

تجدید نظر در محدوده مرجع آمینوترانسفرازها

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۴/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۵/۰۱

خلاصه

مقدمه

آمینوترانسفرازها به عنوان مارکرهای سرمی ارزان و قابل دسترس که می‌توانند آسیب به سلول‌های کبدی را در مراحل اولیه نمایان کنند، آزمون‌هایی بسیار کاربردی هستند. چنان که علاوه بر استفاده این آنزیم‌ها در تشخیص اولیه بیماری‌های کبدی، ارتباط آن‌ها با بیماری‌های رو به گسترش، نظیر سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی مد نظر قرار گرفته است. این شاخص‌ها، نخستین بار حدود ۶۰ سال قبل به عنوان شاخصی برای آسیب‌های کبدی مطرح شدند ولی گسترش کاربرد آن‌ها در دهه ۱۹۸۰ میلادی و برای تشخیص هپاتیت غیر A و غیر B (هپاتیت C) اتفاق افتاد. در اواخر قرن بیستم اصلاح محدوده مرجع آمینوترانسفرازها با استفاده از گروه‌های بزرگی از اهداکنندگان خون مد نظر قرار گرفت و نتایج متفاوتی حاصل شد. در سال‌های اخیر نتایج این مطالعات به این دلیل که حاصل بررسی گروه‌های خاصی از جامعه بودند مورد تردید قرار گرفته است و پژوهش‌های گسترده‌ای بر روی جمعیت‌های عمومی مناطق مختلف جهان آغاز شده است. با این حال در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آمده است و این مسئله لزوم انجام مطالعات بومی در نژادهای مختلف و بر پایه جمعیت‌ها را بیان می‌کند. متأسفانه تا کنون در ایران علی‌رغم شیوع روز افزون بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک، پژوهشی بر روی محدوده مرجع آمینوترانسفرازها که هم قابلیت تعمیم به سطح جامعه را داشته باشد و هم در آن عوامل مخدوشگر در سطح سرمی این آنزیم‌ها مورد توجه واقع شده باشد، انجام نشده است. لذا انجام مطالعه‌ای با این خصوصیات در مورد محدوده مرجع این شاخص‌ها پیشنهاد می‌گردد.

کلمات کلیدی

آمینوترانسفراز، محدوده مرجع، حد مرجع فوقانی

پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

محسن صدیق شمس^۱
حمیدرضا سیما^۲
محمد رضا پریزاده^۳
مجید غیور مبرهن^{۴*}

- ۱- دستیار فوق تخصصی خون و سرطان بالغین، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۲- فوق تخصص گوارش و کبد
- ۳- استاد بیوشیمی بالینی
- ۴- استاد گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد- مشهد- ایران
تلفن: ۰۵۱۱۸۰۲۲۸۸ - ۰۹۱۵۵۱۷۱۴۷۸
Email: ghayourm@mums.ac.ir

مقدمه

شناخت آسیب اولیه ندارند ولی در نقطه مقابل آمینوترانسفرازها می‌توانند آسیب سلولی را در مراحل اولیه آشکار سازند (۴-۲).

نقش آمینوترانسفرازها در شناسایی آسیب‌های کبدی

آمینوترانسفرازها شاخص‌های حساسی در شناسایی آسیب هپاتوسیت‌ها هستند و در تشخیص بیماری‌های هپاتوسلولار حاد مانند هپاتیت‌های ویرال بسیار مفیدند. این آنزیم‌ها شامل آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز می‌باشند. آسپاراتات آمینوترانسفراز در کبد، عضله قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، مغز، لوزالمعده، ریه، گلبول‌های سفید و قرمز خون یافت می‌شوند ولی آلانین آمینوترانسفراز عمدتاً از کبد منشأ می‌گیرند و در نتیجه از اختصاصیت بالاتری برای شناخت آسیب‌های کبدی برخوردار است (۱).

غلظت سرمی آمینوترانسفرازها اندک است و هر نوع آسیب به هپاتوسیت‌ها می‌تواند سبب افزایش متوسط و غیر اختصاصی این مارکرها شود. در حال حاضر محدوده طبیعی آمینوترانسفرازها در آزمایشگاه‌های مختلف متفاوت است ولی عموماً بازه ۴۰-۱۰ واحد در لیتر ملاک قرار می‌گیرد. با این حال استاندارد برای حد فوقانی مرجع وجود ندارد. برخی پژوهشگران خواستار اصلاح محدوده مرجع برای افزایش حساسیت این آزمون‌ها شده‌اند تا هم تشخیص اولیه بیماری در مراحل ابتدایی‌تر انجام شود و نیز انجام اقدامات درمانی در آستانه کمتری از آسیب هپاتوسیت‌ها انجام شود (۱، ۳).

