T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN HİPOPİGMENTE VE DEPİGMENTE LEZYONLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Furkan Alperen Dişli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN HİPOPİGMENTE VE DEPİGMENTE LEZYONLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Furkan Alperen Dişli

Tez danışmanı: Prof. Dr. Burçe Can Kuru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Dermatoloji ihtisasım boyunca bilgilerini cömertçe paylaşan, hekimlik erdemleriyle yol gösteren, fikirlerimize değer verip sabırla dinleyen, eğitimimize her koşulda destek olan, dürüstlüğü ve tecrübesiyle örnek aldığım, bana kendimi değerli hissettiren ve asistanı olmaktan onur duyduğum, mezuniyet sonrası da desteğini hep hissedeceğim klinik şefim ve tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Burçe CAN KURU'ya,

Akademik gelişimimize yön veren, birlikte çalıştığımız süreçte bilgi ve deneyimlerinden çok faydalandığım hocam Prof. Dr. Filiz CEBECİ KAHRAMAN'a,

İhtisasımın ilk iki yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, sağlam temeller atmamı sağlayan, her konuda yardımıma koşan, vizyon kazandıran ve ilham verici akıl hocalarım Doç. Dr. Tuğba FALAY GÜR ve Dr. Öğr. Üyesi Sevim BAYSAK'a,

Değerli tecrübelerini ve klinik pratiğini aktaran, her zaman güncel bilginin peşinde olmayı öğreten ve kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Zuhal ERÇİN'e,

Desteklerini her zaman hissettiğim, beni samimi ortamlarına kucak açarak alan kıdemlilerime; tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz sevgili eşkıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik ve sosyal ortamda desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan; beni koşulsuz seven, destekleyen ve her zaman güvenen canım anneme, babama ve biricik abime,

İhtisas sürecimde tanıştığım, dostluğu ve coşkusuyla bana güç veren, tez sürecimde de hep yanımda olan sevgili arkadaşım ve eşkıdemlim Dr. Nil Efsun İZCİ'ye,

Sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum…

Dr. Furkan Alperen DİŞLİ

İstanbul – 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. MELANOSİT BİYOLOJİSİ 3
2.1.1. Melanositlerin Fonksiyonu Ve Kökeni 3
2.1.2. Melanozom Oluşumu Ve Fonksiyonları 5
2.1.3. Melanin Biyosentezinin Düzenlenmesi 6
2.2. PİGMENTASYON BOZUKLUKLARININ GENEL SINIFLANDIRILMASI 7
2.3. LÖKODERMA YAPAN HASTALIKLAR 8
2.3.1. Edinsel Hipomelanozis Hastalıkları 9
2.3.1.1. Vitiligo 9
2.3.1.2. Melanom İlişkili Vitiligoid Depigmentasyon 12
2.3.1.3. Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu 12
2.3.1.4. Enfeksiyöz Hipomelanozisler 13
2.3.1.4.1. Endemik Trepanomatozlar 13
2.3.1.4.2. Kala-Azar Sonrası Dermal Layşmanyazis 13
2.3.1.4.3. Lepra 14
2.3.1.4.4. Onkoserkiyaz 14
2.3.1.4.5. Sifiliz 15
2.3.1.4.6. Pitriyazis Versicolor Alba 15
2.3.1.5. İnflamatuar Hipomelanozisler 16
2.3.1.5. 1. Liken Sklerozus Ve Atrofikus 16
2.3.1.5. 2. Müsinözler 17

2.3.1.5. 3. Hipopigmente Mikozis Fungoides 17
2.3.1.5. 4. Pitriyazis Alba 18
2.3.1.5. 5. Pitriazis Likenoides Kronika 19
2.3.1.5. 6. Morfea Ve Sistemik Skleroz 19
2.3.1.5. 7. Postinflamatuar Hipopigmentasyon 20
2.3.1.6. Nütrisyonel Hipomelanozisler 20
2.3.1.6.1. Kwashiorkor 20
2.3.1.7. İatrojenik Hipomelanozisler 21
2.3.1.7.1. Kimyasal Ve Farmakolojik Hipomelanozis 21
2.3.1.8. Diğer Edinsel Hipomelanozisler 22
2.3.1.8.1. İdiyopatik Guttat Hipomelanozis 22
2.3.1.8.2. Lökoderma Punktatum 22
2.3.1.8.3. Progresif Maküler Hipomelanozis 22
2.3.2. Kalıtsal Hipomelanozisler 23
2.3.2.1. Jeneralize Hipomelanozisler 23
2.3.2.1.1. Chédiak-Higashi Sendromu 23
2.3.2.1.2. Griscelli Sendromu 24
2.3.2.1.3. Hermansky-Pudlak Sendromu 25
2.3.2.1.4. Okülokutanöz Albinizm 27
2.3.2.1.5. Melanosit Gelişim Bozuklukları 30
2.3.2.1.5.1. Piebaldizm 31
2.3.2.1.5.2. Waardenburg Sendromu 32
2.3.2.1.6. Menkes Hastalığı 34
2.3.2.1.7. Fenilketonüri 34
2.3.2.2. Lokalize Hipomelanozisler 34
2.3.2.2.1. Cole Hastalığı 34
2.3.2.2.2. Pigmenter Mozaisizm 35
2.3.2.2.3. İnkontinensiya Pigmenti 36
2.3.2.2.4. Nevus Depigmentozus 37
2.3.2.2.5. Tüberoz Skleroz Kompleksi 38
2.3.3. Non-Pigmenter Lökodermalar 39
2.3.3.1. Nevus Anemikus 39

3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. ETİK KURUL 40
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....40
3.3. HASTALARIN SEÇİMİ 42
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 43
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 43
4. BULGULAR.....44
5. TARTIŞMA.....61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 72
7. KAYNAKLAR.....73

KISALTMALAR

CHS : Chédiak-Higashi sendromu
ER : Endoplazmik retikulum
GGA : Güçler ve güçlükler anketi
GS : Griscelli sendromu
HLA : İnsan lökosit antijeni
HPS : Hermansky-Pudlak sendromu
İGH : İdiyopatik guttat hipomelanozis
KSDL : Kala-azar sonrası dermal layşmanyazis
LSA : Liken sklerozus ve atrofikus
MF : Mikozis fungoides
ND : Nevus depigmentozus
NSV : Nonsegmental vitiligo
OKA : Okülokutanöz albinizm
PİH : Postinflamatuar hipopigmentasyon
PLK : Pitriyazis likenoides kronika
PMH : Progresif maküler hipomelanoz
SEPI : Sun exposure and protection index
SSk : Sistemik skleroz
SV : Segmental vitiligo
TSK : Tüberoz skleroz kompleksi
UVR : Ultraviyole radyasyon
VKH : Vogt-Koyanagi-Harada
VL : Viseral layşmanyazis
WS : Waardenburg sendromu

TABLOLAR

Tablo 1: Vitiligo alt tiplerinin sınıflanması 11
Tablo 2: Hermansky-Pudlak Sendromu alt tipleri – Paller ve Mancini, 2020'den uyarlanmıştır. 26
Tablo 3: Okülokutanöz albinizm alt tipleri – Bolognia, Schaffer ve Cerroni, 2024'ten uyarlanmıştır.....29
Tablo 4: Melanosit gelişim bozuklukları – Bolognia, Schaffer ve Cerroni, 2024'ten uyarlanmıştır.....31
Tablo 5: Katılımcıların bireysel özellikleri 48
Tablo 6: Katılımcıların sistemik hastalık dağılımları 48
Tablo 7: Katılımcıların ilaç kullanım dağılımları.....49
Tablo 8: Katılımcıların bilinen dermatolojik hastalıklarının dağılımları 49
Tablo 9: Katılımcıların soygeçmiş özelliklerinin dağılımı.....50
Tablo 10: Katılımcıların başvuru şikayetlerinin dağılımı.....51
Tablo 11: Katılımcıların aldığı tanıların dağılımları.....52
Tablo 12: Başvuru şikayeti ve lökoderma tanısı ilişkisi.....52
Tablo 13: Lökoderma varlığı ile bireysel özellikler arasındaki ilişkiler 53
Tablo 14: Farklı yaş grupları arasında lökoderma görülme sıklığı ilişkisi.....53
Tablo 15: Hipomelanotik hastalıkların sıklığı 54
Tablo 16: Lezyon lokalizasyonlarının dağılımları.....54
Tablo 17: Katılımcıların hastalıkları ve lokalizasyonları 55
Tablo 18: Katılımcıların hipomelanozislerinin cinsiyetlere göre dağılımı.....55
Tablo 19: Cinsiyete göre en sık görülen hipomelanotik hastalıklar 56
Tablo 20: Katılımcıların hipomelanotik hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı.....56
Tablo 21: Yaş gruplarına göre en sık görülen lökodermalar.....57
Tablo 22: Katılımcıların güneşten korunma alışkanlıkları 57
Tablo 23: Güneşten korunma alışkanlıklarının yaş gruplarına göre dağılımı 58
Tablo 24: Güneşten korunma düzeyleri ile yaş ortalamalarının karşılaştırılması 58
Tablo 25: Güneşten korunma alışkanlıkları ve lökoderma varlığı ilişkisi.....59

Tablo 26: Hastalarda halihazırda bilinen lökoderma varlığı ve güneşten korunma alışkanlığı ve korunma düzeyi arasındaki ilişkiler 59
Tablo 27: Farklı lökoderma tiplerinin gösterdiği büyüme örüntüleri.....59
Tablo 28: Farklı lökoderma tiplerinde görülen Wood lambası bulguları 60
Tablo 29: Lezyonların klinik özellikleri.....60

ŞEKİLLER

Şekil 1: Güçler ve Güçlükler Anketi - Duygusal Belirtiler Alt Ölçeği.....41
Şekil 2: Uyarlanmış "Ters SEPI" ölçeği.....42
Şekil 3: Çalışmamıza katılan hastaların hipomelanotik lezyon fotoğrafları.....47

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN HİPOPİGMENTE VE DEPİGMENTE LEZYONLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Amaç: Çocukluk çağında görülen pigmentasyon bozuklukları hem estetik hem de psikososyal yönleriyle dikkate değer bir poliklinik başvuru sebebidir. Bu hastalıklarla ilgili literatürdeki çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızın amacı çocuklarda görülen hipopigmente ve depigmente lezyonların sıklığını, dağılımını, çeşitliliğini ve bu lezyonların klinik ve sosyodemografik özelliklerle olan ilişkisini incelemektir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 2024 Mayıs ayı ile 2025 Mayıs ayı arasında SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları pediatrik dermatoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran 16 yaş altı tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bireysel ve sosyodemografik özellikleri, tıbbi özgeçmişleri, atopi ve otoimmünite açısından soy geçmiş bilgileri, emosyonel stres ve güneşten korunma alışkanlıklarına yönelik bilgiler kaydedilip tüm vücut dermatolojik muayenesi yapıldı. Hastalar 0-2 yaş, 3-5 yaş, 6-11 yaş ve 12-16 yaş olarak 4 gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 851 hastanın %51,9'u (n=441) kız, %48,1'i (n=409) erkekti. Tüm başvuruların %14'ü (n=119) hipomelanozis nedeniyleydi. 851 hastanın %25,7'sinde (n=219) toplamda 18 çeşit hipomelanozis saptandı. Hipomelanozise sahip olma açısından cinsiyet, birinci derece yakınlarda atopi öyküsü, sistemik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve emosyonel stresin varlığıyla istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p=0,131; p=0,31; p=0,076; p=0,501; p=0,95). Hipomelanozis görülme sıklığı 3-5 yaş grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı (p<0,001). En sık görülen hastalıklar sırasıyla postinflamatuar hipopigmentasyon (n=65), vitiligo (n=46), pitriyazis alba (n=40), nevus depigmentozus (n=24) ve pitriyazis versicolor albaydı

(n=17). Lezyonların en sık görüldüğü lokalizasyonlar yüz (%31,8), gövde (%29,3), kollar (%15,9) ve bacaklardı (%14,6). Katılımcılar arasında herhangi bir yöntem ile güneşten korunma alışkanlığı %53,5 (n=455) olarak bulundu. Güneşten korunma alışkanlığı olan bireylerde hipomelanotik lezyon görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,012), buna ek olarak halihazırda bilinen bir lökoderması olan katılımcılar olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla güneşten korunma alışkanlığına sahiptiler (p= 0,038) ve daha yüksek oranlarda orta-yüksek düzeyde güneşten korunma sergiliyorlardı (p= 0,014).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre çocuklarda hipopigmente veya depigmente lezyonlarla seyreden hastalıkların prevalansı literatürde bildirilenden daha sık görünmektedir. Bu durum çalışmalardaki tasarım farklılıklarına bağlı olabilir. Postinflamatuar hipopigmentasyon 0-11 yaş arası hastalarda en sık görülen hastalık olmuştur. Pre-adölesan yaş grubunun inflamatuar / enfeksiyöz dermatozlarla daha sık karşılaşması, travmalara daha açık olmaları bu durumu açıklar niteliktedir. Çalışmamızda yaş arttıkça güneşten korunma farkındalığının ve alışkanlıklarının arttığı görüldü. Lökoderması olan hastaların güneşten daha fazla oranda ve daha iyi düzeyde korunduğu saptandı, bu durum hastalık varlığı nedeniyle gelişmiş olan farkındalıkla açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik, hipopigmentasyon, lökoderma, hipomelanozis, güneşten korunma

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDHOOD HYPOPIGMENTED AND DEPIGMENTED LESIONS: A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

Objective: Pigmentation disorders in childhood are a significant reason for outpatient visits, both aesthetically and psychosocially. There are limited studies in the literature on these diseases. The aim of our study is to investigate the frequency, distribution, and diversity of hypopigmented and depigmented lesions in children and their relationship with clinical and sociodemographic characteristics.

Methods: All patients under the age of 16 who visited the pediatric dermatology outpatient clinic between May 2024 and May 2025 with any complaint were included in this cross-sectional study. Individual and sociodemographic characteristics, medical history, family history information regarding atopy and autoimmunity, information on emotional stress and sun protection behaviors were recorded, and a full-body dermatological examination was performed. Patients were divided into four groups: 0–2, 3–5, 6–11, and 12–16 years of age.

Results: Of the 851 patients included in our study, 51.9% (n=441) were female and 48.1% (n=409) were male. Fourteen percent (n=119) of all cases were due to hypomelanosis. A total of 18 types of hypomelanosis were detected in 25.7% (n=219) of the 851 patients. There was no statistically significant difference in the prevalence of hypomelanosis in terms of gender, history of atopy in first-degree relatives, presence of systemic disease, regular medication use, and emotional stress ($p=0.131$, $p=0.31$, $p=0.076$, $p=0.501$, $p=0.95$, respectively). The prevalence of hypomelanosis was statistically significantly higher in the 3-5 age group compared to other groups ($p<0.001$). The most common diseases were postinflammatory hypopigmentation (n=65), vitiligo (n=46), pityriasis alba (n=40), nevus depigmentosus (n=24), and pityriasis versicolor alba (n=17). The most common locations of the lesions were the face (31.8%), trunk (29.3%), arms (15.9%), and legs (14.6%). Sun protection habits

were found in 53.5% (n=455) of participants. The incidence of hypomelanotic lesions was significantly higher in individuals with sun protection habits (p=0.012). Additionally, participants with a known leukoderma had significantly more sun protection habits than those without (p=0.038) and exhibited higher rates of moderate to high sun protection (p=0.014).

Conclusion: According to the results of our study, the prevalence of diseases characterized by hypopigmented or depigmented lesions in children appears to be higher than reported in the literature. This may be due to differences in study design. Postinflammatory hypopigmentation was the most common disease in patients aged 0-11 years. The pre-adolescent age group's greater exposure to inflammatory/infectious dermatoses and trauma explains this finding. In our study, it was observed that awareness and habits regarding sun protection increased with age. It was found that patients with leukoderma were protecting themselves from the sun to a greater extent and at a higher level, which can be explained by the increased awareness developed due to the presence of the disease.

Keywords: pediatric, hypopigmentation, leukoderma, hypomelanosis, sun protection

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri rengi bireyin görünümünü şekillendiren temel özelliklerden biridir ve çocukluk çağında görülen pigmentasyon bozuklukları hem estetik hem de psikososyal yönleriyle dikkate değer bir poliklinik başvuru sebebidir. Bu bozukluklar çoğunlukla kozmetik endişelere yol açsa da bazı durumlarda altta yatan multisistemik hastalıkların habercisi olabilir (1). Hipopigmente ve depigmente lezyonlar melanosit fonksiyon bozuklukları, genetik nedenler, enfeksiyöz etkenler ve otoimmün mekanizmalar gibi çok çeşitli etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2,3).

Çocukluk çağındaki pigmenter bozukluklar erişkinlerle karşılaştırıldığında etiyolojik farklılıklar gösterir. Kalıtsal durumlar erken yaşlarda daha sık görülürken, daha ileri yaşlarda edinsel nedenler ön plana çıkmaktadır (2,4). Görünürlükleri yüksek olan bu lezyonlar çocuk hastalarda sosyal izolasyon, düşük benlik algısı ve duygusal stres gibi psikososyal sorunlara zemin hazırlayabilir (5). Nitekim pigmentasyon bozuklukları pediatrik dermatoloji polikliniklerinde en sık başvuru nedenlerinden biri olup çeşitli çalışmalarda tüm başvuruların %3,8-9,4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (6,7). Ancak tanı süreci lezyonların heterojen doğası ve benzer klinik görünümler nedeniyle zaman zaman güçleşebilir (8). Bu sebeple hem fizik muayenenin dikkatli yapılması hem de lezyonların altında yatan sistemik durumların belirlenmesi önemlidir (3).

Poliklinik başvurularının önemli bir kısmını oluşturan lökodermalarla ilgili literatürdeki çalışmaların sınırlı sayıda olması, metotların standardize olmaması ve çalışmalarda sosyodemografik faktörlerin yeterince dikkate alınmaması bu alandaki bilgi eksikliğini artırmaktadır.

Bu bağlamda çocuklarda görülen hipopigmente ve depigmente lezyonların prevalansını, yaş ve cinsiyet dağılımını, sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini; atopik ve otoimmün öykü, bilinen dermatolojik ya da sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, emosyonel stres ve güneşten korunma alışkanlıkları gibi faktörler eşliğinde değerlendirmek, pediatrik dermatoloji alanındaki önemli bir boşluğu dolduracaktır. Elde edilecek veriler hem klinik pratiğe hem de sağlık politikalarının geliştirilmesine ışık tutacaktır.

Çalışmamızın amacı çocuklarda görülen hipopigmente ve depigmente lezyonların sıklığını, dağılımını, çeşitliliğini ve bu lezyonların klinik ve sosyodemografik özelliklerle olan ilişkisini kapsamlı biçimde incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MELANOSİT BİYOLOJİSİ

2.1.1. Melanositlerin Fonksiyonu Ve Kökeni

Melanositler nöral krest kökenli hücrelerdir. Embriyogenez sürecinde öncül hücreler olan melanoblastlar mezenşimal yolla önce dorsolateral ardından ventral yönde göç ederek epidermis ve kıl foliküllerine ulaşır (9). Bu hücrelerin hayatta kalması ve embriyonik dönemdeki göçleri yüzeylerinde bulunan özel reseptörler ile ekstraselüler ligandlar arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Örneğin KIT ligandı, melanositler ve melanoblastlardaki transmembran KIT reseptörüne bağlanarak etkili olur. Melanoblastların normal şekilde kemotaktik olarak göç edebilmeleri için KIT reseptörünün ekspresyonu gereklidir; bu süreç dermamiyotomun ürettiği KIT ligandı tarafından yönetilir (10). KIT reseptör aktivasyonunu azaltan heterozigot germline mutasyonları insanlarda piebaldizmden sorumlu tutulmaktadır (9). Embriyonik gelişim sürecinde endotelin reseptör tip B (EDNRB) ekspresyonu gösteren melanoblastlar, ektoderm ve dermamiyotom tarafından üretilen endotelin-3 (ET3/EDN3) ile uyarılarak göç etmeye teşvik edilir. EDN3 veya EDNRB genlerindeki fonksiyon kaybı mutasyonları işitme kaybı, hipopigmentasyon ve aganglionik megakolon ile seyreden Waardenburg-Hirschsprung hastalığı ile ilişkilidir (11).

Embriyogenez döneminde melanin üreten melanositler dermiste yaygın bir şekilde bulunur ve gestasyonun yaklaşık 10. haftasında ilk olarak baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkar. Ancak gestasyonun sonuna doğru aktif dermal melanositler yalnızca baş ve boyun, distal ekstremitelerin dorsal yüzleri ve presakral alan şeklinde üç temel anatomik bölgede kalır (12). Bazı dermal melanositlerin epidermise göç ettiği bilinmekle birlikte hücre sayısındaki azalma, pigment hücrelerinin apoptoza uğradığını da göstermektedir. Doğumda dermal melanositlerin aktif olarak kaldığı bu üç bölge dermal melanositozlar ve dermal melanositomlar (mavi nevuslar) gibi lezyonların en sık görüldüğü anatomik bölgelerle de uyumludur. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) bu dermal melanositlerin hayatta kalması ve proliferasyonunda rol oynayabileceği gibi G proteinlerini kodlayan GNAQ veya GNA11 genlerindeki

somatik aktivasyon mutasyonları da etkili olabilir. Bu mutasyonlar mavi nevuslarla birlikte primer üveal melanomlarda da tespit edilmiştir (9).

Melanositler ayrıca kıl foliküllerinin matriksinin bazal tabakasına ve dış kök kılıfına da göç ederler. Aktif olarak melanin üreten hücreler, pigmentli anagen kıl döneminde matriks içinde kolaylıkla tanımlanabilirken dış kök kılıfındaki melanositler genellikle amelanotik olup tanımlanmaları daha zordur. Derideki melanositlerin iki ayrı popülasyonu olduğu; biri interfoliküler epidermiste, diğeri ise kıl foliküllerinde bulunduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Klinik gözlemler ve antijen ekspresyon analizlerine göre interfoliküler epidermisteki melanositler vitiligonun yıkıcı etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle pigmentli kılların korunduğu vitiligo plaklarında repigmentasyon dış kök kılıfında bulunan melanositlerin aktivasyonu ve yukarı yönlü göçü ile sağlanır (13).

Kıl şaftını oluşturan KROX20+ progenitör hücreler kıl ampullası içinde tanımlanmıştır. Bu kıl progenitör hücreleri kıl pigmentasyonu için kritik öneme sahip olan KIT ligandı/kök hücre faktörünü (SCF) üretir; fare deneylerinde SCF'nin ortadan kaldırılmasıyla kılların beyaza döndüğü gösterilmiştir (14).

Melanositler immunohistokimyasal boyama yöntemleriyle fetal epidermiste gestasyonun yaklaşık 50. gününden itibaren tanımlanabilir. Elektron mikroskopisi ile melanin içeren melanozomlar gestasyonun dördüncü ayında görülebilir. Melanositler, benign ve malign neoplaziler dışında yaşam boyu stratum bazalede konumlarını korur. Melanosit gövdesi, bazal laminanın özel bir bölgesinde yerleşir ve dendritleri orta stratum spinozuma kadar uzanarak keratinositlerle temas kurar. Bir melanositin yaklaşık 30-40 keratinosite melanozom transferi yapmasıyla oluşan yapı “epidermal melanin birimi” olarak adlandırılır (15).

Normal deri renginin temel belirleyicisi melanositlerin sayısı değil pigment üretiminin miktarı ve kalitesidir. Melanosit aktivitesini belirleyen faktörler arasında melanozomların boyut gibi spesifik özellikleri, melanin biyosentez yolundaki enzimlerin bazal ve uyarılmış seviyeleri ve aktiviteleri bulunur. Bu enzim aktiviteleri, MSH gibi ekstraselüler ligandların reseptör aracılığıyla etkilediği MITF gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu üzerinden düzenlenir. Adipoz mezenkimal hücreler tarafından üretilen TGF-β1 gibi faktörler ise inhibitör sinyaller arasındadır (15,16).

2.1.2. Melanozom Oluşumu Ve Fonksiyonları

Melanositlerin sitoplazması içinde melanin pigmentlerinin sentezlendiği, depolandığı ve taşındığı benzersiz bir organel olan melanozom bulunur. Melanozom, melanin birikimi için iskelet oluşturan matriks proteinleri (başlıca PMEL/PMEL17/gp100) ve melanin biyosentezini düzenleyen tirozinaz gibi enzimleri içerir (17).

Melanozomun melanin içermeyen erken dönem yapıdan tam anlamıyla melanize olmuş yapıya ilerleyişi dört evreye ayrılır. Evre I ve II melanozomlarda başlıca PMEL17'den oluşan tabakaların varlığı görülür ancak tirozinaz ve tirozinazla ilişkili proteinler gibi melanojenik enzimleri içermezler. Bu erken evre melanozomların biyogenezinde PMEL, MART-1/Melan-A ve oküler albinizm tip 1 (OA1) G protein bağlı reseptörü kritik rol oynar (18). Matriks proteinlerinin yanına siyah melanin birikimi melanojenik enzimlerin önceden oluşmuş evre II melanozomlara taşınmasıyla birlikte evre III melanozomlarda başlar. Tam olgunlaşmış evre IV melanozomlar oluştuktan sonra mikrotübüller aracılığıyla melanosit dendritlerine doğru göç ederek epidermiste veya anagen fazdaki kıl matriksinde bulunan komşu keratinositlere transfer için hazırlanır (19).

Ciltte normal pigmentasyon melanozomların melanositlerden keratinositlere düzenli bir şekilde aktarılmasına bağlıdır. Bu aktarım sürecinde bir aksama olduğunda, Griscelli sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda veya postinflamatuar hipopigmentasyon gibi kazanılmış hastalıklarda hipopigmentasyon gelişir (20).

