

Kronik Myeloproliferatif Hastalıkların Etiyolojisinde Mesleksel Toksik Maddelere Maruziyetin Rolü

The Role of Exposure to Occupational Toxic Substances in the Etiology of Chronic Myeloproliferative Neoplasms

Bilge Akgündüz¹, Anıl Uçan²

¹Uzman Doktor, İş ve Meslek Hastalıkları Yandal Uzmanı ve Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir Şehir Hastanesi İş ve Meslek Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Uzman Doktor, İç Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Teknolojinin ve endüstrileşmenin hızla ilerlediği son yıllarda, günümüzde kullanılan 100 binden fazla kimyasalın 700'den fazlasının kanserojen olduğu bildirilmektedir. Pek çok toksik maddenin ise insan organizmasına zararı belirlenmemiştir. Hematolojik hastalıkların çevresel ve mesleksel toksik maddelerden benzen gibi bazıları ile ilişkisi kanıtlanmış olsa da, bilinmezler çok daha fazladır. Kronik myeloproliferatif neoplazılar bazı genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir, ancak bu mutasyona neden olan etmen halen saptanmış değildir. Benzen, solventler, elektromanyetik radyasyon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi toksik maddelerin hastalık ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

Toksik maddelerin etik nedenlerle insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların yapılamaması, neden-sonuç ilişkisinin de net olarak belirlenememesine neden olmaktadır. En iyi bilinen meslek hastalığı olan pnömokonyozda olduğu gibi hematolojik hastalıklarda da mesleksel hastalık tanısının konulabilmesi için doğrudan hastalık ile maruziyet ajanı arasında illiyet bağının kurulabilmesi gereklidir. Meslek hastalıkları maruziyetin ortadan kaldırılması ile önlenbilir hastalıklardır. Hematolojik hastalıkların iş ile ilişkisi ise tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de klinisyenler tarafından gözden kaçırılmaktadır.

Bu derlemede amaç toplumda son zamanlarda sıklığında artış rapor edilen hematolojik hastalık grubunda yer alan kronik myeloproliferatif neoplazıların mesleksel toksinlerle ilişkilerini mevcut araştırmaların sonuçları ile tartışmak ve mesleksel illiyeti kanıtlanmamış olsa da klinik pratiğimizde bu hastaları değerlendirirken meslek öyküsünün önemini vurgulayabilmektir.

Anahtar sözcükler:

Meslek hastalığı, neden-sonuç ilişkisi, kronik myeloproliferatif neoplazi, toksik madde

ABSTRACT

In recent years, when technology and industrialization have progressed rapidly, it has been reported that more than 700 of the more than 100 thousand chemicals used today are carcinogenic. The harm of many toxic substances to the human organism has not been determined. Although the association of hematological diseases with some environmental and occupational toxic substances such as benzene has been proven, the unknowns are much more. Chronic myeloproliferative neoplasms are associated with some genetic mutations, but the factor causing this mutation has not been determined yet. It is stated that toxic substances such as benzene, solvents, electromagnetic radiation, polycyclic aromatic hydrocarbons may be associated with the disease.

The inability to conduct studies examining the effects of toxic substances on human health for ethical reasons causes the cause-effect relationship to not be determined. As in pneumoconiosis, which is the best-known occupational disease, it is necessary to establish a direct causal link between the disease and the exposure agent in order to diagnose an occupational disease in hematological diseases. Occupational diseases are diseases that can be prevented by eliminating exposure. The relationship of hematological diseases with work and environmental exposures is usually overlooked by clinicians. This review aims to discuss the relationship between chronic myeloproliferative neoplasms, a group of hematological diseases whose frequency has been reported to increase recently in the society, with occupational toxins, and to emphasize the importance of occupational history when evaluating these patients in our clinical practice, although the occupational causality has not been proven.