در سیر بیماری‌های کبد چرب غیر الکلی، هپاتیت B و C علی‌رغم پیشرفت بیماری ALT می‌تواند در محدوده نرمال باقی بماند (۹-۵). کاهش دادن حد فوقانی مرجع (Upper Reference Limit) سبب می‌شود موارد بوردرلاین در محدوده غیرطبیعی قرار گیرند و اقدامات درمانی بویژه در مورد هپاتیت‌های ویروسی زودتر آغاز گردد چرا که با گایدلاین‌های موجود درمان ضد ویروسی در تمام بیماران هپاتیت B با ALT بیش از دو برابر نرمال و موارد خاصی از بیماران با ALT یک تا دو برابر نرمال شروع می‌شود (۵، ۸-۱۱). همچنین در بیماری که استاتوز کبدی مختصر به همراه آمینوترانسفرازهای افزایش

کبد یکی از مهم‌ترین اعضای بدن است که با چندین هزار کارکرد بیوشیمیایی نقش بسیار مهمی در حفظ حیات انسان دارد. بدیهی است که حفظ سلامت چنین ارگانی بسیار ضروری بوده و نیاز به سنجش دقیق عملکرد این عضو دارد تا هر گونه صدمه به این عضو در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود. بیماری‌های کبدی اغلب تا مراحل دیررس بیماری از نظر بالینی خاموش و بی‌علامت هستند، به همین دلیل به کار بردن شاخصی برای تشخیص زودرس آسیب‌های کبدی امری اجتناب‌ناپذیر است (۱).

الگوهای بیماری‌های کبدی

از آنجا که کبد عضوی با کارکردهای گوناگون است طیف بسیار گسترده‌ای از بیماری‌ها در این ارگان دیده می‌شود. این بیماری‌ها از لحاظ بالینی با چند الگوی مشخص ظاهر می‌کنند و در سه دسته بیماری سلول کبدی، بیماری کلاستازی (انسدادی) و مختلط تقسیم‌بندی می‌شوند. در دسته اول آسیب سلولی، التهاب، آزاد شدن سایتوکاین‌ها و نکروز نمای غالب است. هپاتیت‌های ویروسی، ایسکمی و بیماری کبد الکلی در این دسته قرار می‌گیرند. در گروه دوم (بیماری‌های کلاستازی) توقف جریان صفرا سبب بروز علائم می‌شود و شامل بیماری‌هایی مانند سنگ صفراوی، سیروز صفراوی اولیه و انسداد بدخیم در مسیر عبور صفرا می‌شود. در الگوی سوم ترکیب علائم دو گروه قبل وجود دارد. هپاتیت‌های ویروسی کلاستاتیک و بسیاری از داروها نمای بالینی مختلط ایجاد می‌کنند (۳-۲).

آزمون‌هایی که به بررسی این اختلالات می‌پردازند خود در دو طیف عمده ارزیابی عملکرد کبدی و شناخت آسیب سلولی قرار می‌گیرند. مهم‌ترین آزمون‌های کارکرد کبدی اندازه‌گیری سطح سرمی بیلی‌روبین، آلبومین و زمان پروترومبین هستند و سر دسته ارزیابی‌های آسیب سلولی اندازه‌گیری آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز می‌باشد. از آنجا که به دلیل ظرفیت کارکردی بالای کبد، عملکرد این عضو در مراحل دیررس بیماری‌ها مختل می‌شود، آزمون‌های عملکردی نقش چندانی در غربالگری و

را تشکیل می‌دادند اغلب از دانشجویان پزشکی، اهداکنندگان خون و کارمندان آزمایشگاه‌ها انتخاب می‌شدند (۲۴-۲۵).