Keratinositler tarafından melanozom alımı, keratinosit büyüme faktörü (KGF) tarafından aktive edilen KGF reseptörü (KGFR/FGFR2b)(21) ile veya proteaz aktive reseptör 2 (PAR-2) aracılığıyla (22) başlatılabilmektedir. PAR-2 reseptör-ligand etkileşiminin inhibitörlerinin, örneğin serin proteaz inhibitörleri, hayvan modellerinde deri hipopigmentasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (23).

Normal deri renginin temel belirleyicisi melanositlerin yoğunluğu değil, melanositlerin etkinliği ve komşu keratinositlerle olan etkileşimleridir. Bir melanositin aktivitesi ürettiği melanize melanozomların sayısı, büyüklüğü ve bu melanozomları keratinositlere transfer etme verimliliğine bağlıdır (9,20).

2.1.3. Melanin Biyosentezinin Düzenlenmesi

Melanin sentezinde başlangıç substratı hem koyu renkli ömelanin hem de sarı-kırmızı tonlarındaki feomelanin için ortak olan L-tirozindir. Melanogenez sürecinin hız kısıtlayıcısı ve en kritik basamağında rol alan enzim tirozinazdır. Bu enzim, L-tirozinin L-DOPA'ya hidroksilasyonunu ve ardından DOPA'nın dopakinona oksidasyonunu katalize eder (24). Feomelanin sentezi için tirozinaz aktivitesi daha düşük düzeyde yeterli olduğundan, feomelanin üretimi biyokimyasal olarak "varsayılan yol" olarak değerlendirilir (9).

Tirozinazın aktivitesi DOPA tarafından artırılırken, TYRP1 (tyrosinase-related protein 1) enzimi bu aktivitenin stabilizasyonunda rol oynar (25). Ayrıca tirozinaz aktivitesini yarışmalı olarak inhibe eden maddeler arasında hidrokinon ve L-fenilalanin yer alır. Fenilketonüri hastalarında L-fenilalanin hidroksilaz eksikliği nedeniyle L-fenilalanin düzeylerinin artışı jeneralize pigmentasyon azalmasına yol açmaktadır (9,24).

Melanin üretimini düzenleyen faktörler arasında α-MSH (alfa-melanosit stimülan hormon), endotelin-1, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), KIT ligandı ve ultraviyole radyasyon (UVR) gibi dışsal uyaranlar yer alır (24,26). α-MSH'nin etkileri, G-protein bağlı reseptör olan MC1R (melanokortin 1 reseptörü) aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptör aracılığıyla cAMP düzeylerinin artışı, MITF transkripsiyon faktörü üzerinden tirozinaz ekspresyonunun artmasına ve böylece ömelanin üretiminin uyarılmasına yol açar (24,27).

MC1R genindeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar, kızıl saç fenotipi ile ilişkilidir ve bu bireylerde feomelanin baskın hale gelir (9). MC1R aynı zamanda agouti sinyal proteini (ASIP) ile yarışmalı bağlanma gösterir; ASIP'in varlığı durumunda MC1R üzerinden başlatılan cAMP sinyal yolakları inhibe edilir ve tirozinaz aktivitesi yeterince uyarılamaz. Bu mekanizma, feomelanin üretimini desteklerken ömelanin sentezini baskılar; böylece melanin tipi ASIP/MC1R etkileşimine bağlı olarak belirlenmiş olur (28).

UVR, melanin sentezini birden fazla mekanizma aracılığıyla artırabilir: tirozinaz geninin transkripsiyonunu artırmak, MC1R ekspresyonunu yükseltmek, protein kinaz C ve nitröz oksit/cGMP yolaklarını aktive etmek gibi mekanizmalar bunlar arasındadır (9). UVA'ya maruziyetin ardından hızlı fakat geçici

hiperpigmentasyon görülürken, UVB maruziyeti 24-72 saat içinde ortaya çıkan kalıcı hiperpigmentasyona (gecikmiş bronzlaşma) neden olur (29).

Sonuç olarak, melanin biyosentezinde enzimatik aktiviteler, hücre içi sinyal yolları ve çevresel uyaranlar arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Bu sürecin düzgün işlemesi pigmentasyonun hem fizyolojik hem de patolojik durumlar açısından düzenlenmesi için elzemdir.

2.2. PİGMENTASYON BOZUKLUKLARININ GENEL SINIFLANDIRILMASI

Deri rengini belirleyen temel etmenler epidermis ve dermiste yer alan pigmentlerdir. Ömelanin ve feomelanine ek olarak hemoglobin ve bilirubin gibi endojen pigmentler de deri renginin oluşumunda rol oynar. Pigmentasyon bozuklukları, derinin koyulaşması, açılması veya olağandışı renk değişimleri ile ortaya çıkmaktadır. Melanin sentezinde veya depolanmasında meydana gelen niceliksel ya da niteliksel bozukluklar pigment bozukluklarının büyük kısmını oluşturmaktadır ancak diğer endojen pigmentlerdeki anormal değişimler veya eksojen pigment birikimleri de diskromik lezyonlara neden olabilir. Bu tür bozukluklar kalıtsal ya da edinsel olabilir. Normal deri renginde değişiklik olması diskromi olarak tanımlanır (30). Diskromiler hipermelanoz ile seyreden melanodermalar, deri renginde açılma veya beyazlaşma ile seyreden lökodermalar ve melanin dışı pigmentasyon bozuklukları olarak üç grupta incelenmektedir (30).

Hipermelanoz (Melanoderma): Deride melanin miktarının artması sonucu ortaya çıkan pigmentasyon artışı hipermelanoz olarak adlandırılır (30). Epidermiste biriken fazla melanin kahverengi bir hiperpigmentasyona neden olurken, dermiste biriken melanin daha mavimsi bir görünümle seruloderma olarak tanımlanır. Her iki tabakada da artış olduğunda, karışık tip hipermelanoz söz konusudur. Epidermal hipermelanoz, epidermisteki melanosit sayısı normal olsa da artmış melanin üretimine bağlı gelişebilir (melanotik hipermelanoz); ya da epidermal melanosit sayısındaki artış sonucu meydana gelebilir (melanositik hipermelanoz) (30,31). Dermal hipermelanoz ise ektopik dermal melanositlerden kaynaklı melanin üretimi (dermal melanositoz) ya da epidermal melanin granüllerinin dermise anormal geçişi (pigmenter inkontinans)

nedeniyle oluşabilir. Bu durumda melanin granülleri dermisteki melanofajlar içinde birikir veya ekstrasellüler matrikste serbest halde bulunabilir (30–32).

Lökoderma: Deri renginde açılma veya beyazlaşma ile karakterize lökoderma çoğunlukla melanin içeriğinin azalmasına bağlıdır (hipomelanoz). Epidermal hipomelanoz, iki temel patojenik mekanizma ile ortaya çıkabilir: epidermal melanositlerin kısmi ya da tam yokluğu (melanositopenik hipomelanoz); epidermal melanosit sayısı normal olsa da melanin sentezinde, melanozom oluşumunda veya melanozomların taşınmasında ya da keratinositlere transferinde kusur olması (melanopenik hipomelanoz) (30,33,34). Ayrıca, epidermal hücre döngüsünün hızlanması ya da keratinositlerdeki melanin granüllerinin artmış yıkımı da hipomelanoza yol açabilir (30).

Melanin Dışı Pigmentasyon Bozuklukları: Diskromi yalnızca melanin ile ilişkili bozukluklardan kaynaklanmaz. Hemoglobin düzeyindeki değişiklikler (örneğin anemi, polisitemi veya Bier lekeleri gibi lokal durumlar) de deri renginde değişime neden olabilir. Ksantoderma, derinin sarı-turuncu renklenmesidir ve genellikle ikter ya da karotenemi kaynaklıdır. Demir, gümüş, altın gibi ağır metallerin birikimi ya da travmatik, medikal veya kozmetik amaçlı dövmeler de pigmentasyon değişikliklerine yol açabilir. Epidermis kalınlığındaki artışlar, yıkanmama alışkanlıkları veya terdeki pigment bozuklukları (kromhidrozis/psödokromhidrozis) da pigmentasyon bozuklukları arasında yer alır (30).

2.3. LÖKODERMA YAPAN HASTALIKLAR

Lökoderma sınıflandırılmasına yönelik literatürde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Örneğin, Passeron ve ark. tarafından yapılan sınıflamada lökodermalar temel olarak edinsel ve genetik (konjenital) hipomelanozis olmak üzere iki ana gruba ayrılırken (30), Fistarol ve ark. bu hastalıkları diffüz veya lokalize olmaları, başlangıç yaşı, eşlik eden oküler veya sistemik bulguların varlığı gibi kriterlere dayalı olarak sınıflandırmaktadır (32). Bu farklı sınıflama sistemleri, klinik uygulamalarda tanısal yaklaşımı şekillendirmekle birlikte hastalıkların etiyopatogenezine dair ipuçları da içermektedir.

2.3.1. Edinsel Hipomelanozis Hastalıkları

2.3.1.1. Vitiligo

Vitiligo epidermal melanositlerin kaybına bağlı olarak ortaya çıkan edinsel ve kronik hastalıktır. Klinik olarak iyi sınırlı, amelanotik makül ve yamalarla seyreden hastalıkta etkilenen deride lökotrişi de görülebilir (35). Çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan vitiligo hastaların özgüveni, arkadaş ilişkileri ve okul performansı üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Özellikle 12 yaşından sonra başlayan hastalık ego gelişiminin kritik dönemlerine denk geldiğinde psikososyal etkiler daha belirgin olarak görülür (36). Vitiligo en sık görülen depigmentasyon bozukluğu olup hem çocuk hem erişkin yaş grubunda %0,1 ila %2 arasında değişen oranlarla bildirilmiştir (37). Hastalık her iki cinsiyeti de eşit derecede etkiler ve ırk, etnik köken veya sosyoekonomik durumla ilişkili belirgin bir eğilim göstermez (38). Pediatrik popülasyona yönelik yapılan bir çalışmada vitiligo prevalansı %0,5 ila %2 arasında bulunmuştur (39).

Vitiligonun etiyopatogenezine dair güncel veriler hastalığın çok faktörlü ve karmaşık bir sürecin sonucu olduğunu ortaya koymaktadır. Melanositlerin yok olmasına yol açan mekanizmalar arasında genetik yatkınlık, otoimmünite, oksidatif stres, nörojenik etkenler, viral enfeksiyonlar, biyokimyasal bozukluklar ve melanosit ayrışması yer almaktadır. Bunlardan otoimmünite ve oksidatif stres teorileri en fazla desteklenen hipotezlerdir. "Konverjans teorisi" olarak bilinen görüşe göre ise bu mekanizmaların bir arada etkili olması söz konusudur.

Vitiligo hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli proteinleri ve aralarında tirozinazın da bulunduğu melanosit proteinlerini kodlayan 60'a yakın yatkınlık genini içeren poligenik ve multifaktöriyel bir genetik zemine sahiptir (40). Birçok çalışmada vitiligoyla ilişkilendirilen insan lökosit antijen (human leukocyte antigen, HLA) bölgeleri arasında A2, DR4, DR7, DQ7, DR1, B13, DQW3, CW6 ve A30 yer almaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ise PTPN22, LPP, IL2RA, UBASH3A, C1QTNF6 gibi genler ve MHC sınıf I ve II moleküllerini kodlayan genler jeneralize vitiligo için olası yatkınlık bölgeleri olarak tanımlanmıştır (41,42). Vitiligoya yatkınlığa yol açan diğer genler arasında katalaz geni, 2p16 kromozomunda yer alan vitiligo ile ilişkili protein 1 geni

ve guanozin trifosfat siklohidrolaz I geni de bulunur (43). Ayrıca doğal bağışıklık sisteminin düzenleyicisi olan NACHT lösin zengin tekrar protein 1'i (NALP1) kodlayan 17p13 kromozomundaki gen, vitiligoyla birlikte görülen otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (44).

Vitiligonun Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tip 1 diyabet, alopesi areata, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, otoimmün poliglandüler sendrom gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Vitiligo hastalarında organ özgül antikorların sıklığında artış izlenmiş, melanosit yüzey ve sitoplazma antijenlerine karşı antikorların varlığı hastalığın otoimmün patogenezini destekleyici bir bulgu olmuştur. Bu antikorların melanositleri kompleman aracılı veya antikor bağımlı hücresel sitotoksisite yoluyla ortadan kaldırabildiği gösterilmiştir (45).

Sitotoksik CD8+ T lenfositler, melanosit yıkımında kritik rol oynamaktadır. Bu hücreler hem perilezyonel hem de lezyonel alanda hem de apoptoza uğrayan melanositlerin komşuluğunda tespit edilmiştir. IFN-γ salgılayan bu lenfositler, JAK/STAT yolunu aktive eder ve keratinosit ile fibroblastlardan CXCL9 ve CXCL10 kemokinlerinin salınımını tetikler. Bu kaskad da daha fazla sitotoksik T hücresinin melanositlere yönelmesine yol açar (46).

Melanosit yıkımına dair bir diğer kuram ise melanin sentezi sırasında oluşan toksik fenolik bileşiklere karşı melanositlerin artmış duyarlılığı ile kendi kendini yok etme hipotezidir. Bu bileşikler serbest radikal oluşumu, tirozinaz inhibisyonu ve melanozom üretimi ya da transferinde bozulmaya neden olabilir (47).

Oksidatif stres de vitiligo patogenezinde önemli bir rol oynar. Aktif vitiligo hastalarının epidermisinde oksidatif denge bozulmuş, antioksidan seviyeleri azalmıştır ve oksidatif stres belirteçlerinde artış gözlenmiştir. Lezyonlarda hidrojen peroksit üretiminin arttığı ve katalaz seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Bu durum melanosit ölümünü tetikleyen toksik metabolitlerin birikimine yol açar. Oksidatif stres aynı zamanda doğal bağışıklık cevabını başlatarak makrofajlar, doğal katil hücreler ve dendritik hücrelerin lokal olarak toplanmasına neden olur (48).

Vitiligo genellikle yüz, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, parmak dorsalleri ve intertrijinöz bölgeler gibi sürtünmeye maruz kalan alanlarda ortaya çıkar ve tebeşir beyazı renkli asemptomatik makül ve yamalar görülür. 2011 yılı uluslararası konsensüsüne göre klinik olarak segmental ve nonsegmental ve sınıflandırılamayan

formlara ayrılır (Tablo 1). Nonsegmental vitiligo (NSV), "vitiligo" olarak isimlendirilen form, daha yaygın olup sıklıkla simetrik ve bilateral dağılım gösterir; segmental vitiligo (SV) ise unilateral olarak genellikle bir dermatomu tutar ve erken stabil hale gelir (49,50). Erken çocukluk döneminde başlayan vitiligoda aile öyküsünde vitiligo, erken saç beyazlaması ve halo nevus daha sık bildirilirken; ergenlik ve erken erişkinlik başlangıcında yüz ve akral tutulum ile ailesel otoimmün hastalık öyküsü daha yaygındır (51).

Tablo 1: Vitiligo alt tiplerinin sınıflanması

VİTİLİGO TİPLERİ	**ALT TİPLERİ**
NSV (Nonsegmental Vitiligo)	- Fokal
	- Mukozal
	- Akrofasyal
	- Jeneralize
	- Universal
	- Miks (NSV + SV)
	- Nadir varyantlar (punktat lökoderma, hipokromik vitiligo, foliküler vitiligo)
SV (Segmental Vitiligo)	- Fokal
	- Unisegmental
	- Bi ya da multisegmental
SINIFLANMAMIŞ	- Başlangıçta fokal
	- Tek mukozal bölge tutulumu

Vitiligo, aktivite durumuna göre stabil veya progresif olarak sınıflandırılır. Köebner fenomeni, sınırları belirsiz lezyonlar, konfeti benzeri küçük depigmente alanlar ve inflamatuar bulgular hastalığın aktif olduğunu gösterebilir (52). Stabil hastalık tanımı için kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, 2 yıl boyunca yeni lezyon gelişimi olmaması stabilite göstergesi kabul edilir. Ancak NSV, uzun süreli stabiliteden sonra bile yeniden aktif hale gelebilir. Lezyonlar yıllarca stabil kalabilir veya zamanla yavaş yavaş ilerleyebilir; bazı olgularda hastalık jeneralize ya da universal vitiligoya dönüşebilir (53).

2.3.1.2. Melanom İlişkili Vitiligoid Depigmentasyon

Melanom hastalarında vitiligo benzeri depigmentasyon gelişebilir ve bu durum primer ya da metastatik tümör içinde regresyona bağlı hipomelanoz, tümör çevresinde gelişen amelanotik alanlar (halo fenomeni), tümörden uzakta yerleşimli vitiligoid depigmentasyon odakları şeklinde üç farklı klinik biçimde ortaya çıkabilir (34). Bu durum malign melanom hücreleri ile normal melanositlerin paylaştığı antijenik yapılara karşı gelişen sitotoksik yanıta bağlanmaktadır. Özellikle Melan-A/MART-1, gp100 ve TYRP1 gibi melanosit farklılaşma antijenlerine özgü sitotoksik CD8+ T hücrelerinin bu süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (20,34). Bu klinik tablo özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri (örneğin CTLA-4 inhibitörü ipilimumab; PD-1 inhibitörleri nivolumab ve pembrolizumab; PD-L1 inhibitörü atezolizumab) ile tedavi edilen malign melanom hastalarında daha sık bildirilmiştir. Bu tedaviler sonrası gelişen vitiligoid depigmentasyon, antitümöral immün yanıtın bir tezahürü olarak kabul edilmekte ve pozitif prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir (54). Literatürde bu depigmentasyonun hem spontan bağışıklık yanıtı hem de immünoterapilerle tetiklenen immün yanıtla ilişkili olduğu, ayrıca 5 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı artış ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (55).

2.3.1.3. Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu, melanositleri hedef alan otoimmün yanıt sonucu gelişen nadir bir multisistem hastalıktır. Literatürde vitiligonun oküler tutulumla seyreden bir alt tipi olarak da tanımlanabilmektedir (34). Klinik olarak bilateral granülomatöz üveit, vitiligo, alopesi, poliyozis, işitme kaybı ve nadiren meningeal irritasyon veya ensefalitik semptomlarla karakterizedir. Genellikle üçüncü ve dördüncü dekatlarda erişkinlerde görülse de çocukluk ve ergenlik döneminde de bildirilen olgular mevcuttur (56). Üveit tüm hastalarda ortaya çıkar ve genellikle koroidit ve optik nörit ile birliktedir. Göz tutulumu birkaç ay ile bir yılı aşkın sürebilir. Üveite eşlik eden derideki pigmenter değişiklikler genellikle 3 hafta ile 3 ay içinde ortaya çıkar; poliyozis (%80-90), bilateral vitiligo (%50-60), alopesi (%50) ve geçici işitsel bozukluk bu dönemde gelişir. Poliyozis kaş ve kirpiklerle sınırlı kalabileceği gibi, saçlı deri ve vücut kıllarını da tutabilir. Gelişen lökoderma genellikle kalıcıdır (20).

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da VKH sendromu HLA-DR4 ve HLA-DRB1*0405 allellerine sahip genetik yatkınlığı olan bireylerde özellikle viral enfeksiyonların tetiklemesiyle gelişebilmektedir (30). Ayrıca immün kontrol noktası inhibitörleri (örneğin nivolumab) ve BRAF/MEK inhibitörleri gibi bazı onkolojik ajanlar VKH benzeri sendromları tetikleyebilir (57).

2.3.1.4. Enfeksiyöz Hipomelanozisler

2.3.1.4.1. Endemik Trepanomatozlar

Pinta: T. *carateum*'un yaptığı enfeksiyondur. Erişkinleri ve çocukları etkileyebilir. Pinta'nın geç döneminde hipomelanotik lezyonlar ortaya çıkar. Genellikle kemik çıkıntıları üzerindeki deride düzensiz, vitiligo benzeri depigmente alanlar izlenir. Lezyonların çevresinde genellikle hiperpigmente halo vardır. Atrofi ve alopesi eşlik edebilir. Uzun süreli amelanotik alanlar genellikle repigmente olmaz (34,58).

Yaws: T. *pallidum* subsp. *pertenue* tarafından meydana gelen ve genellikle 15 yaşından küçük çocukları tutan tropikal iklimlerde endemik bir trepanomatozdur. Tedavi edilmemiş tersiyer yaws olgularında simetrik hipomelanotik maküller gelişebilir. En sık el bilekleri, el sırtı ve parmak eklemleri üzerinde görülür (58).

Bejel: Etkeni T. *pallidum* subsp. *endemicum* olan, genellikle 2-15 yaş arası çocukları etkileyen bu hastalığın geç döneminde hipomelanotik maküller görülebilir. Lezyonlar iyi sınırlıdır. En sık ekstremiteler, genital bölge, areola ve gövde tutulur. Erken penisilin tedavisi ile repigmentasyon sağlanabilir (34,58).

2.3.1.4.2. Kala-Azar Sonrası Dermal Layşmanyazis

Kala-azar sonrası dermal layşmanyazis (KSDL), viseral layşmanyazis (VL) sonrası gelişen bir komplikasyondur ve VL atlatmış, genel durumu iyi olan hastalarda maküler, makülopapüler veya nodüler lezyonlarla karakterizedir (59). En sık Sudan ve Hindistan'da görülür; bu bölgelerde VL sonrası sırasıyla %50 (60) ve %5-10 (61) oranında geliştiği bildirilmiştir. Tipik olarak yüzün kelebek bölgesinde eritem ve fotosensitivite, simetrik yerleşimli hipopigmente maküller ve nodüler-plak benzeri lezyonlar şeklinde olabilen üç temel klinik formda izlenir (59). KSDL'nin çocukluk

yaş grubunda da görüldüğü, ancak bazı topluluk temelli çalışmalarda olguların çocuklarda yeterince raporlanmadığı bildirilmiştir (62). Tanı esas olarak klinik bulgulara dayanır; patojen parazitler mikroskobide gösterilebilir ancak duyarlılığı sınırlıdır (59). Viseral leishmaniasis tedavisinden sonra gelişen interferon-γ salınımı, deride kalan parazitlere karşı inflamatuvar yanıt oluşturarak KSDL lezyonlarının ortaya çıkmasına yol açar (59).

2.3.1.4.3. Lepra

Lepra (Hansen hastalığı), Mycobacterium *leprae*'nin neden olduğu, deri ve periferal sinir sistemini tutan kronik bir enfeksiyondur. Hastalığın klinik spektrumu konakçı bağışıklık yanıtına göre değişir. Tüberküloid lepra iyi sınırlı, anestetik hipopigmente maküller ve kalınlaşmış, palpabl periferik sinirlerle karakterizedir. Lepromatöz formda ise özellikle kaşlar ve kulaklarda nodüler ya da diffüz infiltrasyonlar izlenir; bu da tipik aslan yüz görünümüne neden olur (20).

Lepromatöz leprada hipomelanotik maküller hastalığın en erken bulgularından biri olabilir (34). Hipopigmentasyonun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, melanositlerde histolojik ya da ultrastrüktürel bir bozukluk tanımlanmamıştır (34). Kesin tanı, özellikle lepromatöz olgularda deri sürüntüsü ya da biyopsi örneğinde M. *leprae*'nin gösterilmesiyle konur. Tedavi çoğu zaman hipopigmente alanların yeniden pigmentasyonunu sağlar, ancak bu durum her zaman gerçekleşmeyebilir (20,34).

2.3.1.4.4. Onkoserkiyaz

Onkoserkiyaz (nehir körlüğü), Onchocerca *volvulus* adlı filaryal parazitin neden olduğu kronik bir enfeksiyondur (63). Özellikle sahra altı Afrika'da yaygındır; 99%'dan fazlası Afrika kıtasında olmak üzere yaklaşık 20 milyon kişi enfekte durumdadır. Primer olarak gözler ve deri tutulur. Deri bulguları arasında özellikle pretibial bölgelerde simetrik olarak dağılan, "leopar derisi" görünümü veren normal deri içerisinde depigmente makül adacıkları yer alır. Depigmentasyonun patogenezinde parazitin deride biriken mikrofilaryalarına karşı gelişen immün yanıt suçlanmaktadır (64).

2.3.1.4.5. Sifiliz

Sifiliz, Treponema *pallidum* adlı spiroketin neden olduğu kronik ve sistemik seyirli bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre 15-49 yaş arası bireylerde 19,9 milyon aktif sifiliz vakası ve 6,3 milyon yeni vaka bildirilmiştir (65).

Hastalık primer, sekonder ve tersiyer evreler ile konjenital olmak üzere klinik olarak dört formda incelenir. Primer sifilizde ağrısız, yuvarlak ve sert kenarlı ülser (şankr) gelişir; bu lezyon sıklıkla fark edilmeden iyileşir. Sekonder sifilizde simetrik dağılım gösteren, makül, papül veya skuamlı lezyonlardan oluşan kaşıntısız raş görülür; özellikle palmar ve plantar bakır renginde lezyonlar tipiktir. İntertriginöz bölgelerde kondiloma lata olarak tanımlanan nemli plaklar, "güve yeniği" tarzda alopesi ve nadiren püstüler lezyonlar gözlenebilir. Tersiyer evrede granülomatöz gomlar görülebilir (30).

Sekonder sifilizde hipopigmentasyon nadiren görülse de "lökoderma sifilitikum" olarak adlandırılan özel bir tablo tanımlanmıştır. Bu tabloda boyunda hiperpigmente bir yama üzerinde 1-2 mm çaplı, düzensiz hipomelanotik maküller görülür ve tabloya "Venüs gerdanlığı" adı verilir (66). Ayrıca önceki inflamatuar lezyon bölgelerinde özellikle boyun, üst gövde, abdomen, aksilla ve inguinal gibi bölgelerde de hipopigmentasyon gelişebilir (34). Bazen bu lezyonlar yalnızca Wood ışığı altında fark edilebilir. Penisilin G tedavisi ile bu lezyonlar birkaç ay ile bir yıl içinde genellikle tamamen kaybolur (30).

