

فراوانی کمبود آلفا-۱- آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه بستری در بیمارستان اکباتان همدان

ابراهیم نادی^۱، مهرداد حاجیلویی^۲، سامان عبدلی^۳، زهرا بصیری^۴

^۱دانشیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
^۲استادیار ایمونولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
^۳پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
^۴استادیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: یکی از عوامل خطر ژنتیکی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، کمبود آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین (AAT) است. آمار دقیقی از شیوع این بیماری در نقاط مختلف ایران در دست نیست. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی کمبود آنزیم AAT در بیماران مبتلا به بیماری COPD انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه، سطح سرمی AAT در ۱۲۵ بیمار مبتلا به COPD مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۵ که تشخیص COPD در آنها پس از گرفتن شرح حال و اسپیرومتری قبل و بعد از استفاده برونکودیلاتور براساس معیارهای GOLD به تأیید رسیده بود، به روش نفلومتری اندازه گیری و نتایج به صورت گرم بر لیتر ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی و مربع کای صورت گرفت، و $p < 0/05$ سطح معنی داری اختلاف‌ها قرار داده شد.

یافته‌ها: از ۱۲۵ بیمار مورد بررسی، ۹۱ نفر مرد و ۳۴ نفر زن بودند (نسبت ۲/۷ به ۱)، میانگین سنی بیماران 63 ± 12 سال و میانگین سرمی AAT آنان $1/311 \pm 0/364$ g/l (حداکثر ۲/۶۹۶ واحد و حداقل ۰/۷۱ واحد) بود. میزان AAT سرمی با سن، شغل، جنس و سیگار کشیدن ارتباط معنی داری نداشت. میانگین سنی بیماران مبتلا به COPD در موارد کمبود نسبی AAT به صورت معنی داری پایین تر گزارش شد، ولی شدت علائم تفاوت چندانی با گروه بیماران دارای سطح طبیعی AAT نداشت.

نتیجه گیری: براساس نتایج، در این مطالعه موردی از کمبود قطعی AAT در بیماران مبتلا به COPD بستری در بیمارستان اکباتان همدان یافت نشد. لذا با توجه به شرایط جغرافیایی و میزان حجم نمونه احتمالاً شیوع این نقص در جامعه همدان کمتر از آمارهای به دست آمده در کشورهای اروپایی بوده است، ولی میزان کمبود نسبی AAT که در این بررسی ۲۰٪ به دست آمد، بیشتر از حداکثر مقادیر به دست آمده در تحقیقات مشابه در کشورهای اروپایی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: کمبود آلفا-۱- آنتی تریپسین؛ بیماری‌های انسدادی ریه؛ استعمال دخانیات؛ بیماری‌های شغلی.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: nadi@umsha.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۸۱۱۶۵۱۸

تاریخ پذیرش: ۸۹/۶/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۲۸

مقدمه

مجارى تنفسى به صورت مزمن شناخته مى شود؛ يک بيمارى معلوليت‌زا، پرهزينه و يکى از علل مرگ و مير در دنياى امروز به شمار مى رود (۲،۱). کمبود آنزيم آلفا-۱- آنتی تریپسین (AAT)

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) که عوامل زیادی در بروز آن نقش دارند و با محدودیت و مقاومت در برابر عبور هوا در

