

# Klozapine Bağlı Miyokardit: Vak'a Takdimi ve Kısa Bir Gözden Geçirme

Cânâ Aksoy-Poyraz<sup>1</sup>, Ömer Faruk Demirel<sup>2</sup>, Nâzım Yıldız<sup>3</sup>, Eser Durmaz<sup>4</sup>, Alaattin Duran<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., <sup>2</sup>Uzm. Dr., <sup>3</sup>Asistan Dr., <sup>5</sup>Prof. Dr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>Uzm. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Yazışma adresi:** Cana Aksoy Poyraz, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD 34303 Cerrahpaşa-İstanbul/Türkiye

**Telefon:** +902124143000-22352

**Fax:** +902124732634

**E-mail:** aksoycana@gmail.com

**Geliş tarihi:** 26 Temmuz 2018

**Kabul tarihi:** 01 Ağustos 2018

## ÖZET

Klozapin öteki antipsikotiklere direnç gösteren şizofreni hastalarında hem psikozun akut döneminde, hem de uzun vadede hastalığın seyri üzerinde gösterdiği benzersiz etkiler dolayısıyla tedaviye başlamak için en uygun ilaçtır. Ekstrapiramidal emarelere ve tardif diskineziye yol açma tehlikesi düşük olduğu için, motor yan etkilerin hızla kendini gösterdiği hastalarda da bazen ikinci sırada tercih edilebilmektedir. Klozapine bağlı miyokardit nadiren görülen ama ölüme yol açma ihtimali yüksek olan bir yan etkidir, bu bakımdan klinik tedavinin erken safhalarında şüphelenilip ilacın hemen kesilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Bu yazıda altmış iki yaşında, şizofreni teşhisiyle yatarak tedavi gören, klozapin kullanımının üçüncü haftasında ateş, plöretik göğüs ağrısı, letarjisi olan, miyokardit şüphesiyle klozapin tedavisi kesilen ve destekleyici tedavi ile tam bir iyileşme gösteren bir vak'ayı sunarak, mevcut yayınlardaki bilgileri gözden geçirerek, klozapine bağlı miyokarditin teşhisindeki zorlu ve önemli klinik özelliklere dikkat çekmeye çalışacağız.

**Anahtar sözcükler:** Klozapin, miyokardit, şizofreni

## ABSTRACT

### Clozapine-induced myocarditis: case report and a mini-review

Clozapine is a uniquely efficacious atypical antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia, as it may offer unique benefits both in acute psychotic episode and long-term prognosis. Because of its lesser tendency to induce extra-pyramidal side-effects and tardive dyskinesia, clozapine could sometimes be prescribed as a second-choice drug in patients for whom previous antipsychotic therapy was not tolerated due to serious motor side-effects. Myocarditis is a rare but life-threatening complication of clozapine use. High index of suspicion and prompt cessation of clozapine could be life-saving. Here, we present a case of a sixty-two-year-old woman with schizophrenia who was started on clozapine during an acute inpatient psychiatric admission. Within three weeks of starting clozapine the patient developed fever, pleuritic chest pain and lethargy. After cessation of clozapine and with supportive medical care the patient became fully recovered. Throughout the following case, and a brief overview of the literature, we have tried to emphasise the difficult and important clinical features in the diagnosis of clozapine-induced myocarditis.

**Keywords:** Clozapine, myocarditis, schizophrenia

## GİRİŞ

Klozapin öteki antipsikotiklere direnç gösteren şizofreni hastalarında gerek etkisinin yüksek olması, gerekse ekstrapiramidal yan etkilere yol açma ihtimalinin düşük olması dolayısıyla en uygun ilaçtır. Klozapinin ölümcül olabilecek en önde gelen yan etkisi olan agranülozitoz tehlikesi göstermesi yüzünden klozapin tedavisi gören hastalarda mutlak nötrofil sayısının takibinin zorunlu hale getirilmesi agranülozitoza bağlı ölüm oranını düşürmüştü ve uzmanlara klozapini daha emniyetli bir şekilde kullanabilme imkânını vermiştir.<sup>1</sup> Klozapinin ölümcül olabilecek öteki korkutucu yan etkilerinin başlıcaları miyokardit ile kardiyomiyopatidir. Miyokardit, klozapin kullanımı sırasında nadiren görülen ama ölümcül olabilen, klozapine başlandıktan sonra iki üç hafta gibi kısa bir müddet içinde, verilen dozdan bağımsız biçimde, akut olarak ortaya çıkabilen bir yan etkinin neticesidir.

