

## $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliğinde Epigenetik ve Beslenme

Rümeysa ÖZÇALKAP İÇÖZ\*, Nihal BÜYÜKUSLU\*\*

### Öz

$\alpha$ -1-proteinaz inhibitörü (PI) olarak da bilinen  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT), dolaşımdaki en bol serin proteaz inhibitörüdür (serpin) ve serpin süper ailesinin prototipik üyesidir. AAT, tripsin yerine birincil olarak nötrofil elastazını (NE) inhibe eder. AAT kodlayan gen üzerinde de meydana gelen mutasyonlar sonucunda AAT eksikliği (AATD) meydana gelmektedir. AATD'li hastalar amfizem, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), karaciğer yetmezliği ve daha az yaygın olarak sistemik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-pozitif vaskülit ve nekrotizan pannikülite karşı hassastır. Tek nükleotid polimorfizmleri (TNP'ler), DNA metilasyonu, değiştirilmiş mikroRNA (miRNA) ekspresyonu ve *SERPINA1* geni mRNA izoformları dahil olmak üzere çok sayıda epigenetik faktörün AATD'nin klinik görünümü üzerinde bilinen veya olası doğrudan etkileri vardır. Beslenme şekli epigenetik mekanizmaları etkilemektedir. Dolayısıyla AATD'ye bağlı gelişen solunum yolu ve karaciğer hastalıklarının prognozunu beslenme stratejileriyle değiştirmek mümkün olabilir.

**Anahtar Sözcükler:**  $\alpha$ -1 antitripsin, epigenetik, KOAH, karaciğer yetmezliği.

### Epigenetics and Nutrition in $\alpha$ -1 Antitrypsin Deficiency

#### Abstract

Alpha-1 proteinase inhibitor (PI), also known as alpha-1 antitrypsin (AAT), is the most abundant circulating serine protease inhibitor (serpin) and the prototypical member of the serpin superfamily. AAT primarily inhibits neutrophil elastase (NE) instead of trypsin. Mutations occurring in the gene encoding AAT lead to AAT deficiency (AATD). Patients with AATD are susceptible to emphysema, COPD, liver failure, and less commonly, systemic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis and necrotizing panniculitis. Single nucleotide polymorphisms (SNPs), DNA methylation, altered microRNA (miRNA) expression, and various epigenetic factors, including mRNA isoforms of the *SERPINA1* gene, have known or potential direct effects on the clinical manifestation of AATD. Dietary patterns

influence epigenetic mechanisms. Therefore, it may be possible to modify the progression of respiratory and liver diseases associated with AATD through nutritional strategies.

**Keywords:**  $\alpha$ -1 antitrypsin, epigenetic, COPD, liver failure.

#### Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 10.08.2023 & Kabul / Accepted: 29.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1340587>

\* Arş. Gör., İstanbul Galata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: [rumeysa.ozcalkapicoz@galata.edu.tr](mailto:rumeysa.ozcalkapicoz@galata.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-8006-0411](https://orcid.org/0000-0002-8006-0411)

\*\* Doç. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [nbuyukuslu@medipol.edu.tr](mailto:nbuyukuslu@medipol.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1420-0989](https://orcid.org/0000-0003-1420-0989)

## Giriş

$\alpha$ -1-proteinaz inhibitörü (PI) olarak da bilinen  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT), dolaşımdaki en bol serin proteaz inhibitörüdür (serpin) ve serpin süper ailesinin prototipik üyesidir. AAT, akut inflamasyon sırasında 3-4 kat veya daha fazla yükselebilen, normal kan seviyeleri 20-55  $\mu$ M (80-220 mg/dl) olan bir akut faz reaktanıdır<sup>1,2</sup>.

52-kD ağırlığındaki AAT proteini, 14. kromozomun (14q32.1) uzun kolunda bulunan *SERPINA1* geni tarafından kodlanır ve 100'ün üzerinde farklı alel tanımlanmıştır<sup>3,4</sup>. Bu alleler polimorfizmler ve mutasyonlarla meydana gelmektedir. Mutasyonlarla ilişkili fenotipler, örneğin PIA (anodal varyantlar), PIM (normal), PIS (yavaş) ve PIZ (en yavaş) gibi, proteinin bir izoelektrik gradyan içindeki göçüne göre sınıflandırılır. Otozomal ortak baskın bir bozukluk olarak kalıtılan, klinik olarak en alakalı mutasyon PIZ'dir; şiddetli AAT eksikliğinin (AATD) en yaygın nedenidir<sup>4,5</sup>.

