

## بررسی تغییرات آنزیم‌های کبدی در اثر مواجهه با حلال‌های آلی

### در رنگ‌کاران یک واحد صنعتی شهر تهران در سال ۱۳۸۵

دکتر امید امینیان\*، دکتر سید اکبر شریفیان\*، دکتر مجتبی جلالی\*،

مهندس مسعود رضی\*\*، دکتر جواد احسانی اردکانی\*\*\*

\* گروه طب کار، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* کارشناس بهداشت حرفه ای

\*\*\* گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### چکیده

**سابقه و هدف:** حلال‌های آلی استفاده گسترده‌ای در صنایع و مشاغل مختلف دارند. این مواد در تولید و به کارگیری رنگ‌ها نقش اساسی بازی می‌کنند. حلال‌ها بر تعدادی از اعضای بدن بخصوص کبد، کلیه‌ها و سیستم عصبی اثرات بیماری‌زا دارند. در این مطالعه، آسیب کبدی و افزایش آنزیم‌های کبدی ناشی از مواجهه با حلال‌ها بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد - شاهدی، ۶۲ کارگر رنگ کار به عنوان گروه مواجهه یافته با حلال‌های آلی و ۵۴ کارگر بدون مواجهه با حلال‌ها از واحدهای دیگر به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی از طریق پرسش‌نامه و معاینه بالینی استخراج شد و آزمون‌های کبدی ALT, AST, ALP و لیپیدها در دو گروه انجام شد و نتایج با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه اختلاف معنی‌دار آماری بین گروه‌های مورد و شاهد از نظر میانگین مقادیر ALT, AST, ALP یافت نشد. در مقایسه زیرگروه‌های مورد (پرمواجهه و کم‌مواجهه) میانگین ALT و AST در گروه پرمواجهه بطور معنی‌داری از گروه کم‌مواجهه بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** تغییرات واضح و معنی‌دار در آنزیم‌های کبدی ALT, AST و ALP به دنبال مواجهات معمول (در حدود TLV) با حلال‌های غیرهالوژنه دیده نشده و فقط به دنبال مواجهه بسیار زیاد و طولانی مدت این تغییرات قابل مشاهده‌اند. بنابراین اندازه‌گیری این آنزیم‌ها به منظور کشف زود هنگام اثرات مواجهه با حلال‌های غیرهالوژنه روش مناسبی نمی‌باشد و باید از آزمون‌های کبدی حساس‌تر استفاده گردد.

**واژگان کلیدی:** حلال‌های آلی، آنزیم‌های کبدی، ALT و AST.

#### مقدمه

رنگ‌کاری، صنعت چاپ، پالایشگاه و بسیاری از شغل‌های دیگر، افراد در معرض حلال‌ها هستند (۱). حلال‌های آلی توانایی ایجاد آسیب و بیماری در بسیاری از اعضای بدن از جمله سیستم عصبی، قلب، کلیه، پوست و کبد را دارند (۲،۱). کبد عضوی آسیب‌پذیر در مواجهه با بسیاری از حلال‌های آلی می‌باشد. حلال‌های با هیپاتوتوکسیسیته زیاد یعنی حلال‌هایی مانند تتراکلرید کربن که در ترکیب خود گروه‌های هالوژن یا نیترو دارند، در تماس حاد توانایی ایجاد آسیب حاد کبد و

حلال‌های آلی موادی هستند که توانایی حل مواد دیگر و ایجاد محلول یکنواخت را دارند. حلال‌ها کاربرد بسیار گسترده‌ای دارند و در بسیاری از شغل‌ها از جمله ساخت رنگ و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه طب کار، دکتر امید امینیان

(email: oaminian@sina.tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۴/۳۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۷/۸

در پرسش‌نامه گنجانده شد. پرونده‌های پزشکی بهداشتی افراد بررسی شد. اطلاعات مربوط به معاینات جسمانی و نتایج آزمون‌های قبلی بررسی و ثبت شد. جهت بررسی آزمایشگاهی از افراد خون‌گیری به عمل آمد و در زمان کوتاهی به آزمایشگاه ارسال و آزمون‌های AST، ALT و ALP، قند ناشتا و لیپیدها روی نمونه‌ها انجام شد.

