

بررسی سطح آنزیمهای کبدی در کارگران مواجهه یافته با بخارات استایرن در یک صنعت پلاستیک سازی در سال ۱۳۸۲

دکتر امید امینیان^۱، دکتر امسان رفیعی^۲، دکتر اکبر شریفیان^۳، دکتر ممد عباسی^۴

۱- متخصص طب کار و بیماریهای شغلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، ۲- دستیار تخصصی طب کار و بیماریهای شغلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، ۳- متخصص طب کار و بیماریهای شغلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، ۴- متخصص علوم آزمایشگاهی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان بوعلی، مرکز تحقیقات آزمایشگاههای رفانس ایران،

چکیده

این مطالعه جهت بررسی اثرات کبدی مواجهه طولانی مدت با مقادیر خفیف تا متوسط استایرن در کارگرانی که در صنایع تولید قطعات پلاستیکی از پلیمرهای استایرن استفاده می کنند، طراحی گردیده است. برای بررسی این اثرات در یک مطالعه مقطعی سطح آنزیمهای کبدی در ۵۸ نفر کارگر گروه مورد با ۵۲ نفر کارگر گروه شاهد مقایسه گردید. افراد گروه مورد شامل کلیه افرادی بود که به مدت بیشتر از یکسال در سالن تزریق سنگین پلاستیک مشغول بکار بودند. گروه شاهد از میان سایر کارگران همان کارخانه که در محلهایی همچون نگهبانی، انبار محصول و یا قسمت اداری مشغول به کار بودند انتخاب شدند. میانگین سطح استایرن موجود در هوای سالن تزریق، در محدوده تنفسی کارگران حدود ۱۸ppm بود. پس از جمع آوری نمونه ها و انجام آنالیز آماری یک اختلاف معنی دار آماری برای میانگین ALT و بیلی روبین توتال بین دو گروه مورد و شاهد دیده شد. در سایر موارد از جمله GGT، AST و ALP و بیلی روبین کونژوگه نیز میانگین مقادیر در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود ولی این مقادیر از لحاظ آماری معنی دار نشد. مجموع یافته های فوق بیان کننده این مطلب است که مواجهه با مقادیر پایین استایرن به مدت طولانی می تواند موجب آسیب خفیف سلول کبدی و اختلال کلیرنس کبدی گردد. لذا ارزیابیهای دوره ای عملکردی کبدی در صنایع تزریق پلاستیک باید مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی: استایرن- آمینوترانسفرازها- بیلی روبین- سمیت کبدی

مقدمه

استایرن یکی از انواع حلالهای آلی آروماتیک است که بوسیله دهیدروژناسیون اتیل بنزن و در طی روند کراکینگ تولید می شود. بیشتر از ۹۰٪ استایرن برای تولید پلیمر پلی استایرن بکار می رود. کاربردهای عمده استایرن و پلیمرهای آن در صنایع پلاستیک سازی، لاستیک سازی، تولید وسایل بسته بندی، اسباب بازیها وسایل منزل و... میباشد. پلی استایرن از نظر بیولوژیک خنثی است و مشکل اصلی تماس با منومراستایرن است. منومراستایرن ممکن است در طی واکنشهای حرارتی دهی پلیمرهای استایرن آزاد می گردد. ضمن اینکه در طی روندهای تولید پلیمرها و رزینها نیز احتمال مواجهه با منومراستایرن وجود دارد. استنشاق راه اصلی تماس است. اثرات استایرن شامل تحریک غشاهای مخاطی و چشمها، درماتیت تماسی، عوارض حاد و مزمن هم در سیستم عصبی مرکزی و هم در سیستم عصبی محیطی و بالاخره عوارض کبدی بصورت افزایش آنزیمهای کبدی و اسیدهای صفراوی در مقادیر بالا می باشد

مدارکی که نشانگر ایجاد نکروز سلولی در کبد توسط استاتین باشد، در موشهایی که با مقادیر بالای استاتین (بالای ۳۰۰ ppm) مواجهه داشته اند با ارزیابی پاتولوژیهای کبدی و آنزیمهای کبدی اثبات گردیده است^۱. اگر چه این اثرات در مواجهه با غلظتهای کمتر نیز دیده شده است^۲.

