

بررسی فعالیت آلانین آمینوترانسفراز در جانبازان شیمیایی مواجه شده با خردل گوگردی

دکتر مصطفی قانعی، دکتر سید مؤید علویان، دکتر محمود نصیری، دکتر شروین آثاری

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله تهران، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دکتر مصطفی قانعی e-mail: ghaneei1341@yahoo.com

چکیده

مقدمه: اطلاعات بسیار ناچیزی از اثر دیررس گاز خردل بر کبد در دسترس است و طبق اطلاع نگارندگان، تاکنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی فعالیت آنزیم‌های کبدی در فاز تأخیری مواجهه با گاز خردل انجام نشده است. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی فعالیت آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل و تعیین متغیرهای مرتبط با فعالیت ALT در این جمعیت انجام شد. مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر به صورت مشاهده‌ای - مقطعی انجام شد. نمونه‌ها شامل ۲۶۳ جانباز شیمیایی مواجه شده با گاز خردل بودند که از بین مراجعان به درمانگاه فوق‌تخصصی ریه‌ی بیمارستان بقیه‌الله در سال ۱۳۸۴ انتخاب شدند. ALT همگی بیماران سنجیده شد. داده‌های دموگرافیک، جانبازی، یافته‌های وضعیت ریوی و نمایه‌ی توده‌ی بدن ثبت شد. ALT مساوی یا بیش از ۴۰ واحد/لیتر به عنوان افزایش فعالیت این آنزیم در نظر گرفته شد. یافته‌ها: از ۲۶۳ جانباز مواجه شده با گاز خردل، در ۴۳ نفر (۱۶/۳٪) فعالیت ALT افزایش یافته بود. محدوده‌ی ALT ۹۴-۳ واحد/لیتر و میانگین ($\pm$ انحراف معیار) آن $26/43 \pm 15/22$ واحد/لیتر بود. میزان خام ALT و نمایه‌ی توده‌ی بدن ارتباط مستقیم معنی‌داری را با یکدیگر نشان دادند ($r = 0/153$, $p = 0/013$). میانگین ALT با سن، درصد جانبازی و درصد شیمیایی همبستگی معنی‌دار آماری نشان نداد ($p > 0/05$). میانگین آنزیم در افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ ($28/81 \pm 15/05$) در مقایسه با افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن کمتر یا مساوی ۲۵ ($21/93 \pm 14/58$) به میزان معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/001$). میانگین میزان ALT در بیماران دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ ($28/81 \pm 15/05$) در مقایسه با افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن کمتر یا مساوی ۲۵ ($21/93 \pm 14/58$) به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/001$). میانگین ALT در بیماران دارای FEV1/FVC کمتر یا مساوی ۸۰ در مقایسه با بیماران دارای FEV1/FVC بیش از ۸۰ به طور معنی‌دار بیشتر بود ($P = 0/05$). فعالیت آنزیم با سایر متغیرهای مورد بررسی ارتباط معنی‌دار آماری نشان نداد. نتیجه‌گیری: اگرچه پیش از هر گونه نتیجه‌گیری در زمینه‌ی اثر گاز خردل بر میزان فعالیت ALT نیاز به اجرای مطالعه‌ی دارای گروه شاهد وجود دارد، اما تا زمان انجام مطالعه‌های آتی، پیشنهاد می‌شود فعالیت این آنزیم و شاخص‌های دیگر کبدی در جانبازان به صورت متوالی سنجیده شود.

واژگان کلیدی: جانباز شیمیایی، گاز خردل، کبد، آنزیم کبدی، آلانین آمینوترانسفراز

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۵/۱۱/۲۶ - پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۳۰

مقدمه

آنزیم آلانین آمینوترانسفراز^۱ (ALT) به عنوان یکی از مهم‌ترین آزمایش‌ها در پیگیری بیماران کبدی شناخته شده است^{۱-۳} و افزایش فعالیت این آنزیم به عنوان نشانه‌ای از

مراجعه کنندگان به درمانگاه فوق تخصصی ریه، بیمارستان بقیه‌الله به دلیل شکایت مزمن تنفسی در سال ۱۳۸۵ به صورت ترتیبی انتخاب شدند. معیار مواجهه با گاز خردل، حضور در منطقه‌ی آلوده به گاز خردل و بروز علائم مزمن جسمی در زمان مواجهه و همچنین تأیید آن توسط متخصصان مجرب عضو کمیسیون بهداشت و درمان جانبازان بود. همه‌ی بیماران مرد و غیر سیگاری بودند.

