

## KLOZAPİN İLİŞKİLİ SİYAH KILLI DİL OLGUSU

Deniz Anmak<sup>1</sup>, Zeynep Güldağlar<sup>1</sup>, Bilge Targıtay Öztürk<sup>1</sup>, Berna Binnur Akdede<sup>1</sup>, Köksal Alptekin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

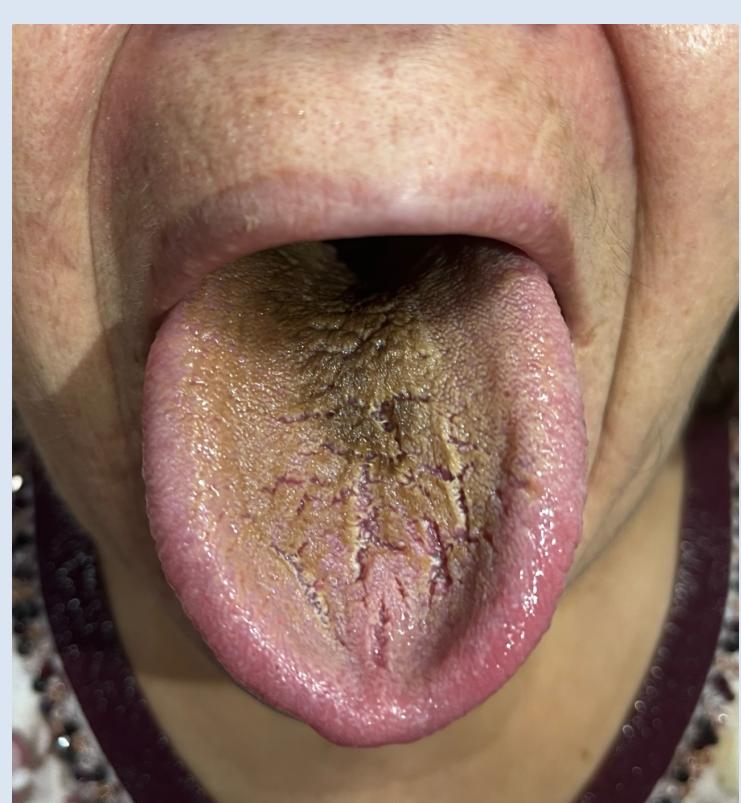
Klozapin, dirençli şizofreni tedavisinde etkili bir ilaçtır. Birçok yan etkisi olmasına rağmen bugüne kadar siyah killi dil yan etkisi hiç bildirilmemiştir. Siyah killi dil, dilin lateral ve uç kısımlarını içermeksiz yalnızca dorsal yüzeyinde, hali benzeri görünümde olan uzun filiform papillalar ve renk değişikliği ile karakterize iyi huylu bir hastalıktır. Genellikle asemptomatik gözlenir. Renk değişiklikleri isminden farklı olarak kahverengi, mavi, sarı, yeşil renklerinde olabilmektedir. Yaygınlığı bölgesel olarak değişmektedir. Prevalansı bilinmemekle birlikte yaygınlığının %0.6 ve %11.3 arasında değiştiği bildirilmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamak ile birlikte ilaçlardan kserostomiye sebep olabilecek ajanlar siyah killi dil ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgu bildiriminde, şizofreni tanılı kadın hasta başlanan klozapin tedavisi sonrası, literatürden farklı olarak hipersalivasyon eşliğinde ortaya çıkan siyah killi dil olgusunu tartışmayı amaçladık.

### GİRİŞ VE AMAC

Şizofreni, bölgesel olarak değişiklik gösterse de yaşam boyu yaygınlığı %1 dir (1). Gen ve çevre etkileşimi ile ortaya çıkan heterojen seyirli, duyu, davranış ve düşüncelerde bozulmalarla giden bir hastalıktır. Pozitif, negatif semptomlar ve bilişsel bozulma hastalığın temel özellikleridir. Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlara rağmen üçte bir hastada tedaviye yanitsızlık ve direnç söz konusudur (2,3,4). Tedaviye direnen bahsedebilmek için en az iki farklı antipsikotik ilaca etkin dozda ve uygun sürede kisman yanıt alınmış ya da hiç yanıt alınamamış olması beklenir. Tedaviye dirençli hastalarda klozapin, hem pozitif hem negatif belirtiler üzerine oldukça etkilidir (4). Klozapin antikolinergic özellikte olmasına rağmen hipersalivasyon yan etkisi çok sık gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda klozapin ilişkili hipersalivasyonun görülme sıklığı %30-%80 arasında değiştiği bildirilmektedir (5).