کلیه اطلاعات به دست آمده از طریق نرم افزار SPSS 11.5 تحلیل آماری شد و نتایج مربوط به گروه‌ها و هم‌چنین مقادیر قبلی و فعلی آزمون‌ها در هر گروه مقایسه شدند. برای مقایسه گروه‌های مورد و شاهد از t-test استفاده شد و برای مقایسه هم‌زمان گروه شاهد و گروه‌های مواجهه بالا و مواجهه کم آنالیز آماری Post Roc توسط آزمون Tukey انجام شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی گروه شاهد  $39/41 \pm 6/2$  سال و میانگین سنی گروه مورد  $35/11 \pm 7/1$  سال بود ( $P=0/011$ ). مدت زمان اشتغال افراد در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب  $10/44$  و  $13/44$  سال بود ( $P=0/037$ ). میانگین BMI در دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نداشت ( $25/63$  کیلوگرم بر مترمربع در گروه مورد و  $25/89$  کیلوگرم بر مترمربع در گروه شاهد). در عین حال دو گروه مورد و شاهد از نظر میانگین تری‌گلیسیرید کلسترول، AST، ALT و ALP فعلی یکسان بودند (جدول ۱) در بدو استخدام در دو گروه AST غیرطبیعی وجود نداشت و فقط در گروه مورد یک نفر ( $1/6$  درصد) ALT غیرطبیعی داشت. در مطالعه حاضر، ۶ نفر ( $9/7$  درصد) از گروه مورد و ۴ نفر ( $7/4$  درصد) از گروه شاهد AST غیرطبیعی و ۷ نفر ( $11/3$  درصد) از گروه مورد و ۶ نفر ( $11/3$  درصد) از گروه شاهد ALT غیرطبیعی داشتند که اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد (NS). افراد گروه مواجهه بالا با میانگین سنی  $34/56$  سال به طور معنی‌داری سن پایین‌تری نسبت به دو گروه دیگر داشتند (میانگین سنی  $39/41$  سال در گروه شاهد و میانگین سنی  $35/70$  سال در گروه کم‌مواجهه) ( $P=0/037$ ). آنالیز Post Roc توسط آزمون Tukey نشان داد که این تفاوت ناشی از اختلاف معنی‌دار این گروه و گروه شاهد می‌باشد ( $P=0/046$ ) و میزان این اختلاف سنی با توجه به تغییرات آنزیم‌های کبدی با سن اثر قابل توجهی بر تغییرات آنزیم بین دو گروه ندارد. میانگین BMI در سه گروه شاهد، مواجهه بالا و مواجهه کم به ترتیب  $25/89$ ،  $26/22$  و  $25$  کیلوگرم بر مترمربع بود ( $P=0/046$ ). این میزان برای سنوات کاری به ترتیب  $13/44$ ،  $9/47$  و  $11/48$  سال بود (NS).

نکروز این عضو را دارند و می‌توانند تابلوی بالینی نارسایی حاد کبدی را ایجاد کنند. حلال‌های دیگر از جمله حلال‌های آروماتیک و آلیفاتیک هپاتوتوکسیسته ضعیفی داشته، فقط در مواجهه‌های مزمن و طولانی‌مدت توانایی ایجاد آسیب در کبد و حتی سیروز کبدی را دارند ( $201$ ).

یکی از مشاغلی که در آن افراد تماس و مواجهه نزدیک و مداوم با حلال دارند، نقاشی و رنگ‌کاری صنعتی است. در این شغل فرد با مخلوطی از حلال‌ها سر و کار دارد ( $301$ ). حلال‌ها یکی از اجزاء رنگ می‌باشند و موجب شکل‌پذیری رنگ می‌شوند. هم‌چنین ماده رقیق‌کننده رنگ (تینر) شامل ترکیبی از حلال‌های آلی می‌باشد که برای رقیق کردن رنگ‌های روغنی به کار می‌رود. کارگران شاغل در رنگ‌کاری و کارگرانی که در مشاغل دیگر در معرض حلال هستند، به صورت دوره‌ای از نظر عملکرد کبدی بررسی می‌شوند و آزمون‌هایی که برای این منظور استفاده می‌شوند، اغلب شامل AST، ALT و ALP می‌باشند ( $1$ ). ALT برای بافت کبد نسبتاً اختصاصی می‌باشد و دو آنزیم دیگر در بافت‌های دیگر هم یافت شده و اختصاص به کبد ندارند ( $4$ ).