در افراد مورد بررسی، سن، قد و وزن ثبت و بر اساس آن نمایه‌ی توده‌ی بدن محاسبه گردید. افراد حاضر در مطالعه از نظر نمایه‌ی توده‌ی بدن به دو گروه کمتر یا مساوی ۲۵ و بیشتر از ۲۵^۱ و از نظر سن به دو گروه کمتر یا مساوی ۴۰ و بیشتر از ۴۰ سال^۲ و از نظر درصد جانبازی و درصد شیمیایی بر حسب مطالعه‌ی پیشین نگارندگان^{۳۷} تقسیم شدند. بیماران تحت معاینه و بررسی ریوی قرار گرفتند و هم‌زمان میزان ALT (Japan HITACHI 7250) در آن‌ها بررسی شد.

به منظور بررسی ارتباط بین متغیرهای شدت مواجهه و ALT، یافته‌های اسپیرومتري (به عنوان نشانه‌ای از شدت بیماری ریوی مزمن ناشی از مواجهه)، درصد جانبازی و درصد شیمیایی ثبت شد. با توجه به محدوده‌ی طبیعی کمتر از ۴۰ واحد/لیتر فعالیت ALT در جمعیت عمومی توسط ملکزاده و همکاران،^۱ ALT سرم کمتر یا مساوی ۴۰ واحد/لیتر به صورت فعالیت طبیعی و ALT سرم بیشتر از ۴۰ واحد/لیتر فعالیت افزایش یافته‌ی آنزیم در نظر گرفته شد. داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS 13 آنالیز شدند. آنالیز توصیفی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و جداول فراوانی انجام شد. آنالیز تحلیلی با استفاده از آزمون مجذور کای و آزمون تی مستقل و همچنین آزمون من - ویتنی انجام شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع، ۲۶۳ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. همه‌ی افراد (۱۰۰٪) مرد بودند. محدوده، میانگین ($\pm$ انحراف معیار) سن، درصد جانبازی، درصد شیمیایی و نمایه‌ی توده‌ی بدن در جدول ۱ آمده است.

تخریب یا آسیب بافت پارانیشیم کبد تلقی می‌گردد.^{۴-۶} با این وجود، افزایش فعالیت این آنزیم لزوماً با علائم و نشانه‌های سایر بیماری‌ها همراه نیست و در بسیاری از موارد به صورت یک یافته‌ی اتفاقی در غربالگری کشف می‌شود.^{۴،۷،۸}

با توجه به اینکه سطح طبیعی ALT در جمعیت‌های گوناگون متفاوت است.^{۹،۱۰} محدوده‌ی این آنزیم برای هر کشور به صورت اختصاصی مشخص می‌شود. حداکثر میزان فعالیت طبیعی در کشور ایران، ۳۰ و ۴۰ واحد/لیتر به ترتیب برای زنان و مردان می‌باشد.^۱ افزایش فعالیت آنزیم ALT می‌تواند به دنبال طیف وسیعی از عوامل و بیماری‌های مختلف از جمله سندرم‌های متابولیک، کبد چرب، هپاتیت ویروسی و بیماری کبدی ناشی از الکل ایجاد شود.^{۱۱-۱۳،۴} میزان فعالیت این آنزیم با نمایه‌ی توده‌ی بدن، وزن و قد،^{۱۵،۱۰} سن و جنس^{۱۴} مرتبط می‌باشد.

