



İlaçlar ve alopesi

Alopecia and drugs

Serap Öztürkcan, Mehmet Ateş

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Saç dökülmesi herhangi bir hastalık nedeni ile ilaç kullanımının yaygın olduğu kadın ve erkeklerde sık görülmektedir. İlaça başlangıç tarihi ile saç dökülmesinin başlangıcı arasında bir ilişki olduğu zaman genellikle saç dökülmesine ilacın neden olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki birçok bildiride saç dökülmesine neden olan çeşitli ilaçlar tanımlanmış fakat bu ilaçların saç dökülmesine yol açma mekanizmaları tam olarak aydınlatılmadığından hastalarda diğer etyolojik faktörlerin de araştırılması önem arz etmektedir. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 1: 48-51)

Anahtar Kelimeler: İlaç, alopesi, saç dökülmesi, kemoterapi, anagen effluvium, telogen effluvium

Summary

Hair loss is a common complaint, both in men and women, and use of prescription medications is widespread. When there is temporal association between the onset of hair loss and commencement of a medication, the medication is commonly thought to have caused the hair loss. Many reports in literature that attribute hair loss to particular medications have not adequately explored the nature of the hair loss and excluded other potential unrelated causes of hair loss. (Türkderm 2014; 48: Suppl 1: 48-51)

Key Words: Drug, alopecia, hair loss, chemotherapy, anagen effluvium, telogen effluvium

Giriş

Saç dökülmesi herhangi bir nedenle ilaç kullanımının yaygın olduğu hem erkek hem de kadınlarda sık görülmektedir. İlaça başlangıç tarihi ile saç dökülmesinin başlangıcı arasında bir bağlantı olduğu zaman genellikle saç dökülmesine ilacın neden olduğu düşünülmektedir. Ancak saç dökülmesini tetikleyen faktörler özellikle telogen effluvium için çok çeşitlidir. Saç dökülmesine kullanılan bir ilacın neden olduğunu düşünmeden önce ateş, anemi, ciddi sistemik hastalıklar, emosyonel stres, gebelik gibi saç dökülmesine neden olan diğer potansiyel faktörlerin varlığının ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayrıca androjenik alopesideki 2-4 aylık epizodlar halinde meydana gelen dökülmedeki artış periyodları da klinik olarak yanıltıcı olabilmektedir. Literatürdeki birçok bildiride saç dökülmesine neden olan çeşitli ilaçlar tanımlanmış fakat bu ilaçların saç dökülmesine

hangi mekanizma ile neden oldukları açık olmadığından hastalarda diğer etyolojik faktörlerin de araştırılması önem taşımaktadır. Bir günlük siklusta 50-150 adet saç dökülmesi olabilmekte ve bu sayı yaş ile mevsime göre değişiklik göstermektedir. Genetik faktörler, hormonal profil ve immun sistem kıl follikülüne etki ederek normal saç siklusunu ve saç üretimini bozabilmektedir¹.

Artmış saç dökülmesi şikayeti olan hastalarda öncelikle dikkatli klinik öykü alınması önemlidir. Öncelikle saç dökülmesinin başlamasından önceki 3 ayda potansiyel tetikleyici faktörlerin olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir². İlaç kullanımı, sistemik hastalık, kilo kaybı, aile hikayesi ve kadın hastalarda jinekolojik problemler sorgulanması gereken faktörlerin başında gelmektedir. Klinik muayene ile saçların yoğunluğu, dökülmenin diffüz mü yoksa yama şeklinde mi olduğu belirlenmelidir³. Tanı koyucu testlerden saç çekme testi yapılabilir⁴.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serap Öztürkcan, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Tel.: +90 236 232 31 33/423 E-posta: seralbercan@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

ilaç nedenli alopesiler genellikle klinik olarak diffüz, skar bırakmayan, sıklıkla sadece skalpte lokalize ve geri dönüşümlü dökülmeler şeklindedir. Aksiller, pubik ve total vücut kıllarında dökülme nadirdir. Ayrıca folliküler ve interfolliküler inflamasyon yoktur. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir⁵.