در این میان مطالعات انجام شده پیرامون عوارض کبدی استاتین در انسان نتایج متفاوتی به همراه داشته و بسیاری از آنها نقش سایر عوامل مخدوش کننده همچون مصرف الکل، عفونتهای ویرال کبدی، BMI و... را مورد مداخله قرار نداده اند. نکته ای که در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته اینست که تماس با استاتین در سطوح پایینتر از حد مجاز NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) یعنی ۵۰ ppm هم می تواند اثرات کبدی داشته باشد^۴. منتهی تشخیص اختلالات خفیف کبدی از روشهای روتین اسکرینینگ یعنی اندازه گیری آمینو ترانسفرازها زیاد دقیق نیست و هم اکنون استفاده از روشهای اختصاصی تر همچون اندازه گیری Serum Bile Acids توصیه می گردد.

فراوانی صنایع تزریق پلاستیک در کشور ما و تعدد کارگرانی که با مقادیر پایین استاتین مواجهه دارند و همچنین کم بودن مطالعات انجام شده در زمینه اثرات توکسیک مواد شیمیایی موجود در محیط کار، دلایل اصلی انجام این مطالعه میباشد.

مواد و روشها

نوع مطالعه مقطعی تحلیلی می باشد. محل انجام مطالعه یک کارخانه تزریق پلاستیک بود که از پلیمرهای استاتین همچون پلی استاتین و ABS (Acrylonitril-Butadien-Styrene) توسط پروسه های حرارتی و تحت فشار، قطعات پلاستیکی مثل وسایل منزل یا قطعات اتومبیل تولید می کرد.

در این مطالعه تعداد افراد گروه مورد ۵۸ نفر و گروه شاهد ۵۲ نفر بود. گروه مواجهه در واقع شامل کلیه کارگرانی بود که در سالن تزریق پلاستیک به مدت بیشتر از یک سال مشغول بکار با پلیمر های استاتین بوده اند. گروه شاهد شامل افرادی بود که در سایر واحدهای کارخانه که امکان مواجهه با استاتین وجود نداشت همچون نگهبانی، اداری، انبار و .. مشغول به کار بودند. در هر دو این افراد حداقل سابقه کاری یکسال در نظر گرفته شد. در این مطالعه جهت انتخاب گروه مورد ابتدا میزان استاتین در هوای سالن تولید مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه گیری در یک زمان دو ساعته در وسط شیفت کاری و توسط پمپ نمونه گیری انجام گردید و سپس نمونه ها به روش کروماتوگرافی گازی آنالیز شد. میانگین استاتین در ناحیه تنفسی کارگران حدود ۱۸ ppm بود. در واقع گروه مورد شامل افرادی بودند که با سطوح کمتر از میزان پیشنهادی توسط کمیته حفاظت فنی کشوری (۲۰ ppm) و بمدت طولانی مواجهه داشتند.

اطلاعات دموگرافیک همچون سن، وزن، قد، سنوات کاری، مصرف الکل، سابقه بیماری و مصرف داروها توسط یک پرسشنامه در طی شیفت کاری جمع آوری گردید. جهت رد بیماریهای عفونی فعال کبدی از سه تست HBsAg و HbCAb و HCV-Ab استفاده گردید.

ابزار جمع آوری داده ها، نمونه های خونی کارگران مواجهه یافته با استاتین و گروه شاهد بطور همزمان و در طی شیفت کاری بود. در نمونه های خونی بغیر از ارزیابی بیماریهای عفونی کبدی، ۶ مارکر بیوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

۱- ترانس آمینازهای کبدی (ALT - AST) که نشانگر نکروز کبدی می باشند.

۲- تستهای کلستناز کبدی (ALP - GGT)

۳- تستهای ارزیابی کننده کلیرنس کبدی (بیلی روبین توتال و کونژوگه)

نتایج بدست آمده از تستهای آزمایشگاهی به همراه اطلاعات مربوط به پرسشنامه از طریق نرم افزار SPSS(10) و آزمون مقایسه میانگینها (T- test) مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج

