

## بررسی سطح آنزیمهای کبدی در کارگران مواجهه یافته با بخارات وینیل کلراید در مجتمع‌های پتروشیمی

دکتر میرسعید عطارچی<sup>۱</sup>، دکتر امید امینیان<sup>۲</sup>، دکتر ماندانا دولتی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، گروه طب کار و بیماریهای شغلی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران  
<sup>۲</sup>استادیار، گروه طب کار و بیماریهای شغلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup>پاتولوژیست، سازمان پزشکی قانونی استان تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** پلی‌وینیل کلراید در ساخت و تولید بسیاری از وسایل ضروری زندگی بکار می‌رود. تولید آن بدون به‌کارگیری مونومروینیل کلراید مقدور نمی‌باشد. وینیل کلراید در دراز مدت می‌تواند اثرات مضر کبدی داشته باشد. در مطالعه حاضر اثرات کبدی مواجهه طولانی مدت با مقادیر خفیف تا متوسط مونومروینیل کلراید بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی سطح آنزیمهای کبدی ۵۲ کارگر گروه مورد با ۴۸ پرسنل گروه شاهد توسط آزمون *t-test* مقایسه گردید. افراد گروه مورد شامل کلیه افراد مشغول به کار (Site man) در واحد تولید پلی‌وینیل کلراید (یکی از مجتمع‌های پتروشیمی) و گروه شاهد پرسنل اداری همان مجتمع پتروشیمی بودند.

**یافته‌ها:** یک اختلاف معنی‌دار آماری برای میانگین آلکالین ترانسفراز و گاماگلوتامین ترانس‌پپتیداز بین دو گروه مورد و شاهد وجود دارد. در سایر موارد از جمله *AST*، *ALT* و بیلی روبین مستقیم و غیرمستقیم نیز میانگین در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه نشان داد مواجهه با مقادیر کم مونومروینیل کلراید می‌تواند موجب آسیب خفیف کبدی از نوع کلستاز شود لذا استفاده از تستهای ارزیابی‌کننده کلستاز کبدی (*GGT*، *ALP*) در بررسیهای دوره‌ای عملکردی کبدی در واحدهای تولید پلی‌وینیل کلراید باید مورد توجه قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** پلی‌وینیل کلراید، مونومروینیل کلراید، آمینوترانسفراز، کلستاز، هیپاتوتوکسیسیته.

### مقدمه

کاربرد پلی‌وینیل کلراید (PVC) روزبه‌روز در حال افزایش می‌باشد. این ماده در ساخت لوله‌های پلاستیکی، پوشش کابلها و سیم‌ها، کف‌پوشها، فیلم عکاسی، حصیر و همچنین صنعت الکترونیک اتومبیل به‌کار می‌رود (۱-۳). برای تولید PVC مونومروینیل کلراید (VCM) یک ماده ضروری می‌باشد. با توجه به تولید روز افزون وسایل ذکر شده تولید PVC نیز

افزایش یافته و در نتیجه مواجهه بیشتر کارگران با وینیل کلراید را در پی خواهد داشت بطوری‌که در حال حاضر بیش از ۸۱ هزار کارگر با VCM مواجهه دارند (۱).

VCM اثرات توکسیستی و کانسروژنیستی بر روی کبد دارد که می‌تواند اثرات خود را بر روی کبد به‌صورت فیبروز کبدی، آنژیوسارکوم کبدی، کارسینوم سلولر کبدی، تخریب کبدی و هیپرتانسسیون پورت نشان دهد. هیپرتروفی و هیپرپلازی هیپاتوسیت‌ها و سلولهای سینوزوئیدال، دیلاتاسیون سینوزوئیدال همراه با تخریب آن، تخریب سلول کبدی و باند شدن اکسید کلرواتیلن (متابولیت VCM) با DNA و RNA

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان بوعلی، درمانگاه طب کار، دکتر میر سعید عطارچی

(email: msattarchi@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۲/۲۵

سابقه کارداشتند، در نظر گرفته شد (۷۵ نفر). با در نظر گرفتن معیارهای خروج از مطالعه و یا به علت عدم همکاری تعداد گروه شاهد به ۴۸ نفر رسید.

