

Investigation of the role of smoking, water, and environmental factors in the etiology of the disease in pediatric patients with Hashimoto thyroiditis

Yakup Söğütlü,¹ Hasan Önal,² Aysel Kiyak³

¹Department of Pediatric Emergency, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

²Department of Pediatric Metabolism Disease, Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, İstanbul, Türkiye

³Department of Pediatric Nephrology, University of Health Science, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Hashimoto's thyroiditis, also called chronic lymphocytic thyroiditis or chronic autoimmune thyroiditis, is the most common childhood thyroiditis. The etiology of Hashimoto's thyroiditis is multifactorial, and environmental factors and vitamin D levels may play an important role in the etiology. In our study, it was aimed to reveal the effects of environmental factors and vitamin D level that may play a role in the etiology of Hashimoto's thyroiditis and the effects of these factors on the hormonal profile (ST3, ST4, and TSH), anti-TPO, anti-TD, vitamin D, and thyroid USG findings of children.

Material and Methods: The first admission ST3, ST4, TSH, anti-TPO, anti-TG, vitamin D, and thyroid USG findings were recorded from the files of 50 patients who applied to the outpatient clinic for follow-up with the diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis in İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic. The neighborhoods where the children live, whether they smoke, their exposure to cigarette smoke, what kind of drinking water they use, what kind of salt they use were questioned and these environmental factors were compared in the patient and control groups.

Results: The vitamin D level of the patient group was found to be significantly lower than that of the control group ($p=0.030$). The rate of living in the industrial zone, the use of water in carboys, and the exposure to cigarette smoke of the children in the study group were significantly higher ($p=0.002$, $p=0.021$, and $p=0.009$, respectively).

Conclusion: As a result, our study found that children with Hashimoto's thyroiditis were statistically significantly more likely to live in industrial areas, were more exposed to cigarette smoke, drank more plastic carboy water, and had lower vitamin D levels. We hope that our study will inspire such studies on etiology.

Keywords: Cigarettes; Hashimoto thyroiditis; industrialization; plastic water bottles; vitamin D.

Cite this article as: Söğütlü Y, Önal H, Kiyak A. Investigation of the role of smoking, water, and environmental factors in the etiology of the disease in pediatric patients with Hashimoto thyroiditis. *Jour Umraniye Pediatr* 2022;2(3):114–120.

ORCID ID

Y.S.: 0000-0002-0411-6778; H.Ö.: 0000-0001-9676-7086; A.K.: 0000-0003-1073-000X

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru): 17.12.2022 **Revised (Revizyon):** 06.01.2023 **Accepted (Kabul):** 10.01.2023

Correspondence (İletişim): Dr. Yakup Söğütlü. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 216 632 18 18 **e-mail (e-posta):** beyoglu@hotmail.com

© Copyright 2022 by İstanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatrici.com

Hashimoto tiroiditi olan pediatrik hastalarda sigara, su ve çevresel faktörlerin hastalığın etyolojisindeki yerinin araştırılması

ÖZET

Amaç: Kronik lenfositik tiroidit veya kronik otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağı tiroiditleri arasında en sık rastlanılanıdır. Hashimoto tiroiditi etyolojisi multifaktöriyel olup çevresel faktörler ve D vitamini düzeyleri etyolojide önemli rol oynayabilir. Çalışmamızda, Hashimoto tiroiditinin etyolojisinde rol oynayabilecek çevresel faktörlerin ve D vitamini düzeyinin hastalığa etkisi ile bu faktörlerin çocukların hormon profili (serbest T3, serbest T4, TSH), anti-TPO, anti-TD, D vitamini ve tiroid ultrasonografi bulgularındaki etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde Hashimoto tiroiditi tanısı ile takip edilirken kontrol amacıyla polikliniğe başvuran 50 hastanın dosyalarından ilk başvuru ST3, ST4, TSH, anti-TPO, anti-TG, D vitamini ve tiroid ultrasonografi bulguları kaydedilerek çocukların yaşadığı semtler, sigara kullanıp kullanmadıkları, sigara dumanına maruziyetleri, ne tür içme suyu kullandıkları, ne tür tuz kullandıkları sorgulanarak, bu çevresel etmenler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrol grubundakinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,030$). Çalışma grubundaki çocukların sanayi bölgesinde yaşama oranları, damacana su kullanım oranları, sigara dumanına maruz kalma oranları anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,021$, $p=0,009$).