2.3.1.4.6. Pitriyazis Versicolor Alba

Pitriyazis versicolor, Malassezia cinsine ait dimorfik ve lipofilik mantarların neden olduğu yüzeyel bir dermatomikozdur (30,34). Pitriyazis versicolor alba bu enfeksiyonun hipopigmente formudur ve özellikle çocuklarda daha sık görülür (67). Primer lezyonlar birkaç milimetreden 1-3 cm'ye kadar değişebilen, yuvarlak ya da oval, hipomelanotik maküller şeklinde ortaya çıkar (34).

Bu enfeksiyonun en sık görüldüğü yaş grubu adolesanlardır; bu durum sebum üretiminin artışı ve hormonal etkilerle ilişkilidir (68,69). Ancak daha küçük çocuklarda da görülmektedir ve özellikle yüz bölgesini tutarak pitriyazis alba ile ayırıcı tanıya girebilir (67,70). Toplum temelli çalışmalarda pitriyazis versicolor

çocuklarda hipopigmente hastalıklar arasında %17,9-21 oranıyla ikinci sıklıkta bildirilmiştir (71,72). Lezyonlar sıklıkla gövde, sırt, omuz ve yüzde yerleşir (68,73).

Pitriyazis versicolor alba'da hipopigmentasyonun oluşum mekanizmasında melanosit sayısında bir azalma olmaksızın melanozom yoğunluğunda düşüş izlenir (34). Melanin sentezinin azalması, melanozomların keratinositlere transferinde kısmi blokaj ve azelaik asit gibi tirozinaz inhibitörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir (34,74,75). Ayrıca Malassezia'nın oluşturduğu dikarboksilik asitlerin (örneğin azelaik asit) tirozinaz inhibisyonu yoluyla melanin biyosentezini baskıladığı gösterilmiştir (74,75). Klinik olarak lezyonlar hipopigmentedir ve ince, talaş gibi skuamla kaplıdır ve sıklıkla Wood lambası altında sarımsı floresans gösterir (30,34). Hipomelanoz tedavi sonrası veya spontan iyileşme ile haftalarca hatta aylarca kalıcı olabilir (34).

2.3.1.5. İnflamatuar Hipomelanozisler

2.3.1.5.1. Liken Sklerozus Ve Atrofikus

Liken sklerozus ve atrofikus (LSA) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur ve hem genital hem de ekstragenital bölgelerde hipopigmente plaklarla karakterizedir. Genellikle simetrik yerleşimli, poligonal, hipopigmente papüllerin birleşerek düzensiz ancak belirgin sınırlı plaklar oluşturmasıyla tanınır. Zamanla lezyonlar düzgün yüzeyli, porselen beyazı görünümlü hale gelir; dermoskopide sıklıkla telanjiektaziler ve foliküler tıkaçlar görülebilmektedir (30).

LSA'nın kesin prevalansı bilinmemekle birlikte 1:60 ila 1:1000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Hastalıkta genetik yatkınlık olabileceğini gösteren bazı ailevi olgular tanımlanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 6 kat daha sık görülür ve ırksal bir eğilim yoktur. Çocukluk çağında genital (özellikle vulvar) tutulum daha yaygındır; erişkinlerde ise ekstragenital tutulum daha sık gözlenir (30,67). Erkeklerde ise genellikle glans penis ve prepisyum etkilenmektedir (30).

LSA'ya bağlı hipopigmentasyonun patogenezinde elektron mikroskopide melanin üretiminde azalma, melanin transferinde bozulma ve melanosit kaybı gösterilmiştir (30,34). Elektron mikroskopi çalışmalarında melanosit sayısında azalma ve pigment hücrelerinde dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir. Genital LSA

genellikle yoğun kaşıntıya neden olurken, ekstragenital formlar çoğunlukla asemptomatik ya da hafif kaşıntılıdır (30).

2.3.1.5.2. Müsinözler

Müsinözler dermis ya da kıl folikülünün dış kılıfında asidik glikozaminoglikanların (müsin) birikimi ile karakterize nadir dermatozlardır. Müsin birikimi pigment dağılımını etkileyerek hipopigmentasyona neden olmaktadır. Papüler müsinöz, her iki cinsi eşit etkilerken foliküler müsinöz erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla 40 yaşından önce ortaya çıkar (30). Çocuklarda kutanöz müsinözler çok nadirdir, literatürde az sayıda vaka bildirilmiştir (76). Foliküler formda sarı-beyazımsı papül ve plaklar foliküler belirginleşme gösterir; yüz, saçlı deri, boyun ve omuzlar en sık tutulan bölgelerdir ve bu alanlarda kıl kaybı izlenebilir. Papüler formda ise lezyonlar genellikle yüz, ellerin sırtı ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde yerleşir. Her iki formda da kaşıntı ya yoktur ya da hafiftir. Papüler müsinöz sıklıkla monoklonal paraproteinemi ile birliktelik gösterirken; foliküler müsinöz sekonder olarak kutanöz lenfoma (mikozis fungoides) ya da HIV enfeksiyonu gibi hastalıklara eşlik edebilir (30).

2.3.1.5.3. Hipopigmente Mikozis Fungoides

Hipopigmente mikozis fungoides (MF), kutanöz T hücreli lenfomaların çocukluk ve adölesan dönemde de görülebilen nadir bir klinik varyantıdır (2,30). MF'nin en sık gözlenen klinik formu klasik yama tip olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda bildirilen olguların yaklaşık dörtte birinde hipopigmente varyantın görüldüğü bildirilmiştir (30,77). Bu varyantta lezyonlar genellikle güneş görmeyen bölgelerde dağınık yerleşimli, düzensiz sınırlı hipopigmente maküller şeklinde görülmektedir (2). Hipopigmente lezyonlar tipik yama, plak ya da tümör tipi MF lezyonlarıyla birlikte görülebilir (2,78).

Hipopigmente MF'de görülen lökodermanın patogenezinde melanosit sayısında belirgin azalma olmamasına rağmen epidermal keratinositlerde melanozom sayısında azalma tespit edilmiştir. Bu durum melanozom transferinde bozulmayı işaret eder (34). Ayrıca inflamasyonun melanosit fonksiyonunu bozarak melanin sentezini azaltabileceği ve hücresel dejenerasyona yol açabileceği de ileri sürülmektedir (30,34).

MF insidansı 100.000'de 0.9'a kadar bildirilmiştir ve hipopigmente varyant çocuklarda klasik formdan daha sık görülmektedir (30). Bu varyantın tanısı genellikle gecikir çünkü vitiligo ya da pitriyazis alba gibi diğer hipopigmente dermatozlarla klinik benzerlik gösterebilir. Bu nedenle klinik şüphe durumunda biyopsi ile histopatolojik doğrulama önemlidir. Ayrıca özellikle tedavi sonrası poikilodermik lezyonlar da görülebilmektedir (30).

2.3.1.5.4. Pitriyazis Alba

Pitriyazis alba çocukluk ve adölesan dönemde sık görülen, genellikle yüz bölgesinde yerleşen, hafif skuamlı, yuvarlak veya oval, belirsiz sınırlı hipopigmente makül ve yama lezyonlarla seyreden bir hastalıktır (34,67). Lezyonlar çoğunlukla alın ve yanaklar gibi yüz bölgelerine yerleşir; daha nadir olarak boyun, omuzlar ve üst ekstremitelerin proksimal bölgeleri de etkilenebilir (2,67). Wood lambası muayenesinde pigment azalması dikkat çekerken depigmentasyon izlenmez, bu özelliği pitriyazis alba'yı ayırıcı tanıda vitiligodan ayırmada yardımcı olur (4,34).

Epidemiyolojik çalışmalar pitriyazis alba'nın hipopigmente dermatozlar arasında en sık görülen form olduğunu ortaya koymuştur. Mısır'da yapılan okul temelli bir çalışmada hipopigmentasyon saptanma oranı %45,4 olup, bunların %58,3'ü pitriyazis alba idi (72). Benzer şekilde Hindistan'da yapılan çalışmalarda prevalans %24-29 arasında bildirilmiştir ve en sık 2-12 yaş aralığında gözlenmiştir (8,71). Bu durum pitriyazis alba'nın erken çocukluk döneminde başlayan ve özellikle açık tenli çocuklara kıyasla daha koyu tenli çocuklarda belirginleşen bir lökoderma olduğunu düşündürmektedir (4,67). Hastaların bir kısmında bireysel veya ailesel atopik dermatit, astım veya alerjik rinit öyküsü bulunur; bu nedenle pitriyazis alba atopik dermatit spektrumunda değerlendirilir (8,67).

Patogenezde lezyonlarda aktif melanosit sayısında azalma, melanozom sayısında ve büyüklüğünde düşüş ve melanin sentezinde bozulma tespit edilmiştir (4,34). Elektron mikroskobi ile bu bölgelerde daha küçük ve daha az sayıda melanozom saptanmıştır. Pitriyazis alba genellikle asemptomatiktir ancak bazen hafif kaşıntı eşlik edebilir. Lezyonlar güneşe maruz kalma ile çevre derinin koyulaşmasına bağlı olarak daha belirgin hale gelir ve çoğu zaman puberte sonrası kendiliğinden kaybolur, ancak bazı olgularda yıllarca stabil kalabilir (34).

2.3.1.5.5. Pitriazis Likenoides Kronika

Pitriyazis likenoides kronika (PLK) tipik olarak gövde ve ekstremitelerde dağınık yerleşimli, 3-7 mm çapında kırmızı-lividi papüller ve nekrotik kurutlarla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır (67). Hastalığın seyri sırasında bu papüllerin arasında yer alan benzer boyuttaki hipopigmente maküller gözlenebilir; bu alanlar lezyonların iyileşmesini takiben gelişebileceği gibi bazı olgularda doğrudan hipopigmente başlangıç lezyonları şeklinde de tanımlanmıştır (79). Ancak literatürde bu gözlemlere rağmen genel kanı PLK'ye eşlik eden hipopigmentasyonun postinflamatuar kökenli olduğu yönündedir. Özellikle koyu tenli bireylerde inflamatuvar süreci takiben belirginleşen bu pigment kaybı, iyileşme sonrası oluşan sekellerin bir parçası olarak değerlendirilmektedir (4,30). Ayrıca çocukluk çağında jeneralize hipopigmente maküllerle başvuran hastalarda PLK ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardandır (2).

2.3.1.5.6. Morfea Ve Sistemik Skleroz

Morfea (lokalize skleroderma) artmış kollajen birikimine bağlı olarak gelişen deri inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize, çocuklukta başlayabilen nadir bir otoimmün hastalıktır (80,81). Yıllık insidansı çocuklar arasında 100.000'de 1-3 olarak bildirilmiş olup, prevalansı 1000 çocukta yaklaşık 2'dir (80). Sistemik skleroz (SSk) ise daha nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, yaygın deri sklerozu ve iç organ tutulumu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Erken viseral tutulumu olan yaygın kutanöz SSk, geç viseral tutulumla seyreden sınırlı kutanöz SSk ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile örtüşen "overlap" form şeklinde üç klinik alt tipe ayrılır (81).

Her iki hastalıkta da pigmentasyon bozuklukları gözlenebilir. Morfeada hipopigmentasyon, hiperpigmentasyona kıyasla daha az sıklıkta görülse de özellikle kronik sklerotik alanlarda gelişebilmektedir (30). Hastalığın başlangıcındaki eritemli-lividi indüre plaklar zamanla fildişi rengini alarak depigmentasyon geliştirebilir (30). SSk'de ise sklerotik ya da sklerotik olmayan alanlarda gelişen, perifoliküler pigment korunumu ile çevrili tam depigmentasyon alanları ile karakterize "tuz-biber" görünümü tanımlanmıştır (34,82). Bu klinik görüntü sadece sistemik skleroz, overlap sendromları ve skleromiksödem gibi az sayıda hastalıkta gözlenebildiğinden saptandığında sistemik skleroz araştırması yapılmalıdır (82). Pigment kaybının

mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olsa da melanin sentezinin azalması, epidermisteki melanin içeriğinin azalması ve makrofaj infiltrasyonunun bu sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir (34,82).

2.3.1.5.7. Postinflamatuar Hipopigmentasyon

Postinflamatuar hipopigmentasyon (PİH) çeşitli inflamatuar dermatozlar veya enfeksiyonlar sonrası gelişebilen, eski lezyon tutulumları ile uyumlu hipopigmente yamalardır. Nadiren şiddetli kaşıma ve inflamasyonun eşlik ettiği atopik dermatit, diskoid lupus eritematozus ya da yanıklardan sonra depigmente olarak da ortaya çıkabilir (83). Hipopigmentasyon genellikle inflamatuar lezyonların hemen ardından görülse de bazı durumlarda yalnızca hipopigmente maküller mevcut olabilir; bu tabloya sarkoidoz ve mikozis fungoidesde sık rastlanır.

PİH çoğu zaman geçicidir ve aylar ya da yıllar içinde kendiliğinden iyileşir. Patogenez kesin olarak bilinmemekle birlikte inflamatuar süreçte hasar gören keratinositlerin, melanosit dendritlerinden melanozom alımında geçici bozukluk yaşaması asıl olarak sorumlu tutulmaktadır (20).

2.3.1.6. Nütrisyonel Hipomelanozisler

2.3.1.6.1. Kwashiorkor

Kwashiorkor özellikle 6 ay ile 5 yaş arasında çocuklarda görülen, ciddi protein eksikliğine bağlı gelişen bir malnütrisyon formudur (30). Ülkemizde nadir olup 6 aydan sonra bebeklerin anne sütünden kesilip sadece paket sütle beslenmeleri sonucu 9-12. aylarda görülebilmektedir (84). Olguların %80'inden fazlasında deri bulguları gözlenir ve hipopigmente lezyonlar sıklıkla yüz bölgesinden başlayarak gövdeye ilerler. Deri başlangıçta eritemli ya da kırmızı-kahverengi görünürken zamanla belirgin deskuamasyon ile "pullu boya" görünümü gelişebilir (84). Hipopigmentasyonun temelinde bazal tabakada melanin miktarında azalma olmasına rağmen melanosit sayısının normal kalması ve tirozin eksikliği yer almaktadır (30,32). Lezyonlar çoğunlukla yüz, bacaklar ve sürtünme bölgelerinde (kasık, popliteal bölge, kalçalar ve dirsekler) lokalizedir. Kuruluk, cansız görünüm, kırmızımsı kahverengi

renk değişikliği ve bant şeklinde hipopigmentasyon içeren “bayrak işareti” saç değişiklikleri tabloya eşlik edebilir (32,84).

2.3.1.7. İatrojenik Hipomelanozisler

2.3.1.7.1. Kimyasal Ve Farmakolojik Hipomelanozis

Kimyasal ve farmakolojik ajanlara bağlı gelişen hipomelanozis endojen melanogenez mekanizmalarının doğrudan ya da dolaylı bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bozuklukta en yaygın rol oynayan maddeler fenol ve katekol türevleri (örn. hidrokinon, monobenzil eter hidrokinon), sülfhidril grubu içeren bileşikler ve çeşitli kimyasal ya da farmakolojik ajanlardır (20,34). Hidrokinon, melazma gibi hiperpigmentasyon bozukluklarında kullanılan ve hipopigmentasyona neden olan bir ajandır ve etkisi genellikle geri dönüşlüdür. Buna karşın monobenzil eter hidrokinon gibi hidrokinon türevleri geri dönüşümsüz ve kullanıldığı bölgeden uzakta da olabilen pigment kaybına yol açar ve jeneralize vitiligo tedavisi dışında endikasyonu olmamasına rağmen açık ten rengi elde etme isteği için suistimal edilen bir ajandır (34). Bu ajanlar tirozinazı inhibe ederek melanin üretimini engellerken aynı zamanda bazı bireylerde melanosit toksisitesine neden olarak immün aracılı yıkım mekanizmalarını da tetikleyebilirler (20).

Steroidler, tirozin kinaz inhibitörleri (örn. imatinib, dasatinib), EGFR ve VEGFR hedefli antikanser ajanlar, BRAF inhibitörleri ve interlökin-2 gibi birçok sistemik veya lokal uygulanan ilaç da hipopigmentasyonla ilişkilendirilmiştir (20,32). Özellikle koyu deri renkli bireylerde topikal veya intralezyonel kortikosteroid kullanımı sonrası gelişen hipomelanozis oldukça yaygındır ve çoğunlukla düzensiz sınırlı, geçici pigment kaybı gelişir (34). İmatinib gibi ajanların KIT reseptörünü inhibe ederek melanosit homeostazını bozması, hipopigmentasyonun olası mekanizmalarındandır (34). Göz çevresi gibi hassas bölgelerde botulinum toksin veya intraoküler lanaprost gibi ajanlar da lokalize pigment kaybına neden olabilir (20). Yeni gelişen “vitiligo benzeri” lezyonlarda, kapsamlı bir ilaç ve maruziyet öyküsü alınması tanı açısından kritik öneme sahiptir.

2.3.1.8. Diğer Edinsel Hipomelanozisler

2.3.1.8.1. İdiyopatik Guttat Hipomelanozis

İdiyopatik guttat hipomelanozis (İGH) genellikle erişkinlerde görülen, yaşla birlikte insidansı artan ve özellikle koyu ten renkli bireylerde daha belirgin hale gelen, asemptomatik, porselen beyazı renkte 0.5-6 mm çapında, keskin sınırlı maküllerle karakterize bir hastalıktır. Lezyonlar en sık ön kol ekstansör yüz ve tibial bölgede lokalizedir ve bir kez ortaya çıktıktan sonra genellikle değişmeden kalır. Her ne kadar İGH çocuklarda da nadiren rapor edilse de bu yaş grubunda görülmesi oldukça nadirdir ve ayırıcı tanıda daha sık rastlanan hipomelanozislerin dışlanması gerekir (20). Örneğin Hindistan'da yapılan 300 olguluk bir çalışmada yalnızca bir çocukta IGH tanısı konulmuştur (71). Bu bulgu hastalığın pediatrik yaş grubundaki nadirliğini vurgular.

2.3.1.8.2. Lökoderma Punktatum

Lökoderma punktatum fototerapiye bağlı gelişen nadir bir hipopigmentasyon komplikasyonudur ve tedavi sonlandırıldığında kendiliğinden gerileme eğilimindedir (20,85). İlk kez 1988 yılında Falabella ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu durum her yaşta görülebilmekle birlikte kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Patogenezinde psoralen kullanımı ile ultraviyole A ve B ışınlarına bağlı fototoksik etki sorumlu tutulmaktadır (30).

2.3.1.8.3. Progresif Maküler Hipomelanozis

Progresif maküler hipomelanozis (PMH) özellikle tropik bölgelerde yaşayan veya bu bölgelerden göç etmiş koyu ten renkli genç kadınlarda daha sık görülen, gövdede yerleşimli, belirsiz sınırlı, skuamsız hipopigmente makül ve yamalarla seyreden bir pigmentasyon bozukluğudur. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir, öncesinde inflamasyon gelişmez ve sıklıkla pitriyazis versicolor sonrası rezidüel ya da postinflamatuar hipopigmentasyonla karıştırılır. Histolojik olarak epidermiste melanin miktarında azalma gözlenirken dermis normaldir; elektron mikroskobisinde ise hipopigmente alanlarda küçük ve zarla çevrili melanozomlar görülür. Özellikle Cutibacterium *acnes*'in *elongatum* alt tipi (filotip III) bu hastalığın etiyopatogenezinde

suçlanmaktadır (34). Çocukluk çağında PMH oldukça nadir görülür; 121 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada yalnızca bir olguda (%0,8) tanı konulmuştur, bu da ayırıcı tanıda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (8). Tedavide topikal %1 klindamisin, %5 benzoil peroksit ya da dar bant UVB kullanılabilir.

2.3.2. Kalıtsal Hipomelanozisler

2.3.2.1. Jeneralize Hipomelanozisler

2.3.2.1.1. Chédiak-Higashi Sendromu

Chédiak-Higashi sendromu (CHS), LYST (lysosomal trafficking regulator) genindeki otozomal resesif mutasyonlar sonucu gelişen nadir görülen ancak sistemik tutulumları nedeniyle ciddi morbiditeye veya mortaliteye yol açabilen bir sendromdur (30,34). Tahmini görülme sıklığı 1.000.000'da 1'dir ve dünya çapında 500'den az vaka bildirilmiştir (86). Hastalıkta mutasyona uğrayan LYST geni melanozomlar da dahil olmak üzere lizozomla ilişkili organellerin füzyon ve bölünmesinde görevli bir sitoplazmik proteini kodlar ve bu mekanizmadaki bozukluk birçok hücresel sistemin etkilenmesine yol açar (20,30). Hastalıkta deri ve saçta gözlenen pigment bozukluklarının temelinde melanozomların keratinositlere düzgün şekilde transfer edilememesi yer alır. Bu durumun sonucunda melanositler içinde büyük, membranla çevrili melanozom agregatları oluşur; benzer şekilde nötrofillerde de dev lizozomal granüller izlenir ve bu nedenle periferik yayma ile hastalığın tanısının konulabilmesi mümkün olur (20,30,34). CHS'nin sınıflandırılmasıyla ilgili literatürde çeşitli yaklaşımlar mevcut olup en yaygın yaklaşım okülokutanöz albinizm yapan hastalıklar içerisinde, "gümüşümsü saç sendromları" alt başlığı altında Hermansky-Pudlak sendromu, Griscelli sendromu gibi benzer diğer kalıtsal hastalıklarla birlikte yapılan sınıflamadır (2,20,32).

CHS'nin deri bulguları arasında diffüz hipopigmentasyon ön plandadır. Hastalar sıklıkla aile bireylerine kıyasla daha açık ten rengine sahiptir ve saçlarında belirgin "gümüşümsü" bir parlaklık gözlenir (2,34). Deri lezyonları özellikle güneşe maruz kalan alanlarda hipopigmentasyona ek yer yer hiperpigmente maküllerle karışık görünüm alabilir (34). Ayrıca bu hastalıkta oral mukozada ülserasyon, yoğun püstüler

enfeksiyonlar ve piyoderma gangrenozum'u andırabilecek derin ülserasyonlar gözlenebilir (20,32). Göz bulguları arasında fotofobi, nistagmus ve iris hipopigmentasyonu sık olup çoğu hastada normal görme keskinliği korunur (20).

CHS'nin en ciddi komplikasyonları immün yetmezlik ve ilerleyici nörolojik disfonksiyondur. Hastalarda çocukluk döneminde sık ve ciddi enfeksiyonlar gelişir; bu enfeksiyonlar sıklıkla deri, akciğer ve üst solunum yolu kaynaklıdır (20,32). İmmün yetmezlik lenfositler, NK hücreleri ve nötrofillerdeki anormal lizozomal granül yapısından kaynaklanır ve eskiden "hızlandırılmış faz" olarak adlandırılan, sıklıkla mortal seyreden hemofagositik lenfohistiyositoz ile sonuçlanabilir (30,86).

CHS için tedavi yaklaşımında erken dönemde allojenik kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu önerilmektedir. Bu tedavi immün yetmezliği düzeltir ve hemofagositik lenfohistiyositoz gelişimini önler ancak pigmentasyon bozuklukları ve nörolojik ilerleme üzerinde etkili değildir (34).

2.3.2.1.2. Griscelli Sendromu

Griscelli sendromu (GS), melanozom taşıma mekanizmalarındaki bozukluklara bağlı olarak gelişen otozomal resesif kalıtımlı, nadir görülen bir sendromdur. Klinik olarak deri ve saçta yaygın hipopigmentasyon ve karakteristik "gümüşümsü" saç görünümü ile karakterizedir (84). Literatürdeki sınıflandırmalarda Griscelli sendromu gözleri etkilemeden deri ve saç tutulumu ile seyreden pigmenter dilüsyon antiteleri altında Hermansky-Pudlak ve Chediak-Higashi sendromuyla birlikte yer almaktadır (32,34).

GS, genetik ve klinik özelliklerine göre üç alt tipe ayrılır. Tip 1, MYO5A gen mutasyonu sonucu gelişir; bu genin kodladığı myosin Va proteini hem melanozomların hem de nöronal veziküllerin taşınmasında görev yapar. Bu nedenle GS Tip 1'de nörolojik tutulum ön plandadır (20,30). Tip 2, RAB27A gen mutasyonuna bağlı olup sitotoksik granül salınımında görevli bu GTPaz'ın işlev bozukluğu sonucu ağır immün yetmezlik ve hemofagositik lenfohistiyositoz ile karakterizedir (30,34,87). Tip 3 sadece melanositlerde ekspresse edilen MLPH geninin mutasyonu sonucu oluşur ve gen ürünü melanofilin proteininin işlev bozukluğu gelişir. Bu tipte sadece deri bulguları görülür, sistemik bulgu izlenmez (20,30).

Tüm alt tiplerde ortak patogenez melanozomların melanosit içinde düzgün taşınamaması nedeniyle pigment kümelenmesi gelişmesidir ve buna bağlı hipopigmente deri ve saç bulguları görülür. Saç şaftında irregüler yerleşimli makromelanozomlar izlenir. Deri biyopsilerinde stratum bazalede düzensiz pigment dağılımı ve büyük melanin granülleri görülür (2,20). Histolojik düzeyde CHS'den dev intrasitoplazmik granül görülmemesiyle ayrılır (88).

Klinik olarak Tip 1'de deri bulgularına ek motor ve bilişsel gerileme, konvülsiyon; Tip 2'de immün yetmezlik ve hemofagositik lenfohistiyositoz gözlenir. Tip 3'te ise sadece hipopigmentasyon mevcuttur. Tip 2'nin en ciddi komplikasyonu olan hemofagositik lenfohistiyositoz CHS'de görülenden daha erken gelişir ve genellikle 1 yaşından önce başlar ve sıklıkla mortal seyreder (2,20,87).

Tip 1 ve Tip 3 için etkin bir tedavi bulunmamakla birlikte, Tip 2'de immün yetmezliği ve hemofagositik lenfohistiyositozu önlemek amacıyla erken dönemde hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir (88).