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-مقطعی، ۱۴۵ بیمار مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۵ بررسی شدند. در کلیه این بیماران پس از جلب رضایت و پر کردن فرم رضایت نامه، اندازه گیری سطح سرمی آلفا-۱-آنتی تریپسین صورت گرفت. سطح AAT سرم به وسیله روش نفلومتریک اندازه گیری شد. بدین ترتیب که ابتدا ۳-۲ از بیمار خون وریدی گرفته شد، سپس فرصت داده شد تا خون لخته شود. پس از سانتریفوژ لخته، سرم جدا شده در ۲۰°- فریز نگهداری شد. در ادامه، کیت MININEPH مخصوص اندازه گیری AAT با ۴۰۰µl بافر رقیق شده (رقت ۱/۱۱) و ۴۰µl آنتی بادی ضد AAT مخلوط شد. میزان کدورت ایجاد شده توسط کمپلکس های آنتی ژن-آنتی بادی به وسیله دستگاه نفلومتر خوانده و محاسبه گردید. این اعداد در مقیاس g/l به دست آمد و دقت این روش در حد ۰/۱۶g/l برآورد شد (۲۷). در صورتی که سطح سرمی AAT کمتر از ۲۰µm/l یا کمتر از ۱۱µm/l بود، به ترتیب کمبود نسبی و کمبود قطعی تلقی می شد، ولی با توجه به استفاده از روش نفلومتری در این مطالعه، مقادیر کمتر از ۱g/l کمبود نسبی و مقادیر کمتر از ۰/۵g/l کمبود قطعی تعریف گردید (۲۷). همچنین در صورتی که میزان AAT محاسبه شده کمتر از ۰/۱۶g/l بود، سرم مجدداً با رقت ۱/۵ رقیق شده، و آزمایش تکرار شد. در ادامه، اطلاعات مربوط به سطح AAT سرم، سن، جنس، عوامل خطر برای بیماری انسدادی مزمن ریوی و سطح سرمی آلفا-۱-آنتی تریپسین برای هر بیمار همراه با اطلاعات مربوط به شدت بیماری COPD آنها (براساس معیار GOLD) (۲۸)، در پرسشنامه های از پیش طراحی شده وارد شد، سپس داده های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های آماری تی و مربع کای با در نظر گرفتن $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری اختلاف ها، تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها

از ۱۴۵ بیماری که با تشخیص اولیه COPD بررسی شدند، تشخیص بیماری در ۱۲۵ نفر با بررسی اسپیرومتری (قبل و بعد از مصرف برونکودیلاتور) و شرح حال آنان تأیید شد. ۱۲ بیمار به

یک عامل خطر ژنتیکی نسبتاً شایع در این بیماری است و آمار دقیقی از شیوع آن در نقاط مختلف دنیا در دست نیست (۳-۶). کمبود این آنزیم با برهم زدن تعادل چرخه پروتئاز-آنتی پروتئاز در ریه، با حضور سایر عوامل خطر ایجاد کننده COPD می تواند در سنین پایین تر و با شدت بیشتری بیماری ایجاد کند (۷-۹). آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین عضوی از خانواده مهارکننده سرین پروتئاز و اصلی ترین عضو گروه در پلاسما انسان است. بخش اعظم این آنزیم در سلول های کبدی و مقدار اندکی در سلول های تک هسته ای، چند هسته ای، اپی تلیالی روده و پارانشیم کلیوی ساخته می شود. AAT یکی از واکنش دهنده های مرحله حاد در بدن بوده و غلظت پلاسمایی آن می تواند در پاسخ به عفونت های حاد یا التهاب تا ۴ برابر افزایش یابد. نقش اصلی AAT خنثی سازی الاستاز آزاد شده از نوتروفیل ها است. نقش عمده فیزیولوژیک AAT حفاظت بافت ها از تخریب، به وسیله آنزیم های تجزیه کننده پروتئین است. AAT به علت توان بالای مهار و ساده بودن نفوذ در بافت ها، نقش بسیار مهمی در حفاظت بافت ها ایفا می کند (۱۰). از نظر ساختمانی AAT گلیکوپروتئینی تک زنجیره ای است که از ۳۹۴ اسید آمینه تشکیل شده و دارای جرم ملکولی حدود ۵۲ کیلو دالتن می باشد و به علت جرم ملکولی کم به راحتی از طریق مایع میان بافتی عبور کرده و به بافت های هدف می رسد (۱۱). کشیدن سیگار در بیماران مبتلا به COPD به طور واضح از طول عمر آنها می کاهد و میزان بستری شدن در بیمارستان و دور بودن از محیط کار را افزایش می دهد (۲۰-۱۲). همراهی کمبود این آنزیم با سیروز کبدی، کارسینوم اولیه کبد و برخی از انواع واسکولیت، حاکی از اهمیت این آنزیم و نقش حفاظتی آن است (۲۶-۲۱). با توجه به اهمیت تشخیص کمبود AAT در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی و اینکه تاکنون کار تحقیقی قابل دسترسی در مورد میزان این نقص ژنتیکی در سطح ایران و به خصوص در شهر همدان مشاهده نشده است و با عنایت به اینکه ممکن است درصد قابل توجهی از بیمارانی که در حال حاضر با تشخیص COPD تحت مراقبت و درمان قرار دارند، مبتلا به این نقص ژنتیکی باشند، لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی کمبود آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی انجام گرفت.