Tartışma: Sonuç olarak, çalışmamız Hashimoto tiroiditi olan çocukların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok sanayi bölgesinde yaşadıkları, sigara dumanına daha fazla maruz kaldıkları, daha çok plastik damacana suyu içtikleri ve daha düşük D vitamini düzeylerine sahip oldukları saptandı. Çalışmamızın etyolojiye yönelik bu tip çalışmalara ilham olmasını ümit ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sigara; Hashimoto tiroiditi; sanayileşme; plastik damacana su; D vitamini.

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup, kadınlarda erkeklere göre 15–20 kat daha sık görülmeyle birlikte çocukluk çağı tiroiditleri arasında en sık rastlanılanıdır (1, 2).

Hashimoto tiroiditi etyolojisinde tiroid dokusuna karşı oluşan anormal hücre ve humoral immün yanıt sorumlu tutulmaktadır. Tiroid bezinde yaygın lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu ve dolaşımda tiroid antijenlerine karşı gelişmiş otoantiklorlar mevcuttur. Eğilimli bireylerde tiroide spesifik otoreaktif T hücrelerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezi oluşturur (1).

Otoimmün tiroiditli olgularda en sık başvuru şikayeti tiroid bezinde büyümedir, daha az sıklıkta hipotiroidi semptomları ile başvurabilirler. Özellikle büyük çocuklar ve adolesanlarda en yaygın başvuru şikayeti tiroid bezinde asemptomatik büyümedir (3).

Tiroid işlevlerinde sıklıkla ötiroidizm, kompanse hipotiroidizm veya aşikar hipotiroidizm gözlenirken, nadiren de hipertiroidizm gözlenir (4). Serumda gerek anti-TG, gerekse anti-TPO antikor titreleri yükselmiştir. Anti-TPO olguların %90'ında pozitif iken, anti-TG ise ancak %50'sinde pozitifdir (4).

Hashimoto tiroiditi etyolojisi multifaktöriyeldir. Çevresel faktörler arasında özellikle iyot ile yapılmış birçok çalışma olup, iyotun Hashimoto tiroiditinde önemli bir predispozan faktör olduğu gösterildi (2). Yapılan çalışmalarda düşük D vitamini düzeyleri Hashimoto tiroiditi için risk faktörü olarak kabul edildi, D vitamini eksikliği olan bireylerde yeterli D vitamini düzeylerine sahip kişilere göre Hashimoto tiroiditi görülme sıklığı daha yüksek bulundu (5–8).

Bu çalışmada, Hashimoto tiroiditi etyolojisinde rol oynayabilecek çevresel faktörlerin (kullanılan su çeşidi, pasif içicilik, kullanılan tuz çeşidi) ve D vitamini düzeyinin hastalığa etkisinin ortaya çıkarılması amaçlandı. Ayrıca bu faktörlerin çocukların hormon profili (serbest T3, serbest T4, TSH), anti-TPO, anti-TD, D vitamini ve tiroid ultrasonografi (USG) bulgularındaki etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

Literatürde özellikle bu çevresel etmenlerle yapılmış çalışma sınırlı olup bu sebeple ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalara öncülük edebileceği kanaatindeyiz.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için hastanemiz yerel etik kurulundan onay alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun biçimde yürütüldü. Çalışma, 01 Mayıs 2013–01 Eylül 2013 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde, Hashimoto tiroiditi tanısı ile izlenirken kontrole gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya, Hashimoto tiroiditi tanısı almış 43 kız hasta ve 7 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu, herhangi bir şikayetle pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvurmuş, otoimmün tiroidit tanısı almamış 50 kişi olmak üzere 100 kişi alındı. Hastaların ilk başvuru serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TPO, anti-TG düzeyleri, tiroid USG'de tiroid bezi volümü, nodül varlığı ve sıklığı, tiroid bezi ekojenitesi dosyalarından bulunarak kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini verileri mevsimsel farklılık oluşmaması açısından benzer dönemlerde başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi.