2.3.2.1.3. Hermansky-Pudlak Sendromu

Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) lizozomla ilişkili organellerin biyogenezinde görev alan protein komplekslerinin bozukluğuna bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli, multisistemik bir hastalık grubudur. Deri, saç ve gözlerde hipopigmentasyon, kanama diyatezi ve bazı alt tiplerde immün yetmezlik ile interstisyel akciğer hastalığı gibi sistemik bulgularla karakterizedir (20,34).

HPS, dünya genelinde oldukça nadir görülmekle birlikte, Porto Riko'nun kuzeybatısında HPS1 alt tipine özgü BLOC-3 kompleks mutasyonlarına bağlı olarak 1/1.800 gibi yüksek bir prevalans bildirilmiştir. Diğer popülasyonlarda ise prevalans 1/350.000 ila 1/1.000.000 arasında değişmektedir (89). Hastalık, sıklıkla Hispanik, Hollandalı ya da Güney Hindistan kökenli bireylerde rapor edilmiştir (20).

Bugüne dek en az 11 HPS alt tipi (HPS1-HPS11) tanımlanmıştır (Tablo 2). Alt tipler etkilenmiş gen ve buna bağlı olarak gelişen klinik tablo açısından farklılaşırlar. Örneğin HPS1 ve HPS4 alt tipleri interstisyel pulmoner fibrozisle ilişkilendirilirken HPS2 ve HPS10 immün sistem disfonksiyonu ile karakterizedir. Daha hafif fenotipler genellikle BLOC-2 kompleksinde mutasyon içeren alt tiplerde (HPS3, HPS5, HPS6) izlenmektedir (20,34,89).

Tablo 2: Hermansky-Pudlak Sendromu alt tipleri – Paller ve Mancini, 2020'den uyarlanmıştır.

Tip	Mutasyon	Altta yatan neden	Kutanöz pigment dilüsyonuna ek bulgular
HPS-1 **HPS-4**	*HPS1* (Porto Rikoluların %82'sinde; diğerlerinin %37'sinde) *HPS4*	**BLOC-3 eksikliği**: HPS1 ve HPS4, melanozomların, trombosit yoğun granüllerinin ve akciğer lameller cisimlerinin biyogeneziyle ilişkili BLOC-3 kompleksini oluşturur	Nistagmus, azalmış görme keskinliği Uzamış kanama Genç erişkinlikte başlayan pulmoner fibrozis Granülomatöz kolit (%30 hastada)
HPS-2 **HPS-10**	*AP3B1* (Porto Riko dışındaki hastaların yaklaşık %10'unda) *AP3D1* (nadiren)	**AP-3 eksikliği**: AP3B1 ve APSD1 lizozomal protein taşınımı ve bağışıklık fonksiyonunda rolü olan AP-3 kompleksinin alt birimlerini kodlar	Nistagmus, azalmış görme keskinliği; uzamış kanama; konjenital nötropeni ve NK hücre sitotoksisitesinde bozulma; tekrarlayan enfeksiyonlar; iletim tipi işitme kaybı; çocuklukta başlayan fibrozan akciğer hastalığı (%30-50); HPS-10'da nöbetler
HPS-3 **HPS-5** **HPS-6**	*HPS3* (Porto Rikoluların %20'si; diğerlerinin %12'si) *HPS5* (%9) *HPS6* (%16)	**BLOC-2 eksikliği**: HPS3, HPS5 ve HPS6, tirozinaz ve *TRYP1*'in normal çalışmasını sağlayan BLOC-2 kompleksini oluşturur	Nistagmus, azalmış görme keskinliği; hafif ekstraoküler belirtiler (kanama, hipopigmentasyon)
HPS-7 **HPS-8** **HPS-9** **HPS-11**	*DTNBP1* *BLOC1S3* *BLOC1S6 / PLDN* *BLOC1S5*	**BLOC-1 eksikliği**: Dysbindin, BLOC1S3, BLOC1S5 ve BLOC1S6, melanozom biyogenezi ve trombosit fonksiyonunda görev alan BLOC-1 alt birimleridir	Nistagmus, azalmış görme keskinliği uzamış kanama (BLOC1S6 mutasyonu olan olgularda bu bulgu olmayabilir)

HPS'nin çoğu formu BLOC-1, BLOC-2 ve BLOC-3 (biogenesis of lysosomal organelles complex) komplekslerinde görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı gelişir. Bu protein kompleksleri melanozom, lizozom ve trombosit yoğun granülleri gibi lizozomla ilişkili organellerin oluşumunda görev alır. HPS2 ve HPS10 alt tiplerinde AP-3 kompleksine ait alt birimlerin mutasyonları saptanır. Elektron mikroskobik incelemede melanositlerde makromelanozomlar izlenir, trombositlerde ise yoğun granüller görülemez. Trombosit sayısı normal olsa da kanama zamanı uzamıştır.

Tüm HPS alt tiplerinde ortak olan bulgu deri, saç ve gözlerde değişen şiddette hipopigmentasyondur. Hastalarda genellikle nistagmus, fotofobi ve görme keskinliğinde azalma gibi oküler albinizm bulguları eşlik eder (20,34). Saçlar CHS'ye kıyasla daha az parlak ve "gümüşümsü"dür ve homojen pigment dağılımına sahiptir (20).

Sistemik bulgular alt tipe göre farklılık gösterir. En sık rastlanan ekstrakutanöz bulgu trombosit yoğun granüllerinin eksikliği sonucu gelişen kanama diyatezidir. Bu durum menoraji, epistaksis ve postoperatif aşırı kanama gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Bazı alt tiplerde (özellikle HPS1 ve HPS4) ilerleyici interstisyel pulmoner fibrozis, granülomatöz kolit, kardiyomiyopati ve böbrek yetmezliği gelişebilir (20,90). HPS2 ve HPS10'da immün yetmezlik ve HPS10'da ayrıca nörogelişimsel gerilik gözlenebilir (34).

HPS için küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Yaşam süresi genellikle 30-50 yıl arasında olup hastalara düzenli dermatolojik ve sistemik takip önerilmelidir. Güneşten korunma ve yıllık deri muayenesi önerilen destekleyici önlemler arasındadır (20).

2.3.2.1.4. Okülokutanöz Albinizm

Okülokutanöz albinizm (OKA), melanositlerde melanin biyosentezinin tam ya da kısmi eksikliği nedeniyle deri, saç ve gözlerde yaygın hipopigmentasyon ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir grup kalıtsal hastalıktır (34,91). OKA tüm etnik kökenli bireylerde görülebilir. Tüm albinizm türlerinin prevalansı yaklaşık 1:17.000 iken, OKA2 Afrika kıtasında en yaygın formdur (91). Bazı Afrika

kabilelerinde OKA prevalansı 1:1500'e kadar yüksek yaygınlıkta görülebilmektedir (34).

Genetik analizlere göre sekiz tür OKA tanımlanmıştır (Tablo 4). Tüm OKA alt tipleri otozomal resesif kalıtılır. OKA1, TYR geninde yer alan mutasyonlarla ortaya çıkar. OCA1A formunda tirozinaz enzimi tamamen fonksiyonsuzdur ve melanin sentezi gerçekleşmez; OKA1B alt tipinde ise tirozinaz aktivitesi kısmi olup melanin üretimi azalmıştır. OKA2, OKA2 (eski adıyla P) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir; bu gen melanozomal pH'ı ve organel içi glutatyon düzeylerini düzenleyerek tirozinaz fonksiyonunu regüle eden transmembran P proteinini kodlar. OKA3, TYRP1 genindeki mutasyonlara bağlıdır; TYRP1 proteini tirozinazı stabilize eder ve ömelanin sentezinde rol oynar. TYRP1 mutasyonu durumunda TYRP1 proteini endoplazmik retikulumu (ER) terk edip melanozom yapısına katılamaz ve fonksiyon göremez. OKA4 melanozomal deasidifikasyonu düzenleyen ve tirozinaz aktivitesi için gerekli olan SLC45A2 proteinini (solute carrier family 45 member 2) kodlayan gendeki mutasyonlarla ilişkilidir. OKA5 4q24 kromozomunda bulunan ancak henüz tanımlanmamış bir gen mutasyonuyla ilişkilendirilmiştir. OKA6 melanozomal membranda yer alan bir katyon değiştiriciyi kodlayan SLC24A5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. OKA7, melanosit farklılaşmasında görev aldığı düşünülen LRMDA (leucine rich melanocyte differentiation-associated protein, eski adıyla C10orf11) genindeki mutasyonlara bağlıdır. OKA8 ise DCT (DOPAkrom totomeraz, TYRP2) genindeki mutasyonlara dayanır; bu gen melanin sentezinde bir basamakta görev alan, DOPAkromu 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik aside (DHICA) dönüştüren bir enzimi kodlar (34).

Tablo 3: Okülokutanöz albinizm alt tipleri – Bolognia, Schaffer ve Cerroni, 2024'ten uyarlanmıştır.

Alt tip	Etkilenen Gen	Protein Ürünü	Açıklamalar
OKA1A	*TYR*	Tirozinaz	• Tirozinaz aktivitesi ve melanin üretimi tamamen yoktur • Hatalı katlanmış tirozinaz endoplazmik retikulumda tutulur
OKA1B	*TYR*	Tirozinaz	• Tirozinaz aktivitesi azalmıştır; feomelanin üretilebilir • Sıcaklığa duyarlı varyant: 35°C'de normal, 37°C'de azalmış aktivite • Ek varyantlar: minimal pigment, platin, sarı
OKA2 (%50 hasta)	*OCA2*	P proteini (OCA2'nin eski adı)	• Melanozomal zar proteinidir; ER'de de bulunur • Tirozinaz aktivitesini etkileyen melanozom pH'ını düzenler • İntraorganel glutatyon düzeylerini ve tirozinaz katlanmasını etkileyebilir
OKA3	*TYRP1*	Tirozinaz ilişkili protein 1	• TYRP1, tirozinazı stabilize eder • Hatalı TYRP1 ve tirozinaz ER'de tutulur ve yıkılır
OKA4	*SLC45A2*	MATP olarak da bilinen "solute carrier family 45 member 2"	• Fenotip değişken; saç rengi beyazdan sarı-kahverengiye kadar olabilir (özellikle Asya popülasyonunda) • Geç evre melanozomlarda asitliği azaltan proton/glukoz taşıyıcısı • Asidifikasyon tirozinaz aktivitesini bozar
OKA5	Bilinmiyor	-	• 4q24 kromozom bölgesine bağlı genetik lokus ile ilişkilidir
OKA6	*SLC24A5*	"Solute carrier family 24 member 5"	• K+ bağımlı Na+/Ca++ değiştirici ailesinden bir protein • Melanozomlarda iyon taşınımı ile ilişkili olabilir
OKA7	*LRMDA (C10orf11)*	"Leucine-rich melanocyte differentiation-associated protein"	• Melanoblast ve melanositlerde eksprese edilir • Melanosit farklılaşmasında muhtemel rolü olabilir
OKA8	*DCT*	Dopakrom totomeraz (TYRP2 olarak da bilinir)	• Hafif pigment dilüsyonu •Dopakromun DHICA'ya dönüşümünü katalizler

OKA1 ve OKA2'de melanosit sayısı normaldir, ancak Fontana-Masson boyasıyla melanin varlığı gösterilemez. Elektron mikroskopisinde, OKA1'de melanozomlarda melanin tam kaybı, OKA2'de ise kısmi pigmentasyon izlenir (30).

Tüm OKA türleri nistagmus, iris translüsensisi, retinal pigment epitel hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi ve azalmış görme keskinliği gibi benzer oküler bulgularla seyreder. Fotofobi sıktır ve optik kiazma düzeyinde liflerin aşırı çaprazlaşması strabismusa yol açabilir (91).

OCK1A'da doğumda tamamen beyaz deri ve saç, mavi-gri gözler, melanin üretiminin tamamen olmaması nedeniyle hayat boyu pigment gelişiminin olmaması ve UV'ye yüksek duyarlılık söz konusudur. OKA1B'de doğumda hipopigmentasyon belirgindir fakat zamanla az miktarda pigmentasyon gelişebilir. OKA2 daha değişken bir fenotipe sahiptir; minimalden orta dereceye kadar hipopigmentasyon ve güneşle pigmentasyon izlenebilir. Pigmente nevus ve lentijinler gözlenebilir. Ayrıca Prader-Willi ve Angelman sendromlarında gözlenen hipopigmentasyon, her iki sendromda da 15q bölgesinde yer alan OKA2 geninin delesyonuyla ilişkili olabilmektedir. OKA3 genellikle Afrika kökenli bireylerde görülür ve kızıl-kahverengi deri, kızıl saç ve mavi ya da kahverengi irislere yol açabilir. OKA4-8 formları ise daha nadir görülür; değişen derecelerde pigment eksikliği ve oküler bulgular gösterir (20,34).

OKA için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Güneşten korunma (güneş koruyucu kremler, şapka, koruyucu kıyafetler) fotokarsinogenez riskini azaltmak için mutlaka kullanılmalıdır. OKA1A hastalarında özellikle skuamöz hücreli karsinom olmak üzere tüm deri kanserlerinin riski belirgin olarak artmıştır (34,91).

2.3.2.1.5. Melanosit Gelişim Bozuklukları

Bu gruptaki hastalıklar embriyogenezde nöral krestten köken alan melanoblastların gelişimi ya da göçü esnasında kritik rolü olan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. Tablo 3'te bu hastalıkların sınıflandırılması yapılmıştır.

Tablo 4: Melanosit gelişim bozuklukları – Bolognia, Schaffer ve Cerroni, 2024'ten uyarlanmıştır.

Hastalık	Kalıtım şekli	Gen	Protein
Piebaldizm	OD	KIT	KIT tirozin kinaz
Waardenburg sendromu (WS)			
WS1	OD	PAX3	Paired box 3 transkripsiyon faktörü
WS2	OD	MITF	Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
	OD	SOX10	SRY-box 10 transkripsiyon faktörü
	OR	KITLG	KIT ligandı
WS3	OD≫OR	PAX3	Paired box 3 transkripsiyon faktörü
WS4	OD, OR	EDNRB	Endotelin B reseptörü
	OD, OR	EDN3	Endotelin-3
	OD	SOX10	SRY-box içeren 10
Tietz sendromu	OD	MITF	Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü

2.3.2.1.5.1. Piebaldizm

Piebaldizm vücudu ve saçlı deriyi tutan konjenital, iyi sınırlı depigmente maküller ve poliyozis (kıllarda bölgesel beyazlama) ile karakterize nadir görülen otozomal dominant geçişli bir genodermatozdur (84). Hastalık her iki cinsi eşit oranda etkiler ve çeşitli ırklarda görülmekle birlikte prevalansı 1:20.000'in altındadır. Vakaların yaklaşık %80-90'ında alın bölgesinde beyaz saçlı bir tutam (forelock) bulunur (92). Hastalık embriyogenez sırasında nöral krestten melanoblastların gelişimi ve göçü için gerekli olan bir tirozin kinaz reseptörünü kodlayan KIT proto-onkogenindeki mutasyonlardan kaynaklanır. KIT fonksiyonunun eksikliği ya da bozukluğu melanoblastların göçü ve farklılaşmasında bozukluklara neden olarak bölgesel kutanöz ve interfoliküler alanda konjenital melanosit yokluğuna sebep olur (93). Literatürde eski moleküler yöntemlerle KIT mutasyonu saptanamayan hastalarda SNAI2/SLUG geninde heterozigot delesyonlar tanımlanmış olsa da güncel metotlarla yaklaşıldığında bu genin piebaldizm patogeneziyle ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur ancak kaynakların bir kısmı hala bu ilişkiden bahsetmektedir (94).

Histolojik olarak ışık ve elektron mikroskopide tutulan amelanotik deride interfoliküler alanda melanosit görülmez (95). Depigmente lezyonlar simetrik dağılım gösterir ve genellikle frontal bölge orta hat, kaşlar, kirpikler, boyun, gövde ve ekstremiteleri tutabilir. Bu lezyonlar genellikle yaşam boyu değişmez ancak infant dönemde spontan olarak veya UV maruziyetiyle kısmi repigmentasyon az sayıda olguda bildirilmiştir (96). Lökoderma içinde deri renginde veya hiperpigmente maküllerin görülebilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olan önemli bir özelliktir (34).

Tanı konduğunda Waardenburg sendromu ve albinizm-sağırlık sendromu (Ziprkowski-Margolis veya Woolf sendromu) gibi diğer poliyozis içeren sendromlar açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır, ancak sensorinöral işitme kaybı izole piebaldizmde de nadiren görülebilir (97,98). Tedavi esas olarak kozmetik kamuflaj ve güneşten korunmaya dayanır. Seçilmiş olgularda otolog epidermal greftleme gibi cerrahi tekniklerle kalıcı repigmentasyon sağlanabilmiştir (99).

2.3.2.1.5.2. Waardenburg Sendromu

Waardenburg sendromu (WS) çoğunlukla otozomal dominant kalıtımla geçen nadir ve heterojen bir grup melanosit gelişim bozukluğu hastalığı grubudur. Deri, saç ve gözlerde pigmentasyon anomalileriyle birlikte konjenital sensorinöral işitme kaybı ile karakterizedir (100). WS, konjenital sağırlık vakalarının %2 ila %5'ini oluşturur (101).

WS'nin dört ana klinik alt tipi tanımlanmıştır: Tip I (WS1), klasik form; Tip II (WS2), distopi kantorumun bulunmadığı form; Tip III (WS3, Klein-Waardenburg sendromu), ekstremite anomalileri ile birlikte olan form; Tip IV (WS4, Shah-Waardenburg sendromu), Hirschsprung hastalığıyla birlikte görülen formdur (102) (Tablo 3).

WS aralarında melanositlerin de bulunduğu nöral krestten köken alan hücrelerin gelişimi ve göçünde rol oynayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. İlgili genler arasında PAX3, MITF, SOX10 gibi DNA'ya bağlanarak diğer genlerin ekspresyonunu düzenleyen ve embriyogenezde önemli rolü olan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler ve EDN3, EDNRB ve KITLG (sırasıyla endotelin, endotelin B reseptör ve KIT ligand'ı kodlarlar) yer alır (103). WS1 ve WS3 tiplerinde mutasyona uğrayan PAX3 transkripsiyon faktörü, nöral krestten melanoblastların

proliferasyonu, göçü ve ekstremite gelişiminde kritik rol oynar. MITF, tirozinaz gibi melanosite özgü genlerin ekspresyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gendir ve mutasyonu sonucu WS2 ve Tietz sendromu gelişebilir. SOX10, melanoblast ve ganglion hücrelerinin gelişiminde mutlak bir rol oynar. Bu genin mutasyonları merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ve diğer nörolojik anormalliklerle ilişkilidir ve WS2 veya WS4'e neden olabilir.

WS1 en yaygın formdur ve hastaların %20-60'ında piebaldizme benzer beyaz perçem (forelock) görülür. Beyaz perçem konjenital ya da edinsel olabilir ve zaman içinde repigmente olabilir. Poliyozis saçlı deride, vücutta, kaş ve kirpiklerde de gelişebilir. Piebaldizme benzer tutulum bölgelerinde depigmente yamalar %15 hastada görülebilir. İlerleyici olmayan sensörinöral işitme kaybı hastaların %10-35'inde görülür ve unilateral veya bilateral olabilir. Heterokromi iridis tam veya kısmi halde hastaların %20'sinden fazlasında görülür ve bilateral tutulumda soluk mavi gözlere (izohipokromi) neden olur. WS1 ve WS3'te görülen tipik bir bulgu olan distopi kantorum, medial kantuslar arasındaki mesafenin artmasıyla tanımlanır. İnterpupiller mesafe normaldir. Bu durum W indeksi adı verilen, iç kantal mesafe, interpupiller mesafe ve dış kantal mesafenin kullanıldığı bir skor hesaplanarak doğrulanabilir; skorun 1,95'ten büyük olması distopi kantorum lehinedir (34).

WS2, distopi kantorumun olmaması ile WS1'den ayrılır ve işitme kaybı sıklığı daha yüksektir. Daha heterojen bir hasta grubu görülür, WS1'deki iris pigment değişiklikleri neredeyse tüm hastalarda vardır (104). WS3'te WS1'e benzer bulgulara ek olarak üst ekstremite anomalileri (hipoplazi, sindaktili vb.) görülür. WS4'te karakteristik WS özelliklerine ek Hirschsprung hastalığı görülür ve özellikle SOX10 mutasyonlu hastalarda merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, neonatal hipotoni ve artrogripozis gibi ek bulgular görülebilir (105).

Histopatolojide deride piebaldizmdeki bulgulara benzer olarak depigmente alanlarda melanositlerin yokluğu veya sayıca azlığı gözlenir. Tanı WS fenotipine uygun hastalarda genetik sekanslama ve aile değerlendirmesi ile konulur. Spesifik bir tedavi hiçbir tipi için mevcut değildir (30).

2.3.2.1.6. Menkes Hastalığı

Menkes hastalığı X'e bağlı resesif kalıtılan, bakır metabolizmasındaki bir bozukluk sonucu ortaya çıkan nadir ve mortal seyirli bir nörodejeneratif hastalıktır ve ATP7A genindeki patojenik varyantlar sonucu oluşur (106). ATP7A geni hücre zarında bulunan ve bakır taşıyan bir ATPaz'ı kodlar. Hastalık erkek çocuklarda semptomatik olup kadınlar genellikle asemptomatiktir ya da hafif bulgular gösterir. Deride yaygın hipopigmentasyonlar tirozin'in bakır kofaktörlü tirozinaz aracılığıyla DOPA'ya oksidasyonunun bozulması sonucu melanin sentezinin sekteye uğramasına bağlanır. Dikkat çekici dermatolojik bulgulardan biri çelik yünü görünümünde, kırılgan, hipopigmente ve mat saçlardır. Ayrıca gevşek deri ve pili torti de görülebilmektedir (107).

2.3.2.1.7. Fenilketonüri

Fenilketonüri fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz enzimindeki eksiklik sonucu ortaya çıkan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Topuk kanı ile tarama kapsamında olan bu hastalıkta tedavi edilmeyen olgularda tirozin eksikliğine bağlı olarak deri, saç ve gözlerde ailesel bireylere kıyasla yaygın hipopigmentasyon görülebilir. Tedavi fenilalanin içeren besinlerin diyetten çıkarılmasına dayanır (108).

2.3.2.2. Lokalize Hipomelanozisler

2.3.2.2.1. Cole Hastalığı

Cole hastalığı genellikle kol ve bacakları etkileyen hipopigmente maküller ile palmoplantar punktat keratoderma ile karakterize çok nadir görülen bir palmoplantar keratoderma formudur (109). Her iki bulgu da konjenital olabilir veya bir yıl içinde gelişir. Bazı hastalarda tendonlar, deri veya meme dokusunda kalsifikasyonlar gelişebilir (110).

Cole hastalığı ENPP1 adlı yüzey proteinini kodlayan ENPP1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ENPP1'in işlevleri arasında ekstraselüler ATP'yi AMP ve pirofosfata parçalayarak kalsifikasyon ve mineralizasyonu önlemek, ayrıca insüline yanıt olarak hücre içi sinyal iletimine yardımcı olmak yer alır. Melaninin

melanositlerden keratinositlere taşınmasının düzenlenmesinde insülin sinyal yolağının negatif düzenleyici olduğu PAR-2 aktivitesi bu hastalıkta görülen mutasyon nedeniyle bozulur ve melanozom transferi aksayarak hipopigmente lezyonların oluşmasına neden olur (110).

Çoğu vakada Cole hastalığı otozomal dominant kalıtımla geçer ancak de novo mutasyonlar da görülebilir. Hastalığın prevelansı bilinmemektedir; literatürde yalnızca 13 aileden vakalar bildirilmiştir (111).

2.3.2.2.2. Pigmenter Mozaisizm

Pigmenter mozaisizm hipopigmentasyon ve/veya hiperpigmentasyonla karakterize, deri üzerinde belirli desenler takip eden pigmentasyon değişikliklerinin gözlendiği heterojen bir hastalık grubunun şemsiye terimidir. Bu terim literatürde kullanılan "İto hipomelanozu", "segmenter nevus depigmentozus" gibi adlandırmaların yerine geçmiştir ve artık daha geniş bir tanı kategorisini ifade etmektedir. İto hipomelanozu terimi günümüzde yalnızca deri dışı tutulumların da eşlik ettiği olgular için önerilmektedir (20,34).

Mozaisizm tek zigottan köken alan ancak bir ya da birden fazla geni birbirinden farklı eksprese eden iki ya da daha fazla hücre popülasyonunun tek bireyde görülmesi durumudur (112). Blaschko çizgileri boyunca izlenen hipopigmentasyon epidermal mozaisizm ile ilişkilidir ve azalmış pigment üretimiyle karakterizedir. Pigmenter mozaisizm olgularında pigmentasyon değişiklikleri büyük çoğunlukla Blaschko çizgileri boyuncadır. Bu çizgiler ektoderm kökenli deri hücrelerinin göç yollarını yansıtır. Bu desenin gözlenmesi, özellikle beyin, göz ya da kas-iskelet sistemini ilgilendiren anomalilerin varlığında, altta yatan mozaik bir genetik değişikliğin işareti olabilir (113). Klinik olarak ayrıca sarmal yapıda ya da yaprak benzeri hipopigmente ya da hiperpigmente lezyonlar görülebilir. Gözlenen dağılım paternleri içinde Blaschko çizgilerinin dar veya geniş bant tutulumu en sık rastlanan form olup (%92), bunu filloid (yaprak benzeri) patern (%3) ve düzensiz yamalar (%2) takip eder (112,114). Özellikle filloid hipomelanoz, mozaik trizomi 13 veya 13q gibi kromozomal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir ve tipik olarak begonya yaprağına benzeyen geniş, asimetrik hipopigmente maküllerle seyreder (112).

