

## Silikozis tanılı seramik işçilerinde kan tiroid hormon düzeyinin değerlendirilmesi

## Evaluation of Blood Thyroid Hormone Level in Ceramic Workers Diagnosed with Silicosis

Mevlüt KARATAŞ<sup>1</sup> <sup>1</sup> Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

## Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada silikozis tanılı seramik işçileriyle silika maruziyeti olup silikozis gelişmeyen seramik işçilerinin, tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya seramik endüstrisinde çalışan ve 2010-18 yılları arasında rutin mesleki muayene için Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesine'ne başvuran, 134'ü kontrol toplam 260 hasta dahil edildi. Vakalara ait laboratuvar verileri, radyolojik raporlar, demografik özellikler, sigara öyküsü ve detaylı iş anamnezi retrospektif olarak hasta dosyalarından taranıp kaydedildi.

**Bulgular:** Silikozisli grup yaş ortalaması 38.6±6.7, kontrol grubu yaş ortalaması 35.2±5.6 olarak tespit edildi. Silikozisli grubun çalışma süresi 12 yıl (1-25), kontrol grubunun çalışma süresi 9 yıl (2-32) olarak tespit edildi. Silikozisli grupta sigara kullanma süresi 10 yıl (0-30), kontrol grubunda ise 7 yıl (0-30) olarak tespit edildi. Her iki grupta yaş, çalışma süresi ve sigara kullanma süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi, p değeri sırasıyla (p=0.001, p<0.001, p=0.018). Silikozisli grupta sT<sub>3</sub>=2.99±0.33 pg/ml, sT<sub>4</sub>=0.88 pg/ml (0.67-0.94), TSH=1.28 mIU/ml (0.15-6.24), sT<sub>3</sub>/sT<sub>4</sub>=3.51±0.51 değerleri kontrol grubundan daha düşük olarak tespit edildi. Silikozisli ve kontrol grubunda sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.001, p=0.045). Silikozisli grupta FEV<sub>1</sub>pred, FVCpred, ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi.

**Sonuç:** Bu çalışma silikozisli vakalarda kontrol grubuna göre, sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> anlamlı düşük tespit edilmiştir. Silikozis düşünülen vakaların rutin klinik tanı süreçlerinde ayırıcı tanıda olası tiroid hormon bozukluğu da düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Silikozis, Pnömonyoz, Serbest T3, Serbest T4

## Abstract

**Background:** In this study, it was aimed to evaluate the thyroid hormone levels of ceramic workers with silicosis and ceramic workers without silicosis.

**Methods:** 260 cases (134 controls) who were employed in the ceramic industry and who applied to Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital to be examined were included in the study. Laboratory data, radiological reports, demographic characteristics, smoking history and detailed work history were retrospectively reviewed and recorded from patient files.

**Results:** The mean age of the silicosis group was 38.6±6.7 years and the mean age of the control group was 35.2±5.6. The working period of silicosis group was 12 years (1-25) and the control group was 9 years (2-32). The duration of smoking in the silicosis group was 10 years (0-30) and in the control group 7 years (0-30). A significant difference was found between age, duration of study and duration of smoking in both groups, and p value was respectively (p=0.001, p<0.001, p=0.018). FEV<sub>1</sub>pred, FVCpred, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratios were lower in the silicosis group compared to the control group but these values were not statistically different. In the silicosis group sT<sub>3</sub>=2.99±0.33 pg/ml, sT<sub>4</sub>=0.88 pg/ml (0.67-0.94), TSH=1.28 mIU/ml (0.15-6.24), sT<sub>3</sub>/sT<sub>4</sub>=3.51±0.51 were found to be lower than the control group. A significant difference was found between sT<sub>3</sub> and sT<sub>4</sub> levels in silicosis and control groups (p<0.001, p=0.045).

**Conclusion:** In this study, sT<sub>3</sub> and sT<sub>4</sub> were significantly lower in the patients with silicosis than in the control group. Possible thyroid hormone disorders should be considered in routine clinical diagnosis processes of patients with silicosis.