تمام افراد مورد مطالعه از جنس مذکر و نژاد ایرانی بودند لذا از لحاظ جنس و نژاد تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. از نظر سن، سنوات کاری و BMI نیز بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۱). تستهای مربوط به بیماریهای ویرال کبد برای کلیه افراد شاهد و مورد انجام گردید. در نهایت ۱۴ نفر (۸ نفر از گروه مورد و ۶ نفر از گروه شاهد) بعلت مثبت بودن این تستها از مطالعه حذف شدند. در هنگام اخذ شرح حال از کارگران کلیه افرادی که سابقه مصرف الکل را حتی بصورت تفریحی ذکر میکردند، بعنوان افراد الکلیک تلقی شدند. تعداد این افراد در گروه مورد ۷ نفر (۱۲٪) و در گروه شاهد ۵ نفر (۱۰٪) بود. با توجه به برابری نسبی این مورد در هر دو گروه اثر آن بعنوان یک فاکتور مخدوش کننده در این مطالعه منتفی میباشد.

میانگین مقادیر آزمایشهای انجام شده در گروه مورد و شاهد همراه با p-value مربوطه در جدول ۲ آمده است. در تمامی آزمایشها مقادیر مطلق در گروه مورد که با استاتین مواجهه داشتند بالاتر از گروه شاهد بود.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه مقطعی در واقع ما تغییرات تستهای روتین کبدی در دسترس را در کارگران مواجهه یافته با استاتین در حدود پایینتر از حد مجاز پیشنهاد شده توسط ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) مورد ارزیابی قرار دادیم. ویژگی اصلی این مطالعه کنترل عوامل مخدوش کننده ای همچون سن، جنس، مصرف الکل، سنوات کاری و بیماریهای عفونی کبد (هیپاتیت B و C) می باشد که در مطالعات قبلی این کار به طور سیستماتیک انجام نشده بود.

یک ارتباط معنی دار آماری بین ALT و مواجهه با استاتین در این مطالعه مشاهده گردید که می تواند نشانگر آسیب خفیف پارانشیمال کبدی توسط این ماده باشد. اگرچه این رابطه معنی دار در مورد AST دیده نشد ولی مقادیر مطلق آن در گروه مورد (۲۹/۳۴) نسبت به گروه شاهد (۲۳/۵۰) بالاتر بود که این نیز خود تأییدکننده فرضیه اولیه مطالعه مبنی بر افزایش ترانس آمینازهای کبدی توسط استاتین می باشد. (نمودار ۱)

با توجه به مطالعات قبلی که افزایش ترانس آمینازهای کبدی را در کارگران مواجهه یافته با مقادیر بالای استاتین (۱۰۰-۳۰۰) نشان داده اند^۵، یافته های ما در این مطالعه نشانگر افزایش مختصر ترانس آمینازهای کبدی در مواجهه با غلظتهای زیر TLV (Threshold Limit Value) می باشد. که با توجه به توازن گروههای مورد و شاهد از نظر سن، جنس، BMI، سنوات کاری و مصرف الکل این گفته بیشتر مورد تأیید می باشد.

یافته های مطالعه نشانگر یک ارتباط معنی دار آماری بین افزایش بیلی روبین توتال و مواجهه با استاتین می باشد. باین وجود ارتباط معنی دار در مورد بیلی روبین کونژوگه و نسبت بیلی روبین کونژوگه به توتال برقرار نشد. ولی بالا بودن مقادیر مطلق بیلی روبین کونژوگه در گروه مورد (۰/۲۶) نسبت به گروه شاهد (۰/۲۴) نیز خود تأیید کننده اثرات استاتین بر مکانیسم های کلیرنس کبدی می باشد. (نمودار ۲) مطالب فوق بیانگر این نکته است که احتمالاً هیپر بیلی روبینمی ایجاد شده توسط استاتین عمدتاً از نوع غیر کونژوگه می باشد.

در میان ۵ مطالعه انجام شده پیرامون ارزیابی غلظت بیلی روبین در کارگران مواجهه یافته با استاتین، ۴ مطالعه یافته های مشابه به مطالعه ما داشته اند. کاتر شیوع ۳۵ درصدی افزایش بیلی روبین را در ۵۲۶ کارگر شاغل در صنایع تولید لاستیکهای استاتین که در مواجهه با مقادیر حدود ۲۰ppm بودند را نشان داده است.^۶

برودکین و همکاران نیز یک ارتباط خطی آماری بین افزایش غلظت بیلی روبین کونژوگه و نسبت بیلی روبین کونژوگه به توتال با افزایش استایرن هوا و خون در جمعیت مورد مطالعه خود یافتند که در واقع نشانگر کاهش کلیرنس کبدی بیلی روبین کونژوگه می باشد. ضمن اینکه در این مطالعه بین ترانس آمینازهای کبدی (AST و ALT) و مواجهه با استایرن نیز همین ارتباط خطی برقرار بود.^۶ در مطالعه فوق الذکر میزان استایرن هوای محیط کار، حدود ۲۵ppm بود و میزان ALP نیز در کارگران مواجهه یافته افزایش یافته بود.

