MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, GEN TNF-A VỚI NGUY CƠ MẮC BỆNH BỤI PHỔI SILIC

Nguyễn Việt, Nguyễn Ngọc Anh, Phạm Thị Quân, Lê Thị Hương và Lê Thị Thanh Xuân✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành trên 2 nhóm người lao động có tiếp xúc trực tiếp với bụi Silic tại tỉnh Hải Dương và Thái Nguyên giai đoạn từ năm 2019-2020. Nhóm có bệnh gồm 205 đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán mắc bệnh bụi phổi Silic và nhóm so sánh với 200 người không bị mắc căn bệnh trên. Kết quả cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng hút thuốc và nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic (OR=1,84; 95%CI:1,24-2,75, p = 0.003). Ngoài ra, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,026 giữa nồng độ TNF-α trong máu của nhóm có bệnh (21,5 pg/mL) và nhóm so sánh (13,7 pg/mL). Nghiên cứu đã sử dụng đường cong ROC để xác định điểm cắt (0,505 pg/mL) và tính độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm TNF-α trong chẩn đoán căn bệnh này. Tuy nhiên, chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi, giới tính, tuổi nghề và kiểu gen, alen TNF-α với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic.

Từ khóa: Bụi phổi silic, dịch tễ học, dịch tễ học phân tử, TNF-α.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bụi phổi Silic là một bệnh nghề nghiệp, biểu hiện tổn thương xơ hóa lan tỏa ở phổi.[1] Theo Tổ chức Y tế thế giới, tỷ lệ mắc bệnh bụi phổi trong số người lao động làm nghề có tiếp xúc với bụi Silic từ 20 - 50%.[2] Tại Việt Nam, theo kết quả khám, giám định bệnh nghề nghiệp đến năm 2020, có 30.228 người lao động mắc bệnh nghề nghiệp và hưởng trợ cấp bảo hiểm xã hội, trong đó có 21.407 người lao động mắc bệnh bụi phổi silic, chiếm tỷ lệ 70,8%.[3]

Nguyên nhân gây bệnh bụi phổi Silic đã được biết là do đối tượng hàng ngày hít phải bụi chứa Silic tự do (SiO_2).[1] Mặc dù có một số thuyết về cơ chế sinh bệnh nhưng cho đến nay các nhà khoa học vẫn chưa thống nhất tại sao trong cùng một môi trường lao động, cùng tiếp xúc với bụi silic có người không bị bệnh, có người mắc bệnh với các biểu hiện bệnh khác nhau. Việc xác định các yếu tố nguy cơ của bệnh bụi phổi silic sẽ làm cơ sở để xây dựng chiến lược, quy trình tầm soát bệnh tùy theo nhóm đối tượng khác nhau.

Gen TNF-α là gen hoại tử u mã hóa cho protein TNF-α, một cytokin tiền viêm có ảnh hưởng trực tiếp đến sự hình thành xơ hóa phổi của bệnh bụi phổi Silic.[4] Năm 2012, Wang và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu bệnh chứng cho thấy sự liên quan giữa đa hình đơn gen (SNP) TNF-α(-308) tới bệnh bụi phổi silic.[5] Nghiên cứu dịch tễ học phân tử về các yếu tố nguy cơ nội sinh đang là một hướng nghiên cứu mới, thời sự, cho những kết quả đầy hứa hẹn, có giá trị chẩn đoán, phát hiện sớm bệnh bụi phổi Silic. Chính vì vậy, đề tài "*Mối liên quan giữa một số đặc điểm dịch tễ học, gen TNF-α với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic*" được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. Xác định một số đặc điểm dịch tễ học liên quan đến nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở người lao động tại tỉnh Thái Nguyên và Hải Dương năm 2019 - 2020.

Tác giả liên hệ: Lê Thị Thanh Xuân
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: lethithanhxuan@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 03/12/2021
Ngày được chấp nhận: 21/12/2021

2. Phân tích mối liên quan giữa gen TNF-α với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic ở người lao động tại tỉnh Thái Nguyên và Hải Dương năm 2019 - 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

405 người lao động có tiếp xúc với bụi Silic tại Hải Dương và Thái Nguyên; giai đoạn từ năm 2019 - 2020, được chia làm 2 nhóm: nhóm có bệnh gồm 205 đối tượng được chẩn đoán xác định mắc bệnh bụi phổi Silic và nhóm so sánh gồm 200 đối tượng có phơi nhiễm với bụi Silic nhưng không mắc bệnh bụi phổi Silic.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Có thời gian phơi nhiễm trực tiếp với bụi Silic ít nhất từ 1 năm.

