ± 6.0
D Vitamini	3.0 - 66.9	10.1	13.3 ± 10.1
AST	7.0 - 309.0	18.0	21.2 ± 16.3
ALT	1.0 - 530.0	16.0	22.4 ± 28.0
GGT	4.0 - 629.0	24.0	40.2 ± 52.3
LDH	14.0 - 2103.0	225.0	260.9 ± 150.5
Alkalen Fosfataz	0.0 - 601.0	81.0	93.3 ± 53.5
CRP	0.2 - 409.0	18.2	46.3 ± 63.7
Prokalsitonin	0.00 - 28.82	0.06	0.29 ± 1.52
ProBNP	0.0 - 28518.0	380.0	1177.5 ± 2381.6
C-ANCA	2.00 - 2.60	2.00	2.04 ± 0.16
P-ANCA	2.00 - 2.00	2.00	2.00 ± 0.00

Tablo 28: Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve vaka gruplarında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Serum AAT Düzeyi	1.97 ± 0.56	1.85	1.23 ± 0.55	1.30	**0.000** [m]
sPAB	39.2 ± 13.1	35.0	32.6 ± 11.4	27.5	**0.001** [m]
WBC	10.6 ± 6.0	9.4	10.4 ± 4.4	9.5	0.883 [m]
Nötrofil	8.3 ± 6.7	7.0	7.5 ± 4.6	6.1	0.174 [m]
Eozinofil	0.14 ± 0.22	0.08	0.20 ± 0.29	0.13	**0.043** [m]
Total Protein	64.8 ± 8.8	65.0	66.0 ± 11.9	67.1	0.096 [m]
Albümin	36.0 ± 5.9	36.4	38.9 ± 7.8	41.4	**0.001** [m]
D Vitamini	13.3 ± 10.3	10.2	12.6 ± 8.0	9.7	0.811 [m]
AST	21.0 ± 16.4	18.0	24.7 ± 12.6	21.0	**0.000** [m]
ALT	22.4 ± 28.4	16.0	24.7 ± 16.3	18.0	**0.020** [m]
GGT	39.6 ± 51.1	24.0	52.4 ± 73.9	28.0	0.115 [m]
LDH	261.3 ± 151.6	225.0	250.5 ± 123.1	215.0	0.823 [m]
CRP	47.0 ± 64.1	18.9	28.8 ± 50.3	7.1	**0.004** [m]
Alkalen Fosfataz	92.8 ± 53.6	81.0	99.9 ± 53.6	78.0	0.701 [m]
Prokalsitonin	0.29 ± 1.54	0.06	0.17 ± 0.44	0.06	0.239 [m]
ProBNP	1199.6 ± 2421.1	385.5	737.9 ± 1328.5	185.0	**0.012** [m]

[m] Mann-whitney u test

Şekil 11: Biyokimyasal parametrelerin kontrol ve vaka gruplarında karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, çevresel ve genetik faktörler etkisiyle gelişen hava yolu obstrüksiyonu ve hava akım kısıtlılığıyla seyreden heterojen bir hastalıktır. Genetik risk faktörleri içerisinde alfa-1 antitripsin eksikliği KOAH ile en ilişkili ve üzerine çalışmalar yapılmış olan genetik mutasyondur. AATD'nin sadece KOAH üzerindeki etkisinden ziyade sistemik etkilerinin de azımsanmaması gerektiği çalışmalarda gösterilmiştir (41).

AATD, solunum sisteminde KOAH'a neden olabileceği gibi akciğer kanseri etiyolojisinde de yer alabileceği ilk olarak Yang ve arkadaşlarının çalışmalarında bahsedilmiştir. Bu çalışmada alfa-1 antitripsin eksiliğine bağlı artmış nötrofil elastaz aktivitesinin akciğer kanseri gelişimi üzerindeki etkisi epidemiyolojik olarak değerlendirilmiş. SERPİNA1 eksik alelinin ve nötrofil elastaz enzim üretimini kodlayan gen, ELA2 T-G haplotipinin akciğer kanseri gelişmesi üzerinde risk faktörü olabileceği anlamlı bulunmuş. Ayrıca, hem bir SERPİNA1 eksik alel hem de bir G-G haplotipi taşıyan bireylerde artmış bir risk saptanmış (88). Yang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yeni tanı almış 260 akciğer kanserli hastada etiyolojik araştırma amacıyla alfa-1 antitripsin mutasyonu bakılmış. Değerlendirilen 260 hastanın cinsiyet dağılımı erkek %63.1 ve kadın %36.9 olarak saptanmış, yaş ortalaması ise 63.27 (± 12.67) imiş. Alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanan hasta sayısı ise 32 (%12.3) olarak bulunmuş, bu hastaların 19'u erkek, 13'ü kadındı (89).