Olguların serum serbest T3 (2,0-4,4 pg/mL), serbest T4 (0,93-1,7 ng/dL), TSH (0,27-4,2 μ IU/mL) düzeyleri kemilüminesans immünoassay (Architect i2000, Abbot, USA) yöntemi ile ölçüldü. Anti-TPO (0-20 U/mL) ve anti-TG (0-30 IU/mL) kemilüminesans immüno-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun TFT, tiroid oto-antikor, D vitamini düzeyleri karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Serbest T3 (pmol/L)	3,276 (±0,575)	4,085 (±0,425)	0,000
Serbest T4 (pmol/L)	0,941 (±1,023)	0,851 (±0,155)	0,541
TSH (mIU/L)	58,839 (±145,278)	2,265 (±0,772)	0,007
Anti-TPO (IU/mL)	479,415 (±390,315)	1,183 (±2,129)	0,000
Anti-TG (IU/mL)	550,166 (±815,939)	1,206(±1,423)	0,000
D vitamini (pg/mL)	13,539 (±9,065)	17,169 (±7,284)	0,030

TFT: Tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG); TPO: Tiroid peroksidaz; TG: Tiroglobulin; TSH: Tiroid stimulan hormon; p<0,005.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez boyutları, USG bezi nodularitesi, USG bezi ekojeniteleri karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=50)		Kontrol grubu (n=50)		p
	n	%	n	%	
Tiroid bezi boyutu					
Normal	10	20	50	100	0,000
Hipertrofik	40	80	0	0	0,000
Tiroid USG nodül durumu					
Yok	25	50	50	100	0,000
Nodüler	6	12	0	0	0,000
Multinodüler	19	38	0	0	0,000
Tiroid USG ekojenite durumu					
Normal	9	18	50	100	0,000
Artmış	6	12	0	0	0,000
Azalmış	35	70	0	0	0,000

USG: Ultrasonografi; p<0,005.

assay ile (Immulate 2000®) değerlendirildi. Tiroid bezi volümü De-lange ve ark.'nın (9) tanımladığı formüle göre hesaplandı. Referans aralıkları Dünya Sağlık Örgütü 1997 verilerine göre kıyaslandı (10). Hastaların yaşadığı semt (sanayi bölgesi olup olmaması açısından), içme suyu olarak ne kullandıkları, içme suyu olarak damacana su kullanıyorlarsa hangi markayı kullandıkları (suyun plastik ile teması açısından), sigara içip içmedikleri, içiyorlarsa hangi marka sigarayı içtikleri, hastaların pasif içici olup olmadıkları, pasif içici ise hangi marka sigara dumanına maruz kaldıkları ve evde kullanılan tuzun iyotlu tuz mu, kaya tuzu mu olduğu sorgulanarak kayıt altına alındı.

Verilerin Analizi

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21 paket programı kullanıldı. Anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi. Normal dağılıma uygunluğu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı ve sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik veriler yüzde olarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta grubu yaş ortalaması 11,51±3,10 yıl (n=50) ve kontrol grubu yaş ortalaması 12,46±2,82 yıl (n=50) bulundu. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,109). Hasta grubunun 43'ü kız (%86) ve 7'si erkek (%14), kontrol grubunun 35'i kız (%70) ve 15'i erkek (%30) olup iki grup arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,053).

Hasta ve kontrol grubu bazal tiroid fonksiyonları karşılaştırıldığında her iki grubun serbest T3, TSH, anti-TPO, anti-TG ve D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,000, p=0,007, p=0,000, p=0,000, p=0,030) (Tablo 1). Her iki grubun serum serbest T4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,541) (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubunun tiroid USG bez boyutları, USG bez nodularitesi, USG tiroid bezi ekojeniteleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000) (Tablo 2).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun sanayi bölgesinde yaşama, kullandıkları su çeşidi, pasif içicilik ve kullandıkları tuz çeşidinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=50)		Kontrol grubu (n=50)		p
	n	%	n	%	
Sanayi bölgesi					
Evet	36	72	20	40	0,001
Hayır	14	28	30	60	0,001
Su					
Çeşme suyu	3	6	3	6	0,021
Aritma su	11	22	24	48	0,021
Damacana su	36	72	23	46	0,021
Pasif içicilik					
Var	31	62	18	36	0,009
Yok	19	38	32	64	0,009
Tuz çeşidi					
İyotlu tuz	49	98	1	2	0,169
Kaya tuzu	48	92	2	8	0,169

p<0,005.