- Được chẩn đoán bệnh bụi phổi Silic hoặc không mắc bệnh bụi phổi Silic bằng khám lâm sàng và chụp XQ phổi.

- Được xét nghiệm TNF-α.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại trừ những bệnh lý phổi khác như u phổi, ung thư phổi…

- Những phụ nữ đang mang thai tại thời điểm thu thập số liệu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh.

Chọn mẫu thuận tiện, nhóm có bệnh gồm 205 đối tượng được chẩn đoán xác định mắc bệnh bụi phổi Silic và nhóm so sánh gồm 200 đối tượng có phơi nhiễm với bụi Silic nhưng không mắc bệnh bụi phổi Silic.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

Các yếu tố dịch tễ học: giới, tuổi, tuổi nghề, tiền sử hút thuốc.

Gen TNF-α: kiểu gen, alen SNP TNF-α(-308) G→A, nồng độ TNF-α trong máu.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

(1) Khám, sàng lọc, tuyển chọn đối tượng nghiên cứu vào nhóm có bệnh và nhóm so sánh.

(2) phỏng vấn bộ câu hỏi để thu thập thông tin đặc điểm dịch tễ học.

(3) Lấy máu tĩnh mạch đối tượng nghiên cứu, bảo quản, tách chiết DNA.

(4) Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch DNA, xác định nồng độ bằng phương pháp đo quang, điện di DNA.

(5) Phân tích gen bằng phương pháp RFLP-PCR.

(6) Đọc, phân tích kết quả, giải trình tự kiểm tra một số kết quả.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập liệu bằng Epidata 3.1 và xử lý, phân tích bằng STATA 14.0.

Xác định mối liên quan đến nguy cơ mắc bệnh bằng lập bảng 2x2, tính tỷ suất chênh (Odds Ratio: OR) và 95% độ tin cậy (Confidence Interval: CI).

Bảng 2x2:

	Nhóm có bệnh	**Nhóm so sánh**
Yếu tố nguy cơ	a	b
Không có yếu tố nguy cơ	c	d

OR = (a:b)/(c:d)

OR > 1: Khả năng mắc bệnh cao hơn khả năng không mắc bệnh.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội thông qua, và báo cáo kết quả này là một sản phẩm của đề tài cấp nhà nước "*Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học phân tử, yếu tố nguy cơ và ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán sớm bệnh bụi phổi silic tại Việt Nam*" (bản phê duyệt của Hội đồng Đạo đức cấp cơ sở, ngày 16/11/2018, mã số 4218/HMUIRB).

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm dịch tễ học liên quan đến nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic

Bảng 1. Mối liên quan giữa một số đặc điểm dịch tễ học và nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic

Đặc điểm	Nhóm có bệnh (n,%) n = 205	Nhóm so sánh (n,%) n = 200	OR (95%CI)
Giới tính			
Nam	179 (51,7)	167 (48,3)	1,36
Nữ	26 (44,1)	33 (55,9)	(0,78-2,37)
Tuổi			
< 35 tuổi	51 (55,4)	41 (44,6)	1,28
≥ 35 tuổi	154 (49,2)	159 (50,8,5)	(0,80-2,05)
Tuổi nghề			
≥ 5 năm	168 (50,9)	162 (49,1)	1,07
< 5 năm	37 (49,3)	38 (50,7)	(0,65-1,76)
Tình trạng hút thuốc			
Có hút thuốc	101 (59,4)	69 (40,6)	*1,84 **
Không hút thuốc	104 (44,3)	131 (55,7)	*(1,24-2,75)*

** Kiểm định Khi bình phương (χ2) so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm: p = 0.003 (p < 0.05)*

Khả năng mắc bệnh phổi Silic ở nam giới cao gấp 1,36 lần khả năng không mắc bệnh (OR = 1,36, 95%CI: 0,78-2,37).

Người dưới 35 tuổi có khả năng mắc bệnh bụi phổi Silic cao gấp 1,28 lần khả năng không mắc bệnh (OR = 1,28; 95%CI: 0.80-2.05). Tuy nhiên mối liên quan này chưa có ý nghĩa thống kê.

