

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TİROİD HASTALIKLARINDA DERİ BULGULARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sümeyye Bilgin

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa, 2020

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin eğitimi oldukça fazla emek gerektiren uzun ve zorlu bir süreçtir. Bu sürecin en önemli aşamalarından biri olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bununla birlikte mesleki eğitimimin burada sonlanmayıp hayat boyu sürecek bir yaşam şekli olacağının farkındayım.

Bu çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında tecrübe ve bilgisinden yararlandığım, uzmanlık eğitimimin her döneminde ilgisini ve desteğini üzerimde hissettiğim, ahlaki ve insani konularda kendime örnek edindiğim tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY' a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince güleryüzü ile desteklerini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Nilüfer Özdemir'e ve Uzm. Dr. Gamze Gelir Çavrar' a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında değerli tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma, bu süreçteki iyi kötü her anımı paylaştığım, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm dahiliye personeline,

Tez hazırlama sürecinde yaşadığım her türlü zorlukta yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyye Bilgin

Manisa, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER	VI
KISALTMALAR	VII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi	3
2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	3
2.3. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.4. Tiroid Bezinin Histoloji	4
2.5. Tiroid Aksının Regülasyonu	5
2.6. Tiroid Hormon Sentezi	6
2.7. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	7
2.8. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	7
2.8.1. Hipotiroidizm	8
2.8.1.1. Kronik Otoimmün Tiroidit	10
2.8.1.1.1. Epidemiyoloji	10
2.8.1.1.2. Patogenez	10
2.8.1.1.3. Klinik belirtiler	11
2.8.2. Hipertiroidizm	12
2.8.2.1. Graves Hastalığı	14
2.8.2.1.1. Epidemiyoloji	14
2.8.2.1.2. Patogenez	14
2.8.2.1.3. Klinik Belirtiler	15
2.8.2.1.4. Tiroid Oftalmopatisi	16
2.8.2.1.5. Tiroid Akropatisi	16
2.9. Tiroid Hastalıklarında Deri Bulguları	17
2.9.1. Deri Dokusunda Tiroid Hormonunun Direkt Etkisi	18

2.9.2.	Epidermal değişiklikler.....	18
2.9.3.	Dermal değişiklikler	19
2.9.4.	Saç Ve Tırnak Değişiklikleri.....	19
2.9.5.	Hipotiroidizmde Deri Bulguları	20
2.9.6.	Hipertiroidizmde Deri Bulguları.....	21
2.9.7.	Tiroid Otoimmünitesi ve Deri Hastalığı	24
2.9.8.	Tiroid Hastalıkları İle İlişkili Dermopatiler.....	24
2.9.8.1.	Vitiligo.....	25
2.9.8.2.	Melazma	26
2.9.8.3.	Alopesi Areata	26
2.9.8.4.	Akne Vulgaris.....	27
2.9.8.5.	Rozasea	28
2.9.8.6.	Atopik Dermatit	29
2.9.8.7.	Kontakt dermatit.....	30
2.9.8.8.	Kronik Ürtiker	31
2.9.8.9.	Psoriasis	32
2.9.8.10.	Palmoplantar Keratoderma	33
2.9.8.11.	Pemfigus Vulgaris.....	34
2.9.8.12.	Büllöz Pemfigoid	34
2.9.8.13.	Epidermolizis Bulloza.....	35
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
IV.	BULGULAR	38
4.1.	Hasta ve Kontrollerin Deri Bulgularının Karşılaştırılması	40
4.2.	Otoimmün, Non Otoimmün Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasında Deri Bulgularının Karşılaştırılması	41
4.3.	Tiroid Hastalarında Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Deri Bulgularının Karşılaştırılması.....	43
4.4.	Hastaların Deri Bulgularının Tiroid Fonksiyon Durumuna ve Otoimmüniteye Göre Dağılımı	47

4.5. Subklinik Hipertiroidi İle Aşık Hipertiroidi Hastaları Arasında; ve Subklinik Hipotiroidi İle Aşık Hipotiroidi Hastaları Arasında Deri Bulgularının Karşılaştırılması.....	52
V. TARTIŞMA.....	54
VI. SONUÇ	61
VII. ÖZET	63
VIII.SUMMARY	65
IX. KAYNAKLAR.....	67



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipotiroidi sebepleri	9
Tablo 2. Hipertiroidi ve tirotoksikoz sebepleri.....	12
Tablo 3. Hastaların tiroid hastalık tipine göre dağılımı.....	38
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	39
Tablo 5. Hasta ve kontrollerin deri bulgularının karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Otoimmün, non otoimmün hasta grubu ve kontrol grubu arasında deri bulgularının karşılaştırılması.....	42
Tablo 7. Tiroid hastalarında tiroid fonksiyon durumuna göre deri bulgularının karşılaştırılması (Tiroid hastalığına yönelik ilaç kullanımı olan ve olmayan hastalar birlikte).....	44
Tablo 8. Tiroid hastalığına yönelik ilaç kullanımı olmayan tiroid hastalarında, tiroid fonksiyon durumuna göre deri bulgularının dağılımı.....	46
Tablo 9. Hastaların deri bulgularının tiroid fonksiyon durumuna ve otoimmüniteye göre dağılımı.....	49
Tablo 10. Subklinik hipertiroidi ile aşikar hipertiroidi hastaları arasında; ve subklinik hipotiroidi ile aşikar hipotiroidi hastaları arasında deri bulgularının karşılaştırılması.....	52

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi.....	4
Şekil 2. Tiroid aksının regülasyonu.	6
Şekil 3. Tiroid hormonunun sentezi.....	7
Şekil 4. Vitiligo.....	25
Şekil 5. Otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında alopesi areata	27
Şekil 6. Otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında akne vulgaris.....	28
Şekil 7. Rozase.....	29
Şekil 8. Atopik dermatit.....	30
Şekil 9. Kronik ürtiker.....	32
Şekil 10. Non otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında psoriasis plağı..	33
Şekil 11. Pemfigus vulgaris.....	34
Şekil 12. Büllöz pemfigoid.....	35

KISALTMALAR

TRH: Tirotirotiropin releasing hormon

TSH: Tiroid stimölan hormon

Tg: Tioglobulin

TPO: Tiroid peroksidaz

Anti-Tg: Tioglobulin antikoru

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

sT4: Serbest T4

sT3: Serbest T3

rT3: Reverse T3

TSH-R: TSH reseptörü

TRAb: TSH reseptör antikoru

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

SLE: Sistemik lupus eritematozus

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

IFN alfa: İnterferon alfa

IFN gama: İnterferon gama

TNF: Tümör nekrozis faktör

TKI: Tirozin kinaz inhibitörü

hr geni: Hairless geni

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit associated antigen-4

IVIG: İntravenöz immunglobulin

I. GİRİŞ

Tiroid hormonları gelişim sürecinde hücre farklılaşması için kritik rol oynamaktadır ve metabolik homeostazis için önemlidir (1). Ayrıca büyüme ve gelişmede, enerji ve ısı üretiminde rol alırlar. Bu yüzden tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler pek çok organ ve sistem üzerinde etkilere yol açmaktadır (2).

Tiroid hormonları epidermis, dermis ve kıllar dahil deri ve ekleri üzerine direkt etki etmektedir (3). Epidermal mitotik aktivitede ve protein sentezinde, deri kalınlığının belirlenmesinde, deri eklerinin gelişiminde ve fonksiyonlarında rol alırlar (2,4-6). Fibroblastları stimüle ederek deride proteoglikan sentezini direkt olarak etkilerler. Keratinositlere de etki ederek epidermal farklılaşmada düzenleyici bir görev alırlar. Saç gelişiminde ve sebum üretiminde ve deri pigmentasyonunda da önemli rolleri vardır (6,7).

Bu sebeple tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen kişilerde en erken bulgular derinin yapısında ve fonksiyonlarında görülmektedir (2,4-6). Bu bulgular dermatoloji hekimlerini tiroid hastalığının araştırılması ve tanısında yönlendirici olabilmektedir (6). Tiroid hastalığının teşhisi ve tedavisi ile birlikte deri bulgularında gerileme de görülebilmektedir (4,6).

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Tiroid hastalıkları birçok deri hastalığının sebepleri arasında sayılmakta ve deri hastalıklarına eşlik etmektedir. Bu nedenle deri hastalıklarının sebepleri araştırılırken, tiroid hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Tiroid hastalıkları ile birçok deri bulgusu ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve tiroid hastalığı tanısı alan hastalarda;

- 1) Deri bulgularının değerlendirilmesi ve sıklığının belirlenmesi,
- 2) Tiroid fonksiyon durumu ile deri bulguları arasındaki ilişkinin,
- 3) Tiroid otoantikör pozitifliği ile deri bulguları arasındaki ilişkinin,

- 4) Subklinik ve aşikar tiroid hastalarında deri bulgularının farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi

Tiroid bezi tarihte ilk kez 16. yüzyılda Andreas Vesalius tarafından tanımlanmakla birlikte, Leonardo da Vinci tarafından daha önceki bir tarihte tanımlanmış olduğu düşünülmektedir. Thomas Wharton tarafından 1656 yılında Latince 'glandula thyreoidea' olarak isimlendirilmiştir (8).

Tiroid kelimesi, Yunanca 'kalkan' anlamındaki 'thyreos' kelimesi ile 'biçim' anlamındaki 'eidos' kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur.

2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

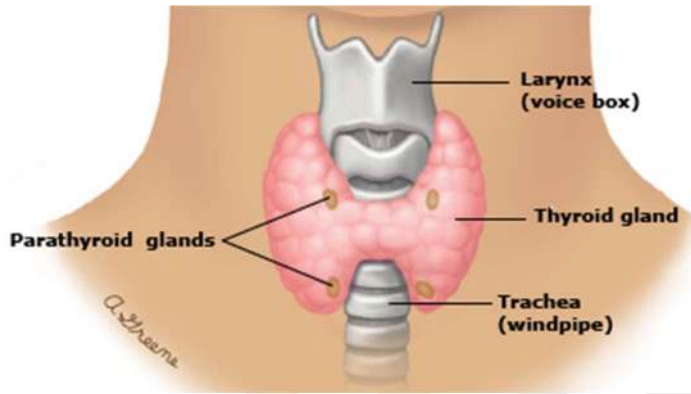
Tiroid bezi primitif farenksin tabanından gestasyonun üçüncü haftasında gelişir. Dil tabanında foramen caecumdan, tiroglossal kanal boyunca boyundaki son yerleşim yerine göç eder. Bu göç sırasındaki bozukluklara bağlı olarak, nadir görülen bir anomali olan lingual tiroid ve tiroglossal kanal kistleri gelişebilmektedir. Tiroid hormonlarının yapımı gestasyonun onbirinci haftasında başlamaktadır (1).

2.3. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi trakeanın ön kısmında, istmus ile birbirine bağlı bulunan iki lobdan oluşur. Krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiş yumuşak kıvamlı bir organdır. Yaklaşık olarak 12-20 gramdır (1).

Tiroid bezinin lobları piramide benzemektedir. Her bir lobun uzunluğu 2.5-4 cm, kalınlığı 1-1.5 cm ve genişliği 1.5-2 cm'dir. Zengin damar ağına sahiptir. Arterleri eksternal karotid arterden ayrılan süperior tiroid arter ve tiroservikal turunkustan ayrılan inferior tiroid arterlerdir. Venleri süperior, lateral ve inferior tiroid venlerdir. Tiroid bezinde dakikada ağırlığının beş katı kadar kan akımı vardır. Tiroid bezinin innervasyonu servikal ganglionlardan ayrılan sempatik sinirler ve nervus vagustan ayrılan parasempatik sinirlerle gerçekleşir (9).

Paratiroid hormonu üreten dört adet paratiroid bezi, tiroid bezinin her bir kutbunun posteriorunda yerleşmiştir. Rekürren laringeal sinirler tiroid bezinin lateral kenarlarından geçer ve tiroid ameliyatları sırasında vokal kord paralizisinden kaçınmak amacıyla yerlerinin belirlenmesi gerekir (1). Tiroid bezinin anatomisi ve lokalizasyonu Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (10).

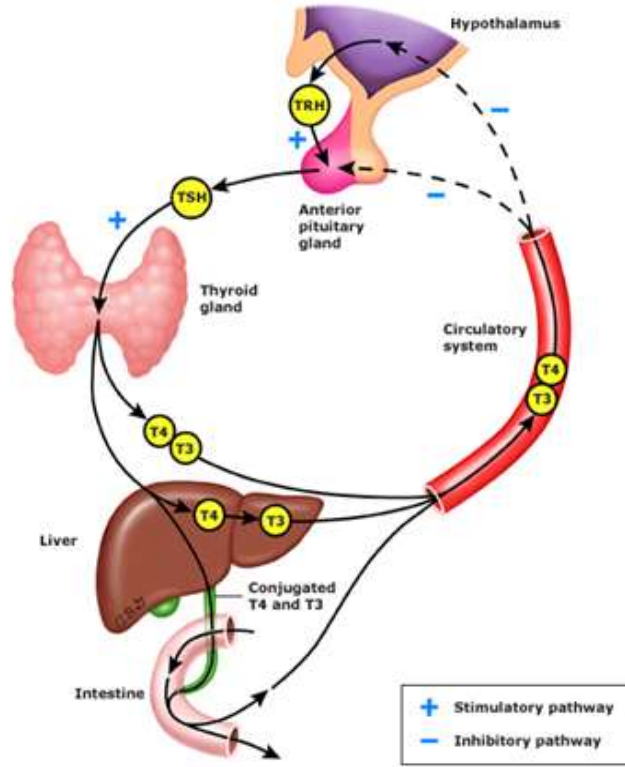
2.4. Tiroid Bezinin Histoloji

Tiroid bezinde 3 tip hücre bulunur. Bunlar; folikül hücresi (tirosit), oksifilik hücreler (Hürthle hücresi, onkosit) ve parafoliküler hücreler (C hücreleri) dir. Tiroid bezi folikül hücreleri tarafından oluşturulan çok sayıda follikül içermektedir. Bu foliküllerde tiroglobulin (Tg) içeren proteinöz bir sıvı bulunur. Tiroid folliküler hücreleri polarizedir ve bazolateral yüzey kan akımına, apikal yüzey ise folliküler lümene doğrudur. Sıklıkla tiroid stimulan hormonun (TSH) bazolateral yüzeydeki reseptörüne bağlanması ile Tg folliküler yüzeyden geri emilir. Böylece kan akımına salınacak olan tiroid hormonunun oluşumu için hücre içinde proteolizis gerçekleşir. Oksifilik hücreler serotonin toplayıp tiroid hormonlarının prekürsörü tiroglobulini sentezleyebilmesine karşın fonksiyonu tam anlamıyla bilinmemektedir. Parafoliküler hücreler kalsitonin hormonunun yapımı ve salınımından sorumludur (1,11).

2.5. Tiroid Aksının Regölasyonu

Tiroid bezi fonksiyonlarının düzlenlenmesinde hipotalamus bezinden tiroitiroitin releasing hormon (TRH) ve hipofiz bezindenden TSH salgılanması önemli rol oynamaktadır (12). TSH, alfa ve beta subunitlerinden oluşur; alfa subuniti diğer glikoprotein hormonlarla ortak (luteinizan hormon, follikül uyarıcı hormon, insan koryonik gonadotropin) iken, beta subuniti TSH'ya özgüdür (1).

Tiroid aksı endokrin feedback mekanizması için klasik bir örnektir. Hipotalamik TRH tiroid hormon sentez ve salınımını uyararak TSH'nın hipofizer yapımını uyarır. Tiroid hormonları negatif feedback ile TRH ve TSH yapımını inhibe eder. Bu aksın ayar noktası TSH tarafından oluşturulur. TRH, TSH sentezinin majör pozitif düzenleyicisidir. Dopamin, glukokortikoid ve somatostatin TSH'yı baskılar. Azalmış tiroid hormon düzeyi bazal TSH yapımını ve TSH'nın TRH aracılı uyarılmasını artırır. Yüksek tiroid hormon düzeyi TSH'yı baskılar ve TRH aracılı TSH uyarılmasını inhibe eder (Şekil 2). Diğer hipofiz hormonlarında olduğu gibi, TSH pulsatil bir biçimde salınır ve diurnal ritm gösterir (1).



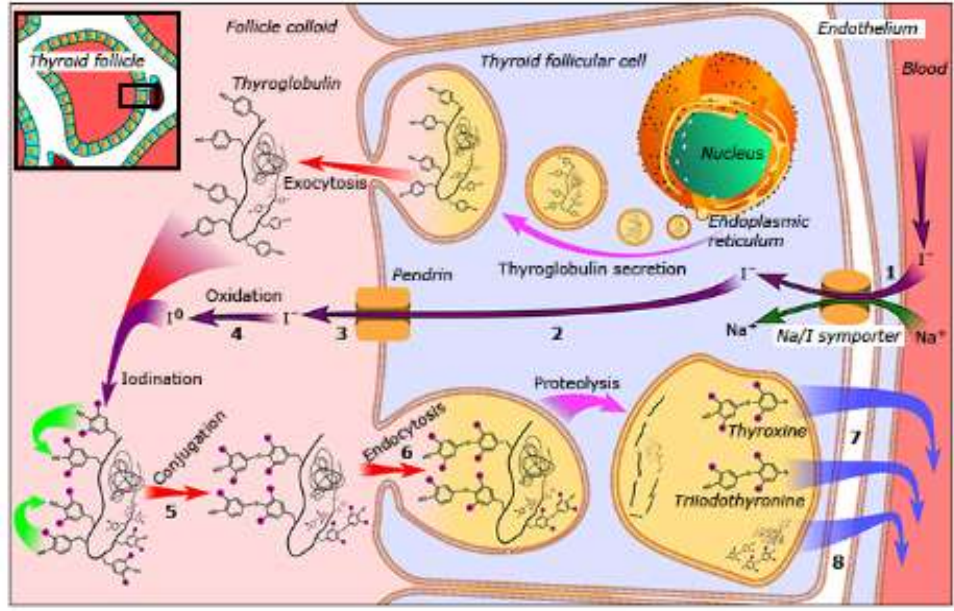
Şekil 2. Tiroid aksının regülasyonu (13).