**Keywords:** Silicosis, Pneumoconiosis, Free T3, Free T4

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Mevlüt KARATAŞ

Mesleki ve Çevresel Hastalıklar  
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel: + 90 0 505 794 51 89

Fax: +90 312 580 84 04

E-mail: fmkaratas@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 03/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

## Giriş

Silikozis silika tozu maruziyetine bağlı oluşan, akciğer parankiminde fibrozisle seyreden ve sebebi kesin olarak bilinmeyen bir akciğer hastalığıdır. Silikozis halen, gelişmekte olan ülkelerde karşılaşılan en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (1,2). İş sağlığı ve güvenliği alanında meydana gelen gelişmelerin silikozisi yüksek düzeyde önlenebilir hale getirmesine rağmen, ülkemiz Sosyal Güvenlik Kurumu istatistik verilerine göre meslek hastalıklarının %19.7'sini silikozis hastalığı oluşturmaktadır (3).

Sistemik hastalıklarda serum tiroid hormon (TH) seviyesinde değişiklikler görülebilir. Serum TH düşüklüğü akciğerde alveoler hipoventilasyon, akciğer volüm düşüklüğü, hava yolu obstrüksiyonu, diyafram kası disfonksiyonu, miyopati, hipoksi, hiperkapni ve solunum yetmezliğine sebep olabilir (4,5,6). Literatür bilgisinde akciğer fibrozisi ile TH arasında bağlantı olduğunu iddia edilmesine rağmen silikozis ile TH arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada seramik sektöründe çalışan ve silikozis gelişen vakalar ile silika maruziyeti olup hastalık gelişmeyen vakaların TH düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Çalışma retrospektif olarak planlandı. Çalışmaya seramik endüstrisinde çalışan ve 2010-18 yılları arasında rutin mesleki muayene için Ankara ve Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi'ne başvuran, 134'ü kontrol 126'sı silikozis tanılı toplam 260 hasta dahil edildi. Vakalara ait demografik özellikler, laboratuvar verileri, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri, akciğer grafilerine ait raporlar, sigara öyküsü ve detaylı iş anamnezleri hasta dosyalarından taranıp kaydedildi. Tüm vakalara posterior-anterior (PA) akciğer grafisi çekildi. Grafiler International Labour Organization (ILO) pnömokonyoz okuyucusu sertifikalı göğüs hastalıkları uzmanı hekimi tarafından, 2011 ILO standartlarına göre değerlendirildi (7). ILO sınıflamasına göre PA akciğer grafisinde 1/0 ve üzeri kategoride opasiteleri olan hastalar silikozis olarak kabul edildi. Silika maruziyeti olup klinik olarak şikayeti olmayan ve akciğer grafisinde patoloji saptanmayan hastalar kontrol grubu kabul edildi. Bilinen tiroid hastalığı (hipo/hipertiroidi) ya da tiroid bezi operasyonu öyküsü olanlar, akciğer enfeksiyonu, akciğer ca ve obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

American Toracic Society (ATS) standartlarına göre ölçülmüş olan SFT değerleri; zorunlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuvar 1. saniye volümü (FEV1) ve FEV1/FVC oranı vaka dosyalarından taranıp kaydedildi (8). Vakalardan alınana venöz kan örnekleriyle çalışılmış olan tam kan sayımı, biyokimyasal analizler, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, CRP ve sedimentasyon değerleri vaka dosyalarından taranıp kaydedildi. Tüm veriler "Sta-

tistical Package for Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)" versiyosu kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## Sonuçlar

Silikozisli grup yaş ortalaması  $38.6 \pm 6.7$ , kontrol grup yaş ortalaması  $35.2 \pm 5.6$  olarak tespit edildi. Silikozisli grubun çalışma süresi 12 (1-25) yıl, kontrol grubunun çalışma süresi 9 (2-32) yıl olarak tespit edildi. Sigara kullanma süresi silikozisli grupta 10 (0-30) yıl, kontrol grubunda ise 7 (0-30) yıl olarak tespit edildi. Her iki grupta yaş, çalışma süresi ve sigara kullanma süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi, p değeri sırasıyla ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.018$ ) (Tablo 1). Silikozisli grupta FEV1pred, FVCpred, ve FEV1/FVC oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat bu değerler istatistiki anlamlı farklı değildi (Tablo 2). Silikozisli grupta sT3= $2.99 \pm 0.33$ pg/ml, sT4= $0.88$  ng/ml (0.67-0.94), TSH= $1.28$  mIU/ml (0.15-6.24), sT3/sT4= $3.51 \pm 0.51$  değerleri kontrol grubundan daha düşük olarak tespit edildi (Şekil 1). Silikozisli grup ile kontrol grubu sT3 ve sT4 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi p değeri sırasıyla ( $p<0.001$ ,  $p=0.045$ ) (Tablo 3).