اطلاعات اولیه شامل سن، وزن، قد، سنوات کاری، مصرف الکل، استعمال دخانیات، سابقه بیماری و مصرف داروها توسط یک فرم اطلاعات جمع‌آوری گردید. افرادی که بیماری سیستمیک (مثل بیماری تیروئیدی، دیابت،...) و یا بیماری فعال کبدی داشتند و یا دارویی مصرف می‌کردند که می‌توانست روی سطوح آنزیمهای کبدی تاثیر گذار باشد و افرادی که جراحی بای‌پس عروق کرونر شده بودند و یا حداکثر سه ماه پیش خون دریافت کرده بودند از مطالعه خارج شدند. جهت رد بیماری عفونی فعال کبدی از سه تست HBSAg، HBCAb و HCVAb استفاده گردید. ۶ مارکر بیوشیمیایی زیر مورد ارزیابی قرار گرفت. قابل ذکر است تمام نمونه‌گیری‌های صبح و به صورت ناشتا صورت گرفته است.

۱- ترانس آمینازهای کبدی ALT، AST که نشانگر نکرور کبدی می‌باشند

۲- تستهای کلسناز کبدی GGT، ALP

۳- تستهای ارزیابی کننده کلیرانس کبدی (بیلی‌روبین توتال و کونژوگه)

همچنین نمونه‌گیری برای اندازه‌گیری سطح غلظتی مونومر وینیل کلراید انجام شد (روش نمونه‌گیری Sampling Tube و آنالیز آن توسط دستگاه گاز کروماتوگرافی صورت گرفته است) که نتیجه آن ۰/۷ ppm بود. در واقع گروه مورد شامل افرادی بودند که با سطح کمتر از حد مجاز ۱ ppm به مدت طولانی مواجهه داشتند.

نتایج بدست آمده از تستهای آزمایشگاه به همراه اطلاعات مربوط به پرسشنامه از طریق نرم‌افزار SPSS (version 10) و آزمون مقایسه میانگینها (t-test) مورد آنالیز قرار گرفت.

### یافته‌ها

تمام افراد مورد مطالعه از جنس مذکر و نژاد ایرانی بودند بنابراین از لحاظ جنس و نژاد تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. از نظر سن (۳۰/۸) در گروه مورد و (۳۰/۷) سال در گروه شاهد، سنوات کاری (۸/۱) در مقابل ۹ سال و BMI (۲۲/۱) در مقابل ۲۲/۳ کیلوگرم بر متر مربع) نیز بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

آزمونهای مربوط به بیماریهای ویروسی کبدی برای کلیه افراد شاهد و مورد انجام گردید. در نهایت ۱۱ نفر (۶ نفر از گروه

مکانیسم توکسیستی و کانسروژنیستی VCM را توجیه می‌نماید (۱۰-۴).

یکی از موارد مهم در تضمین سلامتی کارگرانی که با VCM مواجهه دارند تشخیص زودرس اثرات آن می‌باشد. البته تشخیص اختلالات خفیف کبدی با استفاده از روشهای روتین غربالگری یعنی اندازه‌گیری آمینوترانسفرازها دقیق نمی‌باشد و برای VCM روشهای اختصاصی‌تر مثل اندازه‌گیری سطح سرمی اسید صفراوی و سونوگرافی کبد و طحال و تست کلیرانس ایندوسیانیل سبز توصیه می‌شود (۱، ۱۱).