Keywords:

Occupational disease, cause effect relationship, chronic myeloproliferative neoplasms, toxic substance

Giriş:

Sentetik kimyasal maddelerin yıllık üretimi milyonlarca tona çıkmıştır (1). Endüstride çalışan kişilerin maruz kaldığı kimyasalların çeşidi artmaktadır. Bilinen 100 bin kimyasaldan birkaç bini alerjen, 700'den fazlası kanserojendir (2). Mesleki biyolojik risk etmenlerinin sayısı 200'ün üzerindedir (3). Ayrıca yılda 25 milyon kişinin mesleksel toksik etmenlere maruziyet ile zehirlendiği tahmin edilmektedir (4).

Endüstrileşme ve teknolojinin gelişmesi hayatı kolaylaştırdığı gibi insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri oldukça fazladır.

1960'lı yıllarda ayakkabı imalatında çalışan çocuk işçilerde Aksoy ve arkadaşlarının benzen maruziyeti ile lösemi arasındaki ilişkisinin gösterilmesi, hematolojik hastalıklarla çevresel ve mesleksel toksik maddelere maruziyet arasında bir ilişki olup olmadığına yönelik çalışmaları da artırmıştır (5). Yine de etik nedenlerle çalışmaların insan üzerinde yapılamaması, neden-sonuç ilişkileri ile güçlü kanıtlarla ortaya konulamaması; çevresel ve mesleksel toksik maddelerin insan sağlığı üzerine etkilerinin de tam olarak bilinmemesine neden olmaktadır. Bu derlemede kronik myeloproliferatif neoplazi (KMPN) çevresel ve mesleksel toksik maddelere maruziyetle ilişkilerini tartışmak istedik.

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler:

KMPN bir ya da daha fazla miyeloeritroid hücrenin kemik iliğindeki kontrolsüz proliferasyonu sonucunda periferik kanda matur ve immatur hücrelerin sayısının artmasıyla karakterize, hemostaz ve trombozis anomalilerine neden olan ve akut lösemiye ilerleme gösterebilen klonal hastalıklardır (6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 yılında KMPN'lar; polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve Primer/Idiopatik miyelofibrosiz (PMF) klasik sınıflaması yapılmıştır (6). 2016 WHO tarafından myeloid neoplazi ve akut lösemnin sınıflamasında KMPN içinde kronik myeloid lösemi, kronik nötrofilik lösemi, PV, PMF, ET, kronik eosinofilik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, mastositozis ve sınıflandırılmayan myeloproliferatif neoplazileri olarak 8 ayrı hastalık grubu yer almıştır (7).

KMPN'larda son yıllarda saptanan gen mutasyonları ve morfolojik değişiklikler tanı ölçütlerinin de değişmesine neden olmuştur. Özellikle PV hastalarının büyük bir bölümü, ET ve PMF hastalarının ise yaklaşık yarısı Janus kinaz 2 (JAK 2) V617F somatik genetik mutasyon ile ilişkilendirilmektedir (8, 9).

Kronik Miyeloproliferatif Neoplazilerin Mesleksel ve Çevresel Toksik Maddelere Maruziyet İlişkisi

Hematolojik hastalıklardan lösemnin benzen ile ilişkisi yıllardır bilinmekte ve halen etkisi yayınlarda tartışılmaktadır. Ancak iyonize radyasyon, formaldehid, herbisit ve pestisidler, 1,3 butadien (sentetik kauçuk, lastik üretimi), etilen oksit, busulfan, klorambusil, klorofosamid, siklofosamid gibi alkilleyici ajanların üretimi ve hazırlanışında maruziyetin KMPN'lar için risk oluşturabileceği çalışmalarda bildirilmiş, ancak bu konuda kesin bir risk belirlenememiştir (10).

Esansiyel Trombositozun bazı meslek gruplarında; tarım işçileri, elektrik işçisi, yazıcılar, kuaförler, fotoğrafçılarda daha sık görüldüğü belirlenmiş. Yapılan bir vaka- kontrol araştırmasında ayakkabı imalatında çalışmanın ET gelişmesini 2,3 kat artırdığı saptanmıştır (11). Ayakkabı imalatında solventler, boya maddeleri gibi pek çok kimyasala maruziyet söz konusudur (12,13). Bu maddelerin hangisi/lerinin riski daha fazla artırdığı ise çalışmada belirtilmemiştir. Yine bu çalışmada tuf taşından yapılmış evlerde yaşayanlarda ET riskinin 4,4 artış gösterdiği belirlenmiştir (11). Tuf taşının özelliği gamma emitting radyo nükleid konsantrasyonu yüksek ve aynı zamanda radon maruziyetine neden olmasıdır.