Tuổi nghề trên 5 năm có khả năng bị mắc bệnh bụi phổi Silic gấp 1,07 lần khả năng không mắc bệnh (OR=1,07; 95%CI: 0,65-1,76).

Khả năng bị mắc bệnh ở nhóm hút thuốc gấp 1,84 khả năng không mắc bệnh (OR=1,84; 95%CI: 1,24-2,75). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0.003 < 0,05.

2. Gen TNF-α và nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic

Bảng 2. Mối liên quan giữa SNP TNF-α(-308)G→A với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic

Đặc điểm	Nhóm có bệnh n = 205	Nhóm so sánh n = 200	OR (95%CI)
Kiểu gen			
AG	27 (56,3)	21 (43,8)	1,29
GG	178 (49,9)	179 (50,1)	(0,70-2,37)

Đặc điểm	Nhóm có bệnh n = 205	Nhóm so sánh n = 200	OR (95%CI)
Alen			
A	29 (55,8)	23 (44,2)	1,25
G	381 (50,3)	377 (49,7)	(0,71-2,20)

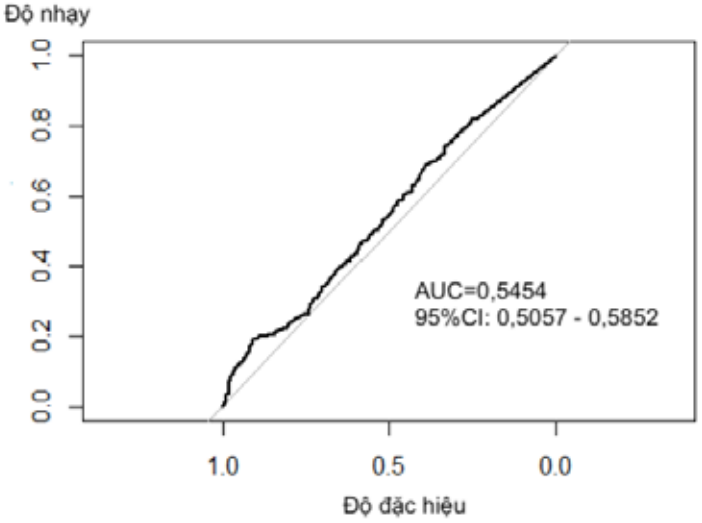
Khả năng mắc bệnh bụi phổi Silic ở nhóm mang kiểu gen AG cao gấp 1,29 lần khả năng không mắc bệnh với 95%CI (0,70 - 2,37).

Khả năng mắc bệnh bụi phổi nhóm alen A cao gấp 1,25 lần khả năng không mắc bệnh (95%CI: 0,71 - 2,20). Tuy nhiên những kết quả trên chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 3. Nồng độ TNF-α trong máu (pg/mL) của đối tượng nghiên cứu

Nồng độ TNF-α (pg/mL)	Nhóm có bệnh	Nhóm so sánh	Giá trị p (Wilcoxon test)
Trung bình	21,5	13,7	0,026
Độ lệch chuẩn	41,3	31,0	
Giá trị nhỏ nhất	0	0	
Giá trị lớn nhất	250,0	302,4	
Trung vị	2,4	1,8	

Nồng độ TNF-α máu trung bình ở nhóm có bệnh là 21,5 pg/mL, cao hơn rất nhiều so với ở nhóm so sánh: trung bình là 13,7 pg/mL. Sự khác biệt về nồng độ giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p = 0,026.