Tablo 1. Kontrol grubu vakalar ve silikozisli hasta grubuna ait demografik veriler

	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
*Yaş, yıl	35.2 ( $\pm 5.6$ )	38.6 ( $\pm 6.7$ )	<0.001
Vücut Kitle İndeksi, kg/m <sup>2</sup>	26.04 (19.05-40.26)	25.99 (18.9-42.24)	0.704
Çalışma Süresi, yıl	9 (2-32)	12 (1-25)	<0.001
Sigara, paket/yıl	7 (0-30)	10 (0-30)	0.018

\*; işaretli değer ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmada silikozisli hastalarda sT3, sT4 (p değeri sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.045$ ), TSH ve sT3/sT4 düzeyleri kontrol grubundan düşük tespit edildi. Silikozisli grupta SFT değerleri kontrol grubu SFT değerlerinden düşüktü fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Silikozis, silika partiküllerinin (< 5mikron) uzun süreli solunumu sonucu akciğerde gelişen fibrotik, geri dönüşümsüz, potansiyel olarak mortal seyreden akciğer hastalığıdır. Silika partikülleri alveollerdeki makrofajları aktive ederek makrofajlardan sitotoksik enzimler, oksidanlar, inflamatuvar faktörler ve kollojen sentezini başlatan faktörler salınmasına sebep olur. Bu süreçlerin sonunda akciğerde parankimal fibrosiz gelişir (9).

Silikozis ve idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) parankimal fibrozis ile seyreden akciğer hastalıklarıdır. Akciğerde meydana gelen fibrozis ile düşük TH düzeyi arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Justin MO ve arkadaşları çalışmalarında IPF tanılı hastalarda düşük TH düzeyinin azalmış yaşam süresi ile ilişkili olduğunu, mortalite riskini 2.2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada düşük TH seviyesi ile fibrozis arasındaki ilişkinin tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ekspresyonuna bağlı olabileceği de bildirilmiştir (10). TTF-1 akciğer gelişimine etkili olan surfaktant protein (SP)-A'yı kodlayan genin promotör bölgesine bağlanmaktadır (11). Akciğer fibrozisinde alveol ve serumda SP-A düzeyinin arttığı bildirilmektedir (12-15).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek düzeyde TTF-1 ekspresyonunun pulmoner inflamasyona ve fibroze yol açtığı bildirilmektedir (16-19). Kronik otoimmün tiroidit hastalarında da yüksek TTF-1 ekspresyonu tespit edilmiştir (20). Çalışmamızda da silikozisli hastalarda TH seviyesi düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç akciğer fibrozisi ile seyreden silikozis ve IPF'de benzer mekanizmaların (TTF-1 ekspresyonu artışı, SP-A artışı v.b.) TH düşüklüğünden sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir. Bu mekanizmaların varlığını ispat için ileri çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Kontrol grubu vakalar ve silikozis hasta grubuna ait laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