Hasta ve kontrol grubu yaşadığı semte, kullandığı içme suyu, pasif içicilik durumuna göre sınıflandırıldı. Hasta grubunda sanayi bölgesinde yaşama, damacana su tüketimi, pasif içicilik kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,021, p=0,009) (Tablo 3). Sanayi bölgesinde oturanlarda tiroid hastalığı görülme riski sanayi dışı bölgede oturanlardan 3,86 kat, damacana su tükenlerde tiroid hastalığı görülme riski diğer su grupları tüketenlerden 3,02 kat, sigara dumanına maruz kalanlarda hastalık görülme riski pasif içiciliği olmayanlardan 2,9 kat fazla bulundu. Hasta grubunun 49'u (%98) iyotlu tuz, 1'i (%2) kaya tuzu kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise 48'i (%92) iyotlu tuz, 2'si (%8) kaya tuzu kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun iyotlu tuz ya da kaya tuzu kullanımlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,169) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Yaptığımız klinik çalışmada endokrinoloji polikliniğinde Hashimoto tiroiditi tanısı ile takip edilirken kontrole gelen 50 hasta çocuğun ve herhangi bir şikayetle endokrinoloji polikliniğine başvurup otoimmün tiroidit saptanmayan 50 çocuğun, yaşadıkları semt (sanayi bölgesi olup olmaması açısından), hormon profilleri, D vitamini düzeyleri, tiroid USG bulguları, ne tür içme suyu kullandıkları (suyun plastik ile teması açısından), sigara dumanına maruz kalıp kalmadıkları ve ne tür tuz kullandıkları karşılaştırıldı. Aynı zamanda bu çevresel faktörlerin hasta ve kontrol grubu hormon profilleri, D vitamini düzeyleri ve tiroid USG bulgularına olan etkileri araştırıldı.

Hashimoto tiroiditi çocuklarda özellikle altı yaşından sonra gözlenmekle birlikte, çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür (1). Ülkemizde tüm toplumu kapsayan prevalans çalışması bulunmamaktadır. Ülkemizden Demirbilek ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada ise hastalığın ortalama tanı yaşını 11,4±2,9 yıl olarak bulunmuştur (4) Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak Hashimoto tiroiditi tanılı çocukların tanı yaşı ortalaması 11,51±3,10 yıl olarak bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi tanılı çocuklarda kız/erkek oranı genellikle 4–7/1'dir (11). Ancak literatürde kız/erkek oranı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (10–12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kız/erkek oranı 6,4 bulunmuştur (4). Çalışmamızda hasta grubunun 43'ü (%86) kız, 7'si (%14) erkekti. Kız/erkek oranı 6,142 idi ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup tiroid bezine ve elemanlarına karşı oluşan otoantikorların varlığı söz konusudur. Tiroid otoantikor düzeylerinin yüksekliği Hashimoto tiroiditi tanısı açısından önemlidir ve literatürde %90'lara varan oranlarla anti-TPO pozitifliği olabileceği bildirilmiştir (13–15). Demirbilek ve ark. (4) anti-TPO antikor sıklığını %100, anti-TG antikor sıklığını %87,1 olarak saptamışlardır. Lastrzebska-Bohaterewicz ve ark. (16) anti-TG ve anti-TPO antikorlarını %85,5 ve %78,9 oranında, Tozzoli ve ark. (17) %82,5 ve %91,9 oranında pozitif bulmuşlardır. Çalışmamızda hastaların 50'sinde (%100) anti-TPO antikoru, 45'inde (%90) anti-TG antikoru pozitif bulundu, sonuç literatür ile uyumluydu.

Svensson ve ark. (18) kronik otoimmün tiroiditli hastaların %68'inde USG'de guatr saptamışlardır. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların tiroid bezi USG'lerinde, %18–77'sinde difüz

hipoekojen, genişlemiş tiroid bezi varlığından bahsedilmektedir (19). Roth ve ark. (13) ise yaptıkları çalışmada, otoimmün tiroiditli hastaların %59'unda USG'de guatr varlığından bahsetmişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunun tiroid USG'de 10'unun (%20) tiroid bez boyutları normaldi, 40'ının (%80) tiroid bez boyutları hipertrofikti, kontrol grubunun tiroid USG tiroid bezi boyutlarında artış saptanmadı.