Hình 1. Đường cong ROC của TNF-α trong chẩn đoán bệnh bụi phổi Silic

Độ chính xác của TNF-α trong chẩn đoán bệnh bụi phổi silic dựa theo diện tích dưới đường cong AUC= 0,5454 (95%CI= 0,5057-0,5852). Điểm cắt 0,505 pg/mL thỏa mãn tiêu chuẩn Youden index (J), với độ nhạy và độ đặc hiệu là 19,2% và 91,2%.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh bụi phổi Silic là một trong số các bệnh nghề nghiệp khá phổ biến ở nước ta và một số nước trên thế giới.[2-3] Căn bệnh này mặc dù đã biết căn nguyên nhưng cơ chế sinh bệnh vẫn còn nhiều vấn đề chưa sáng tỏ.[1] Thực tế có những người làm việc, tiếp xúc với bụi Silic bị mắc bệnh bụi phổi nhưng cũng nhiều người lao động không bị mắc căn bệnh này. Sinh bệnh học, nguy cơ mắc bệnh bụi phổi khác nhau tùy từng cá thể, tùy theo nhóm đối tượng, nhóm nguy cơ… Bên cạnh nhiều yếu tố dịch tễ học liên quan đến nguy cơ mắc bệnh, các yếu tố về dịch tễ học phân tử, về gen cũng là xu hướng nghiên cứu mới, hiện đại, mang tính thời sự. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thử tiến hành tìm hiểu xem một số đặc điểm dịch tễ học và gen TNF-α liệu có liên quan như thế nào đến nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nam giới có nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic cao gấp 1,36 lần nhóm so sánh. Ngoài ra, những đối tượng dưới 35 tuổi có nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic gấp 1,28 lần so nhóm so sánh. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả trên có thể lý giải bởi vì nam giới và người trẻ tuổi thường là những đối tượng chưa thật sự quan tâm đến sức khỏe bản thân và thiếu kiến thức dự phòng bệnh.[6]

Ngoài ra, tuổi nghề trên 5 năm có khả năng bị mắc bệnh bụi phổi silic gấp 1,07 lần khả năng không mắc bệnh. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Souza với đối tượng là người lao động tại Brazil. Trong nghiên cứu trên, tỷ lệ mắc bệnh bụi phổi silic ở nhóm có tuổi nghề 5 - 10 năm cao gấp 1,70 lần (95% CI: 1,54-1,87; p <0,001); tỷ lệ mắc bệnh bụi phổi silic ở nhóm tuổi nghề 10 - 20 năm cao gấp 2,21 lần (95% CI: 1,90-2,56; p <0,001); và tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm có tuổi nghề > 30 năm cao gấp 4,87 lần (95% CI: 3,63-61,56; p <0,001). Điều này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh bụi phổi silic, khi mà thời gian phơi nhiễm với bụi silic trong môi trường lao động tỉ lệ thuận với nguy cơ mắc bệnh.[7]

Hút thuốc có liên quan đến nguy cơ mắc nhiều bệnh lý của phổi cũng như nhiều loại bệnh khác. Các nghiên cứu về dịch tễ học đã chứng minh được rằng thuốc lá là nguyên nhân của khoảng 90% bệnh ung thư phổi. Ngoài ra, thuốc lá có liên quan đến các bệnh lý khác nhau như viêm phổi tắc nghẽn, bệnh tim mạch… Năm 2010, tác giả Anna-Luise A Katzenstein và cộng sự chỉ ra rằng hút thuốc lá có thể làm tăng 60% nguy cơ xơ hóa phổi.[8] Nghiên cứu của chúng tôi cũng đã tìm ra khả năng bị mắc bệnh ở nhóm hút thuốc gấp 1,84 nhóm so sánh (OR=1,84; 95%CI: 1,24-2,75). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0.003 < 0,05). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Souza năm 2017 với tỷ lệ mắc bệnh bụi phổi silic ở những người đang hút thuốc hoặc có tiền sử hút thuốc tăng 1,85 lần so với những người không hút thuốc (95% CI: 1,41-2,43; p <0,001).[7] Thói quen hút thuốc kéo dài có thể làm tổn thương niêm mạc phế quản phổi, làm tăng nguy cơ xơ hóa phổi. Khói thuốc chứa nhiều tác nhân có hại như các chất Hydrocacbon thơm (Benzopyren).[1,9] Do vậy, việc truyền thông giáo dục sức khỏe về tác hại thuốc lá trong môi trường lao động sẽ đóng vai trò quan trọng góp phần phòng chống bệnh bụi phổi Silic.

