

MESLEK HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ GENETİK POLİMORFİZMLERİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

MOLECULAR MECHANISMS OF GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO OCCUPATIONAL DISEASES

Gözde ÖZTAN¹ , Halim İŞSEVER² 

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: G.Ö. 0000-0002-2970-1834; H.İ. 0000-0002-5435-706X

Cite this article as: Oztan G, Issever H. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms related to occupational diseases. J Ist Faculty Med 2020;83(2):152-61. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0047

ÖZET

Meslek hastalıkları, iş yerinde fiziksel, kimyasal, biyolojik ve psikolojik etkenlerle karşılaşan çalışanın kişisel özelliklerine bağlı olarak gelişen geçici veya sürekli hastalıklardır. Tamamen önlenemez hastalıklardan olan meslek hastalıkları, beslenme alışkanlığı, genetik varyasyonlar, sigara ve alkol kullanımı, obezite gibi bir çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Meslek hastalıklarına karşı duyarlılıkta popülasyondaki kişisel farklılıkların belirlenmesini sağlayan hastalığa yatkınlık nedeni olan genetik polimorfizmlerin bir kısmı hastalık riskini artırırken, bir kısmı da azaltabilmektedir.

Bu derlemenin amacı; meslek hastalıklarına yatkınlıkla ilgili genetik polimorfizm profilleri kullanılarak genlerin ve polimorfizmlerin belirlenmesiyle hastalıklara yatkınlık taraması yapılmasının ve hastaların genotipine uygun bireysel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin olası yararlarını araştırmaktır.

Genel popülasyondaki yüksek prevalansları nedeniyle, çevresel risklere duyarlılığı belirleyen genetik polimorfizmler, işyerinde ortaya çıkan spesifik risklerin belirlenmesiyle mesleki hastalıkların tespitine büyük katkı sağlayabilirler. Korunma önlemleri yeterince alınmayan iş yerlerinde, genetik olarak yatkınlık taşıyan kişilerde, duyarlılaştırıcı özellik taşıyan etkenlerle yoğun ve uzun süreli temasta riskin artacağı açıktır. İşyerinde genetik duyarlılıkları araştıran çalışmalar, hastalığın etiyolojisinin, özellikle de çevreye duyarlı genlerin belirlenmesini; maruz kalma açısından hassas alt popülasyonların tanımlanmasını; genetik duyarlılığı göz önünde bulundurarak mesleki maruz kalma sınırlarının belirlenmesinde faydalı veriler sağlamaktadır.

Genetik duyarlılık polimorfizmlerinin hastalık riskini belirlemede açık bir rolü olsa bile, çalışma ortamlarındaki geniş ölçekli genetik taramanın değeri, etik ve sosyal kaygılar nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, işyerlerinde büyük ölçekli genetik tarama yapılması şu anda önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Genetik polimorfizm, meslek hastalıkları, gürültüye bağlı işitme kaybı, kurşun zehirlenmesi, pnömokonyoz

ABSTRACT

Occupational diseases are transient or permanent and completely preventable diseases that occur due to many factors (feeding habits, genetic variations, obesity etc) that develop depending on the personal characteristics of the employees who encounter physical, chemical, biological and psychological factors at work. Some of the genetic polymorphisms may increase the risk of disease while others may reduce it.

The aim of this review is to investigate the possible benefits of susceptibility screening for diseases by identifying genes and polymorphisms, using genetic polymorphism profiles related to occupational disease susceptibility, and developing individual treatment options appropriate to the genotype of the patients.

Genetic polymorphisms that determine susceptibility to environmental risks can contribute greatly to the identification of occupational diseases by identifying specific risks in the workplace. It is evident that the risk of intense and prolonged contact with sensitizing agents will increase in genetically susceptible individuals. Studies investigating genetic susceptibilities in the workplace determine the etiology of the disease, environmentally sensitive genes and identify sensitive subpopulations; providing beneficial data for determining occupational exposure limits considering genetic sensitivity.

The value of large-scale genetic screenings in work environments remains limited due to ethical and social concerns. Therefore, large-scale genetic screening in workplaces is not currently recommended.

Keywords: Genetic polymorphism, occupational diseases, noise-induced hearing loss, lead poisoning, pneumoconiosis

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gozdeoztan@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 30.06.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 22.08.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 10.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 18.09.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 21.11.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Çalışma ortamında çalışanların sağlığını olumsuz etkileyecek risk etmenlerinden çalışanları korumayı amaçlayan "İş Sağlığı ve Güvenliği" çalışma hayatının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu doğrultuda, çağdaş İş Sağlığı ve Güvenliği yaklaşımı olarak çalışma ortamında risk etmenlerinin belirlenmesiyle birlikte sağlık ve güvenlik açısından risk değerlendirmesinin yapılması, koruma ve önlem tedbirlerinin tespit edilerek uygulanması ve bu konuda çalışanların bilgilendirilmesi gerekmektedir. Çalışma hayatından çalışanın sağlığına kadar en önemli olumsuz faktörlerden biri iş kazaları diğeri ise meslek hastalığıdır (1).

Meslek hastalıkları, sadece tek bir koşula bağlı olmayıp ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, beslenme, genetik varyasyonlar, obezite gibi bir çok faktörün birlikte etki ettiği vakalardır. Tümüyle önlenebilir hastalıklar grubunda yer alan meslek hastalıklarının, halk sağlığı ve ülke sağlık politikalarındaki yeri oldukça önemlidir. Korunma ve önleme tedbirlerinin yeterli düzeyde olduğu ülkelerde, meslek hastalıklarının görülme oranında azalma gözlenmektedir (1). İşyeri ortamında bulunan faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan hastalıklar 'Meslek Hastalıkları' olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, zararlı bir faktörle bundan etkilenen insan

bedeni arasında, yapılan işe spesifik bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilen hastalıklar grubu arasında yer almaktadır (2).

Benzer mesleki maruziyetlere sahip toplumdaki bir grup arasında, toplumun geri kalanından daha yüksek bir oranda ortaya çıkan rahatsızlıklara meslek hastalıkları denilmektedir. Meslek hastalıkları, sağlık sistemlerinde, toplumdaki işçiler ve ailelerde önemli harcamaların yapılmasına yol açmakta, aynı zamanda üretkenlik ve iş kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Herhangi bir meslek hastalığı biyolojik, fiziksel, kimyasal olmak üzere mesleki risk faktörlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak erken aşamada ortaya çıkmaktadır (3).

Türkiye'de Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü ve Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği'nde yer alan Meslek Hastalıkları Listesine göre meslek hastalıkları beş kategoriye ayrılmıştır. A, B, C, D, E grupları Tablo 1'de tanımlanmıştır (4). ILO Meslek Hastalıkları Listesinde (2010) ise meslek hastalıkları dört kategoride toplanmıştır (Tablo 2) (5).

Genetik duyarlılıklar, özellikle çevresel ve mesleki risklerle birlikte, sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Laboratuvar teknolojilerindeki gelişmeler, son yıllarda aday genlerin genetik polimorfizmlerine odaklanan meslek hastalıkları ile ilişkili çevresel açıdan duyarlı genlerin duyarlılığının araştırılmasını kolaylaştırmıştır. Genel popülasyondaki yüksek prevalansları nedeniyle, çevresel risklere duyarlılığı belirleyen genetik varyantlar, işyerinde ortaya çıkan spesifik risklerin belirlenmesinde mesleki hastalıkların gelişimine büyük katkı sağlayabilir. İnsan genetiğindeki ve risk değerlendirmesindeki gelişmelerle birlikte mevcut araştırmalar, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerin hastalık riski açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir (6).