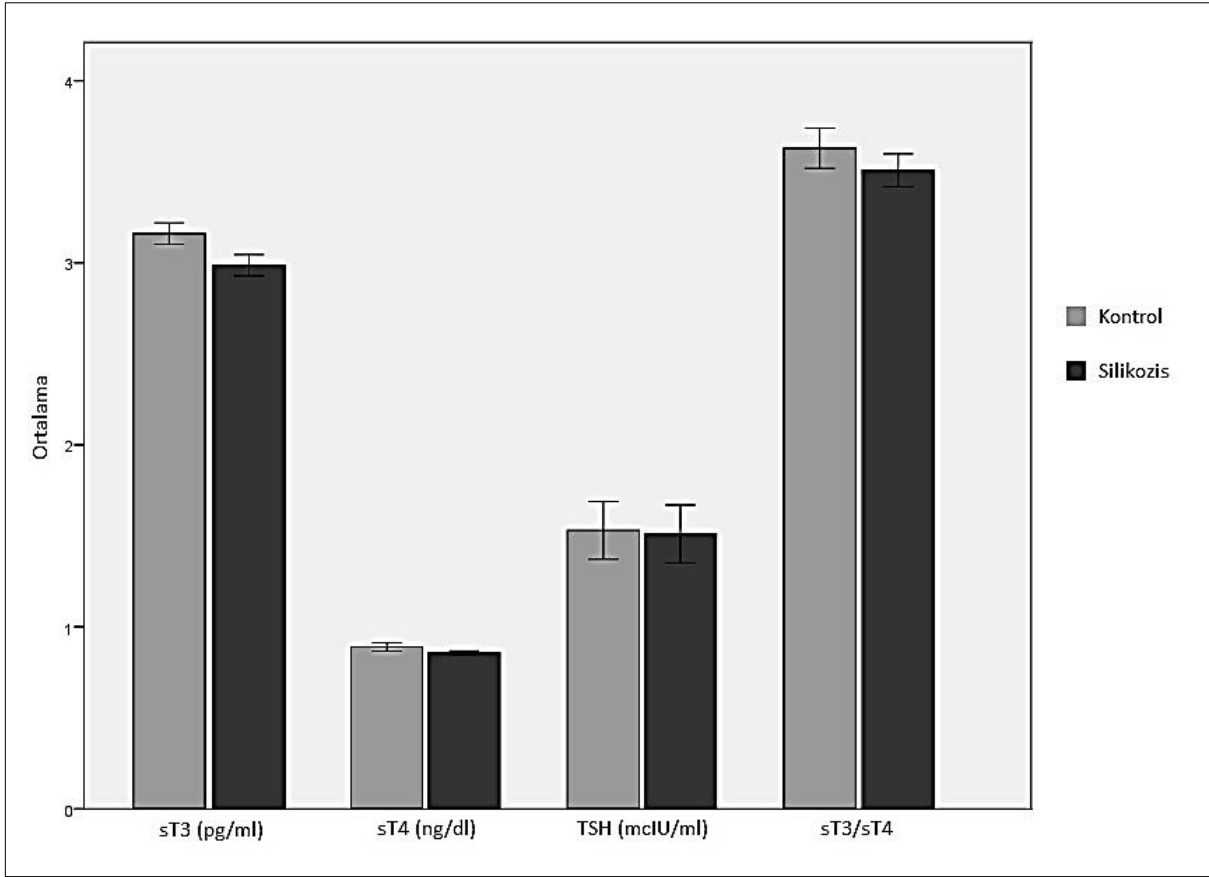
	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
WBC, $10^3/mL$	6.99 (3.21-13.5)	7.27(3.06-13.20)	0.704
Hb, g/dL	15.5 (11.1-18.5)	15.5 (11.7-18.2)	0.821
MCV, fL	87.3 (64.4-101.0)	89.8 (73-97.7)	<0.001
*PLT, $10^3/mL$	232.6 ( $\pm$ 49.6)	224.9 ( $\pm$ 48.6)	0.208
MPV, fL	8.3 (6-11)	7.9 (6.4-11.7)	0.006
CRP, mg/dl	0.05 (0-11.6)	0.34 (0-14)	<0.001
Sedimentasyon, mm/sa	3 (1-51)	2 (1-29)	0.527
Glukoz, mg/dl	91.5 (65-116)	94 (68-145)	0.134
ALT, U/l	22 (7-112)	24 (9-79)	0.742
AST, U/l	20 (11-71)	19 (12-45)	0.381
ALP, U/l	171 (48-408)	85.5 (28-340)	<0.001
GGT, U/l	29 (11-165)	27 (9-187)	0.274
Üre, mg/dl	14 (7.7-23)	14 (6-25)	0.981
Kreatinin, mg/dl	0.8 (0.5-1)	0.78 (0.59-1.08)	0.735
*FEV <sub>1pred</sub> , ml	99.48 ( $\pm$ 12.77)	97.45 ( $\pm$ 16.05)	0.260
*FVC <sub>pred</sub> , ml	100.98 ( $\pm$ 12.16)	98.68 ( $\pm$ 14.89)	0.173
*FEV <sub>1</sub> /FVC, %	82.2 ( $\pm$ 5.2)	81.72 ( $\pm$ 6.51)	0.522

FEV<sub>1</sub> ; Zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye, FVC; Zorlu vital kapasite \*; işaretli değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir.