Do SNP TNF-α(-308)G→A nằm trong vùng promoter của gen mã hóa protein cytokines TNF-α, đã có nhiều nghiên cứu đến việc thay

đổi alen tại vị trí SNP này ảnh hưởng đến vị trí gắn của các yếu tố khởi đầu phiên mã cũng như các yếu tố cis, và yếu tố trans gây tăng cường phiên mã mRNA mã hóa protein TNF-α trong các tế bào bạch cầu lympho và các tế bào đại thực bào qua đó có thể làm tăng nồng độ TNF-α một cytokines quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh bụi phổi silic và các bệnh lí gây xơ hóa phổi.[10]

Bảng 2 cho thấy khả năng mắc bệnh bụi phổi Silic ở nhóm mang kiểu gen AG cao gấp 1,29 lần khả năng không mắc bệnh với 95%CI (0,70-2,37). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa cho thấy ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.[11-17]

Kết quả cũng chỉ ra rằng khả năng mắc bệnh bụi phổi nhóm alen A cao gấp 1,25 lần khả năng không mắc bệnh (95%CI: 0,71-2,20). Mối liên quan này cũng chưa cho thấy ý nghĩa thống kê. Kết quả của nghiên cứu tương đương với nghiên cứu của tác giả L. Meily Kurniawidjaja cho thấy tỷ lệ alen A trong nhóm bệnh cao hơn tỷ lệ alen A trong nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,02.[15] Nghiên cứu của tác giả Li Te Yang tiến hành phân tích gộp dựa trên 9 nghiên cứu bệnh chứng trước đó về TNF-α(-308)G→A với nguy cơ bệnh bụi phổi Silic cho kết quả kiểu alen A làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic 1,4 lần so với kiểu Alen G (OR =1,4; 95%CI: 1,11-1,78).[16] Nghiên cứu của tác giả Yuesoy trên quần thể người châu Âu alen A ở nhóm bệnh cao gấp 1,32 lần tỷ lệ alen A ở nhóm chứng.[17]

Trong nghiên cứu này, nồng độ TNF-α máu trung bình ở nhóm có bệnh là 21,5 pg/mL, cao hơn rất nhiều so với ở nhóm không bệnh: trung bình là 13,7 pg/mL. Sự khác biệt về nồng độ giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p= 0,026 (Bảng 3). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, khi nồng độ TNF-α máu được nhận thấy tăng cao cả ở nhóm bệnh và nhóm người lao động có tiếp xúc với bụi Silic nhưng chưa có biểu hiện lâm sàng của bệnh bụi phổi Silic so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu của Slavov và cộng sự năm 2010 trên 62 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh bụi phổi silic, 24 người lao động phơi nhiễm với bụi silic nhưng chưa có biểu hiện bệnh bụi phổi silic và 19 người tình nguyện khỏe mạnh tại Bulgari cho thấy nồng độ TNF-α huyết thanh của những bệnh nhân mắc bệnh bụi phổi và những người phơi nhiễm với bụi silic cao hơn có ý nghĩa thống kê so với người khỏe mạnh (20,9 ± 12,9 với 14,8 ± 8,8 pg/mL; p = 0, 047).[18]

Hầu hết các nghiên cứu được công bố trên thế giới hiện nay đều dừng lại ở việc đánh giá nồng độ TNF-α máu giữa các nhóm người bệnh mà chưa đi sâu phân tích giá trị chẩn đoán của marker này với bệnh bụi phổi silic. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ chính xác của TNF-α trong chẩn đoán bệnh bụi phổi Silic dựa theo diện tích dưới đường cong AUC= 0,5454 (95%CI= 0,5057-0,5852). Nghiên cứu đã xác định được điểm cắt 0,505 pg/mL thỏa mãn tiêu chuẩn Youden index (J), với độ nhạy và độ đặc hiệu là 19,2% và 91,2%. Có thể thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm TNF-α máu với chẩn đoán bệnh bụi phổi silic trong nghiên cứu này chưa cao. Điều này có thể được giải thích do cả 2 nhóm mắc bệnh và nhóm so sánh đều làm việc trong các điều kiện tương tự nhau, thời gian phơi nhiễm của nhóm người lao động chưa mắc bệnh dài hơn so với nhóm mắc bệnh có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến sự chênh lệch về nồng độ TNF-α máu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tìm ra mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng hút thuốc và nguy cơ mắc bệnh bụi phổi Silic (OR=1,84; 95%CI:1,24-2,75, p < 0,05).

Kết quả cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,026 giữa nồng độ TNF-α trong máu của nhóm có bệnh (21,5 pg/mL) và nhóm so sánh (13,7 pg/mL). Nghiên cứu đã sử dụng đường cong ROC để xác định điểm cắt (0,505 pg/mL) và bước đầu đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm TNF-α trong chẩn đoán bệnh bụi phổi Silic.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu chưa tìm thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen, giữa các kiểu alen của locus gen TNF-α(-308)G→A và bệnh bụi phổi silic, do đó, cần tiếp tục thực hiện những nghiên cứu tiếp theo để tìm hiểu sâu về vấn đề này.