Pigmenter mozaisizm bulguları genellikle doğumda ya da yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Bir çalışmada 651 olgunun %50'sinde hipopigmentasyon, %43'ünde hiperpigmentasyon ve %7'sinde her ikisi birlikte saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların %56'sında eşlik eden ekstrakutanöz bulgular bildirilmiştir. En sık görülenler arasında gelişim geriliği (%54), iskelet sistemi anomalileri (%38), nörolojik bozukluklar (%37) ve dismorfik yüz özellikleri (%31) yer almaktadır. Ekstrakutanöz tutulum özellikle hipopigmentasyon ya da karma pigmentasyon bulguları olan olgularda izole hiperpigmente lezyonları olan hastalara göre belirgin oranda daha sık görülmüştür (114).

Histopatolojide çeşitli çalışmalarda hipopigmente yamalarda melanositlerde azalma, normal sayıda melanosit, melanositlerde azalmış melanozom, keratinositlerde azalmış ya da bozuk şekilli melanozomlar elektron mikroskopide gösterilmiştir (114). Literatürde patogenez çoğu hastanın deri fibroblastlarında, periferik kandaki lenfositlerinde ve lezyonlu derideki keratinosit veya melanositlerinde karyotip analizleri yürütülerek açıklanmaya çalışılmıştır ancak doğru yaklaşımın ekzom sekanslama ile monogenik anomalilerin de tespit edilmesi olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (115). Bu çalışmada MTOR, RHOA mutasyonlarına ek olarak kadın hastalarda X'e bağlı kalıtılan bazı hastalıklarda fonksiyonel mozaisizm görülebildiği gösterilmiştir (115). Bu hastalık grubunda spesifik bir tedavi yaklaşımı yoktur, ekstrakutanöz anomalilerde etkilenen sisteme yönelik semptomatik tedavi yapılabilir.

2.3.2.2.3. İnkontinensiya Pigmenti

İnkontinensiya pigmenti (Bloch-Sulzberger sendromu) deri, dişler, merkezi sinir sistemi ve gözleri etkileyen X'e bağlı dominant geçişli nadir bir hastalıktır ve NEMO (IKBKG) genindeki mutasyonlarla ortaya çıkar. Mutasyon sonucu NF-kB aktivasyonunun bozulması TNF-α'ya bağlı apoptoz ve hücre proliferasyonunda düzensizliklere yol açar (116). Olguların yaklaşık %97'sini kadınlar oluşturur, hastalık erkeklerde sıklıkla letal seyreder. Etkilenen kız çocuklarında embriyogenez esnasında tek X kromozomunun inaktivasyonu nedeniyle ortaya çıkan fonksiyonel mozaisizm sonucu lezyonlar Blaschko çizgilerini izleyen şekilde gelişir (20). Hastalığın kutanöz bulguları dört evrede ilerler: ilk dönemde vezikül-bül, eritem ve püstüller; ikinci

dönemde keratotik papüller ve verrüköz lezyonlar; üçüncü dönemde hiperpigmente lineer yamalar; dördüncü ve son evrede ise lineer atrofik plaklarda hipopigmentasyon ve skar gözlenir (117). Dördüncü evrede gözlenen hipopigmente atrofik lineer plaklar genellikle ekstremitelerde yerleşir. Plaklarda kıl, ekrin bez ve ter bezlerinde kayıp olur ve Wood lambasıyla belirginleşme görülür (118).

2.3.2.2.4. Nevus Depigmentozus

Nevus depigmentozus (ND) konjenital olarak ortaya çıkan ve çocukluk döneminde fark edilen, nonprogresif hipopigmente deri lezyonlarıyla seyreden görece yaygın bir pigmentasyon bozukluğudur.

Hastalığa bazı kaynaklarda 1/50 ila 1/75 bireyde rastlanabileceği bildirilmektedir (34). Cinsiyetler arasında belirgin bir fark gözlenmemektedir. Lezyonlar genellikle tek odaklı, ortalama çapı birkaç santimetre olan, düzensiz ancak net sınırlı yamalar şeklinde olup çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşir, orta hattı geçmez ve deri büyüdükçe lezyon da orantılı olarak genişler (117).

Patogenezde melanozom sayısının belirgin azalması ve melanozom transferindeki bozukluktur. Histolojik olarak, S-100 proteini ekspresyonu ile melanosit sayısı normal görülmesine rağmen bu melanozomlar keratinositlere etkili bir şekilde aktarılamaz ve transfer edilen az sayıdaki melanozom da immatür olup nukleus çevresinde dağılmış şekilde izlenir (119,120). Bu durum ND'nin hipomelanositik değil hipomelanotik bir hastalık olduğunu gösterir.

Hastalık Coupe tarafından belirlenen tanı kriterleri ile genellikle klinik tanı alır. Bu kriterler şunlardır: konjenital veya infant dönemde başlayan lökodermanın yaşam boyunca dağılım ve yapısında değişiklik göstermemesi, duyu kaybı veya doku yapısında değişim olmaması ve lezyonun hiperpigmente bir sınır içermemesi (121). Wood lambası muayenesi ile doğru tanı desteklenebilir. Wood lambasında tebeşir beyazı floresans gösteren vitiligodan farklı olarak ND’de kirli beyaz bir belirginleşme görülür. Ayırıcı tanıda vitiligo, idiopatik guttat hipomelanozis ve nevus anemikus gibi bozukluklar düşünülmelidir (117).

2.3.2.2.5. Tüberoz Skleroz Kompleksi

Tüberoz skleroz kompleksi (TSK) otozomal dominant kalıtım gösteren ve deri, beyin, göz, kalp ve böbrek gibi birçok organda hamartom oluşumu ile karakterize sistemik bir hastalıktır (122). TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucu kodladıkları hamartin ve tuberin proteinlerinde fonksiyon kaybı gelişir ve bu durum başta mTOR yolağı olmak üzere çeşitli hücresel büyüme ve proliferasyon regülatörü sinyal yolaklarında inhibisyon kaybına neden olur. Sonuç olarak tüm organları tutabilen hamartomlar gelişerek klinik bulgulara sebep olur (123). TSK'nin klasik triadı yüz anjiyofibromları, konvülsiyonlar ve zeka geriliği olup bu bulgulardan daha önce genellikle hipomelanotik maküller ortaya çıkar. TSK tanısı açısından değerli bulgulardan biri olan bu hipopigmente lezyonlar konjenital olabilir veya yenidoğan döneminde fark edilebilir. Özellikle açık tenli bebeklerde lezyonlar doğal ışıkta fark edilmeyebilir, ancak Wood ışığı altında ya da birkaç yaz geçip bronzlaşma sonrasında daha net görünür hale gelir. Lezyon sayısı bireyler arasında değişkenlik göstermekle birlikte çoğu hastada 2-20 adet arasında gözlenir; hastaların yaklaşık yarısında altıdan az, diğer yarısında ise altı veya daha fazla makül bulunur (124).

Hipopigmente maküller en sık gövdenin dorsal kısmında görülmekle birlikte vücudun her yerinde bulunabilir. Özellikle alt ekstremitelerde üst ekstremite veya baş-boyun bölgesine kıyasla daha sık yerleşirler. Lezyonlar poligonal, oval, "parmak izi" şeklinde veya konfetiyi andıran küçük maküller şeklinde olabilir. Hastalıkla en çok bağdaştırılmış şekil ise bir ucu yuvarlak diğer ucu sivri olan ve "ash leaf" olarak adlandırılan yaprak biçimidir. Ash leaf makülü literatürde Fitzpatrick lekesi olarak da bilinir ve TSK tanı kriterlerinde hipopigmente maküller içerisinde yer alır (125). Lezyonlar genellikle grimsi beyaz renkte olup vitiligoda görülen tebeşir beyazı renkten ayrılır. Wood lambası ile yapılan değerlendirmede melanin pigmentinde azalma saptanır ancak tam bir pigment kaybı yoktur (124).

TSK'deki hipomelanotik yamalarda melanosit sayısı normaldir ancak mTORC1 yolunun sürekli aktif olması ve MITF ekspresyonunun azalması nedeniyle pigmentasyon azalmıştır; bu durum, lezyon dışı normal ciltte gözlenmez (123). Melanozomlar keratinositler içinde gruplaşmış şekilde gözlenir. Bu özellik, TSK'ye özgüdür ve diğer konjenital hipopigmentasyonlardan ayırt edilmesinde yardımcıdır (34).

2.3.3. Non-Pigmenter Lökodermalar

2.3.3.1. Nevus Anemikus

Nevus anemikus genellikle yenidoğan döneminde fark edilebilen, soluk renkli ve sınırları düzensiz hipopigmente makül ya da yamalarla seyreden konjenital bir damar anomalisidir (126). Lezyonlar en sık gövde üzerinde, özellikle üst gövdede unilateral yerleşir ve genellikle 3-6 cm çapındadır. Çocuğun gelişimiyle paralel büyüme gösterir ve yaşam boyu asemptomatik devam eder. Lezyon, çevredeki derinin ısı artışı ya da emosyonel stres gibi nedenlerle vazodilatasyon göstermesi durumunda daha belirgin hale gelir ancak diaskopi uygulandığında çevre deri ile ayırt edilemez (34). Wood ışığı ile yapılan muayenede nevus anemikus lezyonları belirginleşmez ve bu özellik gerçek hipomelanozislerden ayırt edilmesine yardımcı olur (126).

Hastalığın patogenezi katekolaminlere karşı lokalize vasküler aşırı duyarlılığa bağlı dermal papillalardaki kapiller kan akımının azalması şeklindedir; histolojik olarak melanosit sayısı ya da melanin içeriğinde herhangi bir anomali görülmez (34). Lezyonlar genellikle soliterdir ve sistemik bulgularla ilişkili değildir, ancak bazı genetik sendromlarla, özellikle nörofibromatozis tip 1 (NF1), TKS ve fakomatozis pigmentovaskülaris tip II-IV, birlikteliği bildirilmiştir (126). NF1'li bireylerin %30-60'ında nevus anemikus görüldüğü bildirilse de bu bulguya 2021 yılı NF1 tanı kriterleri arasında yer verilmemiştir (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 830 nolu onayı ile gerçekleştirildi (EK-2).

Çalışmanın metodolojisinde Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar çerçevesinde etik sorun yoktur.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız gözlemsel, tanımlayıcı, kesitsel, prospektif, tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamıza Mayıs 2024-Mayıs 2025 tarihleri arasında SBÜ Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları pediatrik dermatoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran 16 yaş altı hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen çocukların bireysel ve sosyodemografik özellikleri, tıbbi özgeçmişleri, atopi ve otoimmünite açısından soy geçmiş bilgileri, düzenli kullandıkları ilaçlar, emosyonel stres ve güneşten korunma alışkanlıklarına yönelik bilgiler ve dermatolojik hastalıkları kaydedilip tüm vücut dermatolojik muayenesi yapıldıktan sonra özellikli patolojik bulgular hasta ve ebeveynlerinin onamıyla fotoğraflandı.

Çalışmamızda emosyonel stresin varlığı 2-17 yaş aralığındaki çocuklar için Güvenir ve ark.'nın Türkçeleştirdiği Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA, Strengths and Difficulties Questionnaire) kullanılarak değerlendirildi(128). GGA'nın 'Duygusal Belirtiler' alt ölçeğinde belirli eşik değer olan 5 puan ve üzeri alan bireyler emosyonel stres varlığı açısından pozitif olarak kabul edildi. Uygulanan anketin örneği şekil 1'te gösterilmiştir.

	Doğru Değil	**Kısmen Doğru**	**Kesinlikle Doğru**
Diğer insanların duygularını önemser.	☐	☐	☐
Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	☐	☐	☐
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur.	☐	☐	☐
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncağını, kalemini v.s.)	☐	☐	☐
Sıkça öfke nöbetleri olur ya da aşırı sinirlidir.	☐	☐	☐
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	☐	☐	☐
Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.	☐	☐	☐
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	☐	☐	☐

Her maddeye şu şekilde puan verilir: **Kesinlikle Doğru=** 2 puan, **Kısmen Doğru**= 1 puan, **Doğru Değil=** 0 puan

Pozitif ifadeler (örneğin "Diğer insanların duygularını önemser." gibi olumlu davranışları içeren maddeler) **ters puanlanır**: **Kesinlikle Doğru=** 0 puan, **Kısmen Doğru=** 1 puan, **Doğru Değil=** 2 puan

Toplam **5 veya daha fazla puan** alıyorsa çocuk **emosyonel stres açısından pozitif** kabul edilir.

Şekil 1: Güçler ve Güçlükler Anketi - Duygusal Belirtiler Alt Ölçeği

Çalışmamızda bireylerin güneşten korunma davranışlarını değerlendirmek amacıyla Sun Exposure and Protection Index (SEPI) ölçeğinin 2. bölümünden uyarlanan bir sistem kullanıldı(129). SEPI 2. kısmı güneşten korunma eğilimini ölçmek üzere geliştirilmiş, her bir davranış için 0 ile 4 arasında değişen skorlamaya dayanan bir alt ölçektir. Orijinalinde, daha düşük skorlar daha yüksek korunma düzeyini yansıtmaktadır. Ancak çalışmamızda bu skorlama ters çevrilerek, daha yüksek skorun daha iyi güneşten korunma düzeyini ifade ettiği bir sistem benimsendi.

Bu doğrultuda, katılımcıların güneş koruyucu kullanımı, kapatıcı kıyafet tercihi ve şapka veya bere kullanımı şeklinde üç temel güneşten korunma davranışı değerlendirilip puanlandı. Toplam puan, orijinal ölçekle aynı doğrultuda 3 kategoriye bölünerek katılımcıların güneşten korunma düzeyleri belirlendi. Bu yöntem sayesinde bireylerin güneşten korunma eğilimleri hem nicel hem de kategorik olarak

değerlendirildi ve istatistiksel analizlerde kullanılabilir hale getirildi. Uygulanmış ölçeğin örneği şekil 2'de gösterilmiştir.

	Ters SEPI Puanı
Güneş koruyucu kullanımı	
Hiç kullanmıyor	0
Sadece tatilde	1
Yaz aylarında	2
Yaz ve kış aylarında	4
Kapatıcı kıyafet tercihi	
Kapatıcı kıyafetler giyinmiyor	0
Kapatıcı kıyafetler giyiniyor	4
Şapka veya bere kullanımı	
Hiç kullanmıyor	0
Kışın bere takıyor	1
Yazın şapka takıyor	4
Toplam	

Toplam Skor	Korunma Düzeyi
0	Güneşten korunma davranışı yok
1-4	Düşük düzeyde korunma
5-8	Orta düzeyde korunma
9-12	Yüksek düzeyde korunma

Şekil 2: Uyarlanmış "Ters SEPI" ölçeği

Hastalar 0-2 yaş, 3-5 yaş, 6-11 yaş, 12-16 yaş olarak 4 yaş grubuna ayrıldı. Hastalarda var olan tüm hipopigmente ve depigmente deri lezyonları kaydedildi. Teşhisin klinik bakı ile konulamadığı hastalarda Wood lambası muayenesi, dermatoskop değerlendirmesi, mantar direkt bakı incelemesi ve deri biyopsisi gibi tanı araçları kullanıldı. Hastaların sahip olduğu tüm lezyonların yerleşim bölgeleri not edildi ve lezyonlar konjenital ya da edinsel olarak ayırıldı. Wood lambası muayenesi sonucu not alındı.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmamıza Mayıs 2024-Mayıs 2025 tarihleri arasında SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları pediatrik dermatoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 0-16 yaş arasındaki 851 hasta dahil edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmanın verileri IBM SPSS versiyon 30 programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve oran (%) verileriyle, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca ve çeyrek arası açıklık (25. - 75. persentil) düzeyleri ile sunuldu. Katılımcıların bireysel özellikleri ile lezyon durumları arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram grafikleri ile incelendi ve analizlerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Bağımsız değişkenin üç veya üzeri gruplu olduğu değişkenlerde istatistiksel anlamlılık çıkması durumunda post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldı ve düzeltilmiş p değerleri dikkate alındı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi veya tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 16 yaşından küçük 851 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 8,5 ± 4,3 yıldı. Bunların %51,9'u (n=441) kız, %48,1'i (n=409) erkekti. 0-2 yaş arasında 86 (%10,1), 3-5 yaş arasında 132 (%15,5), 6-11 yaş arasında 332 (%39), 12-16 yaş arasında 301 (%35,4) hasta vardı. Katılımcıların bireysel özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Hastaların %10,9'unun (n=93) sistemik bir hastalık ve %18,6'sının (n=158) düzenli ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden sistemik hastalıklar sırasıyla psikiyatrik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıkları, sendromik hastalıklar ve böbrek hastalıklarıydı. En sık kullanılan ilaçlar sırasıyla vitamin-mineral takviyeleri, antihistaminikler, antiastmatik ilaçlar, dermatolojik preparatlar, psikiyatrik ilaçlar ve oral retinoidlerdi. Hastaların sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçların dağılımı tablo 6 ve tablo 7'de gösterilmiştir.

Hastaların %19,2'sinin (n=163) bilinen bir dermatolojik hastalığı mevcuttu. En sık bilinen dermatolojik hastalıklar sırasıyla inflamatuar/egzamatöz dermatozlar, viral enfeksiyonlar, lökodermalar, parazitik enfeksiyonlar ve akne/rozaseydi. Hastaların bilinen dermatolojik hastalıklarının dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir.

Hastaların %22,6'sının birinci derece yakınlarında atopik hastalık öyküsü vardı. En sık rastlanan hastalıklar sırasıyla astım, alerjik rinit, aeroalerjen duyarlılığı, atopik dermatit ve gıda alerjisiydi. Hastaların %16,8'inin birinci derece yakınlarında otoimmün/otoinflamatuar hastalık öyküsü mevcuttu. En sık rastlanan hastalıklar sırasıyla Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, vitiligo, psöriazis vulgaris ve Graves tiroiditiydi. Hastaların aile özelliklerinin dağılımı tablo 9'da gösterilmiştir.

Toplamda 219 hastada (%22,7) hipomelanozis saptandı. Tüm başvuruların %14'ü (n=119) hipomelanozis nedeniyleydi. Hastalar veya yakınları hipomelanozisle ilgili şikayetlerini en sık "beyaz leke", "beyazlama", "açık renkli döküntü" olarak ifade ettiler. Hipomelanozis şikayetiyle başvurmayan 730 hastanın %14,1'inde (n=103) yapılan dermatolojik muayenede hipomelanozis saptandı. Başvuru şikayetlerinin dağılımı tablo 10'da, dermatolojik muayene sonrası alınan tanıların dağılımı tablo 11'de, hastaların başvuru şikayetleri ile dermatolojik muayene sonucunda saptanan hipomelanozis varlığı arasındaki ilişki tablo 12'de özetlenmiştir. Cinsiyet, birinci

derece yakınlarda atopi öyküsü, sistemik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve emosyonel stresin varlığı ile hipomelanozis görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,131; p=0,31; p=0,076; p=0,501; p=0,95). Katılımcıların yaş grupları ile hipomelanozis görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup 3-5 yaş grubu en çok lezyon görülen gruptu (p<0,001). 3-5 yaş grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığı her durumda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Ayrıca ailede otoimmün hastalık öyküsü olan bireylerde hipomelanozisin daha sık görüldüğü tespit edildi (p=0,006). Demografik ve tıbbi özellikler ile hipomelanotik lezyon durumu ilişkisi tablo 13'te, yaş gruplarıyla hipomelanozis sıklığı arasındaki ilişki tablo 14'te gösterilmiştir.

851 hastanın %25,7'sinde (n=219) toplamda 18 çeşit lökoderma saptandı. Saptanan hipomelanotik hastalıkların sıklığı tablo 15'te gösterilmiştir. Lökoderması olan katılımcılarda kişi başına hastalık çeşidi sayısı 1-2 arasında değişmekteydi. En sık görülen hastalıklar sırasıyla postinflamatuar hipopigmentasyon (n=65), vitiligo (n=46), pitriyazis alba (n=40), nevus depigmentozus (n=24) ve pitriyazis versicolor albaydı (n=17). Görülen lezyonların lokalizasyonları ve dağılımları tablo 16 ve tablo 17'de gösterilmiştir. Konjenital hastalıklarda ortalama tanı yaşı 6,3 ± 3,8 olarak bulundu. Edinsel hastalıklarda ise başvuru sırasında lezyon süresi ortalama 10,0 ± 16,9 ay bulundu. Hastalıkların konjenital/edinsel dağılımı, büyüme örüntüleri ve Wood lambası bulguları tablo 27, tablo 28 ve tablo 29'da özetlenmiştir.

Pitriyazis versicolor alba lezyonları erkeklerde (%3,7) kızlara (%0,5) göre anlamlı düzeyde daha sık görüldü (p<0,001). Görülen diğer tüm hipomelanozislerde kız ve erkek bireyler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Hipomelanozislerin cinsiyetlere göre dağılımı tablo 18 ve tablo 19'da belirtilmiştir.

Postinflamatuar hipopigmentasyon, pitriyazis alba ve nevus depigmentozus için farklı yaş gruplarına göre dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,008; p=0,066; p<0,001). Özellikle nevus depigmentozus olgularının 3-5 yaş grubunda diğer gruplara göre daha fazla tespit edildiği gözlendi. Hipopigmente/depigmente lezyonların yaş gruplarına göre dağılımı tablo 20 ve tablo 21'de gösterilmiştir.

Tüm katılımcılar arasında herhangi bir yöntem ile güneşten korunma alışkanlığı %53,5 (n=455) olarak bulundu. Güneşten korunma alışkanlığı olan

katılımcıların ise %88,6'sının korunma düzeyi düşük seviyede tespit edildi. Katılımcıların güneşten korunma alışkanlıkları tablo 22'de özetlenmiştir. Farklı yaş grupları arasında güneşten korunma yöntemi tercihlerinde anlamlı farklar tespit edildi ancak farklı güneşten korunma düzeylerine sahip katılımcıların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,123). Ayrıca farklı güneşten korunma düzeylerine sahip katılımcıların ortalama yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bahsedilen bulgular tablo 22, tablo 23 ve tablo 24'te özetlenmiştir. Güneşten korunma alışkanlığı olan bireylerde hipomelanotik lezyon görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,012), buna ek olarak halihazırda bilinen bir lökoderması olan katılımcılar olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla güneşten korunma alışkanlığına sahiptiler (p= 0,038) ve daha yüksek oranlarda orta-yüksek düzeyde güneşten korunma sergiliyorlardı (p= 0,014). Bu bulgular tablo 25 ve tablo 26'da gösterilmiştir.