Tablo 1: Türkiye'de meslek hastalıkları sınıflandırması

Gruplar	Hastalıklar
A Grubu	Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları
B Grubu	Mesleki cilt hastalıkları
C Grubu	Pnömonkozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları
D Grubu	Mesleki bulaşıcı hastalıkları
E Grubu	Fiziksel etmenlerle olan meslek hastalıkları

Tablo 2: ILO meslek hastalıkları listesine göre meslek hastalıkları sınıflandırması

Meslek hastalıkları	Sınıflandırılması
İş faaliyetlerinden kaynaklanan ajanlara maruz kalmanın neden olduğu meslek hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Kimyasal ajanların neden olduğu hastalıklar• Fiziksel ajanların neden olduğu hastalıklar• Biyolojik ajanlar ve bulaşıcı veya paraziter hastalıklar
Hedef organ sistemine göre meslek hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Solunum hastalıkları• Cilt hastalıkları• Kas-iskelet sistemi hastalıkları• Zihinsel ve davranışsal bozukluklar
Mesleki kanserler	<ul style="list-style-type: none">• Asbest, Benzidin ve tuzları, Bis-klorometil eter (BCME), Benzen, İyonize radyasyon vb. ajanların neden olduğu kanserler
Diğer hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Miners' nystagmus

Tüm çalışanlar, çevredeki çeşitli tehlikeli ajanlara ve kimyasallara maruz kalmaktadır. Bu çevresel hasarların olumsuz etkilerini en aza indirmekte çeşitli genetik yolların rol oynadığı düşünülmektedir. Çevreye duyarlı genler olarak tanımlanan bu yollarda eksprese edilen genler, yolağın değişen etkinliği ile ilişkili olabilecek kalıtsal değişkenlik göstermektedirler (7).

Bu derlemenin amacı; Türkiye’de meslek hastalıklarına neden olan etkenlerin genetik polimorfizmlerle olan ilişkisi ve hastalığın gidişatına yönelik etki mekanizmalarının araştırılmasıdır. Bu doğrultuda, meslek hastalıkları sınıflandırmaları arasından A, C ve E grubu meslek hastalıkları değerlendirilmiş ve bu hastalıkların genetik alt yapıları ortaya konmuştur.

A Grubu: Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları

Kurşun (Pb), insanlar için sağlık riski oluşturan, yaygın olarak kullanılan ağır bir metaldir. Bu nedenle, Pb zehirlenmesi, Pb ile ilişkili endüstrilerdeki işçiler için mesleki bir tehlikedir. Kan-kurşun seviyeleri (B-Pb) ve bir dereceye kadar üretra-kurşun seviyeleri (U-Pb), kurşun maruziyeti ve riski açısından en çok kullanılan ölçütlerdir. Kandaki Pb’nin çoğu, d-aminolevulinik asit dehidrataza olan yüksek afinitesinin bir sonucu olarak eritrositlerde bulunur. İnsan ALAD (porphobilinogen sentaz, PBGS) enzimi, kromozom 9q34 üzerinde tek bir gen tarafından kodlanan polimorfik bir enzimdir. ALAD geninin (rs1800435) kodlama bölgesinde yer alan G → C transformasyonu, 59. amino asitteki pozitif yüklü bir lizin (Lys) nötr bir asparajin (Asn) ile yer değiştirerek, ALAD1 ve ALAD2 olarak sınıflandırılan iki ortak allel ve ALAD1-1, ALAD1-2 ve ALAD2-2’den oluşan üç ayrı izoenzim fenotipiyle sonuçlanır (8).

Pb, çoğu sektördeki en önemli atıklardan biridir ve insan organ ve sistemlerinde tehlikeli etkilere yol açar. Araştırmalar, kurşunun serumdaki ve organlardaki mikroRNA (miRNA) ekspresyonundaki değişikliği tetikleyebildiğini göstermiştir. Zhang H ve arkadaşları, miRNA düzenleyici genlerdeki polimorfizmlerin kurşuna maruz kalma riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. 113 kurşuna duyarlı ve 113 kurşuna dirençli Çinli işçide yedi tek nükleotid polimorfizmini (SNP) genotiplendirmişlerdir. XPO5 ekzonundaki sadece bir SNP (rs2257082), kurşun zehirlenmesi (T aleline kıyasla C alelinde p=0,022, göreceli olasılıklar oranı (OR)=1,63, %95 güven aralığı (CI)=1,07-2,47) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. rs2257082 polimorfizmi, kurşuna dirençli ve kurşuna duyarlı popülasyonları ayırt etmek ve daha spesifik ve kesin önlemler almak için kullanılabilir (9).

Kurşun zehirlenmesi multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve oksidatif stresin düzensizliği bu hastalık için çok önemli bir patojenik faktör olarak sayılmaktadır. Yapılan son çalışmalara göre, lncRNA HOTAIR’ın değiştirilmiş oksidatif stres seviyesi, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ile ilgili ve apoptoz ile ilgili olduğu bildirilmiştir.

Lin C ve arkadaşları, HOTAIR geninin rs7958904 polimorfizminin kurşun zehirlenmesine duyarlılık ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçlar, rs7958904 G allelinin, C allel ile karşılaştırıldığında koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir (10).

Xiu Rong Q ve arkadaşları, kurşuna maruz kalan işçilerde, üç MALAT1 SNP (rs11227209, rs3200401 ve rs619586) ile kan kurşun seviyeleri (KKS) arasında genetik ilişkilendirme analizi yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlardan, rs3200401 SNP’nin KKS’lerini kritik derecede etkileyebileceğini göstermişlerdir. Özellikle, heterozigot CT genotipli deneklerin ortalama KKS’lerinin homozigot CC genotipli deneklerden daha yüksek olabileceğini ortaya koymuşlardır (11).

Sobhi Siha M ve arkadaşları, Mısır’daki mühimmat fabrikasında çalışan 50 işçinin hematolojik parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine kurşun maruziyetinin olası etkilerini ve etki değiştirici olan aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) G177C polimorfizminin etkileşimini araştırmışlardır. ALAD1-1 ve ALAD1-2 genotiplerine sahip çalışanlar arasında kan kurşun seviyesi, hematolojik parametreler ve böbrek fonksiyonları açısından önemli farklılıklar tespit etmişlerdir. Bu çalışmayla, ALAD G177C gen polimorfizminin kandaki kurşun kinetiğini değiştirebileceğini ve nefrotoksisite ve hematotoksisitenin biyolojik belirleyicisi olabileceğini ortaya koymuşlardır (12).

N, N-dimetilasetamid (DMAc) mükemmel dipolar çözücü özellikleri nedeniyle poliüretan ve akrilik reçine endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir organik çözücüdür. DMAc, solunum veya cilt yoluyla emilir ve N-metilasetamid aşamalı bir demetilasyon yoluyla karaciğerde metabolize edilebilir. DMAc metabolizmasına sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)’in katıldığı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin eşlik ettiği belirlenmiştir. ROS, hücresel DNA, proteinler ve lipitlere zarar verebildiği gibi DMAc ile tetiklenen karaciğer hücrelerinin apoptozisinde bir indükleyici olarak fonksiyon gösterdiği tespit edilmiştir (13).

