ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ FARKINDALIK AYI

"Nadir Bir Hastalık, Erken Tanıyla Değişebilen Bir Gelecek"

BASIN BİLDİSİ

Kasım ayı, tüm dünyada **Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AATD) Farkındalık Ayı** olarak kabul edilmektedir. Bu ayın temel amacı, kalıtsal bir hastalık olan alfa-1 antitripsin eksikliğinin erken tanınmasını sağlamak, toplumda ve sağlık profesyonellerinde farkındalığı artırmak ve hastaların uygun izlem ve tedaviye erişimini desteklemektir.

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Nedir?

Alfa-1 antitripsin eksikliği, başta **akciğer ve karaciğer** olmak üzere farklı organları etkileyebilen, otozomal kodominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır.

Alfa-1 antitripsin (AAT), büyük ölçüde karaciğerde sentezlenen ve akciğer dokusunu nötrofil elastazın yıkıcı etkilerinden koruyan bir proteindir. Bu proteinin eksikliği veya işlev bozukluğu, akciğerlerde proteaz-antiproteaz dengesinin bozulmasına, ilerleyici alveoler doku yıkımına ve erken başlangıçlı amfizeme neden olabilir.

Bazı genetik varyantlarda ise anormal proteinin karaciğer hücrelerinde birikmesi sonucunda karaciğer hastalığı gelişebilir.

Nadir Görülen Ancak Tanısı Sıklıkla Geciken Bir Hastalık

Alfa-1 antitripsin eksikliği, nadir görülen ancak önemli ölçüde tanı alamayan genetik hastalıklardan biridir.

Ağır AATD ile ilişkili **Pi*ZZ genotipinin Avrupa kökenli toplumlarda yaklaşık 2.000–5.000 kişide bir (%0,02–0,05)** görüldüğü bildirilmektedir; prevalans coğrafi bölgelere göre değişmektedir.

Hastaların önemli bir bölümünde tanı gecikmekte; hastalar sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım veya bronşektazi tanılarıyla izlenmektedir. Özellikle **40 yaşından önce gelişen, alt lob ağırlıklı panlobüler (panasiner) amfizem**, ailede KOAH veya karaciğer hastalığı öyküsü, açıklanamayan hava yolu obstrüksiyonu ve sigara maruziyetiyle orantısız solunum fonksiyon kaybı AATD açısından uyarıcı olmalıdır.

Ancak amfizem farklı dağılımlar gösterebilir; hastalık ileri yaşlarda ve hiç sigara içmemiş bireylerde de görülebilir.

Türkiye'de Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Kalıtsal bir hastalık olan AATD'nin epidemiyolojisi insidanstan çok genotip prevalansıyla değerlendirilmektedir. Dünya genelindeki Pi*ZZ birey sayısına ilişkin tahminler ülke ve nüfus verilerine göre değişmektedir.

Türkiye'de 1.203 sağlıklı kan donörünün değerlendirildiği genetik araştırmada, ağır AATD ile ilişkili **Pi*ZZ genotipinin toplumdaki sıklığı yaklaşık 1/10.000** olarak tahmin edilmiştir. Ancak bu oran, doğrudan saptanan olgulara değil, genetik alel sıklıklarından yapılan istatistiksel hesaplamalara dayanmaktadır.Ülkemizde 1.088 seçilmiş hastayı kapsayan çok merkezli taramada 51 hastada (%4,7) AATD ile ilişkili varyant saptanmıştır; bu oran toplum prevalansı olarak yorumlanamaz.

Türkiye için güvenilir toplum temelli insidans verisi bulunmamaktadır.

Kimlere Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Testi Yapılmalıdır?

Güncel uluslararası kılavuzlar; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society, ATS), Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS) ve Alfa-1 Vakfı (Alpha-1 Foundation) önerileri doğrultusunda, **yaş, etnik köken ve hastalık şiddetinden bağımsız olarak KOAH tanısı alan tüm bireylerde en az bir kez AATD açısından değerlendirme yapılmasını** önermektedir.

Ayrıca nedeni açıklanamayan bronşektazisi veya karaciğer hastalığı bulunan bireyler ile AATD tanısı almış hastaların aile üyelerinde de uygun değerlendirme yapılmalıdır.

Tanıda Serum Düzeyi ve Genetik İnceleme Birlikte Değerlendirilmelidir

Tanıda serum AAT düzeyinin ölçülmesi ve genetik incelemeler birlikte değerlendirilmelidir.