Saç boyasının hematolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği, özellikle 10 yılın üzerinde siyah saç boyası kullanmanın ET ile ilişkisi araştırmalarla saptanmıştır (14). Yapılan araştırmalarda benzen, solvent, glue, elektromanyetik radyasyonun aynı zamanda lösemi ile de ilişkisi saptanmış (15,16,17). ET'nin akut lösemiye transformasyonunun olabileceği belirtilmektedir. Dolayısı ile belki de bu toksik maddelere maruziyet önce ET gelişimi ve

maruziyetin sürmesi durumunda da sonrasında lösemiye transformasyona neden olabilmektedir.

Birmeta-analizde 6.315 kohort, vaka-kontrol araştırmalarının değerlendirilmesi yapılmış; matbaa çalışanlarında, kümes hayvanı üretim çiftliğinde çalışanlarda ve petrol rafineri çalışanlarında PV mortalitesinin referans popülasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmada aşçılar/garsonlar ve yazıcılarda ET kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır (18). Tarım işçilerinde ve kırsal kesimde çalışanlarda myeloproliferatif sendromun daha fazla geliştiği rapor edilmiştir (19,20). Bilindiği gibi tarım sektöründe herbisit ve pestisit kullanımı yaygındır ve hastalığın ortaya çıkmasında bu toksik ajanların rolü olabilir. Kimyasallardan benzen maruziyetinin myeloproliferatif hastalıkları 50 kat artırdığı bildirilmiştir (20). Bu kanıtların aksine Pasqualetti ve arkadaşları pestisidlerin, gübre, boya, aromatik hidrokarbonların, hatta benzenin myeloproliferatif sendromla ilişkisi olmadığını bir yayınında raporlamıştır (19). Yine benzer şekilde saç boyası, pestisid, solvent ya da diklorodifeniltrikloroetan kullanımının ET ile ilişkisi olamadığı bildirilmiş (11). Ancak araştırmalar incelendiğinde toksik maddelerin hastalık üzerine ilişkisini ortaya koyan çalışmaların bu maddelerle ilişkilendirilme yapılamayan çalışmalardan daha fazla olduğu görülmektedir.

Bir çalışmada ET ve KLL birlikteliği olan bir olgu rapor edilmiş ve olgunun askeri bir tersanede elektrik tamir işçisi olarak çalışırken elektromanyetik radyasyon ve asbest maruziyeti bildirilmiştir (21). Asbest su geçirmez, ısı gibi pek çok fiziksel etmenden etkilenmeme özelliği yani dayanıklılığı nedeniyle sanayinin pek çok alanında kullanılmıştır. Günümüzde ülkemizde olduğu gibi, hemen tüm dünyada mezotelyoma ile doğrudan neden-sonuç etkisi kanıtlandığı için kullanılması yasaklanmıştır. Asbestin kronik inflamasyonla da ilişkili olduğu bilinmektedir (22,23). Ancak hematolojik neoplazilerle ilişkisi çok bilinmemektedir. Hematolojik neoplazilerdeki mekanizmanın asbetin neden olduğu DNA hasarı, defektif hücresel immunité ve hiperreaktif B hücre fonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (24,25,26,27). Bu görüşü destekleyen çalışmalar da vardır. İn vitro çalışmalarda asbestin immatür B lenfositlere neden olduğu ve sellüler proliferasyonu stimüle ettiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da asbest maruziyeti ile B-hücreli lenfomalar arasında ilişki olabileceği vurgulanmaktadır (25,26). Tüm bunlar yalnızca kimyasal toksik maddelerin değil toz, lif yapısındaki maddelerin de myeloproliferasyona etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Tarımla uğraşanlar, ormancılar ve balıkçılar, madencilik, inşaat sektörü, dayanıklı tüketim malları üretimi yapanlar, ulaştırma ve iletişim sektöründe çalışanlar, finans sektörü, askeriye gibi pek çok farklı iş kollarının ve meslek gruplarının ve polisiklik aromatik hidrokarbon maruziyetinin hematolojik hastalıklarla ilişkisinin incelendiği geniş