Makrofajlar, nötrofiller ve bronşiyal epitel hücreleri tarafından akciğerde lokal olarak üretilmesine rağmen, dolaşımdaki AAT'nin çoğu (~%80) karaciğerde hepatositler tarafından yapılır<sup>6</sup>. Prototipik serpin AAT, üç tabakadan (A-B-C) ve bir reaktif merkez döngüden (RCL) oluşur. RCL, bir Michaelis kompleksi oluşturmak için hedef proteaz ile etkileşime girer; proteaz daha sonra RCL'yi ayırarak döngünün geri dönmesine ve proteazı geri dönüşümsüz olarak bozup etkisiz hale getirmesine neden olur<sup>7</sup>.

Aslında AAT, tripsin yerine birincil olarak nötrofil elastazını (NE) inhibe eder<sup>8</sup>. NE normalde nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanır, ancak enfeksiyon veya iltihaplanma sırasında nötrofil hücre yüzeyinde ve nötrofil hücre dışı tuzaklarının bir parçası olarak bulunabilir. NE, fagosite edilmiş mikroorganizmaları parçalamada, enflamatuar mediatörleri ve reseptörleri parçalamada, sitokinleri ve kemokinleri indüklemeye ve sürfaktanı ve hücre dışı matrisi parçalamada önemli bir rol oynar<sup>9</sup>. NE'ye ek olarak AAT, proteinaz 3 ve katepsin G gibi diğer serin proteazları inhibe edebilir.

AATD, AAT polimerizasyonu, polimerize proteinin hepatositlerin endoplazmik retikulumunda tutulması ve dolaşımdaki protein seviyelerinin 11  $\mu$ M'nin (50 mg/dl) altına düşmesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, AATD'li hastalar amfizem, karaciğer yetmezliği ve daha az yaygın olarak sistemik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-pozitif vaskülit ve nekrotizan pannikülite karşı hassastır<sup>4,10</sup>.

PiZ mutantı olan AATD'ye yol açan en yaygın mutasyon, 342 pozisyonunda glutamik asidin lizine değiştirilmesinden oluşur. Bu mutasyon, diğer AAT moleküllerinin

RCL'sinin bağlanması barındırdığı düşünülen B-yaprağı A tabakasının genişlemesine ve hepatositler içinde proteinin polimerizasyonuna ve beraberinde sekestrasyonuna yol açar<sup>11-13</sup>.

TNP'ler, DNA metilasyonu, değiştirilmiş mikroRNA (miRNA) ekspresyonu ve *SERPINA1* mRNA izoformları dahil olmak üzere çok sayıda genetik faktörün AATD'nin klinik görünümü üzerinde bilinen veya olası doğrudan etkileri vardır<sup>14</sup>.

Endotelial nitrik oksit sentaz (NOS<sub>3</sub>), L-arginin'i oksidatif olarak L-sitrüline deamine ederek nitrik oksit açığa çıkarır. Buna karşılık NOS<sub>3</sub>, akciğerlerdeki vasküler ve hava yolu tonunu düzenler ve hava yolu homeostazının çeşitli yönlerini etkiler. Yapılan bir çalışmada NOS<sub>3</sub> ile ilişkili genin AAT eksikliği olan bireylerde 774C/T ve 894G/T polimorfik bölgeleri ile akciğer hastalığının şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>15</sup>.

Glutasyon S-transferaz P1 (GSTP1), tütün dumanında bulunan elektrofilik maddelerin detoksifikasyonunda yer alır. Bu nedenle, sigaraya bağlı solunum bozukluklarının patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. İn vitro enzim aktivitesinde azalmaya neden olan GSTP1 105Val polimorfizmi özellikle ilgi çekici olmuştur. Rodriguez ve arkadaşlarının Ile105Val polimorfizmlerinin genel popülasyondaki sıklığını AATD veya sigarayla ilişkili kronik obstrüktif akciğer hastalığına sahip (KOA) hastalarla karşılaştırdığı çalışmasında GSTP1 105Val sıklığı, AATD grubunda önemli ölçüde arttığını bulmuştur<sup>16</sup>.

5-metilsitozin [5mC] oluşturmak için bir metil grubunun sitozinin C5 pozisyonuna transferini içeren epigenetik bir mekanizma olan DNA metilasyonu, gen ekspresyonunu etkiler. Epigenetik düzenlemenin KOA gelişimine katkıda bulunduğu varsayılmıştır, çünkü bu hastalığın gelişimi sadece kalıtsal faktörlerle, yani DNA ile tam olarak açıklanamaz<sup>17</sup>.