Tiroid bezinde nodül varlığını saptamada ve bu nodüllerin takibinde de USG önemlidir. Kung ve ark. (20) otoimmün tiroiditli hastaların %10'unda multipl nodül, %15'inde tek tiroid nodülü saptamışlardır. Corrias ve ark. (21) yapmış oldukları geniş çaplı bir araştırmada, çocuk ve adölesan kronik otoimmün tiroiditli hastalarda tiroid nodül prevalansını %31,5 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda hasta grubunun tiroid bezi USG'sinde; 25'inde (%50) nodül saptanmadı, 6'sında (%12) nodüler görünüm, 19'unda (%38) multinodüler görünüm saptandı, kontrol grubu tiroid bez USG'sinde nodül saptanmadı.

USG ile tiroid bezi hacminin ve parankiminin değerlendirilmesi, Hashimoto tiroiditi tanısını koymada yardımcı olmaktadır. Hashimoto tiroiditinde USG'de hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünümün karakteristik olduğu bilinmektedir. Ancak otoimmün tiroiditlerin tanısında ekojenitenin duyarlılığının, çocuklarda erişkinlere oranla daha az olduğu bildirilmiştir (17). Hashimoto tiroiditinde tiroid parankiminde hipoekojenite sık görülen bir fenomendir (22–24). Ekojenitede azalma kolloid komponentinde azalmaya, artmış intratiroidal kan akımına ve/veya lenfositik infiltrasyona bağlı olabilmektedir (25, 26). Doeker ve ark., (27) çocuk ve adölesan hastaların %94,1'inde tiroid bezi parankimini hipoekojen ve heterojen olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, ilk başvuruda tiroid USG ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen hastaların 35'inde (%70) tiroid bezi parankiminin tiroidit ile uyumlu olduğu kabul edilen hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapıda olduğu görüldü. Altı (%12) hastanın tiroid bezi hiperekojen, 9 (%18) hastanın tiroid bezi ekojenitesi normaldi. Kontrol grubu tiroid bezi USG'sinde; tiroid bezi ekojenitesinde anlamlı bir değişiklik yoktu.

T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde birçok genetik ve çevresel faktör etyolojide önemli rol oynar (28). Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditi oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (28). Daha önce yapılan çalışmalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin tespitiyle immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu ve D vitamini reseptörlerindeki polimorfizmin Hashimoto tiroiditi sıklığını artırdığı da bulunmuştur (29, 30). Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreler kendi antijenlerine, proteinlerine karşı yönelirler. Th1 ve Th2 hücrelerini 1,25(OH) D vitamini etkiler ve interferon-gama, interlökin-5 üretimi azalırken, interlökin-2 üretimi artar. D vitamini eksikliğinde immün regülasyon görevi azalacağından, otoimmün mekanizmayla oluşan Hashimoto

tiroiditi sıklığının artacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bakılan hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrol grubundakinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grubunun ilk başvuru D vitamini düzeyi 13,539±9,065 pg/mL iken, kontrol grubu ilk başvuru D vitamini düzeyi 17,169±7,284 pg/mL idi (p=0,030).

Hashimoto tiroiditi oluşumunu tetikleyen çevresel faktörler; iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi, tütün dumanı gibi kirleticiler, selenyum eksikliği ve muhtemelen gebeliktir (31–37). Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur (38). Çalışmamızda çevre kirliliğine maruziyetle Hashimoto tiroiditi arasındaki etkileşimi incelemek amacı ile çocukların yaşadıkları semtler sorgulandı. Bu semtler sanayi bölgesi olması ve olmaması olmak üzere ayrıldı. Hasta grubunun 36'sı (%72) sanayi bölgesinde yaşamaktaydı, kontrol grubunun ise 20'si (%40) sanayi bölgesinde yaşamaktaydı. Her iki grup karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Literatürde bildiğimiz kadarıyla çevre kirliliğine maruziyet ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş bölgelerde yapılacak çalışmalar daha anlamlı bilgiler verecektir.