kapsamlı bir çalışmada ulaştırma ve iletişim sektöründe çalışma ile KMPN gelişimi arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (28). Ancak pek çok meslek hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmalarda da mesleksi maruziyet ajanları değerlendirilmemiş, dolayısıyla mesleksi toksinler açısından çalışma yetersiz kalmıştır.

Özellikle onkolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde genetik analizin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Ancak çalışmalar daha çok ortaya çıkmış olan genetik polimorfizmin saptanmasına yöneliktir. Toksin-gen üzerine yapılan, etiyojyiyi ortaya çıkarabilecek çalışmalar literatürler incelendiğinde pek fazla göze çarpmamaktadır. Bu yönde çevresel ve mesleksi maruziyetlerin KMPN'de genetik polimorfizm üzerine etkisinin araştırıldığı sınırlı çalışmada; aromatik bileşiklerin ve heterosiklik aminlerin KMPN üzerine gen-çevre etkileşiminde rolü olabileceğine işaret edilmiştir (28,29). Özetle KMPN'lerle mesleksi maruziyetlerin ilişkisini ya da bu hastalık grubunda toksik maddelerin sıklığının ayrıntılı olarak değerlendirildiği araştırmalar kısıtlıdır. Mesleklerin değerlendirildiği çalışmalar ise toksik madde maruziyeti belirtilmediği için neden-sonuç ilişkisinin doğru değerlendirilebilmesi açısından yetersizdir. Genetik mutasyon ile mesleksi ve çevresel toksinin etkisinin araştırıldığı çalışmalara ise literatürde oldukça az rastlanmaktadır.

Sonuç ve Öneriler:

Günümüzde organizmaya etkisini öngöremediğimiz pek çok çevresel ve mesleksi toksik maddelere maruz kalmaktayız. Bu maddelerin zararlarının, insan sağlığına etkilerinin belirlenebilmesi, koruyucu önlemlerin geliştirilmesine de olanak sağlayacaktır. Hastalık ile zararlı madde arasında neden-sonuç ilişkisinin gösterilebilmesi ise meslek hastalıklarında tedavinin esasını oluşturan maruziyetin sonlandırılmasıyla hastalığın progresyonu ya da malign hastalığa transformasyonunun azalması ya da önlenmesi sağlanacaktır. Bu yönde güçlü kanıtlar sağlayacak mesleksi ve çevresel maruziyetlerin iyi standardize edildiği, geniş popülasyonlu kohort ve olgu-kontrol araştırmalarının yapılması, ulusal ve uluslararası bilim kurumları tarafından desteklenmelidir. Ayrıca günlük pratiğimizde hematoloji kliniklerine başvuran hastaların mesleksi maruziyetlerinin sorgulanması, hastalıkla maruz kalınan toksik maddenin ilişkisinin kurulabilmesinde önemli veri kaynakları oluşturacak ve bu veri kaynaklarından köken alan çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışma ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızda, ticari firma ya da firmaların katkısı bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Roundtable on Environmental Health Sciences, Research, and Medicine; Board on Population Health and Public Health Practice; Institute of Medicine. Identifying and Reducing Environmental Health Risks of Chemicals in Our Society: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2014 Oct 2. 2, The Challenge: Chemicals in Today's Society. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268889/> Accessed: September 10, 2021.
2. Chris Winder, Neill Stacey. Occupational Toxicology. 2 th edition. Florida, CRC Press LLC; 2004.
3. Rim KT, Lim CH. Biologically hazardous agents at work and efforts to protect workers' health: a review of recent reports. Saf Health Work. 2014;5(2):43-52.
4. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. BMC Public Health. 2020 Dec 7;20(1):1875.
5. Yaris F, Dikici M, Akbulut T, Yaris E, Sabuncu Y. Story of benzene and leukemia: epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. J Occup Health. 2004 May;46(3):244-7.
6. Çağlıyan GA, Bilgir O. Kronik myeloproliferatif neoplazili hastalarda JAK2V617F mutasyon ve tromboemboli durumlarının değerlendirilmesi;tek Merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2014;7(3):196-200.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2017.
8. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005 Mar 19-25;365(9464):1054-61.
9. Milanesi C, Casetti IC, Sant'Antonio E, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2379-90.
10. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97.
11. Falcetta R, Sacerdote C, Bazzan M, et al. Occupational and lifestyle risk factors for essential thrombocythemia: A case-control study. G Ital Med Lav Ergon 2003;25:9-12.
12. Burgaz S, Erdem O, Cakmak G, Erdem N, Karakaya A, Karakaya AE. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. Biomarkers. 2002 Mar-Apr;7(2):151-61.
13. Ren JC, Liu H, Zhang GH, et al. Interaction effects of environmental response gene polymorphisms and benzene exposure on telomere length in shoe-making workers. Chemosphere. 2020 Sep;255:126841.
14. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. J Natl Cancer Inst. 2012 Nov 21;104(22):1724-37
15. Mele A, Szklo M, Visani G, et al. Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case-control study. Italian Leukemia Study Group. Am J Epidemiol. 1994 Mar 15;139(6):609-19.
16. Cantor KP, Blair A, Everett G, et al. Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma. Am J Public Health. 1988 May;78(5):570-1.
17. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, Jaakkola JJ. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis.