### OLGU

69 yaşında İzmir'de eşiley yaşayan şizofreni tanılı kadın hasta, COVID-19 pandemisi sonrası, perseküsyon, referans sanrıları, görsel ve işitsel varsanlarında artış olması ve uygulanan tedaviyle düzelmemesi nedeniyle psikiyatri kliniğine yatırıldı. Öyküsünde ilk psikiyatri başvurusu 2013 yılında perseküsyon, referans sanrıları, görsel ve işitsel varsanları sebebiyle olan hastanın, o dönem çeşitli antipsikotik ve seratonin geri alım inhibitörü kullanımları mevcuttu. Uygulanan tedavilere rağmen psikotik şikayetlerinde gerileme olmadığı, ancak 2019 yılı itibariyle klozapin ve seratonin geri alım inhibitörü tedavisi ile belirgin düzelleme sağlandıği öğrenildi. Ayaktan uygulanan tedavilerden yanıt alınamaması üzerine, olguya servis yarısında tekrar klozapin başlandı. Aynı zamanda poliklinikte başlanan haftalık zuklopentiksol dekanoat intramüsküler enjeksiyonuna devam edildi. Yatışından 1,5 ay sonra, zuklopentiksol dekanoat intramüsküler enjeksiyonundan paliperidon 150 mg intramüsküler aylık depo enjeksiyonuna geçildi. Olgunun yarısının 12. gününde dilinin dorsal yüzeyinde kahverengi pigmentasyon ve papillalarda hipertrofik değişiklikler gelişmesi üzerine kulak burun boğaz kliniğine danışındı. Kulak burun boğaz kliniği tarafından günlük dil fırçalama, dil kazıcı kullanımı, iyi ağız hijyenı uygulama önerilerinde bulunuldu. Günlük rutin peroral vitamin B12 uygulandı. Hastanın tedavisinden klozapin, siyah killi dil yan etkisi sebebiyle kesilerek risperidon 3 mg peroral tedavisi eklandı. Psikotik semptomlarında değişiklik gözlenmeyen hastanın tedavisi risperidon 3 mg'dan olanzapin 15 mg peroral tedavisine kademeli geçildi. Olanzapin ile de psikotik semptomlarında değişiklik olmayan hastanın tedavisi, klozapinden fayda gördüğü için tekrar klozapin ile değiştirildi. Hastanın şikayetlerinde yataşma gözlenmesi ile servisimizden çıkıştı yapıldı. Olgunun klinik durumu göz önünde bulundurulduğunda klozapin tedavisinin, yan etkilere rağmen kesilmesi mümkün olmamıştır. Günlük diş fırçalama, dil kazıcı kullanımı önerilerini yerine getiren ve günlük B12 vitamini kullanan olgunun, çıkışından bir süre sonra siyah killi dil yan etkisinin gerilediği öğrenildi.



### TARTIŞMA

Siyah killi dil, dilin dorsalinde ortaya çıkan hipertrofik ve uzun filiform papillalarıdır. İyi huylu bir durum olsa da estetik endişeler, bulantı, ağız kokusu, kserostomi gibi şikayetler ile çeşitli doktor başvuruları olabilmektedir. Siyah killi dilin patofizyolojisi tam açıklanamamış olsa da dorsal yüzdeki hatalı deskuamasyon sonrası, dilde kromojenik bakterilerin veya mayaların çoğalmasıyla olabileceği düşünülmektedir. Tanısı genellikle anamnez ve inspeksiyon ile konulur. Etiyolojisi tam aydınlatılamamakla birlikte sigara, alkol, intravenöz uyuşturucu kullanımı, aşırı kahve veya siyah çay içme, baş ve boyun bölgelere radyasyon tedavisi almak, kötü ağız hijyenı, HIV enfeksiyonu, maligniteler, kserostomi ve çeşitli sistemik/lokal ilaçlar nedenleri arasında sayılmaktadır (6-7). Psikotrop ilaçlar içerisinde klorpromazin, klonazepam, fluoksetin, olanzapin, lityum, paroksetin, alprazolam ile ilişkilendirilmiş olgu bildirimleri saptanmış olup klozapin ile ilişkilendirilmiş siyah killi dil olgu bildirimi görülememiştir (8-9). Siyah killi dilin tedavisinde yatkınlaştırıcı faktörlerin yönetimi ve neden olan ilacın kesilmesi ilk akla gelen yaklaşımlardır. Ağız hijyeninin tekrar sağlanması da iyileşmede etkilidir (9).

Çalışmalarda şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha çok diş çürügü ve periodontal hastalıklar görüldüğü saptanmıştır. Oral sağlığın bozulmasında kserostomi ve glisemik değişiklikler etiyolojide önemli etkenlerdir. Kserostomi şikayeti antipsikotik tedavilerden ketiapin ve olanzapin ile çok sık görülmekte iken klozapin sialore ile daha çok ilişkilendirilmiştir. Klozapin kullanan hastalarda daha az olsa da kserostomi yan etkisi de ortaya çıkabilmektedir. Klozapin ve olanzapin gibi antipsikotiklerin, bozulmuş glukoz toleransi, diabet gibi durumlara sebep olabileceği bilinmektedir. Antipsikotiklerin sebep olduğu glisemik değişiklikler de oral sağlığın bozulmasına katkı sağlamaktadır (10).