مطالعات متعددی درباره تشخیص زودرس اثرات VCM بر روی کارگران انجام شده که نتایج این مطالعات ضد و نقیض بوده است. در ضمن در برخی از این مطالعات به نقش عوامل مخدوش کننده مثل BMI، سیگار و الکل توجه نشده است. مطالعات انجام گرفته بیشتر روی غلظتهای محیطی VCM که بیشتر از حد مجاز بوده صورت گرفته در حالی که سازمانهای قانون گذاری مثل ACGIH<sup>۱</sup> روزبه‌روز در حال کاهش حد مجاز این ماده است (سال ۲۰۰۳ از ۵ppm به ۱ppm کاهش یافت) که نشان می‌دهد این ماده در غلظتهای پایین‌تر از حد مجاز نیز می‌تواند اثرات مضر بر روی سلامتی انسانها داشته باشد.

در بسیاری از مجتمع‌های پتروشیمی کارگران با مقادیر پایین‌تر از حد مجاز VCM مواجهه دارند که با توجه به رشد روز افزون این مجتمع‌ها در کشور و اندک بودن این مطالعات، بررسی توکسیستی مواد شیمیایی در محیط کار از جمله دلایل اصلی انجام این مطالعه بوده است.

### مواد و روشها

مطالعه مورد-شاهدی حاضر در سال ۱۳۸۴ در یک مجتمع پتروشیمی واحد تولید PVC صورت گرفت. در این واحد از مونومروینیل کلراید طی یک فرایند طولانی PVC تهیه می‌شود.

در این مطالعه تعداد افراد گروه مورد ۵۲ نفر و گروه شاهد ۴۸ نفر و جملگی مرد بودند. گروه مورد شامل کلیه کارگرانی بود که در واحد تولید PVC مشغول به کار بوده و لااقل دو سال سابقه کارداشتند. تعداد این افراد بر اساس معیارهای خروج از مطالعه (در ادامه ذکر خواهد شد) و یا عدم همکاری کاهش یافته و به ۵۲ نفر رسید. گروه شاهد شامل پرسنل اداری و دفتری (مردان) همان مجتمع پتروشیمی که لااقل دو سال

<sup>۱</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists

سیگاری و الکلی اختلاف معنی‌داری نداشتند). میانگین آنزیمهای کبدی در این سه گروه با هم مقایسه شدند. فقط در مورد GGT و ALP اختلاف معنی‌داری دیده شد ( $p < 0.05$ ) (جدول ۲). در مورد بقیه آنزیمهای کبدی اختلاف معنی‌دار در این سه گروه دیده نشد.

### بحث

در این مطالعه مقطعی در واقع تغییرات تستهای روتین کبدی در دسترس را در کارگران مواجهه یافته با VCM در حدود پایین تر از حد مجاز پیشنهاد شده توسط ACGIH را مورد ارزیابی قرار دادیم. علاوه بر مطلب ذکر شده ویژگی دیگر این مطالعه کنترل عوامل مخدوش‌کننده‌ای همچون سن، جنس، وزن، مصرف الکل، استعمال دخانیات، سنوات کاری، بیماریهای عفونی کبد (هپاتیت B و C) می‌باشد که در مطالعات قبلی این کار به طور سیستماتیک انجام نشده بود.

میانگین AST/ALT در گروه شاهد و مورد کمتر از یک بود که تا حدودی رد کننده مصرف الکل در دو گروه می‌باشد (۱). یک ارتباط معنی‌دار آماری بین افزایش سطح آنزیمهای ALP و GGT و مواجهه با VCM در این مطالعه دیده شد که می‌تواند نشانگر آسیب خفیف کبدی از نوع کلستاز توسط این ماده باشد اگر چه این رابطه معنی‌دار در مورد بقیه آنزیمهای کبدی دیده نشد ولی مقادیر مطلق آنها در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود.

با توجه به مطالعات قبلی که افزایش ترانس آمینازهای کبدی در کارگران مواجهه یافته با مقادیر بالای VCM را نشان داده‌اند (۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴) یافته‌های این مطالعه نشانگر افزایش مختصر آنزیمهای کبدی در مواجهه با غلظتهای زیر TLV (Thershold Limit Value) می‌باشد که با توجه به توازن گروههای مورد و شاهد از نظر سن، جنس، BMI، سنوات کاری، مصرف الکل و استعمال دخانیات این گفته بیشتر مورد تایید است.