Environ Health. 2010 Jun 28;9:31.

18. Anderson LA, Duncombe AS, Hughes M, Mills ME, Wilson JC, McMullin MF. Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):175-82.

19. Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Collacciani A. Occupational risk for hematological malignancies. Am J Hematol. 1991 Oct;38(2):147-9.

20. Terreros MC, Apezteguia M, Slavutsky IR, Guimarey LM. Exposure to occupational and environmental risk factors in hematologic disorders. Neoplasia 1997;14:133-136.

21. Chintapatla R, Battini R, Wiernik PH. Chronic lymphocytic leukemia with essential thrombocythemia: asbestos exposure association? Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Nov;10(11):752-5.

22. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. Am Rev Respir Dis. 1991 Feb;143(2):408-22.

23. Øvrevik J, Refsnes M, Låg M, Holme JA, Schwarze PE. Activation of Proinflammatory Responses in Cells of the Airway Mucosa by Particulate Matter: Oxidant- and Non-Oxidant-Mediated Triggering Mechanisms.

Biomolecules. 2015 Jul 2;5(3):1399-440.

24. Marczynski B, Czuppon AB, Marek W, et al. Increased incidence of DNA double-strand breaks and anti-ds DNA antibodies in blood of workers occupationally exposed to asbestos. Hum Exp Toxicol. 1994;13:3-9. 23.

25. Kagan E, Jacobson RJ, Yeung KY, et al. Asbestos-associated neoplasms of B cell lineage. Am J Med. 1979;67:325-330.

26. Schwartz DA, Vaughan TL, Heyer NJ, et al. B cell neoplasms and occupational asbestos exposure. Am J Ind Med. 1988;14:661-671.

27. Bianchi C, Bianchi T, Ramani L. Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. Tumori. 2007;93:19-22.

28. Heavner K, Gross-Davis CA, Frank AL, Newschaffer C, Klotz J, Burstyn I. Working environment and myeloproliferative neoplasm: A population-based case-control study following a cluster investigation. Am J Ind Med. 2015 Jun;58(6):595-604.

29. Gross-Davis CA, Heavner K, Frank AL, et al The role of genotypes that modify the toxicity of chemical mutagens in the risk for myeloproliferative neoplasms. Int J Environ Res Public Health. 2015 Feb 24;12(3):2465-85.

Cite as: Akgündüz B, Uçan A. Kronik Myeloproliferatif Hastalıkların Etiyolojisinde Mesleksi Toksik Maddelere Maruziyetin Rolü. Eskisehir Med J. 2022; 3(3): 312- 315