از حدود ۱۵ سال قبل پژوهش‌های جدیدی با هدف اصلاح حد فوقانی مرجع در جمعیت سالم صورت گرفت. در این مطالعات از گروه‌هایی استفاده شد که ارزیابی‌های دقیق و سخت‌گیرانه- ای برای انتخاب آن‌ها انجام می‌گرفت (اهداکنندگان خون) و مواردی که سابقه بیماری سیستمیک، مصرف دارو، الکلی، شواهد بیماری کبدی و سرولوژی مثبت هپاتیت B، C و HIV داشتند از مطالعه حذف می‌شدند. مطالعه پیتون در سال ۱۹۹۸ و مطالعه لکلرک در سال ۱۹۹۹ (با ۹۴۲۰ شرکت‌کننده) بر روی اهداکنندگان خون از این قبیل بودند (۲۴-۲۵). با این حال پژوهشی که واکنش‌های بسیاری در میان متخصصین گوارش برانگیخت و نهایتاً نتایج آن در چاپ نهم کتاب مرجع بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد اسلزنجر وارد شد، مطالعه *دانیل پراتی* در سال ۲۰۰۲ بود. ۶۸۳۵ اهداکننده خون وارد پژوهش شدند و جمعیت کم‌خطر از نظر بیماری‌های کبدی از میان آنان انتخاب شدند. حد فوقانی مرجع برای آلانین آمینوترانسفراز (در ۹۵ پرستتایل) برای مردان 30 IU/L و برای زنان 19 U/L گزارش شد. ALT به طور مستقل با شاخص توده بدنی (Body Mass Index) ارتباط داشت و فالوآپ ۶ ماهه نشان داد تغییر حد فوقانی مرجع در مردان از 40 IU/L به 30 IU/L و در زنان از 30 IU/L به 19 IU/L ، حساسیت به مراتب بالاتری در تشخیص ویروسی HCV ایجاد می‌کند (۷۶/۳٪ در مقابل ۵۵٪)، ولی ویژگی از ۹۷/۴٪ به ۸۸/۵٪ کاهش می‌یابد. نهایتاً پراتی توصیه کرد در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن یا کبد چرب غیر الکلی اصلاح محدوده مرجع ALT مد نظر قرار گیرد (۶).

پس از آن ایراداتی در رابطه با نتایج پژوهش پراتی انتشار یافت و عموماً به سه نکته اشاره داشت: اولاً افزایش افراد بدون علامت با ALT غیر طبیعی که نیازمند ارزیابی‌های تکمیلی هستند هزینه زیادی را به سیستم سلامت وارد می‌کند چرا که شیوع استئاتوز کبدی در حدود ۲۰٪ جمعیت عمومی تخمین زده می‌شود، در حالیکه شیوع اشکال شدیدتر آن (Nonalcoholic Steatohepatitis)، ۳٪ برآورد می‌شود. ثانیاً اضطراب و

یافته دارد نباید افزایش آمینوترانسفرازها را مثبت کاذب تلقی کرد چرا که گرچه این بیماری عموماً خوش‌خیم است ولی می‌تواند به سمت فیروز کبدی پیشرفت کند. بنابراین اصلاح این روند با تغییر رژیم غذایی و سبک زندگی ضروری است (۱۲).

از طرف دیگر نقش آمینوترانسفرازها در غربالگری سمیت دارویی، اهمیت تعیین حد فوقانی مرجع برای آن‌ها را دو چندان می‌کند. تجویز طیف گسترده‌ای از داروها از جمله متوتروکسات، استاتین‌ها، داروهای ضد سل، ایزوترتینوئین، فنی توئین وابسته به غربالگری مداوم ترانس آمینازهاست.

در سال‌های اخیر نقش آمینوترانسفرازها به عنوان شاخصی برای تشخیص سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی در افراد به ظاهر سالم مورد بررسی قرار گرفته است. چنانچه مطالعات متعددی به ارتباط سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز با سندرم متابولیک، اترواسکلروز، هیپرلیپیدمی و دیابت اشاره دارد (۱۳-۱۶). از آنجا که سندرم متابولیک در کشورهای مختلف جهان و از جمله ایران شیوع فزاینده‌ای دارد و به ویژه نوجوانان را مبتلا ساخته (۲۱-۱۷)، بررسی محدوده مرجع بومی در مورد آمینوترانسفرازها به عنوان شاخصی برای این بیماری‌ها ضروری به نظر می‌رسد، تا بتوان قبل از بروز علائم بیماری افراد در معرض خطر را شناسایی کرد.