2.6. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını üretir (1). Tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı tiroksin, %10'u triiyodotironin olup tiroksinin büyük kısmı periferde deiodinizasyonla triiyodotironine dönüştürülür. Triiyodotironin, tiroksinden 4 kat daha potent bir hormondur (5).

Tiroid hormonları iyodinize glikoprotein olan tiroglobulinden elde edilir. Tiroglobulin tiroid follikülünün içine salındıktan sonra, ester bağları ile birleşecek olan seçilmiş tirozin rezidüleri üzerinde iyodine edilir. Tiroglobulinin tiroid folliküler hücreleri içine geri alımı proteolizi ve T4-T3 salınımını başlatır (1). Tiroid hormonunun sentezi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Periferde T4 başlıca karaciğer ve böbrekte, enzimlerle T3'e dönüştürülür. T3 ve kısmen T4 dokulardaki spesifik nükleer reseptörlere bağlanır ve tiroid hormon etkisini sağlar (14).



Şekil 3. Tiroid hormonunun sentezi (13).

2.7. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonları genomik ve nongenomik olmak üzere iki mekanizmayla etki göstermektedir. Genomik mekanizma, hormonun hücre içine girişini gerektiren nükleer bir mekanizmadır. Nongenomik mekanizmada ise tiroid hormonu hücre yüzeyindeki veya sitoplazmadaki reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir (15).

2.8. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid fonksiyon bozuklukları, tiroid hormonlarının yapımının artması ya da tiroid bezinde harabiyet ve tiroid hormonunun az yapımı nedeniyle gelişmektedir. TSH, sT4 ve sT3 tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli testlerdir (1).

2.8.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm tiroid hormonunun yetersizliği ya da hedef hücrede tiroid hormon direnci nedeniyle gelişen, metabolik yavaşlamaya sebep olan bir hastalıktır (3,16).

Tiroid hormon yetersizliği tiroid bezinden kaynaklanıyorsa primer hipotiroidizm, hipofiz bezinden kaynaklanıyorsa sekonder hipotiroidizm, hipotalamustan kaynaklanıyorsa tersiyer hipotiroidizm denilmektedir (6,16). Hipotiroidizm olgularının yaklaşık % 99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroidizmdir (16).

Primer hipotiroidizmde TSH düzeyi artmıştır. Eğer serbest T4 ve T3 azalmışsa bu duruma aşkar hipotiroidizm, sT4 ve sT3 normal aralıktaysa subklinik hipotiroidizm denilmektedir (14). Sekonder ve tersiyer hipotiroidizmde ise sT4 düzeyi düşük olmasına rağmen, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir (16).

Toplumda yaklaşık olarak aşkar hipotiroidizm prevalansı % 0.3 ve subklinik hipotiroidizm prevalansı ise % 4.3 tür. Kadınlarda erkeklerden 5-8 kat fazla görülmektedir (16).

İyot biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu olan T4 ve T3'ün üretiminde esansiyel bir komponentdir (6). Ciddi iyot eksikliği bulunan bölgelerde hipotiroidizmin en sık sebebi diyetle iyot alımında eksikliktir. İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde ise kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditi en sık hipotiroidizm sebebidir (16).

Bunun dışında tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi de hipotiroidi sebeplerindendir. Antitiroid ilaçlar, lityum, interlökin-2 (IL-2), interferon alfa (IFN alfa), tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) gibi ilaçların kullanımı da hipotiroidi yapabilmektedir. Daha az sıklıkta da baş ve boyuna eksternal radyoterapi uygulanması, tiroid hormon sentezinde konjenital defektler, tiroid bezine metastaz, hemokromatoz ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar da hipotiroidi sebepleri arasında bulunmaktadır (6,14,16). Hipotiroidi sebepleri Tablo 1'de verilmiştir.

Postpartum, sessiz, subakut tiroiditler de tiroid bezi inflamasyonu ve folikül hasarı yaparak, geçici veya kalıcı hipotiroidi yapabilmektedir (14).

Tablo 1. Hipotiroidi sebepleri

HİPOTİROİDİ SEBEPLERİ
PRİMER HİPOTİROİDİ SEBEPLERİ
Kronik otoimmün tiroidit
İyatrojenik Tiroidektomi Radyoaktif iyot tedavisi Eksternal radyasyon uygulaması
İyot eksikliği/fazlalığı
İlaçlar Thionamidler Lityum Amiodaron İnterferon alfa İnterlökin-2 Tirozin kinaz inhibitörleri
Konjenital tiroid agenezisi/disgenezi/tiroid hormon sentez defekti
SANTRAL HİPOTİROİDİ SEBEPLERİ (SEKONDER, TERSİYER)
Hipofiz ve hipotalamus bölgesi tümörleri Kraniyofarinjioma
İnfiltratif hastalıklar Hemokromatozis Sarkoidoz
Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)
Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması

Hashimoto tiroiditi de denilen kronik otoimmün tiroidit, organ spesifik veya sistemik diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu için özel bir önemi vardır (4,17,18).

2.8.1.1. Kronik Otoimmün Tiroidit

Otoimmün hipotiroidizm, hastaların spesifik olarak Tg ve /veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı antikor geliştirdiği otoimmün inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır (14).

Başlangıç döneminde normal tiroid fonksiyonlarının TSH artışı ile sürdürüldüğü bir kompensasyon dönemi görülür. Bu döneme subklinik hipotiroidi evresi denilmektedir ve bazı hastalarda semptomatik olabilir. Daha sonra T4 düzeyleri normal değerinin altına iner ve TSH daha da yükselir. TSH 'nın genellikle 10 mU/L nin üzerinde olduğu bu evreye klinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidi evresi denilir. Otoimmün hipotiroidi guatr veya hastalığın son dönemlerinde atrofik tiroidit ile karşımıza çıkabilir (1).

2.8.1.1.1. Epidemiyoloji

Kronik otoimmün hipotiroidizm % 0.03-0.15 görülme sıklığı ile en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (16,19). Kadınlarda erkeklerden 7 kat daha sık görülmektedir (16,20). En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür (16). Genetik faktörler ve yüksek iyotlu diyetle kronik maruziyet sonucu bazı popülasyonlarda daha sık görülmektedir (1).

Ötiroid bireylerde anti-TPO 'nun pozitifliği % 12 ile % 26 arasındadır (21). TSH yüksekliği ve yüksek otoantikor pozitifliğinde aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı her yıl % 5'tir (16).

2.8.1.1.2. Patogenez

Kronik otoimmün tiroidit histopatolojik bir tanıdır (16). Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları tiroid bezini direkt hasarlarlar ya da tiroid hasarı için tiroidal lenfosit infiltrasyonu ile tiroid foliküllerinin kademeli yıkımında rol alırlar. Bunun sonucunda genellikle klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm gelişmektedir, ancak bazen tiroid antikorları bulunabildiği halde TSH yüksekliği gelişmez (14).

Hashimoto tiroiditinde germinal merkez formasyonu, oksofil metaplazinin eşlik ettiği tiroid foliküllerinin atrofisi, kolloid yokluğu ve hafiften

orta dereceye kadar fibrozis ile birlikte belirgin lenfositik infiltrasyon görülür. Atrofik tiroiditte fibrozis çok daha yoğun, lenfositik infiltrasyon daha az belirgin ve tiroid follikülleri neredeyse tamamen kaybolmuştur.

Çoğu otoimmün bozuklukta olduğu gibi, genetik ve çevresel faktörler etyolojide önemlidir. Kardeşler arasında otoimmün hipotiroidizm ya da Graves hastalığının riski artmıştır. HLA-DR polimorfizmi (özellikle beyaz ırkta HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5) otoimmün hipotiroidizmde en iyi gösterilen genetik risk faktörleridir. T hücre regülasyonu yapan bir gen olan CTLA-4 ve otoimmün hipotiroidizm arasında da zayıf bir ilişki vardır. Çevresel yatkınlığın sebebi tam olarak açıklanmış değildir. Yüksek iyot alımı, immunolojik etkilerle veya direkt tiroid toksisitesi ile otoimmün hipotiroidizm riskini artırabildiği düşünülmektedir (1).

2.8.1.1.3. Klinik belirtiler

Genellikle asemptomatik başlar (16). Semptomlar nonspesifiktir ve sıklıkla yorgunluk, halsizlik, kabızlık, kilo artışı ve dikkat süresinde azalma görülür. Klinik bulgular genelde hipotiroidizmin derecesiyle koreledir (14). Bazen düzensiz ve sert kıvamda guatr görülebilir (1).

Miyokard kontraktilitesi, nabız hızında azalma, perikardiyal ve plevral efüzyon görülebilir.

Her iki cinsten de libido azalmıştır. Oligomenore, amenore veya menoraji görülebilir. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeyleri orta düzeyde artmıştır (1).

Periorbital ödem, şiş dudaklar, makroglossi ve ifadesiz, donuk, kaba yüz gibi değişiklikler hipotiroidi için patognomonik bulgulardandır. Pitozis görülebilir ve superior palpebral kasın azalmış sempatik stimülasyonundan kaynaklanmaktadır (6).

Hafıza ve konsantrasyonda bozulma görülebilir. Karpal tünel ve diğer tuzak sendromları sık görülmektedir. Geri dönüşümlü serebellar ataksi, demans, psikoz ve miksödem koması nadir görülen nörolojik problemlerdir.

Kısık ses ve konuşma güçlüğü, vokal kordlar ve dilde sıvı birikimine bağlı görülebilmektedir (1).

Yukarıda tanımlanan klinik bulgular tiroid hormonunun eksikliğine bağlıdır. Bununla birlikte, otoimmün hipotiroidizm özellikle vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata ve tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıkların semptom ve bulgularıyla birlikte olabilir (1).

2.8.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı olarak gelişen dolaşımdaki tiroid hormonunun fazla olması durumudur (6). Tirotoksikoz ise kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığı durumu olarak tanımlanır (1,16).

TSH sekrete eden hipofiz adenomları, toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığı hipertiroidizm yapan sebeplerdendir (6).

Destrüktif tiroiditlerde (akut, subakut veya sessiz tiroidit gibi), önceden yapılmış tiroid hormonlarının salınımına ve tiroglobulin katabolizmasına bağlı olarak kısa süren bir tirotoksik faz görülmektedir. Destrüktif tiroiditlerde radyonüklit tutulumu azalmış ya da yoktur (1).

Ektopik tirotoksikoz yapan molar gebelik, struma ovarii ve metastatik foliküler karsinoma gibi durumlar nadir görülmektedir (6). Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hipertiroidi ve tirotoksikoz sebepleri

HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ SEBEPLERİ
NORMAL VEYA ARTMIŞ RADYOAKTİF İYOT TUTULUMU İLE İLİŞKİLİ SEBEPLER
Otoimmün Tiroid hastalıkları Graves hastalığı Hashitoksikozis

Otonom tiroid dokusu Toksik adenom Toksik multinodüler guatr
TSH artışına bağlı hipertiroidizm TSH üreten hipofiz adenomu Non-neoplastik TSH mediated hipertiroidizm
Koryonik gonadotropin artışına bağlı hipertiroidizm Hiperemesis gravidarum Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
AZALMIŞ RADYOAKTİF İYOT TUTULUMU İLE İLİŞKİLİ SEBEPLER
Tiroiditler Hashitoksikozis Akut tiroidit Subakut granümatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi) Ağrısız tiroidit (lenfositik tiroidit, sessiz tiroidit) Radyasyon tiroiditi Amiodarona bağlı tiroidit Palpasyon tiroiditi
Eksojen tiroid hormon alımı Aşırı replasman tedavisi Süpresyon tedavisi
Ektopik hipertiroidizm Struma ovarii Metastatik tiroid foliküler kanser

TSH baskılı iken sT4 ve sT3 normal bulunmuş ise subklinik hipertiroidizm, sT4 ve/veya sT3 yüksek saptanmış ise aşikar hipertiroidizm denilmektedir.

Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması TSH salgılayan adenom ya da tiroid hormon direncini düşündürür (16).

Hipertiroidizm kadınlarda erkeklerden 5 kat daha fazla görülür. Hipertiroidizmin yaklaşık prevalansı %1 olmakla birlikte yaşlı kadınlarda %5' lere kadar ulaşmaktadır (6). Subklinik hipertiroidi görülme sıklığı % 0.7 ile %12.4 arasında bildirilmiştir (16). Genç kadınlarda hipertiroidizmin en sık nedeni Graves hastalığı, yaşlı kadınlarda toksik nodüler guatrdir (6).

2.8.2.1. Graves Hastalığı

Tiroid bezinin TSH reseptörlerine karşı otoantikor üreten lenfositler ile infiltre olduğu, tiroid hiperaktivitesiyle sonuçlanan otoimmün tiroid hastalığıdır (6).

2.8.2.1.1. Epidemiyoloji

Prevalansı popülasyonlar arasında değişmekle birlikte tirotoksikozların % 60-80' inde sebep Graves hastalığıdır. Graves hastalığı kadınların % 2' sinden fazlasında görülür (1). Kadın erkek oranı 7/1'dir ve sıklıkla başlangıç yaşı 25-30' dur (22). Adölesan dönemden önce nadiren başlar ve nadiren yaşlılarda da görülebilir (1).

2.8.2.1.2. Patogenez

Graves hastalığı TSH reseptörüne bağlanan stimüle edici TSH reseptör antikorları (TRAb) sonucu gelişir. Böylece T4, T3 seviyeleri ve hipofiz TSH üretimi arasındaki normal negatif feedback sistemi bozulur. Stimüle edici TSH reseptör antikorları etkilerini periferik T4 ve T3 seviyelerine göre modifiye edemez ve TSH reseptörlerinin stimülasyonu kesilmediği için artmış T4 ve T3 üretimi ve klinik hipertiroidizm gelişir (14).

HLA-DR4, CTLA-4, PTPN22 polimorfizmi gibi genetik faktörler ve çevresel faktörlerin Graves hastalığına yatkınlıkta katkısı vardır. Monozigotik ikizlerde Graves hastalığı konkordansı % 20-30 iken, dizigotik ikizlerde bu oran <%5 'tir. Sigara Graves hastalığı için minör risk faktörüdür. İyot alımındaki ani artış Graves hastalığını hızlandırabilir ve postpartum dönemde Graves hastalığı oluşumunda üç kat artış görülür.

Graves hastalığında vakaların %80 'inde TPO antikorları oluşur. Uzun dönemde Graves hastalarının %15 'inde spontan otoimmün hipotiroidizm gelişebilir (1).

2.8.2.1.3. Klinik Belirtiler

Klinik bulgular, tiroid hormon fazlalığına bağlı gelişen bulgular ile Graves hastalığı için spesifik olan bulguları içerir. Tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlı olarak klinik bulgular değişmektedir. Yaşlılarda belirtiler maskelenebilir.

Graves hastalığında tiroid genellikle elastik-sert kıvamlıdır, diffüz olarak normalin iki üç katı kadar büyümüştür. hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak tiroid bezi üzerinde trill veya üfürüm hissedilebilir.

T4 ve T3 seviyelerindeki artışa bağlı olarak sinirlilik, anksiyete, kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve çarpıntı gibi bulgular sık görülür (14). Uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, ince tremor sık görülür. Hiperrefleksi, kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonsuz proksimal miyopati sık görülen nörolojik belirtilerdir (1).

En sık görülen kardiyovasküler bulgu sinüs taşikardisidir. Bazen supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon gibi ritim bozukluklarına sebep olabilir. Kalp debisi ve nabız basıncının artışı, kalp hastalığı öyküsü bulunanlarda ve yaşlı hastalarda dekompanse kalp yetmezliğini tetikleyebilir (1).

Gastrointestinal geçişin hızlanması nedeniyle sıklıkla ishal görülür. Kadınlarda sıklıkla oligomenore ve amenore gelişir. Erkeklerde seksüel fonksiyonlarda bozulma ve nadiren jinekomasti görülebilir. Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonuna neden olarak osteopeniye sebep olabilir, hastaların %20' sinden fazlasında hiperkalsemi gelişir.

Göz kapağı retraksiyonu dikkatli bakma görünümüne neden olur. Bu durum tirotoksikozların her türünde görülebilir ve artmış sempatik aktiviteye bağlı gelişir. Bununla birlikte Graves hastalığında, Graves oftalmopatisi denilen spesifik göz belirtileri bulunur (1).