Normal serum AAT düzeyi laboratuvar yöntemine göre değişmekle birlikte yaklaşık 90–200 mg/dL aralığındadır. Ağır eksiklikle ilişkili koruyucu eşik **11 µmol/L (yaklaşık 57 mg/dL; ölçüm yöntemine göre değişebilir)** olarak kabul edilmektedir.

En sık görülen eksiklik varyantları S ve Z olup ağır hastalıkla en güçlü ilişkili genotip Pi*ZZ'dir. Pi*SZ ve Pi*MZ genotipleri de klinik açıdan önem taşımaktadır. Ayrıca Pi*MMalton, Pi*MProcida ve Null gibi nadir varyantlar farklı derecelerde AAT eksikliğine neden olabilmektedir. **AAT'nin akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyon sırasında serum düzeyinin yükselebileceği ve tek başına normal bir sonucun genetik eksikliği her zaman dışlamayacağı unutulmamalıdır.**

Hastalık Yalnızca İleri Evre KOAH ile Sınırlı Değildir

AATD yalnızca ileri evre KOAH hastalarında araştırılması gereken bir hastalık değildir.

Hastalık; erken başlangıçlı panlobüler amfizem, kronik bronşit, bronşektazi, astım benzeri semptomlar, karaciğer tutulumu ve nadiren nekrotizan pannikülit gibi farklı klinik fenotiplerle ortaya çıkabilmektedir.

Son yıllarda yürütülen EARCO (European Alpha-1 Research Collaboration – Avrupa Alfa-1 Araştırma İş Birliği) çalışmaları, AATD'nin klinik heterojenitesini, farklı genotiplerin hastalık şiddetiyle ilişkisini ve uzun dönem progresyonunu araştırmaktadır.

Erken Tanı, Hastalığın İlerlemesini Yavaşlatma Fırsatı Sunar

AATD'de erken tanı önemlidir; çünkü uygun hastalarda hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilen spesifik bir tedavi bulunmaktadır.

Ağır AAT eksikliği ve pulmoner tutulum saptanan seçilmiş hastalarda intravenöz AAT replasman (augmentasyon) tedavisi uygulanabilmektedir.

RAPID ve RAPID-OLE çalışmalarında bu tedavinin bilgisayarlı tomografi dansitometrisiyle değerlendirilen akciğer doku kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir.

RAPID çalışmasında haftalık 60 mg/kg intravenöz AAT tedavisi, total akciğer kapasitesinde ölçülen **yıllık akciğer dansite kaybını plaseboya kıyasla yaklaşık %34 azaltmıştır.** Uzatma çalışmasında tedaviye geç başlayan hastalarda da doku kaybı hızının azaldığı, ancak önceden kaybedilen akciğer dokusunun geri kazanılamadığı gösterilmiştir.

Hangi Hastalarda AAT Replasman Tedavisi Uygulanabilir?

İntravenöz AAT replasman tedavisi, genel olarak ağır AATD bulunan, sigara içmeyen veya sigarayı bırakmış, amfizemle ilişkili hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş erişkin hastalarda değerlendirilir.

Serum AAT düzeyinin 11 µmol/L altında olması önemli bir biyokimyasal göstergedir; ancak tek başına tedavi endikasyonu değildir.

Alpha-1 Foundation kılavuzu, AATD'ye bağlı akciğer hastalığında **FEV_1 değeri beklenenin %30–65'i arasında olan hastalara tedaviyi güçlü biçimde önermekte**; %30'un altında da tedaviyi önermekte, %65'in üzerinde ise bireysel değerlendirmeyi vurgulamaktadır.

Standart tedavi dozu haftada bir 60 mg/kg intravenöz AAT olup uygun hastalarda uzun süreli, genellikle yaşam boyu uygulanmaktadır. Pi*MZ genotipinde, aktif sigara içenlerde ve obstrüksiyon bulunmayan hastalarda rutin intravenöz augmentasyon tedavisi önerilmemektedir.

Tedavide Bütüncül Yaklaşım ve Düzenli İzlem Önemlidir

Tedavi yaklaşımı yalnızca intravenöz AAT replasmanından ibaret değildir.

Sigaranın bırakılması, tütün dumanı ve zararlı inhalasyon maruziyetlerinden kaçınılması, uygun aşılama, KOAH tedavisinin optimizasyonu, pulmoner rehabilitasyon ve düzenli solunum fonksiyon değerlendirmesi hastalık yönetiminin temel bileşenleridir.