جدول شماره ۱: توزیع مبتلایان به COPD براساس سطح آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین و شاخص‌های جمعیت‌شناختی

جنس	مرد	تعداد	شاخص‌های جمعیت‌شناختی بیماران	
			میانگین سطح سرمی AAT (g/L)	تعداد
مصرف سیگار	مرد	۹۱	۱/۳۵±۰/۳۸	
	زن	۳۴	۱/۳۲±۰/۳۲	
شغل	مثبت	۷۹	۱/۳۵±۰/۳۷	
	منفی	۴۶	۱/۲۵±۰/۳۴	
	پرخطر	۱۰۹	۱/۳۲±۰/۳۸	
	کم‌خطر	۱۶	۱/۲۳±۰/۱۸	

*در هیچ موردی رابطه به لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

جدول شماره ۲: توزیع مبتلایان به COPD براساس سطح آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین و شدت بیماری

شدت COPD	میزان سرمی AAT	
	1g/l < AAT	1g/l ≥ AAT
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
خفیف	۱۶ (۱۶)	۳ (۱۲)
متوسط	۴۵ (۴۵)	۹ (۳۶)
شدید	۲۲ (۲۲)	۸ (۳۲)
بسیار شدید	۱۷ (۱۷)	۵ (۲۰)

*رابطه‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار نیستند.

جدول شماره ۳: توزیع مبتلایان به COPD براساس سطح آنزیم آلفا-۱-آنتی تریپسین و علائم بیماری

علائم COPD	میزان سرمی AAT	
	1g/l < AAT	1g/l ≥ AAT
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سرفه و خلط	۹۷ (۹۷)	۲۳ (۹۲)
تنگی نفس فعالیتی	۳ (۳)	۲ (۸)
	۹۰ (۹۰)	۲۲ (۸۸)
	۱۰ (۱۰)	۳ (۱۲)

*رابطه‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار نیستند.

بحث

در این مطالعه هیچ نمونه‌ای مبنی بر کمبود قطعی AAT یافت نشد و با توجه به تحقیقات انجام‌شده، کمبود این آنزیم در مناطقی مانند آسیا، نژاد عرب، نژاد شرقی نظیر چین، ترک و خاور دور، بسیار نادر بوده است (۲۹)، همچنین با توجه به حجم مورد بررسی در این مطالعه، به نظر می‌رسد که شیوع کمبود قطعی AAT در جامعه ایران که ترکیبی از نژادهای مختلف آسیایی و عربی است از میزان ۴/۵-۱/۵٪ که در نژاد اروپایی برای آن تخمین زده می‌شود (۳۰)، و حتی از جمعیت ۱-۲٪ مبتلایان به COPD که دچار کمبود شدید