Anagen effluvium

Anagen effluvium diffüz saç dökülmesinin bir formudur. Kemoterapötik ajanlar, radyoterapi ve çeşitli kimyasalların uygulanmasından sonra anagen effluvium meydana gelebilmektedir⁶. Kemoterapi nedeniyle alopesinin tahmini insidansı %65 oranındadır ve bu durum kadın hastalar için kemoterapinin en travmatik yan etkilerinden biridir. Bu ajanlar hızlı mitotik aktiviteli anagen fazındaki kıl follikül hücreleri üzerinde direkt toksik etki göstererek kıl şaftında kısmi keratinizasyona ve kıl liflerinde kırılmalara yol açıp saç dökülmesine neden olurlar. Kemoterapötik ajanlara bağlı saç dökülmesi tedavi başlangıcından 1-3 hafta sonra başlayıp 1-2. aylarda dökülme maksimum seviyeye ulaşmaktadır⁷. Saçlı derideki kılların birçoğu herhangi bir zamanda anagen fazında olduğundan saçlı deri kemoterapide kolay ve daha çok etkilenmektedir. Değişen derecede kaşlar, kirpikler, aksiller ve pubik kıllar gibi terminal kıllar da etkilenebilmektedir. Dökülme genellikle geri dönüşümlü olmaktadır⁸. Ancak kemik iliği transplantasyonu sonrası busulfan kemoterapisi alan hastalarda irreversible diffüz alopesi olabileceği bildirilmiştir⁹. Tedavi sonrası yeniden saç çıkışı olan hastalarda saç rengi ve dokusunda değişiklikler gözlenebilmektedir⁶.

Antineoplastik ajanlara bağlı anagen effluvium genellikle alkali ajanlar, vinka alkaloidleri ve topoizomeras inhibitörleri kullanımı sonrası görülmektedir^{10,11}. Dökülmenin derecesi kemoterapinin süresine, dozuna ve devamlılığına bağlıdır¹². Doksorubisin içeren kemoterapötik rejimler genellikle total alopesiye neden olmaktadır¹³. Kombine kemoterapilerde ise dökülme daha şiddetli ve yaygındır¹⁴.

Androjenik alopeside kullanılan minoksidil, kemoterapiye bağlı dökülmelerde de alopesinin süresini kısaltmaktadır. Fakat minoksidil kemoterapinin ilk dozlarında başlayan dökülmelerin durdurulmasında etkili değildir ve hematolojik malignite nedeni ile kemoterapi alan hastalarda minoksidil kullanılmamalıdır^{13,15}. Saçlı deri soğutma sistemi, özellikle antrasiklinler ve taksanlara bağlı dökülmeler başta olmak üzere kemoterapiye bağlı saç dökülmelerinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Kemoterapi süresince soğuk hava ya da sıvı ile skalp soğutulurak o bölgede vazokonstriksiyon meydana getirilmekte ve böylece kıl folliküllerine kan akımı azaltılmakta, saçlı deride kemoterapötik ajanın etkileri minimize edilmektedir. Aynı zamanda soğuk etkisi ile biyokimyasal aktiviteleri azalan kıl folliküllerinin, sitotoksik ajanların etkilerine karşı daha az duyarlı hale geldiği savunulmakta birlikte yöntemde optimal süre ve sıcaklık ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır¹⁵.

Telogen effluvium

Telogen effluvium, telogen kılların patolojik kıl siklusları nedeni ile aşırı kaybı olarak tanımlanmaktadır. İlaçlar, anagen folliküllerin dinlenme fazına geçmesini erken dönemde etkileyerek prematür kıl çıkışına sebep olurlar ve böylece skalpte telogen kılların oranında artış görülür. Fark edilir saç dökülmesi ilaç kullanımından itibaren 2-3 ay sonra görülmektedir¹. Anamnezde tiroid hastalıkları, doğum ve ilaç kullanımı gibi saç dökülmesini başlatıcı faktörlerin sorgulanması yanında

dökülmenin süresi önemlidir. Altı aydan daha kısa süren saç dökülmeleri akut telogen effluvium olarak değerlendirilirken, 6 aydan daha uzun sürenler kronik telogen effluvium olarak değerlendirilir. Sistemik hastalıklar, ilaçlar, ateş, emosyonel stres, kilo kaybı, demir ve vitamin D eksikliği, inflamatuvar saçlı deri hastalıkları gibi patolojik durumların yanı sıra gebelik gibi fizyolojik durumlar da akut telogen effluviuma sebep olabilmektedir. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması da akut telogen effluvium yapabilmektedir. Kronik telogen effluvium idiopatik olup kronik ve dalgalanmalı bir seyir göstermektedir¹⁶.

ilaç nedenli telogen effluvium tanısı ilaç maruziyetinin kronolojisi, saç kaybının başlangıcı ve diğer alopesi nedenlerinin dışlanması ile konmaktadır. Bir ilaçtan şüphelenildiğinde en az 3 ay ilaç kesilerek test edilmelidir.