Song X ve arkadaşları, DMAc kaynaklı anormal karaciğer fonksiyonuna sahip 108 işçi ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip 108 işçiyle yapmış oldukları çalışmada, Çin popülasyonundaki CAT (rs564250, rs769214 ve rs7943316), hOGG1 (rs2072668 ve rs159153) ve XRCC1 (rs25487 ve rs1799782) genlerindeki polimorfizmlerin, DMAc ile indüklenmiş anormal karaciğer fonksiyon duyarlılığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. DMAc<10 yıl, DMAc <5mg/m³e maruz kalan, hiç sigara içmeyen ve hiç içki kullanmayan CAT rs769214 GA/GG genotipi olan örneklerin alt gruplarında belirgin bir şekilde, anormal karaciğer fonksiyon riski azalmıştır. CAT rs769214 (-844G>A) polimorfizminin, Çin popülasyonunda DMAc kaynaklı anormal karaciğer fonksiyonuyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (13).

N, N-Dimetilformamid (DMF), suyla ve çoğu organik çözücüyle karışabilen renksiz bir sıvı organik çözücüdür. DMF, endüstride, özellikle sentetik deri ve reçinelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tong Z ve arkadaşlarının yapmış oldukları olgu-kontrol çalışmasında *hOGG1*, *XRCC1* ve *APE1* polimorfizmleri arasındaki bağlantılar, DMF'nin neden olduğu anormal karaciğer fonksiyon riski açısından araştırılmıştır. *APE1* rs1760944 TG / GG genotiplerinin, *APE1* rs1760944 TT genotipine kıyasla, DMF kaynaklı anormal karaciğer fonksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (14).

Nomiyama T ve arkadaşları, Japon işçilerinde *1C/*1D *CYP2E1* insersiyon polimorfizminin değerlendirilmesinde DMF maruziyetinin biyolojik açıdan önemini incelemişlerdir. *CYP2E1* insersiyon polimorfizminin, alkol alımından sonra veya vücut kitle indeksi göz önünde bulundurulduğunda N-metilformamid seviyesi üzerine etki etmediği belirlenmiştir. *CYP2E1* insersiyon polimorfizmi, üriner N-metilformamid ölçümü neticesinde DMF'ye maruziyet açısından önemli bir biyolojik belirleyici olarak görülmüştür (15).

Yaygın olarak kullanılan endüstriyel bir kimyasal olan benzen, kanserojen bir maddedir. Benzen, kendi metabolitleri, kinonları ve reaktif oksijen türleriyle (ROS) ters etkiye neden olmaktadır. Benzen'in reaktif ara maddeleri, DNA ve proteinler dahil olmak üzere makromoleküllere kovalent olarak bağlanarak DNA ekleri oluşturabilir ve tek veya çift iplikli DNA hasarına neden olabilir. DNA onarım mekanizmalarının benzen kaynaklı DNA hasarını hafifletme kapasitesine sahip bireysel varyasyonlar, Çin'de giderek artan bir meslek hastalığı olan kronik benzen zehirlenmesine (KBZ) karşı bir çözüm yolu olabilir. Xue P ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın bulguları, *XRCC1*'in rs25487 ve rs1799782 polimorfizmlerinin bir bireyin KBZ'ye duyarlılığına katkıda bulunabileceğini ve geçerli biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (16).

Benzene mesleki olarak maruziyet, lösemi, anemi, lökopeni ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda benzen toksisitesine karşı genetik duyarlılık, benzeni metabolize eden genlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Amin Nourozi M ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1* ve *CYP2E1* gen polimorfizmlerinin bir petrokimyasal tesisin çalışanları arasında benzenin olumsuz etkilerine duyarlılığı etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır (17).

Lojistik regresyon analiz sonucuna göre, null *GSTT1* genotipine sahip deneklerde, *GSTT1* genotipinin pozitif olanlarıyla karşılaştırıldığında hematolojik bozukluklar açısından anlamlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (OR 2,1, %95 CI= 1,23-3,56). Bununla birlikte, hem null *GSTT1* hem de *GSTM1* genotipleri olan denekler, *GSTT1* ve *GSTM1* genotipleri pozitif olan deneklere kıyas-

la hematolojik bozukluklar açısından anlamlı olarak daha yüksek risk taşımaktadırlar (OR 2,35, %95 CI 1,14-4,8). Çalışma sonuçları, null *GSTT1* veya hem null *GSTT1* hem de *GSTM1* genotiplerini taşıyan bireylerin daha yüksek risk taşıdığını ve benzen kaynaklı hematolojik hastalıklara karşı daha duyarlı olduklarını göstermiştir (17).

C grubu: Pnömokonyozlar ve Diğer Mesleki Solunum Sistemi Hastalıkları

Pnömokonyoz, dünya çapında özellikle Çin'de görülen ciddi bir iş sağlığı kaygısıdır. 2013 yılındaki verilere göre, %50'nin üzerinde kömür madenciliği faaliyetleri ile güçlü bir ilişkiye sahip olan toplam 23,152 meslek vakasının %87,72'sini pnömokonyoz oluşturmaktadır. Başlangıçta silikozisin bir çeşidi olduğu düşünülen kömür işçisi pnömokonyozu (KİP), en yaygın mesleki solunum hastalıklarından biridir. KİP, solunan kömür ve silika tozlarının birikmesinden kaynaklanan, uzun süreli akciğer inflamasyonu ve genellikle ilerleyici fibrozise yol açan fibrotik nodüler lezyonlarla karakterize olan ölümcül ve tedavi edilemeyen fibrotik akciğer hastalığıdır (18).

Glukokortikoid kaynaklı tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörle ilişkili protein (*TNFRSF18* olarak da adlandırılan *GITR*), TNFR süper ailesine ait bir kostimülatör moleküldür. CD4⁺T_{reg} hücrelerinde yüksek seviyelerde ve istirahat halindeki CD4⁺T_{eff} hücrelerinde düşük seviyelerde ifade edilir, ancak T_{eff} hücre aktivasyonu üzerinde yukarı regüle olmaktadır. *GITR*'nin genetik varyasyonları, farklı klinik sonuçlara ve KİP duyarlılığına neden olabilir. Wu B ve arkadaşları, bir Çin popülasyonunda *GITR*'deki fonksiyonel polimorfizmler ile KİP riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen ve genlerin ekspresyonunu yukarı regüle eden C/EBP.C/EBP proteinleri gibi transkripsiyon faktörleri ve DNA dizileri arasındaki bağlanmayı etkileyen rs3753348 mutasyonunu bulmuşlardır. *GITR* rs3753348 polimorfizminin KİP'in gelişiminde ve duyarlılığında rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir. *GITR*, endotel hücreleri ve makrofajlar dahil antijen sunan hücrelerde (APC'ler) eksprese edilen *GITR*'nin ligandı (*GITRL*) ile tetiklenir. *GITR*'nin *GITRL* ile etkileşimi, konvensiyonel T hücre yanıtını yukarı regüle edebilirken Treg supresör aktivitesini aşağı regüle edebilir ve böylelikle otoimmün yanıt ve immünolojik toleransın bozulmasına neden olabilir (18).