روند تکامل تعیین محدوده مرجع بر آمینوترانسفرازها

از دهه ۱۹۵۰ میلادی آمینوترانسفرازهای سرم به عنوان شاخصی برای تشخیص آسیب کبدی مورد استفاده قرار گرفتند (۲۲). با این حال گسترش استفاده از این آزمون‌ها در دهه ۱۹۸۰ میلادی اتفاق افتاد (۲۳-۲۴). زمانی که از این مارکرها برای تشخیص هپاتیت غیر A و غیر B (که بعدها هپاتیت C نام گرفت) به ویژه در اهداکنندگان خون استفاده شد و محدوده مرجع به صورت دو انحراف معیار از میانگین برای آن‌ها تعیین گردید. در آن زمان محدوده مرجع برای عمده تست‌های بیوشیمیایی به صورت دو انحراف معیار از میانگین داده‌ها در گروه افراد سالم تعریف می‌شد و افرادی که جمعیت مرجع سالم

در سال ۲۰۰۸ نیوشواندر در حمایت از اصلاح محدوده مرجع ALT مطابق ویژگی‌های بومی جمعیت‌ها بیان کرد، گرچه برخی صاحب نظران به دلیل هزینه‌های زیادی که به شبکه بهداشتی درمانی وارد می‌شود، موافق کاهش حد مرجع فوقانی طبق نتایج مطالعه پراتی (۳۰ IU/L برای مردان و ۱۹ IU/L برای زنان) نیستند، ولی مطالعه بر روی جمعیت‌های بزرگ در کره نشان داده است شیوع کبد چرب غیر الکلی افزایش قابل توجهی داشته و مرگ و میر وابسته به بیماری‌های کبدی در گروه با ALT بین ۲۰-۴۰ IU/L نسبت با گروه با ALT کمتر از ۲۰ IU/L به وضوح بیشتر بوده است و این مسئله اهمیت تجدید نظر در محدوده مرجع ALT را پررنگ‌تر می‌کند (۲۹).

فولترکی در سال ۲۰۱۱ در کشور آلمان با بررسی جمعیت عمومی در ناحیه پومرانیا و تعیین گروه کم خطر برای بیماری‌های کبدی حد فوقانی مرجع برای ALT، AST و GGT در گروه مردان را به ترتیب ۳۳، ۶۰ و ۶۷ IU/L و در گروه زنان را ۳۴، ۲۵ و ۲۹ IU/L اعلام کرد (۳۰).

در ادامه روند بررسی محدوده مرجع در جمعیت‌های عمومی کشورهای رول در آمریکا در سال ۲۰۱۲ نتایج بررسی خود را این گونه منتشر کرد: طی برگزاری طرح ارزیابی سلامت و تغذیه در آمریکا در سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۸، ۱۸۵۱۸ نفر مورد بررسی اولیه از نظر ابتلا به هپاتیت B و C، سطح گلوکز سرم، شاخص توده بدنی، دور کمر و مصرف الکل روزانه قرار گرفتند. از این تعداد، ۳۷۴۷ نفر به عنوان گروه کم خطر برای بیماری کبدی در نظر گرفته شدند. ۲۵۹ نفر نیز در گروه مبتلایان به هپاتیت C وارد شدند. بهترین حساسیت و ویژگی همزمان برای تست ALT برای مردان در عدد ۲۹ IU/L (حساسیت ۸۸٪ و ویژگی ۸۳٪) و برای زنان در عدد ۲۲ IU/L (حساسیت ۸۹٪ و ویژگی ۸۲٪) به دست آمد. همچنین ALT می‌تواند افراد مبتلا به HCV را از افراد کم خطر برای بیماری کبدی افتراق دهد ولی این مسئله مستلزم آن است که سطح این مارکر در درصد بالایی از افراد جامعه غیرطبیعی تلقی شود (۹).

در سال ۲۰۱۲ مطالعه دیگری در کره و بر پایه اطلاعات چهارمین برنامه ملی ارزیابی سلامت و تغذیه در این کشور که

نگرانی در این گروه که افراد زیادی را شامل می‌شود ایجاد خواهد شد. ثالثاً این مسئله سبب کاهش اهداکنندگان خون می‌شود، به علاوه اینکه با بررسی آنتی بادی ضد هپاتیت C دیگر نیازی به بررسی سطح سرمی ALT در اهداکنندگان نیست (۲۴).

پراتی در سال ۲۰۰۳ در سالنامه طب داخلی در پاسخ به ایرادات بیان شده متذکر شد که مطالعه انجام شده قصد معرفی ALT به عنوان تست غربالگری HCV را ندارد بلکه آن را برای مانیتورینگ هپاتیت C مفید بیان می‌کند. از طرف دیگر فردی که مبتلا به استئاتوز مختصر و افزایش سطح سرمی ALT است نباید به عنوان مثبت کاذب تلقی شود چرا که اگرچه بیماری کبد چرب غیر الکلی شایع و عمدتاً خوش خیم است ولی می‌تواند به سمت فیروز کبد پیش برود و نوعی عدم سلامتی محسوب می‌شود که باید با رژیم غذایی و سبک زندگی اصلاح شود (۱۲).