Việc định lượng TNF-α máu ở người khỏe mạnh, không có tiền sử tiếp xúc với bụi Silic cũng như phân tích sâu hơn về kiểu gen của các cytokine khác trong nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để cung cấp thêm các dữ liệu giúp chẩn đoán sớm cũng như tiên lượng bệnh bụi phổi silic.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khương Văn Duy. *Bệnh bụi phổi nghề nghiệp*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2019.

2. Churchyard G.J., Ehrlich R. and TeWater Naude J.M. Silicosis prevalence and exposure-response relationsin South Afican goldminers. *Occup Environ Med*; 61, 811 - 816.

3. Cục quản lý Môi trường Y tế. *Báo cáo công tác y tế lao động và phòng chống bệnh nghề nghiệp*; 2020.

4. Lopes-Pacheco M, Bandeira E, Morales MM. Cell-Based Therapy for Silicosis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5091838.

5. Wang YW, Lan JY, Yang LY, Wang De J, Kuang J. TNF-alpha and IL-1RA polymorphisms and silicosis susceptibility in Chinese workers exposed to silica particles: a case-control study. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(5):517-525.

6. Amada Deeks, Catherine Lombard, Janet Michelmore and Helena Teede. The effects of gender and age on health related behaviors. *BMC Public Health* 2009, 9:213.

7. Souza T. P., WG, Gusso A. M. et al. Silicosis prevalence and risk factors in semi-precious stone mining in Brazil. *Am J Ind Med*. 2017;60(6):529-536.

8. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010;41(3):316-325.

9. Trần Quang Mai, Trần Văn Thuấn. *Truyền thông phòng chống ung thư*;2015.

10. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol.* 1999;66(4):562-566.

11. Nadif R, Mintz M, Marzec J, Jedlicka A, Kauffmann F, Kleeberger SR. IL18 and IL18R1 polymorphisms, lung CT and fibrosis: a longitudinal study in coal miners. *European Respiratory Journal*. 2006;28(6):1100.

12. Corbett EL, Mozzato-Chamay N, Butterworth AE, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):690-693.

13. Hassani E, Bagheri M, Rad IA, Mohebbi I. Association between SNPs at IL-17A and IL-17F and susceptibility to accelerated silicosis. *Toxicology and Industrial Health*. 2017;33(9):673-680.

14. Rad IA, Mohebbi I, Bagheri M. Molecular Evaluation of the IFN γ +874, TNF α -308, and IL-1Ra VNTR Sequences in Silicosis. *Maedica*.

2012;7(1):20-24.

15. Kurniawidjaja LM. Silicosis and its progress influenced by genetic variation on TNF-alpha locus- 308, TNF-alpha and IL-10 cytokine on cement factory workers in Indonesia. *Pak J Biol Sci*. 2014;17(3):419-423.

16. Yang LT, Liu X, Wu GH, Chen LF. Association between tumor necrosis factor-α -308 Gauss/A polymorphism and risk of silicosis and coal workers pneumoconiosis in Chinese population. *Inhal Toxicol*. 2018;30(6):213-217.

17. Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel DP, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;172(1):75-82.

18. Slavov E, Miteva L, Prakova G, et al. Correlation between TNF-alpha and IL-12p40-containing cytokines in silicosis. *Toxicology and industrial health.* 2010;26(8):479-486.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TNF-A GENE WITH THE RISK OF SILICOSIS

A study with workers exposed to silica dust in Hai Duong and Thai Nguyen from 2019 to 2020 were divided into 205 cases with a confirmed diagnosis of silicosis and 200 controls. The study found a significant association between smoking and the risk of silicosis (OR=1.84; 95%CI:1.24-2.75, p = 0.003). In addition, there was a statistically significant difference with p=0.026 of blood TNF-α levels between the disease group (21.5 pg/mL) and the control group (13.7 pg/mL). The study used the ROC curve to determine the cut-off point (0.505 pg/mL) and calculate the sensitivity and specificity of the TNF-α test in the diagnosis of this disease. However, there was no statistically significant association between age group, gender, worker seniority, genotype, allele TNF-α and the risk of developing silicosis.

Keywords: Silicosis, epidemiology, molecular epidemiology, TNF-α.