Çalışmamıza katılan bazı hastaların lezyon fotoğrafları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Pigmenter mozaisizm



Hipopigmente mikozis fungoides



Nevus anemikus



Vitiligo



Progresif maküler hipomelanoz



Liken sklerozus ve atrofikus



Pitriyazis alba



Halo nevus



Postinflamatuar hipopigmentasyon

Şekil 3: Çalışmamıza katılan hastaların hipomelanotik lezyon fotoğrafları

Tablo 5: Katılımcıların bireysel özellikleri

		n (%)
Yaş (yıl), ortalama ± standart sapma		8,5 ± 4,3
Yaş grubu (yıl)	0 - 2	86 (10,1)
	3 - 5	132 (15,5)
	6 - 11	332 (39,0)
	12 - 16	301 (35,4)
Cinsiyet	Kız	441 (51,9)
	Erkek	409 (48,1)

Tablo 6: Katılımcıların sistemik hastalık dağılımları

	n (%)
Sistemik hastalık varlığı	93 (10,9)
Psikiyatrik hastalıklar	24 (2,8)
Nörolojik hastalıklar	14 (1,6)
Kalp hastalıkları	8 (0,9)
Sendromik hastalıklar	7 (0,8)
Böbrek hastalıkları	6 (0,7)
Hematolojik hastalıklar	5 (0,6)
Tiroid hastalıkları	5 (0,6)
Göğüs hastalıkları	5 (0,6)
Gastrointestinal sistem hastalıkları	4 (0,5)
Büyüme ve gelişme geriliği	3 (0,4)
Romatolojik hastalıklar	3 (0,4)
Konjenital kemik-yumuşak doku defektleri	3 (0,4)
Diabetes mellitus	2 (0,2)
Göz hastalıkları	2 (0,2)
Metabolizma hastalıkları	2 (0,2)
Alerjik hastalıklar	2 (0,2)
Vitamin mineral eksiklikleri	1 (0,1)
Diğer	4 (0,5)

Tablo 7: Katılımcıların ilaç kullanım dağılımları

	n (%)
Düzenli ilaç kullanımı	158 (18,6)
Vitamin - mineral takviyesi	32 (3,8)
Antihistaminikler	25 (2,9)
Antiasmatikler	21 (2,5)
Dermatolojikler	21 (2,5)
Psikiyatrik ilaçlar*	13 (1,5)
Oral retinoidler (izotretinoin/asitretin)	10 (1,2)
Antiepileptikler	8 (0,9)
Tiroid hormonları	7 (0,8)
Antibiyotikler	6 (0,7)
İmmünmodülatörler	3 (0,4)
Antireflü ilaçlar	2 (0,2)
Kolşisin	2 (0,2)
İnsülin	1 (0,1)
Büyüme hormonu analogları	1 (0,1)
Diğer	4 (0,5)

* Metilfenidat, atomoksetin, antipsikotikler ve antidepresanlar

Tablo 8: Katılımcıların bilinen dermatolojik hastalıklarının dağılımları

	n (%)
Bilinen dermatolojik hastalık	163 (19,2)
İnflamatuar / egzamatöz dermatozlar	64 (7,5)
Viral enfeksiyonlar	16 (1,9)
Lökodermalar	15 (1,8)
Parazitik enfeksiyonlar	12 (1,4)
Akne / rozase	12 (1,4)
Papüloskuamöz hastalıklar	9 (1,1)
Hiperpigmente hastalıklar	7 (0,8)
Nevuslar ve benign neoplaziler	6 (0,7)
Mantar enfeksiyonları	5 (0,6)
Saç hastalıkları	4 (0,5)
İmmünolojik / diğer nadir hastalıklar	3 (0,4)
Genodermatozlar / konjenital anomaliler	2 (0,2)
Ter bezi ve terleme bozuklukları	2 (0,2)
Likenoid dermatozlar	2 (0,2)
Bakteriyel enfeksiyonlar	2 (0,2)
Ürtiker ve hipersensitivite bozuklukları	1 (0,1)
Keratinizasyon bozuklukları	1 (0,1)
Benign deri kitleleri / diğer	1 (0,1)

Tablo 9: Katılımcıların soygeçmiş özelliklerinin dağılımı

		n (%)
Birinci derece yakında atopik hastalık		192 (22,6)
	Astım	99 (11,6)
	Alerjik rinit	44 (5,2)
	Aeroalerjen duyarlılığı	34 (4,0)
	Atopik dermatit	21 (2,5)
	Gıda alerjisi	9 (1,1)
	İlaç alerjisi	3 (0,4)
	Alerjik konjonktivit	2 (0,2)
	Ürtiker	1 (0,1)
Birinci derece yakında otoimmün hastalık		143 (16,8)
	Hashimoto tiroiditi	67 (7,9)
	Romatoid artrit	22 (2,6)
	Vitiligo	13 (1,5)
	Psöriazis vulgaris	12 (1,4)
	Graves tiroiditi	10 (1,2)
	Ailesel akdeniz ateşi (FMF)	6 (0,7)
	Ankilozan spondilit	5 (0,6)
	Crohn hastalığı / Ülseratif kolit	5 (0,6)
	Üveit	2 (0,2)
	Diğer	9 (1,1)

Tablo 10: Katılımcıların başvuru şikayetlerinin dağılımı

		n (%)
Başvuru şikayeti		
	Hipopigmentasyon / depigmentasyon nedenli	119 (14,0)
	Hipopigmentasyon / depigmentasyon dışı	730 (86,0)
Başvuru şikayeti		
	Döküntü	211 (24,8)
	Kaşıntı	189 (22,2)
	Sivilceler	78 (9,2)
	Beyaz leke	62 (7,3)
	Pullanma	50 (5,9)
	Siğiller	48 (5,6)
	Beyazlama	40 (4,7)
	Saç dökülmesi	37 (4,3)
	Kızarıklık	35 (4,1)
	Yara	28 (3,3)
	Ben	28 (3,3)
	Tırnak bozukluğu	24 (2,8)
	Koyu leke	19 (2,2)
	Kuruluk	12 (1,4)
	Soyulma	10 (1,2)
	Sulu kabarcık	8 (0,9)
	Açık renkli döküntü	7 (0,8)
	Yara izi	6 (0,7)
	Kabarıklık	6 (0,7)
	Nasırlaşma	5 (0,6)
	Diğer	30 (3,5)

Tablo 11: Katılımcıların aldığı tanıların dağılımları

	n (%)
İnflamatuar / egzamatöz dermatozlar	207 (24,3)
Parazitik enfeksiyonlar	125 (14,7)
Viral enfeksiyonlar	110 (12,9)
Lökodermalar	91 (10,7)
Akne/rozase	80 (9,4)
Mantar enfeksiyonları	46 (5,4)
Nevus ve benign neoplaziler	38 (4,5)
Saç hastalıkları	31 (3,6)
Keratinizasyon bozuklukları	26 (3,1)
Bakteriyel enfeksiyonlar	20 (2,4)
Papüloskuamöz hastalıklar	19 (2,2)
Hiperpigmente hastalıklar	18 (2,1)
Tırnak hastalıkları	17 (2)
Likenoid dermatozlar	11 (1,3)
Sklerotik / fibrotik hastalıklar	10 (1,2)
Ürtiker ve hipersensitivite bozuklukları	9 (1,1)
Ter bezi ve terleme bozuklukları	9 (1,1)
Benign deri kitleleri / diğer	9 (1,1)
İmmünolojik / diğer nadir hastalıklar	7 (0,8)
Genodermatozlar / doğumsal anomaliler	4 (0,5)
Cinsel / perianal bölge dermatozları	1 (0,1)
Sağlam / belirsiz	8 (0,9)

Tablo 12: Başvuru şikayeti ve lökoderma tanısı ilişkisi

		Lökoderma tanısı	
		Yok	Var
Başvuru şikayeti	Hipopigmentasyon / depigmentasyon dışı, n (%)	627 (85,9)	103 (14,1)
	Hipopigmentasyon / depigmentasyon nedenli, n (%)	3 (2,5)	116 (97,5)

Tablo 13: Lökoderma varlığı ile bireysel özellikler arasındaki ilişkiler

		Lökoderma, n (%)		**p***
		Yok	Var	
Yaş (yıl)	0 - 2	74 (86,0)	12 (14,0)	**<0,001**
	3 - 5	84 (63,6)	48 (36,4)	
	6 - 11	224 (67,5)	108 (32,5)	
	12 - 16	250 (83,1)	51 (16,9)	
Cinsiyet	Kız	337 (76,4)	104 (23,6)	0,131
	Erkek	294 (71,9)	115 (28,1)	
Ailede atopik hastalık	Yok	484 (73,4)	175 (26,6)	0,310
	Var	148 (77,1)	44 (22,9)	
Ailede otoimmün hastalık	Yok	539 (76,1)	169 (23,9)	**0,006**
	Var	93 (65,0)	50 (35,0)	
Kronik hastalık varlığı	Yok	570 (75,2)	188 (24,8)	0,076
	Var	62 (66,7)	31 (33,3)	
Düzenli ilaç kullanımı	Yok	518 (74,7)	175 (25,3)	0,501
	Var	114 (72,2)	44 (27,8)	
Emosyonel stres	Yok	456 (74,1)	159 (25,9)	0,950
	Var	174 (74,4)	60 (25,6)	
*Ki-kare testi				

Tablo 14: Farklı yaş grupları arasında lökoderma görülme sıklığı ilişkisi

Yaş grubu (yıl)		**Lökoderma,** n (%)		**p***
		Yok	Var	
	0-2	74 (86,0)	12 (14,0)	<0,001
	3-5	84 (63,6)	48 (36,4)	
	0-2	74 (86,0)	12 (14,0)	<0,001
	6-11	224 (67,5)	108 (32,5)	
	0-2	74 (86,0)	12 (14,0)	0,999
	12-16	250 (83,1)	51 (16,9)	
	3-5	84 (63,6)	48 (36,4)	0,999
	6-11	224 (67,5)	108 (32,5)	
	3-5	84 (63,6)	48 (36,4)	<0,001
	12-16	250 (83,1)	51 (16,9)	
	6-11	224 (67,5)	108 (32,5)	<0,001
	12-16	250 (83,1)	51 (16,9)	
*Ki-kare testi				

Tablo 15: Hipomelanotik hastalıkların sıklığı

	n	**%**
Postinflamatuar hipopigmentasyon	65	7,64
Vitiligo	46	5,41
Pitriyazis alba	40	4,70
Nevus depigmentozus	24	2,82
Pitriyazis versicolor alba	17	2,00
Hipopigmente makül	8	0,93
Halo nevus	7	0,82
Pigmenter mozaisizm	4	0,47
Hipopigmente MF	4	0,47
Liken nitidus	4	0,47
Stria alba	3	0,35
Liken striatus	3	0,35
Nevus anemikus	2	0,23
Progresif maküler hipomelanoz	2	0,23
Hipopigmente skar	2	0,23
Milia	2	0,23
Piebaldizm	1	0,12
Liken sklerozus ve atrofikus	1	0,12

Tablo 16: Lezyon lokalizasyonlarının dağılımları

	n (%)
Yüz	76 (31,8)
Gövde	70 (29,3)
Kol	38 (15,9)
Bacak	35 (14,6)
Omuz	18 (7,5)
Boyun / ense	15 (6,3)
El	15 (6,3)
Uyluk	12 (5,0)
Genital / pubis	8 (3,3)
Aksilla	3 (1,3)
Saçlı deri	2 (0,8)

Tablo 17: Katılımcıların hastalıkları ve lokalizasyonları

	Yüz	Saçlı deri	Boyun / ense	Gövde	Aksilla	Omuz	Kol	El	Genital / pubis	Uyluk	Bacak
Hipopigmente makül	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	2
Nevus depigmentozus	1	-	1	12	1	-	2	-	2	2	1
Nevus anemikus	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Piebaldizm	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pitriyazis versicolor alba	7	-	2	9	-	2	-	-	-	-	-
Pitriyazis alba	35	-	2	-	-	-	3	1	-	1	2
Hipopigmente MF	1	-	2	1	-	-	-	1	1	1	1
Postinflamatuar hipopigmentasyon	9	-	4	11	-	9	14	8	-	2	20
Vitiligo	19	1	3	18	2	3	10	1	5	4	7
Halo nevus	-	-	-	5	-	-	1	1	-	-	-
Pigmenter mozaisizm	1	-	-	3	-	-	-	-	-	1	-
Progresif maküler hipomelanoz	1	-	-	2	-	1	1	-	-	-	-
Diğer*	2	-	1	2	-	2	6	3	-	1	1

*: Liken nitidus, stria alba, liken striatus, hipopigmente skar, milia, liken sklerozus ve atrofikus.

Tablo 18: Katılımcıların hipomelanozislerinin cinsiyetlere göre dağılımı

	Cinsiyet		p
	Kız	Erkek	
Postinflamatuar hipopigmentasyon	31 (7,0)	34 (8,3)	0,482[a]
Vitiligo	26 (5,9)	20 (4,9)	0,517[a]
Pitriyazis alba	17 (3,9)	23 (5,6)	0,224[a]
Nevus depigmentozus	15 (3,4)	9 (2,2)	0,291[a]
Pitriyazis versicolor alba	2 (0,5)	15 (3,7)	**<0,001[a]**
Halo nevus	1 (0,2)	6 (1,5)	0,060[b]
Hipopigmente makül	6 (1,4)	2 (0,5)	0,290[b]
Mozaisizm	2 (0,5)	2 (0,5)	0,999[b]
Hipopigmente MF	1 (0,2)	3 (0,7)	0,356[b]
Nevus anemikus	1 (0,2)	1 (0,2)	0,999[b]
Progresif maküler hipomelanoz	1 (0,2)	1 (0,2)	0,999[b]
Piebaldizm	0 (0)	1 (0,2)	0,481[b]

[a] Ki-kare testi; [b] Fisher's exact test

Tablo 19: Cinsiyete göre en sık görülen hipomelanotik hastalıklar

Kız (n=411)		**Erkek (n=409)**	
Hastalık	**n (%)**	**Hastalık**	**n (%)**
Postinflamatuar hipopigmentasyon	31 (7,0)	Postinflamatuar hipopigmentasyon	34 (8,3)
Vitiligo	26 (5,9)	Pitriyazis alba	23 (5,6)
Pitriyazis alba	17 (3,9)	Vitiligo	20 (4,9)
Nevus depigmentozus	15 (3,4)	Pitriyazis versicolor alba	15 (3,7)
Hipopigmente makül	6 (1,4)	Nevus depigmentozus	9 (2,2)
Pitriyazis versicolor alba	2 (0,5)	Halo nevus	6 (1,5)
Pigmenter mozaisizm	2 (0,5)	Hipopigmente MF	3 (0,7)

Tablo 20: Katılımcıların hipomelanotik hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş (yıl)				**p**
	Grup 1 (0-2 y)	Grup 2 (3-5 y)	Grup 3 (6-11 y)	Grup 4 (12-16 y)	
Postinflamatuar hipopigmentasyon*	6 (7,0)	17 (12,9)	30 (9,0)	12 (4,0)	**0,008[a]**
Vitiligo	2 (2,3)	4 (3,0)	26 (7,8)	14 (4,7)	0,066[a]
Pitriyazis alba**	0 (0,0)	8 (6,1)	24 (7,2)	8 (2,7)	**0,006[a]**
Nevus depigmentozus***	2 (2,3)	12 (9,1)	8 (2,4)	2 (0,7)	**<0,001[b]**
Pitriyazis versicolor alba	0 (0,0)	5 (3,8)	7 (2,1)	5 (1,7)	0,282[b]
Halo nevus	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)	4 (1,3)	0,617[b]
Hipopigmente makül	1 (1,2)	2 (1,5)	2 (0,6)	3 (1,0)	0,643[b]
Pigmenter mozaisizm	2 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,103[b]
Hipopigmente MF	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (0,6)	1 (0,3)	0,886[b]
Nevus anemikus	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,999[b]
Progresif maküler hipomelanoz	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0,724[b]
Piebaldizm	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,999[b]

[a] Ki-kare testi; [b] Fisher's exact test

* Grup 2 vs. 4; $p < 0,001$

** Grup 1 vs. 3, $p = 0,042$; Grup 3 vs. 4, $p = 0,049$

*** Grup 2 vs. 3, $p = 0,006$; Grup 2 vs. 4; $p<0,001$

Tablo 21: Yaş gruplarına göre en sık görülen lökodermalar

Yaş (yıl)							
Grup 1 (0 - 2 yaş)		Grup 2 (3 - 5 yaş)		Grup 3 (6 - 11 yaş)		Grup 4 (12 - 16 yaş)	
Hastalık	**n (%)**	**Hastalık**	**n (%)**	**Hastalık**	**n (%)**	**Hastalık**	**n (%)**
Postinflamatuar hipopigmentasyon	6 (7,0)	Postinflamatuar hipopigmentasyon	17 (12,9)	Postinflamatuar hipopigmentasyon	30 (9,0)	Vitiligo	14 (4,7)
Vitiligo	2 (2,3)	Nevus depigmentozus	12 (9,1)	Vitiligo	26 (7,8)	Postinflamatuar hipopigmentasyon	12 (4,0)
Nevus depigmentozus	2 (2,3)	Pitriyazis alba	8 (6,1)	Pitriyazis alba	24 (7,2)	Pitriyazis alba	8 (2,7)
Pigmenter mozaisizm	2 (2,3)	Pitriyazis versicolor alba	5 (3,8)	Nevus depigmentozus	8 (2,4)	Pitriyazis versicolor alba	5 (1,7)
Hipopigmente makül	1 (1,2)	Vitiligo	4 (3,0)	Pitriyazis versicolor alba	7 (2,1)	Halo nevus	4 (1,3)

Tablo 22: Katılımcıların güneşten korunma alışkanlıkları

		n (%)
Güneşten korunma alışkanlığı varlığı		455 (53,5)
Kışın bere kullanımı		133 (15,6)
Yazın şapka kullanımı		44 (5,2)
Deniz tatilinde güneş kremi kullanımı		236 (27,7)
Yaz aylarında güneş kremi kullanımı		114 (13,4)
Yaz ve kış güneş kremi kullanımı		54 (6,3)
Kapalı kıyafet tercihi		51 (6,0)
Güneşten korunma düzeyi	Düşük düzey	403 (47,4)
	Orta düzey	47 (5,5)
	Yüksek düzey	5 (0,6)

4

Tablo 23: Güneşten korunma alışkanlıklarının yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş (yıl)				p*
	Grup 1 (0-2 y)	Grup 2 (3-5 y)	Grup 3 (6-11 y)	Grup 4 (12-16 y)	
Güneşten korunma alışkanlığı	30 (34,9) [2, 3, 4]	75 (56,8)	188 (56,6)	162 (53,8)	**0,003**
Kışın bere kullanımı	9 (10,5)	38 (28,8) [1, 3, 4]	53 (16,0)	33 (11,0)	**<0,001**
Yazın şapka kullanımı	2 (2,3)	11 (8,3)	21 (6,3)	10 (3,3)	0,068
Deniz tatilinde güneş kremi kullanımı	7 (8,1) [2, 3, 4]	36 (27,3)	122 (36,7) [4]	71 (23,6)	**<0,001**
Yaz aylarında güneş kremi kullanımı	7 (8,1)	22 (16,7)	48 (14,5)	37 (12,3)	0,272
Yaz ve kış güneş kremi kullanımı	1 (1,2)	5 (3,8)	14 (4,2)	34 (11,3) [1, 2]	**<0,001**
Kapalı kıyafet tercihi	10 (11,6)	6 (4,5)	6 (1,8) [1, 4]	29 (9,6)	**<0,001**

* Kruskal - Wallis testi kullanılmıştır

[1] p<0,05 vs. Grup 1 (0 - 2 yaş); [2] p<0,05 vs. Grup 2 (3 - 5 yaş); [3] p<0,05 vs. Grup 3 (6 - 11 yaş); [4] p<0,05 vs. Grup 4 (12 - 16 yaş)

Tablo 24: Güneşten korunma düzeyleri ile yaş ortalamalarının karşılaştırılması

		Yaş (yıl)		p*
		Ortalama ± SS	Ortanca	
Güneşten korunma düzeyi	Yok	7,9 ± 4,5	8,0	0,123
	Düşük düzey	8,3 ± 4,2	9,0	
	Orta düzey	8,8 ± 4,1	10,0	
	Yüksek düzey	4,8 ± 1,9	5,0	

SS: Standart sapma; *Kruskal-Wallis testi

Tablo 25: Güneşten korunma alışkanlıkları ve lökoderma varlığı ilişkisi

		Lökoderma n (%)		**p**
		Yok	Var	
Güneşten korunma alışkanlığı	Yok	310 (78,3)	86 (21,7)	**0,012**[a]
	Var	322 (70,8)	133 (29,2)	
[a] Ki-kare testi				

Tablo 26: Hastalarda halihazırda bilinen lökoderma varlığı ve güneşten korunma alışkanlığı ve korunma düzeyi arasındaki ilişkiler

		Lökoderma tanısı öyküsü, n (%)		**p**
		Yok	Var	
Güneşten korunma alışkanlığı		443 (53,0)	12 (80,0)	0,038[a]
Güneşten korunma düzeyi	Düşük düzey	394 (47,1)	9 (60,0)	0,014[b]
	Orta düzey	45 (5,4)	2 (13,3)	
	Yüksek düzey	4 (0,5)	1 (6,7)	
[a] Ki-kare testi; [b] Fisher's exact test				

Tablo 27: Farklı lökoderma tiplerinin gösterdiği büyüme örüntüleri

Hastalık	**Büyüme örüntüsü**		
	Çocuk büyüdükçe	**Stabil**	**Genişleyen**
Hipopigmente makül	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0)
Nevus depigmentozus	11 (45,8)	12 (50,0)	1 (4,2)
Nevus anemikus	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Piebaldizm	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Pitriyazis versicolor alba	0 (0)	7 (43,8)	9 (56,3)
Pitriyazis alba	0 (0)	35 (87,5)	5 (12,5)
Hipopigmente MF	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Postinflamatuar hipopigmentasyon	0 (0)	63 (96,9)	2 (3,1)
Vitiligo	1 (2,2)	33 (73,3)	11 (24,4)
Halo nevus	0 (0)	7 (87,5)	1 (12,5)
Pigmenter mozaisizm	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)
Progresif maküler hipomelanoz	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Diğer*	1 (6,3)	12 (75,0)	3 (18,8)
*: Liken nitidus, stria alba, liken striatus, hipopigmente skar, milia, liken sklerozus ve atrofikus.			

Tablo 28: Farklı lökoderma tiplerinde görülen Wood lambası bulguları

Hastalık	**Wood lambası bulgusu**		
	Özellik yok	**Kontrast artışı**	**Refle**
Hipopigmente makül	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0)
Nevus depigmentozus	5 (20,8)	19 (79,2)	0 (0)
Nevus anemikus	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Piebaldizm	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Pitriyazis versicolor alba	11 (64,7)	0 (0)	6 (35,3)
Pitriyazis alba	38 (97,4)	1 (2,6)	0 (0)
Hipopigmente mikozis fungoides	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)
Postinflamatuar hipopigmentasyon	63 (96,9)	2 (3,1)	0 (0)
Vitiligo	14 (31,1)	31 (68,9)	0 (0)
Halo nevus	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0)
Pigmenter mozaisizm	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0)
Progresif maküler hipomelanoz	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0)
Diğer	16 (100)	0 (0)	0 (0)
*: Liken nitidus, stria alba, liken striatus, hipopigmente skar, milia, liken sklerozus ve atrofikus.			

Tablo 29: Lezyonların klinik özellikleri

		n (%)
Başlangıç	Konjenital	36 (15,1)
	Edinsel	202 (84,9)
Patern	Çocuk büyüdükçe	18 (7,6)
	Stabil	184 (77,6)
	Genişleyen	35 (14,8)
Wood	Yok	164 (69,2)
	Kontrast artışı	67 (28,3)
	Refle	6 (2,5)
Konjenital lezyonlarda tanı yaşı (yıl)		6,3 ± 3,8 / 6 (3,0 - 9,3)*
Edinsel lezyonlarda başvuru anındaki lezyon süresi (ay)		10,0 ± 16,9 / 3 (2 - 12)
*Ortalama ± standart sapma / ortanca (25. - 75. persentil)		

5. TARTIŞMA

Lökodermalar çocukluk çağında sık karşılaşılan ve dermatoloji polikliniklerine yapılan ayaktan başvuruların önemli bir kısmını oluşturan hastalıklardır (6). Ancak bu hastalıkların sıklığına ilişkin literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bildirilen oranlar %3,6 ile %52,8 arasında değişmektedir (3,72). Mevcut çalışmaların çoğu lökodermaları ana inceleme konusu olarak ele almamakta; genellikle hiperpigmentasyonlarla birlikte "pigmentasyon bozuklukları" başlığı altında değerlendirmekte ve verileri bu kapsamda sunmaktadır.

Kuveyt'te yürütülen büyük ölçekli prospektif bir çalışmada lökoderma prevalansı %8,83 olarak bildirilmiştir (130). Güney Asya ülkelerinde gerçekleştirilen ve hipopigmentasyon sıklığına odaklanan çalışmalarda ise daha geniş bir dağılım gözlenmektedir. Örneğin Hindistan'da Kumar ve ark. (2023), hipopigmentasyonun en yaygın nedeninin pitriyazis alba olduğunu belirtmiş; vitiligo oranını ise %15,9 olarak raporlamıştır (131). Abrol ve Sharma (2020), hipopigmentasyon oranını %52,8 gibi oldukça yüksek bir düzeyde saptamıştır (3). Mısır'ın Sharkia bölgesinde ilkokul çocuklarıyla yapılan kesitsel bir çalışmada ise hipopigmentasyon prevalansı %45,4 olarak bulunmuştur (72).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda daha düşük prevalanslar bildirilmiştir. Tamer ve ark. (2008), 6300 pediatrik olguda lökoderma oranını %5,9 olarak rapor ederken (132); Akbaş ve ark. (2015) bu oranı 4025 çocukta %3,9 olarak bildirmiştir (133). Daha yakın tarihli bir çalışmada 0-2 yaş arası 482 süt çocuğunda hipopigmentasyon oranı %4,6 olarak kaydedilmiştir (134). Pigmentasyon bozukluklarına odaklanan bir başka çalışmada ise bu oran %9,4 olarak belirlenmiştir (6).

Bizim çalışmamız İstanbul'un farklı sosyoekonomik bölgelerinden doğrudan başvuru yapılabilen, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda 0-16 yaş arası 851 çocukla yürütülmüş olan bir yıllık prospektif kesitsel bir araştırmadır. Çalışmamızda lökoderma prevalansı %25,7 olarak saptanmıştır. Elde edilen bu süre prevalansı hem Türkiye'de hem de farklı coğrafi bölgelerde yapılan çoğu çalışmada bildirilen oranlardan yüksektir. Bu durum çalışmamızın doğrudan çocukluk çağı dermatozlarına odaklanan bir merkeze yapılan başvurular üzerinden yürütülmesi, şikayete bağlı olmaksızın tüm hipopigmente lezyonların değerlendirilmesi, hafif şiddette ya da

asemptomatik olguların da dahil edilmesi ve prospektif bir tasarıma sahip olması gibi faktörlerle açıklanabilir. Çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması ise kısıtlılıklarındandır.

Tüm bu veriler lökoderma prevalansının çalışmanın yapıldığı coğrafi konum, etnik yapı, sosyoekonomik durum, mevsimsel değişkenlik, sağlık hizmetlerine erişim ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır (4,72). Çalışmalarda bildirilen hastalıkların sıklık sıralamaları genellikle bulguların elde edildiği ülke ve bölgeler içerisinde tutarlılık gösterse de bölgeler arasında dikkate değer farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca metodolojik çeşitlilik ve sınırlılık nedeniyle elde edilen verilerin bazı durumlarda "prevalans" kavramı ile tam olarak uyumlu olmadığı dikkat çekmektedir. Bu nedenle hipomelanotik hastalıkların gerçek prevalans ve insidansını saptayabilmek için, çalışmalarda yöntemsel standardizasyonun sağlanması ve uygun epidemiyolojik tasarımların kullanılması büyük önem taşımaktadır.

Çocukluk çağı hipomelanotik hastalıklarının poliklinik başvurularının ne kadarlık kısmına denk geldiğini gösteren çalışma sayısı azdır ve %0,03 ila %9,4 arasında bildirilmiştir (4,6). Bizim çalışmamızda bu oran %14 olarak saptandı. Bu durum çalışma merkezinin sağlık okuryazarlığının yüksek olduğu bir konumda olması ve muayeneye kolay ulaşılabilmesinden kaynaklanabilir.

Lökodermaların yaş ve cinsiyet dağılımı hem çalışmamızda hem de literatürde geniş bir varyasyon göstermektedir. Çalışmamızda yer alan 0-16 yaş arası 851 çocuğun yaş ortalaması 8,5 ± 4,3 yıl olup hipopigmente/depigmente lezyonların en sık görüldüğü yaş grubu %36,4 ile 3-5 yaş aralığı olmuştur. Bunu %32,5 ile 6-11 yaş grubu izlemiştir. Bu bulgu literatürde genellikle hipopigmentasyonun okul öncesi ve ilkokul çağı çocuklarında daha sık bildirildiğini desteklemektedir. Örneğin, Abrol ve ark. çalışmalarında en sık etkilenen yaş grubunun 6-11 yaş (%46,2) olduğunu belirtirken (3), Ramesh ve ark. olgularının %48,7'sinin 4-10 yaş arasında yer aldığını bildirmiştir (8). Sori ve ark. ortalama yaşı 7,2 yıl olarak saptamış ve hastaların %30'unun 6-10 yaş aralığında olduğunu raporlamıştır (4). Kumar ve ark. ise daha ileri yaş gruplarında, özellikle 13-15 yaş arasında yüksek oranlar bildirmiştir (131).