ایراد دیگری که در مورد مطالعه‌های انجام شده بر روی اهداکنندگان خون، مورد بحث قرار گرفت وجود ارزیابی‌های دقیق و انتخاب سخت گیرانه این افراد بود که سبب می‌شد نتایج پژوهش مربوط به زیرگروه سالم‌تر جامعه باشد و قابلیت تعمیم نتایج به کل جامعه از بین برود.

پس از این مباحث، پژوهش‌های جدیدی بر پایه نمونه‌های گرفته شده از جمعیت‌های عمومی کشورهای مورد توجه واقع شد. اولین مطالعه از این نوع در سال ۲۰۰۴ در کشور کره منتشر شد که در آن چهار میلیون و ششصد هزار نفر با سن ۳۵ تا ۵۹ سال وارد مطالعه شدند و نهایتاً ۹۴۵۳۳ مرد و ۴۷۵۲۲ زن که بیماری زمینه‌ای نداشتند در سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۰ تحت پیگیری ۸ ساله قرار گرفتند. در این مدت ۳۳۹۲ مرد و ۳۹۴ زن فوت کردند که ۶۹۰ مورد به دلیل بیماری کبدی بود. در هر دو جنس مورتالیتی ناشی از بیماری کبدی با سطح آمینوترانسفرازهای سرم همبستگی معنی داری داشت. بهترین نقطه عطف (cut off) برای پیش‌بینی بیماری کبدی در مردان ۳۰ IU/L برای ALT و ۳۱ IU/L برای AST به دست آمد ولی در مورد زنان نقطه مشخصی تعیین نشد (۲۸).

AST در مردان به ترتیب ۵۳ و ۳۷ IU/L و در زنان ۳۰ و ۲۹ IU/L گزارش نمود (۲۳).

حد فوقانی مرجع در ایران

در ایران سه مطالعه قابل توجه در مورد حد فوقانی مرجع برای آمینوترانسفرازها در بالغین انجام شده است. در سال ۲۰۰۳ مهدی محمدنژاد با بررسی ۱۹۳۹ نفر از اهداکنندگان خون حد فوقانی مرجع برای ALT را در ۹۵ پرستتایل ۴۰ IU/L برای مردان و ۳۴ IU/L برای زنان گزارش کرد (۳۲). مطالعه مشابهی در سال ۲۰۰۷ توسط حسین خدمت بر روی ۹۳۴ مرد اهداکننده خون صورت گرفت که متوسط سطح سرمی ALT، AST، GGT را به ترتیب ۳۳/۱، ۵۲/۲، و ۲۵/۱ IU/L گزارش شد. محدوده مرجع تعیین نشد و ذکر شد سطح سرمی این مارکرها با سن، شاخص توده بدنی، دور کمر و دیس لیپیدی رابطه دارد (۳۳). در مطالعه سوم رایکا جمالی با بررسی ۲۲۹۲ نفر که با نمونه گیری تصادفی از ساکنین شهرها و روستاهای گنبد و کلاله انتخاب شده بودند و انتخاب ۱۹۸۲ نفر به عنوان گروه سالم حد فوقانی مرجع در ۹۵ پرستتایل برای ALT را ۳۷/۵ IU/L در مردان و ۳۶ IU/L در زنان اعلام کرد (۳۴).

طی سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۰۹ انجام شده بود توسط ها نا پارک منتشر شد. از ۳۱۷۰۵ نفری که در ابتدا وارد مطالعه شدند، ۳۳۳۷ نفر (۸۵۵ مرد و ۲۴۸۲ زن) به عنوان جمعیت سالم مورد بررسی قرار گرفتند. حد فوقانی مرجع برای ALT در این گروه در ۹۵ پرستتایل ۳۴ IU/L برای مردان و ۲۵ IU/L برای زنان به دست آمد. با در نظر گرفتن حد فوقانی مرجع قبلی برای ALT (۴۰ IU/L برای مردان و زنان) نسبت موارد ALT افزایش یافته در کل شرکت کنندگان ۱۱/۰ درصد بود ولی با محدوده های مرجع به دست آمده در این مطالعه این رقم به ۲۲/۶ درصد افزایش می یافت. حساسیت تشخیصی برای شناسایی افراد در معرض بیماری کبدی با اعداد جدید از ۱۸٪ به ۳۳٪ افزایش می یافت ولی ویژگی تشخیصی از ۹۶٪ به ۸۸٪ تقلیل پیدا می کرد (۳۱).