### مواد و روشها

این مطالعه مورد - شاهدی به منظور بررسی اثر حلال‌ها بر عملکرد کبدی در کارگران رنگ‌کار شاغل در سالن رنگ یک کارخانه الکترونیک در حومه تهران در سال ۱۳۸۵ انجام شد. افراد گروه مورد، ۶۲ کارگر شاغل در سالن رنگ کارخانه بودند که به دو گروه مواجهه بالا ( $32$  نفر) و مواجهه کم ( $30$  نفر) تقسیم شدند. گروه اول کار رنگ‌پاشی با اسپری را انجام می‌دادند و گروه دوم کارهای دیگری را در داخل سالن رنگ بر عهده داشتند. گروه شاهد شامل ۵۴ نفر از شاغلان کارخانه بدون هر گونه مواجهه با حلال بودند که در قسمت‌های اداری، نگهبانی و سایر قسمت‌ها مشغول به کار بودند.

اندازه‌گیری محیطی حلال‌ها در سالن رنگ نشان‌دهنده وجود مخلوطی از حلال‌های آلی شامل تولوئن، بنزن، سیلکوهگزان، زایلن و اتانول بود که مقدار هر کدام کمتر از میزان مجاز بوده ولی جمع مقادیر نسبی مخلوط حلال‌ها از مقدار مجاز بالاتر بود.

اطلاعات دموگرافیک افراد، سابقه مصرف الکل و داروهای هپاتوتوکسیک و سابقه بیماری‌هایی که بتوانند کبد را تحت تاثیر قرار دهند و نتایج معاینه بالینی از طریق پرسشنامه، مصاحبه و معاینه جمع‌آوری شد. هم‌چنین اطلاعات مربوطه به استفاده از وسایل حفاظت فردی و سنوات کار و مواجهه فرد

## جدول ۱- مقایسه میانگین آزمون های کبدی در گروه های مورد و شاهد

نوع آزمون	میانگین (گروه مورد)	میانگین (گروه شاهد)	P-Value
ALT فعلی (U/l)	۳۵/۴	۳۶/۳	NS
ALT قبلی (U/l)	۲۴/۱	۳۰/۸	۰/۰۱
AST فعلی (U/l)	۳۲/۷	۳۳/۴	NS
AST قبلی (U/l)	۲۲/۴	۳۱/۵	<۰/۰۱
ALP (IU/l)	۱۲۸/۷	۱۳۱/۶	NS
TG (mg/dl)	۱۴۸/۱	۱۴۸/۲	NS
Chol (mg/dl)	۱۸۹/۰	۱۸۳/۴	NS
FBS (mg/dl)	۷۳/۸	۸۸/۶	۰/۰۰۹

Post Roc به کمک آزمون Tukey، ناشی از AST و ALT فعلی بالاتر این گروه نسبت به گروه مواجهه پایین بود (به ترتیب  $P=۰/۰۱۴$  و  $P<۰/۰۱۶$ ) و سایر زیرگروه‌ها با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. مقایسه مقادیر فعلی و قبلی آمینوترانسفرازها (AST و ALT) در هر سه گروه اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد و اختصاص به گروه‌های مواجهه یافته ندارد (جدول ۲).