Qiu ve arkadaşlarının çalışmasında *SERPINA1* genindeki iki CpG bölgesinin (cg02181506 ve cg24621042) hipometilasyonu ile KOA ve daha düşük ortalama akciğer fonksiyon fenotipleri arasında anlamlı, tekrarlanabilir ilişkiler gözlemlenmiştir<sup>18</sup>.

AATD, bebeklikten yetişkinliğe kadar olan bireylerde karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karakteristik olarak 30 yaşından büyük bireylerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (amfizem ve/veya bronşektazi) ile kendini gösterebilir. AATD'li bireyler ayrıca pannikülit (bacaklarda ve alt karında ülser olabilen gezici, enflamatuar, hassas cilt nodülleri) ve C-ANCA-pozitif vaskülit (polianjitisli granülomatoz) için yüksek risk altındadır. Fenotipik

ifade, aileler içinde ve aileler arasında değişir. Erişkinlerde sigara KOAH gelişimini hızlandıran en önemli faktördür; sigara içmeyenlerin normal bir yaşam süresi olabilir, ancak akciğer ve/veya karaciğer hastalığı da gelişebilir. Bildirilmesine rağmen, AATD'li çocuklarda amfizem oldukça nadirdir. AATD ile ilişkili karaciğer hastalığı, etkilenen çocukların sadece küçük bir kısmında bulunan, neonatal kolestaz olarak kendini gösterir. Karaciğer hastalığının insidansı yaşla birlikte artar. Yetişkinlerde karaciğer hastalığı (siroz ve fibroz olarak kendini gösterir), yenidoğan veya çocukluk karaciğer hastalığı öyküsü yokluğunda ortaya çıkabilir. AATD'li bireylerde hepatoselüler karsinom (HCC) riski artar<sup>19-21</sup>.

AATD'nin teşhisi, düşük serum AAT konsantrasyonunun gösterilmesine ve SERPINA1'de bialelik patojenik varyantların tanımlanmasına veya PI tiplmesi ile fonksiyonel olarak eksik bir AAT protein varyantının saptanmasına dayanır<sup>20</sup>.

Tedavisi belirtilere göre yapılmaktadır. KOAH standart tedavi ile tedavi edilir. İnsan serumu AAT'nin periyodik intravenöz infüzyonu ile güçlendirme tedavisi, yerleşik amfizemi olan kişilerde kullanılır. Akciğer nakli, son dönem akciğer hastalığı olan bireyler için uygun bir seçenek olabilir. Karaciğer nakli, şiddetli hastalık için kesin tedavidir. Pannikülit için dapson veya doksisisiklin tedavisi kullanılır; buna dirençli ise, yüksek doz intravenöz AAT güçlendirme tedavisi endikedir<sup>22-24</sup>.

Gözetimi her 6 ile 12 ayda bir yapılmalıdır. Bronkodilatörlerle spirometri ve difüzyon kapasitesi ölçümlerini içeren solunum fonksiyon testleri; karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayısı ve karaciğer ultrasonu, elastografi (örneğin FibroScan), manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılabilir<sup>25,26</sup>.

Sigara içmek (hem aktif hem de pasif); tarımda kullanılan çevresel kirleticilere, mineral tozuna, gaza ve dumana mesleki maruz kalma; aşırı alkol kullanımı kaçınılması gereken bireysel önlemlerdendir<sup>27,28</sup>.

Risk altındaki akrabaların değerlendirilmesi şiddetli AATD'si olan bir bireyin ebeveynlerinin, büyük ve küçük kardeşlerinin ve çocuklarının, tedavi kurumundan ve önleyici tedbirlerden yararlanacak akrabalarını mümkün olduğunca erken belirlemek için oldukça önemlidir<sup>29</sup>.

## AATD İlişkili Hastalıklarda Beslenme Stratejileri

Literatürde AATD'ye bağlı oluşan hastalıklarda uygulanan beslenme tedavisi hakkında kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Burada bu çalışmalar ile birlikte AATD ilişkili hastalıkların beslenme stratejileri değerlendirilecektir.