اگرچه ارتباط علیتی بین تماس با گاز خردل و ایجاد بیماری‌های مزمن ریه، پوست، چشم و خون شناخته شده است،^{۱۵-۱۷} اما تاکنون اثر مزمن گاز خردل بر کبد نامشخص باقی مانده است.^{۱۸} بسیاری از مطالعه‌های انجام شده‌ی پیشین در زمینه‌ی بررسی سطح سلامت جانبازان شیمیایی مواجهه شده با گاز خردل، سلامت کبد را مورد بررسی قرار نداده است.^{۱۹-۲۲} این در حالی است که در فاز حاد مواجهه با گاز خردل، اثر مخرب این عامل شیمیایی بر کبد به روشنی اثبات شده است و برای مثال، میزان قابل توجهی از خردل گوگردی از کبد افراد فوت شده در اثر مواجهه با این عامل استخراج شده است.^{۲۳-۲۵} همچنین براساس یک مطالعه، برخی از افراد مواجهه شده با گاز خردل در جنگ جهانی اول، پس از مواجهه دچار بیماری مزمن کبدی شده بوده‌اند.^{۱۸} بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر هجده سال پس از مواجهه‌ی افراد با گاز خردل و با هدف بررسی سطح ALT در جانبازان شیمیایی مواجهه شده با گاز خردل و تعیین متغیرهای مرتبط با سطح فعالیت این آنزیم انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی مشاهده‌ای - مقطعی حاضر در ۲۶۳ نفر از جانبازان شیمیایی انجام شد. همه‌ی نمونه‌ها طی جنگ ایران و عراق در معرض گاز خردل قرار گرفته بودند و از بین

سن، درصد جانبازی و درصد شیمیایی همبستگی معنی‌دار آماری نشان نداد ($p > 0.05$).

فراوانی آنزیم غیرطبیعی در افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ در مقایسه با افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن مساوی یا کمتر از ۲۵ به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p = 0.05$; 11%). میانگین میزان ALT در بیماران دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ در مقایسه با افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن مساوی یا کمتر از ۲۵ به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p = 0.001$). همچنین میانگین میزان ALT در بیماران دارای FEV1/FVC بیشتر از ۸۰ در مقایسه با بیماران دارای FEV1/FVC کمتر یا مساوی ۸۰ به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p = 0.05$) (جدول ۲).

ALT افراد مورد بررسی در محدوده‌ی ۳-۹۴ واحد/لیتر و میانگین و ($\pm$ انحراف معیار) $26/43 \pm 15/22$ واحد/لیتر بود. ۴۳ نفر ($16/3\%$) دارای ALT افزایش یافته بودند.

جدول ۱- متغیرهای دموگرافیک، جانبازی و نمایه‌ی توده‌ی بدن در جانبازان شیمیایی مورد بررسی

متغیر	محدوده	میانگین ($\pm$ انحراف معیار)
سن	۲۹-۶۷	$41/32 \pm 5/84$
درصد جانبازی	۵-۷۵	$27/9 \pm 14/45$
درصد شیمیایی	۳-۷۰	$22/42 \pm 12/27$
نمایه‌ی توده‌ی بدن	۱۳/۷۱- ۴۷/۷۵	$26/52 \pm 3/96$

میزان خام ALT با نمایه‌ی توده‌ی بدن ارتباط مستقیم معنی‌داری را نشان داد ($r = 0.153$, $p = 0.013$). میزان ALT با

i- Forced Expiratory Volume in 1st second/Forced Vital Capacity

جدول ۲- ارتباط ALT و متغیرهای مورد بررسی در جمعیت مورد مطالعه

متغیر کیفی	محدوده	میانگین فعالیت ALT ($\pm$ انحراف معیار)	مقدار P
محدوده‌ی سنی	$40 \geq$	$26/25 \pm 14/39$	$P = 0.981$
	$40 <$	$26/29 \pm 15/80$	
نمایه‌ی توده‌ی بدن	$25 \geq$	$21/93 \pm 14/58$	$P = 0.001$
	$25 <$	$28/81 \pm 15/05$	
درصد جانبازی	$30 \geq$	$28/74 \pm 13/80$	$P = 0.819$
	$30 <$	$29/68 \pm 18/68$	
درصد شیمیایی	$20 \geq$	$21/04 \pm 11/83$	$P = 0.243$
	$20 <$	$25/46 \pm 15/88$	
FEV1 [‡]	$80 >$	$14/37 \pm 13/21$	$P = 0.119$
	$80 \leq$	$27/67 \pm 16/39$	
FEV1/FVC [§]	$80 >$	$19/85 \pm 12/04$	$P = 0.05$
	$80 \leq$	$26/10 \pm 16/04$	

* Independent Samples Test; † Mann-Whitney Test; ‡ Forced Expiratory Volume in 1st second; § Forced Expiratory Volume in 1st second/Forced Vital Capacity