Birçok ilacın telogen effluviuma neden olduğu bilinmektedir.

Psikotropik ilaçlar

Duygudurum düzenleyici ilaçlar (lityum ve sodyum valproate) ve antidepresanların kullanımında yan etki olarak saç dökülmesi görülebilmektedir. Lityum bipolar bozuklukta sık kullanılır ve lityum kullananlarda alopesi insidansı %12'dir¹⁷. Alopesi yanı sıra saçlarda incelleme de sık görülen yan etkisidir. Alopesi, ilaca başladıktan ortalama 4-6 ay sonra oluşmaktadır. Lityumun telogen dökülmeye neden olma mekanizması saptanamamıştır¹. Lityum kullanan hastalarda ilaca bağlı hipotiroidi veya hipertiroidi gelişebileceğinden bu duruma sekonder saç değişiklikleri de görülebilmektedir. Sodyum valproate bağlı alopesi ise doz bağımlı olup doz azaltıldığında valproat nedenli alopesi sıklığı azalmaktadır^{18,19}. Valproat ile ilişkili geçici alopesi pediatrik yaş grubundaki hastalarda da tanımlanmıştır¹. Karbamazepine bağlı saç dökülmeleri ise lityum ve valproate göre daha nadirdir¹⁴. Bir olguda atipik antipsikotiklerden olanzapin kullanımına bağlı ortaya çıkan ve ilacın kesilmesi ile düzelen yaygın saç dökülmesi tanımlanmıştır²⁰. Ayrıca antidepresan ilaçlar da telogen saç kaybına neden olabilirler. Bunlardan en fazla alopesiye neden olan fluoksetindir²¹. Fluoksetine bağlı saç dökülmesi bir kaç ay içerisinde başlamakla beraber süre 1 yıla kadar uzayabilir¹⁴. Düşük doz sertralin kullanan erkek hastalarda da saç kaybı bildirilmiştir ve ilacın kesildikten sonra saç dökülmesinin durduğu gözlenmiştir²². Nadiren trisiklik antidepresan ilaçların da saç dökülmesine neden olduğu bildirilmiştir. Antidepresan ilaç grubundan monoamin oksidaz inhibitörlerinin saç dökülmesine neden olduğu bildirilmemiştir¹.

Antikoagülan ilaçlar

Enoksaparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparinlerin telogen effluvium şeklinde saç dökülmesine neden olduğu bilinmektedir. İlacın başlangıcından itibaren bir kaç haftalık latent dönemden sonra saçlarda dökülme başlamaktadır²³. Diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerden dalteparin ve tinzaparin ise yama şeklinde alopesiye neden olmaktadır²⁴⁻²⁶. Nadiren varfarine bağlı saç dökülmesi de literatürde tanımlanmıştır¹.

Kardiyovasküler ilaçlar

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta adrenoreseptör antagonistlerinin alopesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Metoprolol

ve propranolol telogen effluviuma neden olabilmektedirler¹. ACE inhibitörleri de alopesiye neden olan kardiyovasküler sistem ilaçlarıdır. Kaptopril yaygın saç kaybına neden olmaktadır²⁷. Saç kaybı genellikle diğer kutanöz yan etkiler ile birlikte. Antiaritmik ilaçlardan amiodaron da nadiren alopesiye neden olmaktadır²⁸. İlacın kesilmesi ile beraber saç dökülmeleri durmaktadır.

Oral kontraseptifler

Uzun süre oral kontraseptif kullanımından sonra ilacın kesilmesi ile beraber telogen effluvium şeklinde saç dökülmesi görülebilmektedir. Bu durumda oral kontraseptif içerisindeki östrojenin kıl follikülünün anagen süresini uzatmasına ve bazı kontraseptiflerde bulunan drospiron, siproteron asetat gibi antiandrojenik moleküllerin androjenik alopesiyi durdurucu etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir^{1,14}. Levonorgestrel, norgestrel, norethisteron, tibolon gibi progesteron ağırlıklı preparatlar da androjenik alopesiye neden olabilirler²⁹.

Retinoidler

Dermatoloji pratiğinde oldukça sık kullanılan retinoidler hastaların büyük bir oranında alopesiye neden olmaktadır. Saç kaybı dozla ilişkilidir ve vücut kılları da etkilenmektedir. Bazı vakalarda ciddi alopesiye neden oldukları gösterilmiştir. Vitamin A içeren vitamin takviyeleri genellikle hafif saç kaybına neden olurlar¹. Asitretin, saç dökülmesinin yanı sıra saç rengi ve dokusunda da değişikliklere neden olmaktadır³⁰.