Kromozom 6p üzerinde bulunan ve kronik inflamasyon ile bağlantılı olan interlökin 17A (*IL-17A*), kömür işçileri pnömokonyozunda önemli bir aday genidir. *IL-17A*, hücre dışı patojenlere karşı konak savunması için önemlidir ve nötrofilleri ve diğer sitokinleri toplayarak şiddetli inflamatuvar yanıtlara yol açabilir. *IL-17A*, klasik Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı olan Th17 hücreleri, CD4⁺ T yardımcı (Th) hücrelerinin alt kümesi tarafından üretilir. Bu nedenle, *IL-17A*, hem doğal hem de adaptif bağışıklıklarda önemli bir rol oynar. İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF) hastalarının

bronkoalveolar lavajında ve bleomisin (BLM) ve IL-1 β 'e maruz kalan akciğer dokularında IL-17A seviyelerinde artış gösterilmiştir. Han R ve arkadaşları, dört ortak SNP'nin (rs2275913, rs3748067, rs4711998, rs8193036) IL-17A genindeki rolünü araştırmak için bir vaka-kontrol çalışması yapmışlardır ve bu dört SNP ile toza maruz kalma yılı, tü-tün kullanımı ve KİP'in evreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. rs3748067 G>A ve rs8193036 C>T polimorfizmlerinin KİP riskini azalttığını tespit etmişlerdir. Han R ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlar, KİP için düşük risk altındaki bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir (19).

NF-alfa ve IL1, KİP'deki inflamasyon ve fibrozis süreçleriyle ilgili majör sitokinlerdir. Ateş I ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, Türk kömür işçilerinde ve KİP hastalarında homozigot allel ve küçük varyant allel taşıyıcılarının kan monositlerinden bazal, lipopolisakkarit ve kömür tozu kaynaklı sitokin salınımı üzerindeki TNFA, IL1A, IL1B and IL1RA gen varyasyonlarını araştırmışlardır. TNF-alfa üretiminin varyasyonunda TNFA 238 ve 308'deki polimorfizmlerin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre; TNFA 238 gen polimorfizmi KİP gelişiminde risk faktörü olarak tespit edilmiştir. TNFA 308 varyantının herhangi bir önemi bulunmamaktadır. Ayrıca, Ateş I ve arkadaşları, monositlerden TNF-alfa ve IL1 sitokinlerinin salınımının, sağlıklı çalışanlara kıyasla KİP hastalarında anlamlı derecede arttığını belirlemişlerdir (20).

KİP, ekstraselüler matriks remodellingdeki anormallikler ile birlikte akciğer dokularında anormal matriks metalloproteinazlarla ilişkilendirilmiştir. Matris metalloproteinazların (MMP), ECM'nin korunmasında ve doku onarımı süreçlerinde önemli olduğu düşünülmektedir. 20'den fazla insan çinko bağımlı proteolitik enzimi içeren MMP'ler, kolajenazlar (MMP1, MMP8 ve MMP13), (MMP3, MMP7 ve MMP10) ve jelatinazlardan (MMP2 ve MMP9) oluşmaktadır. ECM'nin bozulmasında rol oynayarak doku yeniden şekillenmesine ve akciğer fibrozunun gelişmesine neden olurlar. Ji X ve arkadaşları, MMP gen promoterlerinde (MMP1 rs1799750, MMP2 rs2285053 ve MMP3 rs522616) üç fonksiyonel polimorfizmin KİP riski ile ilişkisini araştırmışlardır. Stratifikasyon analizinde, MMP3 rs522616 GG genotipli (OR=0,72, 95% CI=0,52-0,99) bireylerin özellikle sigara içmeyen alt grupları arasında, AA/AG genotipli (OR=0,64, 95% CI=0,41-1,00) olanlara kıyasla KİP riski azalmıştır. Kontrol grubundaki enzim bağılı immunosorbent testi ile ölçülen serum MMP3 protein seviyeleri, KİP gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Elde edilen bulgulardan, MMP3 rs522616 polimorfizminin, Çin popülasyonunda KİP etiolojisine katkı sağlayabileceği ve MMP3'ün, KİP için potansiyel bir tanısal biyobelirteç olabileceği ortaya konulmuştur (21).

Pnömokonyoz, dünya çapında, geri dönüşümsüz ve yaygın akciğer fibrotik lezyonları ile karakterize, ciddi bir meslek hastalığıdır. Pnömokonyozun altta yatan meka-

nizmaları belirsiz olsa da, hücre dışı matrisin (ECM) degradesyonunu veya anormal sentezi içeren patofizyolojiye ilişkin hipotezler yaygın olarak kabul edilmektedir. Kollajenler, fibronektin ve lamininler dahil aşırı ECM birikimi, pnömokonyozun önemli bir patolojik işarettir. Lamininler, α , β ve γ zincirlerinden oluşan bir multidomain olup heterotrimerik protein ailesine aittir. ECM'nin yapısına katkıda bulunurlar ve yapışma, göç, farklılaşma, fenotip stabilitesi ve apoptoza direnç gibi ilişkili hücrelerin biyolojik davranışlarını etkilerler (22).

LAMB1 tarafından kodlanan laminin beta 1 zinciri (LAMB1), dokularda yaygın şekilde eksprese edilir ve en az 7 laminin izoformunu oluşturmak için α , γ zinciriyle birleşir. LAMB1, dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve hem akciğer morfogenezisi hem de fizyolojik fonksiyonlar için çok önemlidir. Ji X ve arkadaşları, Çin popülasyonunda LAMB1 rs4320486 ile pnömokonyoz riski arasındaki ilişkiyi ve mekanizmalarını araştırmışlardır. Bu çalışmada bir Çin popülasyonunda, fonksiyonel LAMB1 rs4320486 mutasyonu, LAMB1 transkripsiyonunun azaltılmış aktivitesinden dolayı, azalmış KİP riski ile ilişkilendirilmiştir. LAMB1 ekspresyonu, akciğer fibrozunun ilerlemesinde artış göstererek, LAMB1'in, pnömokonyozun başlatılmasını ve ilerlemesini etkileyebileceğini veya tanı ve genetik duyarlılık için potansiyel bir pnömokonyoz biyolojik göstergesi olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (22).

Silikozis, kristal silika parçacıklarına maruz kalınmasıyla ilerleyici akciğer fibrozuna neden olan kronik meslek hastalıklarından biridir. Stanilova S ve arkadaşları, tümü bulgar erkek madencisinden oluşan 63 silikozis hastası ve 165 sağlıklı bireyde, silikoz gelişimi açısından IL-12B pro ve GSTP1 polimorfizmlerinin indüklenmiş interlökin (IL-12p40) üretimindeki rolünü değerlendirmişlerdir. GSTP1 A/G polimorfizminin silikoz duyarlılığıyla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. G alleli ve GG genotipinin, sağlıklı erkeklerle kıyasla hastalarda daha fazla ifade edildiği gözlenmiştir. IL12B pro ve GSTP1 polimorfizmine bağlı olarak sağlıklı bireylere göre hastalarda IL-12p40 üretimi daha yüksek olarak bulunmuştur (23).

Stanilova S ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise, silikozis hastası olan 62 bulgar erkek madencilerde ve 138 sağlıklı gönüllülerde, IL-12B-3'UTR polimorfizminin, silikozisin duyarlılığı ve şiddeti üzerindeki rolü ve bunun IL-12p40 ve IL-12p70 serum seviyesine olan etkisini araştırmışlardır. Serum IL-12p70'in aksine, serum IL-12p40'ın, silikozisin şiddetine bağlı olduğunu ve silikozis hastalarında IL-12B'nin 3'UTR'sinde SNP dağılımının silikozisin duyarlılığından ziyade silikozisin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (24).

Weng S ve arkadaşları, Nalp3, kaspaz-1 ve interlökin (IL)-1 β genlerindeki polimorfizmler ile mesleki toza maruziyet arasındaki etkileşimlerin silikoz riski üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Nalp3 ve kaspaz-1'deki genetik

polimorfizmler, yaş, CDE veya sigara içme durumuyla etkilenebilir. Silikoz açısından bireysel duyarlılık ile ilişkilendirilebilir (25).