Graves hastalığının otoimmün doğasına bağlı olarak oftalmolojik ve dermatolojik bulguları tiroid hormon düzeylerine bağlı olmayıp otoimmün aracılıdır (14).

2.8.2.1.4. Tiroid Oftalmopatisi

Hastaların %25' inde tanı esnasında oftalmopati mevcuttur. Klinik olarak egzoftalmus ve periorbital ödem gelişir (6). Fotofobi, artmış lakrimasyon, gözlerde kum atılmış hissi, diplopi ve görmeye azalma görülmektedir (6,14). En önemli bulgu orbitanın apeksinde optik sinirin basıya uğramasıdır, bu durum papil ödemine ve eğer tedavisiz bırakılırsa kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir.

Bu durum %10 hastada Graves hastalığı olmadan da gelişebilir. Bu bireylerin çoğunda otoimmün hipotiroidizm veya tiroid antikoru vardır. Graves oftalmopatisi hastaların %75' inde tirotoksikoz tanısı öncesindeki veya sonrasındaki birkaç yıl içinde de gelişebilir (1).

Tiroid ile ilişkili oftalmopatide sitokinlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Aktive T hücreleri tarafından ekstraoküler kaslar infiltrate edilir. İnterferon gama (IFN gama), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin salınımı fibroblast aktivasyonu ve su tutulmasına neden olan glikozaminoglikanların sentezini artırır. Sonuç olarak karakteristik kas şişmesi görülür. Hastalığın geç dönemlerinde fibrozis ve kas hücresinde hasar görülmektedir (1,6,14).

Altta yatan tiroid hastalığının düzeltilmesi Graves oftalmopatisinde tam iyileşme sağlamamakta ve hatta radyoiodot tedavisiyle kötüleşme gözlenebilmektedir (6).

2.8.2.1.5. Tiroid Akropatisi

Tiroid akropatisi; çomak parmak, el ve ayaklarda yumuşak doku şişlikleri ve uzun kemiklerde periost reaksiyonu triadı ile karakterize bir tablodur. Gravesli hastalarda nadir, %1 oranında gözlenen bir durumdur (6) (3). Kadın erkek eşit oranda etkilenmektedir (5,23). En sık 1. 2. ve 5. metakarpal kemikler ve proksimal ve orta falankslar, 1. metatarsaller tutulmaktadır (6). Nadiren ayak ve bacak uzun kemikleri etkilenmektedir (5). Ağrı, ısı artışı gibi semptomlar bulunmaz (24).

Çoğu hasta asemptomatiktir ve tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Nadir olgularda zamanla tam remisyon gelişebilir (25).

2.9. Tiroid Hastalıklarında Deri Bulguları

Tiroid hastalıkları bütün organ sistemlerini etkilemekle birlikte klinik belirtilerini en iyi gösteren organlar arasında deri, saç ve tırnaklar bulunmaktadır. Deri bulguları genellikle tiroid hastalığının gelişimini müteakip ortaya çıksa da tiroid hastalığının ilk bulgusu ya da tanıdan yıllar önce de gelişebilir.

Tiroid disfonksiyonunun deri bulguları iki ana kategoriye ayrılabilir: Tiroid hormonunun deri dokularında direkt etkisi ve otoimmün etyolojili tiroid disfonksiyonuyla ilişkili otoimmün deri hastalıkları (3).

2.9.1. Deri Dokusunda Tiroid Hormonunun Direkt Etkisi

Tiroid hormon düzeylerinde artma ya da azalmaya yol açan tiroid hastalıkları insan deri ve kıl yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler yapmaktadır. Tiroid hormonu epidermal oksijen tüketimi, protein sentezi, mitoz ve epidermal kalınlığın belirlenmesinde rol almaktadır. Ayrıca kıl gelişimi ve normal sebum sekresyonu için de tiroid hormonları gereklidir (3).

Deride tiroid hormonu reseptörleri bulunmaktadır ve böylece tiroid hormonları deriye direkt etki etmektedir (3,26).

Tiroid hormon reseptörleri; epidermal keratinositlerde, deri fibroblastlarında, kıl erektör pili kas hücrelerinde, diğer düz kas hücrelerinde, sebace bez hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde ve saç folikülünü oluşturan çok sayıda hücre tipinde tespit edilmiştir (3,26-28).

Ek olarak, deride aşağıdakileri de içeren birkaç tiroid hormonu duyarlı gen tanımlanmıştır: Keratin genleri, hairless (hr) geni ve ZAKI-4 (26).

İnsan derisinde TSH-R (TSH reseptörü) de eksprese edilmektedir. TSH-R ekspresyonunun yeri otoimmün tiroid hastalıklarının deri bulgularının ortaya çıkmasında önemlidir (27,29). İntramezenşimal TSH-R ile

kıyaslandığında intraepitelyal TSH-R' lerinin otoimmün klinik bulguları farklı olabilmektedir (27).

Bazı çalışmalarda Graves hastalarının pretibial fibroblastlarında TSH-R ekspresyonunun bulunduğu saptanmıştır. Böylece TSH'nin deri epiteline etkilerinin intramezenşimal fibroblastlar yoluyla dolaylı olarak gerçekleştiği düşünülmüştür (27,30,31).

Bunun tersine, Cianfarani ve arkadaşları insanların saçlı deri dışındaki derisinde TSH-R proteinlerini epidermiste eksprese ettiğini bildirmiştir (27,28).

TSH-R otoantikorları da insan derisini etkileyebilmektedir (27,32). Graves' deki TSH-R' lerine karşı otoimmünite ilk olarak insan derisindeki reseptörler gibi ekstratiroidal TSH-R' lerine karşı gelişir, tiroid bezindeki TSH-R'leri ikinci hedeftir (33).

2.9.2. Epidermal Değişiklikler

Tiroid hormonu, epidermal homeostazın önemli bir düzenleyicisidir. Hipotiroidizmde cilt kaba ve incedir. Özellikle ekstansör ekstremitelerde ince kabuklarla kaplıdır. İn vitro keratinosit çalışmalarında T3'ün tükenmesinin kornifiye zarf oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir. Hipotiroidizm, normal stratum korneum oluşumunda önem taşıyan lameller granüllerin gelişimini de etkileyebilmektedir.

Ayrıca tiroid hormonu, kolesterol sülfat döngüsündeki enzimlerin aktivitesini artırarak bariyer oluşumunu hızlandırır. Böylece, hipotiroidizm epidermal bariyer fonksiyonunu engelleyebilmektedir (26).

T3'ün reseptörleriyle etkileşimi, epidermal farklılaşmayı etkiler ve growth faktörlere yanıtı artırır. T3 'ün bu etkileri sebase, ekrin ve apokrin bezlerin fonksiyonunda, kıl foliküllerinin gelişiminde, proteoglikan ve glikozaminoglikanların dermal fibroblastlarca sentezinde önemlidir (3).

2.9.3. Dermal Değişiklikler

Hipotiroidizmin dermiste yaptığı değişiklikler haftalar içinde görülebilir ve haftalar içinde gerileyebilir.

Hipotiroidizmde deri, hem dermal mukopolisakkaritler hem de dermal su içeriği nedeniyle solgun görünür.

Jeneralize miksödem hipotiroidizmin klasik deri bulgusudur. Dermiste biriken mukopolisakkaritler hiyalüronik asit ve kondroitin sülfattır (1,3,14,34). Derideki artmış glikozaminoglikan içeriği su tutar, bu da ödematöz göz kapaklarıyla birlikte şişmiş yüz ve gode bırakmayan pretibiyal ödeme sebep olur (1,3,14). Albüminin dermise transkapiller kaçıışı ödem oluşumuna katkıda bulunur (34).

Artmış dermal karoten, avuç içi, taban ve nazolabial kıvrımlarda belirgin bir sarı renk tonu olarak görünebilir (26).

2.9.4. Saç Ve Tırnak Değişiklikleri

Tiroid hormon reseptörlerinin epidermal keratinositlerde, kıl erektör pili kas hücrelerinde, saç folikülünü oluşturan hücrelerde ve sebace gland hücrelerinin çekirdeğinde bulunması nedeniyle tiroid hastalıkları saç ve tırnaklarda da değişiklikler yapmaktadır (3, 26-28).

T4, kıl folikülünde keratinosit proliferasyonunu stimüle etmekte ve T3 bunların apoptozunu inhibe etmektedir. Tiroid hormon reseptörlerinin kıl folikül hücrelerinde bulunması nedeniyle kıl foliküllerindeki etkisi direkt yoldan olmaktadır (3).

İnsan saçlı derisinde in situ ortamda intramezenşimal TSH-R immünoreaktivitesi mevcuttur (27,35). TRH tedavisi saç kökünü ve saç keratinosit matriks çoğalmasını uyarmakta ve saç keratinosit matriksinin apoptozisini baskılamaktadır. Ve organ kültüründe insan saç folikülünün anagen fazını uzatmaktadır (27,36).

Van Beek ve arkadaşları tiroid hormonlarının saç büyüme süresini uzatabildiğini ve saçların matriks keratinosit proliferasyonu ile saç pigmentasyonunu uyarabildiğini göstermiştir (27,37).

Araştırmalarda, özellikle otoimmün kökenli, sT3 ve sT4 seviyesi normal, fakat sublinik bozuklukları olan anti-TPO pozitif olan kişilerde diffüz alopesi ve tiroid hastalıkları arasında ilişki vakaların % 60' ında görülmüştür (34,38).

Hipotiroidizmde saçlar genellikle kuru, kaba, kırılıgandır ve yavaş büyür (26). Ayrıca saç telogen/anagen oranı arttığı için saçlarda dökölme görülür (3). Tırnaklar kalınlaşmış, kırılğan ve yavaş büyür. Kaşın lateral üçte birinin kaybı ile birlikte diffüz veya parsiyel alopesi görülebilir (26).

Tirotoksikozda ise saçlar genellikle ince ve yumuşaktır. Plummer tırnakları denilen distal onikolizin eşlik ettiğı içbükey bir kontur ile karakterize tırnak değışiklikleri olabilir. Aynı zamanda diffüz, skarlanmayan bir alopesi de gözlenebilir (26).

Tiroid hormon seviyelerinin normale göre hem artması, hem de azalması durumunda telogen effluvium görülebilmektedir (27,37).

2.9.5. Hipotiroidizmde Deri Bulguları

Hipotiroidizmin deri bulguları daha sık olarak 30-50 yaş arası kadınlarda gözlenmektedir (6).

Hipotiroidizmde deri soğuk, kuru ve soluktur.

Soğukluk azalmış termogeneze nedeniyle gelişen düşük vücut sıcaklığı ve vazokonstrüksiyona bağlıdır (3,26).

Deri kuruluğı ekrin bez sekresyonundaki azalmaya bağlı gelişir. Muhtemelen azalmış epidermal sterol biyosentezine eşlik eden hipohidroz, edinsel palmopantar keratodermaya sebep olabilmektedir. Hipotiroidizmdeki en sık cilt bulgusu kserozdur. Hastaların %57-59'unda görülür. Kseroz, cilt yapısında değışiklik ve stratum korneumun yetersiz hidrasyonuna bağlıdır. Deri sert ve ince kabuklarla kaplıdır. Avuç içleri ve ayak tabanları çok kuru

olabilir (3). Bazı hastalarda kserozis kazanılmış ihtiyozu andırır şekilde şiddetli olabilmektedir (6,34).

Epidermis ince ve hiperkeratotiktir ve foliküler tıkanma mevcuttur. Hipotiroidizmde deri, ışık yansımalarını etkileyen dermal mukopolisakkarit ve dermal su içeriğindeki değişimden dolayı soluk görünebilir (3).

Bazen deride sararma gözlenir, tipik olarak palmar, plantar alanlarda ve nazolabial kıvrımlarda görülür. Bu “yalancı sarılık (jaundice)” durumu karotenin hepatik metabolizmasının azalması sonucu, artmış karotenin stratum korneumda depolanmasındandır. Karoten daha sonra ter ile ekskrete edilir ve deri tarafından reabsorbe edilir, sebace gland açısından zengin bölgelerde birikir. Bu tablonun gerçek sarılıktan farkı skleraların normal oluşudur (6,34).

Hipotiroid hastalarda ürtikerli veya ürtiker olmadan kaşıntı da görülmektedir (34).

Hipotiroidizmde saç kuru, kaba, kırılmandır ve yavaş uzar. Hem diffüz hem de yama tarzı saç kaybı, karakteristik kaşların dış üçte birinin dökülmesi (madarosis) ve vücut kıllarında azalma görülebilir (1,3,14). Pubik ve aksiller kıllar seyrelebilir.

Bazen saç dökülmesi hipotiroidizmin görünen tek bulgusudur ve hastalığın tanı ve tedavisini ilk sağlayan dermatoloji hekimleridir (3).

Tırnaklar yavaş uzar, uzunlamasına çizgili ve kırılmandır. Onikoliz ve koilonişi de hipotiroidizmle ilişkilidir (3,6,34).

2.9.6. Hipertiroidizmde Deri Bulguları

Hipertiroidizmde deri pürüzsüz, yumuşak, sıcak olup bir bebeğin derisine benzetilmektedir. Bu benzerliğin T4 ve T3 'ün direkt etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,14,26,34).

Derinin pürüzsüz olması epidermal bir bulgu iken, sıcaklık artmış kütanöz kan akımına ve nem de altında yatan metabolik duruma bağlıdır. Sıcaklığa sıklıkla yüzde flushing, dirseklerde kızarıklık ve palmar eritem eşlik eder. Özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında hiperhidroz görülebilir (3,6). Generalize hiperhidrozun, katekolaminler ve tiroid hormonu arasındaki

sinerjistik etkiden kaynaklanan artmış sempatoadrenal aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26).

Hiperpigmentasyon görülebilir. Tirotoksik hastalarda Addison hastalığına benzer şekilde hem lokalize, hem de yaygın olabilir. Hiperpigmentasyonun, hızlanmış kortizol yıkımını kompanse eden hipofiz adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (3,5,6,26). En sık yüz, boyun ve skarlar üzerinde lokalizedir. %2 hastada tipik olarak palmar kırıxıklıklarda, ayak tabanlarında, gingivada ve bukkal mukozada lokalize hiperpigmentasyon gözlenir (6,34). Bu durum özellikle koyu tenli kişilerde daha sıktır (25). Nadiren deride difüz pigmentasyon olabilir. Meme areolası, aksilla ve genital bölgede pigmentasyon artışı yoktur veya çok azdır (5,6).

Hipertiroidizm hastalarında ürtiker ile birlikte ya da ürtiker olmadan kaşıntı görülebilir (3,34). Derideki vazodilatasyonun kaşıntıyı tetiklediği düşünülmektedir (5).

Yaklaşık %5 hipertiroidizimli hastada sarı tırnak sendromu ve Plummer tırnağı şeklinde tırnak bulgusu gözlenir. Sarı tırnak sendromu; sarı, yavaş uzayan tırnaklar, lunula ve kutikula yokluğu ile karakterizedir. Plummer tırnağı ise distal onikoliz ve 4 veya 5. tırnaklardan başlayan tırnak konkavitesi ile karakterizedir (3,6,34). Bu tırnak değişiklikleri aynı zamanda hipotiroidizmde, psoriasiste, post travmatik olarak ya da allerjik kontakt dermatitte de gözlenebilmektedir (25).

Hipertiroidizmde görülen diğer tırnak değişiklikleri; kırılğan, yumuşak ve parlak tırnaklar, tırnağın hızlı büyümesi, tırnak kalsiyumunun artması ve koiloniştir (34,41).

Hipertiroidizimli hastalarda saçlar tipik olarak ince ve yumuşaktır. Anagen fazın azalmasından dolayı bazı hastalarda diffüz non sikatrisyel alopesi gözlenebilir (25,34). Bazen de pigment kaybı ve saçlarda erken beyazlama olabilir (3).

Otoimmün hipertiroidizmli bazı hastalarda pretibial miksödem gibi deri bulguları da görülebilir (3).

Pretibial Miksödem: Graves hastalığına spesifik önemli bir deri bulgusu pretibial miksödemdir. Bu bulgu sadece pretibial alana sınırlı olmayıp yüz, boyun, saçlı deri, kol, ön kol, omuz, sırt ve travma alanları gibi her bölgede görülebilir (3,6). Bilateral, asimetrik, sert, gode bırakmayan, ağrısız, deri renginden pembe-mor renge dek değişebilen eritematöz nodüller ve plaklar ile karakterizedir. Bu endüre ödem aynı zamanda tiroid dermatisi olarak da adlandırılır (6). Etkilenen kıl folikülleri portakal kabuğu görünümüne katkı sağlar. Tanısı karakteristik klinik görünümle konur (14). Tiroid dermatisi genellikle aradan yıllar geçtikten sonra kendiliğinden iyileşir (42).

Pretibial miksödem en sık Graves hastalığı ile ilişkilidir. Graves hastalarının %3-5' inde miksödem gelişir ve vakaların %70-90' ı egzoftalmus ile ilişkilidir (34).