بحث

طبق مطالعه‌ی حاضر، میانگین میزان فعالیت آنزیم ALT در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل، ۱۸ سال پس از مواجهه ۲۶ واحد/لیتر می‌باشد. این میزان در مردان سالم در ایران ۲۱ واحد/لیتر^۱ و در کشور اسپانیا ۲۵ واحد/لیتر^{۲۸} بوده است. فراوانی افزایش فعالیت ALT در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل ۱۶/۳٪ و در اسپانیا و آمریکا به ترتیب برابر ۵٪^{۲۸} و ۸/۹٪^{۲۹} است. اگرچه این آمار را نمی‌توان به طور مستقیم با مطالعه‌ی حاضر مقایسه نمود، میانگین ALT و نیز فراوانی افزایش فعالیت ALT در این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعه‌ها و همچنین جمعیت عمومی کشور به ظاهر بالاتر به نظر می‌رسد، که نیاز به بررسی بیشتر و اجرای مطالعه‌های دارای گروه شاهد دارد.

با توجه به اینکه سطح فعالیت ALT به میزان زیادی به نمایه‌ی توده‌ی بدن جمعیت مورد مطالعه وابسته می‌باشد، شاید بتوان تا حدودی، پس از حذف اثر این متغیر مخدوش کننده، از مطالعه‌ی ملک‌زاده و همکاران^۱ به عنوان گروه شاهد در دسترس استفاده کرد. میانگین ALT در جمعیت مطالعه‌ی حاضر در افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن کمتر از ۲۵ به ترتیب حدود ۲۲ واحد در لیتر و در مطالعه‌ی ملک‌زاده و همکاران ۱۹ واحد در لیتر به دست آمد.^۱ این میزان در مطالعه‌ی حاضر در افراد دارای نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ برابر ۲۹ واحد در لیتر و در مطالعه‌ی ملک‌زاده و همکاران ۲۱ واحد در لیتر بود.^۱ بنا بر این، اگر چه نه با قطعیت، اما به صورت اولیه به نظر می‌رسد که احتمالاً میانگین فعالیت آنزیم در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل در مقایسه با جمعیت عمومی ایران بیشتر است. اگرچه هرگونه نتیجه‌گیری قطعی در این زمینه نیاز به گروه شاهد دارد.

در مطالعه‌ی حاضر، میزان فعالیت آنزیم ALT و سن ارتباط همبستگی با هم نشان ندادند. اگرچه در این زمینه اتفاق نظری در مطالعه‌ها پیشین وجود ندارد،^{۳۰} برخی مطالعه‌ها ارتباط همبستگی بین سن و فعالیت ALT را تأیید کرده‌اند.^{۱۴،۳۱} بر اساس یک مطالعه، ارتباط همبستگی بین سن و میزان ALT به صورت غیر خطی و دارای نمای منحنی U معکوس می‌باشد.^{۳۲} در مطالعه‌ی حاضر، ALT و نمایه‌ی توده‌ی بدن نیز با یکدیگر مرتبط بودند، که توسط اکثر مطالعه‌های پیشین تأیید می‌گردد.^{۱۴،۳۰،۳۱} در یک مطالعه در اسپانیا، مشاهده

شد که چاقی بیش از ۵۰٪ تغییرات ALT را پیشگویی می‌کند.^{۲۸} در مطالعه‌ی دیگری، نسبت شانس برای افزایش غیرطبیعی فعالیت ALT در افراد چاق ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) در مقایسه با افراد طبیعی ($BMI \leq 20$) و یا دارای اضافه وزن ($BMI \leq 25$) به ترتیب ۲/۸ برابر و ۱/۹۶ برابر بوده است.^{۳۳}

در آمریکا بیشترین علت بالارفتن آنزیم‌های کبدی ازجمله ALT، کبد چرب غیر الکلی^{۳۴} گزارش شده است.^{۳۴،۳۵} طی یک مطالعه در ایران، بررسی علت افزایش ALT در افراد بی‌علامت در ۸۸٪ موارد به تشخیص استئوهپاتیت غیر الکلی^{۳۳}، در ۸٪ به تشخیص هپاتیت C مزمن، در ۲٪ به تشخیص بیماری کبدی ناشی از الک و در ۲٪ به تشخیص بیماری کبدی ناشی از دارو منجر شد.^{۳۶}