ارتباط معنی‌داری بین سنوات کاری و سابقه اشتغال در واحد تولید PVC و افزایش سطح GGT و ALP وجود داشت که توجه بیشتر ما را به انجام معاینات دوره‌ای و غربالگری بخصوص در افرادی که سابقه بیشتری دارند جلب می‌نماید.

در مطالعات قبلی در مورد افزایش سطح آنزیمهای کبدی در افرادی که با VCM مواجهه داشتند نتایج ضد و نقیضی حاصل شده است (۱۲، ۱۵، ۱۶). همانطور که ذکر شد در این مطالعه رابطه معنی‌دار آماری بین GGT و ALP و مواجهه با VCM

مورد و ۵ نفر از گروه شاهد) به علت مثبت بودن این تستها از مطالعه خارج شدند. قابل ذکر است سابقه مصرف الکل حتی برای افرادی که ذکر کرده‌اند بصورت تفریحی این کار را انجام می‌دهند مثبت تلقی شد. درصد افرادی که الکل مصرف می‌کردند در گروه مورد ۷٪ و در گروه شاهد ۹٪ بود و همچنین درصد افراد سیگاری در گروه مورد ۱۹ نفر (۳۶/۵٪) و در گروه شاهد ۱۸ نفر (۳۷/۵٪) بود. تعداد افرادی که الکل مصرف می‌کردند و افراد سیگاری در دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نداشته بنابراین دو فاکتور ذکر شده نمی‌توانند مخدوش‌کننده نتایج مطالعه باشند.

میانگین مقادیر آزمایشهای انجام شده در گروه مورد و شاهد همراه با p-value مربوطه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگینهای GGT، ALP در گروه مورد بطور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بودند ( $p < 0.001$ ). در مورد بقیه آزمایشها نیز مقادیر مطلق در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود ولی این اختلاف معنی‌دار نبود.

جدول ۱- میانگین تستهای کبدی در گروههای مورد مطالعه

| آزمون                                  | گروه مورد | گروه شاهد | P-value   |
|--|-----------|-----------|-----------|
| آلانین آمینوترانسفراز (ALT) (U/L)      | ۲۸/۸۸     | ۲۷/۹۸     | NS        |
| آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) (U/L)   | ۲۲/۸۷     | ۲۱/۸۵     | NS        |
| آلکالین فسفاتاز (ALP) (U/L)            | ۱۸۸/۸۳    | ۱۷۲/۱۵    | $< 0.001$ |
| گاماگلوتامین ترانس پپتیداز (GGT) (U/L) | ۳۴/۰۶     | ۲۶/۴۶     | $< 0.001$ |
| بیلی روبین توتال (mg/d)                | ۰/۸۳      | ۰/۸۲      | NS        |
| بیلی روبین مستقیم (mg/d)               | ۰/۲۴      | ۰/۲۴      | NS        |

NS: not significant

جدول ۲- مقایسه میانگین آنزیمهای کبدی بر حسب مدت اشتغال در گروه مورد\*

| آزمون                                  | سابقه اشتغال (سال) |       |            |
|--|--------------------|-------|------------|
|  | کمتر از ۴          | ۴-۸   | بیشتر از ۸ |
| آلکالین فسفاتاز (ALP) (U/L)            | ۱۸۱/۸۵             | ۱۸۸/۷ | ۱۹۲/۲۸     |
| گاماگلوتامین ترانس-پپتیداز (GGT) (U/L) | ۲۶                 | ۳۴/۰۳ | ۴۳/۵       |

\* در هر ۲ مورد اختلاف با  $p < 0.05$  معنی‌دار بود

در گروه مورد افراد بر حسب زمان اشتغال به سه گروه تقسیم شدند (در این سه گروه مقادیر BMI و سن و تعداد افراد

(۲۲،۱۱،۱). در مطالعات دیگر حتی برای بررسی این اثر از سطح پلاکتی و در تشخیص زودرس آنژیوسارکوم از فاکتور ون ویلبراند کمک گرفته شد (۲۴،۲۳).