Pretibial miksödem; immün reaksiyon, lokal glikozaminoglikan ve sitokin salınımıyla sonuçlanan bir dermal fibroblast proliferasyonu olup hafif-orta şiddette deri kalınlaşmasına neden olur. Pretibial miksödem büyük oranda Graves hastalığında görülmekle birlikte Hashimoto tiroiditli olgularda da rapor edilmiştir. Dermatoloji gelişimi tiroid hormon seviyelerinden bağımsızdır ve hipertiroidik, hipotiroidik ya da ötiroidik bir dönemde başlangıç görülebilir.

Histolojik olarak papiller ve retiküler dermisten subkutan dokuya uzanımlar gösteren daha çok hiyaluronik asit olmak üzere asit mukopolisakkarit birikimleri ve büyük fibrositler görülür. Klinik olarak verrüköz lezyonlarda belirgin hiperkeratoz gözlenebilir (6,25).

Tiroid dermatisinde tedavi ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tiroid oftalmopatisinde olduğu gibi altta yatan hipertiroidizmin radyoaktif iyot tedavileriyle düzeltilmesiyle lezyonlar gerileme göstermemektedir (6,25). Küçük çaplı çalışmalarda oktreotid, IVIG, pentoksifilin ve plazmaferez ile değişik düzeylerde başarı oranları bildirilmiştir (6).

2.9.7. Tiroid Otoimmünitesi ve Deri Hastalığı

Tiroid otoimmünitesi genel popülasyonda en sık görülen otoimmün bozukluktur ve çeşitli deri hastalıklarıyla ilişkilidir. Otoimmün tiroid hastalıklarında derinin fonksiyonları, hem tiroid hormon düzeylerinden hem de tiroid spesifik otoantikorların varlığından etkilenir (3).

Hashimoto tiroiditi ve Graves hipertiroidizmi arasında klinik ve biyokimyasal overlap vardır ve ikisinde de aynı dermatolojik ve oftalmolojik bulgular görülebilir. Örneğin bir Hashimoto tiroiditi hastasında anti-TPO ve anti-TG baskın olabilir ve hastada tiroid hormon tedavisi gerektirecek bir hipotiroidizm gelişebilir. Zamanla bu antikorlar karakter değiştirebilir ve TRAb gelişimi ile Graves hipertiroidizmi gelişebilir (14).

Yapılan çalışmalar insan derisinde tiroid faktör-1, tiroglobulin ve tiroperoksidaz ekspresyonu bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda deri bulguları görülebilir (3).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda deri bulguları tiroid hormon düzeyleriyle ya da ilişkili T ve B hücre bozukluklarına bağlı olabilir. Bariz deri bulgusu veren otoimmün hastalıklardan bazıları vitilligo, alopesi areata, kronik ürtiker, büllöz bozukluklar ve bağ doku hastalıklarıdır. Ayrıca vitilligo ve alopesi areata tiroid disfonksiyonundan seneler önce ortaya çıkabilir. Bu yüzden vitilligo ve alopesi areatası olan ötiroid hastalarda artmış tiroid antikor varlığı, tiroid hastalığı riski olan bireyleri belirlemeye yardımcı olur (3).

2.9.8. Tiroid Hastalıkları İle İlişkili Dermopatiler

Bu deri hastalıkları tiroid disfonksiyonundan etkilenen hastalarda genel nüfustan daha fazla olduğu düşünülür.

2.9.8.1. Vitiligo

Vitiligo melanositlerde kayba bağılı oluşan hiperpigmente marjinali depigmente alanlarla karakterize bir deri hastalığıdır (43,44).

Her yaşta görülebilir ancak en sık ikinci ve üçüncü dekada görülür. Prevelansı % 0.5 ile % 2 arasındadır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (45). Kaşıntı, his kaybı, atrofi, skleroz ve skuam yoktur. Genellikle perioral ve perioküler deri, diz, dirsek, parmaklar, bilek fleksörlerinde, ellerin arkası, yüz, boyun, kıvrımlar ve cinsel organlarda simetrik lokalizasyonludur (34,44).

Hastalığın etyolojisinde genetik, nöral, biyokimyasal, immunolojik ve otoimmünite başlıca ileri sürülen teorilerdir. Bunlardan en fazla kabul göreni otoimmün mekanizma olsa da çalışmalar, hastalığın multietyolojik faktörlü olabileceğini düşündürmektedir (43).

Tanı genellikle fizik muayene ve hikaye ile konulur. Daha az belirgin vakalarda biyopsi alınması faydalı olabilir (44).

Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı gibi otoimmün kökenli tüm tiroid hastalıklarında vitiligo görülebilmektedir (7,43,44,46,47). Vitiligo tiroid hastalığından uzun zaman önce gelişmiş olabilir ve tiroid hastalığının tedavisi ile iyileşme gözlenmez (7).

Hegedus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitiligolu hastaların %43'ünde bir veya daha fazla tiroid hastalığı belirtileri bulunmuştur (34,48).



Şekil 4. Vitiligo (Tez Hastası)

2.9.8.2. Melazma

Genellikle yüzde irregüler sınırlı hiperpigmente makül ve yamalarla karakterize, genellikle sentrofasial konuma sahip, kaşıntı ve skuam olmayan bir kafe o late' pigmentasyonudur (34,44,49).

Koyu deri renkli, genç ve orta yaşlı kadınlarda daha çok görülür. Gebelik, oral kontraseptifler ve güneş ışığı gibi tetikleyici faktörler bilinmeyen bir mekanizma ile melanin üretiminde artışa yol açar. Yüz sıklıkla tutulur, daha az sıklıkla ön kol ekstensör yüzleri ve göğüs orta üst kısmı tutulmaktadır (44).

Melazmanın gerçek insidansı bilinmemektedir. Kadınlarda daha sık görülür. Olguların %10 'unu erkekler oluşturmaktadır. Özellikle 3. ve 4. dekatta sıktır. Gebelikte insidansı %50-70, doğum kontrol hapı kullananlarda ise %5-34 'tür (50).

Tiroid hastalıklarında hiperkromi sık görülmektedir ve bu sıklık otoimmün tiroid hastalıklarında daha artmaktadır. Tiroid hastalıklarında en sık görülen hiperkromi ise melazmadır (34,49).

H. Niepomniszcze ve R. Huaier Amad tarafından otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlarda cinsel steroid hormonların melazma gelişimini tetiklediği öne sürülmüştür (38).

2.9.8.3. Alopesi Areata

Genellikle saçlı deri olmak üzere sakal, kaş, kirpik ve nadiren vücudun diğer kıllı bölgelerinde ortaya çıkan, bir veya birden fazla sınırlanmış oval alopesik alan ile kıl dökülmesinin gözlemlendiği bir hastalıktır (22,44). Alopesi totalis saçlı derideki tüm saçların kaybı, alopesi universalis tüm saçlı deri ve vücut kıllarının kaybıdır (44).

T hücre aracılıklı, skar bırakmayan, otoimmün saç dökülmesidir. Hayat boyu prevelansı % 1.7' dir (44,51). Yaklaşık % 50' sinde tedavisiz düzelme görülür, ancak relapslar sıktır (44).

Lezyonlar temiz bir görünüme sahiptir ve saç folikülleri görülebilir. DQ-7, DR-4, DR-5, HLA-DR11' ile direkt ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir (34,52).

Beraberinde tırnaklarda diffüz pitting, atopik hastalık ve diğer otoimmün hastalıklar olabilir. Tanı sıklıkla klinik ile konulur. Akut olarak etkilenen bölgelerin punch biyopsisi peribulbar mononükleer infiltrat gösterir (44).

Yapılan bir çalışmada alopesi vakalarının %8' inde tiroid hastalıkları rapor edilirken kontrol grubunun %2' sinde tiroid hastalıkları rapor edilmiştir.

Birkaç çalışmada, alopesi hastalarında tiroid otoantikörlerinin sıklığının arttığı ve perifoliküler kapillerlerin endoteliyle reaksiyona giren antikörlerin varlığı bildirilmiştir (34).

Otoimmün tiroidit hastalarında Sterzl ve arkadaşlarının araştırmasında anti-TPO antikör ve saç foliküllerine karşı antikör ortak pozitifliği %45 olarak ifade edilmiştir (34,53).



Şekil 5. Otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında alopesi areata

2.9.8.4. Akne Vulgaris

Yüz, göğüs ön yüzü, omuzlar, sırtın üst kısımları gibi tipik bölgelere yerleşen komedon, kırmızı papül, püstül ve nodüllerin görülmesi ile tanı konan bir hastalıktır. 12-24 yaş arası gençlerin % 85' ini etkiler ve erişkinlik döneminde de devam edebilir (44).

Etyolojisinde genetik ve hormonal faktörler, sebum üretimi, komedon oluşumu, bazı kozmetikler, sigara ve bir bakteri olan propionibacterium acnes bulunduğu düşünülmektedir (44,54). Tanı klinik olarak konulur (44).

Tiroid fonksiyon bozuklukları akne gelişiminde rol oynayabilmektedir. Tiroid hormonları sebace glandları etkilemektedir. TSH sebace glandları aktive ederken, tiroksin mitotik aktiviteyi azaltmakta ve lipid sentezini artırmaktadır (55).

Vergou ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada 107 aknesi bulunan kadında anti-Tg düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, fakat TSH, sT3, sT4, anti-TPO düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (56).



Şekil 6. Otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında akne vulgaris

2.9.8.5. Rozasea

Simetrik fasiyal eritem, yanma hissi, inflamatuvar papül, püstül ve telenjektaziler ile karakterize sık görülen bir deri hastalığıdır (57).

Vasküler reaksiyon, kronik inflamatuvar cevaplar, duygusal stres, çevresel tetikleyiciler, ultraviyole ışınlar, demodeks enfestasyonu, mikroorganizmalar, bazı besin ve kimyasallar sebep olabilmekle birlikte etyoloji net değildir. İmmun disregülasyonun rozaseanın ortaya çıkmasında önemli olduğu düşünülmektedir (44,57).

Etyolojisinde otoimmunitenin önemli olduğu düşünülmekle birlikte, literatürde çelişkili sonuçlar vardır (57).

Rozasea kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Prevelansı kadınlarda % 14, erkeklerde % 4' dür.

Rozasea tanısı klinik olarak konulur ve genellikle laboratuvar değerlendirme gerekmez (44).

Hayta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasealı hastalar ile kontrol grubu arasında TSH, sT4, sT3, anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (57).



Şekil 7. Rozase (58).

2.9.8.6. Atopik Dermatit

Atopik dermatit genetik, epidermal bariyer fonksiyonu ve çevresel maruziyetlerin rol aldığı çok faktörlü bir deri hastalığıdır. Epidermal bariyer oluşumunda rol alan bir protein olan filagrinin kaybı transepidermal su kaybını artırmaktadır ve bu da lezyonların gelişimine yol açmaktadır.

0-3 yaş arası çocukların % 19.3' ünü etkiler. Bu oran yaşa bağlı olarak azalır ve 10-13 yaş arası çocuklarda % 14.5' a düşer (44). Her ne kadar atopik dermatit prevelansı yaş ile azalsa da önemli bir kısım hastada semptomlar erişkinlikte de devam eder (44,59).

Atopik dermatit adolesan ve yetişkinlerde subakut ve kronik lezyonlarla karakterize ve lezyonlar klasik olarak eller ve ayaklara yerleşmektedir.

Subakut dönem lezyonlarında kepekli kırmızı papüller ve plaklar ile bunlara eşlik eden kabuklanma ve ekskoriyasyonlar mevcuttur ve her yaş

grubunda görülebilmektedir. Kronik deri lezyonları deri çizgilerinin belirginleştiği kalın, kepekli ve hiperpigmente plaklar ile karakterizedir.

Atopik dermatit klinik bir tanıdır. Katkıda bulunan faktörleri tanımlamak için yama testi, prick testi ve serolojik inceleme gerekebilmektedir (44).



Şekil 8. Atopik dermatit (60).

2.9.8.7. Kontakt dermatit

En sık eller, ayaklar, yüz ve kollarda ya da jeneralize yayılım gösteren egzematöz döküntü ile karakterize, kaşıntılı bir deri hastalığıdır (44,61). Hastalığın yerleşim yeri maruziyetin olduğu bölgelerdir. Hastalığın akut fazında keskin sınırlı eritemli yama ya da plaklar üzerine yerleşen veziküller ve değişik şiddetlerde de serözanjinöz akıntı ve krutlanma görülür. Kronik lezyonlar ise keskin sınırlı, hiperpigmente, likenifiye plaklar ve deri çizgilerinde belirginleşme ile karakterizedir (44).

Alerjik kontakt dermatit ve iritan kontakt dermatit olarak iki ana kategoriye ayrılır.

Alerjik kontakt dermatit duyarlandırıcı bir ajana karşı tekrarlayan maruziyetler sonucunda oluşur. Döküntü, T hücrelerinin ana rolü oynadığı gecikmiş tip IV hipersensitivite reaksiyonu aracılığı ile meydana gelir.

İrritan kontakt dermatit sabun, çözücüler, alkali ve asitler gibi iritanların lokal inflamasyonu sonucu ortaya çıkar (44).

Kontakt dermatitte yaş, cinsiyet ve ırksal özelliklere dayalı bir yatkınlık yoktur. Ancak farklı topluluklarda farklı maruziyetler söz konusu olabilir. Daha fazla takı taktıkları için kadınlarda nikel alerjisi görülme riski erkeklerden fazladır (44,62).

Yama testi kontakt alerjenlerin tesbit edilmesinde altın standarttır (44).

Alerji ve otoimmünite disregüle immunitenin potansiyel sonuçlarıdır. Niedziela ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada otoimmun hipertiroidi tanısı konulan ve metimazol başlanan 12 yaşında bir kız çocuğunda 1 ay sonra nikel kemer lokalizasyonuna uyan bölgede kontakt dermatit gelişmiştir (63).

2.9.8.8. Kronik Ürtiker

En az 6 hafta süresince devam eden tekrarlayan ürtiker ataklarına kronik ürtiker denilmektedir (64,65). Etiyolojide ilaçlar, yiyecekler, infeksiyonlar suçlanmakla birlikte birçok hastada etyoloji aydınlatılmamıştır (64,66). Kronik spontan ürtiker, toplumun % 1-1.3'ünü etkilemekte ve hayat kalitesinde önemli ölçüde azalmaya neden olmaktadır (67).

Otoimmün tiroid hastalıkları ve kronik ürtiker arasındaki ilişki 1983 yılında ilk kez Leznoff tarafından dile getirilmiştir (64,68).

Kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantikörlerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve tiroid otoimmünitesinin etyopatogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bazı hastalarda tiroid supresyon tedavisiyle ürtikerin gerilediği bildirilmiştir (69).

Bazı çalışmalarda tiroid disfonksiyonlu ve ötiroid olan otoimmun tiroid hastaları kronik ürtiker ile ilişkilendirilmiştir (34,70).

Diğer taraftan, Gül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik ürtikerli hastalar ve kontrol grubu arasında TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-TG düzeyleri karşılaştırılmış ve kronik ürtikerli grupta sT3 anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek saptanmış, diğer laboratuvar değerleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (64).



Şekil 9. Kronik ürtiker (58).

2.9.8.9. Psoriasis

Üzeri gümüş rengi yapışık kepeklerle kaplı bulunan kırmızı plaklar ile karakterize, immun aracılıklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık saçlı deri, ekstensör yüzler, eller, ayaklar ve gluteal yarığa yerleşir (44,71).

Erişkinlerdeki psoriasis prevalansı %0.91-%8.5 arasında değişmektedir (44,72). Hastalık her yaşta görülebilir. Ancak adölesan dönem, dördüncü ve altıncı dekadlarda daha sık görülür.

Psoriasis genetik, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi ve tetikleyici faktörlerin karmaşık ilişkisinden kaynaklanan bir hastalıktır. Tanısı genellikle klinik olarak konur, gerekirse biyopsi planlanabilir (44).

Psoriasis ile otoimmün tiroidit birlikteliği sıktır (34). Torma ve arkadaşları psoriatik lezyonlu deride retinoid ve tiroid hormon sinyallerinin anormal olduğunu tesbit etmiştir (34,73).

Tayvan'da yapılan kesitsel bir çalışmada, psoriasis hastalarında hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm prevalansı artmış olarak tesbit edilmiştir. Başka bir Tayvan kesitsel çalışmasında, sadece hipotiroidi incelenmiş ve hipotiroidi ile psoriasis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bir İsrail vaka kontrol çalışmasında, psoriasis hastaları ve psoriasis olmayan kontroller arasında tiroid fonksiyonunda anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Başka bir Avrupa vaka kontrol çalışması psoriasis ve otoimmün tiroidit arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Bununla birlikte, ABD' de yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında artmış TSH seviyeleri gözlenmiştir. Bu vaka kontrol

alışmalarından elde edilen tutarsız sonuçlarla nedensel bir ilişki kurulamadığı için psoriasis hastalığının tiroid hastalıkları ile ilişkisi büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (71).



Şekil10. Non otoimmün hipotiroidi tanılı bir tez hastasında psoriasis plağı

2.9.8.10. Palmopantar Keratoderma

Palmopantar keratoderma, palmar ve plantar yüzeylerde anormal deri kalınlaşması ile seyreden nadir bir hastalıktır. Hereditör ve akkiz olabilir.

Edinsel palmopantar keratodermada altta yatan sebepler; ilaçlar, malnutrisyon, kimyasallar, sistemik hastalıklar, maligniteler, bazı enfeksiyonlar, otoimmün ve idiyopatik olabilir (74).