Alí-Munive ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kolombiya popülasyonunda alfa-1 antitripsin eksikliği olan KOAH hastalarının epidemiyolojik verilerinin elde edilmesi amaçlanmış. Bu çalışmada 1.107 KOAH hastası taranmış ve bu hastaların yaş ortalaması 73.8 (87.6-79.9) imiş. Cinsiyet dağılımı ise %62.1'i erkek, % 37.9'u ise kadın olarak saptanmış. Yüz kırk dört hastada (%13.01) çeşitli mutasyonlar tespit edilmiş, çoğunluğu Pi*M/S mutasyonu (%78,50), bunu Pi*M/Z mutasyonları (%9.72) izlemiş. Bir hastada Pi*Z/Z mutasyonu ve iki hastada null alelleri bulunmuş. Toplamda, 23 hastada serum AAT eksikliğiyle ilişkilendirilen mutasyonlar tespit edilmiş ve serum alfa-1 antitripsin seviyeleri 60 mg/dl'nin altında saptanmış. Bu çalışma ile, Kolombiya'daki KOAH tanılı hastaların %13.01'inde net mutasyonlar belirlenmiş ve bunların %2.07'si AATD ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu

da belirgin bir şekilde AATD teşhis edilmemiş hastaların önemli bir sayısını göstermektedir (46).

Tek merkezli, prospektif olgu-kontrol çalışma vasfındaki bu araştırmamızda kliniğimize başvuran KOAH tanılı hastaların alfa-1 antitripsin mutasyonu ve düzeyini taradık. Alfa-1 antitripsin genetik mutasyonu saptanan hastaları malignite gelişimi açısından takip ettik.

Araştırmamızda 1.343 KOAH tanılı hastada 47 alfa-1antitripsin mutasyonlu hasta (%3.5) tespit ettik. Total hasta grubumuzda yaş ortalaması 65 (65.2±10.4) saptandı. Cinsiyet dağılımı ise %14.4'ü kadın %85.6'sı erkek cinsiyetindeydi. Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan KOAH tanılı 47 hastayı vaka grubu, alfa-1 antitripsin mutasyonu olmayan KOAH tanılı 1.296 hastayı kontrol grubu olarak ayırdık. Vaka grubumuzda yaş ortalaması 62 (61.0±12.8), kontrol grubumuzda ise 65.5 (65.3±10.3) saptandı. Vaka grubunda hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Cinsiyet dağılımı ise kontrol grubunda %14.4'ü kadın, %85.6'sı erkek; vaka grubunda ise %14.9'u kadın, %85.1'i erkek saptandı. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Vaka grubumuz olan 47 alfa-1 antitripsin mutasyonlu hastaları genetik sonuçlarında 15 hastada Pi*M/Z mutasyonu (%31.9), 10 hastada Pi*M/P Lowel mutasyonu (%21.3), 10 hastada Pi*M/I mutasyonu (%21.3), 4 hastada Pi*M/M Malton mutasyonu (%8.5), 3 hastada Pi*Z/Z mutasyonu /%6.4), 2 hastada Pi*M/S mutasyonu (%4.3) ve birer hasta %2.1 oranında Pi*Kayseri/Kayseri, Pi*M/M Heerlen ve null mutasyon olan Pi*Q0amersfoort/Q0amersfoort saptandı.

Tural Önür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde KOAH, bronşiektazi ve astım tanılı hastalar üzerinden AATD taraması yapılmış ve AAT mutasyonu olan hastaların etnik kökenleri de incelenmiştir. Bu çalışmada, 1.088 ağırlıklı olarak KOAH tanılı ve dispne şikayeti olan hasta taranmış. AAT mutasyonu toplamda 51 (%5) hastada tespit edilmiş. En yaygın heterozigot kombinasyonlar Pi*M/Z (n=12, %24) ve Pi*M/M malton (n=11, %22) saptanmış. Bu AAT mutasyonlu hastaların çoğunun (n=25, %52) etnik kökeni Karadeniz bölgesi olarak saptanmış (90). Bizim çalışmamızda da AAT mutasyon genotiplerinden en sık Pi*M/Z saptanması ve AAT