## بحث

بافت کبد در مقابل حلال‌های آلی تاثیرپذیر است و توانایی این مواد در ایجاد آسیب کبدی به اثبات رسیده است. مطالعه حاضر جهت بررسی وضعیت کبدی کارگران رنگ کار در معرض حلال‌های آلی و بررسی توانایی آزمون‌های معمول کبدی در پایش تاثیرات بیمارگونه این مواد بر کبد طراحی شد. در این مطالعه، گروه‌های مورد و شاهد از نظر عوامل مخدوش کننده نظیر جنس، BMI، مصرف الکل و داروهای هپاتوتوکسیک، سابقه بیماری با درگیری کبدی و هیپرلیپیدمی تفاوتی با هم نداشتند و اختلاف ۴ سال در میانگین سنی هم نمی‌توانست تاثیری در نتایج آزمون‌ها داشته باشد چرا که طبق کتب مرجع بیوشیمی آزمایشگاهی اختلاف ده سال سن بین ۲۰ تا ۳۰ سال یا ۳۰ تا ۴۰ سال فقط می‌تواند به مقدار ۳ واحد آمینوترانسفرازها را تغییر دهد (۵). میانگین سنوات کاری بالاتر افراد شاهد هم نشان دهنده سالهای بدون مواجهه بوده و اهمیتی در تفسیر آزمون‌ها ندارد. در مطالعه ما نتایج آزمون‌های کبدی بین گروه شاهد و گروه مورد اختلاف معنی‌داری نداشتند و زمانی که مقایسه بین گروه شاهد و زیرگروه‌های مواجهه زیاد و مواجهه کم انجام شد نیز اختلافی مشاهده نشد. بنابراین فرضیه آسیب کبدی ناشی از حلال‌ها اثبات نشد و یا در صورت وجود آسیب، آزمون‌های معمول کبدی نتوانستند این آسیب را نشان دهند. در بررسی متون به مطالعات بسیاری برمی‌خوریم که در این رابطه انجام شده و بسیاری از آنها نتایجی مشابه مطالعه ما را گزارش کرده‌اند. در مطالعه لاندبرگ و هاکانسون که در سال ۱۹۸۵ روی کارگران صنعت رنگ در سوئد انجام شد، نشان داد که در مواجهه با سطوح بالای حلال‌ها هم کبد می‌تواند بدون آسیب باقی بماند (۶). در مطالعه ای که فرناندز در سال ۲۰۰۱ در صنعت پتروشیمی ونزوئلا روی کارگران پتروشیمی انجام داد، نشان داد که فعالیت آنزیم‌های کبدی، غلظت اسیدهای

میانگین طول مدت اشتغال، تری‌گلیسرید، کلسترول، BMI و ALP در سه گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. درصد افرادی که کلسترول، AST و ALT فعلی و قبلی (زمان استخدام) و ALP غیرطبیعی داشتند و درصد مصرف الکل، سیگار و داروی هپاتوتوکسیک، سابقه بیماری با گرفتاری کبدی و کبد و طحال غیرطبیعی در لمس نیز بین سه گروه یکسان بود.

## جدول ۲- مقایسه میانگین آزمون های کبدی در گروه های شاهد ، مواجهه زیاد و مواجهه کم

متغیر	میانگین (شاهد)	میانگین (مواجهه زیاد)	میانگین (مواجهه کم)	P
ALT فعلی (U/l)	۳۶/۳	۴۱/۱	۲۹/۳	§ ۰/۰۱۸
ALT قبلی (U/l)	۳۰/۸	۲۶/۳	۲۱/۷	§ ۰/۰۰۸
AST فعلی (U/l)	۳۳/۴	۲۷/۶	۲۷/۵	§ ۰/۰۲۲
AST قبلی (U/l)	۳۱/۵	۲۳/۷	۲۰/۹	§§ ۰/۰۰۱
ALP (IU/l)	۱۳۱/۶	۱۳۲/۱	۱۲۵/۲	£ ۰/۰۶۵۰
TG (mg/dl)	۱۴۸/۲	۱۷۰/۶	۱۲۴/۱	£ ۰/۰۱۵۱
Chol (mg/dl)	۱۸۳/۴	۱۹۰/۶	۱۸۷/۳	£ ۰/۰۶۹۸
FBS (mg/dl)	۸۸/۶	۷۲/۶	۷۵/۱	£ ۰/۰۲۲

§ گروه مواجهه بالا نسبت به دو گروه دیگر، § گروه مواجهه بالا نسبت به گروه مواجهه کم، £ گروه مواجهه کم نسبت به گروه شاهد، € گروه مواجهه بالا نسبت به شاهد

افراد گروه مواجهه بالا از میانگین AST و ALT فعلی بالاتری نسبت به دو گروه دیگر برخوردار بودند (به ترتیب  $P=۰/۰۱۸$  و

مثبت افزایش آزمون‌های کبدی و مواجهه با هیدرو کربن‌ها را نشان داد (۱۶). نتایج مطالعه برودکین و همکاران در سال ۲۰۰۱ در آمریکا هم نشان دهنده رابطه خطی غلظت ترانس‌آمینازها با مواجهه با حلال استاین بود (۱۷).