در مطالعه ما هیچ رابطه معنی دار آماری بین میزان ALP و GGT و مواجهه با استایرن مشاهده نگردید. اگر چه در این مورد این دو نیز مقادیر مطلق در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. که این خود تایید کننده فرضیه اولیه مطالعه می باشد. احتمالاً با افزایش تعداد نمونه ها در مطالعه، این تفاوتها نیز معنی دار می گردید. یافته های ما در این مطالعه پیرامون افزایش سطح سرمی بیلی روبین در واقع با بسیاری از مطالعات قبلی که افزایش سطح اسیدهای صفراوی سرمی را در کارگران مواجهه یافته با استایرن نشان داده اند نیز هماهنگی دارد.^۷ بعنوان مثال در مطالعه انجام شده توسط ویکو و همکاران که یک شیوع ۱۰ درصدی در افزایش سطح سرمی بیلی روبین در کارگران مواجهه یافته با استایرن نشان داده بود، میزان شیوع افزایش اسیدهای صفراوی همچون دی اکسی کولیک اسید، ۲۰ درصد بود.^۸ این در واقع نشانگر این مطلب است که اسیدهای صفراوی سرمی جهت تشخیص آسیبهای کبدی حساسیت بیشتری دارند. اگر چه ما در این مطالعه بعلاوه محدودیتهای مالی قادر به اندازه گیری اسیدهای صفراوی سرمی نشدیم ولی یافته های ما نشانگر این مطلب است که تستهای کلیرنس هپاتوبیلیاری، مارکهای مفیدی در تشخیص زودرس اثرات هپاتوتوکسیک ناشی از مواجهه با استایرن می باشند. همچنین توجه به این نکته ضروری است که جمعیت مورد در این مطالعه کارگرانی بودند که در سالن تزریق سنگین کارخانه مشغول بکار بودند و به طور همزمان احتمال مواجهه با سایر حلالهای آلی از جمله پروپیلن، اتیلن، بوتادین و اکریلونیتریل نیز وجود داشت. بهر حال علیرغم عدم وجود گزارشاتی مبنی بر هپاتوتوکسیتی عوامل فوق، احتمال تداخل این مواد در متابولیسم استایرن و تقویت اثر سمیت کبدی استایرن توسط این مواد قابل رد نمی باشد.

آزمایشهای کبدی انجام شده در این تحقیق در جمعیت مورد، عموماً در محدوده نرمال بودند و یافته های ما در این مطالعه در واقع نشانگر تغییرات این تستها در گروههای کارگری می باشد. اهمیت بالینی این تغییرات خفیف در عملکرد کبدی در جمعیتهای کارگری همچنان نامشخص است و مطالعات طولی بیشتری روی جمعیتهای در معرض مواجهه با استایرن در آینده مورد نیاز می باشد. به هر جهت با توجه به نتایج این مطالعه انجام تستهای بیوشیمیایی کبد جهت غربالگری و مراقبت در کارگران مواجهه یافته با مقادیر کم تا متوسط استایرن توصیه می گردد. در این میان ترانس آمینازهای کبدی و سطح سرمی بیلی روبین ابزارهایی قابل دسترس، غیرتهاجمی و ارزان برای غربالگری کارگران در معرض مواجهه با استایرن جهت تشخیص زودرس اثرات کبدی این ماده می باشند.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک گروههای مطالعه