mutasyonlu hastaların etnik kökeninin çoğunlukla Karadeniz bölgesi (%38.3, n=18) olması açısından benzer bulgular elde ettik.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Topic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda sadece yeni tanı almış akciğer kanseri olanlar dahil edilip daha küçük popülasyonlarda alfa-1 antitripsin eksikliği taranmış. Bu çalışmalarda vaka tipi akciğer kanseri tanılı hastalarla sınırlandırılmıştır (88,89,91). Bu durum kanser tanılı hastaların prognostik süreci ve tedavi şekli konusunda yardımcı olmasına karşın henüz kanser tanısı almamış KOAH tanılı vakalarda risk faktörlerinin belirlemesinde yeterince etkin olmadıklarını düşünmekteyiz. Çünkü genetik farklılıkların sağlıklı popülasyonlarda ve kanser gelişmemiş KOAH tanılı olgularda insidansı ve etkinliği günümüzde netleştirilmemiştir. Bu yüzden kanser tanılı olgular içindeki genetik mutasyonların oranları baz alınarak koruyucu hekimlik yapmamız gereken popülasyonlarda benzer oranlamaları da görebileceğimiz anlamına gelmemektedir. Biz sadece kansere odaklanarak planlama yapmak yerine tüm KOAH tanılı hastaların alfa-1 antitripsin mutasyonu ile klinik, demografik dağılımı ve malignite gelişimi ilişkisini incelemeyi planladık. Alfa-1 antitripsin mutasyonunun literatürde sadece erken yaşta amfizem gelişimi gibi kısıtlı bir alanda kapalı kalmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz veriler ışığında her yaştaki KOAH tanılı hastalarda gelecek yıllarda hem evrelendirmelerinin hem de takip süreçlerinin hastanın coğrafyasına uygun şekilde bakılan genetik analizlerin yardımcılığında dizayn edileceğini öngörmekteyiz. Bu sebeple de alfa-1 antitripsin mutasyonu daha uzun süreli prospektif çalışmaların ve meta analizlerin arttırılması gereken bir alan olduğunu düşünmekteyiz.

Vaka ve kontrol grupları arasında akciğer ve akciğer dışı malignite oranı ile malignite histopatolojisi ve evrelemesi açısından anlamlı farklılık tespit edemedik ($p>0.05$). Ancak çalışmamızda tespit edilen mutasyonlu olguların sadece 2 yıllık takiplerini gerçekleştirebildik. Kanser gelişiminin izleminde bu sürenin uzatılması gerekmektedir. Ayrıca Schroeld ve arkadaşlarının çalışmasında GOLD evre 1-2 olan hafif KOAH hastalarında daha sık akciğer kanseri geliştiği bulgusuna ve düşük FEV1 değerine sahip ağır KOAH hastalarında immün sistemin sürekli olarak uyarılmasının akciğer kanserinden korunmayı sağladığı sonucuna varılmıştır (58). Bizim çalışmamızda da, vaka grubumuzun kendi içerisinde GOLD evrelerine göre dağılımında ağır KOAH tanılı hastaların daha çok yer kaplaması ve vaka grubunun

kontrol grubuna kıyasla takiplerinde daha sık yatış gerektiren alevlenmeleri olması durumunun, akciğer kanseri gelişimini önlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Torres ve arkadaşlarının İspanya'da yapılan bir çalışmasında, hiç sigara içmeyen Pi*S/S genotipi olan özellikle kadın ve uzun süreli pasif sigara maruziyeti olan bireylerde akciğer kanseri riskinin arttığı bulunmuştur (73). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise ATTD ile akciğer kanserinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom histolojik tipleri ile ilişkili bulunmuştur (89). Topic ve arkadaşları ise Pi*M/Z ve Pi*M/S genotiplerinin taşıyıcılarında skuamöz hücreli karsinom riskinde artış tespit etti (91). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak heterozigot genotipli hastaların histopatolojisi adenokarsinom (%6.4) ve skuamöz hücreli karsinom (%6.4) ile ilişkili bulundu. Skuamöz hücreli karsinom gelişen hastalarda Pi*M/Z ve Pi*M/I genotipleri, adenokarsinom gelişen hastalarda Pi*M/S ve Pi*M/I genotipleri saptanmıştır.

Li ve ekibinin yaptığı prospektif kohort çalışmasında, AAT eksikliği ile ilişkili olan/olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının sağkalımını incelemiş. 1.321 KHDAK tanılı hastası arasında, AAT eksikliği taşıyıcıları grubunda ortalama sağkalım 2.9 yıl iken, taşıyıcı olmayan grupta ortalama sağkalım 2.7 yıl olarak bildirilmiş. Her iki grup arasında sağkalım oranları arasında fark bulunamamış olmasına rağmen, daha yüksek AAT plazma konsantrasyonlarında daha yüksek mortalite oranı gözlemlediler (92). Biz de araştırmamızda alfa-1 antitripsin mutasyonu olan vaka grubumuzda AAT serum seviyesi 1.30 gr/dL (1.23±0.55), kontrol grubumuzda ise 1.85 gr/dL (1.97±0.56) saptadık. Karşılaştırıldığında vaka grubunda serum AAT düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Li ve ekibinin yaptığı çalışmadan farklı olarak sağkalım yerine mortalite oranlarını inceledik. Kontrol grubunda anlamlı seviyedeki serumda AAT düzeyi yüksekliğine rağmen vaka grubuyla kıyaslandığında mortalite oranı anlamlı farklılık gösteremedik ($p>0.05$). Ancak mortalitede de malignite takibinde olduğu gibi iki yıllık izlem verimiz olduğu için daha uzun periyodlarla yapılacak çalışmalar daha sağlıklı olacaktır.