Olguda siyah killi dil açısından, sık kahve ve çay tüketimi, servis yarısı ile ağız bakımına özen gösterememe gibi risk faktörleri bulunmaktadır. Servis yarısı sırasında, daha önce poliklinikte kullandığı ilaçlardan farklı olarak klozapin başlanmasıının ardından 12. günde siyah killi dil gözlenmesi, klozapin harici düzenli kullandığı peroral antipsikotik tedavisinin olmaması, klozapin ve siyah killi dil arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Klozapin bu duruma antikolinergic ve glisemik yan etkileri nedeniyle yol açmış olabilir. Bu olguda, klozapinin hipersalivasyon yan etkisine rağmen siyah killi dile sebep olabilmesi açısından dikkat çekicidir. Hastanın mevcut zuklopentiksol dekanoat ve paliperidon enjeksiyonlarının kserostomiye sebep olabileceği ve siyah killi dile yatkınlaşmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (11-12). Bu yatkınlık teorik olarak mümkün olsa da literatür taramasında siyah killi dil ile ilişkilendirilmiş çalışma görülememiştir.

Olguda klinik durumu nedeniyle klozapin kesilemedi. Bu nedenle ilacın kesilmesi sonrası yan etkinin durumu izlenemedi. Olgunun tedavisinde değişiklik olmamasına rağmen, siyah killi dil yan etkisi çıkışından bir süre sonra iyileştiği gözlandı. Ağız hijyenini tekrar sağlaması ve önerileri yerine getirmesi iyileşmede etkili olduğu düşünülmüştür.

### SONUC:

Mevcut literatür taramasına göre, bu vaka klozapin ile ilişkili siyah killi dilin ilk bildirilen olgusudur. Kserostomiye sebep olabilen birçok ilaçın siyah killi dile yol açabileceği bilinmektedir. Bu olgu bildirimi, patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte klozapinin hipersalivasyon yan etkisine rağmen, siyah killi dile sebep olabileceğini göstermektedir. Psikotroplar ile siyah killi dil yan etkisi ve yan etkinin yönetimi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Psikotrop tedavileri sırasında ortaya çıkabilen oral yan etkiler oldukça fazladır ve klinik işleyişte akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Sukanta Saha, David Chant, Joy Welham, John McGrath. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. PLoS Med. 2005 May 31;2(5):e141. doi: 10.1371/journal.pmed.0020141 PMID: 15916472
2. Michael J Owen , Akira Sawa , Preben B Mortensen . Schizophrenia. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26777917
3. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001 Dec 1;50(11):898-911. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01271-9. PMID: 11743944
4. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. Adv Pharmacol. 2018;82:137-162. doi: 10.1016/bsa.apha.2017.09.009. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29413518
5. Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Idu V, Xia J. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD005579. doi: 10.1002/14651858.CD005579.pub2. PMID: 18646130
6. Pablo Del Barrio-Díaz, Rodrigo Meza-Romero, Cristián Vera-Kellet. Black Hairy Tongue. J Gen Intern Med. 2017 Jun 1;32(11):1266. doi: 10.1007/s11606-017-4087-x. PMID: 28573500
7. Grigoriy E Gurvits, Amy Tan. Black hairy tongue syndrome. World J Gastroenterol. 2014 Aug 21;20(31):10845–10850. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10845. PMID: 25152586
8. Emma Schläger, Chelsea St Claire, Kurt Ashack, Amor Khachemoune. Black Hairy Tongue: Predisposing Factors, Diagnosis, and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017 Aug;18(4):563-569. doi: 10.1007/s40257-017-0268-y. PMID: 28247090
9. Long Jiang, Kun Li, Lu Tan, Xiangdong Tang. Black hairy tongue after alprazolam intake. In: Case Rep. 2023 Aug 24;11(9):e7831. doi: 10.1002/ccr3.7831.eCollection 2023 Sep. PMID: 37636887
10. Leire Urien, Nerea Jauregiarr, Unax Lertxundi, Unai Fernández, Teresa Morera-Herreras. Medication impact on oral health in schizophrenia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023 Nov 22;28(1):e51-e57. doi: 10.4317/medoral.26061. PMID: 37992139
11. E Coutinho, M Fenton, S Quraishi. Zuclopentixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1999(2):CD001164. doi: 10.1002/14651858.CD001164. PMID: 10796607
12. TianMei Si, QingRong Tan, KeRang Zhang, Yang Wang, Qing Rui. An open-label, flexible-dose study of paliperidone extended-release in Chinese patients with first-onset psychosis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Jan 6;11:87-95. doi: 10.2147/NDT.S70694. PMID: 25657581