Tablo 3. Tiroid Hormon düzeylerine göre kontrol grubu ve silikozis hasta grubunun karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
*sT <sub>3</sub> , pg/ml	3.16 ( $\pm$ 0.34)	2.99 ( $\pm$ 0.33)	<0.001
sT <sub>4</sub> , ng/ml	0.90 (0.63-1.18)	0.88 (0.67-0.94)	0.045
TSH, mIU/ml	1.38 (0.18-6.71)	1.28 (0.15-6.24)	0.839
*sT <sub>3</sub> /sT <sub>4</sub>	3.63 ( $\pm$ 0.65)	3.51( $\pm$ 0.51)	0.093

\*; işaretli değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir. sT<sub>3</sub>; serbestT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>; serbest T<sub>4</sub>, TSH; Tiroid stimulan hormon.



**Şekil 1.** Kontrol grubu ile silikozis grubunun Tiroid Hormon değerlerinin karşılaştırılması (Hata çubukları ortalamaların %95 güven aralıklarını göstermektedir.)

Bazı akciğer hastalıklarının düşük TH düzeyi ile seyrettiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Seyhan EC ve arkadaşları çalışmalarında akciğer kanseri tanılı 80 olgunun %35'inde sT3 ya da sT4 düşüklüğü tespit etmişler ve bu olguların %88'inin ileri evre kanser olduğunu bildirmişlerdir (21). Mancini A ve arkadaşları 32 KOAH hastası ve 45 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük sT3 ve sT4 düzeyleri tespit etmişlerdir (22). KOAH grubundaki düşük sT3 ve sT4 düzeylerini artmış oksidan ve azalmış antioksidan düzeyine bağlamışlardır. Chow CC ve arkadaşları akciğer tüberkülozu tanılı 40 hastada yapmış oldukları prospektif çalışmada tüberküloz tedavisi öncesi hastaların %63'ünde sT3 düzeyinin düşük olduğunu tespit etmişler ve tanı esnasında düşük sT3 düzeyinin hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (23). Kanmaz D ve arkadaşları KOAH tanılı 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların %46'sında düşük sT3 düzeyi tespit etmişlerdir (24). Karadağ F ve arkadaşları, KOAH tanılı 103 hasta ve 83 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, KOAH tanılı hasta grubunda sT3 (p=0.00), sT4 (p=0.136) ve total T3/T4 (p=0.010) düzeylerinin kontrol grubundan düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (25). KOAH'lı olgularda düşük tiroid hormon düzeylerini, hastalığın şiddeti sonucu hipoksi ve hiper-

kapni etkisiyle meydana gelen hipofiz bezi disfonksiyonu ve TH metabolizma bozukluğuyla ilişkili olduğu bildiriren farklı çalışmalar bulunmaktadır (26,27). KOAH'lılarda proinflatuvar sitokinlerin özellikle IL-6, IL-1b, TNF-a, IFN-g periferik TH mekanizmasını inhibe edici etkisinin olduğu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(28-30).

Yapılan bir çalışmada seramik sektöründe çalışanlarda SFT anormalliği sıklığının %79 olduğunu gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada sigaraya göre düzeltilmenin ardından kontrol grubuna göre silika tozuna maruz kalan grupta FEV1/FVC'deki düşmenin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla silikozis grubunda FEV1pred, FVCpred, ve FEV1/FVC oranlarının düşük olduğu görüldü fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmanın retrospektif olması, vaka sayısının geniş olmaması ve silikozisli vakaların sadece seramik endüstrisinden seçilmiş olması bu çalışma için başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışma silikozisli vakalarda silikozis olmayan kontrol grubuna göre TH düzeyi düşüklüğünü gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Fibrozis ile TH düşüklüğü beraber seyredebileceğinden, silika maruziyeti olan ve tanıda silikozis düşünülen vakaların rutin muayene ve takiplerinde, silikozise eşlik eden olası

tanılar içinde TH düşüklüğünü de akılda tutulması gereklidir. Silikozisli hastalarda hipo ya da hipertiroidi prevelansını gösterebilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