در سال ۲۰۱۳ سونگ ها پارک با بررسی همین گروه ولی این بار هم نظر با انجمن متخصصین بیماری های گوارش و کبد آمریکا از ۹۷/۵ پرستتایل (در مقابل ۹۵ پرستتایل) برای محاسبه حد فوقانی مرجع استفاده کرد و این شاخص را برای ALT و

جدول ۱. حد فوقانی مرجع پیشنهاد شده در مطالعات مختلف

شماره رفرنس	سال انتشار مقاله	کشور محل انجام مطالعه	AST (IU/L)		ALT (IU/L)		نام نویسنده مطالعه
			مردان	زنان	مردان	زنان	
۶	۲۰۰۲	ایتالیا			۳۰	۱۹	دانیل پراتی
۲۸	۲۰۰۴	کره	۳۱		۳۰		هی یئون چانگ کیم
۳۰	۲۰۱۱	آلمان	۳۳	۲۵	۶۰	۳۴	هنری فولزکی
۹	۲۰۱۲	امریکا			۲۹	۲۲	کنستانس رول
۳۱	۲۰۱۲	کره			۳۴	۲۵	ها نا پارک
۲۳	۲۰۱۳	کره	۳۷	۲۹	۵۳	۳۰	سونگ ها پارک
۳۲	۲۰۰۳	ایران			۴۰	۳۴	مهدی محمد نژاد
۳۴	۲۰۰۸	ایران			۳۶	۳۷/۵	رایکا جمالی

تأثیر سن بر حد فوقانی مرجع

مطالعاتی که به بررسی ارتباط سن و حد فوقانی مرجع آلانین ترانس آمیناز پرداخته اند نتایج یکسانی در این خصوص به دست نیاورده‌اند. در مطالعه لکلرک در سال ۱۹۹۹ وجود کورولاسیون مثبت و معنی‌داری بین این شاخص و سن بیان شد ($p < 0/001$, $r = 0/25$) (۲۷). در سال ۲۰۰۴ نیز مورانسکا در لهستان با بررسی ۸۶۲ اهداکننده خون متذکر شد سطح سرمی ALT در گروه مردان با سن رابطه معنی‌دار دارد ($p < 0/001$) ولی در گروه زنان این روند مشاهده نمی‌شود (۳۵).

الیناو در سال ۲۰۰۵ با بررسی ۳۳۵ نفر در بیت المقدس بیان داشت که با افزایش سن سطح سرمی ALT ابتدا افزایش و سپس کاهش می‌یابد و در دوره سنی ۴۰ تا ۵۵ سال به حداکثر می‌رسد. میانگین سطح سرمی ALT در سنین زیر ۴۰ سال ۱۹ IU/L، در سنین ۴۰ تا ۵۵ سال ۲۵ IU/L، در سنین ۵۶ تا ۷۲ سال ۲۲ IU/L، در سنین ۷۳ تا ۸۲ سال ۱۷ IU/L و در سنین ۸۳ تا ۱۰۰ سال ۱۳ IU/L به دست آمد که موید وجود ارتباط معنی‌داری بین سن و سطح این آنزیم بود ($p < 0/001$) (۳۶). یک سال بعد نیز در سال ۲۰۰۶ گروسی با بررسی ۱۹۶۰۱ زن و ۲۴۹۴۵ مرد ۵ تا ۸۵ ساله و مقایسه URL در دهک‌های سنی بیان داشت که الگوی U معکوس در مردان وجود دارد (مانند مطالعه الیناو) ولی ارتباط سن و URL در زنان پیچیده تر بوده و متمایل به خط صاف است (۳۷). همچنین در سال ۲۰۱۰ دانگ در کالیفرنیا با بررسی ۲۳۶۴ نفر اعلام داشت سطح سرمی ALT با افزایش سن پس از ۶۰ سال کاهش می‌یابد و این الگو در هر دو جنس وجود دارد (۳۸).