Hastalık epidermal steroidogenezdeki uzamış süreç ve azalmaya bağlı olabilir. Ek olarak artmış keratin üretimi ve interselüler alanda lipid miktarında azalma, transdermal su kaybına katkıda bulunur. Keratoderma generalize olabilir. Bu durumda kseroderma veya ihtiyoziform olarak bilinir, şiddetli hipotiroidizm vakalarında sıklığı artmıştır. Hipotiroidizmle sıklıkla ilişkilidir, otoimmün bir etyoloji ile ilişkilidir (34).

Literatürde plantar alanlarda baskın olmak üzere kazanılmış palmopantar keratodermalı 6 hipotiroidizm vakası bildirilmiştir. Bu olgularda topikal keratolitik ve kortikosteroid tedavileriyle sınırlı oranda düzelme gözlenirken, uygun tiroid hormon replasmanı ile hızlı ve etkili tedavi yanıtları alınmıştır (6). Hipotiroid hastalardaki edinilmiş palmopantar keratoderma diğerlerine göre spesifik tedaviye yanıt vermektedir (34).

2.9.8.11. Pemfigus Vulgaris

Mukozalarda birden fazla, yüzeysel, düzensiz sınırlı, ağrılı, kendiliğinden iyileşmeyen ülserler ve intraepidermal büller ile karakterize, nadir görülen otoimmün bir deri hastalığıdır. Bazen erozyon veya ülserasyonların kenarında bül görülebilirken, sağlam bül görülmesi nadirdir.

Oral mukoza ilk ve en sık tutulan bölgedir. Farinks, larinks ve özofagus, konjonktiva, üretra, rektum ve genital mukozalarda da erozyon ve ülserasyonlar görülebilir. Pemfigus vulgariste genellikle ilk olarak oral mukozada oluşan lezyonlar daha sonra 4-8 ay arasında değişebilen bir süre içerisinde deride görülürler. Lezyonlar normal görünümlü, bazen de eritemli deride, birkaç günde kolayca patlayıp açılarak yüzeysel erozyonlar oluşturan, içi berrak bir sıvı ile dolu gevşek büller şeklinde başlar. Derinin her yerinde görülebilmekle birlikte lezyonlar en sık saçlı deri, sırt, gövdenin üst kısmı ve yüzde oluşurlar (75).

Pemfigus vulgarisli hastalarda primer hipotiroidizm birlikteliği literatürde bildirilmiştir (41,76). Pemfigus vulgaris otoimmün tiroid hastalıkları ile de ilişkilendirilmektedir (34).



Şekil 11. Pemfigus vulgaris (77).

2.9.8.12. Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid, normal deri üstünde veya eritemli ürtikeryal plaklar üzerinde büyük, gergin subepidermal büller ve kaşıntı ile seyreden, nadir görülen otoimmün bir deri hastalığıdır. Buller genellikle şeffaf sıvı ile doludur

ancak bazen hemorajik de olabilir. Akantolizisin göstergesi olan Nikolsky fenomeni gözlenmez. Koltuk altı, kasık, dirsek bükümü gibi fleksural yüzeylerde daha sık görülür. Mukozal lezyonlar hastaların %10-30 'unda oluşur. Mukozal tutulum çoğunlukla oral mukozayı kapsar (75).

Bülloz pemfigoidli hastalarda Hashimoto tiroiditi ve Graves birlikteliği literatürde bildirilmiştir (41,76).



Şekil 12. Bülloz pemfigoid (77).

2.9.8.13. Epidermolizis Bulloza

Epidermolizis bulloza; normal deri veya sikatris dokusu üzerinde yerleşim gösteren, gergin subepidermal büller ve bu büllerin açılmasıyla ortaya çıkan erozyonlar ile seyreden, kronik otoimmün bir deri hastalığıdır. Herediter veya edinsel olabilir.

Genellikle erişkinleri etkileyen bir hastalık olsa da her yaşta görülebilir. Tip VII kolajeni hedefleyen otoantikörler mevcuttur. Artmış deri fragilitesine bağlı olarak, minör travmaya açık alanların ekstansör yüzeyleri sık tutulur. El, ayak gibi akral bölgelerin dorsali ile diz, dirsek ve gluteal alan gibi basınç noktaları risk altındadır. Akral tutulum şiddetli seyrettiğinde, parmak deformiteleri, sindaktili, kontraktürler ve tırnak distrofisine yol açabilir. Saçlı deri tutulumu sikatrizan alopesi ile sonuçlanabilir. Konjonktiva, oral mukoza, larinks, özofagus, ürogenital veya anal mukoza tutulumu da görülebilir (75).

Le Brun ve arkadaşları levotiroksin sodyum tedavisi sonrası hızla gerileyen pretibial epidermolizis bülloza ve hipotiroidizm vakası bildirmişler,

pretibial bül saptanan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin bakılmasını önermişlerdir (78).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine peş peşe başvuran ve tiroid hastalığı tanısı alan 927 hasta dahil edildi. Hasta grubunu oluşturan olguların 438'i tiroid hastalığı tanısını önceden almış olup takipli hasta iken, 489'u tiroid hastalığı tanısını yeni aldı. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran, klinik ve laboratuvar olarak tiroid hastalığı saptanmayan 78 olgudan oluşturuldu. Çalışmaya 18 yaş altı ve gebeler alınmadı.

Hasta ve kontrol grubunun aydınlatılmış onamları ve sonrasında her birinin ayrıntılı öyküsü alındı. Eşlik eden hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar yönünden sorgulandı. Deri ve tüm sistemlerin ayrıntılı muayenesi yapıldı. Poliklinikte istenmiş olan laboratuvar verileri ve tiroid Doppler ultrasonografi sonuçları poliklinik hasta dosyalarından kayıt edildi.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS Statistics 15.0" (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiştir (ort±SS). Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare testi kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için ikili gruplarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 927 tiroid hastası ve 78 sağlıklı kontrol olgu alındı. Hastaların 177'si (%19.1) erkek, 750'si (%80.9) kadındı. Yaş ortalaması 48.59 ± 14.5 yıl, yaş dağılımı 18-86 yıl idi. Kontrol grubunun 32'si (%41.0) erkek, 46'sı (%59.0) kadındı. Yaş ortalaması 42.15 ± 16.0 yıl, yaş dağılımı 18-86 yıl idi.

Hastalar kendi içerisinde,

- otoimmün hipertiroidi,
- otoimmün hipotiroidi,
- otoimmün ötiroidi,
- non otoimmün hipertiroidi,
- non otoimmün hipotiroidi,
- non otoimmün ötiroidi olarak 6 gruba ayrıldı (Tablo 3).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların tiroid hastalık tipine göre dağılımı

	Otoimmün n (%)	Non otoimmün n (%)	Total n (%)
Hipertiroidi	108 (%11.65)	87 (%9.38)	195 (%21.03)
Hipotiroidi	248 (%26.75)	234 (25.24)	482 (%51.99)
Ötiroidi	111 (%11.97)	139 (%14.99)	250 (%26.96)

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Otoimmün hipertiroidi (n=108)	Otoimmün hipotiroidi (n=248)	Otoimmün ötroidi (n=111)	Non- otoimmün hipertiroidi (n=87)	Non- otoimmün hipotiroidi (n=234)	Non- otoimmün ötroidi (n=139)	Kontrol (n=78)	p
Yaş, ortalama±SS		41.19 ±14.76	47.04 ±13.61	43.36 ±14.50	55.0 ±15.09	51.44 ±12.95	52.44 ±14.22	42.15 ±16.0	<0.001
Cinsiyet, n (%)	Erkek	37 (34.3)	34 (13.7)	19 (17.1)	28 (32.2)	30 (12.8)	29 (20.9)	32 (41.0)	<0.001
	Kadın	71 (65.7)	214 (86.3)	92 (82.9)	59 (67.8)	204 (87.2)	110 (79.1)	46 (59.0)	

Hastaların 489'u (%52.8) değerlendirme sırasında tiroid hastalığı tanısını yeni almıştı ve tiroid hastalığına yönelik tedavi almıyordu, 394'ü (%42.5) levotiroksin sodyum, 30'u (%3.2) metimazol ve 13'ü (%1.4) propiltiourasil kullanıyordu.

4.1. Hasta ve Kontrollerin Deri Bulgularının Karşılaştırılması

Tiroid hastalığı bulunanlar ile kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırıldığında; hasta grupta deride soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, tırnaklarda çizgilenme ve rozasea görülme sıklığı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrollerin deri bulgularının karşılaştırılması*

Deri bulguları (+), (%)	Hasta (n=927)	Kontrol (n=78)	P
En az bir deri bulgusu	386 (41.6)	34 (43.6)	0.737
Deride soğukluk/solukluk	216 (23.3)	6 (7.7)	0.001
Kserozis	384 (41.4)	30 (38.5)	0.610
Kaşıntı	342 (36.9)	24 (30.8)	0.280
Saç dökülmesi	364 (39.3)	18 (23.1)	0.005
Karotenemi	51 (5.5)	1 (1.3)	0.175
Kırılğan tırnak	66 (7.1)	4 (5.1)	0.647
Tırnak pitting	36 (3.9)	4 (5.1)	0.544
Onikoliz	46 (5.0)	3 (3.8)	1.000
Koilonişi	29 (3.1)	4 (5.1)	0.316
Tırnaklarda çizgilenme	68 (7.3)	1 (1.3)	0.042
Kronik ürtiker	99 (10.7)	8 (10.3)	0.907
Psoriasis	32 (3.5)	5 (6.4)	0.200
Akne vulgaris	76 (8.2)	8 (10.3)	0.528
Rozasea	56 (6.0)	0 (0.0)	0.018
Vitiligo	36 (3.9)	4 (5.1)	0.544
Melasma	11 (1.2)	1 (1.3)	1.000
Alopesi areata	33 (3.6)	2 (2.6)	1.000
Palmoplantar keratoderma	2 (0.2)	0 (0.0)	1.000
Pemfigus vulgaris	5 (0.5)	1 (1.3)	0.385
Büllöz pemfigoid	4 (0.4)	0 (0.0)	1.000
Seboreik dermatit	30 (3.2)	3 (3.8)	0.737
Atopik dermatit	46 (5.0)	5 (6.4)	0.587
Kontakt dermatit	45 (4.9)	1 (1.3)	0.252
Granuloma anulare	2 (0.2)	0 (0.0)	1.000
Liken planus	9 (1.0)	1 (1.3)	0.556
Tiroid dermopatisi	1 (0.1)	0 (0.0)	1.000

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

4.2. Otoimmün, Non Otoimmun Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasında Deri Bulgularının Karşılaştırılması

Otoimmun tiroid hastalığı bulunanlar, non otoimmun tiroid hastalığı bulunanlar ve kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırıldığında; en az bir deri bulgusu görülme sıklığı, soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, karotenemi, kronik ürtiker, akne vulgaris, vitiligo ve alopesi areata görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplar kendi içinde ikili şekilde değerlendirildi. En az bir deri bulgusu görülme sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.004$).

Deride soğukluk/solukluk görülme sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksek ($p=0.001$), non otoimmün grupta kontrol grubundan yüksekti ($p=0.017$).

Saç dökülmesi sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksek ($p=0,006$), non otoimmün grupta kontrol grubundan yüksekti ($p=0.036$).

Karotenemi sıklığı; otoimmün grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.019$) ve otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Rozasea görülme sıklığı; non otoimmün grupta kontrol grubundan yüksekti ($p=0.019$).

Kronik ürtiker sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksekti ($p=0.001$).

Akne vulgaris sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksekti ($p=0.01$).

Vitiligo sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksekti ($p=0.02$).

Alopesi areata sıklığı; otoimmün grupta non otoimmün gruptan yüksekti ($p=0.009$).

Diğer deri bulguları ve deri hastalıkları ile otoimmünite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Otoimmün, non otoimmün hasta ve kontrol grubu arasında deri bulgularının karşılaştırılması*

Deri bulguları (+), (%)	Otoimmün grup(n=467) a	Nonotoimmün grup (n=460) B	Kontrol (n=78) c	P	
En az bir deri bulgusu	216 (46.3)	170 (37.0)	34 (43.6)	0.015	a>b b=c a=c
Deride soğukluk/solukluk	130 (27.8)	86 (18.7)	6 (7.7)	<0.001	a>b>c
Kserozis	198 (42.4)	186 (40.4)	30 (38.5)	0.730	a=b=c
Kaşıntı	181 (38.8)	161 (35.0)	24 (30.8)	0.275	a=b=c
Saç dökülmesi	204 (43.7)	160 (34.8)	18 (23.1)	<0.001	a>b>c
Karotenemi	42 (9.0)	9 (2.0)	1 (1.3)	<0.001	a>b=c
Kırılğan tırnak	36 (7.7)	30 (6.5)	4 (5.1)	0.624	a=b=c
Tırnak pitting	23 (4.9)	13 (2.8)	4 (5.1)	0.227	a=b=c
Onikoliz	23 (4.9)	23 (5.0)	3 (3.8)	0.907	a=b=c
Koilonişi	12 (2.6)	17 (3.7)	4 (5.1)	0.400	a=b=c
Tırnaklarda çizgilenme	32 (6.9)	36 (7.8)	1 (1.3)	0.107	a=b=c
Kronik ürtiker	66 (14.1)	33 (7.2)	8 (10.3)	0.003	a>b b=c a=c
Psoriasis	19 (4.1)	13 (2.8)	5 (6.4)	0.249	a=b=c
Akne vulgaris	49 (10.5)	27 (5.9)	8 (10.3)	0.032	a>b b=c a=c
Rozasea	22 (4.7)	34 (7.4)	0 (0.0)	0.017	b>c a=b a=c
Vitiligo	25 (5.4)	11 (2.4)	4 (5.1)	0.045	a>b b=c a=c
Melasma	8 (1.7)	3 (0.7)	1 (1.3)	0.330	a=b=c
Alopesi areata	24 (5.1)	9 (2.0)	2 (2.6)	0.027	a>b b=c a=c
Palmoplantar keratoderma	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1.000	a=b=c
Pemfigus vulgaris	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	0.054	a=b=c

Büllöz pemfigoid	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0.137	a=b=c
Seboreik dermatit	15 (3.2)	15 (3.3)	3 (3.8)	0.958	a=b=c
Atopik dermatit	23 (4.9)	23 (5.0)	5 (6.4)	0.854	a=b=c
Kontakt dermatit	23 (4.9)	22 (4.8)	1 (1.3)	0.348	a=b=c
Granuloma anulare	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1.000	a=b=c
Liken planus	6 (1.3)	3 (0.7)	1 (1.3)	0.521	a=b=c
Tiroid dermopatisi	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000	a=b=c

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

4.3. Tiroid Hastalarında Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Deri Bulgularının Karşılaştırılması

Tiroid fonksiyon durumu ile deri bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla hastaları hipertiroid, hipotiroid ve ötiroid olmak üzere 3 gruba ayırarak deri bulguları açısından değerlendirdik.

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptamak için kendi içinde ikili şekilde değerlendirdik.

En az bir deri bulgusu görülme sıklığı; ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p=0.002$) ve hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p=0.003$).

Deride soğukluk/solukluk sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p<0.001$), ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Kserozis sıklığı; hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksek ($p=0.01$), hipertiroid grupta ötiroid gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Karotenemi sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p<0.001$), hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Kırılğan tırnak sıklığı; hipertiroid grupta ötiroid gruptan yüksek ($p=0.008$), hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksekti ($p=0.025$).

Alopesi areata sıklığı; ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p=0,041$), ötiroid grupta hipotiroid gruptan yüksekti ($p=0.042$).

Kontakt dermatit sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p=0.002$), ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p=0.036$).