Klozapine bağlı ilk miyokardit vak'asının 1994 yılında yayımlanmasından bu yana, bilimsel yayınlarda 250'nin üzerinde yeni vak'a bildirilmiştir.<sup>2,3</sup> Klozapine bağlı miyokardit için mutlak görülme riskinin % 0,01-0,19 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>4</sup> Son yirmi yılda bu oranın %1,2'ye kadar çıktığı bildiriliyor.<sup>5</sup> Bu artış ilk planda hekimlerin bu husustaki farkındalığının artmasına bağlıdır.<sup>6</sup> Üstelik, hipotansiyon, taşikardi, yüksek ateş gibi, miyokarditin tipik özellikte olmayan emareleri klozapinin dozu artırılırken ortaya çıkan selim yan etkilerle benzerlik gösterdiği için, vak'aların bir kısmının gözden kaçtığı ve görülme sıklığının gerçekte daha da yüksek olduğu düşünülüyor.<sup>6</sup> Klozapine bağlı miyokardit vak'alarında ölüm oranı, başka sebeplere bağlı miyokarditlere nazaran daha yüksek; tahmini ölüm oranı %10-46 arasındadır.<sup>4</sup> Miyokardit teşhisini koyduracak klinik yahut laboratuvar bulgularının hiçbiri miyokardite özgü olmadığı için, bunların birlikte yorumlanmasıyla miyokardit şüphesi doğuyorsa, klozapinin erkenden kesilmesi ile miyokarditin hafif bir şekilde seyrederek iyileşme ihtimali yükseliyor; bu bakımdan miyokardit yönünde şüphe duymak ve erkenden teşhis edebilmek büyük önem taşımaktadır.<sup>7</sup>

Bu, klozapin kullanımının üçüncü haftasında miyokardit şüphesiyle ilacı kestiğimiz ve sonrasında tam bir iyileşme gösteren bir vak'ayı tanıtarak, bu konudaki bilgileri gözden geçirerek, erken teşhis zorluğunu ve önemini vurgulamaya çalışacağız.

## VAK'A

Hastanın kimliği: yaşı altmış iki, cinsiyeti kadın, lise mezunu, emekli memur, kocası ölmüş, çocuğu yok. Hastamız, ağabeyine bıçakla saldırmış, elinin bir parmağı bu sırada yaralanmış, bunun üzerine ailesi ve polis kendisini hastanemizin acil hasta birimine cankurtaran ile getirmiş. Hasta, parmağındaki kesik yere acil hasta biriminin ilk müdahalesinden sonra servisimize yatırıldı. Ailesinden alınan malumata göre, hasta son altı aydır ilacını kullanmıyormuş. Son birkaç aydır çevresine karşı mütecevazce davranışları olduğu, "sen teröristsin, sen şırnaklısın" yollu mantıksız sözler söylediği, evde biriken çöprü atırmamak gibi davranış bozuklukları gösterdiği, işini gücünü göremediği yolunda şikâyetleri bulunduğu, hattâ son bir haftadır evine uğramayıp parklarda yattığı belirtilmiştir. Acil psikiyatri birimindeki muayenede hastanın özbakımının azaldığı, afektinin küntleşmiş, psikomotor faaliyetinin artmış olduğu, çağrışımının gevşediği, düşünce içeriğinde sistematize olmayan kötülük görme hezeyanları tespit edilmiş, böylece şizofreni ön teşhisiyle servisimize yatırılmıştır. Ailesinden alınan malumata nazaran, takriben on beş yılı aşkın bir müddettir rahatsız olduğu, 2004 yılında gösterdiği asabî haller, etrafa sövüp saymak, bağırıp çağırmak, uykusuzluk çekmek, huzursuzluktan kurtulamamak, kendi kendine konuşmak, kendisine her an birilerinin kötülük edebileceği

endişesi duymak ve benzeri hallerle hastalığının başlaması üzerine Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'ne başvurduğu, burada paranoid bozukluk teşhisiyle yatırılıp tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Daha sonra fakültemizin psikiyatri polikliniğinden yaklaşık sekiz yıl müddetince ayaktan takipleri devam ettirilmiştir. Bu dönemin büyük bir bölümünde hasta risperidon günde 2 mg ağızdan, buna ilaveten iki haftada bir enjeksiyon olarak risperidon (50 mg depo ampul-intramuskuler) ile tedavi sürdürülmüştür. Hasta, sonraki dönemde, evde risperidon (günde 2 mg) kullanarak idare edebilmiş, poliklinik kontrolüne gelmemiştir.