در کل بیشتر مطالعات مناسب بودن اندازه‌گیری سطح اسیدهای صفراوی برای غربالگری کارگران مواجهه یافته با VCM را تایید نموده‌اند اگرچه در این مطالعه به علت محدودیتهای مالی قادر به اندازه‌گیری سطح اسیدهای صفراوی و یا انجام سونوگرافی کبد و طحال نشدیم.

لازم به ذکر است افرادی که در واحد تولید PVC مشغول به کار بودند به طور همزمان احتمال مواجهه با سایر مواد مثل گاز اتیلن را دارند که البته سطح غلظتی همه این موارد اندازه‌گیری شده بود که مقدار آنها قابل اغماض یا حتی صفر بوده است. در ضمن موادی نبودند که بتوانند روی سطح آنزیمی کبدی تاثیر گذار باشند.

آزمایشهای کبدی انجام شده در این تحقیق در جمعیت مورد عموماً در محدوده نرمال بودند و یافته‌های ما در این مطالعه در واقع نشانگر تغییرات این تستها در گروههای کارگری می‌باشد. اهمیت بالینی این تغییرات خفیف در عملکرد کبدی در جمعیتهای کارگری همچنان نامشخص است و مطالعات طولی بیشتری روی جمعیتهای در معرض مواجهه با VCM در آینده مورد نیاز می‌باشد ولی 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 VCM توصیه می‌گردد. ترانس آمینازهای کبدی و بخصوص ALP و GGT ابزارهای قابل دسترسی، غیرتهاجمی و ارزان برای غربالگری کارگران در معرض مواجهه با VCM جهت تشخیص زودرس اثرات کبدی این ماده می‌باشند.

مشاهده گردید که با بعضی از مطالعات قبلی هماهنگی داشت (۱۳).

در بعضی مطالعات از GGT بعنوان یک اندیکاتور پیشگویی کننده مشکلات کبدی در افرادی که با VCM مواجهه داشته‌اند، نامبرده شده است (۱۷) البته به نظر می‌رسد به خاطر ویژگی پایین این تست به تنهایی کارایی لازم را برای افرادی که با VCM مواجهه دارند، نداشته باشد (۱). در مطالعات قبلی نیز به این موضوع اشاره شده است که کارایی این تست بیشتر در مواقعی است که به صورت ترکیبی با بقیه تستهای کبدی استفاده می‌شود (۱۸). به طور مثال پیشنهاد شده است برای برنامه غربالگری افرادی که با VCM مواجهه دارند ابتدا از ALP و تست کلیرانس ایندوسیانیل سبز استفاده نمایم (برای کاهش موارد مثبت کاذب) و بعد از GGT (برای کاهش موارد منفی کاذب) استفاده شود (۱).

بحث و بررسی پایش بیولوژیک و تشخیص زودرس و اولیه اثرات VCM بخصوص بر روی کبد بحث پیچیده و مفصلی است. مهمترین متابولیت ادراری VCM، Thiodiglycolic acid می‌باشد اما به علت غیراختصاصی بودن این ماده و همچنین ارتباط غیرمستقیم بین سطح غلظتی VCM و سطح غلظتی این اسید، این ترکیب برای اهداف پایش بیولوژیک مناسب نمی‌باشد (۱).