Bizim çalışmamızda yaş grupları ile lökoderma varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Hastalıklara göre değerlendirildiğinde

pitriyazis alba ve postinflamatuar hipopigmentasyonun 6-11 yaş grubunda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca nevus depigmentozus, özellikle okul öncesi dönemde daha sık saptanmış ve yaşla anlamlı ilişki göstermiştir ($p < 0,001$). Pitriyazis alba ve postinflamatuar hipopigmentasyonun okul çağı çocuklarında daha sık görülmesi bu yaş grubunun hem okul hem ev ortamında daha aktif olması, dış etkenlere ve minör travmalara daha fazla maruz kalmasıyla ilgili olabilir. Nevus depigmentozusun konjenital bir hastalık olmasına rağmen 3-5 yaş grubunda daha yüksek oranda tespit edilmesi ise tanıda gecikmeyi düşündürmektedir. Bu durum lezyonların zamanla daha görünür hale gelmesi ve fark edilmesinin kolaylaşması şeklinde açıklanabilir.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışmamızda kız çocukları %51,9, erkek çocukları ise %48,1 oranındadır. Hipopigmente/depigmente lezyonlar kızlarda %23,6, erkeklerde %28,1 oranında saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,131$). Bu bulgu Khater ve ark. tarafından bildirilen ve erkeklerde biraz daha sık rastlanan ancak anlamlılık göstermeyen dağılımla paralellik göstermektedir. Cinsiyet farkının belirgin olmaması birçok çalışmada ortak bir durumdur. Ancak erkek çocukların daha fazla dış ortamda vakit geçirmesi, deri kuruluğu ve hijyen gibi faktörlerle bu farkın açıklanmaya çalışıldığı görülmektedir (71,72). Öte yandan Deepadarshan ve ark. kadınlarda daha yüksek oranlar bildirmiş ve bunu kozmetik kaygılar nedeniyle başvuru eğiliminin yüksek olmasına bağlamıştır (5).

Alt tipler açısından incelendiğinde çalışmamızda yalnızca pitriyazis versicolor alba erkek çocuklarda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p < 0,001$). Diğer hastalıklar cinsiyet açısından anlamlı fark göstermemiştir. Bu sonuç terleme, sebum üretimi veya dış faktörlerle ilgili cinsiyet farklarından gelişmiş olabilir.

Çalışmamızda birinci derece yakınlarında otoimmün hastalık öyküsü olan çocuklarda lökoderma görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,006$). Buna karşın birinci derece yakınlarında atopik hastalık varlığı, sistemik hastalık durumu, düzenli ilaç kullanımı ve emosyonel stres varlığı ile lökoderma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu konuya sınırlı sayıda çalışmada değinilmiş olup Khater ve ark. aile öyküsü ile hipopigmentasyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (72). Çalışmamız

hastaların birinci derece yakınlarında otoimmünite öyküsünün lökoderma gelişimiyle ilişkili olabileceğine değinen tek çalışmadır. Bu bulgu ileride yürütülecek patogenez çalışmaları için yol gösterici olabilir ve gerçek bir korelasyonun varlığını saptayabilmek için daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda emosyonel stresin değerlendirilmesinde kısa süreli poliklinik muayenesi süresine uyumlu olması için GGA'nın yalnızca duygusal belirtiler alt ölçeğinin kullanılmış olması katılımcıların psikopatolojik düzeyinin optimal düzeyde belirlenememesine neden olan bir kısıtlılığıdır.

Çalışmamızda hipopigmente/depigmente lezyonların en sık lokalize olduğu bölge yüz (%31,8) olup bunu gövde (%29,3), kollar (%15,9) ve bacaklar (%14,6) izlemektedir. Bu bulgu, literatürde bildirilen verilerle genel olarak uyumludur. Örneğin Kumar ve ark., Abrol ve ark. ile Soni ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda da yüz bölgesi en sık tutulan anatomik alan olarak raporlanmıştır (%46,2-52,4). Yine bu çalışmalarda sırt ve göğüs bölgeleri birlikte değerlendirildiğinde gövde tutulum oranları %28 ila %34 arasında değişmektedir; bu oran çalışmamızda %29,3 olarak saptanmıştır. Üst ekstremite tutulumları bu çalışmalarda %9-12 arasında bildirilmişken çalışmamızda omuz, kol ve el bölgelerindeki lezyonlar toplamda %29,7 oranıyla daha yüksek bir yaygınlık göstermiştir. Alt ekstremite tutulumları %6-14 aralığında raporlanmış olup bizim verilerimizde bacak ve uyluk toplamı %19,6 ile bu oranların üzerindedir. Yine literatürle uyumlu olarak çalışmamızda genital/pubik bölge (%3,3) ve saçlı deri (%0,8) tutulumları nadiren izlenmiştir (3,71,131). Çalışmamızda ekstremite tutulumlarının literatüre kıyasla yüksek bulunması postinflamatuar hipopigmentasyonun çalışmamızda en sık görülen hastalık olması ve ekstremitelerde travma, enfeksiyon veya egzamatöz süreçlere bağlı olarak gelişen lezyonların yoğunluğuyla ve anatomik sınıflandırmadaki küçük farklılıklarla açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %25,7'sinde (n=219) lökoderma saptanmış ve toplamda 18 farklı hastalık türü tanımlanmıştır. Lökoderması olan bireylerde kişi başına düşen hastalık tipi sayısı 1-2 arasında değişmiş olup 12 hastada (yaklaşık %5,2) iki farklı hipopigmente lezyonun bir arada bulunduğu tespit edilmiştir. Sori ve ark., 113 pediatrik olguda 16 farklı lezyon tanımlarken (4) Abrol ve ark., 250 hastada 12 farklı tanı bildirmiştir (3). Soni ve ark. çalışmasında ise 14'ten fazla lezyon tipi yer almakta ve primer hipopigmentasyonlar başlığı altında konjenital hastalıklar ayrıntılı

şekilde tanımlanmaktadır (71). Ramesh ve ark. 121 hastada 13'ten fazla farklı tanı belirtmiştir (8). Bu bağlamda çalışmamız hem yüksek prevalans oranı hem de lezyon çeşitliliği açısından literatürdeki çalışmalardan daha geniş bir tanı spektrumuna sahiptir.

Araştırmamızda en sık gözlemlenen lezyonlar sırasıyla postinflamatuar hipopigmentasyon (%7,6), vitiligo (%5,4), pitriyazis alba (%4,7), nevus depigmentozus (%2,8) ve pitriyazis versicolor alba (%2,0) olarak belirlenmiştir. Bu sıralama literatür ile çoğunlukla örtüşmektedir. Khater ve ark.'nın çalışmasında tespit edilen lökodermalar arasında pitriyazis alba (%58,3) en sık görülen lezyon olarak raporlanmış; pitriyazis versicolor (%17,9), postinflamatuar hipopigmentasyon (%10,7), nevus depigmentozus (%9,5) ve vitiligo (%3,6) sıralamayı takip etmiştir (72). Benzer şekilde Soni ve ark. çalışmasında lökodermalar arasında pitriyazis alba (%27,33), pitriyazis versicolor (%21), vitiligo (%19,33) ve postinflamatuar hipopigmentasyon (%14) sıklıklarını bildirmiştir (71). Abrol ve ark. da kendi çalışmalarında pitriyazis alba (%29,5), vitiligo (%26,5) ve postinflamatuar hipopigmentasyon (%22,7) oranlarını vermiştir (3). Kumar ve ark. ise pitriyazis alba (%25,8), pitriyazis versicolor (%21,9), vitiligo (%15,9) ve postinflamatuar hipopigmentasyon (%11,3) şeklinde bir sıralama saptamıştır (131). Çalışmamızda postinflamatuar hipopigmentasyonun Güney Asya popülasyonundan daha sık görüldüğü, pitriyazis albanın ise daha az görüldüğü dikkat çekmektedir. Pitriyazis alba özelinde, koyu ten rengine sahip bireylerde lezyonların sağlam deriyle kontrastı belirginleşmekte ve yüz gibi görünür anatomik bölgelerde yerleşmesi nedeniyle fark edilme ve klinik başvuru ihtimali artmaktadır. Buna karşılık açık tenli bireylerde lezyonlar daha silik görünebilmekte ve hem hasta hem de hekim tarafından daha geç ya da daha az sıklıkla fark edilebilmektedir. Bu bağlamda prevalans farkı etnik ve fenotipik özelliklerin klinik görünürlüğe etkisiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda postinflamatuar hipopigmentasyon (PİH) tüm lökoderma olgularının %7,6'sını oluşturdu ve en sık saptanan lökoderma oldu. PİH hem kız (%7,0) hem de erkeklerde (%8,3) benzer sıklıkta görüldü, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte her iki cinsiyette de PİH en sık gözlenen hastalık oldu. PİH dağılımı yaş grupları arasında (özellikle 3-5 yaş grubunda %12,9 ve 6-11 yaş grubunda %9,0) istatistiksel olarak anlamlı şekilde

farklıydı (p=0,008). Bu durum, okul öncesi ve ilkokul çağındaki çocukların travmalara, irritan ya da inflamatuar dermatozlara daha fazla maruz kalmasıyla ilişkili olabilir. PİH ile sistemik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve emosyonel stres varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Vitiligo toplam hastalıkların %5,4'ünü oluşturdu ve ikinci en sık gözlenen hastalık oldu. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak her iki cinsiyette de vitiligo en sık gözlenen ilk üç hastalık arasında yer aldı. Yaş gruplarına göre vitiligo sıklığında anlamlı bir fark yoktu ancak vitiligo vakalarının yaklaşık %87'si 6-11 ve 12-16 yaş gruplarında görüldü. Bu bulgu literatürde de sık vurgulanan vitiligonun daha ileri yaş gruplarında klinik olarak belirginleşme ve başvuru olasılığının artması ile uyumludur (67,133). Çalışmamızdaki prevalans oranı (%5,4) daha önce Türkiye'de farklı merkezlerde yürütülmüş çalışmalarda bildirilen %0,7 ila %2,8 aralığındaki oranlardan ve dünya genelinde yürütülmüş çalışmaların derlemelerinden elde edilen ortalama %0,4 ila %2 prevalansından daha yüksektir (132,135–137). Bu farklılık çalışmamızın prospektif ve tanısal duyarlılığı yüksek bir yaklaşımla yürütülmesi, lökodermalara özel olarak odaklanılmış olması ve yalnızca dermatoloji kliniğine başvuran pediatrik olguların değerlendirilmiş olmasıyla ilgili olabilir. Çalışmamızda vitiligo ile düzenli ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (p<0,001) olup bu bulgu bazı hastalarda eşlik eden otoimmün durumlara ya da hali hazırda hastalıklarına bağlı kullandıkları dermatolojik ilaçlara bağlı olabilir. Çalışmamızda vitiligolu olgularda emosyonel stres ve sistemik hastalık varlığıyla anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pitriyazis alba hastaların %4,7'sini oluşturarak üçüncü sıklıkta tespit edilen hastalık oldu. Erkeklerde %5,6, kızlarda ise %3,9 oranında görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak literatürde erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumlu bir eğilimdeydi (131,138). Yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde ise 3-5 ve 6-11 yaş grubunda belirgin artış gösterdi (%6,1 ve %7,2) ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006). Bu durum okul çağı çocuklarının dış ortamla daha fazla temas etmeleri, güneşe maruz kalmaları ve atopi gibi predispozan durumların da bu yaş grubunda sık gözlenmesiyle ilişkilendirilebilir (67,71). Literatürde pitriyazis alba prevalansı oldukça değişkendir. Türkiye'den bildirilen oranlar %1,6-%2,2 arasında iken (132,135) Güney Asya ve Orta

Doğu ülkelerinde %25-58 gibi daha yüksek oranlar bildirilmiştir (3,71,72). Bu fark deri rengi, güneş maruziyeti, tanı farkındalığı ve çevresel etkenlerle ilişkili olabilir. Çalışmamızda pitriyazis alba ile düzenli ilaç kullanımı ya da emosyonel stres arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sistemik hastalık varlığı ile saptanan istatistiksel anlamlı ilişki ise (p= 0,032) klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Nevus depigmentozus prevalansı çalışmamızda %2,8 olarak saptandı. Olguların büyük çoğunluğu 3-5 yaş grubunda tanı aldı (p <0,001). Bu durum hastalık konjenital olmasına rağmen lezyonların asemptomatik yapısı, sıklıkla gövdede yerleşmeleri ve kozmetik açıdan dikkat çekici olmamaları nedeniyle geç fark edilmesiyle açıklanabilir. Akbaş ve ark.'nın çalışmasında prevalans %0,5 olarak saptanmış, olguların çoğu 0-2 yaş grubunda yer almıştır. Çalışmamıza benzer olarak en sık yerleşim bölgesi gövde olarak belirlenmiştir (133). Ramesh Babu ve ark. bu oranı %4,1 olarak bildirirken, Soni ve ark. çalışmalarında konjenital lökodermalar içinde nevus depigmentozusun en sık rastlanan form olduğunu belirtmişlerdir (8,71). Abrol ve Sharma ise bu lezyonların genellikle fark edilmediğini ve tedavi arayışına neden olmadığını vurgulamıştır (3). Bulgularımız nevus depigmentozusun gerçek sıklığının bildirilenden yüksek olabileceğini düşündürmekte, tanı yaşının lezyonun fark edilme zamanına bağlı olarak değişebileceğine işaret etmektedir. Nevus depigmentozus ile sistemik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve emosyonel stres arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Pitriyazis versicolor alba prevalansı çalışmamızda %2,0 olarak saptandı. Olguların büyük kısmı okul çağındaki çocuklardı (12/17) ve erkek cinsiyet baskınlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı (p <0,001). Ayrıca sistemik hastalık varlığı, emosyonel stres ve düzenli ilaç kullanımıyla anlamlı bir ilişki yoktu. Literatüre bakıldığında bildirilen prevalans oranlarının çalışmalar arası önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Örneğin, Soni ve ark. %21 oranında, Khater ve ark. %17,9 oranında pitriyazis versicolor vakası bildirmiştir (71,72). Bu oranlar tropikal ve nemli iklim koşullarının mantar enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırıcı etkisini yansıtmaktadır. Türkiye merkezli çalışmalarda %0,9 gibi daha düşük prevalans oranları rapor edilmiştir (132). Kumar ve ark.'nın çalışmasında da olguların %60'ı erkekti ve %88'inde hastalık süresi 3 aydan kısaydı (131). Bizim bulgularımız hem yaş hem de cinsiyet dağılımı açısından bu verilerle örtüşmektedir.

Çalışmamızda sekiz hastada (%0,93) hipopigmente makül görüldü. Bunların altısı (%0,7) "ash leaf" makülüne benzer olarak bir ucu yuvarlak diğer ucu sivri yaprak morfoloji gösteren lezyonlardı. Ancak bu hastaların hiçbirinde tüberoz skleroz kompleksine ait diğer bulgulara rastlanmadı ve tanı almadılar. Literatürde ash leaf lezyonları TSK'nin en erken ve en sık görülen kutanöz bulgularından biri olarak tanımlanmakta ve sıklıkla posterior gövde yerleşimli, uzun aksı transvers yönde olan hipomelanotik maküller şeklinde tarif edilmektedir (67). Ancak TSK prevalansının yaklaşık 1/20.000 olduğu, buna karşın konjenital hipopigmente maküllerin sağlıklı yenidoğanlarda %1 oranında görülebildiği bildirilmiştir. Bu veri hipomelanotik maküllerin her zaman TSK ile ilişkili olmadığını ve morfolojik benzerliğin tanısal karışıklığa neden olabileceğini göstermektedir. Bu grup hastalarda morfolojiden yola çıkarak bu lezyonların doğrudan ash leaf makülü olarak adlandırılması özellikle TSK'ye özgü hipomelanotik maküllerle ilişkili tanısal anlamı göz önünde bulundurulduğunda kavram karmaşasına ve literatür verilerinde uyumsuzluğa yol açabilir. Çalışmamıza benzer metodolojiyle yürütülmüş olan Nanda ve ark.'nın çalışmasında TSK tanılı iki çocukta (%0,02) ash leaf makülleri bildirilmiştir (130), bu çalışmadaki prevalansın çalışmamıza kıyasla daha az olması yalnızca TSK tanısı doğrulanmış hastalarda görülen lezyonların ash leaf makülü olarak tanımlanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda halo nevus %0,8 oranında saptandı ve olguların yaklaşık yarısında (%42,8) eşlik eden vitiligo mevcuttu. Her ne kadar hem vitiligo hem halo nevusun patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da (139) bu bulgu halo nevusun vitiligo ile ortak bir otoimmün patogenezi paylaşıyor olabileceğini destekler niteliktedir. Literatürde yürütülmüş benzer çalışmalarda halo nevusun çalışmamıza göre daha düşük prevalansla bildirildiği görülmektedir. Tamer ve ark. tarafından yürütülen 6300 çocuk hastayı kapsayan çalışmada yalnızca 3 vaka (%0,05) rapor edilmiştir (132). Benzer şekilde, Nanda ve ark. 10.000 çocuk hastada 3 olguya rastlamış (130), İnanır ve ark. ise 785 öğrenciden yalnızca birinde halo nevus saptamıştır (140). Halo nevusun genel toplumda %1 oranında görüldüğünü belirten çalışmalar olsa da (141) pediatrik popülasyonda prevalansının belirlenmesi için daha fazla çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pigmenter mozaisizm çalışmamızda toplam dört hastada saptandı (%0,47). Hastaların ikisi 0-2 yaş grubunda tanı aldı, diğer ikisine geç yaşlarda tanı konuldu (> 6 yaş). Lezyonların dermatomal ya da Blaschko çizgilerine uyumlu dağılım göstermesi tanısal ipucu sağladı. Bu hastalarda nörolojik ya da sistemik bir eşlik eden bulgu saptanmadı. Literatürde Sori ve ark. hipopigmente kutanöz mozaisizmi bir yaşındaki bir çocukta tanımlamış, başka bir sistemik bulguya rastlamamışlardır (4). Soni ve ark. İto hipomelanozu formunda 2 hastada; Ramesh Babu ve ark. ise 1 hastada bildirmiştir. Çalışmamızdaki bulgular, diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde pigmenter mozaisizmin çocukluk çağında nadir görüldüğünü desteklemektedir. Ekstrakutanöz bulguların hipopigmente seyreden pigmenter mozaisizmde daha sık görüldüğü akılda bulundurularak hastalar ilgili sistem muayenelerine yönlendirilmelidir (114).

Çalışmamızda hipopigmente MF tanısı konan toplam dört hasta (%0,47) mevcuttu. Bu hastaların üçü kız, biri erkekti. Yaş dağılımı incelendiğinde; 0-2 yaş grubunda hasta bulunmazken, 3-5 yaşta bir hasta, 6-11 yaş grubunda iki hasta ve 12-16 yaş grubunda bir hasta yer almaktaydı. Bu dağılım hastalığın daha çok okul çağı çocuklarında görüldüğünü düşündürmektedir. Hastaların düzenli ilaç kullanımı, emosyonel stres öyküsü ve sistemik hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermedi. MF'nin hipopigmente klinik varyantının çocuklarda daha sık görüldüğü bilinse de prevalansına dair daha fazla tanımlayıcı çalışmaya ihtiyaç vardır (78).

Çalışmamızda progresif maküler hipomelanoz 2 hastada görüldü (%0,23). Bu hastaların her ikisi de kız çocuğuydu. Yaş grubu açısından her iki vaka da 6-11 yaş grubundaydı. Bu iki hastada sistemik hastalık, düzenli ilaç kullanımı ya da emosyonel stres öyküsü saptanmadı. Ramesh Babu ve arkadaşlarının çalışmasında, hipopigmentasyon nedenleri arasında PMH %0,8 oranında bildirilmiş ve bu oran çalışmadaki 121 çocuk içinde tek vaka ile sınırlı kalmıştır (8). Bu sınırlı veri de çalışmamızla uyumlu olarak PMH'nin çocukluk çağındaki nadirliğini göstermektedir.

Nevus anemikus çalışmamızda iki olguda (%0,23) saptandı. Olguların biri erkek, diğeri kız çocuğu olup sırasıyla 6-11 yaş ve 12-16 yaş aralığında yer aldılar. Her iki olguda da sistemik hastalık, emosyonel stres ya da düzenli ilaç kullanımı ile bir ilişki belirlenmedi. Literatürde, Nanda ve ark.'nın 10.000 çocuk hastayı içeren çalışmasında yalnızca bir nevus anemikus olgusu bildirilmiştir (130). Ramesh Babu ve ark.'nın çalışmasında ise nevus anemikus oranı %2,4 olarak bildirilmiştir (8). Bu

veriler, çalışmamızla birlikte değerlendirildiğinde nevus anemikusun nadir görülen bir lökoderma olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların %53,5'inin herhangi bir güneşten korunma alışkanlığına sahip olduğu görüldü. Bunların %47,4'ü düşük düzeyde, %5,5'i orta düzeyde, %0,6'sı yüksek düzeyde korunuyordu. Korunma yöntemleri arasında en yaygın tercih deniz tatilinde güneş kremi kullanımıydı (%27,7). Güneş kremlerinin yaz ayları boyunca kullanımı %13,4, yıl boyunca kullanımı ise %6,3'tü. Yazın şapka kullanım oranı %5,2 gibi düşük bir düzeyde bulundu. Bu oranlar, Lebbé ve ark.'nın Fransız ebeveynler üzerinde yaptığı çalışmada bildirdiği sistematik güneş koruma alışkanlıklarının (şapka %96, güneş kremi %89) oldukça altındadır (142). Bu araştırmada yeni nesil ebeveynlerin çocuklarını geçmişe kıyasla daha bilinçli şekilde güneşten koruduğunu vurgulamaktadır. Yaş gruplarına göre incelendiğinde 0-2 yaş grubunda herhangi bir güneşten korunma alışkanlığına sahip olma oranı %34,9, 3-5 yaş grubunda %56,8, 6-11 yaş grubunda %56,6, 12-16 yaş grubunda %53,8'ydi. Yaşla birlikte bu orandaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Yıl boyu güneş kremi kullanımı 12–16 yaş grubunda anlamlı olarak daha yaygındı ($p<0,001$). Bu eğilimler yaş arttıkça korunma farkındalığının ve alışkanlıklarının arttığını göstermektedir, bu bağlamda çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalardan ayrışmıştır. Paller ve ark.'nın çalışmasında 9-15 yaş arasında güneş kremi kullanımının belirgin şekilde azaldığı ifade edilmiştir. Patel ve ark. da benzer şekilde güneş koruyucu kullanımının yaşla birlikte düştüğünü bildirmiştir (143,144). Bu çalışmalarda yaş ilerledikçe ebeveyn ve eğitici denetlemelerinden uzaklaşılması ve tek başına zaman geçirmenin artması ile bu durum açıklanmıştır. Bizim çalışmamızdaki artış Türkiye'de adölesanların sosyal medya ve akranları aracılığıyla cilt bakımına ilgisinin artması ve coğrafi farklılıklar ile açıklanabilir. Cinsiyet temelli değerlendirmeler ise farklı çalışmalarda paralellik göstermektedir. Ergül ve ark. kızların daha sık güneşten korunma davranışı sergilediğini, Uysal ve ark. kız öğrencilerin güneşten korunma puanlarının erkeklerden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir (145,146). Benzer şekilde Aygün ve ark. genç kızların güneşten kaçınma ve krem kullanımı davranışlarının erkeklere göre daha yaygın olduğunu raporlamıştır (147). Bu çalışmalarda vurgulanan davranış farklılıkları güneşten korunma bilincinin toplumsal cinsiyet rollerine göre de şekillendiğini, krem sürmenin feminen olarak nitelendirilip

erkek çocuklar tarafından kaçınılan bir davranış olabileceğini, bu konuyla ilgili eğitimlerin artırılması gerektiğinin altını çizmektedir. Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer nokta güneşten korunma düzeyi ile lökodermalar arasındaki ilişki oldu. Güneşten korunmayanlarda lökoderma oranı %21,7 iken korunanlarda %29,2 olarak saptandı (p=0,012). Bu bulgu beklenenin tersine bir ilişkiyi işaret etmektedir. Güneşten korunmanın koruyucu etkisinden ziyade, lezyon varlığı nedeniyle gelişmiş bir farkındalık ve bu farkındalığın sonucunda edinilmiş korunma davranışı olasılığı akla gelmektedir. Ek olarak halihazırda lökoderma tanılı bireylerin %80'i güneşten korunmaktaydı ve bu oran tanı almamış gruba göre anlamlı şekilde yüksekti (p=0,038). Ayrıca tanılı bireylerin %13,3'ü orta düzeyde, %6,7'si ise yüksek düzeyde güneşten korunma alışkanlığına sahipken; tanı almamış bireylerde bu oranlar sırasıyla %5,4 ve %0,5 olarak saptanmıştır (p=0,014). Bu bulgular, tanı konulduktan sonra bireylerin güneşten korunma davranışlarında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Güneş ilişkili davranışların değerlendirilmesinde çalışmamızda kullandığımız SEPI'den uyarlanan ölçeğin standardize olmaması, Türkiye'de kullanımına dair geçerlik ve güvenirlik çalışmasının bulunmaması, güneşe ve solaryum gibi UVR kaynaklarına maruziyete dair sorular içermemesi ve hasta veya ebeveyninin beyanına dayalı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımız hipopigmente veya depigmente lezyonlarla seyreden hastalıkların çocukluk çağında literatürde bildirilenden daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu hastalıklar çoğu zaman başvuru nedeni olmayıp sistematik muayenede fark edildiklerinden sıklıkla gözden kaçmaktadır. Çalışmalarda tanımlama ve sınıflandırmalara dair farklılıklar bulunmakta; etiyolojik bilgi ve epidemiyolojik veri ise sınırlı kalmaktadır. Ayrıca bu hastalıkların güneşten korunma davranışlarıyla ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Bu bağlamda hipomelanozisin eşlik edebileceği sistemik ve dermatolojik hastalıkların tanısında temel bir rol oynayan tüm vücut muayenesini yapmak, tanı konulduğunda hastaları güneşten korunma yöntemleri hakkında bilinçlendirmek pediatrik dermatoloji pratiğinde ihmal edilmemelidir. Literatürle daha tutarlı verilerin elde edilebilmesi ve bu alanın daha iyi anlaşılması adına daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bernard A. Cohen. Pigmentary Disorders. In: Pediatric Dermatology. 5th ed. 2021. p. 157–79.
2. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. Vol. 90, Acta Dermato-Venereologica. 2010. p. 6–11.
3. Abrol S, Sharma R. A study on clinical spectrum of pigmentary alterations among the pediatric population. Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2020;21(3):174.
4. Sori T, Nath A, Thappa D, Jaisankar T. Hypopigmentary disorders in children in South India. Indian J Dermatol. 2011 Sep;56(5):546–9.
5. Deepadarshan K, Gangadhar B, Mallikarjun M. Cutaneous hypopigmentary disorders - An observational study. 2015 [cited 2025 May 24]; Available from: www.odermatol.com
6. Akbas A, Kılınç F, Yakut I, Metin A. Dermatologic Diseases Presenting with Pigmentation Disorders in Children: A Single Center Experience. Journal of Pediatric Sciences (ISSN:1309-1247). 2014 Dec 28;7(0).
7. Gül Ü, Çakmak SK, Gönül M, Kiliç A, Bilgili S. Pediatric skin disorders encountered in a dermatology outpatient clinic in Turkey. Pediatr Dermatol. 2008 Mar;25(2):277–8.
8. Ramesh Babu A, Manohar Prasad A, Graduate P, Professor A. A clinical study of pediatric hypomelanotic dermatoses at tertiary care center. Vol. 12, Indian J Child Health. 2019.
9. Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni. Melanocyte Biology. In: Dermatology. 5th ed. 2024. p. 1086–97.
10. Funasaka Y, Boulton T, Cobb M, Yarden Y, Fan B, Lyman SD, et al. C-kit-kinase induces a cascade of protein tyrosine phosphorylation in normal human melanocytes in response to mast cell growth factor and stimulates mitogen-activated protein kinase but is down-regulated in melanomas. Mol Biol Cell [Internet]. 1992 Oct 13 [cited 2025 Apr 29];3(2):197–209. Available from: https://www.molbiolcell.org/doi/pdf/10.1091/mbc.3.2.197
11. Stanchina L, Baral V, Robert F, Pingault V, Lemort N, Pachnis V, et al. Interactions between Sox10, Edn3 and Ednrb during enteric nervous system and melanocyte development. Dev Biol [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2025 Apr 29];295(1):232–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650841/
12. Zimmermann AA, Becker SW. Melanoblasts and melanocytes in fetal Negro skin. 1959. 159–170 p.
13. Tobin DJ, Bystryn JC. Different populations of melanocytes are present in hair follicles and epidermis. Pigment Cell Res [Internet]. 1996 [cited 2025 Apr 29];9(6):304–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9125754/
14. Liao CP, Booker RC, Morrison SJ, Le LQ. Identification of hair shaft progenitors that create a niche for hair pigmentation. Genes Dev [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2025 Apr 29];31(8):744–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28465357/
15. Minwalla L, Zhao Y, Le Poole IC, Wickett RR, Boissy RE. Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes in vitro. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 29];117(2):341–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511313/