Diğer deri bulguları ve deri hastalıkları ile tiroid fonksiyon durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tiroid hastalarında tiroid fonksiyon durumuna göre deri bulgularının karşılaştırılması* (Tiroid hastalığına yönelik ilaç kullanımı olan ve olmayan hastalar birlikte)

Deri bulguları (+), (%)	Hipertiroidi (n=195) a	Hipotiroidi (n=482) B	Ötiroidi (n=250) c	p	
En az bir deri bulgusu	61 (31.3)	210 (43.6)	115 (46.0)	0.004	b=c>a
Deride soğukluk/solukluk	18 (9.2)	135 (28.0)	63 (25.2)	<0.001	b=c>a
Kserozis	43 (22.1)	241 (50.0)	100 (40.0)	<0.001	a=b>c
Kaşıntı	73 (37.4)	175 (36.3)	94 (37.6)	0.928	a=b=c
Saç dökülmesi	68 (34.9)	199 (41.3)	97 (38.8)	0.297	a=b=c
Karotenemi	1 (0.5)	47 (9.8)	3 (1.2)	<0.001	b>a=c
Kırılğan tırnak	19 (9.7)	38 (7.9)	9 (3.6)	0.028	a=b>c
Tırnak pitting	9 (4.6)	20 (4.1)	7 (2.8)	0.561	a=b=c
Onikoliz	8 (4.1)	28 (5.8)	10 (4.0)	0.465	a=b=c
Koilonişi	5 (2.6)	16 (3.3)	8 (3.2)	0.875	a=b=c
Tırnaklarda çizgilenme	12 (6.2)	43 (8.9)	13 (5.2)	0.145	a=b=c
Kronik ürtiker	18 (9.2)	53 (11.0)	28 (11.2)	0.759	a=b=c
Psoriasis	6 (3.1)	18 (3.7)	8 (3.2)	0.885	a=b=c
Akne vulgaris	15 (7.7)	45 (9.3)	16 (6.4)	0.374	a=b=c
Rozasea	11 (5.6)	25 (5.2)	20 (8.0)	0.307	a=b=c
Vitiligo	6 (3.1)	20 (4.1)	10 (4.0)	0.802	a=b=c
Melasma	3 (1.5)	6 (1.2)	2 (0.8)	0.789	a=b=c
Alopesi areata	4 (2.1)	14 (2.9)	15 (6.0)	0.044	c>a=b
Palmoplantar keratoderma	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.4)	1.000	a=b=c

Pemfigus vulgaris	1 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.8)	0.840	a=b=c
Büllöz pemfigoid	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0.072	a=b=c
Seboreik dermatit	5 (2.6)	14 (2.9)	11 (4.4)	0.465	a=b=c
Atopik dermatit	6 (3.1)	27 (5.6)	13 (5.2)	0.383	a=b=c
Kontakt dermatit	2 (1.0)	32 (6.6)	11 (4.4)	0.008	b=c>a
Granuloma anulare	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.230	a=b=c
Liken planus	2 (1.0)	5 (1.0)	2 (0.8)	1.000	a=b=c
Tiroid dermopatisi	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.210	a=b=c

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

Tiroid fonksiyon durumu ile deri bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirirken, önceden başlanmış olan tedavilerin deri bulgularını etkileyebileceğini düşünerek, tedavi başlanmamış hastaları da hipertiroid, hipotiroid ve ötiroid olmak üzere 3 gruba ayırarak deri bulguları açısından değerlendirdik.

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptamak için kendi içinde ikili şekilde değerlendirdik.

En az bir deri bulgusu görülme sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p=0.044$) ve ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p=0.006$).

Deride soğukluk/solukluk görülme sıklığı; hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksek ($p<0.001$), ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Kserozis sıklığı; hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksek ($p=0.011$), ötiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p=0.001$).

Karotenemi sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksek ($p<0.001$) ve hipotiroid grupta ötiroid gruptan yüksekti ($p<0.001$).

Kırılgan tırnak sıklığı; hipertiroid grupta ötiroid gruptan yüksekti ($p=0.008$).

Alopesi areata sıklığı; ötiroid grupta hipotiroid gruptan yüksekti ($p=0.025$).

Kontakt dermatit sıklığı; hipotiroid grupta hipertiroid gruptan yüksekti ($p=0.015$).

Diğer deri bulguları ile tiroid fonksiyon durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Tiroid hastalığına yönelik ilaç kullanımı olmayan tiroid hastalarında, tiroid fonksiyon durumuna göre deri bulgularının dağılımı*

Deri bulguları (+), (%)	Hipertiroidi (n=152) a	Hipotiroidi (n=90) B	Ötiroidi (n=247) c	p	
En az bir deri bulgusu	48 (31.6)	40 (44.4)	112 (45.3)	0.019	b=c>a
Deride soğukluk/solukluk	15 (9.9)	34 (37.8)	63 (25.5)	<0.001	b>c>a
Kserozis	36 (23.7)	50 (55.6)	99 (40.1)	<0.001	b>c>a
Kaşıntı	56 (36.8)	39 (43.3)	92 (37.2)	0.544	a=b=c
Saç dökülmesi	56 (36.8)	38 (42.2)	95 (38.5)	0.706	a=b=c
Karotenemi	1 (0.7)	18 (20.0)	3 (1.2)	<0.001	b>a=c
Kırılğan tırnak	16 (10.5)	4 (4.4)	9 (3.6)	0.015	a>c a=b b=c
Tırnak pitting	8 (5.3)	3 (3.3)	7 (2.8)	0.449	a=b=c
Onikoliz	7 (4.6)	9 (10.0)	10 (4.0)	0.088	a=b=c
Koilonişi	4 (2.6)	3 (3.3)	8 (3.2)	0.942	a=b=c
Tırnaklarda çizgilenme	6 (3.9)	5 (5.6)	13 (5.3)	0.799	a=b=c
Kronik ürtiker	12 (7.9)	13 (14.4)	27 (10.9)	0.273	a=b=c
Psoriasis	6 (3.9)	5 (5.6)	8 (3.2)	0.622	a=b=c
Akne vulgaris	10 (6.6)	12 (13.3)	16 (6.5)	0.092	a=b=c
Rozasea	8 (5.3)	3 (3.3)	19 (7.7)	0.291	a=b=c
Vitiligo	6 (3.9)	4 (4.4)	10 (4.0)	0.981	a=b=c
Melasma	3 (2.0)	2 (2.2)	2 (0.8)	0.400	a=b=c
Alopesi areata	4 (2.6)	0 (0.0)	14 (5.7)	0.036	c>b a=b a=c
Palmoplantar keratoderma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1.000	a=b=c
Pemfigus vulgaris	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	1.000	a=b=c
Büllöz pemfigoid	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	0.663	a=b=c

Seboreik dermatit	4 (2.6)	2 (2.2)	10 (4.0)	0.704	a=b=c
Atopik dermatit	6 (3.9)	4 (4.4)	13 (5.3)	0.827	a=b=c
Kontakt dermatit	2 (1.3)	7 (7.8)	11 (4.5)	0.045	b>a a=c b=c
Granuloma anulare	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1.000	a=b=c
Liken planus	2 (1.3)	2 (2.2)	2 (0.8)	0.410	a=b=c
Tiroid dermopatisi	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.329	a=b=c

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

4.4. Hastaların Deri Bulgularının Tiroid Fonksiyon Durumuna ve Otoimmüniteye Göre Dağılımı

Otoimmun hipertiroid, non otoimmun hipertiroid hastalar ve kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırıldığında; deride soğukluk/sulukluk ($p=0.002$), kserozis ($p<0.001$), rozasea ($p=0.009$) ve alopesi areata ($p=0.047$) görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptamak için kendi içinde ikili şekilde karşılaştırdık. Deride soğukluk/sulukluk sıklığı; non otoimmün hipertiroid grupta otoimmün hipertiroid gruptan yüksek ($p=0.007$) saptandı. Kserozis sıklığı; kontrol grubunda otoimmün hipertiroid gruptan yüksek ($p<0.001$) saptandı. Rozasea sıklığı; non otoimmün hipertiroid grupta kontrol grubundan yüksek (0.007) saptandı. Alopesi areata sıklığı; non otoimmün hipertiroid grupta otoimmün hipertiroid gruptan yüksek ($p=0.027$) saptandı.

Otoimmun hipotiroid, non otoimmun hipotiroid hastalar ve kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırıldığında; deride soğukluk/sulukluk ($p<0.001$), kserozis ($p=0.002$), saç dökülmesi ($p=0.001$), karotenemi ($p<0.001$), tırnaklarda pitting ($p=0.045$), kronik ürtiker ($p=0.038$), vitiligo ($p=0.034$) ve alopesi areata ($p=0.014$) görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptamak için kendi içinde ikili şekilde karşılaştırdık. Deride soğukluk/sulukluk sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p<0.001$), non otoimmün hipotiroid grupta kontrol grubundan yüksek

($p=0.021$) saptandı. Kserozis sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p=0.004$), otoimmün hipotiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.006$) saptandı. Saç dökülmesi sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan ($p=0.02$), non otoimmün hipotiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.037$) saptandı. Karotenemi sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p<0.001$), otoimmün hipotiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.001$) saptandı. Tırnaklarda pitting sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p=0.031$) saptandı. Kronik ürtiker sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p=0.011$) saptandı. Vitiligo sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p=0.009$) saptandı. Alopesi areata sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan yüksek ($p=0.039$) saptandı.

Otoimmun ötiroid, non otoimmun ötiroid hastalar ve kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırıldığında; en az bir deri bulgusu ($p=0.009$), deride soğukluk/solukluk ($p<0.001$), saç dökülmesi ($p=0.001$), akne vulgaris ($p=0.048$), rozasea (0.032) ve alopesi areata ($p=0.001$) bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Aralarında anlamlı farklılık bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptamak için kendi içinde ikili şekilde karşılaştırdık. En az bir deri bulgusu görülme sıklığı; otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan yüksek ($p=0.002$) saptandı. Deride soğukluk/solukluk sıklığı; otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan yüksek ($p=0.019$), non otoimmün ötiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.021$) saptandı. Saç dökülmesi sıklığı; otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan yüksek ($p=0.004$), otoimmün ötiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p<0.001$) saptandı. Akne vulgaris sıklığı; otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan yüksek ($p=0.043$) saptandı. Rozasea sıklığı; otoimmün ötiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.022$) ve non otoimmün ötiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.005$) saptandı. Alopesi areata sıklığı; otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan yüksek ($p=0.001$) ve otoimmün ötiroid grupta kontrol grubundan yüksek ($p=0.022$) saptandı (Tablo 9).

Otoimmun hipertiroidi bulunan 1 hastada tiroid dermopatisi saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların deri bulgularının tiroid fonksiyon durumuna ve otoimmüniteye göre dağılımı*

Deri bulguları (+), (%)	Hipertiroidi (n=195)				Hipotiroidi (n=481)				Ötiroidi (n=250)				Kontrol (n=78)
	Otoimmün (n=108) a	Non otoimmün (n=87) b	P		Otoimmün (n=246) c	Non otoimmün (n=235) D	p		Otoimmün (n=106) e	Non otoimmün (n=144) f	p		
En az bir deri bulgusu	35 (32.4)	26 (29.9)	0.146	a=b=g	118 (47.6)	92 (39.3)	0.188	c=d=g	63 (56.8)	52 (37.4)	0.009	e>f e=g f=g	34 (43.6)
Deride soğukluk/ solukluk	3 (2.8)	15 (17.2)	0.002	b>a a=g b=g	91 (36.7)	44 (18.8)	<0.001	c>d>g	36 (32.4)	27 (19.4)	<0.001	e>f>g	6 (7.7)
Kserozis	15 (13.9)	28 (32.2)	<0.001	g>a a=b b=g	140 (56.5)	101 (43.2)	0.002	c>d>g	43 (38.7)	57 (41.0)	0.909	e=f=g	30 (38.5)
Kaşıntı	40 (37.0)	33 (37.9)	0.578	a=b=g	98 (39.5)	77 (32.9)	0.202	c=d=g	43 (38.7)	51 (36.7)	0.518	e=f=g	24 (30.8)
Saç dökülmesi	35 (32.4)	33 (37.9)	0.118	a=b=g	115 (46.4)	84 (35.9)	0.001	c>d>g	54 (48.6)	43 (30.9)	0.001	e>f=g	18 (23.1)
Karotenemi	1 (0.9)	0 (0.0)	0.747	a=b=g	38 (15.3)	9 (3.8)	<0.001	c>d=g	3 (2.7)	0 (0.0)	0.124	e=f=g	1 (1.3)
Kırılgan tırnak	12 (11.1)	7 (8.0)	0.346	a=b=g	19 (7.7)	19 (8.1)	0.680	c=d=g	5 (4.5)	4 (2.9)	0.588	e=f=g	4 (5.1)

Tırnaklarda pitting	5 (4.6)	4 (4.6)	1.000	a=b=g	15 (6.0)	5 (2.1)	0.045	c>d c=g d=g	3 (2.7)	4 (2.9)	0.675	e=f=g	4 (5.1)
Onikoliz	4 (3.7)	4 (4.6)	1.000	a=b=g	15 (6.0)	13 (5.6)	0.759	c=d=g	4 (3.6)	6 (4.3)	1.000	e=f=g	3 (3.8)
Koilonişi	2 (1.9)	3 (3.4)	0.438	a=b=g	8 (3.2)	8 (3.4)	0.722	c=d=g	2 (1.8)	6 (4.3)	0.396	e=f=g	4 (5.1)
Tırnaklarda çizgilenme	4 (3.7)	8 (9.2)	0.051	a=b=g	23 (9.3)	20 (8.5)	0.064	c=d=g	5 (4.5)	8 (5.8)	0.291	e=f=g	1 (1.3)
Kronik ürtiker	13 (12.0)	5 (5.7)	0.320	a=b=g	36 (14.5)	17 (7.3)	0.038	c>d c=g d=g	17 (15.3)	11 (7.9)	0.173	e=f=g	8 (10.3)
Psoriasis	3 (2.8)	3 (3.4)	0.460	a=b=g	10 (4.0)	8 (3.4)	0.513	c=d=g	6 (5.4)	2 (1.4)	0.106	e=f=g	5 (6.4)
Akne vulgaris	9 (8.3)	6 (6.9)	0.739	a=b=g	29 (11.7)	16 (6.8)	0.185	c=d=g	11 (9.9)	5 (3.6)	0.048	e>f e=g f=g	8 (10.3)
Rozasea	3 (2.8)	8 (9.2)	0.009	b>g a=b a=g	11 (4.4)	14 (6.0)	0.086	c=d=g	8 (7.2)	12 (8.6)	0.032	e=f>g	0 (0.0)
Vitiligo	2 (1.9)	4 (4.6)	0.434	a=b=g	16 (6.5)	4 (1.7)	0.034	c>d c=g d=g	7 (6.3)	3 (2.2)	0.220	e=f=g	4 (5.1)
Melasma	2 (1.9)	1 (1.1)	1.000	a=b=g	4 (1.6)	2 (0.9)	0.755	c=d=g	2 (1.8)	0 (0.0)	0.337	e=f=g	1 (1.3)

Alopesi areata	0 (0.0)	4 (4.6)	0.047	b>a a=g b=g	11 (4.4)	3 (1.3)	0.014	c>d c=g d=g	13 (11.7)	2 (1.4)	0.001	e>f=g	2 (2.6)
Palmoplantar keratoderma	0 (0.0)	0 (0.0)	-		1 (0.4)	0 (0.0)	1.000	c=d=g	0 (0.0)	1 (0.7)	1.000	e=f=g	0 (0.0)
Pemfigus vulgaris	1 (0.9)	0 (0.0)	0.747	a=b=g	2 (0.8)	0 (0.0)	0.280	c=d=g	2 (1.8)	0 (0.0)	0.337	e=f=g	1 (1.3)
Büllöz pemfigoid	0 (0.0)	2 (2.3)	0.182	a=b=g	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	2 (1.4)	0.510	e=f=g	0 (0.0)
Seboreik dermatit	4 (3.7)	1 (1.1)	0.547	a=b=g	8 (3.2)	6 (2.6)	0.826	c=d=g	3 (2.7)	8 (5.8)	0.505	e=f=g	3 (3.8)
Atopik dermatit	3 (2.8)	3 (3.4)	0.460	a=b=g	14 (5.6)	13 (5.6)	0.959	c=d=g	6 (5.4)	7 (5.0)	0.912	e=f=g	5 (6.4)
Kontakt dermatit	1 (0.9)	1 (1.1)	1.000	a=b=g	17 (6.9)	15 (6.4)	0.172	c=d=g	5 (4.5)	6 (4.3)	0.521	e=f=g	1 (1.3)
Granuloma anulare	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000	a=b=g	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (0.7)	1.000	e=f=g	0 (0.0)
Liken planus	2 (1.9)	0 (0.0)	0.632	a=b=g	4 (1.6)	1 (0.4)	0.434	c=d=g	0 (0.0)	2 (1.4)	0.465	e=f=g	1 (1.3)
Tiroid dermopatisi	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000	a=b=g	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

4.5. Subklinik Hipertiroidi İle Aşık Hipertiroidi Hastaları Arasında; ve Subklinik Hipotiroidi İle Aşık Hipotiroidi Hastaları Arasında Deri Bulgularının Karşılaştırılması

Deri bulgularının görülme sıklığı açısından subklinik hipertiroid ve aşık hipertiroid hastalar kendi arasında, subklinik hipotiroid ve aşık hipotiroid hastalar kendi arasında karşılaştırıldı. Hipertiroid hastalar arasında psoriasis görülme sıklığı, subklinik grupta aşık gruptan anlamlı şekilde düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Subklinik hipertiroidi ile aşık hipertiroidi hastaları arasında; ve subklinik hipotiroidi ile aşık hipotiroidi hastaları arasında deri bulgularının karşılaştırılması*

Deri bulguları (+), (%)	Hipertiroidi (n=195)			Hipotiroidi (n=481)		
	Subklinik (n=62)	Aşık (n=85)	p	Subklinik (n=62)	Aşık (n=28)	p
En az bir deri bulgusu	17 (27.4)	28 (32.9)	0.473	29 (46.8)	11 (39.3)	0.507
Deride soğukluk/solukluk	8 (12.9)	7 (8.2)	0.356	24 (38.7)	10 (35.7)	0.786
Kserozis	15 (24.2)	21 (24.7)	0.943	35 (56.5)	15 (53.6)	0.489
Kaşıntı	25 (40.3)	30 (35.3)	0.534	27 (43.5)	12 (42.9)	0.951
Saç dökülmesi	22 (35.5)	32 (37.6)	0.788	29 (46.8)	9 (32.1)	0.193
Karotenemi	0 (0.0)	1 (1.2)	1.000	13 (21.0)	5 (17.9)	0.733
Kırılğan tırnak	6 (9.7)	10 (11.8)	0.688	3 (4.8)	1 (3.6)	1.000
Tırnak pitting	1 (1.6)	7 (8.2)	0.139	3 (4.8)	0 (0.0)	0.549
Onikoliz	2 (3.2)	5 (5.9)	0.699	5 (8.1)	4 (14.3)	0.452
Koilonişi	2 (3.2)	2 (2.4)	1.000	3 (4.8)	0 (0.0)	0.549
Tırnaklarda çizgilenme	2 (3.2)	4 (4.7)	1.000	3 (4.8)	2 (7.1)	0.645
Kronik ürtiker	4 (6.5)	8 (9.4)	0.517	10 (16.1)	3 (10.7)	0.747
Psoriasis	0 (0.0)	6 (7.1)	0.039	4 (6.5)	1 (3.6)	1.000

Akne vulgaris	6 (9.7)	3 (3.5)	0.168	8 (12.9)	4 (14.3)	1.000
Rozasea	4 (6.5)	4 (4.7)	0.722	3 (4.8)	0 (0.0)	0.549
Vitiligo	2 (3.2)	3 (3.5)	1.000	2 (3.2)	2 (7.1)	0.586
Melasma	0 (0.0)	3 (3.5)	0.263	2 (3.2)	0 (0.0)	1.000
Alopesi areata	3 (4.8)	1 (1.2)	0.310	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Pemfigus vulgaris	0 (0.0)	0 (0.0)	0.422	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Büllöz pemfigoid	1 (1.6)	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Seboreik dermatit	1 (1.6)	1 (1.2)	0.638	0 (0.0)	0 (0.0)	0.528
Atopik dermatit	1 (1.6)	3 (3.5)	1.000	1 (1.6)	1 (3.6)	0.309
Kontakt dermatit	2 (3.2)	3 (3.5)	0.176	4 (6.5)	0 (0.0)	1.000
Liken planus	2 (3.2)	0 (0.0)	0.509	5 (8.1)	2 (7.1)	0.094
Tiroid dermopatisi	5 (8.1)	11 (12.9)	1.000	11 (17.7)	8 (28.6)	-

*Birden fazla deri bulgusu ve hastalığı olanlar bulunmaktadır.