Çalışmamızda bir çeşit çevre kirliliği sayılabilecek damacana su kullanımı (suyun plastik ile teması açısından) ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile çocukların hangi tür içme suyu kullandıkları sorgulandı. Hasta grubunun; 3'ü (%6) çeşme suyu, 11'i (%22) arıtma su, 36'sı (%72) damacana suyu kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise 3'ü (%6) çeşme suyu, 24'ü (%48) arıtma su, 23'ü (%46) damacana suyu kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi ile sigara dumanına maruziyet arasındaki ilişkinin saptanması amacı ile hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Sigara dumanına maruziyette; hasta grubunun 31'i (%62), kontrol grubunun 18'i (%36) pasif içiciydi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,016). Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, çocuklarda sigara içimi olmasa dahi sigara dumanına maruziyette Hashimoto tiroiditi oluşumunu artırabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarla ve hayvan çalışmalarıyla diyetle alınan iyotun etyolojideki rolü iyi tanımlanmıştır ve tiroidit oluşumunu tetikleyen en önemli çevresel faktör olarak bildirilmiştir (39–43). Diyetdeki iyodun tiroid otoimmünitesine katkısının patogenezini bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili hipotezler ileri sürülmüştür: Birincisi iyot toksisitesi hipotezidir. Bu hipoteze göre; iyot eksikliği olan hücrelere alınan aşırı iyodun endojen peroksidazlarla okside edildikten sonra toksik olabildiğini ve serbest radikal oluşumu yoluyla hücrelerin apoptozuna neden olabildiğini ileri sürülmektedir (39–41). İkincisi, yüksek derecede iyodinize olmuş tiroglobulinin immünojenitesinde artma hipotezidir. Bu hipoteze göre; tiroglobulinin iyodinasyonunun in vivo veya in vitro kriptomatik patojenik bir peptidin selektif sunumunu kolaylaştırıldığına dair gözlemlere dayanmaktadır. Üçüncüsü, iyodinize bileşiklerin ve iyodun doğrudan immün sistem hü-

releri üzerine uyarıcı etkisi olduğu hipotezidir (44). Ülkemizde Baştemir ve ark. (44) tarafından yapılan çalışmada iyot profilaksisi ile otoimmün tiroidit prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Demirbilek'in yapmış olduğu tez çalışmasında 1985–2003 yılları arasında başvuran hastalar incelenmiş, 2000 yılından sonra yeni tanı alan hasta sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde 1998 yılından sonra tüm sofra tuzlarının iyotlanması ile diyetdeki iyot miktarının artması, bu sonucun nedenlerinden biri olarak ileri sürülmüştür (45). Çalışmamızda hasta grubundan 1 (%2) kişi, kontrol grubundan 4 (%8) kişi kaya tuzu, hasta grubundan 49 (%98) kişi, kontrol grubundan 46 (%92) kişi iyotlu tuz kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan tuz kullanımında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,362$). Bulgularımız literatürle ters gibi görünmekle beraber, çalışmadaki hasta ve kontrol grubunun hemen hemen aynı bölgelerde yaşamaları bize tuz kullanımının hastalık oluşumu üzerindeki etkisini göstermede kısıtlılık oluşturmaktadır. Karşılaştırmanın daha büyük ve iyot eksikliği olan ve olmayan bölgeleri karşılaştırılarak yapılması daha doğru bilgiler verecektir.

Çalışmamızın belli bir bölgede yapılması ve çalışma evreninin sınırlı sayıda olması çalışmamızın temel kısıtlılıklarıdır.

Literatürde Hashimoto tiroiditi etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış otoimmün bir hastalıktır. Çevresel faktörlerin etkisi ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte özellikle pasif içicilik, plastik maruziyeti ve sanayileşmenin etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Çocukluk çağında çevresel faktörlerin negatif etkilerinden korunma, hastalığın önlenmesi ve çocuklara vereceği zararın durdurulması açısından önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan bu çalışma için onay alınmıştır (tarih: 14.03.2013, sayı: 09).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Fikir – YS, HÖ; Tasarım – YS, HÖ; Denetleme – HÖ, AK; Kaynaklar – YS, HÖ; Malzemeler – YS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – YS; Analiz ve/veya Yorum – YS, AK; Literatür Taraması – AK, HÖ; Yazıyı Yazan – HÖ, YS, AK; Eleştirel İnceleme – SY.