Nalp3 protein ağı (inflammasome), IL-1 β 'i kesen bir enzim olan Nalp3, en az bir adaptör proteinden ve kaspaz-1'den oluşan hücre içi çok proteinli bir komplekstir. Aktive olan Nalp3 protein ağı, kaspaz-1'i aktive eder ve daha sonra hücreler tarafından salgılanan ve inflamasyonu başlatmak amacıyla IL-1 reseptörüne bağlanan aktif IL-1 β oluşturmak için inaktif IL-1 β 'yı ayırır. Silikozda, IL-1 β , silika ile indüklenen pulmoner inflamasyon ve fibrozis işlemlerine katılmaktadır (25).

Silikozun nedeni olan serbest kristalli silikon dioksit veya mesleki olarak silisin çözünmesi birincil etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, çalışanlar belirli bir zamanda benzer miktarlarda silika tozuna maruz kalsalar bile silikoz duyarlılıkta bireysel varyasyonlar gözlenmektedir. rs2609255 ve rs6837671 bölgelerinde tanımlanan akciğer hastalığına (özellikle pulmoner fibrozis) ilişkin SNP'lerin silikoz riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Rs2609255'in artmış silikoz riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (baskın model: OR=1,71; %95 CI=1,01-2,92; P=0,047). Bu veriler rs2609255'in Çin popülasyonunda silikoz duyarlılığını değiştirebileceğini göstermektedir (26).

E Grubu: Fiziksel etkenlerle olan meslek hastalıkları

Mesleki gürültü, çalışanların sağlığına karşı en yaygın mesleki tehlikelerden biridir ve gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK), dünya çapında yaşa bağlı işitme kaybını (YBİK) izleyen ikinci en sık görülen işitme kaybı şeklidir. GBİK, multifaktöriyel bir hastalıktır ve oksidatif stresin disregülasyonu bu hastalık için çok önemli bir patojenik faktördür. GBİK mekanizması hala tam olarak anlaşılamaştır. Olası etiyopatogenezi, oksidatif stres sırasında üretilen metabolik ürünlerin neden olduğu iç kulak hücresi apoptozuna/nekrozuna ve koklea yapılarının doğrudan mekanik yıkımına yol açabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar lncRNA HOTAIR'ın, oksidatif stres seviyesi, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü progresyonu ve apoptozisin değişmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur (27).

Wang B ve arkadaşları, lncRNA HOTAIR'ın hücreler üzerindeki etkilerini göz önüne alarak, lncRNA HOTAIR varyantlarının GBİK riski üzerindeki etkisini araştırmışlardır. HOTAIR polimorfizmlerinin GBİK'nin bireysel duyarlılık üzerindeki etkilerini araştırmak için, 570 GBİK vakası ve 570 kontrol grubundan oluşan bir Çin popülasyonunda HOTAIR geninde üç tag SNP'in (rs874945, rs4759314 ve rs7958904) genotiplemesini yapmışlar ve HOTAIR tagSNP rs4759314 ve haplotip (rs874945, rs4759314 ve rs7958904) G alleli olan bireyleri, artan GBİK riski ile ilişkilendirmişlerdir. HOTAIR genindeki genetik polimorfizm, GBİK oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (3). Bireylere, otitis media gibi kulak has-

talığı tanısı konduğunda, genellikle işitmelerini korumaları söylenir. Bu durumda, işitmeyi koruma bilinci, GBİK'nin azaltılmasına yönelik genomik faktörleri baskılayabilmektedir (27).

Abreu-Silva RS ve arkadaşları, genetik faktörlerin GBİK'na duyarlılık ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Brezilya'daki bir metalurji tesisi ve basım tesisinde çalışan işçiler ve gürültüye maruz kalan otobüs şoförlerinden oluşan 255 bireyde ve 104 kontrol grubunda, ağır bireylerde sıklıkla gözlenen GJB2'deki 35delG, 167delT, GJB6'daki D (GJB6- D13S1830) ve D (GJB6- D13S1854), MT-RNR1 genlerindeki A1555G mutasyonlarını araştırmışlardır. Allelik ve genotipik frekanslar, DFNB1'deki SNP rs877098'de, GSTM1 ve GSTT1 delesyonunda, MTRNR1 ve MTT51 genlerindeki sekans varyantlarında ve mitokondriyal haplogruplarda tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ailesel işitme kaybı öyküsü, GSTT1 ve GSTM1 enzimleri ve mitokondriyal haplogroup L1'in GBİK riski üzerindeki etkileri gözlenmiştir (28).

KCNQ4, insan kromozomu 1p34'de haritalanmakta ve 695 amino asitten oluşan 77 kDa'lık tahmini kütleyle sahip bir polipeptidi kodlamak üzere işlev görmektedir. KCNQ4 kanalları, iç kulak potasyum geri dönüşümü için çok önemlidir. Diğer KCNQ ailesi üyelerinin aksine, KCNQ4 kanalı, endolenf salgılanmasını içermeyebilir, ancak endolenf dinlenme potansiyelini koruyarak ve stimülasyondan sonra potasyum geri dönüşümüne katılarak dış saç hücrelerinin fonksiyonu için doğrudan gerekli hale gelmektedir. Guo H ve arkadaşları, 571 GBİK vakası ve 639 normal işitmeye sahip kontrollerden oluşan genetik assosiyasyon çalışmasıyla gürültüye maruz kalan yaklaşık 2700 Çinli işçide KCNQ4 polimorfizminin GBİK'daki bireysel duyarlılıkla ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlar, rs4660468 T KCNQ4 alelinde GBİK riskinin daha yüksek olduğunu ve gürültüye maruz kalan Çinli işçilerde duyarlılığın bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (29).

Notch yolağı, en iyi yan inhibisyonundaki kritik rolü ile bilinir ve korti organının gelişimini düzenleyen ana sinyal yollarından biridir. Notch yolağının düzenlenmesi yoluyla kokleadaki yan inhibisyon kontrolleri hücre kaderini belirlemede rol oynar. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, gürültüden zarar görmüş koklealarda, Notch yolağını inhibe eden gama-sekretaz inhibitörlerinin uygulanmasıyla, az sayıdaki yeni saç hücrelerinin oluşumunu indüklediğini ve Notch yolağının hala olgun kokleada aktif olabileceğini düşündüren kısmi bir işitme yenilenmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Notch yolağının inhibisyonuna karşı yanıt verme kaybının bir kısmı Notch reseptörlerinin ve ligandların aşağı regülasyonu ile indüklenmiştir. Ding E ve arkadaşları, 535 GBİK hastası ve 535 kontrolde seçilen üç Notch1 SNP için (rs3124594, rs3124599 ve rs3124603) genetik birleşme analizi ve TaqMan SNP genotipleme testi

kullanmışlardır. *Notch1*'deki rs3124594 GG ve rs3124603 CT+TT genotipinin önemli ölçüde daha yüksek GBİK riski ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Haplotip analizi ise, haplotip AAC'nin (rs3124594, rs3124599 ve rs3124603), artan GBİK riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (30).