Hastaların başlangıçta spirometri, akciğer hacimleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesini (DLCO) içeren kapsamlı solunum fonksiyon testleriyle değerlendirilmesi; ardından **en az yılda bir kez spirometri ile izlenmesi** önerilmektedir. Klinik progresyon şüphesinde değerlendirme aralıkları bireyselleştirilmelidir.

Karaciğer tutulumu açısından hastalar gastroenteroloji ve hepatoloji uzmanlarıyla iş birliği içinde izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT), bilirubin, albümin, INR, trombosit sayısı ve karaciğer ultrasonografisi ile en az yılda bir kez değerlendirme önerilmektedir.

Gerekli hastalarda karaciğer elastografisi uygulanmalı, ileri fibrozis veya siroz gelişen bireylerde izlem sıklığı artırılmalıdır. Siroz gelişmiş hastalarda hepatoselüler karsinom açısından uygun hastalarda altı ayda bir ultrasonografi ile tarama uygulanmalıdır. **Aile bireylerinin genetik danışmanlık ve tarama programlarına yönlendirilmesi** de bütüncül yaklaşımın önemli bir parçasıdır.

Barselona'da Alfa-1 Antitripsin Eksikliği İçin Uluslararası Bilimsel İş Birliği

23–24 Ekim 2026 tarihlerinde Barselona'da Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS) tarafından ilk kez düzenlenen Alfa-1 Antitripsin Konferansı, AATD alanındaki uluslararası bilimsel iş birliği açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği'nin (ASYOD) desteğiyle Türkiye'den yürütülen bilimsel çalışmalarla da katılım sağlanan toplantıda erken tanı, nadir genetik varyantlar, farklı klinik fenotipler, hastalık progresyonu ve yeni tedavi stratejileri ele alınmıştır.

Konferansın temel hedefleri arasında hastalığın dünya genelinde tanınırlığını artırmak ve klinisyenler, araştırmacılar ve hasta temsilcileri arasındaki iş birliğini güçlendirmek yer almıştır.

Gen Düzenleme ve RNA Temelli Tedaviler Gelecek İçin Umut Veriyor

Avrupa Alfa-1 Araştırma İş Birliği (EARCO) ile ortaklaşa düzenlenen konferansta, uluslararası hasta kayıt sistemleri ve çok merkezli araştırmaların hastalığın doğal seyrinin anlaşılmasındaki önemi vurgulanmıştır.

Özellikle **gen düzenleme ve RNA temelli tedaviler**, AATD'nin gelecekteki tedavisinde dikkat çekici araştırma alanları olarak öne çıkmıştır.

Gen düzenleme yaklaşımları, SERPINA1 genindeki hastalıkla ilişkili değişikliklerin doğrudan düzeltilmesini veya genetik düzeyde etkilerinin değiştirilmesini hedeflemektedir.

Küçük interferans RNA (siRNA) tedavileri ise özellikle karaciğerde anormal Z-AAT proteininin sentezini azaltarak hepatositlerdeki toksik protein birikimini önlemeyi amaçlamaktadır.

Bu tedaviler henüz araştırma aşamasında olup rutin klinik kullanımda değildir. Konferansta Pi*ZZ AATD'de in vivo baz düzenleme yaklaşımını araştıran YOLT-202 Faz I çalışmasının sonuçları da bilimsel ödüle değer görülmüştür.

ASYOD'dan Erken Tanı ve Farkındalık Çağrısı

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) olarak Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Farkındalık Ayı kapsamında, **hastalığın erken tanınmasının, KOAH hastalarında önerilen AATD testlerinin yaygınlaştırılmasının, aile taramasının ve uygun hastaların uzman merkezlerde izlenmesinin** önemini vurguluyoruz.

Unutulmamalıdır ki **AATD'de tanı geciktikçe geri dönüşü olmayan akciğer doku kaybı gelişebilir.** Erken tanı yalnızca genetik bir hastalığın saptanması değil, hastalığın doğal seyrine zamanında müdahale edebilme fırsatıdır.

"AATD'de kaybedilen akciğer dokusu geri kazanılamaz; ancak erken tanıyla gelecekteki kayıplar yavaşlatılabilir. Tanımak için düşünmek, tanı koymak için test etmek gerekir."

ASYOD
Yönetim Kurulu