علت مشکوک بودن تشخیص بیماری و یا عدم وجود معیارهای لازم برای COPD (معیارهای GOLD) و ۸ بیمار به دلیل لیز بودن نمونه‌های خون گرفته‌شده، از مطالعه حذف و در نهایت ۱۲۵ بیمار وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۹۱ نفر (۷۲٪) مرد و ۳۴ نفر (۲۸٪) زن بودند. میانگین سنی این بیماران ۶۳/۶±۱۲ سال بود و در محدوده سنی ۴۳-۸۵ سال قرار داشتند. حداقل میزان سرمی AAT اندازه‌گیری شده در این بیماران ۰/۷۱۰g/l و حداکثر میزان به دست آمده ۲/۶۹۶g/l بود. میانگین این مقادیر سرمی ۱/۳۱۱±۰/۳۶۴g/l به دست آمد. از کل بیماران مورد بررسی، ۷۹ بیمار (۶۳/۲٪) سابقه مصرف سیگار داشتند که میانگین مصرف سیگار در این افراد ۴۵±۳۵ بسته در سال بود. ۱۰۹ بیمار (۸۷/۲٪) دارای مشاغل پرخطر برای ایجاد COPD بودند. در ۱۲۱ بیمار (۹۶/۸٪) سرفه و خلط وجود داشت. در ۳۴ بیمار (۲۷/۲٪) حساسیت تنفسی و در ۴۵ بیمار (۳۶٪) درجاتی از نارسایی قلبی مشاهده گردید. بین میزان AAT سرم اندازه‌گیری شده با وضعیت سیگار کشیدن، جنس و شغل رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (جدول شماره ۱). همچنین بین میانگین سطح سرمی AAT و شدت بیماری COPD در این مطالعه ارتباط معنی‌داری به دست نیامد (جدول شماره ۲). در ۲۵ بیمار (۲۰٪) مقادیر سرمی پایین‌تر از ۱g/l و بالاتر از ۰/۵g/l بود که به‌عنوان کمبود نسبی AAT منظور گردید. هیچ‌یک از بیماران دچار کمبود قطعی AAT نبودند. متوسط سن این دسته از بیماران ۵۷/۴±۱۲/۴ سال در مقایسه با میانگین سنی ۶۵/۲±۱۱/۵ سال در ۱۰۰ بیمار COPD دارای مقادیر بالاتر از ۱g/l بود (p<۰/۰۱۱). همچنین از نظر توزیع جنسی، شغلی و میزان مصرف سیگار در مقایسه با بیماران دارای سطوح سرمی طبیعی AAT، ۱۶ بیمار (۶۴٪) مرد و ۹ نفر (۳۶٪) زن بودند، ۲۴ نفر (۹۶٪) مشاغل پرخطر و ۱۲ بیمار (۴۸٪) سابقه مصرف سیگار داشتند که در مجموع بین آنها و گروه بیماران دارای AAT سرمی طبیعی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در مورد نقش سیگار در این گروه (افراد دارای سطح سرمی کمتر از ۱g/l) به دلیل کم بودن تعداد نمونه و عدم امکان تحلیل داده‌های مربوطه، ارتباط آماری معنی‌داری به دست نیامد. همچنین رابطه معنی‌داری بین علائم بیماری با سطح آنزیم مشاهده نشد (جدول شماره ۳).

مرکز هپاتیت تهران به سه گروه ناقل (۵۸ نفر)، مزمن فعال (۵۴ نفر) و سیروز (۱۰ نفر) تقسیم‌بندی شدند. همچنین ۱۰۰ نفر که کاملاً سالم بودند، به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. براساس آزمایشات صورت گرفته در گروه مورد، ۹۸ نفر فنوتیپ‌های طبیعی (M1M1, M1M2, M2M2) و ۲۴ نفر فنوتیپ‌های با کمبود متوسط آلفا-۱-آنتی‌تریپسین (MS, MZ, MV, M1S, M1Z) داشتند. در گروه نرمال ۹۵ نفر دارای فنوتیپ‌های طبیعی و ۵ نفر دارای فنوتیپ‌هایی با کمبود متوسط آلفا-۱-آنتی‌تریپسین بودند، بنابراین فراوانی فنوتیپ‌های طبیعی در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری از گروه نرمال بالاتر بود، لذا این گونه می‌توان نتیجه‌گیری نمود که احتمالاً خطر ابتلا به ویروس هپاتیت B در افراد دارای فنوتیپ غیرطبیعی آلفا-۱-آنتی‌تریپسین بالاتر است. در مطالعه دیگری توسط قوامی و همکارانش (۳۴) در شهر زاهدان، ۱۰۳ بیمار مبتلا به یوئیت با ۱۶۷ نفر فرد طبیعی که هیچ‌گونه بیماری سیستمیک یا چشمی نداشتند، مقایسه شدند. در این بررسی، اختلاف معنی‌داری بین فنوتیپ‌های غیرطبیعی در گروه شاهد و مورد مشاهده گردید ($p < 0.0001$). همان‌طور که اشاره شد امکان مقایسه نتایج این گونه تحقیقات با مطالعه حاضر وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد شیوع کمبود قطعی AAT در جامعه همدان پایین‌تر از مقدار پیش‌بینی شده در کشورهای اروپایی است، ولی میزان کمبود نسبی AAT در این جامعه بالا می‌باشد.