Orta ila şiddetli KOAH obstrüksiyonu ve/veya amfizem varlığında, Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $<25 \text{ kg/m}^2$  olan hastalar, aşırı kilolu ve hatta obez (BKİ  $>25 \text{ kg/m}^2$  ve BKİ  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) hastalara kıyasla sürekli olarak artan bir mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. "Obezite paradoksu" olarak da bilinen KOAH'ta artmış BKİ'nin bu prognostik avantajı, yağ dokusunun akciğer mekaniği üzerindeki doğrudan etkisi ile ilgili olabilir veya hem ölüm riskinin azalmasını hem de yağ kütesinin ve/veya vücut yağsız kütesinin (FFM) korunmasını sağladığından hastalığın hala bilinmeyen yönleriyle ilgili bir epifenomen olabilir. Aşırı yağın mı yoksa korunmuş FFM'nin sağkalm avantajına katkıda bulunup bulunmadığı hala belirsizdir, ancak BKİ ve yağ kütesinden bağımsız olarak düşük yağsız kütle indeksinin (FFMI) ( $<10$ . yüzdelik dilim) mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu bilinmektedir<sup>30-34</sup>.

Hepatik seviyede, allelin bazı varyantları, özellikle PIZ, hepatositler içinde polimerize olan AAT molekülünün konformasyonel bir değişikliğine neden olur. Bu anormal moleküllerin aşırı hepatik birikimi yenidoğanda kolestatik sarılıktan, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde karaciğer fonksiyonunun anormal kan indekslerine, yağlı karaciğere, siroz ve HCC'ye yol açabilir<sup>35,36</sup>.

AAT eksikliğinin neden olduğu karaciğer hastalığı için spesifik bir tedavi yoktur. Progresif karaciğer hasarının tedavisi, yeterli beslenmeye dikkat edilmesi ve hastalık komplikasyonlarının önlenmesi dahil olmak üzere destekleyicidir. Yaygın olarak, AAT ile ilişkili karaciğer sirozu olan çocuklar ve yetişkinler klinik olarak stabil kalır ve uzun yıllar nispeten etkilenmeden yaşarlar. Ayrıca, mevcut veriler sirozlu çocukların genellikle normal büyüme, gelişme ve antropometrik ölçümlere sahip olduğunu göstermektedir. Bu tür hastalara alkol tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilmeli ve yağda çözünen vitaminler ile besinsel olarak desteklenmelidir<sup>37</sup>.

AATD'deki beslenme müdahaleleri, yaygın KOAH durumunda olduğu gibi gerekli enerjiyi sağlamayı, protein katabolizmasını durdurmamayı, yetersiz beslenmeyi önlemeyi ve tedavi etmeyi amaçlar, ancak bu müdahaleler yaygın KOAH'a kıyasla ayırt edici bir özellik olan herhangi bir karaciğer hastalığını hesaba katmalıdır<sup>12</sup>. Bu nedenle iki tür

endikasyon bildirilmiştir: biri yalnızca akciğer hastalığı olan hastalar için, diğeri hem akciğer hem de karaciğer hastalığı olan hastalar için<sup>38-40</sup>.

### **AATD ve KOAH'ta Beslenme Stratejileri**

Kaşeksi ve kas kaybı ile karakterize ağırlık kaybı ve malnütrisyon, KOAH ve amfizem hastalarında yaygın olarak bildirilmektedir ve ağırlık kaybı, bu hastalarda kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir<sup>41,42</sup>. AATD'de toplam vücut proteini ve plazma transtiretin konsantrasyonları (yağsız vücut kütlesi ve katabolizmanın biyolojik belirteci) azalır ve yetersiz beslenmenin erken belirtilerini gösterir<sup>40</sup>. Besin takviyesi tedavisi, yetersiz beslenen KOAH hastalarında kas kuvvetinin ve egzersiz toleransının korunması ve geliştirilmesinde etkilidir, böylece morbidite ve mortaliteyi azaltır<sup>42</sup>.

Obezite ile solunum yolu hastalığı riski arasındaki ilişki tartışmalıdır<sup>43,44</sup>. Obezitenin, KOAH da dahil olmak üzere solunum bozuklukları riskini arttırdığı tespit edilmiş olsa da<sup>45</sup>. KOAH'taki obezitenin hayatta kalma ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesiyle ilişkili olabileceği de gözlemlenmiştir<sup>46</sup>. Obez KOAH hastalarında, hastaların direnç geliştirme antrenman uygulamalarının yanı sıra diyet kısıtlamalarına da uymaları önerilir<sup>47</sup>. Solunum bozukluklarına ek olarak obezite, AATD ile ilişkili karaciğer hastalığıyla da ilişkilendirilmiştir. Karaciğer biyopsilerinin epigenetik özelliklerine ilişkin bir çalışmada, AATD karaciğer sirozu olan hastalardan ve obezite/yağlı karaciğer kaynaklı hastalığı olan hastalardan alınan hücreler arasında belirgin bir örtüşme bulunmuştur<sup>36</sup>.