GBİK, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan dünya çapında önemli bir meslek hastalığıdır. Xu X ve arkadaşları, *POU4F3* ve *GRHL2*'deki genetik değişikliklerin Çin popülasyonunda GBİK'ya duyarlılığı etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. *GRHL2* genindeki rs1981361'in CC genotipinin daha yüksek bir GBİK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=1,59; 95% CI=1,08–2,32, p=0,018). Yüksek seviyede gürültüye maruz kalan gruplarda, gürültüye maruz kalma ile rs3735715, rs1981361 (*GRHL2*), rs1368402 ve rs891969 (*POU4F3*) arasında önemli etkileşimler tespit edilmiştir. *POU4F3* genindeki haplotip CA koruyucu olarak ve *GRHL2* genindeki haplotip GCCG ise gürültüye maruz kalma riski ile ilişkilendirilmiştir. *POU4F3* proteini, saç hücrelerinin olgunlaşması, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. *POU4F3*'ün delesyonu, işitsel ve vestibüler saç hücrelerinin tamamen ortadan kalkmasına bağlı olarak dengenin bozulmasına ve ağır işitme kaybına neden olur (31).

Grainyhead benzeri 2 (*GRHL2*), koklear kanal astar hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilen grainyhead benzeri (*GRHL*) transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir. Bu transkripsiyon faktörleri ailesi, hücre birleşimi ve hücre proliferasyonunu düzenleyen çok hücreli epitellerin gelişimini ve farklılaşmasını kontrol etmektedir. *POU4F3* ve *GRHL2* genlerinin işitsel sistemdeki önemli rolleri göz önüne alındığında Xu X ve arkadaşları, bu iki gendeki genetik değişkenliğin NIHL'ye duyarlılıkla ilişkili olabileceğini belirlemişlerdir (31).

Gürültüye maruz kalma, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Braga MP ve arkadaşları, IL-6 polimorfizmi ile GBİK'ya duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bunun için, Brezilya'da yaşayan her iki cinsiyetten 60 yaş üzeri 191 yaşlı bireyden oluşan bir örnekleme kesitsel bir çalışma yapılmıştır. IL-6-174'ün genotip frekanslarıyla GBİK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. CC genotipli yaşlı bireylerin GG genotipini taşıyanlarla karşılaştırıldığında mesleki gürültüye maruz kalma nedeniyle işitme kaybının görülme olasılığı daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla, IL-6 genindeki G174C polimorfizminin gürültü kaynaklı işitme kaybına duyarlılığı ile ilişkisinin olabileceği ortaya konmuştur (32).

Gürültüye bağlı işitme kaybında, reaktif oksijen türlerinin düzenlenmesinde rol oynayan ve kokleanın gürültüye bağlı işitme kaybına karşı hassasiyetini etkileyen paraaksonaz 2 (*PON2*) geni ve ATPaz ile plazma membranı kal-

siyum taşıma ATPaz izoform 2'yi (PMCA2) kodlayan kal-siyum taşıma plazma membran 2 geni (*ATP2B2*), gürültü kaynaklı işitme kaybıyla ilişkili aday genlerdir (33).

Hücre içi kalsiyum homeostazında önemli bir etkiye sahip olan *ATP2B2*'nin işitmedeki rolü, koklear dış saç hücrelerinde yüksek ekspresyon seviyeleri üzerinden gösterilmiştir. *PON2*, bir antioksidan enzim işlevine sahiptir ve aşırı üretimi, hücrelerin oksidatif durumunu azaltmaktadır. Li X ve arkadaşları, GBİK'nın patogeneze yönelik, Corti organına zarar verebilecek oksijen türlerinin salınımının nöro-duyusal işitme kaybına yol açabileceğini düşünmüşlerdir. *PON2* ve *ATP2B2* genlerinin SNP'leri ile çevresel gürültüye maruz kalma arasında önemli gen-çevre etkileşimlerini tespit etmişlerdir. Katılımcılar, gürültü maruziyet seviyelerine göre gruplandırıldıktan sonra gürültü maruziyetinin en yüksek olduğu grupta GBİK ile *PON2* (rs12026 ve rs7785846) SNP'leri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. *ATP2B2* geninin SNP'lerinde (rs1719571, rs3209637 ve rs4327369) önemli bir ana etki gözlenmiştir (33).

Forkhead Box O3 (*FOXO3*), insanlar ve fareler dahil olmak üzere çeşitli canlı türlerinde uzun ömürlülüğü düzenlediği bilinen bir kanatlı sarmal transkripsiyon faktörüdür. *FOXO3*, strese cevap proteinlerinin ekspresyonunu düzenler ve *FOXO3* efektörleri oksidatif stresi azaltabilir, mitozu bloke edebilir, apoptozu indükleyebilir veya inflamasyonu teşvik edebilir. *FOXO3*'ün işitme açısından hayati fonksiyonları göz önüne alındığında, *FOXO3* genindeki polimorfizmlerin GBİK'na karşı genetik duyarlılıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (34).

Guo H ve arkadaşları, *FOXO3*'teki rs2802292 G allelinin, rs10457180 G allelinin ve rs12206094 T allelinin, önemli ölçüde daha yüksek GBİK riski ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu üç SNP, *FOXO3*'ün protein kodlayan genlerinin, uzun kodlanmayan RNA'sının (lncRNA) ve sirküler RNA (circRNA) mekanizmasının düzenlenmesini içermektedir. Bu bulgular, *FOXO3* SNP'lerin (rs2802292, rs10457180 ve rs12206094) gürültüye bağlı işitme kaybında önemli rollere sahip olduğunu ve gürültüye maruz kalan çalışanlar için biyobelirteçler olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir (34).

DNA onarım yolları, genomik bütünlüğü korumak için gerekli olup, işitme açısından önem taşımaktadır. Özellikle, DNA onarım sistemleri arasında yer alan baz eksizyon onarım (BER) yolağı, oksidatif hasar gibi küçük lezyonların onarımından sorumludur. Apürinik / apirimidinik endonükleaz 1 (*APE1*), BER yolağında yer alan, endojen ve ekzojen ajanların neden olduğu oksidatif baz hasarını gideren çok fonksiyonlu bir enzimdir. Shen H ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında *APE1* varyasyonlarının GBİK riski ile olan ilişkilerini incelemişlerdir. *APE1* -656 TT genotipinin *APE1* -656 GG genotipine kıyasla artmış GBİK riski taşıdığını tespit etmişlerdir (35).

Göz yokluğu homolog 4 geni (*EYA4*), omurgalı Eya transkripsiyonel aktivatör ailesinin bir üyesidir. *EYA4*, sadece otik vezikül, Reissner membranı ve vestibüler sistemin dulusal epitelini içeren iç kulaktaki yapısal gelişim için değil, aynı zamanda Corti içinde hayati önem taşır. Yang Q ve arkadaşları, *EYA4* geninin genetik duyarlılığı ile Çin'de gürültü kaynaklı işitme kaybı gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Lojistik regresyon analizine göre, rs3813346'nın lokus polimorfizminin, baskınlık modelinde, ortak çalışma modelinde ve bağımlılık modelinde gürültü kaynaklı işitme kaybının gelişme riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (sırasıyla $p=0,004$, $0,009$ ve $0,003$). Rs9321402 ile kümülatif gürültüye maruz kalma arasında anlamlı bir etkileşim bulunmuştur ($p=0,002$). *EYA4* genetik varyantının ve gürültü seviyeleri ile etkileşiminin, Çin popülasyonunda gürültüye bağlı işitme kaybını geliştirmeye duyarlılığını değiştirebileceğini öne sürmektedirler (36).