در مطالعات موجود، گوناگونی زیادی در نتایج وجود دارد که می‌تواند به میزان تماس افراد، استفاده از وسائل حفاظت فردی و عوامل حفاظتی دیگر مرتبط باشد و یا به ماهیت آزمون‌های معمول کبدی بستگی داشته باشد که در کل آزمون‌های دقیقی نیستند. برای بررسی تغییرات کبدی ناشی از مواجهه با حلال‌ها از آزمون‌های دقیق‌تر و حساس‌تری چون اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی سرم می‌توان استفاده نمود (۱). مطالعات متعددی توانایی این آزمون‌ها در آشکار کردن این تغییرات را اثبات نموده‌اند. مطالعه نانز و پریرا در برزیل در سال ۲۰۰۵ که روی کارگران نقاش اتومبیل انجام شد، نشان می‌دهد که اسیدهای صفراوی سرم آزمون‌هایی حساس‌تر از آزمون‌های سنتی بوده، می‌توانند به عنوان مارکر بیولوژیک آسیب کبدی تحت بالینی مورد استفاده قرار گیرند (۱۸). هم‌چنین در مطالعه نقاب و استاسی در ۱۹۹۷ در استرالیا مواجهه با حلال استاین باعث افزایش اسیدهای صفراوی سرم شده، در حالی که پارامترهای دیگر کبدی صفراوی تغییری نکرده بودند (۱۹). در مطالعه چن جی دی و همکاران ذکر می‌شود که در کارگران مواجهه با مخلوطی از حلال‌ها داشته و در آن اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی سرم اختلال عملکرد کبد را نشان داده بود (۲۰).

همانند مطالعه ما در کلیه مطالعات بالا، تماس افراد با مخلوطی از حلال‌های غیرهالوژنه بوده که هپاتوکسیسته ضعیفی داشته، توانایی ایجاد تغییرات حاد و شدید در عملکرد کبدی را ندارند و تغییرات خفیف احتمالی در عملکرد کبدی ایجاد می‌کنند که نیازمند آزمون‌های دقیق جهت تشخیص می‌باشد. لذا استفاده از آزمون‌های دقیق‌تر نظیر اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی سرم برای سنجش این تغییرات توصیه می‌شود. بهتر است در مورد استفاده از آزمون‌های معمول کبدی برای این منظور که هر ساله هزینه بالایی را بر صنعت و اقتصاد کشور تحمیل می‌کنند بازنگری صورت گیرد.

صفراوی و فنول‌های ادراری تحت تاثیر تماس با حلال‌های آلی قرار نمی‌گیرد (۷). در مطالعه وانگ دی اچ در ۱۹۹۸ در ژاپن گزارش شده که در مردان در معرض تماس با تولوئن فعالیت آنزیم‌های ALT و GGT کاهش یافته است (۸). هم‌چنین مطالعه LOH و همکاران در کارگران مواجهه یافته با حلال ۲- متوکسی اتانول در سال ۲۰۰۴ عدم ایجاد هپاتوکسیستی توسط این حلال را نشان داد (۹). مطالعه کورپا و هافمن که روی نقاشان اتومبیل مواجهه یافته با مخلوطی از حلال‌های آلی در سطوح پایین‌تر از حد مجاز انجام گرفت، نشان داد که این مواجهه آنزیم‌های کبدی را افزایش نمی‌دهد (۱۰). بالاخره مطالعه گوجی جی و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر کارگران نقاش در ژاپن نشان داد که رنگ‌کاری و نقاشی اثر بسیار کمی بر عملکرد کبد دارد (۱۱).

در کلیه مطالعات بالا مشابه مطالعه ما تماس افراد با مخلوطی از حلال‌های غیرهالوژنه بوده است که هپاتوکسیسته ضعیفی داشته و توانایی ایجاد تغییرات حاد عملکرد کبدی را ندارند. در مقابل مطالعات زیادی وجود دارد که در آنها تماس هم‌مین حلال‌های غیرهالوژنه باعث افزایش در میزان آمینوترانسفرازها و آلکانل فسفاتاز شده است. مطالعه کویانی و همکاران در سال ۲۰۰۴ در فنلاند که روی ۲۹ مورد و ۱۹ شاهد انجام شد نشان داد که افزایش آزمون‌های AST، ALT و کلسترول به طور معنی‌داری با تماس تجمعی با حلال‌های آلی در پنج سال گذشته مرتبط است (۱۲). در مطالعه دیگری که پرز و همکاران در سال ۲۰۰۶ در آرژانتین بر روی ۹۵ کارگر در معرض حلال و ۷۲ نفر شاهد انجام دادند، تماس با حلال‌ها به طور معنی‌داری با افزایش ترانس‌آمینازها ارتباط داشت (۱۳). در مطالعه کاروالهو در ۲۰۰۶ که روی ۱۵۰ کارگر پالایشگاه و هم‌مین تعداد شاهد انجام گرفت، اختلالات آنزیمی در افراد مورد بطور قابل توجهی بیش از افراد شاهد بود (۱۴).