Ethics Committee Approval: The Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Local Ethics Committee granted approval for this study (date: 14.03.2013, number: 09).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Authorship Contributions: Concept – YS, HÖ; Design – YS, HÖ; Supervision – HÖ, AK; Fundings – YS, HÖ; Materials – YS; Data collection and/or processing – YS; Analysis and/or interpretation – YS, AK; Literature review – AK, HÖ; Writing – HÖ, YS, AK; Critical review – SY.

KAYNAKLAR

1. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al, editors. Endotext. MDText.com, Inc. 2017.
2. Gönc EN, Kandemir N. Guatr. Çocuk endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp. 2014.
3. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile autoimmune thyroiditis. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:961–70.
4. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:1199–205.
5. Nalbant A, Gokosmanoglu F, Cinemre H, Varim C, Kaya T, Ergenc H. The relation between serum vitamin D levels and Hashimoto thyroiditis in women. Kuwait Med J 2017;49:223–6.
6. Rezaee H, Najafipour F, Ranjdoust F, Sadra V, Hamishekar H, Najafipour M, et al. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Int J Adv Biotechnol Res 2017;8:890–5.
7. Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. Int J Health Sci (Qassim) 2013;7:267–75.
8. Štefanić M, Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. Eur J Nutr 2020;59:859–72.
9. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: Standardization of values for assessment of iodine deficiency. Eur J Endocrinol 1997;136:180–7.
10. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Bull World Health Organ 1997;75:95–7.
11. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland/thyroiditis. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.1870–90.
12. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med 1991;91:363–70.
13. Roth C, Scortea M, Stubbe P, Ruschenburg M, Zappel H, Becker W, et al. Autoimmune thyroiditis in childhood--epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients 1997;105(Suppl 4):66–9.
14. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: Natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. J Endocrinol Invest 2001;24:659–75.
15. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:454–60.
16. Lastrzebska-Bohaterewicz E, Wojciechowska W, Gardas A. Place of thyroglobulin antibodies assay in laboratory diagnosis of autoimmune thyroid diseases. [Article in Polish] Endokrynol Pol 2005;56:30–4.
17. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid dis-

- ease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:837–42.
18. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1729–34.
 19. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99–107.
 20. Kung AW, Jones BM, Lai CL. Effects of interferon-gamma therapy on thyroid function, T-lymphocyte subpopulations and induction of autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1230–4.
 21. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:526–31.
 22. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:219–27.
 23. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:129–35.
 24. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209–13.
 25. Müller HW, Schröder S, Schneider C, Seifert G. Sonographic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. *Klin Wochenschr* 1985;63:706–10.
 26. Champion BR, Page KR, Parish N, Rayner DC, Dawe K, Biswas-Hughes G, et al. Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. *J Exp Med* 1991;174:363–70.
 27. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klinische Padiatrie* 2000;212:103–7.
 28. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
 29. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181–3.
 30. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010;20:755–61.
 31. Rose NR, Saboori AM, Rasooly L, Burek CL. The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Crit Rev Immunol* 1997;17:511–7.
 32. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: An environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev* 2002;1:97–103.
 33. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14:107–20.
 34. Mine H, Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Saito S. High frequencies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with anti-thyroid antibodies. *J Mol Med (Berl)* 1996;74:471–7.
 35. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:794–800.
 36. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and murine thyroiditis: Thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology* 2001;142:823–9.
 37. Tomer Y. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. *Autoimmun Rev* 2002;1:198–204.
 38. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:859–62.
 39. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108:55–60.
 40. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology* 1986;118:1977–81.
 41. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81:287–92.
 42. Ruwhof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001;11:427–36.
 43. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2003;13:485–9.
 44. Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Gullu S. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid* 2006;16:1265–71. Retraction in: *Thyroid* 2007;17:189.
 45. Demirbilek H. Çocuk ve adölesanlarda Hashimoto tiroidinin klinik özellikleri, tedavisi ve prognozunun incelenmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2004.