نتیجه گیری

از آنجا که بیماری‌های کبدی و عوامل ایجاد کننده و مرتبط با آن‌ها نظیر کبد چرب غیر الکلی، هپاتیت‌های ویروسی و

دارویی، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی در زندگی امروزی انسان‌ها شیوع قابل توجه و حتی رو به گسترشی دارند و شناخت و درمان این آسیب‌ها بر اساس حد فوقانی مرجع آمینوترانسفرازها صورت می‌گیرد تعیین حد فوقانی مرجع برای این مارکرها ضروری به نظر می‌رسد. با این حال در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی ذکر شده است (دامنه ۱۵ واحد در گروه زنان و ۲۳ واحد در گروه مردان)، و این مسئله لزوم انجام مطالعات بومی در نژادهای مختلف و بر پایه جمعیت‌ها را بیان می‌کند که قابل تعمیم به کل مردم آن جامعه باشد. از طرف دیگر تصمیم‌گیری درباره تفکیک حد فوقانی مرجع بر اساس سن و شاخص توده بدنی مسئله‌ای چالش برانگیز میان انتخاب فواید و پرهیز از هزینه‌های غیر ضروری است و نیاز به مطالعات بیشتری در این خصوص دارد.

علی‌رغم اینکه در ایران با توجه به سبک زندگی مردم شیوع سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی سیری صعودی دارد ولی تاکنون مطالعه‌ای بر روی محدوده مرجع آمینوترانسفرازها که قابلیت تعمیم به سطح جامعه را داشته باشد انجام نشده است (۴۰-۳۹). مطالعه‌های محمدنژاد و خدمت بر روی اهداکنندگان خون انجام گرفته و در مطالعه جمالی نیز با وجود اینکه جمع آوری نمونه‌ها سیستماتیک انجام شده ولی در تعریف گروه کم خطر، عوامل مخدوشگری نظیر مصرف دخانیات، سابقه ترومای اخیر، مصرف داروهای هپاتوتوکسیک، هیپرلیپیدمی و فشار خون مد نظر قرار نگرفته است. با توجه به موارد مذکور انجام پژوهشی در کشور در مورد محدوده مرجع آمینوترانسفرازها که نمونه‌گیری آن از سطح جامعه بوده و تأثیر عوامل مخدوشگر در آن مورد توجه واقع شده باشد ضروری به نظر می‌رسد.

References

- 1- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of liver function. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamson J, Loscalzo J, editor. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. P. 2527-31.
- 2- Ghany M, Hoofnagle J. Approach to the patient with liver disease. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamson J, Loscalzo J, editor. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. P. 2520-6.
- 3- Pratt D. Liver chemistry and function tests. In: Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. P. 1227-33.
- 4- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342:1266-71.
- 5- Kim BK, Han KH, Ahn SH. Normal range of alanine aminotransferase levels for Asian population. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26:219-20.
- 6- 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.
- 7- Kang HS, Um SH, Seo YS, An H, Lee KG, Hyun JJ, et al. Healthy range for serum ALT and the clinical significance of "unhealthy" normal ALT levels in the Korean population. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26:292-9.
- 8- Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. Hepatology 2010; 51:1577-83.
- 9- Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. Hepatology 2012; 55:447-54.
- 10- Dienstag J. Chronic hepatitis. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamson J, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. P. 2567-88.
- 11- Perillo R. Hepatitis B and D. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. P. 1287-312.
- 12- Senior JR. Healthy ranges for alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2003; 138:156-7.
- 13- Wang CC, Kao JH. Alanine aminotransferase, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: a missing link? Am J Gastroenterol 2010; 105:224-5.

- 14- Schindhelm RK. Serum alanine aminotransferase, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in an Australian population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2857-8.
- 15- Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1935-44.
- 16- Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1046-51.
- 17- Azimi-Nezhad M, Herbeth B, Siest G, Dadé S, Ndiaye NC, Esmaily H, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Iran in comparison with France: what are the components that explain this? *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10:181-8.
- 18- Mirhosseini NZ, Shahar S, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Yusoff NA, Shakeri MT. Body fat distribution and its association with cardiovascular risk factors in adolescent Iranian girls. *Iran J Pediatr* 2012; 22:197-204.
- 19- Arancibia G, García H, Jaime F, Bancalari R, Harris PR. Association of metabolic syndrome markers with abnormal alanine aminotransferase levels in healthy children. *Rev Med Chil* 2012; 140:896-901.
- 20- Wu XY, Hu CL, Wan YH, Su PY, Xing C, Qi XY, et al. Higher waist-to-height ratio and waist circumference are predictive of metabolic syndrome and elevated serum alanine aminotransferase in adolescents and young adults in mainland China. *Public Health* 2012; 126:135-42.
- 21- Calcaterra V, Muratori T, Klersy C, Albertini R, Caramagna C, Brizzi V, et al. Early-onset metabolic syndrome in prepubertal obese children and the possible role of alanine aminotransferase as marker of metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab* 2011; 58:307-14.
- 22- Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955; 34:126-31.
- 23- Park SH, Heo NY, Kim CH, Suk KT, Kim DJ, Lee HY. Upper reference limits for aminotransferase activities and the prevalence of elevated aminotransferase activities in a Korean population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:76-82.
- 24- Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med* 2002; 137:49-51.
- 25- Park SH, Park HY, Kang JW, Park JS, Shin KJ, Lee JG, et al. Refinement of reference limits for alanine aminotransferase in the Korean elderly population. *Clin Biochem* 2013; 46:282-4.
- 26- 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.