İnsan östrojen ilişkili reseptör beta (*ESRRB*) bir transkripsiyon faktörüdür ve nükleer hormon reseptörü ailesinin bir üyesidir. *ESRRB*, uygun trofoblastik hücre çoğalması ve hücrelerin farklılaşması için kritik öneme sahiptir. *ESRRB*'nin ligand bağlanma domainindeki mutasyonlar, etkilenen bireylerde otozomal resesif sendromik olmayan sağırlığa neden olmaktadır. Gürültünün belirli bir süre ve şiddette etkilemesinin sonucunda işitme eşiği yükselmektedir. Şayet gürültü yeterli süre ve şiddette etki etmediyse işitme eşiğindeki değişim giderek normal düzeye inmektedir. Geçici eşik kayması (GEK) olarak tanımlanan bu durum 2000 Hz'de merkezlenmiş odyometrik dar bant gürültüsüne 10 dakikalık maruz kalma ile indüklenmektedir. Bhatt I ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *ESRRB* rs61742642 T varyantının GEK üzerindeki etkisini incelemişlerdir. rs61742642 CT genotipli 19 birey ve rs61742642 CC genotipli 40 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, *ESRRB* CT genotipine sahip bireylerde, kısa bir gürültüye maruz kalmanın ardından *ESRRB* CC genotipine sahip bireylere kıyasla önemli ölçüde daha fazla GEK gözlenmiştir. Bhatt I ve arkadaşlarının çalışması neticesinde, *ESRRB* polimorfizminin GEK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

SONUÇ

Meslek hastalıklarının çoğunda, hastalıkla ilişkili genetik mekanizmalar belirlenmiştir. Fakat; günümüzde, büyük ölçekli genetik taramalar işyerlerinde etik kurallar ve sosyal endişeler nedeniyle yapılması zorlaşırken, maliyet nedeniyle tavsiye edilmemektedir (38). İşyerlerinde genetik taramaların kullanımına karşı ortak argümanlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir (39-42).

1. Genetik özelliklerin kalıtsal olması nedeniyle, düşük-orta şiddetteki penetrasyon genlerine ait genetik testlerin psikolojik ve sosyal etkilerini değerlendirmek zordur.
2. Genetik tarama testleri, %100 duyarlılığı ve/veya öz-

güllüğe sahip olmayabilir. Allel frekanslarına bağlı olarak, duyarlılığı ve özgüllüğü popülasyon düzeyinde önemli hatalar içerebilir.

3. Genetik özellikler, farklı hastalıklarla farklı şekilde ilişkili olabilir. Sonuç olarak, belirli bir allelin, bir sağlık sonucuyla ilişkili olup olmadığını belirlemek oldukça zordur.

4. İşyerinde genetik taramanın kullanılması, çalışanların mahremiyetinin ve gizliliğinin ortaya çıkma olasılığının artmasına neden olabilir; bilgiye hangi amaçla kimlerin erişebileceği konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

5. Çoğu genetik varyasyon, farklı etnik ve ırksal gruplarda farklı şekilde dağılım gösterir. Bu nedenle, genetik tarama sonuçları, potansiyel ırk ayrımcılığının gerçekleşmesi için özel bir dikkatle ele alınmalıdır.

6. Risk altındaki çalışanların belirlenmesi, bu alt popülasyona odaklanma eğilimini hatalı bir şekilde güçlendirebilirken, risk altındaki birçok bireyi, genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin gelişimine götüren bir kombinasyon olduğunu kabul etmekten alıkoyabilir (39-42).

Özetle, birçok etik ve sosyal risk, işyerlerinde genetik tarama uygulamasının algılanan yararlarından daha ağır basmaktadır. Testin yorumlanmasındaki zorluklar, tüm çalışanları risklerden korumak için maruziyeti azaltma konusunda koruma politikalarına daha az çaba harcanmasına neden olabilir (43).

Çalışma ortamından gelen çevresel ve mesleki maruziyetler kombinasyon halinde ise, çalışanın genetik duyarlılığı olumsuz sağlık sonuçları gelişimine yol açabilir. Laboratuvar ve bilgisayar teknolojilerindeki gelişmeler, çevresel olarak duyarlı genlerin, son yıllarda aday genlerin genetik polimorfizmlerine odaklanan meslek hastalıkları ile ilişkili olarak duyarlılığının araştırılmasını kolaylaştırmıştır.