Antimikrobiyal ve antiviral ilaçlar

Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazide bağlı saç kaybı bir kadın hastada bildirilmiştir. İsoniazide başlandıktan 1 ay sonra saç kaybı başlamış, tedavinin kesilmesinde 2 ay sonra yeni saç çıkışı olduğu bildirilmiştir. İlacın alopesiye neden oluş mekanizması bilinmemektedir³¹. Diğer antitüberküloz ilaçlar da alopesiye neden olabilmektedir¹.

Azol grubu antifungal ilaçlardan sıklıkla vorikonazol, sık olmamakla beraber itraconazol ve nadiren flukonazol ile ketokonazol saç dökülmesine neden olmaktadır. Kandın gruplarından anidulafungine bağlı alopesi de bildirilmiştir³².

HIV enfeksiyonunda kullanılan antiretroviral ajanlar da saç dökülmesine neden olabilirler. İndinavirin generalize alopesiye neden olduğu rapor edilmiş ve ilacın kesilmesi ile beraber yeni kıl çıkışı gözlenmiştir^{33,34}. Didanozin de saç dökülmesine neden olabilen bir diğer antiretroviral ilaçtır³⁵. Antiretroviral tedavide birden fazla kombinasyon yapıldığında meydana gelen saç kaybı daha ciddi seviyededir³⁶.

Herpes simpleks keratiti nedeni ile asiklovir kullanan bir hastada asiklovirin alopesiye neden olduğu bildirilmiş, ilacın bırakılması ile beraber yeniden saç çıkışı gözlenmiştir³⁷.

Androjenik hormonlar

Androjen preparatları androjenik alopesiyi hızlandırmaktadır. Medikal olarak kullanılan testosteron haricinde, medikal dışı kullanılan anabolik steroidler, DHEA içeren proandrojenik vitamin takviyeleri toplumda sık kullanılmaktadır. Proandrojenik etkileri olan progesteronları içeren oral kontraseptifler ve levonorgestrol içeren Mirena'da androjenik alopesiye neden olmaktadır³⁸.

İlaça bağlı sikatrisyel alopesi

Biyolojik ajan kullanımında liken planoplaris geliştiği rapor edilmiştir. Etanersept kullanan iki vakada ilaç kullanımı sırasında liken planoplaris geliştiği bildirilmiştir^{39,40}. Diğer bir anti-TNF ajan olan infliksimab kullanımı ile de hem saçlı deride hem de kaşlarda liken planoplaris geliştiği bildirilmiştir⁴¹. Malignite tedavisinde kullanılan HER1 tirozin kinaz inhibitörlerinden gefitinib ve erlotinibe bağlı sikatrisyel alopesi geliştiği gözlenmiştir. Bu hastaların skalp biyopsileri kronik follikülit, perifollikülit ve perifolliküler fibrozis şeklinde dir^{42,43}. Erlotinib kullanan bir hastada ilacın bırakılmasının ardından 3 haftada yeni saç çıkışı, ilacın yeniden başlanması ile beraber yeni saç dökülmesi olduğu bildirilmiştir⁴³. Erlotinib kullanımına bağlı follikülitis dekalvans, lapatinib ve transtuzumaba bağlı tufted follikülit olguları da literatürde mevcuttur^{44,46}.