AAT هستند (۲۸) پایین‌تر می‌باشد. ۲۰٪ از شرکت‌کنندگان در این مطالعه دارای مقادیر کمتر از حد طبیعی AAT بودند و ارتباط معنی‌داری بین سن شروع بیماری در این دسته از شرکت‌کنندگان و سایر بیماران وجود داشت. در تحقیقی که توسط Dahl و همکارانش بر روی ۹۱۷۰ فرد بالغ و به‌صورت تصادفی از جمعیت عادی انجام گردید، نشان داده شد که شیوع این کمبود در نواحی شمالی اروپا به اندازه کمبود قطعی AAT بوده ($0.5\text{g/L} < \text{AAT} < 1\text{g/L}$) در مقایسه با ($\text{AAT} < 0.5\text{g/L}$) و در حضور دیگر عوامل خطر COPD این افراد در سنین پایین‌تر و با شدت بیشتری دچار بیماری شده بودند (۳۱). در مطالعه دیگری مشاهده گردید که افراد دارای حد پایین‌تر از معمول AAT حتی در صورت عدم وجود عوامل خطر دخیل در ایجاد COPD بیش از افراد عادی به این بیماری دچار می‌شوند (۳۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد درصد زیادی (۲۰٪) از بیماران بستری در بیمارستان با تشخیص COPD دارای کمبود نسبی این آنزیم هستند و میانگین سنی بروز COPD در ایشان به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه مشابه، ولی با میزان طبیعی AAT است. در بررسی متون، تحقیقی که به‌طور مشخص در همدان و یا مطالعه جامع کشوری در خصوص میزان شیوع کمبود AT در مبتلایان به COPD انجام شده باشد، یافت نشد، ولی در مطالعه‌ای که قوامی و همکارانش بر روی ۱۲۲ بیمار مبتلا به هپاتیت ویروسی نوع B مراجعه‌کننده به مرکز هپاتیت تهران و درمانگاه انتقال خون زاهدان در فاصله سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۱ انجام دادند (۳۳)، بیماران براساس تشخیص پزشکان

References:

- Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
- Kueppers F, Donhardt A. Obstructive Lung Disease in Heterozygotes for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Intern Med* 1974;80:209-212.
- Mittman C, Lieberman J, Rumsfeld I. Prevalence of Abnormal Protease Inhibitor Phenotypes in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:295-296.
- Eriksson S, Moestrup T, Hagerstrand I. Liver, Lung and Malignant Disease in Heterozygous (PiMZ) Alpha -1 Antitrypsin Deficiency. *Acta Med Scand* 1975;198:243-247.
- Morten D, Nordestgaard Borge G, Lange P, Vestbo J, Tybjaerg-Hansen A. Molecular Diagnosis of Intermediate and Severe α 1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Chem* 2001;47:56-62.
- Tobin MJ, Cook PJL, Hutchison DCS. Alpha 1- Antitrypsin Deficiency: The Clinical and Physiological Features of Pulmonary Emphysema in Subjects Homozygous for Pi Type Z. *Br J Dis Chest* 1983;77:14-27.
- Eriksson S. Studies in α -1 Antitrypsin Deficiency. *Acta Med Scand* 1965;432:1-85.
- Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Fa1k RT, Wu M, Crystal RG. Clinical Features and History of the Destructive Lung Disease Associated with Alpha-I-Antitrypsin Deficiency of Adults with Pulmonary Symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:327-336.

10. Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of Aserpin-Protease Complex Shows Inhibition by Deformation. *Nature* 2000;407:923-926.
11. Janciauskiene S. Conformational Properties of Serine Proteinase Inhibitors Confer Multiple Pathophysiological Roles. *Biochim Biophys Acta* 2001;1535:221-35.
12. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, Straus SD, Crystal RG. Z-Type Alpha-1 Antitrypsin Is Less Competent Than M1-Type α -1 Antitrypsin as an Inhibitor of Neutrophil Elastase. *J Clin Invest* 1987;80:1366-1374.
13. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette Smoke Impairs Elastin Resynthesis in Lungs of Hamsters with Elastase- Induced Emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:640-643.
14. Morrison HM, Kramps JA, Bumett D, Stockley RA. Lung Lavage Fluid from Patients with Alpha-1 Proteinase Inhibitor Deficiency or Chronic Obstructive Bronchitis: Anti-Elastase Function and Cell Profile. *Clin Sci* 1987;72:373-381.
15. Piitulainen E, Toming G, Eriksson S. Effect of Age and Occupational Exposure to Airway Irritants on Lung Function in Non-Smoking Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Pi*ZZ). *Thorax* 1997;52:244-248.
16. Piitulainen E, Toming G, Eriksson S. Environmental Correlates of Impaired Lung Function in Non Smokers with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Pi*ZZ). *Thorax* 1998;53:939-943.
17. Busutill RW, Rinderbriecht H, Flesher A, Carmack C. Elastase Activity: The Role of Elastase in Aortic Aneurysm Formation. *J Surg Res* 1982;32:214-217.
18. Larsson C. Natural History and Life Expectancy in Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, PiZ. *Acta Med Scand* 1978;204:345-351.
19. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway Obstruction in Never Smokers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
20. Behrendt CE. Mild and Moderate-to-Severe COPD in Nonsmokers. Distinct Demographic Profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
21. Fortin PR, Fraser RS, Watts CS, Esdaile JM. Alpha-I-Antitrypsin Deficiency and Systemic Necrotizing Vasculitis. *J Rheumatol* 1991;18:1613-1616.
22. Frederick WG, Enriquez R, Bookbinder M1. Peripheral Neuropathy Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Arch Neurol* 1990;47:233-235.
23. Schievink WI, Puumala MR, Meyer FB, Raffel C, Katzmann JA, Parisi JE. Giant Intracranial Aneurysm and Fibromuscular Dysplasia in an Adolescent with Alpha -1 Antitrypsin Deficiency. *J Neurosurg* 1996;85:503-506.
24. Eriksson S, Carison J, Velez R. Risks for Cirrhosis and Primary Liver Cancer in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736-739.
25. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of Hepatobiliar Disease in Adults with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: An Additional Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:989-994.
26. Eriksson S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Natural Course and Therapeutic Strategies. In: *Proceedings of the Falk Symposium no. 115*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1999. p. 307-315.
27. Ward M, Riches PG, Smith AM, Fifield R. Protein Reference Unit Handbook of Clinical Immuno Chemistry. Sheffield: PRU Publications; 1999. p. 27-30.
28. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p. 1551.
29. Frederick J, De Serres. Worldwide Radial and Ethnic Distribution of α 1-Antitrypsin Deficiency: Summary of an Analysis of Published Genetic Epidemiologic Survey. *Chest* 2002;122:1818-1829.
30. Hutchison DC. α -1 Antitrypsin Deficiency in Europe: Geographical Distribution of Pi Types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367-377.
31. Dahl M, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J, Tybjaerg-Hansen A. Molecular Diagnosis of Intermediate and Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: MZ Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease May Have Lower Lung Function Than MM Individuals. *Clin Chem* 2001;47:56-62.
32. Leuenberger P, Schwartz J, Ackerman-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive Smoking Exposure in Adults and Chronic Respiratory Symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, Sapaldia Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
33. Ghavami S, Alavian SM, Hashemi M, et al. The Role of the α -1 Antitrypsin Phenotypes in Hepatitis B Patients. *Kowsar Medical J* 2003;8:311-315. [Full Text in Persian]
34. Ghavami S, Alavian SM, Hashemi M, et al. A Pilot Study on the Role of Alpha 1 Antitrypsin Phenotypes in HBV Patients. 15th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Proceeding Barcelona: Euromedlab; 2003. p. 387-92.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.