Bununla birlikte, gelecekteki çalışmalar içerisinde birden fazla genin değerlendirilebileceği tahmin edilmektedir. Mesleki maruziyetin karakterizasyonunun tarama testleriyle birlikte değerlendirilmesi, meslek hastalıklarında genetik duyarlılığın rolünün tam olarak anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu değerlendirmenin işyerlerinde rutin olarak tarama programlarına alınması maliyet-etkililik, maliyet-fayda açısından uzun zaman alacağı söylenebilir. Çalışanların yaygın genetik taramaların erken uygulanmasından kaçınmalarında fayda bulunmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.Ö, H.İ.; Veri Toplama- G.Ö, H.İ.; Veri Analizi/Yorumlama- G.Ö, H.İ.; Yazı Taslağı- G.Ö, H.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.Ö, H.İ.; Son Onay ve Sorumluluk- G.Ö, H.İ.; Malzeme ve Teknik Destek- G.Ö.; Süpervizyon- G.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.Ö, H.İ.; Data Acquisition- G.Ö, H.İ.; Data Analysis/Interpretation- G.Ö, H.İ.; Drafting Manuscript- G.Ö, H.İ.; Critical Revision of Manuscript- G.Ö, H.İ.; Final Approval and Accountability- G.Ö, H.İ.; Technical or Material Support- G.Ö.; Supervision- G.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGGM). Meslek Hastalıkları Rehberi. Ankara: Matsa Basımevi; 2011.
2. Güven R. Mesleki Hastalıkların Tanımı, Tarihçesi, Epidemiyolojisi. Özyardımcı N, editör. Mesleksel Hastalıklar Kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi: Bursa; 2007. s. 3-61.
3. Davoodi S, Haghighi SK, Kalhori NRS, Hosseini SN, Mohammadzadeh Z, Safdari R. Occupational Disease Registries-Characteristics and Experiences. Acta Inform Med 2017;25(2):136-40. [CrossRef]
4. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. 2018. s.490.
5. Machida S. List of occupational diseases (revised 2010). Identification and recognition of occupational diseases: Criteria for incorporating diseases in the ILO list of occupational diseases. Occupational Safety and Health Series. Programme of Safety and Health at Work and the Environment (SafeWork) (Genève 22, Switzerland). International Labour Office: 2010. Report No: MEULOD/2005/1-2-3.
6. Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL. Genetic susceptibility to occupational exposures. Occup Environ Med 2008;65(6):430-6. [CrossRef]
7. Khoury M, Beaty T, Cohen B. Fundamentals of genetic epidemiology. In: Morton EN, editor. Genetic epidemiology. New York: Oxford University Press; 1993. p. 389-90.
8. Zheng G, Tian L, Liang Y, Broberg K, Lei L, Guo W, et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase genotype predicts toxic effects of lead on workers' peripheral nervous system. Neurotoxicology 2011;32(4):374-82. [CrossRef]
9. Zhang H, Xu M, Zhao Q, Sun K, Gong W, Zhang Q, et al. Association between Polymorphism of Exportin-5 and Susceptibility to Lead Poisoning in a Chinese Population. Int J Environ Res Public Health 2017;14(1):36. [CrossRef]
10. Lin C, Ni QZ, Rong XQ, Li BZ, Min ED, Shen BW, et al. Association between the HOTAIR Polymorphism and Susceptibility to Lead Poisoning in a Chinese Population. Biomed Environ Sci 2018;31(6):473-8.
11. Qian XR, Chen L, Liu JT, Zhu BL, Zhao QN, Ding EM, et al. Association between Polymorphisms of MALAT1 and Blood Lead Levels in Lead-exposed Workers. Biomed Environ Sci 2018;31(7):527-30.
12. Siha SM, Shaker AHD, Teleb SH, Rashed AL. Effects of delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase Gene Polymorphism on Hematological Parameters and Kidney Function of Lead-exposed Workers. Int J Occup Environ Med 2019;10(2):89-93. [CrossRef]
13. Songa X, Gongb W, Shenc H, Lia X, Dinge L, Hanb L, et al. Correlation between CAT polymorphism and susceptibility to DMAc-induced abnormal liver function: a case-control study of Chinese population. Biomarkers 2018;23(2):147-53. [CrossRef]
14. Tong Z, Shen H, Dandan Y, Zhang F, Bai Y, Li Q, et al. Genetic Variations in the Promoter of the APE1 Gene Are Associated with DMF-Induced Abnormal Liver Function: A Case-Control Study in a Chinese Population. Int J Environ Res Public Health 2016;13(8):752. [CrossRef]
15. Nomiya T, Haufroid U, Buchet Pierre J, Miyauchi H, Tanaka S, Yamauchi T, et al. Insertion polymorphism of CYP2E1 and urinary N -methylformamide after N,N -dimethylformamide exposure in Japanese workers. Int Arch Occup Environ Health 2001;74(7):519-22. [CrossRef]
16. Xue P, Gao L, Xiao S, Zhang G, Xiao M, Zhang Q, et al. Genetic Polymorphisms in XRCC1, CD3EAP, PPP1R13L, XPB, XPC, and XPF and the Risk of Chronic Benzene Poisoning in a Chinese Occupational Population. Plos One 2015;10(12): e0144458. [CrossRef]
17. Nourozi AM, Neghab M, Bazzaz TJ, Nejat S, Mansoori Y, Shahtaheri JS. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. Archives of Toxicology 2018;92(6):1983-90. [CrossRef]
18. Wu B, Ji X, Han R, Han L, Wang T, Yang J, et al. G1TR promoter polymorphism contributes to risk of coal workers' pneumoconiosis: a case-control study from China. Immunol Lett 2014;162(2):210-6. [CrossRef]
19. Han R, Ji X, Wu B, Wang T, Han L, Yang J, et al. Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. BMC Pulmonary Medicine 2015;15:79. [CrossRef]
20. Ates I, Yucesoy B, Yucel A, Suzen SH, Karakas Y, Karakaya A. Possible effect of gene polymorphisms on the release of TNF α and IL1 cytokines in coal workers' pneumoconiosis. Exp Toxicol Pathol 2011;63(1-2):175-9. [CrossRef]
21. Ji X, Wang L, Wu B, Han R, Han L, Wang T, et al. Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 Genes Polymorphism with Coal Workers' Pneumoconiosis in Chinese Han Population. Int J Environ Res Public Health 2015;12(11):13901-12. [CrossRef]
22. Ji X, Wu B, Han R, Yang J, Ayaaba E, Wang T, et al. The association of LAMB1 polymorphism and expression changes with the risk of coal workers' pneumoconiosis. Environmental Toxicology 2017;32(9):2182-90. [CrossRef]
23. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. IL-12Bpro and GSTP1 polymorphisms in association with silicosis. Tissue Antigens 2008;71(2):169-74. [CrossRef]
24. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. Interleukin-12B-3'UTR polymorphism in association with IL-12p40 and IL-12p70 serum levels and silicosis severity. Int J Immunogenet 2007;34(3):193-9. [CrossRef]
25. Weng S, Wang L, Rong Y, Liu Y, Wang X, Guan H, et al. Effects of the Interactions between Dust Exposure and Genetic Polymorphisms in Nalp3, Caspase-1, and IL-1 β on the Risk of Silicosis: A Case-Control Study. Plos One 2015;10(10):e0140952. [CrossRef]
26. Wang W, Yu Y, Wu S, Sang L, Wang X, Qiu A, et al. The rs2609255 polymorphism in the FAM13A gene is reproducibly associated with silicosis susceptibility in a Chinese population. Gene 2018;30(661):196-201. [CrossRef]

27. Wang B, Ding E, Shen H, Wang J, Sun K, Chen S, et al. Association of TagSNP in lncRNA HOTAIR with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Hearing Research* 2017;347:41-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Abreu-Silva RS, Rincon D, Horimoto AR, Sguillar AP, Ricardo LA, Kimura L, et al. The search of a genetic basis for noise-induced hearing loss (NIHL). *Ann Hum Biol* 2011;38(2):210-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Guo H, Ding E, Sheng R, Cheng J, Cai W, Guo J, et al. Genetic variation in KCNQ4 gene is associated with susceptibility to noise induced hearing loss in a Chinese population. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2018;63:55-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Ding E, Liu J, Shen H, Gong W, Zhang H, Song H, et al. Notch polymorphisms associated with sensitivity of noise induced hearing loss among Chinese textile factory workers. *BMC Medical Genetics* 2018;19(1):168. [\[CrossRef\]](#)
31. Xu X, Yang Q, Jiao J, He L, Yu S, Wang J, et al. Genetic Variation in POU4F3 and GRHL2 Associated with Noise-Induced Hearing Loss in Chinese Population: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(6):561. [\[CrossRef\]](#)
32. Braga MP, Maciel SM, Marchiori LL, Poli-Frederico RC. Association between interleukin-6 polymorphism in the -174 G/C region and hearing loss in the elderly with a history of occupational noise exposure. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(5):373-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Li X, Cao J, Wang J, Song H, Ji G, Dong Q, et al. PON2 and ATP2B2 gene polymorphisms with noise-induced hearing loss. *J Thorac Dis* 2016;8(3):430-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Guo H, Ding E, Bai Y, Zhang H, Shen H, Wang J, et al. Association of genetic variations in FOXO3 gene with susceptibility to noise induced hearing loss in a Chinese population. *Plos One* 2017;12(12):e0189186. [\[CrossRef\]](#)
35. Shen H, Dou J, Han L, Bai Y, Li Q, Hong Z, et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(4):621-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Yang Q, Xu X, Jiao J, Zheng Y, He L, Yu S, et al. Genetic variation in EYA4 on the risk of noise-induced hearing loss in Chinese steelworks firm sample. *Occup Environ Med* 2016;73(12):823-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Bhatti I, Phillips S, Richter S, Tucker D, Lundgren K, Morehouse R, Henrich V. A polymorphism in human estrogen-related receptor beta (ESRR β) predicts audiometric temporary threshold shift. *Int J Audiol* 2016;55(10):571-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Christiani DC, Sharp RR, Collman GW, Suk WA. Applying genomic technologies in environmental health research: challenges and opportunities. *J Occup Environ Med* 2001;43(6):526-33. [\[CrossRef\]](#)
39. Vineis P, Christiani DC. Genetic testing for sale. *Epidemiology* 2004;15(1):3-5. [\[CrossRef\]](#)
40. Khoury MJ. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med* 2000;343(20):1497-98. [\[CrossRef\]](#)
41. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002;347(23):1867-75. [\[CrossRef\]](#)
42. Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 2001;357(9257):709-12. [\[CrossRef\]](#)
43. Easton D, Farin F, Omiecinski C, et al. Genetic susceptibility. In: Rom W, editor. *Environmental and occupational medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 209-21.