V. TARTIŞMA

Tiroid hormonları başta deri, saç ve tırnaklar olmak üzere vücuttaki tüm sistemleri etkilemektedir. Bu sebeple tiroid hastalıkları ile birçok deri bulgusu ilişkilendirilmiştir. Tiroid hastalıklarında deri bulgularının ortaya çıkması, tiroid hormonunun deri dokularındaki direkt etkisi veya otoimmüniteden kaynaklanabilir (3).

Literatürde deri hastalıklarında tiroid fonksiyonlarının ve tiroid hastalıklarının araştırılmasına yönelik birçok çalışma olmasına rağmen, tiroid hastalıklarında deri bulgularını ve görülme sıklığını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve tiroid hastalığı tanısı alan hastalarda;

- 1) Deri bulguları ve sıklığını,
- 2) Tiroid fonksiyon durumu ile deri bulguları arasındaki ilişkiyi,
- 3) Tiroid otoantikor pozitifliği ile deri bulguları arasındaki ilişkiyi,
- 4) Subklinik ve aşikar tiroid hastalarında deri bulgularının farklılık gösterip göstermediğini araştırdık.

Artantaş ve arkadaşlarının tiroid hastalıklarında deri bulgularını inceledikleri çalışmada; tiroid hastalığı bulunan 220 kişi ve 90 kişiden oluşan kontrol grubu deri bulguları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların % 56.8'inde en az bir deri bulgusu saptanmıştır. En sık rastlanan bulgular % 6.8 'inde kronik ürtiker, % 6.8 'inde vitiligo, % 6'sında diffüz alopesi, % 5'inde akne vulgaris, % 3.6'sında rozasea, % 3.2'sinde psoriasis ve % 2.7'sinde kaşıntı olarak bulunmuştur. Tiroid hastalarında kronik ürtiker, vitiligo ve kaşıntı sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (79). Takır ve arkadaşlarının çalışmasında; tiroid hastalığı bulunan 300 kişi ve 100 kişiden oluşan kontrol grubu deri bulguları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların % 81'inde, kontrol grubunun % 57'sinde en az bir deri bulgusu saptanmıştır. Hasta grupta en sık görülen deri bulguları % 45'inde kserosis,

% 32.3'ünde diffuz alopesi, % 27.3'ünde kaşıntı, % 22'sinde kırılğan tırnak olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alopesi, kırılğan tırnak, kaşıntı ve kserosis görölme sıklığı; tiroid hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda ise, hasta grupta en az bir deri bulgusu görölme sıklığı %41.6 olarak bulundu. Tiroid hastalığı bulunanlarda en sık görülen deri bulguları; %41.4'ünde kserosis, %39.3'ünde saç dökölmesi, %36.9'unda kaşıntı, %23.3'ünde soğukluk/solukluk, %10.7'sinde kronik ürtiker, %8.2'sinde akne vulgaris, %7.3'ünde tırnaklarda çizgilenme, %7.1'inde kırılğan tırnak, %6'sında rozasea, %5.5'inde karotenemi, %5'inde atopik dermatit, %5'inde onikoliz, %4.9'unda kontakt dermatit, %3.9'unda tırnaklarda pitting, %3.9'unda vitiligo, %3.6'sında alopesi areata, %3.5'inde psoriasis idi. Hasta grupta kontrol grubuna göre artmış olan bulgular ise; soğukluk/solukluk, saç dökölmesi, tırnaklarda çizgilenme ve rozasea idi. Çalışmamızda en az bir deri bulgusu görölme sıklığı diğer çalışmalardan düşük saptandı. Bunun sebebi, çalışma grubumuzun sayıca diğer çalışmalardan fazla olması olabilir. En sık görülen deri bulgusu kserosis olarak bulundu, Takır ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçlandı. Çalışmamızda psoriasis görölme sıklığı ise % 3.5 olarak bulundu, Artantaş ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçlandı.

Tiroid otoimmunitesi genel popülasyonda en sık görülen otoimmun bozukluktur ve çeşitli deri hastalıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Otoimmun tiroid hastalıklarında derinin fonksiyonları; tiroid hormon düzeylerinden, tiroid spesifik otoantikorların varlığından ya da ilişkili T ve B hücre bozukluklarından etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda insan derisinde tiroid faktör-1, tiroglobulin ve tiroperoksidaz ekspresyonu bulunduğu gösterilmiştir (3). Bu sebeple otoimmun tiroid hastalıklarında otoantikorların deriyi de etkileyebileceğini ve deri bulgularının görülebileceğini düşünerek; otoimmun tiroid hastalığı bulunanlar, non otoimmun tiroid hastalığı bulunanlar ve kontrol grubunda deri bulgularının görölme sıklığını karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda en az bir deri bulgusu görölme sıklığı otoimmün grupta nonotoimmün gruptan anlamlı şekilde yüksek bulundu (%46.3 ve %37.0 $p<0.05$). Deride soğukluk/solukluk, saç dökölmesi,

karotenemi, kronik ürtiker, akne vulgaris, vitiligo, alopesi areata sıklığı otoimmun grupta non otoimmun gruptan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Artantaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen otoimmün grupta en az bir deri bulgusu g r lme sıklığı nonotoimmün gruptan yüksek bulunmuştur (%61.7 ve %53.2 $p>0.05$). Aynı çalışmada kronik ürtiker, vitiligo ve diffuz alopesi g r lme sıklığı otoimmun grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (79). Takır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da otoimmün grupta en az bir deri bulgusu g r lme sıklığı nonotoimmün gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (%45.0 ve %36.0 $p<0.05$). Aynı çalışmada, alopesi, psoriasis, karotenemi, kaşıntı, tırnaklarda kırılma ve onikoliz g r lme sıklığı; otoimmun tiroid hastalığı bulunanlarda non otoimmun tiroid hastalığı bulunan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kronik  rtiker ve alopesi areata ise otoimmün gruptaki hastalarda görülmüş, fakat nonotoimmün gruptaki hastalarda görülmemiştir (4). Çalışmamızın sonuçları deride soğukluk/solukluk, sa  d k lmesi, karotenemi, kronik ürtiker, akne vulgaris, vitiligo, alopesi areatanın otoimmun tiroid hastalıklarında daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Kronik  rtiker, vitiligo ve alopesi areatanın otoimmun tiroid hastalıklarında daha sık görülmesi literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlanmıştır. Akne vulgaris ve karoteneminin otoimmun tiroid hastalıklarında daha sık görüldüğü yönündeki bulgularımızı, literatürdeki diğer çalışmalar desteklememektedir. Bunun sebebi, çalışmamızın örneklem sayısının diğer çalışmalardan en az 3-4 kat fazla olması ile açıklanabilir. Bilindiği gibi biyoistatistik biliminde örneklem sayısının fazla olması analizleri daha da kuvvetlendirmektedir (80). Ayrıca  alışmamızda deride soğukluk/solukluk g r lme sıklığı otoimmun tiroid hastalıklarında artmış olarak bulundu. Fakat literatürdeki çalışmalarda hastaların deri bulguları incelenirken soğukluk/solukluk yönünde inceleme yapılmamıştır.

Vitiligo ve tiroid otoimmünitesi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Betterle ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 1915 (%51,2) otoimmün tiroid hastalığı bulunan, 1000 (%26,8) non otoimmün

tiroid hastalığı bulunan ve 822 (%22,0) kontrol grubu olarak 3737 katılımcı dahil edilmiştir. Bu çalışmada otoimmün grup ile kontrol grubu arasında vitiligo açısından anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak otoimmün grup ile nonotoimmün grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (81). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da otoimmün grupta vitiligo görülme sıklığı daha fazla bulundu.

Deride epidermal keratinositlerde, deri fibroblastlarında, sebace bez hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerinde ve saç foliküllerinde tiroid hormonu reseptörleri bulunmaktadır. Böylece tiroid hormonları deri ve eklerine direkt etki etmektedir (3,26). Tiroid hormonları, epidermal mitotik aktivitenin ve protein sentezinin düzenlenmesinde, sebum sekresyonunda, deri eklerinin gelişiminde ve fonksiyonlarında önemli rol oynar. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluklarında deri ve eklerinin yapısında ve fonksiyonlarında bazı bozukluklar görülebilir (2,3). Bu sebeple hipertiroidi hastaları, hipotiroidi hastaları ve kontrol grubunu deri bulguları yönünden karşılaştırdık. Çalışmamızda, en az bir deri bulgusu görülme sıklığı ve alopesi areata sıklığı ötiroid grupta; soğukluk/sulukluk, kserozis, karotenemi ve kontakt dermatit görülme sıklığı hipotiroid hasta grupta; kırılğan tırnak görülme sıklığı ise hipertiroid hasta grupta daha fazlaydı.

Artantaş ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligo ve diffuz alopesi hipotirod hastalarda kontrol grubuna göre artmıştı. Her bir deri bulgusu açısından hipertiroid hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında ise anlamlı bir farklılık yoktu (79). Puri tarafından yapılan çalışmada, hipotiroid hastaların % 100'ünde kserozis, %52.75'inde karotenemi, %38.9'unda tırnak değişiklikleri, %33.3'ünde diffuz alopesi, %33.3'ünde palmoplantar keratoderma görülmüştür. Fakat bu çalışmada hipotiroid hastalar, hipertiroid ve ötiroid hastalarla karşılaştırılmamıştır (82).

Tiroid hastalıklarında, özellikle hipotiroidide deri eklerinin fonksiyonlarında bozukluk olması, ter ve yağ bezlerinin salgılarının ve epidermal steroidogenezin azalması kserozise yol açabilir. Jamwal ve arkadaşlarının 100 hipotiroidi hastası ile yapmış olduğu çalışmada da % 65

oranla en fazla kserozis görülmüştür (83). Bizim çalışmamızda da kserozis bulgusunun en fazla hipotiroid grupta görülmesi literatür ile uyumlu görülmektedir.

Hipertiroid olgularda tırnaklarda incelme, kolay kırılma ve onikolizis görülebilmektedir. Baysal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tiroid hastalığı bulunan kişilerin %6'sında tırnaklarda incelme ve onikolizis görülmüştür (2). Takır ve arkadaşlarının çalışmasında ise tiroid hastalarının %22'sinde kırılğan tırnak ve %3,3'ünde onikoliz görülmüş ve her iki bulgu da kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda tiroid hastalarının %7,1'inde kırılğan tırnak ve %5'inde de onikoliz görülmüştür. Çalışmamızın hipertiroid grubunun ise %9.7'sinde kırılğan tırnak, %4.1'inde ise onikolizis görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumlu saptandı.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda subklinik ve aşikar tiroid fonksiyon bozuklukları arasındaki deri bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla çalışmamızda subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi hastaları deri bulguları açısından karşılaştırıldı. Deri bulgularının sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Subklinik hipertiroidi ve aşikar hipertiroidi hastaları deri bulguları açısından karşılaştırıldığında ise, aşikar hipertiroidi hastalarında psoriasis görülme sıklığı subklinik hastalara göre daha yüksekti. Bu durum yüksek sT4 ve sT3 seviyelerinin deri üzerindeki etkileri ile ilgili olabilir. Bu durumun açıklanabilmesi için bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda otoimmün hipertiroidi, non otoimmün hipertiroidi hastaları ve kontrol grubu arasında deri bulguları açısından karşılaştırdık. Soğukluk/solukluk görülme sıklığı, otoimmün hipertiroidi hastalarında non otoimmün hipertiroidi hastalarından daha az saptandı. Kserozis görülme sıklığı, otoimmün hipertiroidide kontrol grubuna göre daha azdı. Alopesi areata görülme sıklığı, non otoimmün hipertiroidide otoimmün hipertiroididen anlamlı olarak fazla idi.

Çalışmamızda otoimmün hipotiroidi, non otoimmün hipotiroidi hastaları ve kontrol grubu arasında deri bulguları açısından yapılan karşılaştırmada; deride soğukluk/solukluk, kuruluk, saç dökülmesi, karotenemi, tırnaklarda pitting, kronik ürtiker, vitiligo ve alopesi areata otoimmün hipotiroid grupta anlamlı olarak fazla bulundu. Soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, kserozis ve karotenemi görülme sıklığı; otoimmün hipotiroid grupta, non otoimmün hipotiroid ve kontrol grubundan yüksek bulundu. Tırnaklarda pitting, kronik ürtiker, vitiligo ve alopesi areata görülme sıklığı ise; otoimmün hipotiroid grupta non otoimmün hipotiroid gruptan fazla idi.

Çalışmamızda otoimmün ötiroid, non otoimmün ötiroid hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında en az bir deri bulgusu görülme sıklığı, soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, akne vulgaris ve alopesi areata; otoimmün ötiroid grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, alopesi areata sıklığı otoimmün ötiroid grupta; non otoimmün ötiroid grup ve kontrol grubundan fazla idi. Akne vulgaris ise otoimmün ötiroid grupta non otoimmün ötiroid gruptan fazla idi.

Artantaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise otoimmün hipertiroidi ile non otoimmün hipertiroidi, otoimmün hipotiroidi ile non otoimmün hipotiroidi, otoimmün ötiroidi ile non otoimmün ötiroidi arasında deri bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada otoimmün hipertiroidi hastalarında kontrol grubuna göre vitiligo ve diffuz alopesi sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca otoimmün hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre vitiligo sıklığı artmış olarak bulunmuştur (79).

Takır ve arkadaşlarının çalışmasında ise otoimmün hipertiroidi hastalarında non otoimmün hipertiroidi hastalarına göre alopesi ve kırılğan tırnak görülme sıklığı yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada otoimmün ötiroidi hastalarında kserozis sıklığı non otoimmün ötiroid hastalardan daha düşük saptanmıştır (4).

Bu vaka kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçlarla tiroid fonksiyon durumu ve otoimmünitenin deri ve ekleri üzerinde etkisi olduğu

düşünülmektedir; ancak tiroid hastalıkları ile deri bulguları arasındaki ilişkinin daha net aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



VI. SONUÇ

Çalışmamıza 927 tiroid hastası ve 78 sağlıklı kontrol olgu alındı. Hastaların 177'si (%19.1) erkek, 750'si (%80.9) kadındı. Yaş ortalaması 48.59 ± 14.5 yıl, yaş dağılımı 18-86 yıl idi. Kontrol grubunun 32'si (%41.0) erkek, 46'sı (%59.0) kadındı. Yaş ortalaması 42.15 ± 16.0 yıl, yaş dağılımı 18-86 yıl idi.

Hastaların %41.6'sında, kontrol grubunun %43.6'sında en az bir deri bulgusu saptandı. Tiroid hastalığı bulunanlarda en sık görülen deri bulguları % 41.4'ünde kserozis, %39.3'ünde saç dökülmesi, %36.9'unda kaşıntı, %23.3'ünde soğukluk/solukluk, %10.7'sinde kronik ürtiker, %8.2'sinde akne vulgaris idi. Tiroid hastalıklarında soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, tırnaklarda çizgilenme, rozasea görülme sıklığını hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Tiroid hastalıklarında deri bulgularının ortaya çıkmasında otoimmunitenin etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda deride soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, karotenemi, kronik ürtiker, akne vulgaris, vitiligo ve alopesi areata görülme sıklığı otoimmün grupta daha fazlaydı. Kronik ürtiker, vitiligo ve alopesi areatanın otoimmün tiroid hastalıklarında daha sık görülmesi literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlanmıştır.

Tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyon durumunun da deri bulgularının ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kırılğan tırnak görülme sıklığı hipertiroid grupta; soğukluk/solukluk, kserozis, karotenemi ve kontakt dermatit sıklığı hipotiroid hasta grupta; alopesi areata sıklığı ötiroid grupta daha fazlaydı.

Subklinik ve aşikar tiroid fonksiyon bozukluklarında deri bulgularının görülme sıklığını değerlendirdiğimizde; aşikar hipertiroidi hastalarında psoriasis görülme sıklığı subklinik hipertiroidi hastalarından yüksek idi.

Çalışmamızda sadece bir vakada tiroid dermopatisi görüldü.

Sonuç olarak; tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid otoimmunitesinin birçok deri bulgusunun ortaya çıkmasında rol oynadığını söyleyebiliriz. Deri ile ilgili bulgular görülen hastalarda tiroid açısından da değerlendirme yapılması tiroid hastalıklarının erken tanı ve tedavisini mümkün kılacaktır. Bu nedenle deri bulguları ve hastalıklarının sebepleri araştırılırken, tiroid hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.



VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroid hastalıkları ile birçok deri bulgusu ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada tiroid hastalığı bulunan bireyler kontrol grubu karşılaştırılarak; deri bulgularının türü ve sıklığı açısından, tiroid fonksiyon durumu ile deri bulguları arasında ilişki olup olmadığı, otoantikor pozitifliği ile deri bulguları arasında ilişki olup olmadığı ve subklinik tiroid hastalığı bulunan kişiler ile aşikar tiroid hastalığı bulunan kişiler arasında deri bulguları yönünden farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Haziran 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine peş peşe başvuran ve tiroid hastalığı tanısı alan 927 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran, klinik ve laboratuvar olarak tiroid hastalığı saptanmayan 78 olgudan oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküsü alındı, deri ve tüm sistemlerin ayrıntılı muayenesi yapıldı. Poliklinikte istenmiş olan laboratuvar verileri ve tiroid Doppler ultrasonografi sonuçları poliklinik hasta dosyalarından kayıt edildi. Tiroid hastalığı bulunan bireylerde ve kontrol grubunda deri bulguları ve sıklığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların %41.6'sında, kontrol grubunun %43.6'sında en az bir deri bulgusu saptandı. Tiroid hastalığı bulunanlarda en sık görülen deri bulguları %41.4'ünde kserozis, %39.3'ünde saç dökülmesi, %36.9'unda kaşıntı, %23.3'ünde soğukluk/solukluk, %10.7'sinde kronik ürtiker, %8.2'sinde akne vulgaris idi.

Çalışmamızda deride soğukluk/solukluk, saç dökülmesi, karotenemi, kronik ürtiker, akne vulgaris, vitiligo ve alopesi areata görülme sıklığı otoimmün grupta daha fazlaydı.

Alopesi areata görülme sıklığı ötiroid grupta; soğukluk/solukluk, kuruluk, karotenemi ve kontakt dermatit görülme sıklığı hipotiroid hasta grupta; kırılgan tırnak görülme sıklığı, hipertroid hasta grupta daha fazlaydı.

Sonuç: Tiroid hormonları deri dahil tüm organları ve sistemleri etkilemektedir. Tiroid hastalıklarında deri bulguları sık görölmekle birlikte, gözden kaçabilmektedir. Deri ile ilgili bulgular görölen hastalarda tiroid hastalıkları açısından değerlendirme yapılması tiroid hastalıklarının erken tanı ve tedavisini mümkün kılacaktır.



VIII. SUMMARY

Skin Findings In Thyroid Diseases

Introduction and Objective: Many skin findings have been associated with thyroid diseases. In this study, we compared the subjects with thyroid disease and the control group to investigate the frequency and type of skin disorders and further analyzed findings of the patient group, to demonstrate whether there is a relationship between the type of skin disorders, thyroid function status, and autoantibody positivity. We also examined whether there were differences in skin findings between those with subclinical thyroid disease and those with overt thyroid disease.

Materials and Methods: This study includes 927 patients who were admitted to Celal Bayar University Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic and Internal Medicine outpatient clinic between June 2018 and January 2020. The control group consists of 78 patients who applied to the outpatient clinic for any reason and did not have clinical and laboratory findings of thyroid disease. A detailed history of the patient and control groups was taken, and a thorough examination of the skin and all systems was performed. Laboratory data and thyroid Doppler ultrasonography results were recorded from the patient files. Skin findings and frequency of these findings were evaluated in individuals with thyroid disease and the control group.

Findings: In our study, we detected at least one skin finding in 41.6% of the patients and 43.6% of the control group. The most common skin findings in patients with thyroid disease were 41.4% xerosis, 39.3% hair loss, 36.9% pruritus, 23.3% coldness / paleness, 10.7% chronic urticaria, and 8.2% acne vulgaris.

In our study, the incidence of coldness / paleness, hair loss, carotenemia, chronic urticaria, acne vulgaris, vitiligo, and alopecia areata was higher in the autoimmune group than the other groups.

Alopecia areata in the euthyroid group; coldness / paleness, dryness, carotenemia, and contact dermatitis in the hypothyroid patient group; and the brittle nails were higher in the hyperthyroid patient group.

Conclusion: Thyroid hormones affect all the organs and systems in the body, including the skin. Although skin findings are prevalent in thyroid diseases, they might be unnoticeable. Evaluation of thyroid diseases in patients with skin-related findings will enable early diagnosis and treatment of thyroid diseases.



IX. KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Fuaci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, seventeenth edition. Nobel Tıp Kitabevleri, 2013:2224-2247.
2. Baysal V, Alan H, Yıldırım M. Tiroid hastalarında görülen deri bulguları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1996;3(2):71-74.
3. Kasumagic-Halilovic E. Thyroid disease and the skin. Annals Thyroid Res 2014;1(2):27-31.
4. Takır M, Özlü E, Köstek O, Türkoğlu Z, Mutlu HH, Uzunçakmak TK, Akdeniz N, Karadağ AS. Skin findings autoimmun and non autoimmun thyroid disease with respect to thyroid functional status and healthy controls. Turkish Journal of Medical Sciences 2017;47:764-770.
5. Heymann W. Cutaneous manifestations of thyroid disease. J Am Acad Dermatology 1992;26:885-902.
6. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. Clinics in Dermatology 2008;26:283-287.
7. Freinkel R. Cutaneous manifestations of endocrine diseases. In: Fitzpatrick TB, Eizen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K, eds. Dermatology in General Medicine, fourth edition. New York: Mc-Graw-Hill Book Company, 1993;2:2113-2129.
8. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Topping O, Valdemarsson SV. Mechanisms of action of thyroid hormones. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Topping O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:18-22.

9. DS Cooper FG, Ladenson PW. The thyroid gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology Lange Med book, New York: Mc Graw Hill, 2007:209-280.
10. Lyden ML, Wang TS, Sosa JA. Surgical anatomy of the thyroid gland. 03.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
11. Onat T. Tiroid fonksiyonu. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, fifth edition. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:839-56.
12. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. Journal of General Internal Medicine 1996;11(2):115-27.
13. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. 03.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
14. Kenneth D. Burman, Lynn McKinley-Grant. Dermatologic aspects of thyroid disease. Clinics in Dermatology 2006;24:247–255.
15. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. Frontiers in neuroendocrinology 2008;29(2):211-8.
16. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Uğur Altun B, Altunbaş H, Anıl C, Anafaroğlu İ, Aral F, Ayvaz G, Tura Bahadır Ç, Boztepe H, Can S, Çakır B, Çakır M, Çakır N, Çetinarslan B, Demir Ö, Dikbaş O, Erdoğan MF, Gül K, Güldiken S, Güllü S, Gürlek A, Gürsoy A, Koçak M, Kulaksızoğlu M, Özsarı L, Tanakol R, Baloş Törüner F, Yazıcı D, Yavuz D ve 'TEMĐ Tiroid Çalışma Grubu' (Eds). Tiroid hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık, 2019.
17. Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74:411-418.

18. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015;14:174-180.
19. Vanderpump MP, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(10):839-47.
20. Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). 23.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
21. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19(1):1-15.
22. Arnold H, Odom R, James D. Endocrine disease. *Andrews' Diseases of The Skin*, eighth edition. Philadelphia: Wb Saunders Company, 1990:579-84.
23. Molvalilar S. Tiroid hastalıkları. In: İçlin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. *Temel İç Hastalıkları*. İstanbul: Güneş Kitabevi, 1996:1701-1719.
24. Weismann K, Graham R. Systemic disease and skin. In: Champion R, Burton J, Burns D, Breathnach S, eds. *Textbook Of Dermatology*, sixth edition. 1998;3:2706-2708.
25. Leonhardt JM, Heymann W. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin* 2002;(20):473–481.
26. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:388–393.
27. Paus R. Exploring the 'thyroid-skin connection': concepts, questions and clinical relevance. *Journal of Investigative Dermatology* 2010;130:7-10.
28. Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, Marchioni E, Lembo L, Teson M, Persechino S, Zambruno G, Ulisse S, Odorisio T, D'Armiento M. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:93–101.

29. Larsen K, Melmed S, Polonsky KS. Thyroid. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. 2003;331–490.
30. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL, Kuo ST, Chien LF, Kuo YF, Chang CC, Chang TJ. TSH and TSH receptor antibody-binding sites in fibroblasts of pretibial myxedema are related to the extracellular domain of entire TSH receptor. Clin Immunol Immunopathol 1994;71:113–20.
31. Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S, Many MC. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid associated dermopathy. Eur J Endocrinol 2002;146:35–8.
32. Paus R. Hair growth inhibition by heparin in mice: a model system for studying the modulation of epithelial cell growth by glycosaminoglycans? Br J Dermatol 1991;124:415–422.
33. Slominski A, Pisarchik A, Wortsman J, Kohn L, Ain KB, Venkataraman GM, Chung JH, Giuliani C, Thornton M, Slugocki G, Tobin DJ. Expression of hypothalamic–pituitary–thyroid axis related genes in the human skin. J Invest Dermatol 2002;119:1449–55.
34. Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. J Endocrinol Invest 2001;24:628–638.
35. Bodó E, Kromminga A, Bíró T, Borbíró I, Gáspár E, Zmijewski MA, van Beek N, Langbein L, Slominski AT, Paus R. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. J Invest Dermatol 2009;129:1126–39.
36. Gaspar E, Hardenbicker C, Bodó E, Wenzel B, Ramot Y, Funk W, Kromminga A, Paus R. Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair growth control. FASEB J 2009:393–403.
37. van Beek N, Bodó E, Kromminga A, Gáspár E, Meyer K, Zmijewski MA, Slominski A, Wenzel BE, Paus R. Thyroid hormones directly alter human

hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4381–8.

38. Niepomniszcz H, Lutfi RJ, Mazzini M, Fridmanis M, Gonzalez E, Villemur J. High prevalence of subclinical thyroid abnormalities in patient with idiopathic hirsutism, acne or diffuse alopecia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 1988;25:20.

39. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol* 1972;106:349–52.

40. Banba K, Tanaka N, Fujioka A, Tajima S. Hyperpigmentation caused by hyperthyroidism: Differences from the pigmentation of Addison's disease. *Clinic And Experimental Dermatology* 1999;24(3):196-198.

41. Callen L, Mc Call Mw. Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:558-60.

42. Berkow R, Fletcher A. *The Merck Manual Of Diagnosis And Therapy*, sixteenth edition. 1995;1:758-770.

43. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *Türkderm* 2003;37(4):269-273.

44. Council ML, Sheinbein DM, Cornelius LA. *The Washington Manual of Dermatology Diagnostics*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi, 2018:20-168.

45. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51(10):1206-1212.

46. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):208-214.

47. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis and dermatological manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:641-659.
48. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Dermatol Venereol* 1994;74:120-123.
49. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, Mazzini MA, Niepomniszcze H. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:28-31.
50. Cüre K, Kocatürk E, Kızıldağ U. Fasiyal Hiperpigmentasyonlar ve Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2016;32(4):211-218.
51. Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bologna J *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012:1093-1109.
52. McDonagh AJ, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996;14:661-670.
53. Sterzl I, Vavrejnova V, Matucha P. Extra-thyroid autoantibodies in autoimmune tiroiditis. *Vnitr Lek* 1996;42:733-737.
54. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL, Mills OH. Post-adolescent acne. *Int J Cosmet Sci* 2004;26:129–138.
55. Zouboulis C, Xia L, Akamatsu H, Seltsmann H, Fritsch M, Hornemann S, Rühl R, Chen W, Nau H, Orfanos C. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998;196:21–31.
56. Vergou T, Mantzou E, Tseke P, Moustou AE, Katsambas A, Alevizaki M, Antoniou C. Association of thyroid autoimmunity with acne in adult women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;2: 413–416.

57. Hayta SB, Guner R, Cam S, Akyol M. Rosacea is associated with thyroid autoimmunity: a case control study. *Acta Endocrinologica* 2018;14(2):248–251.
58. Goodheart HP. *Goodheart's Photoguide Of Common Skin Disorders*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. 03.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
59. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis JD. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150:593-600.
60. Yusoff Saifuzzaman, MD, <http://www.dermatlas.org>. 03.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
61. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito D, Deleo V, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen WG, Maibach HI, Marks J, Reitschel RL, Rosenthal LE, Schorr WF, Storrs FJ, Taylor JS. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989. I. Frequency of response. *Am J Contact Dermatitis* 1991;2:122-129.
62. Teixeira V, Coutinho I, Gonalo M. Allergic contact dermatitis to metals over a 20-year period in the Centre of Portugal: evaluation of the effects of the European directives. *Acta Med Port* 2014;27:295-303.
63. Niedziela M, Bluvshsteyn-Walker S. Autoimmune thyroid disease and allergic contact dermatitis: two immune-related pathologies in the same patient. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(1-2):31–32.
64. Göl Ü, akmak S, Gönöl M, Soylu S, Kılıç A. Kronik ürtikerde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri istenmeli mi? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:39-43.
65. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:525-8.

66. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course J Dermatol 2007;34:294-301.
67. Tat TS. Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisinin etkinliği ve güvenliği. Cukurova Med J 2018;43(4):903-907.
68. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119:636-40.
69. Şener O, Taşkapan O, Aksu A, Önde M, Narin Y, Ozangüç N. Kronik ürtiker ve anjiödem ile tiroid otoimmünitesinin birlikteliği. Türkderm 1998;32:50-56.
70. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 1997;36:187-190.
71. Shu-Hui Wang, Jui Wang, Yu-Sheng Lin, Tao-Hsin Tung, Ching-Chi Chi. Increased risk for incident thyroid diseases in people with psoriatic disease: A cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology 2018;80(4):1006-1012.
72. Parisi R, Symmons P, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Investig Dermatol 2013;133:377-385.
73. Torma H, Karlsson T, Michaelsson G, Rollman O, Vahlquist A. Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor alpha, retinoid X receptor alpha and thyroid hormone receptor alpha in lesional psoriatic skin. Acta Derm Venereol 2000;80:4-9.
74. Patel S, Zirwas M. Acquired Palmoplantar Keratoderma. American Journal of Clinical Dermatology 2007;8:1-11.

75. Küçükoğlu R, Babuna G. Otoimmün büllöz hastalıkların klinik tanısı. *Türkdern* 2011;45(1):16-25.
76. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Tanda MI, Martino E. Graves' hyperthyroidism and ophtalmopathy associated with pemphigus vulgaris: Onset of thyroid autoimmun disease during chronic low-dose glucocorticoid therapy. *J Endocrinol Invest* 1997;20(3):155-157.
77. Murrell DF, Ramirez-Quizon M. Management and prognosis of bullous pemphigoid. 03.03.2020 tarihinde www.uptodate.com adresinden alınmıştır.
78. Le Brun V, Boulinguez S, Bouyssou-Gauthier ML, Roux J, Labrousse F, Bonnetblanc JM, Bedane C. Pretibial epidermolysis bullosa and hypothyroidism. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:184-187.
79. Artantaş Ş, Gül Ü, Kılıç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *European Journal of Internal Medicine* 2009;20:158-161.
80. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik, Hatipoğlu yayınları 2012.
81. Betterle C, Callegari G, Presotto F, Zanette F, Pedini B. Thyroid autoantibodies: a good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocr* 1987;114:321-327.
82. Puri N. A study on cutaneous manifestations of thyroid disease. *Indian J Dermatol* 2012;57(3):247-8.
83. Jamwal A, Gupta V, Sharma A, Rather PA. Cutaneous manifestations of hypothyroidism: Prospective hospital based clinical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences* 2013;1(2):5-12.
84. Diven DG, Gwinup G, Newton RC. The thyroid. *Dermatol Clin* 1989;7(3):547-58.
85. Özbağcıvan Ö, Akarsu S, Fetil E. Tip II diabetes mellitus ve tiroid hastalarında gözlenen deri bulguları ve karşılaştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;28(1):7-14.