- 27- 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.
- 28- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328:983.
- 29- Neuschwander-Tetri BA, Unalp A, Creer MH; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Influence of local reference populations on upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels. *Arch Intern Med* 2008; 168:663-6.
- 30- Völzke H, Alte D, Ittermann T, Schmidt CO, Rettig R, Mayerle J, et al. Subjects with sonographical hepatic steatosis should be excluded from studies to establish upper reference levels of serum transaminases. *Liver Int* 2011; 31:985-93.
- 31- Park HN, Sinn DH, Gwak GY, Kim JE, Rhee SY, Eo SJ, et al. Upper normal threshold of serum alanine aminotransferase in identifying individuals at risk for chronic liver disease. *Liver Int* 2012; 32:937-44.
- 32- 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.
- 33- Khedmat H, Fallahian F, Abolghasemi H, Hajibeigi B, Attarchi Z, Alaeddini F, et al. Serum gamma-glutamyltransferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase activity in Iranian healthy blood donor men. *World J Gastroenterol* 2007; 13:889-94.
- 34- Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. *Arch Iran Med* 2008; 11:602-7.
- 35- Morańska I, Jurczyk K, Kłosińska E, Wiśniewski K, Karpińska 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.
- 36- 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.
- 37- Grossi E, Colombo R, Cavuto S, Franzini C. Age and gender relationships of serum alanine aminotransferase values in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1675-6.
- 38- Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. *PLoS One* 2010; 5:e14254.

- 39- Nematy M, Sakhdari A, Ahmadi-Moghaddam P, Aliabadi M, Kimiagar M, Ilaty AA, et al. Prevalence of obesity and its association with socioeconomic factors in elderly Iranians from Razavi-Khorasan province. *Sci World J* 2009; 9:1286-93.
- 40- Nezhad MA, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SM, Safarian M, Esmaeili H, Khodaei GH, et al. Metabolic syndrome: its prevalence and relationship to socio-economic parameters in an Iranian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:e11-2.

Review Article

Revising the reference range of aminotransferases

Received:22/06/2017 - Accepted: 23/07/2017

Mohsen Seddigh-shamsi¹
Hamid reza Sima²
Mohammad reza Parizade³
Majid Ghayour-mobarhan^{4*}

1- Fellowship of Hmathology-
oncology, Tehran University of
Medical Science, Tehran, Iran.

2- Hepatology & Liver Transplantation
Physician, New York.

3- MD, PhD, Clinical Biochemistry,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences
, Mashhad, Iran.

4- MD, PhD, Biochemistry of Nutrition
Research Center, Faculty of Medicine,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran.

* Biochemistry of Nutrition
Research Center, Faculty of
Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: 09155171478-05138002288

Email: ghayourm@mums.ac.ir

Abstract

Aminotransferases as inexpensive and accessible serum markers are highly beneficial in the detection of early-stage damages to hepatocytes. In addition to their use in the primary diagnosis of hepatic diseases, their association with diseases that are growing in prevalence, such as metabolic syndrome and cardiovascular diseases, are taken into consideration. These markers were first used nearly 60 years ago as markers of liver damage, but their use expanded to detect non-A, non-B hepatitis (hepatitis C) in the 1980s. In the late twentieth century, revision of the reference range of aminotransferases by using large groups of blood donors was emphasized and diverse results were obtained. In recent years, these studies have been questioned because they used certain social groups, and extensive studies on the general populations in different regions of the world have begun. However, in different studies, various results were obtained, highlighting the necessity of carrying out further population-based studies in different races. Unfortunately, in Iran, in spite of the increased prevalence of cardiovascular diseases and metabolic syndrome, no research on reference ranges of aminotransferases has been carried out with generalization capability and control for confounding factors. Thus, performing a study on the reference range of these markers with the mentioned features is recommended.

Keywords: Aminotransferase, Reference range, Upper reference limit

Acknowledgement: There is no conflict of interest.