Wada ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada düşük VKİ ve kilo kaybının KOAH mortalitesini arttırdığı yönünde veriler elde edilmiş. JACC çalışması olarak bilinen bu geniş prospektif kohort çalışmasında 20 yaşından sonra düşük VKİ ve kilo

kaybının özellikle erkeklerde olmak üzere KOAH tanılı hastalarda kötü prognostik sürecin ve mortalitenin riskini arttırdığı öne sürülmüş (93). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KOAH tanılı hastalarda genetik olarak öngörülen VKİ'nin altında kalan hastalarda solunum yolu kökenli mortalite daha yüksek saptanmış (94). Biz de daha yakın takip edilmesi gereken bir popülasyon olduğunu düşündüğümüz için AAT mutasyonlu olgularda VKİ'nin ve sPAB'ın mortaliteyle ilişkisini değerlendirdik. VKİ düşüklüğü (21.3, 21.1+4.2) ile mortalite arasında anlamlılık yüksek bulundu ($p<0.05$) ancak sPAB (35mmHg, 35.1+11.7) yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Olgularda mortalite ile sağ kalp yetersizliği arasında anlamı ilişki tespit edilmedi. Bu sebeple de bu popülasyonda kardiyovasküler mortalite riskinden ziyade solunum yolu kökenli mortalite riski açısından daha yakın izlem öngörülmektedir.

Barros-Tizón ve ekibinin yaptığı 127 AAT mutasyonlu hasta grubunun prospektif takipli araştırmasında, KOAH ve/veya amfizemli AAT eksikliği olan hastalarda alevlenmelerin sıkça hastaneye yatış nedeni olduğu belirlendi. Sürekli AAT takviyesinin bu hastalarda alevlenme insidansını azalttığına dair bulgular elde edildiği gibi alevlenmelerde artış olan hastalarda rapor edilmiş (95). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunda son bir yılda yatış oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($p<0.05$) olsa da son bir yılda hospitalizasyon gerektirmeyen alevlenme oranında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Ancak başka bir çalışmada da Alí-Munive ve arkadaşları 1.107 olguda (23'ünde alfa-1 antitripsin mutasyonu saptanmış.) son 1 yılda hospitalizasyon gerektiren ve gerektirmeyen alevlenmelerde kontrol ve vaka grupları arasında anlamı fark saptamamıştır (46).

AAT eksikliğinde genellikle akciğerlerin bazallerinden başlayıp apekse doğru yayılan panasiner amfizem geliştiği gösterilmiştir. Araştırmalar, sadece homozigot Pi*Null/Null ve Pi*Z/Z alellerinin değil, aynı zamanda heterozigot Pi*M/Z, Pi*M/S ve Pi*S/Z alellerinin de KOAH/amfizem geliştirme riski taşıyabileceğini göstermektedir (2). Araştırmamızda AAT genetik mutasyonu olan vaka grubunda toraks BT'de amfizem bulgusu kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Amfizem dağılımı %50 oranında üst-orta ve alt loblarda saptanırken klasik tanımın aksine %22.7'si sadece üst loblarda %9.1'i sadece alt loblarda izlenmiştir. Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan vaka grubumuzda üst loblarda daha çok amfizem

saptanması bu grubumuzun ortalama 50 paket/yıl (56.5±30.6) sigara kullanımı ile ilişkilendirilebilir. Mutasyon çeşitlerinde amfizem dağılımını değerlendirecek olursak; Pi*Z/Z, Pi*M/Mmalton genotiplerinde bölgesel olarak baskın bir dağılım izlenmezken, Pi*M/Z genotipinde %53.8 oranında Pi*M/P Lowel genotipinde %44.4 oranında üst-orta-alt lobların hepsinde amfizematöz alanlar izlendi. Çalışmamızdaki gibi AAT mutasyon genotiplerinin amfizem lokasyon dağılımlarına yönelik literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarımız arasında KOAH için ilaç kullanımı, GOLD evrelerinde ve COPD birleşik değerlendirmesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fakat bronkodilatör gruplarına bakıldığında vaka grubunda LAMA+LABA+IKS kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Alí-Munive ve arkadaşlarının Kolombiya'da yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde; GOLD evrelerinde genetik varyasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların çoğuna başlangıçta bronkodilatör tedavisi, ikili bronkodilatör tedavisi ve ardından üçlü tedavi uygulanmış; genetik varyasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamış (46).