Kaynaklar

1. Mansi Patel, Shannon Harrison, Rodney Sinclair: Drugs and Hair Loss. *Dermatol Clin* 2013;31:67-73.
2. Harrison S, Bergfeld W: Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med* 2009;76:361-7.
3. Gordon KA, Tosti A: Alopecia: evaluation and treatment. *Clin Cosmetol Invest Dermatol* 2011;4:101-6.
4. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al: S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011;164:5-15.
5. Pillans PI, Woods DJ: Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995;34:149-58.
6. Yun SJ, Kim SJ: Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology* 2007;215:36-40.
7. Trueb RM: Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:11-4.
8. Trueb RM: Chemotherapy-induced anagen effluvium: diffuse or patterned? *Dermatology* 2007;215:1-2.
9. Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, et al: Permanent alopecia after busulfan chemotherapy. *Br J Dermatol* 2005;152:1056-8.
10. Koppel RA, Boh EE: Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am J Med Sci* 2001;321:327-35.
11. Espinosa E, Zamora P, Felu J, et al: Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 2003;29:515-23.
12. Selleri S, Arnaboldi F, Vizzotto L, et al: Epithelium–mesenchyme compartment interaction and oncosis on chemotherapy-induced hair damage. *Lab Invest* 2004;84:1404-17.
13. Duvic M, Lemak NA, Valero V, et al: A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:74-8.
14. Tosti A, Pazzaglia M: Drug reactions affecting hair: diagnosis. *Dermatol Clin* 2007;25:223-31.
15. Grevelman EG, Breed WP: Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005;16:352-8.
16. Tosti A, Piraccini BM, Sisti A, et al: Hair loss in women. *Minerva Ginecol* 2009;61:445-52.
17. Orwin A: Hair loss following lithium therapy. *Br J Dermatol* 1983;108:503-4.
18. Jeavons PM, Clark JE: Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br Med J* 1974;2:584-6.
19. Despland PA: Tolerance to and unwanted effects of valproate sodium. *Praxis* 1994;83:1132-9.
20. Kuloglu M, Korkmaz S, Kilid N: Olanzapine induced hair loss: a case report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22:362-5.
21. Ogilvie AD: Hair loss during fluoxetine treatment. *Lancet* 1993;342:1423.
22. Rais T, Singh T, Rais A: Hair loss associated with long-term sertraline treatment in teenager. *Psychiatry* 2005;2:52.
23. Wang YY, Po HL: Enoxaparin-induced alopecia in patients with cerebral venous thrombosis. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:513-7.
24. Barnes C, Deidun D, Hynes K, et al: Alopecia and dalteparin: a previously unreported association. *Blood* 2000;96:1618-9.
25. Apsner R, Horl WH, Sunder-Plassmann G: Dalteparin-induced alopecia in hemodialysis patients: reversal by regional citrate anticoagulation. *Blood* 2001;97:2914-5.

26. Sarris E, Tsele E, Bagiataoudi G, et al: Diffuse alopecia in a hemodialysis patient caused by a low molecular weight heparin, tinzaparin. *Am J Kidney Dis* 2003;41:15.
27. Leaker B, Whitworth JA: Alopecia associated with captopril treatment. *Aust N Z J Med* 1984;14:866.
28. Samuel LM, Davie M, Starkey IR: Amiodarone and hair loss. *Postgrad Med J* 1992;68:771.
29. Wolverton SE: *Comprehensive dermatological drug therapy*. 2. Baski, Saunders Elsevier, 2007;431.
30. Seckin D, Yildiz A: Repigmentation and curling of hair after acitretin therapy. *Australas J Dermatol* 2009;50:214-6.
31. Gupta KB, Kumar V, Vishvkarma S, et al: Isoniazid- induced alopecia. *Lung India* 2011;28:60-1.
32. Ruiz-Ramos J, Salavert-Lleti M, Monte-Boquet E, et al: Anidulafungin-induced alopecia. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48:660-2.
33. Bouscarat F, Prevot MH, Matheron S: Alopecia associated with indinavir therapy. *N Engl J Med* 1999;8:618.
34. d'Arminio Monforte A, Testa L, Gianotto M, et al: Indinavir-related alopecia. *AIDS* 1998;12:328.
35. Ward HA, Russo GG, Shrum J: Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-93.
36. Ginarte M, Losada E, Prieto A, et al: Generalized hair loss induced by indinavir plus ritonavir therapy. *AIDS* 2002;16:1695-6.
37. Sharma A, Mohan K, Sharma R, et al: Alopecia following oral acyclovir for the treatment of herpes simplex keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014;21:95-7.
38. Mirena. Product information leaflet. Bayer Health-Care Pharmaceuticals; 2009.
39. Garcovich S, Manco S, Zampetti A, et al: Onset of lichen planopilaris during treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 2008;158:1161-3.
40. Abbasi NR, Orlov SJ: Lichen planopilaris noted during etanercept therapy in a child with severe psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:118.
41. Fernandez-Torres R, Paradela S, Valbuna L, et al: Infliximab-induced lichen planopilaris. *Ann Pharmacol* 2010;44:1501-3.
42. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC: Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144:1524-5.
43. Hepper DM, Wu P, Anadkat MJ: Scarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:996-8.
44. Hoekzema R, Drillenburger P: Folliculitis decalvans associated with erlotinib. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:916-8.
45. Ena P, Fadda GM, Ena L, et al: Tufted hair folliculitis in a woman treated with lapatinib for breast cancer. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:776-94.
46. Rosman HS, Anadkat MJ: Tufted hair folliculitis in a woman treated with trastuzumab. *Target Oncol* 2010;5:295-6.