Genel olarak, KOAH'lı hastaların tedavisinde uygun beslenmenin önemli olduğu açıktır, ancak AATD'li hastalar için gereksinimlerin farklı olup olmadığı şu anda belirsizdir; obezite ile karaciğer hastalığı arasında daha fazla araştırmayı gerektiren olası bir bağlantı bulunmaktadır. Daha spesifik bir rehberin bulunmaması durumunda, beslenme ve AATD ile ilgili olarak genel KOAH tavsiyelerine uyulmalıdır.

Akciğer hastalığı olan hastalarda olduğu gibi AATD'li hastalarda bile malnütrisyon ile mortalite arasında çift yönlü bir ilişki olduğu doğrulanmıştır<sup>39,40</sup>. Bir yandan, düşük kilolu bireylerin alveoler seviyede daha fazla hava hapsi ve düşük gaz değişim kapasitesi gösterdiği gösterilmiştir<sup>38</sup>. Diğer yandan KOAH hastalarında, özellikle amfizemi olanlarda malnütrisyon son derece yaygındır. KOAH'ta düşük kilo prevalansı %25 ila %40 arasında değişmektedir, cinsiyet ve hastalık durumunu dikkate alan özel formüller kullanılarak hesaplanan %25'i orta ila şiddetli ağırlık kaybı ve %35'i son derece düşük

FFM'ye sahiptir<sup>48,49</sup>. Prevalans, hastalığın ciddiyeti ile artar ve açıkça amfizem ile ilişkilidir<sup>34,50</sup>.

Düşük kilolu veya düşük FFM'li KOAH hastaları, fazla kilolu hastalara göre kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybına daha yatkındır<sup>38,50,51</sup>. Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından bildirildiği üzere, yaygınlık verileri kullanılan tanı yöntemlerine, dikkate alınan popülasyona ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak %5 ila %60 arasında değişmektedir<sup>52</sup>.

Bu ilişkinin bir nedeni, yaşlanma, sigara içme, zayıflık, sarkopeni ve fiziksel veya fonksiyonel kısıtlılık gibi ortak risk faktörlerinin varlığıdır. Ayrıca, KOAH'ın en şiddetli evrelerinde sıklıkla gözlenen sistemik inflamasyon, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı ve yüksek D vitamini eksikliği prevalansı, kemik ve kas kütlelerinin daha fazla kaybına kesin olarak katkıda bulunur<sup>53-55</sup>. Ayrıca, akciğer hastalığı olan malnütrisyonlu hastalarda zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde (FEV<sub>1</sub>) daha hızlı azalmaya ve daha kötü yaşam kalitesine yol açan daha fazla sayıda alevlenme görülür<sup>56</sup>.

KOAH ve AATD'de yetersiz beslenmenin farklı patofizyolojik faktörlerine karşı koymak için hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan birkaç terapötik seçenek vardır.

*Akciğer fonksiyonunu optimize ederek solunum çabasının azaltılması.* Bu, enerji ihtiyacını ve enerji maliyetlerini azaltır ve ayrıca hastanın egzersize uyumunu artırır.

*Düzenli egzersiz.* Bu sadece iştahı artırmakla kalmaz, aynı zamanda beslenme tedavisinin etkinliğini de artırır.

*Beslenme müdahaleleri.* Gerekli enerjiyi sağlamayı, protein katabolizmasını durdurmamayı, yetersiz beslenmeyi önlemeyi ve tedavi etmeyi amaçlar<sup>38</sup>.

Spesifik olarak, diyet alımı normal kilolu ve fazla kilolu kişiler için normokalorik (BKİ 18,5 kg/m<sup>2</sup> ve 30 kg/m<sup>2</sup> arasında), yetersiz beslenen veya yetersiz beslenme riski taşıyan kişiler için yüksek enerjili (BKİ < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) ve obeziteye sahip (BKİ > 30 kg/m<sup>2</sup>) kişiler için düşük enerjili olmalıdır. Diyet modeli, sağlıklı denekler için belirtilene kıyasla yüksek oranda lipid (%50'ye kadar) içermeli ve sınırlı bir karbonhidrat alımına (yaklaşık %30) sahip olmalıdır<sup>57</sup>.