16. Bolognia JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1988 [cited 2025 Apr 29];19(2):217–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3049687/
17. Orlow SJ. Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 1995 [cited 2025 Apr 29];105(1):3–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7615972/
18. McGlinchey RP, Shewmaker F, McPhie P, Monterroso B, Thurber K, Wickner RB. The repeat domain of the melanosome fibril protein Pmel17 forms the amyloid core promoting melanin synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2009 Aug 18 [cited 2025 Apr 29];106(33):13731–6. Available from: /doi/pdf/10.1073/pnas.0906509106?download=true
19. Van Den Bossche K, Naeyaert JM, Lambert J. The quest for the mechanism of melanin transfer. Traffic [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2025 May 23];7(7):769–78. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-0854.2006.00425.x
20. Amy S. Paller, Anthony J. Mancini. Disorders of Pigmentation. In: Paller and Mancini – Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 6th ed. 2020. p. 287–325.
21. Belleudi F, Purpura V, Scrofani C, Persechino F, Leone L, Torrisi MR. Expression and signaling of the tyrosine kinase FGFR2b/KGFR regulates phagocytosis and melanosome uptake in human keratinocytes. The FASEB Journal [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2025 Apr 29];25(1):170–81. Available from: /doi/pdf/10.1096/fj.10-162156
22. Choi HI, Sohn KC, Hong DK, Lee Y, Kim CD, Yoon TJ, et al. Melanosome uptake is associated with the proliferation and differentiation of keratinocytes. Arch Dermatol Res [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2025 Apr 29];306(1):59–66. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-013-1422-x
23. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, et al. Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2000 [cited 2025 Apr 29];115(2):162–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951231/
24. Hearing VJ, Tsukamoto K. Enzymatic control of pigmentation in mammals. FASEB J. 1991 Nov;5(14):2902–9.
25. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol Rev [Internet]. 2004 Oct [cited 2025 Apr 30];84(4):1155–228. Available from: /doi/pdf/10.1152/physrev.00044.2003
26. Imokawa G, Yada Y, Miyagishi M. Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. Journal of Biological Chemistry. 1992;267(34).
27. Bertolotto C, Abbe P, Hemesath TJ, Bille K, Fisher DE, Ortonne JP, et al. Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. Journal of Cell Biology. 1998;142(3).
28. Sakai C, Ollmann M, Kobayashi T, Abdel-Malek Z, Muller J, Vieira WD, et al. Modulation of murine melanocyte function in vitro by agouti signal protein. EMBO Journal. 1997;16(12).

29. Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol [Internet]. 1996 [cited 2025 Apr 30];63(1):1–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8577860/
30. Thierry Passeron, Jean-Paul Ortonne. Atlas of Pigmentary Disorders. Atlas of Pigmentary Disorders. Springer International Publishing; 2016.
31. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 May 1];88(2):271–88. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962222002511
32. Fistarol SK, Itin PH. Disorders of pigmentation. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2010;8(3):187–202.
33. Bolognia JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1988;19(2):217–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3049687/
34. Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Dermatology. 5th ed. 2024. p. 1098–124.
35. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. The Lancet [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2025 May 22];386(9988):74–84. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673614607637
36. Silverberg JI, Silverberg NB. Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. Pediatr Dermatol [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 May 22];31(3):309–18. Available from: /doi/pdf/10.1111/pde.12226
37. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families. [cited 2025 May 22]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x
38. Ahmed FB, Moseley IB, Ragi MS SD, Ouellette SB, Rao B. Vitiligo in underrepresented communities: An All of Us database analysis. 2023 [cited 2025 May 22]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.11.020
39. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol. 2012 Oct;51(10):1206–12.
40. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 22];141(2):265–73. Available from: https://www.jidonline.org/action/showFullText?pii=S0022202X20316870
41. Czajkowski R, Mecińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii [Internet]. 2014 [cited 2025 May 22];31(4):247. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4171675/
42. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. Nat Genet [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 May 22];44(6):676. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3366044/

43. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. Am J Hum Genet [Internet]. 1994 [cited 2025 May 22];55(5):981. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1918341/
44. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease . New England Journal of Medicine [Internet]. 2007 Mar 22 [cited 2025 May 22];356(12):1216–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377159/
45. Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an Autoimmune Pathogenesis of Vitiligo. Pigment Cell Res [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 May 22];16(2):90–100. Available from: /doi/pdf/10.1034/j.1600-0749.2003.00023.x
46. Ezzedine K, Tannous R, Pearson TF, Harris JE. Recent clinical and mechanistic insights into vitiligo offer new treatment options for cell-specific autoimmunity. J Clin Invest [Internet]. 2025 Jan 16 [cited 2025 May 22];135(2):e185785. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11735104/
47. Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2025 May 22];19(5):406–11. Available from: /doi/pdf/10.1111/j.1600-0749.2006.00333.x
48. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity. 2019 [cited 2025 May 22];25:1017–23. Available from: https://www.medscimonit.com/ abstract/index/idArt/914898
49. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Dermatology [Internet]. 2020 Nov 13 [cited 2025 May 22];236(6):571–92. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000506103
50. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 22];25(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417114/
51. Feldmann BM. Vitiligo hastalarında metabolik sendrom komponentleri ve TNF-α, IL-6, GDF-15, CCL-7 düzeyleri ile ilişkili olarak subklinik ateroskleroz varlığının araştırılması. [Samsun]: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2024.
52. van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 May 22];33(9):1667–75. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.15604?getft_integrator=mendeley&utm_source = mendeley
53. Taneja N, Sreenivas V, Sahni K, Gupta V, Ramam M. Disease Stability in Segmental and Non-Segmental Vitiligo. Indian Dermatol Online J [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 May 22];13(1):60–3. Available from:https://journals.lww.com/idoj/fulltext/2022/13010/disease_stability in_segmental_ and non_segmental.10.aspx
54. Bystryn JC. Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma. Arch Dermatol. 1987 Aug 1;123(8):1053.

55. Quaglino P, Marenco F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. Annals of Oncology. 2010 Feb;21(2):409–14.
56. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR, Diego USA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. 1998 [cited 2025 May 5]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.1998.760619.x
57. Fujimura T, Kambayashi Y, Tanita K, Sato Y, Hidaka T, Otsuka A, et al. HLA-DRB1*04:05 in two cases of Vogt–Koyanagi–Harada disease-like uveitis developing from an advanced melanoma patient treated by sequential administration of nivolumab and dabrafenib/trametinib therapy. Journal of Dermatology [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 May 5];45(6):735–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 29488243/
58. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):89–115.
59. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EAG, El Hassan IM, El-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 May 6];3(2):87–98. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309903005176
60. Thakur CP. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984 Jan;78(3):391–8.
61. RAMESH V, MUKHERJEE A. POST-KALA-AZAR DERMAL LEISHMANIASIS. Int J Dermatol. 1995 Feb 31;34(2):85–91.
62. Zijlstra EE, Khalil EAG, Kager PA, El-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in the Sudan: clinical presentation and differential diagnosis. British Journal of Dermatology. 2000 Jul;143(1):136–43.
63. Onchocerciasis [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis
64. MURDOCH ME, HAY RJ, MACKENZIE CD, WILLIAMS JF, GHALIB HW, COUSENS S, et al. A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. British Journal of Dermatology. 1993 Sep;129(3):260–9.
65. Rowley J, Hoorn S Vander, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 May 7];97(8):548. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6653813/
66. Temurhan Sonay. Erken ve latent dönem sifilizin serolojik tanısında western-blot yönteminin değerlendirilmesi. [İstanbul]: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004.
67. Pinto FJ, Bolognia JL. Disorders of Hypopigmentation in Children. Pediatr Clin North Am. 1991 Aug 1;38(4):991–1017.
68. Kambil SM. A Clinical and Epidemiological Study of Pityriasis Versicolor. Int J Sci Study [Internet]. 2017 [cited 2025 May 7]; Available from: www.ijss-sn.com

69. Ajaykrishnan, Devinder M Thappa. MORPHOLOGICAL AND PIGMENTARY VARIATIONS OF TINEA VERSICOLOR IN SOUTH INDIAN PATIENTS. Indian J Dermatol. 2003;48(2):83–6.
70. Jena DK, Sengupta S, Dwari BC, Ram MK. Pityriasis versicolor in the pediatric age group. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2025 May 7];71(4):259. Available from: https://ijdvl.com/pityriasis-versicolor-in-the-pediatric-age-group/
71. Soni B, Raghavendra K, Yadav D, Kumawat P, Singhal A. A clinico-epidemiological study of hypopigmented and depigmented lesions in children and adolescent age group in Hadoti region (South East Rajasthan). Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2017;18(1):9.
72. Khater MH, Abbas RA, Elshobaky OA, Khashaba SA. Prevalence of Hypopigmentary Disorders in Primary School Children in Zagazig City, Sharkia Governorate, Egypt. J Cosmet Dermatol. 2022 Mar 1;21(3):1208–15.
73. Ghosh S, Dey S, Saha I, Barbhuiya J, Ghosh A, Roy A. Pityriasis versicolor: A clinicomycological and epidemiological study from a tertiary care hospital. Indian J Dermatol [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2025 May 7];53(4):182–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882030/
74. Nazzaro Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of Pityrosporum. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 1978 [cited 2025 May 7];71(3):205–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/99481/
75. Devendrappa K, Javed MW. Clinical profile of patients with tinea versicolor. International Journal of Research in Dermatology. 2018 Jan 23;4(1):33.
76. Eholzer L, Oschlies I, Berneburg M, Karrer S. Cutaneous mucinosis of infancy. Hautarzt [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 May 14];72(9):797–800. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354742/
77. Castano E, Glick S, Wolgast L, Naeem R, Sunkara J, Elston D, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: A long-term retrospective study. J Cutan Pathol [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2025 May 14];40(11):924–34. Available from: /doi/pdf/10.1111/cup.12217
78. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Hypopigmented Mycosis Fungoides in Childhood and Adolescence. Pediatr Dermatol [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2025 May 14];17(5):403–6. Available from: /doi/pdf/10.1046/j.1525-1470.2000.017005403.x
79. CLAYTON R, WARIN A. Pityriasis lichenoides chronica presenting as hypopigmentation. British Journal of Dermatology [Internet]. 1979 [cited 2025 May 15];100(3):297–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/435388/
80. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. J Rheumatol. 1997 Jan;24(1):73–80.
81. Torok KS. Pediatric Scleroderma: Systemic or Localized Forms. Vol. 59, Pediatric Clinics of North America. 2012. p. 381–405.
82. Rai VM, Balachandran C. Pseudovitiligo in systemic sclerosis. Dermatol Online J. 2005;11(3).
83. Gupta S. Epidermal Grafting for Depigmentation due to Discoid Lupus erythematosus. Dermatology [Internet]. 2001 Jul 4 [cited 2025 May 22];202(4):320–3. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000051665

84. Gürel MS, Aksu AEK, Durdu M, Erdemir VAT, Karadağ AS. Temel Dermatoloji. Gürel MS, editor. 2023.
85. Öztürk G. Foto(kemo)terapinin erken ve geç yan etkileri. Vol. 44, Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2010. p. 86–90.
86. Kaplan J, De Domenico I, Ward DMV. Chediak-Higashi syndrome. Curr Opin Hematol [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 May 17];15(1):22–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043242/
87. Maimaris J, Roa-Bautista A, Sohail M, Booth C, Cugno C, Chenchara L, et al. Griscelli Syndrome Type 2: Comprehensive Analysis of 149 New and Previously Described Patients with RAB27A Deficiency. J Clin Immunol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 17];45(1):50. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11604824/
88. Syndromic immunodeficiencies - UpToDate [Internet]. [cited 2025 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/syndromic-immunodeficiencies
89. Pennamen P, Tingaud-Sequeira A, Michaud V, Morice-Picard F, Plaisant C, Vincent-Delorme C, et al. Novel variants in the BLOC1S3 gene in patients presenting a mild form of Hermansky–Pudlak syndrome. Pigment Cell Melanoma Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 17];34(1):132–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687635/
90. Orphanet: Hermansky-Pudlak syndrome [Internet]. [cited 2025 May 17]. Available from: https://www.orpha.net/en/disease/detail/79430
91. Grønskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2007 [cited 2025 May 17];2(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17980020/
92. Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldism. Journal of Dermatology [Internet]. 2013 May [cited 2025 May 19];40(5):330–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670867/
93. Spritz RA. Molecular Basis of Human Piebaldism. 1994;
94. Mirhadi S, Spritz RA, Moss C. Does SNAI2 mutation cause human piebaldism and Waardenburg syndrome? Am J Med Genet A [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 May 19];182(12):3074–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975012/
95. Jimbow K, Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y. Congenital circumscribed hypomelanosis: a characterization based on electron microscopic study of tuberous sclerosis, nevus depigmentosus, and piebaldism. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 1975 [cited 2025 May 19];64(1):50–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1110305/
96. Frances L, Betlloch I, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Spontaneous repigmentation in an infant with piebaldism. Int J Dermatol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 May 19];54(6):e244–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773601/
97. Sleiman R, Kurban M, Succaria F, Abbas O. Poliosis circumscripta: Overview and underlying causes. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2013 [cited 2025 May 19];69(4):625–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850259/
98. Spritz RA, Beighton P. Piebaldism with deafness: Molecular evidence for an expanded syndrome. Am J Med Genet [Internet]. 1998 Jan 6 [cited 2025 May 19];75(1):101–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9450866/

99. Maderal AD, Kirsner RS. Use of Epidermal Grafting for Treatment of Depigmented Skin in Piebaldism. Dermatologic Surgery [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 May 19];43(1):159–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399941/
100. WAARDENBURG PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and noseroot with pigmentary anomalies of the iris and head hair and with congenital deafness; Dystopia canthi medialis et punctorum lacrimalium lateroversa, hyperplasia supercilii medialis et radicis nasi, heterochromia iridum totaliis sive partialis, albinismus circumscriptus (leucismus, polioss) et surditas congenita (surdimutitas). Am J Hum Genet [Internet]. 1951 Sep [cited 2025 May 19];3(3):195. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1716407/
101. Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology [Internet]. 2003 [cited 2025 May 19];112(9 I):817–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535568/
102. Ilyaz M, Jadhav RS, Pande V, Mane S. Waardenburg Syndrome: A Report of a Rare Case. Cureus [Internet]. 2024 Jul 30 [cited 2025 May 20];16(7):e65704. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/ articles/PMC11361458/
103. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. Hum Mutat [Internet]. 2010 [cited 2025 May 20];31(4):391–406. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20127975/
104. Léger S, Balguerie X, Goldenberg A, Drouin-Garraud V, Cabot A, Amstutz-Montadert I, et al. Novel and recurrent non-truncating mutations of the MITF basic domain: Genotypic and phenotypic variations in Waardenburg and Tietz syndromes. European Journal of Human Genetics [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 20];20(5):584–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258527/
105. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease: Phenotypes linked by SOX10 mutation. Ann Neurol [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 May 20];52(6):836–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12447940/
106. Vairo FP e., Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. Vol. 126, Molecular Genetics and Metabolism. Academic Press Inc.; 2019. p. 6–13.
107. Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. European Journal of Human Genetics [Internet]. 2009 May [cited 2025 May 21];18(5):511. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2987322/
108. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 21];7(1):36. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8591558/
109. Cole MLA. Hypopigmentation With Punctate Keratosis of the Palms and Soles. Arch Dermatol [Internet]. 1976;(112):998–1000. Available from: http://archderm.jamanetwork.com/
110. Eytan O, Morice-Picard F, Sarig O, Ezzedine K, Isakov O, Li Q, et al. Cole Disease Results from Mutations in ENPP1. Am J Hum Genet [Internet]. 2013 Oct 3 [cited 2025 May 20];93(4):752. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3791268/

111. Kim JM, Cho HH, Ko HC. Cole disease: a case report and literature review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 May 20];29(12):2492–3. Available from: /doi/pdf/10.1111/jdv.12599
112. Faletra F, Berti I, Tommasini A, Pecile V, Cleva L, Alberini E, et al. Phylloid pattern of hypomelanosis closely related to chromosomal abnormalities in the 13q detected by SNP array analysis. Dermatology [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 May 20];225(4):294–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095783/
113. Loomis CA. Linear hypopigmentation and hyperpigmentation, including mosaicism. Semin Cutan Med Surg [Internet]. 1997 [cited 2025 May 20];16(1):44–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9125765/
114. Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2025 May 20];13(1):39. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5839061/
115. Saida K, Chong PF, Yamaguchi A, Saito N, Ikehara H, Koshimizu E, et al. Monogenic causes of pigmentary mosaicism. Hum Genet [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 May 20];141(11):1771–84. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-022-02437-w
116. Smahl A, Courtols G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-κB activation and is a cause of incontinentia pigmenti: The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature [Internet]. 2000 May 25 [cited 2025 May 21];405(6785):466–72. Available from: https://www.nature.com/articles/35013114
117. Doğramaci AÇ. Vitiligo dişi hipopigmentasyon bozukluklari. Vol. 45, Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2011. p. 122–6.
118. Fraitag S, Rimella A, De Prost Y, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): A series of 26 cutaneous biopsies. J Cutan Pathol [Internet]. 2009 Sep [cited 2025 May 21];36(9):966–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674201/
119. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: Clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2025 May 20];40(1):21–6. Available from: https://www.jaad.org/action/showFullText?pii=S0190962299705244
120. Ullah F, Schwartz RA. Nevus depigmentosus: review of a mark of distinction. Int J Dermatol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 20];58(12):1366–70. Available from: /doi/pdf/10.1111/ijd.14393
121. Coupe RL. Unilateral Systematized Achromic Naevus. Dermatology [Internet]. 1967 Jan 1 [cited 2025 May 20];134(1):19–35. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000254235
122. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. The Lancet [Internet]. 2008 Aug 23 [cited 2025 May 21];372(9639):657–68. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673608612799
123. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2010 [cited 2025 May 21];1184:87–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146692/

124. Teng JMC, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus statements. JAMA Dermatol. 2014 Oct 1;150(10):1095–101.
125. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2025 May 21];57(2):189–202. Available from: https://www.jaad.org/action/showFullText? pii=S01909 62207 008420
126. Kolb L, Troxell T, Krishnamurthy K. Nevus Anemicus. 2025.
127. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genetics in Medicine [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 21];23(8):1506. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8354850/
128. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2008;15:65–74.
129. Detert H, Hedlund S, Anderson CD, Rodvall Y, Festin K, Whiteman DC, et al. Validation of sun exposure and protection index (SEPI) for estimation of sun habits. Cancer Epidemiol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Jun 5];39(6):986–93. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/ S1877782115002337
130. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: An analysis of 10,000 cases. Pediatr Dermatol. 1999 Jan;16(1):6–11.
131. Kumar U, Varma K, Agrawal M, Bhargava S, Atoliya N. A clinico-epidemiological study of hypopigmented and depigmented lesions in paediatric age group. Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology Journal [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 21];9(2):77–83. Available from: https://doi.org/10.18231/j.ijced.2023.014
132. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. Journal of Dermatology. 2008 Jul;35(7):413–8.
133. AKBAŞ A, KILINÇ F, YAKUT İ, METİN A. Dermatological Disorders in Children: A Prospective Analysis of 4025 Patients. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2015 Jan 26;
134. Demirdag HG, Saadet ED, Barak E. The Frequency of Infantile Dermatologic Diseases and Treatments: An Analysis in Private Hospital and Clinics. Osmangazi Journal of Medicine. 2023;45(5):763–72.
135. Özçelik S, Kulaç İ, Yazıcı M, Öcal E. Distribution of childhood skin diseases according to age and gender, a single institution experience. Turk Pediatri Ars. 2018 Jun 1;53(2):105–12.
136. Can B, Kavala M, Türkoğlu Z, Zindanci I, Südoğan S, Topaloğlu F. İstanbul Bölgesinde Çocukluk Çağında Görülen Deri Hastalıklarının Prevalansı. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2011;45(1):10–3.
137. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol. 2012 Oct;51(10):1206–12.
138. Toossi P. Prevalence of Skin Diseases and Cutaneous Manifestations Among Iranian Children: A Survey of 1417 Children. Arch Dermatol. 2007 Jan 1;143(1):115.

139. Schallreuter KU, Kothari S, Elwary S, Rokos H, Hasse S, Panske A. Molecular evidence that halo in Sutton's naevus is not vitiligo. Arch Dermatol Res [Internet]. 2003 Nov 3 [cited 2025 Jun 4];295(6):223–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-003-0427-2
140. Inanir I, Turhan Şahin M, Gündüz K, Dinç G, Türel A, Serap Öztürkcan D. Prevalence of skin conditions in primary school children in Turkey: Differences based on socioeconomic factors. Pediatr Dermatol. 2002 Jul;19(4):307–11.
141. Aouthmany M, Weinstein M, Zirwas MJ, Brodell RT. The natural history of halo nevi: A retrospective case series. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2025 Jun 4];67(4):582–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962211022468?pes=vor&entityID=https%3A%2F%2Fyetkim.erciyes.edu.tr%2Fidp%2Fshibboleth&utm_source=wiley&getft_integrator=wiley#bib3
142. Lebbé C, Robert C, Ricard S, Sassolas B, Grange F, Saiag P, et al. Evolution of sun-protection measures for children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jun 6];29(s2):20–2. Available from: /doi/pdf/10.1111/jdv.12898
143. Paller AS, Hawk JLM, Honig P, Giam YC, Hoath S, Mack MC, et al. New insights about infant and toddler skin: Implications for sun protection. Vol. 128, Pediatrics. 2011. p. 92–102.
144. Patel AR, Zaslow TL, Wren TAL, Daoud AK, Campbell K, Nagle K, et al. A characterization of sun protection attitudes and behaviors among children and adolescents in the United States. Prev Med Rep [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jun 6];16:100988. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335519301597?via%3Dihub
145. Ergul S, Ozeren E. Sun protection behavior and individual risk factors of Turkish Primary School Students associated with skin cancer: a questionnaire-based study. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(3):765–70.
146. Uysal A, Özsoy SA, Ergül Ş. ÖĞRENCİLERİN CİLT KANSERİ RİSKLERİNİN VE GÜNEŞ IŞINLARINDAN KORUNMAYA YÖNELİK UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ. Ege Tıp Dergisi. 2004;43(2):95–9.
147. Aygun O, Ergun A. Validity and reliability of sun protection behavior scale among Turkish adolescent population. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci) [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jun 6];9(3):235–42. Available from: https://www.asian-nursingresearch.com/action/showFullText?pii=S1976131715000064X