AAT mutasyonlu KOAH vakalarında ilaç kullanımı ile ilgili literatürde etkin bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu konuya da yer verip AAT mutasyonlu hastalarda ekspektoran ilaç kullanım oranını kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık ($p<0.05$). GOLD 2021 rehberinde bahsedilen Dal Negro ve arkadaşlarının çalışmasında erdostin gibi ekspektoran ilaç kullanımının alevlenme sıklığını azalttığı tespit edilmiş (41,96). Bizim çalışmamızda da ve literatürde de olduğu gibi AAT mutasyonu olan KOAH tanılı hastaların ileri evreye geçiş kolaylığında ve yatış ihtiyacında kontrol grubuna göre daha anlamlı artış mevcuttu. Çalışmamızdaki hastaların veri toplama ve analiz sürecinde doktor notları incelendiğinde yatış/atak sürecinde olan hastalara GOLD önerisiyle ekspektoran ilaç başlandığı tespit edildi. Ekspektoran ilaç kullanım sıklığının vaka grubunda anlamlı olarak yüksek çıkması AAT mutasyonunun ileri KOAH ve yatış ihtiyacı ile ilişkisini destekleyici bir kanıt niteliğindedir. Ancak diğer komorbiditelere bağlı kardiyak ilaç, hiperlipidemi ilaçları ve antikoagülan/antiagregan ilaç kullanımlarında vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Low ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAT mutasyonlu hastalarda inhale kortikosteroid kullanımının eozinofili ve mortalite ilişkisi değerlendirilmiş. Bu süreçte FEV1'deki azalma ile sigara kullanımı ve kan eozinofil sayısı arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (97). Hamesh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise karaciğer enzimlerinin (AST ve ALT) serum seviyeleri, AAT mutasyonu olmayan hasta grubuna kıyasla Pi*Z/Z taşıyıcılarında anlamlı derecede yüksek saptanmış (98). Çalışmamızda AAT mutasyonu olan KOAH tanılı hasta grubumuzda serum eozinofil, albümin, AST, ALT değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptadık ($p<0.05$).

Günümüzde, inflamasyonun kanser oluşumu, ilerlemesi ve tedavi yanıtlarındaki rolü daha iyi anlaşılmıştır. İnflamasyonun kemokin ve sitokinleri, tümör proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metastazı tetikler. Ayrıca, inflamasyonun, kanser gelişimini destekleyebileceği ve anti-kanser tedavilere karşı direnci artırabileceği düşünülmektedir. AAT, sadece bir antiproteaz değil, aynı zamanda nötrofil kemotaksisini, degranülasyonu, otoimmüniteyi ve apoptozisi düzenleyen güçlü bir anti-inflamatuar ajandır. AAT eksikliği, fazla nötrofil elastaz üretimine neden olarak müsin üretimini artırır ve diğer proteazlar ile inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, AAT eksikliği durumunda nötrofiller artar ve proteaz aktivitesi engellenmez. Yapısal hasar ve enfeksiyona duyarlılık meydana gelir, bu da doku hasarına ve amfizem oluşumuna yol açar (62). AATD bu mekanizmayla amfizeme neden olduğu gibi doku hasarıyla akciğer kanseri gelişimine de neden olmaktadır. AAT mutasyonu olan akciğer kanseri vakalarında mutasyonu olmayan akciğer kanseri vakalarına göre sağ kalımda anlamlı fark gösterilmemiş olsa da anti-kanser tedavi etkinliğinin bu hasta grubunda bu kronik inflamasyondan etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir (92).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olgu-kontrol çalışmasının prospektif ve nispeten kısa takip süreci olmasıdır. Aynı zamanda kaynak sınırlılığı nedeniyle nötrofil elastaz seviyesi bakılamaması ve birincil amacımız AAT mutasyonu olması sebebiyle akciğer kanseri patogenezinde rol oynayan diğer gen polimorfizimlerinin bakılamamış olmasıdır. Araştırmamızda bizi zorlayan etkenlerden biri de hastaların akciğer kanser gelişim riskini arttıran çevre/sigara maruziyetinin AAT mutasyonu olan ve olmayan grupların ikisinde de yaygın saptanmasıdır. Fakat bu durum iki grup

arasında benzer oranlarda olması nedeniyle karşılaştırılan iki grup arasında eşit şartlar sağlamıştır. Epidemiyolojik olarak tek merkezli olması da alfa-1 antitripsin mutasyonunun demografik dağılım yorumu açısından yeterli seviyede değildir. Bu ve benzeri çalışmaların birçok merkezde uygulanarak meta-analizler oluşturulması daha sağlıklı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alfa-1 antitripsin mutasyonu KOAH hastalığıyla ilişkisi en kuvvetli olan genetik risk faktörüdür. AATD'nin KOAH'a neden olduğu gibi akciğer kanseri gelişiminde de etkileri olduğunu gösteren uluslararası literatür çalışmaları mevcuttur (3,70,74,89,91).