- Cullinan P, Munoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):445-455.
- Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon*. 2007;53(8):394-416.
- SGK. SGK İstatistik Yıllıkları. 2016; [http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk\\_istatistik\\_yilliklari](http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari). Accessed July 13, 2018.
- Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, Lufkin EG, Weil JV: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975,
- Saaresranta T, Polo O: Hormones and breathing. *Chest* 2002, 122:2165-2182.
- Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinou N, Bouros D: Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992, 102:189-194.
- ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses ILO Occupational Safety and Health Series No. 22. Revised edition Geneva2011:1-11.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-1136.
- Gasse P1, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, et al. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 3786-99.
- Oldham JM, Kumar D, Lee C, Patel SB, Takahashi-Manns S, Carley D, et al. Thyroid Disease Is Prevalent and Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015 Sep; 148(3): 692-700. Published online 2015 Mar 26. doi: 10.1378/chest.14-2714.
- Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. *Biochim Biophys Acta*. 1998 ; 1408 ( 2-3 ): 303 - 311.
- Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, et al . Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009 ; 135 ( 6 ): 1557 - 1563.
- McCormack FX , King TE Jr , Bucher BL , Nielsen L , Mason RJ . Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 pt 1):1425] *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 152 ( 2 ): 751 - 759.
- Phelps DS, Umstead TM, Mejia M, Carrillo G, Pardo A, Selman M . Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis . *Chest*. 2004 ; 125 ( 2 ): 617 - 625.
- Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, et al . Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis . *Am Rev Respir Dis*. 1993 ; 147 ( 3 ): 723 - 729.
- Kelly SE, Bachurski CJ, Burhans MS, Glasser SW. Transcription of the lung-specific surfactant protein C gene is mediated by thyroid transcription factor 1 . *J Biol Chem*. 1996 ; 271 ( 12 ): 6881-6888.
- Fujita J, Ohtsuki Y, Bando S, Ueda Y, Kubo A, Tojo Y, et al . Expression of thyroid transcription factor-1 in 16 human lung cancer cell lines. *Lung Cancer*. 2003 ; 39 (1): 31-36.
- Yan C, Sever Z, Whitsett JA . Upstream enhancer activity in the human surfactant protein B gene is mediated by thyroid transcription factor 1 . *J Biol Chem*. 1995 ; 270 ( 42 ): 24852 - 24857.
- Wert SE , Dey CR , Blair PA , Kimura S , Whitsett JA . Increased expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in respiratory epithelial cells inhibits alveolarization and causes pulmonary inflammation . *Dev Biol*. 2002 ; 242 (2): 75-87.
- Huang H, Li X, Lin L, Shi Y, Lin X, Li L, et al . Upregulation of thyroid transcription factor-1 and human leukocyte antigen class I in Hashimoto's disease providing a clinical evidence for possible triggering autoimmune reaction. *Eur J Endocrinol*. 2011 ; 164 (5): 795 - 800.
- Seyhan EC, Cetinkaya E, Altin S, Gençoğlu A, Simşek N. The incidence of sick euthyroid syndrome in non-small cell lung cancer patient. *Tuberk Toraks*. 2008;56(2):163-70.
- Mancini A, Corbo GM, Gaballo A, Raimondo S, Di Segni C, Gigliotti P, et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2012;120 623-628.
- Chow CC, Mak TW, Chan CH, Cockram CS. Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 385-91.
- Kanmaz D, Yentürk E, Yılmaz B, Alkan N, Tuncay E. The Incidence of Sick Euthyroid Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal; Ankara Vol. 12, Iss. 1, (Mar 2011): 1-4.*
- Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yılmaz M, Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007 Jul;101(7):1439-46. Epub 2007 Mar 7.
- Gow SM, Seth J, Beckett GJ, Douglas G: Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1987, 42:520-525.
- Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G, Mantzos E, Roussos C, Kouras DA: Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001, 50:1397-1401.
- Boelen A, Kwakkel I, Schiphorst MP, Mentron B, Baur A, Kochric J, et al. IL-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol* 2004;151:497-502.
- Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull* 2000;47(2):94-114.
- Stouthard JML, van der Poll T, Endert E, Bakker PJM, Veenhof CHN, Sauerwein HP, et al. Effects of acute and chronic IL-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1342-6.
- CJ C. The study of health effect among ceramics manufacturing workers. 2002. *IOSH90-M345*.
- Chen YH, Wu TN, Liou SH. Obstructive pulmonary function defects among Taiwanese firebrick workers in a 2-year follow-up study. *J Occup Environ Med*. 2001;43(11):969-975.