با توجه به اینکه افزایش فعالیت آنزیم ALT نشانه‌ای از درگیری سلول‌های کبدی و سندرم متابولیک محسوب می‌شود،^{۳۷،۳۸} و در پی کشف این یافته‌ی اتفاقی، جستجوی سندرم‌های متعدد متابولیک از جمله هیپرتری‌گلیسریدمی، پایین بودن HDL-C، آدیپوز و دیابت نوع ۲^{۳۹-۴۲} و انفیلتراسیون چربی در کبد^{۴۳،۴۵} توصیه شده است، بررسی و بیمار در این زمینه‌ها می‌تواند کمک کننده باشد. بنا بر این ابتلای سهم قابل توجهی از جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل به انواع پاتولوژی‌ها از جمله سندرم‌های متابولیک و کبد چرب محتمل می‌نماید. این پیگیری می‌تواند شامل بررسی وضعیت دارویی و تغذیه‌ای،^{۴۶} سرولوژی هپاتیت‌های ویروسی^{۴۷} و اولتراسونوگرافی^{۴۸،۴۹} باشد.

با توجه به بی‌علامت بودن بسیاری از بیماری‌های کبدی در مراحل ابتدایی^{۳۴} ضرورت توجه به علل افزایش آنزیم ALT در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل محسوس است. با این وجود عنوان شده است ه از بین افرادی که به صورت اتفاقی افزایش آنزیم ALT در آن‌ها کشف می‌شود، تنها نیمی از افراد دارای آنزیم ALT افزایش یافته به صورت مداوم خواهند بود^{۵۰} و این افراد نیاز به پیگیری و بررسی بیشتر دارند.^{۳۶}

با توجه به اینکه، داروهای پایین آورنده‌ی چربی خون مانند استاتین‌ها و داروهای روانپزشکی می‌توانند افزایش فعالیت آنزیم ALT را در پی داشته باشند^{۵۱-۵۴} و از طرف دیگر سهم قابل توجهی از جانبازان با توجه به ابتلا به افسردگی، اختلال‌های اضطرابی از جمله PTSD^۱ داروهای

در نهایت باید عنوان نمود که مطالعه‌ی حاضر تنها به توصیف میزان فعالیت ALT جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل پرداخته است. این مطالعه نه تنها در پی مقایسه‌ی میزان فعالیت این آنزیم و گروه شاهد نبوده است، بلکه به بررسی علل افزایش این آنزیم نیز نپرداخته است، و تمامی علل احتمالی افزایش این آنزیم را تنها به عنوان فرضیه‌هایی برای مطالعه‌های آتی مطرح نموده است. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌های آتی در این زمینه با استفاده از همکاری متخصصان گوارش و کبد، سم‌شناسان و متخصصان غدد درون‌ریز انجام شود.

از نقاط ضعف مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به عدم توجه به شرح حال بیماران از قبیل مصرف دارو، سابقه‌ی مصرف الکل و ابتلا به هیپاتیت ویروسی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه، حدود ۱۶٪ جانبازان شیمیایی دچار افزایش فعالیت ALT می‌باشند. بررسی‌های آتی وضعیت سلامت کبدی در این جمعیت توصیه می‌شود. همچنین پیشنهاد می‌گردد فعالیت این آنزیم در جانبازان شیمیایی مواجه شده با گاز خردل - به خصوص افراد دارای افزایش فعالیت این آنزیم - به صورت متوالی انجام شود. به هر حال، اثر دیررس گاز خردل بر کبد نامشخص است و به مطالعه‌های بیشتری نیاز دارد.

مختلف روان‌پزشکی مصرف می‌کنند، لازم است که شرح حال دقیقی از مصرف داروها در جانبازان شیمیایی دارای افزایش فعالیت ALT اخذ شود.