تستهای مختلفی برای کشف اثرات زودرس VCM بر روی بدن پیشنهاد شده است (مثل PFT، آنزیمهای کبدی ...). اندازه‌گیری سطح اسیدهای صفراوی سرم در کارگران مواجهه یافته با VCM در چندین مطالعه به عنوان حساسترین و بهترین تست برای غربالگری اثرات کبدی VCM پیشنهاد شده است (۲۱-۱۹). همچنین در مطالعات دیگر برای بررسی این اثر از سونوگرافی کبد و طحال کمک گرفته شده است

## REFERENCES

1. Ladou J, editor. Occupational and environmental medicine. 3<sup>rd</sup> edition. London: Appleton & Lange; 1997.
2. Rosenstock L, Cullen M, Bordkin C, editors. Clinical occupational and environmental medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
3. Rom W, editor. Environmental and occupational medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott; 1998.
4. Moszczynski P, Zabinski Z, Rutowski J. Liver angiosarcoma caused by 22-year exposure to vinyl chloride monomer (case study). J Occup Health 1998;40:158-60.
5. Hsiao T, Wany J, Yang P, Cheng T. Liver fibrosis in asymptomatic polyvinyl chloride workers. J Occup Environ Med 2004;46(9):962-66.
6. Dietz A, Langbein G, Permanetter W. Vinyl chloride induced hepatocellular carcinoma. Klin Wochenschr 1985;63: 325-31.

7. Greech J, Gohnson M. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974;16:150-57.
8. Blendis L, Smith P, Lawrie W, Stephens M, Evans W. Portal hypertension in vinyl chloride monomer workers. *Gastroenterology* 1978;75:206-11.
9. Veltman G, Lange G, Juhe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Sci* 1975;246:6-17.
10. Du C, Wang J. Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of liver among vinyl chloride monomer workers. *J Occupational Environmental Med* 1988;55:528-32.
11. Williams D, Smith P, Taylor K, Crossley I, Duck B. Monitoring liver disorders in vinyl chloride monomer workers using gray-scale ultrasonography. *Br J Ind Med* 1976;33:152-57.
12. Saad A, El-Sewedy S, Bader G, Mousa S, Mahdy S. Biochemical effects of vinyl chloride monomer on the liver of occupationally exposed workers. *J Eastern Mediterranean Health* 2000;6:979-86.
13. Kalembe K. Evaluation of the liver function in workers of the vinyl resin plant. *Med Pr* 1983;34(3):211-17.
14. Lilis R, Anderson H, Nicholson W, Daum S, Fishbein A, Selikoff I. Prevalence of disease among vinyl chloride and polychloride workers. *Ann N Y Acad Sci* 1975;246:22-41.
15. Gluszc M. Difficulties of early diagnosis of liver damage in persons exposed to vinyl chloride. *Med Pr* 1981;32(4):277-82.
16. Sugita M, Masuda Y, Tsuchiya K. Early detection and signs of hepatoangiosarcoma among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med* 1986;10(4):411-17.
17. Ho S, Phoon W, Gan S, Chan Y. Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J Soc Occup Med* 1991;41(1):10-16.
18. Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-38.
19. Liss G, Greenberg R, Tamburro C. Use of serum bile acids in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. *Am J Med* 1985;78:68-76.
20. Franco G, Fonte R, Tempinin G, Candura F. Serum bile acid concentration as a liver function test in workers occupationally exposed to organic solvents. *J Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:157-64.
21. Driscoll T. Concentrations of individual serum or plasma bile acids in workers exposed to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Br J Ind Med* 1992; 49: 700.
22. Williams D, Smith P, Taylor K, Crossley I, Duck B. Monitoring liver disorders in vinyl chloride monomer workers using grayscale ultrasonography. *Br J Ind Med* 1976;33:152-57.
23. Spasovski M, Stanchev S, Nosko M, Zlatev Z, Popov T. Changes in the biochemical indices of workers exposed to vinyl chloride and dichloroethane. *Probl Khig* 1984;9:50-58.
24. Forment O, Marion M, Contassot J, Lepot D, Trepo C. Immunoquantitation of von willebrand factor in vinyl chloride exposed worker. *Cancer Lett* 1992;201-6.