Bizim amacımız alfa-1 antitripsin mutasyonunun ülkemizde KOAH tanılı hastaları içinde epidemiyolojik yerini görmek ve mutasyon saptanan KOAH tanılı hastalarda, AATD'nin akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi göstermekti. Alfa-1 antitripsin mutasyonu olan/olmayan KOAH tanılı hastalarda malignite gelişimi açısından yeterli anlamlılık seviyesinde fark bulamamıza rağmen AAT mutasyonunun daha uzun takipleri kapsayan ve çok merkezli meta analizlerle akciğer kanserindeki rolü belirlenmelidir. Çünkü heterozigot AAT mutasyonu olan kanser hastalarında belirli histopatolojik tiplerin ağırlıklı olarak daha çok görülmesi kanser patogenezinde AAT'nin rolü olduğu şüphesini arttırmaktadır.

Ayrıca çalışmamız ülkemizde AAT mutasyonlu hastalarda KOAH seyrini gösteren ilk çalışma niteliğindedir. AAT mutasyonlu hastaların takiplerinde mutasyonu olmayan hasta grubuna göre daha sık alevlendiğini saptamış olduk. Bu nedenle KOAH alevlenmesi açısından bu hasta grubuna daha sık kontroller planlamamız gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamızda alfa-1 antitripsin mutasyonu, akciğer kanseri gelişimi açısından anlamlı bulunmasa da literatürlerde saptanan heterozigot genotipli alfa-1 antitripsin mutasyonu olan akciğer kanserli hastalarda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun daha sık görülmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız ile bu bulgular ışığında literatüre alfa-1 antitripsinin KOAH ve akciğer kanserindeki yeri ile ilgili katkıda bulunmak istedik.

7. KAYNAKÇA

1. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. J Intern Med. Ekim 2014;276(4):311-35.

2. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA, vd. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. Mutat Res Rev Mutat Res. Temmuz 2017;773:14-25.

3. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, vd. Alpha1-Antitrypsin Deficiency Carriers, Tobacco Smoke, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Lung Cancer Risk. Arch Intern Med. 26 Mayıs 2008;168(10):1097-103.

4. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, vd. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med. 15 Ekim 2011;184(8):913-9.

5. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravitlles M. Prevalence of α1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. Eur Respir Rev. 22 Temmuz 2020;29(157):200014.

6. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. AKCİĞER TÜMÖRLERİ. Bull Thorac SurgeryToraks Cerrahisi Bül. 2013;4(3).

7. Srivastava S, Jayaswal N, Kumar S, Sharma PK, Behl T, Khalid A, vd. Unveiling the potential of proteomic and genetic signatures for precision therapeutics in lung cancer management. Cell Signal. 01 Ocak 2024;113:110932.

8. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, vd. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 206(11):1317-25.

9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. Kasım 2006;3(11):e442.

10. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. Eylül 2006;28(3):523-32.

11. ÖZDEMİR T, YILMAZ DEMİRCİ N, KILIÇ H, KOÇ O, KAYA A, ÖZTÜRK C. An epidemiologic study of physician-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population: COPDTURKEY-1. Turk J Med Sci. 13 Şubat 2020;50(1):132-40.

12. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Ghobain MA, Cherkaski H, vd. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. Eur Respir J [Internet]. 01 Haziran 2017 [a.yer 10 Mart 2024];49(6). Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/49/6/1601880

13. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, vd. COPD in Never Smokers. Chest. Nisan 2011;139(4):752-63.

14. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study - The Lancet [İnternet]. [a.yer 11 Mart 2024]. Erişim adresi: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67632-5/abstract

15. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, vd. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. Respir Med. 01 Aralık 2015;109(12):1553-61.

16. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, vd. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. Chest. Temmuz 2015;148(1):138-50.

17. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Teo K, O'Byrne PM, Schünemann HJ, vd. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. Lancet Respir Med. 01 Ekim 2013;1(8):599-609.

18. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. BMC Health Serv Res. 01 Şubat 2005;5:11.

19. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, vd. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. Şubat 2006;27(2):397-412.

20. 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. 10 Ocak 2015;385(9963):117-71.

21. colinmathers. Projections of global deaths from 2016 to 2060 [Internet]. Colin Mathers. 2022 [a.yer 11 Mart 2024]. Erişim adresi: https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/

22. 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. Mayıs 2022;10(5):512-24.

23. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, 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. 01 Temmuz 2009;180(1):3-10.

24. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet Lond Engl. 15 Nisan 2006;367(9518):1216-9.

25. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, vd. Chinese Water-Pipe Smoking and the Risk of COPD. CHEST. 01 Ekim 2014;146(4):924-31.

26. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, vd. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. CMAJ Can Med Assoc J. 14 Nisan 2009;180(8):814-20.

27. 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. 07 Haziran 2023;18:1067-76.

28. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 01 Mart 2006;27(3):542-6.

29. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. Eylül 1990;11(3):375-87.

30. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A, Guzmán-Bouilloud NE, Mayar-Maya ME, Pérez Lara-Albisua JL, vd. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 06 Ağustos 2019;14:1753-62.

31. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, vd. Occupational Exposures Are Associated with Worse Morbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 01 Mart 2015;191(5):557-65.

32. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, vd. Association between Occupational Exposure and Lung Function, Respiratory Symptoms, and High-Resolution Computed Tomography Imaging in COPDGene. Am J Respir Crit Care Med. 01 Ekim 2014;190(7):756-62.

33. Collaborators G 2019 RF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Lond Engl. 10 Ekim 2020;396(10258):1223.

34. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group collaboration. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. Lancet Respir Med. Şubat 2015;3(2):159-70.

35. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. J Epidemiol Community Health. Eylül 1989;43(3):237-40.

36. Greenough A. Does low birth weight confer a lifelong respiratory disadvantage? Am J Respir Crit Care Med. 15 Temmuz 2009;180(2):107-8.

37. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, vd. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med. 01 Nisan 2011;183(7):891-7.

38. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, vd. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. Kasım 2022;19(11):1842-7.

39. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, vd. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. Mart 2021;9(5):390.

40. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, vd. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. Eur Respir J. Aralık 2007;30(6):1180-5.

41. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [a.yer 12 Mart 2024]. 2021 GOLD Reports. Erişim adresi: https://staging.goldcopd.org/2021-gold-reports/

42. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, vd. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 06 Haziran 2014;9:597-611.

43. 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. 15 Ekim 2001;164(8):1419-24.

44. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, vd. Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. Am J Respir Crit Care Med. 15 Şubat 2014;189(4):419-27.

45. Serres FJ de, Blanco I, FernÃ¡ndez-Bustillo E. PI S and PI Z Alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. Monaldi Arch Chest Dis [Internet]. 2007 [a.yer 12 Mart 2024];67(4). Erişim adresi: https://www.monaldi-archives.org/macd/article/view/476

46. Alí-Munive A, Leidy P, Proaños NJ, Pedrozo-Pupo J, Giraldo A, Cano D, vd. Prevalence of genetic mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (aatd) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombia. BMC Pulm Med. 04 Mayıs 2023;23(1):156.

47. Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in Lung Function and Morbidity from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α1-Antitrypsin MZ Heterozygotes: A Longitudinal Study of the General Population. Ann Intern Med. 19 Şubat 2002;136(4):270-9.

48. A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci - PMC [İnternet]. [a.yer 12 Mart 2024]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650282/

49. Cho MH, McDonald MLN, Zhou X, Mattheisen M, Castaldi PJ, Hersh CP, vd. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. Lancet Respir Med. Mart 2014;2(3):214-25.

50. Foreman M, Campos M, Celedón JC. Genes and COPD. Med Clin North Am. Temmuz 2012;96(4):699-711.

51. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, vd. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet Lond Engl. 01 Eylül 2007;370(9589):741-50.

52. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [a.yer 12 Mart 2024]. 2020 Gold Reports. Erişim adresi: https://goldcopd.org/gold-reports/

53. Downs SH, Schindler C, Liu LJS, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, vd. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. N Engl J Med. 06 Aralık 2007;357(23):2338-47.

54. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 01 Eylül 2009;34(3):648-54.

55. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. Temmuz 1999;54(7):581-6.

56. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. Eylül 2012;21(3):295-301.

57. MİRİCİ A. KOAH ve Akciğer Kanseri. [a.yer 17 Mart 2024]; Erişim adresi: https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/472/1762016115049-04_Bolum_03_KOAH.pdf

58. Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. Mart 2012;18(2):131-7.

59. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. Arch Intern Med. 23 Haziran 2003;163(12):1475-80.

60. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. Kasım 2015;90(2):121-7.

61. KIRKIL G, DEVECİ F, DEVECİ SE. Akciğer kanserli olgularda kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklığı. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Derg. 2011;25(2):87-92.

62. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 09 Nisan 2020;382(15):1443-55.

63. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravitlles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, vd. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. Orphanet J Rare Dis. 11 Temmuz 2018;13(1):114.

64. Reduced Exposure to PM10 and Attenuated Age-Related Decline in Lung Function | NEJM [İnternet]. [a.yer 12 Mart 2024]. Erişim adresi: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073625?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

65. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, vd. alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. Am J Pathol. Ekim 2006;169(4):1155-66.

66. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, vd. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. Kasım 2017;50(5):1700610.

67. Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, vd. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Database Evaluation and Population Analysis. Arch Bronconeumol. Ocak 2017;53(1):13-8.

68. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. Şubat 2004;59(2):164-9.

69. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. COPD. Mart 2013;10 Suppl 1:26-34.

70. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Lara B, Casas-Maldonado F, vd. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 08 Haziran 2017;12:1683-94.

71. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravitlles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. Eur Respir J. Ocak 2006;27(1):77-84.

72. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.

73. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Abal-Arca J, Leiro-Fernández V, Montero-Martínez C, vd. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study in Never-Smokers. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. Eylül 2015;10(9):1279-84.

74. Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Fernández-Villar A, Ruano-Raviña A. Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer: A systematic review. Transl Oncol. 01 Ocak 2021;14(1):100914.

75. SEER [Internet]. [a.yer 17 Mart 2024]. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html

76. TÜİK Kurumsal [İnternet]. [a.yer 17 Mart 2024]. Erişim adresi: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2017-27620

77. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

78. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. Ann Glob Health. 22 Ocak 2019;85(1):8.

79. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [a.yer 17 Mart 2024]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/

80. Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, vd. Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. J Natl Cancer Inst. Ocak 2017;109(7):djw295.

81. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. Contemp Oncol. 2021;25(1):45-52.

82. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, vd. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. Eylül 2014;25 Suppl 3:iii27-39.

83. Yu Y, Ding Z, Zhu L, Teng H, Lu S. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases. SpringerPlus. 2016;5(1):894.

84. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, vd. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. Mart 2022;17(3):362-87.

85. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, vd. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. Ocak 2016;11(1):39-51.

86. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. OncoTargets Ther. 14 Ağustos 2018;11:4829-35.

87. Wolin EM. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. Chest. Mayıs 2017;151(5):1141-6.

88. Yang P, Bamlet WR, Sun Z, Ebbert JO, Aubry MC, Taylor WR, vd. α1-Antitrypsin and Neutrophil Elastase Imbalance and Lung Cancer Risk. Chest. 01 Temmuz 2005;128(1):445-52.

89. Yang P, Wentzlaff KA, Katzmann JA, Marks RS, Allen MS, Lesnick TG, vd. Alpha1-Antitrypsin Deficiency Allele Carriers among Lung Cancer Patients1. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 01 Mayıs 1999;8(5):461-5.

90. Tural Onur S, Natoli A, Dreger B, Arınç S, Sarıoğlu N, Çörtük M, vd. 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. 28 Kasım 2023;18:2785-94.

91. Topic AS, Jelic-Ivanovic ZD, Spasojevic-Kalimanovska VV, Spasic SM. Association of moderate alpha-1 antitrypsin deficiency with lung cancer in the Serbian population. Arch Med Res. Ekim 2006;37(7):866-70.

92. Li Y, Krowka MJ, Qi Y, Katzmann JA, Song Y, Li Y, vd. Alpha1-Antitrypsin Deficiency Carriers, Serum Alpha 1-Antitrypsin Concentration, and Non-small Cell Lung Cancer Survival. J Thorac Oncol. 01 Şubat 2011;6(2):291-5.

93. Wada H, Ikeda A, Maruyama K, Yamagishi K, Barnes PJ, Tanigawa T, vd. Low BMI and weight loss aggravate COPD mortality in men, findings from a large prospective cohort: the JACC study. Sci Rep. 15 Ocak 2021;11(1):1531.

94. Zhang J, Moll M, Hobbs BD, Bakke P, Regan EA, Xu H, vd. Genetically Predicted Body Mass Index and Mortality in COPD. Am J Respir Crit Care Med [İnternet]. 12 Mart 2024 [a.yer 20 Mart 2024]; Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202308-1384OC

95. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Ther Adv Respir Dis. 01 Nisan 2012;6(2):67-78.

96. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, vd. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur Respir J. Ekim 2017;50(4):1700711.

97. Low EV, Hughes SM, Zaffarullah S, Kantas D, Stockley RA, Turner AM. ICS Use May Modify FEV1 Decline in α1-Antitrypsin Deficiency Patients with Relatively High Blood Eosinophils. Respiration. 18 Aralık 2017;95(2):114-21.

98. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, vd. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. Gastroenterology. 01 Eylül 2019;157(3):705-719.e18.