هم‌چنین در مطالعه لانبرگ و همکاران در ۱۹۹۴ که روی نقاشان خانه سوئدی با مواجهه سنگین با حلال‌ها انجام شد نشان داد که مواجهه خیلی زیاد و طولانی با حلال‌ها می‌تواند تغییراتی را در آزمون‌های معمول عملکرد کبد ایجاد نماید (۱۵). مطالعه باربریو و همکاران در ۲۰۰۵ در برزیل، رابطه

## REFERENCES

1. Ladou J. Occupational and environmental medicine. 3rd edition. Philadelphia: McGraw-Hill; 2004.
2. Rom WN. Occupational and environmental medicine. 3rd edition. New York: US Lippington-Raven; 1998.
3. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin CV, Redlich CA. Clinical occupational and environmental medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 2005.

4. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. In: Braunwald E, Kasper AS, Fauci AL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 21<sup>st</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 2005;p:1813-17.
5. Burtis CA, Ashwood ER Tietz textbook of clinical chemistry. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
6. Lundberg I, Hakanson M. Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *Br J Ind Med* 1985;42:596-600.
7. D'Pool F, Orono OA. Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry. *Invest Clin* 2001;42:87-106.
8. Wang DH, Ishii K, Seno E, Yane S, Horika T, Yamamoto H, et al. Reduced serum levels of ALT and GGT and high carbohydrate intake among workers exposed to toluene below the threshold limit values. *Ind Health* 1998;36:14-19.
9. Loh GH, Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GH, Liou SH. Hepatic effects in workers exposed to 2-methoxy ethanol. *J Occup Environ Med* 2004;46:707-13.
10. Kurppa K, Husman K. Car painters' exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzymes. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:137-40.
11. Goji J, Tsuchiya G, Fujita D, Koisomi N. Effect of painting work on alcoholic liver dysfunction. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2003;45:215-21.
12. Kaukianen A, Vehmas T, Rantala K, Nurminen M, Martikainen R, Taskinen H. Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:39-46.
13. Perez CA, Bosia JD, Cantore MS, Chiera A, Cocozzella DR, Adrover RE, et al. Liver damage in workers exposed to hydrocarbons. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:334-37.
14. Carvalho FM, Silvany Neto AM, Mendes JL, Cotrim HP, Nascimento AL, Lima Junior AS, et al. Liver enzyme abnormalities among oil refinery workers. *Rev Saude Publica* 2006;40:92-98.
15. Lundberg I, Nise G, Hedenborg G, hogberg M, Vesterberg O. Liver function tests and urinary albumin in house painters with previous heavy exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1994;51:347-53.
16. Barberino JL, Carvalho FM, Silvany-Neto AM, Cotrim HP, Goes RC, Rosa H, et al. Liver changes in workers at an oil refinery and in a reference population in the state of Bahia, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:30-37.
17. Brodtkin CA, Moon JD, Camp J, Echeverria D, Redich CA, Willson RA, et al. Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup Environ Med* 2001;58:95-102.
18. Nunes de Paiva MJ, Pereira Bastos de Siqueira ME. Increased serum bile acids as a possible biomarker of hepatotoxicity in Brazilian workers exposed to solvents in car repainting shops. *Biomarkers* 2005;10:456-63.
19. Neghab M, Stacey NH. Toluene-induced elevation of serum bile acids: relationship to bile acid transport. *J Toxicol Environ Health* 1997;52:249-68.
20. Chen JD, Wang JD, Tsai SY, Chao WI. Effects of occupational and nonoccupational factors on liver function tests in workers exposed to solvent mixtures. *Arch Environ Health* 1997;52:270-74.