مواجهه با گاز خردل می‌تواند به عنوان یک فرضیه، عاملی برای افزایش ALT در جانبازان شیمیایی محسوب شود. ارتباط علت و معلولی بین مواجهه با دوز زیاد گاز خردل و اثر حاد کبدی به اثبات رسیده است.^{۵۳} بررسی کبد موش آزمایشگاهی سه روز پس از مواجهه گاز خردل نشان‌دهنده‌ی نکروز و پنج روز پس از گذشت مواجهه، نشان دهنده رژنراسیون کبد بوده است.^{۵۴} ۱/۵٪ افراد مواجه شده با گاز خردل در جنگ جهانی اول، پس از مواجهه دچار بیماری مزمن کبدی شده‌اند.^{۳۴} همچنین به عنوان شاهده‌ی دیگر بر این فرضیه، می‌توان بر استخراج میزان قابل توجهی گاز خردل از کبد سربازان ایرانی فوت شده به دنبال مواجهه با دوز بالای گاز خردل در جنگ ایران و عراق، ۷ روز پس از مواجهه اشاره کرد.^{۲۳-۲۵} با توجه به این‌که شاخص‌های ریوی (شدت ابتلای بیماری ریوی ناشی از گاز خردل) به عنوان شایع‌ترین بیماری ناشی از مواجهه با گاز خردل محسوب می‌شود، و محاسبه‌ی درصد شیمیایی نیز بر اساس تخمین سطح اثرهای مخرب گاز خردل بر سطح سلامت فیزیکی افراد صورت می‌گیرد، در مطالعه‌ی حاضر، به منظور بررسی صحت فرضیه «وجود ارتباط همبستگی بین فعالیت ALT و شدت مواجهه با گاز خردل در جانبازان شیمیایی»، ارتباط بین این متغیرها بررسی شد که ارتباط بین ALT و FEV1/FCVC نیز می‌تواند به عنوان نشانه‌ای از صحت احتمالی این فرضیه محسوب گردد.

i- Post traumatic stress disorder

References

- Mohamadnejad M, Pourshams A, Malekzadeh R, Mohamadkhani A, Rajabiani A, Asgari AA, et al. Healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2322-4.
- Karmen A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest*; 1955; 34:131-3.
- Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1105-10.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory tests. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins 1999.p. 205-44.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.
- Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2145-50.
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002 ; 123: 1367-84.
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects:

- consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-9.
10. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
11. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases; *Scand J Gastroenterol*; 1986; 21: 109-13.
12. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993; 233: 7-12.
13. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989; 9: 193-7.
14. Leclercq I, Horsmans Y, De Bruyere M, Geubel AP. Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999; 62: 16-20.
15. Ghanei M, Fathi H, Mohammad MM, Aslani J, Nematizadeh F. Long-term respiratory disorders of claimers with subclinical exposure to chemical warfare agents. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 491-5.
16. Ghanei M, Vosoghi AA. An epidemiologic study to screen for chronic myelocytic leukemia in war victims exposed to mustard gas. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 519-21.
17. Ghanei M. Delayed haematological complications of mustard gas. *J Appl Toxicol* 2004; 24: 493-5.
18. Pearson GS. Veterans at Risk: The Health Effects of Mustard Gas and Lewisite, edited by Constance M. Pechura and David P. Rall. *Nature*. 1993; 365: 218.
19. Balali-Mood M, Hefazi M. Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 273-82.
20. Etezzad-Razavi M, Mahmoudi M, Hefazi M, Balali-Mood M. Delayed ocular complications of mustard gas poisoning and the relationship with respiratory and cutaneous complications. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 342-6.
21. Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, et al. Long-term complications of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 713-21.
22. Mahmoudi M, Hefazi M, Rastin M, Balali-Mood M. Long-term hematological and immunological complications of sulfur mustard poisoning in Iranian veterans. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1479-85.
23. Vycudilik W. Detection of mustard gas bis(2-chloroethyl)-sulfide in urine. *Forensic Sci Int* 1985; 28: 131-6.
24. Wils ER, Hulst AG, de Jong AL, Verweij A, Boter HL. Analysis of thiodiglycol in urine of victims of an alleged attack with mustard gas. *J Anal Toxicol* 1985; 9: 254-7.
25. Drasch G, Kretschmer E, Kauert G, von Meyer L. Concentrations of mustard gas [bis(2-chloroethyl)sulfide] in the tissues of a victim of a vesicant exposure. *J Forensic Sci* 1987; 32: 1788-93.
26. Nakamura K, Motohashi Y, Kikuchi S, Tanaka M, Nakano S. Liver transferase activity in healthy Japanese employees aged 18-39 years. *Ind Health* 1998; 36: 218-22.
27. Khalou-Ramezani M, Ghoddousi K, Aziz-Abadi-Farahani M, Assari S, Ghanei M. Involuntary weight changes over a six month period in chemical warfare agent exposed veterans with chronic bronchiolitis. *IJEM*. Under review. 2007
28. Lozano M, Cid J, Bedini JL, Mazzara R, Gimenez N, Mas E, et al. Study of serum alanine-aminotransferase levels in blood donors in Spain. *Haematologica* 1998; 83: 237-9.
29. Ioannou GN, Boyko, Lee Sp. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002; *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1):76-82
30. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-9.
31. Moranska I, Jurczyk K, Klosinska E, Wisniewski K, Karpinska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Relationship of serum alanine aminotransferase (ALT) to body weight, age and sex in blood donors population. *Wiad Lek* 2004; 57: 427-30.
32. Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y, et al. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2201-4.
33. Ramesh V, Saraswat S, Choudhury N, Gupta RK. Relationship of serum alanine aminotransferase (ALT) to body mass index (BMI) in blood donors: the need to correct ALT for BMI in blood donor screening. *Transfus Med* 1995; 5: 273-4.
34. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1961-8.
35. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
36. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, Akbari MR, Mohamadkhani A, Yarahmadi S, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 229-33.
37. Hope RA, Longmore JM, McManus SK, Wood-Allium CA. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 652.
38. Shen YH, Yang WS, Lee TH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Bright liver and alanine aminotransferase are associated with metabolic syndrome in adults. *Obes Res* 2005; 13: 1238-45.
39. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
40. Torgerson JS, Lindroos AK, Sjostrom CD, Olsson R, Lissner L, Sjostrom L. Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? *Obes Res* 1997; 5: 105-14.
41. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1427-32.

42. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
43. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1889-95.
44. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
45. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, Pulvirenti M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2072-4.
46. Scandinavian Simvastatin Survival Group Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
47. Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25 Suppl 1: 47-51.
48. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
49. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993; 233: 7-12.
50. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1374-80.
51. Davis M. Hepatotoxicity of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 97-103.
52. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 1999; 29: 1347-51.
53. Vycudilik W. Detection of bis(2-chlorethyl)-sulfide (Yperite) in urine by high resolution gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 1987; 35: 67-71.
54. Andrzejewski S, Scianowski J. Toxic effect of sulfur yperite on selected rat internal organs and a histoautoradiographic assay of its distribution in internal organs damaged previously with sulfur yperite. *Patol Pol* 1978; 29: 51-60.

Original Article

Alanin aminotransferase activity in veterans exposed to sulfur mustard

Ghanei M, Alavian SM, Nassiri M, Assari SH.

Bagiyatallah University of Medical Sciences
e-mail: ghanei1341@yahoo.com

Abstract:

Introduction: Until now, few studies have focused on late effect of sulfur mustard on the liver; at present there is no data published on liver enzymes in sulfur mustard exposed veterans. The current study was conducted with the aim of determining alanine aminotransferase (ALT) levels in veterans exposed to sulfur mustard. **Materials and Methods:** In this cross-sectional study, 263 sulfur mustard exposed veterans were selected from among individuals referring to the respiratory clinic in Bagiyatallah hospital in 2005. ALT was determined in all subjects. Demographic data, exposure related variables, respiratory status and Body Mass Index (BMI) were collected. ALT over 40 unit/liter was considered as abnormal. **Results:** From a total of 263 sulfur mustard exposed veterans, 43 (16.3%) patients had an elevated ALT level. Range of ALT was 3-94 with a mean (SD) of 26.43 ± 15.22 unit/liter. ALT was correlated with the BMI ($r=0.153$, $p=0.013$). ALT was not significantly correlated with age, grading of chemical and overall disability. Mean ALT levels in patients with BMI > 25 (28.81 ± 15.05) were significantly higher than those with BMI less than 25 (21.93 ± 14.58) ($p=0.001$). Mean ALT level was higher in those with FEV1/FVC, in comparison to others ($p<0.05$). ALT was not significantly correlated with other study variables ($p>0.05$). **Conclusion:** Although any conclusion of the impact of mustard gas on ALT needs a controlled study, we mean while suggest serial measurement of the activity of this enzyme and other measures of liver status.

Key words: Chemical warfare exposed veteran- Mustard Gas- Liver- Liver enzyme- alanine aminotransferase