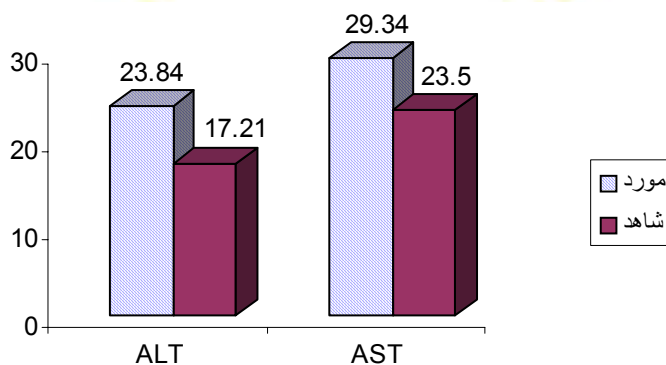
گروهها	تعداد	میانگین سن (سال)	میانگین سنوات کاری (سال)	میانگین BMI
مورد	۵۸	۳۸/۵	۱۳/۲	۲۵/۹
شاهد	۵۲	۳۸/۸	۱۵/۸	۲۵/۸
P-value	—	۰/۸۵	۰/۱۲۵	۰/۹۸

جدول ۲- مقایسه میانگین تستهای کبدی در گروههای مطالعه

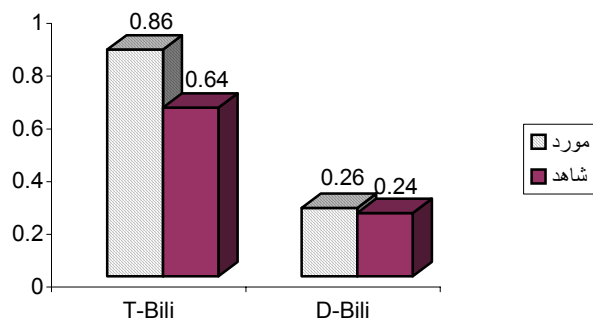
نوع تستبندی	میانگین در گروه مورد (واحد)	میانگین در گروه شاهد (واحد)	P-Value
ALT*	۲۳/۸۴	۱۷/۲۱	۰/۰۱۸
AST	۲۹/۳۴	۲۳/۵۰	۰/۲۴۸
ALP	۱۹۰/۷۰	۱۸۰/۵۲	۰/۳۰۸
GGT	۲۶/۸۱	۲۵/۴۵	۰/۶۶۴
T-Bili*	۰/۸۶	۰/۶۴	۰/۰۴۴
D-Bili	۰/۲۶	۰/۲۴	۰/۴۸۶

* P<0.05

ALT: alanin amino transferase
 AST: aspartate amino transferase
 ALP: alkaline phosphatase
 GGT: γ -glutamyl trans peptidase
 T-Bili: total bilirubin
 D-Bilis: direct Bilirubin



نمودار ۱- مقایسه میانگین ترانس آمینازهای کبدی بین گروههای مطالعه



نمودار ۲ - مقایسه میانگین مقادیر بیلی‌روبین توتال و کونژوگه در گروه‌های مطالعه

منابع

- 1- Sumner SC, Cattley RC, Asgharian B. Evaluation of the metabolism and hepatotoxicity of styrene in F344 rats, B6C3F1 mice, and CD-1 mice following single and repeated inhalation exposures. *Chem Biol Interact.* 1997;106:47-65.
- 2- Morgan DL, Mahler JF, Wilson RE, Moorman MP, Price HC , et al. Effects of various pretreatments on the hepatotoxicity of inhaled styrene in the B6C3F1 mouse . *Xenobiotica.* 1997; 27(4): 401-411.
- 3- Oberheitmann B. Frentzel-Beyme R. Hoffmann W. An application of the challenge assay in boat builders exposed to low levels of styrene--a feasibility study of a possible biomarker for acquired susceptibility. *Inter J of Hygiene & Environ Health.* 2001;204(1):23-9.
- 4- Brodtkin C A, Moon J-D, Camp J, Echeverria D, et al. Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup Environ Med.* 2001; 58 : 95-102.
- 5- Lorimer WV, Lilis R, Fischbein A. Health status of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand J Work Environ Health.*1978;4(suppl 2):220-226.
- 6- Katz B. Toxicological affection of the liver with styrene under operating conditions. *Gigiena Truda.* 1962;10:21-23.
- 7- Edling C, Tagesson C. Raised serum bile acid concentrations after occupational exposure to styrene: a possible sign of hepatotoxicity. *Br J Ind Med.*1984;41:257-259.
- 8- Vihko R, Vihko P, Maentausta O, et al. Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. *Hemisphere Washington DC.*1984;309-313.