Yağ seçimi, çoklu doymamış yağlara, tercihen omega-3 yağ asitlerine yönelik olmalıdır. Antioksidanların alımı sabit olmalı, her şeyden önce, günde 30 g porsiyonda fındıktan (E vitamini açısından zengin) ve sızma zeytinyağı (her biri 10 ml'lik günde 2-3 porsiyon) kullanılarak temin edilmelidir. Yüksek C vitamini içeriği nedeniyle her gün 5 porsiyon

meyve ve sebze, özellikle narenciye, kivi, kırmızı meyveler, biber, domates, ıspanak, brokoli, marul ve et gibi hayvansal gıdalardan (haftada 3 porsiyon beyaz et, haftada 1 porsiyon kırmızı et), süt (her gün süt ve 1 porsiyon yoğurt, haftada 2 porsiyon 1 porsiyon peynir), yumurta (haftada 2 porsiyon), baklagiller (haftada 2-3 porsiyon) ve yüksek çinko ve selenyum içeriği için balık (haftada 4 porsiyon) tüketilmelidir. Ayrıca lif, tam tahıllarla günde en az 25 g miktarında olmalıdır<sup>57</sup>.

Kas kaybını önlemek veya tedavi etmek için protein içeriği diyetle önemli ölçüde yer almalıdır. Başlangıçta, protein alımı 1-1,2 g/kg/vücut kaybı olmalı, malnütrisyon şiddetli ise proteinler 1,5 g/kg/vücut kaybı ve 2,5-2,8 g'a eşit spesifik bir lösün (et, peynir, balık, yumurta) alımı olmalıdır<sup>57</sup>.

Günlük kalsiyum içeriği, kalsiyum açısından zengin, süt, yoğurt ve iki haftada bir peynir tüketimi yoluyla osteoporozu önlemek için tahmini gereksinimi (yetişkinler için 1000 mg, menopoz sonrası kadınlar için 1200 mg) karşılamalıdır. Kanıtlanmış eksiklik veya yetersiz seviyelerde D vitamini ile spesifik bir takviyeye başlama olasılığının değerlendirilmesi de gerekebilmektedir<sup>57</sup>.

### **AATD ve Karaciğer Hastalığında Beslenme Stratejileri**

Karaciğer hastalığı da gösteren hastalar söz konusu olduğunda, AATD karaciğer hastalığı ile obezite ile ilişkili karaciğer hastalığı arasında belirgin bir örtüşme olduğu gözlemlenmiştir, bu da ortak moleküler temeli ve dolayısıyla benzer beslenme stratejilerini akla getirmektedir<sup>36</sup>.

Wang ve arkadaşlarının 2019 yılında Hepatology dergisinde yayımlanan çalışmasında, özel bir DNA metilasyonu olan 5mC'nin AATD ile ilişkili karaciğer hastalığının heterojenliğine katkısı incelenmiştir, çünkü bu metilasyon çevresel ve genetik sinyallere yanıt verir ve düzensizliği karaciğer hastalığının başlangıcında önemli bir faktördür. Bu metilasyon, normal karaciğer, hepatik steatoz, erken evre AATD karaciğer hastalığı ve siroz ve hepatoselüler karsinom komplikasyonları olan farklı gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda da AATD karaciğer hastalığı, AATD sirozu ve obezite/yağlı karaciğer hastalığı grupları arasında önemli ölçüde örtüşme olduğunu göstermiştir. Analiz edilen tüm bireyler arasında, AATD'ye en çok benzer karaciğer hastalığı faktörü olan grup obezite/yağlı karaciğer hastalığı olan grup bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada, AATD ile ilişkili karaciğer hastalığı ile obezite tarafından neden olan karaciğer hastalığı arasında güçlü bir epigenetik bağlantı tespit edilmiştir<sup>36</sup>.



Ayrıca metabolik sendrom varlığının AATD'de hepatik fibrozisin en güçlü belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur. Çalışmada incelenen AATD hastalarında yağlı karaciğer hastalığının genel prevalansı %40, genel popülasyonda beklenen prevalansa kıyasla %20- %30 daha yüksek bulunmuştur. Obezite ( $BKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) çalışma grubunun yalnızca %26,6'sında mevcuttur. Bu veriler, AATD'li bireylerin, BKİ'leri normal sınırlar içinde olmasına rağmen, metabolik hastalıklara ve yağlı karaciğer hastalığına karşı daha fazla genel duyarlılık yaşayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmadaki genetik araştırmaya dayanarak, bu duyarlılığın bir kısmının AATD'li bireyler ile obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olanlar arasında paylaşılan DNA metilasyonundaki değişiklikler tarafından yönetildiği görülmektedir<sup>36</sup>.

Bu mutasyonel olarak homojen grup içindeki moleküler epigenetik imzalar, hastaların karaciğer hastalığı riski için daha iyi sınıflandırılmasına izin verebilir<sup>36</sup>. Bu nedenle, AATD karaciğer hastalığındaki ana farklılıkları yansıtan epigenetik imzaları tanımlayarak, bunların bu hastalarda karaciğer hastalığının ilerlemesini izlemek için prognostik belirteçlere dönüşmesi muhtemeldir.

AATD ile ilişkili karaciğer hastalığı gösteren hastalarda sağlanacak diyet yönetimi için şu anda özel bir kılavuz bulunmamaktadır. Ancak hastalığın yol açtığı karaciğer hasarı (steatohepatitten siroza kadar) diğer karaciğer hastalıklarınıninkiyle karşılaştırılabilir, bu nedenle Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN) yönergeleri, bu tip patolojiye özgü olmasa da ilişkilendirilecek yararlı bir öneri listesi sağlayabilir<sup>58</sup>.

### **Alkolsüz Steatohepatit ve Sirozda Beslenme Stratejileri**

Alkol alımının sınırlandırılması gerekmektedir<sup>59</sup>. Alkolsüz steatohepatit aşırı kilolu bireyler ideal vücut ağırlıklarına getirilmelidir. %7'lik bir ağırlık kaybının hedeflendiği egzersiz önerilir. Oral günlük 800 IU alfa-tokoferol alımı ve seçilmiş probiyotikler veya simbiyotik takviyeleri hastaların diyetinde yer alabilir<sup>60-62</sup>.

Sirozda ise yüksek enerjili bir beslenme programı uygulanmalıdır. Katabolik süreçten dolayı protein gereksinimleri ağırlık başına 1,2 g olacak şekilde yükseltilmelidir. Sağkalım süresinin ve yaşam kalitesinin artırılması için dallı zincirli aminoasitlere (valin, lösin ve izolösin) diyetle yer verilmelidir. Mikrobeyinler, tedaviyle doğrulanmış veya klinik olarak şüphelenilen eksiklikler için uygulanmalıdır<sup>63-65</sup>.

## Sonuç

AATD, yalnızca patolojik bir işlev kaybını (düşük dolaşımdaki AAT) değil, aynı zamanda bir işlev kazanımını (mutant AAT birikiminin ve özellikle hepatositlerde polimerizasyonun etkisi), işlevsiz bir bağışıklık tepkisinin ve kronik enflamasyonun varlığını beraberinde getirir. Bu özellikler hastalar arasında değişir ve diğer genetik-epigenetik ve çevresel faktörlerin de AATD hastalığının varlığını ve ilerlemesini etkilemesi muhtemeldir. Sonuç olarak, AATD'ye bağlı hastalıkların yönetimi de birden fazla şekilde mümkün olacaktır. Genetik mutasyon ve modifikasyonlar göz önünde bulundurularak planlanan tıbbi, farmakolojik ve beslenme müdahaleleri AATD'ye bağlı gelişen hastalıkların tedavisi için birçok seçenek sunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225–2236.
2. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Köhnlein T, Welte T. The discovery of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respiratory Medicine*. 2011;105(8):1129–1139.
3. Darlington GJ, Astrin KH, Muirhead SP, Desnick RJ, Smith M. Assignment of human alpha 1-antitrypsin to chromosome 14 by somatic cell hybrid analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(3):870–873.
4. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3):259–264.
5. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2003;168(7):818–900.
6. Clemmensen SN, Jacobsen LC, Rørvig S, et al. Alpha-1-antitrypsin is produced by human neutrophil granulocytes and their precursors and liberated during granule exocytosis. *European Journal of Haematology*. 2011;86(6):517–530.

7. Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation. *Nature*. 2000;407(6806):923–926.
8. Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-1-antichymotrypsin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1980;255(9):3931–3934.
9. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacological Reviews*. 2010;62(4):726–759.
10. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(26):2749–2757.
11. Dafforn TR, Mahadeva R, Elliott PR, Sivasothy P, Lomas DA. A kinetic mechanism for the polymerization of alpha1-antitrypsin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(14):9548–9555.
12. Sivasothy P, Dafforn TR, Gettins PG, Lomas DA. Pathogenic alpha 1-antitrypsin polymers are formed by reactive loop-beta-sheet A linkage. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33663–33668.
13. Lomas DA. Loop-sheet polymerization: the structural basis of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Clinical Science*. 1994;86(5):489–495.
14. Jezela-Stanek A, Chorostowska-Wynimko J. SERPINA1 and more? A putative genetic contributor to pulmonary dysfunction in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1708.
15. Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1999;20(3):441–447.
16. Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest*. 2005;127(5):1537–1543.
17. Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends In Genetics: TIG*. 2022;38(7):676–707.

18. Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, et al. Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(4):373–381.
19. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*. 2006 Oct 27 [Updated 2023 Jun 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>
20. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2016;3(3):668–682.
21. Bossé Y, Lamontagne M, Gaudreault N, et al. Early-onset emphysema in a large French-Canadian family: a genetic investigation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(5):427–436.
22. Corda L, Bertella E, La Piana GE, Boni E, Redolfi S, Tantucci C. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2008;76(1):61–68.
23. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. Consequences of abrupt cessation of alpha1-antitrypsin replacement therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1478–1480.
24. Spratt JR, Brown RZ, Rudser K, et al. Greater survival despite increased complication rates following lung transplant for alpha-1-antitrypsin deficiency compared to chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(4):1130–1144.
25. Chorostowska-Wynimko J, Barrecheguren M, Ferrarotti I, Greulich T, Sandhaus RA, Campos M. New patient-centric approaches to the management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15:345–355.
26. Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, Nowacki AS, Stoller JK. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;14:2089–2101.

27. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:1295–1308.
28. McElvaney OF, Fraughen DD, McElvaney OJ, Carroll TP, McElvaney NG. Alpha-1 antitrypsin deficiency: current therapy and emerging targets. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(3):191-202.
29. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(5):1700610.
30. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(6):1856–1861.
31. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(6 Pt 1):1791–1797.
32. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011;2(2):81–86.
33. Ora J, Laveneziana P, Wadell K, Preston M, Webb KA, O'Donnell DE. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2011;111(1):10–19.
34. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(1):53–59.
35. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: a comprehensive review. *Thorax*. 2012;67(5):277-295.
36. Wang L, Marek GW, Hlady RA, et al. Alpha-1 Antitrypsin deficiency liver disease, mutational homogeneity modulated by epigenetic heterogeneity with links to obesity. *Hepatology*. 2019;70(1):51-66.

37. Patel D, McAllister SL, Teckman JH. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:23.
38. Rahaghi F, Omert L, Clark V, Sandhaus RA. Managing the Alpha-1 patient in the ICU: Adapting broad critical care strategies in AATD. *J Crit Care.* 2019;54:212-219.
39. Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 1997;91(2):77-82.
40. Piitulainen E, Areberg J, Lindén M, Eriksson S, Mattsson S, Wollmer P. Nutritional status and muscle strength in patients with emphysema and severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2002;122(4):1240-1246.
41. Hutchison DC, Cooper D; British Thoracic Society. Alpha-1-antitrypsin deficiency: smoking, decline in lung function and implications for therapeutic trials. *Respir Med.* 2002;96:872–880.
42. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Transl Int Med.* 2015;3:151–154.
43. Iyer AS, Dransfield MT. The “obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease: can it be resolved? *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:158–159.
44. Hanson C, Rutten EP, Wouters EFM, et al. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:723–733.
45. Fuller-Thomson E, Howden KEN, Fuller-Thomson LR, et al. A strong graded relationship between level of obesity and COPD: findings from a national population-based study of lifelong nonsmokers. *J Obes.* 2018;2018:6149263.
46. Galesanu RG, Bernard S, Marquis K, et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can Respir J.* 2014;21:297–301.
47. McDonald V, Gibson P, Scott H, et al. Obesity in COPD, how should it be managed?- the effect of weight loss and resistance training in obese COPD patients. *Eur Respir J.* 2014;44:P3035.
48. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3307-3312.

49. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100(8):1349-1355.
50. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 1999;18(5):275-280.
51. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1286-1293.
52. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1504-1520.
53. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest.* 2011;139(3):648-657.
54. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(1):209-218.
55. Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone.* 2012;50(6):1234-1239.
56. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2007;101(9):1954-1960.
57. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, et al. Food pyramid for subjects with chronic obstructive pulmonary diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1435-1448.
58. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533-3562.
59. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437-445.

- 60.** Schäfer S, Kantartzis K, Machann J, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37(7):535–543.
- 61.** Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):535-542.
- 62.** Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci*. 2014;97(12):7386-7393.
- 63.** Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):430-441.
- 64.** Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):134-143.
- 65.** Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016;31(6):1289-1294.