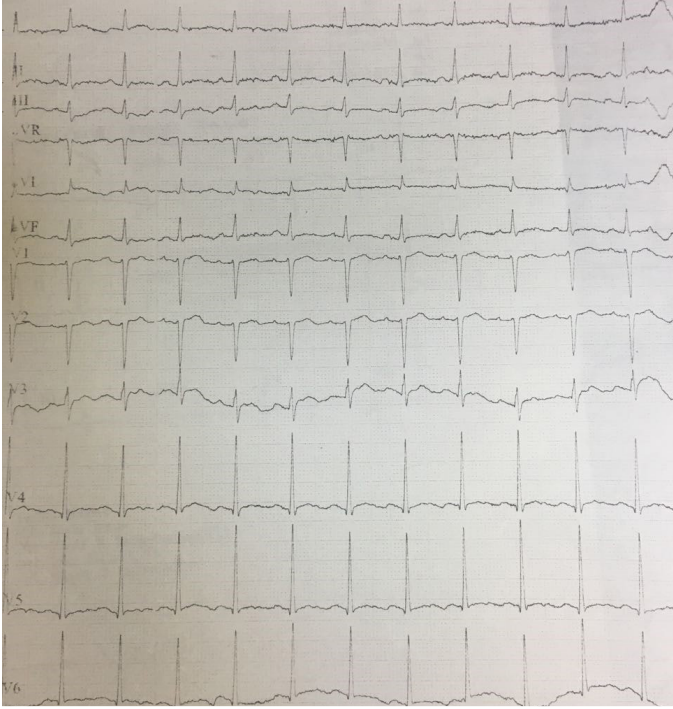
Hastaneye yatırıldıktan sonra tedavisine risperidon (günde 8 mg) ve biperiden (günde 4 mg) ile başlandı. Hastanın ağız-dil kaslarını tutan başlıca yalanma hareketleri şeklinde tardif diskinezisi mevcuttu, yatışının ikinci haftasında psikomotor faaliyeti ve konuşkanlığı arttı. Başka hastalarla, hemşirelerle de teması artmıştı. Hem daha tesirli bir tedavi uygulamak için, hem de tardif diskinezi durumu dolayısıyla, servise yatışının on yedinci gününde risperidon kesilerek klozapin (günde 50 mg ile) başlandı. Hastanın bilinen bir kalp rahatsızlığı yoktu, tedavinin başlangıcında hayatî bulguları normal seviyedeydi, elektrokardiyografide (EKG) normal sinüs ritmi tesbit edildi, iskemi lehine değişiklikler görülmedi. Biyokimya değerleri de normal seviyelerdeydi. Günde 50 mg ile başlanan klozapin sekiz günde 350 mg dozuna çıkarıldı. Klozapin tedavisinin on altıncı gününde ateşi 38° oldu: On yedinci günde hasta yatağından çıkmak istemedi, halsizdi, uyukluyordu; ayrıca 37,8-38° derecede ateşi, plöretik tipte göğüs ağrısı vardı. Oskültasyonda kalpte üfürüm ve ek ses duyulmadı. Akciğer muayenesinde iki taraflı ekspiryum uzundu. Akciğer grafisinde hafif interstisyel ödem görünümü vardı. Arter kan basıncı 130/80 mm Hg, dakikada nabız atışı sayısı 100-110 aralığındaydı. Yeni çekilen EKG'de sinüs taşikardisi ve inferolateral (DI, II, III, avF, avL, V4-5-6'da) derivasyonlarda T dalgası inversiyonu vardı (Figür 1).

Laboratuvar tetkiklerinde elde edilen ilk sonuçlar şöyleydi: Kan beyaz küre sayısı: 11,2 x10<sup>3</sup>mm<sup>3</sup> (normal aralık: 4,3-10,3); Nötrofil sayısı: 8,2x10<sup>3</sup>mm<sup>3</sup> (2,1-6,1); Eozinofil sayısı: 1,1x10<sup>3</sup>mm<sup>3</sup> (0-0,5); C-reaktif protein: 175 mg/l (<5); Troponin T: 0,033ng/ml (<0,014); CK (kreatininkinaz): 256 IU/l (<170); CK-MB: 22 U/l (<25); Pro-BNP (N-terminal brain-type Natriüretic Peptide Prohormone): 7433 pg/ml (0-157).

Hasta hakkında enfeksiyon hastalıkları ve kardiyoloji kliniklerine danışıldı. Kan ve idrar kültürü ile viral seroloji menfiydi. Enfeksiyon hastalıkları belirli bir odak tesbit edilemediği için, semptomatik tedaviyle yüksek ateşin devam etmesi halinde antibiyotik kullanımına başlanmasını tavsiye etti. Ateşin üçüncü günü seftriakson (1 gr 3x2) parenteral olarak başlandı. Ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül hipertrofisi, lateral ile posterior duvar hareket bozukluğu ve sistolik işlevlerde de hafifçe azalma saptandı (ejeksiyon fraksiyonu %46 olarak tesbit edildi). Beyaz küre sayısı üçüncü günde 13,1x10<sup>3</sup>mm<sup>3</sup>'e, nötrofil sayısı 9,1x10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>'e, eozinofil sayısı da 2,3x10<sup>3</sup>mm<sup>3</sup>'e yükseldi. Hastanın ilk ölçülen yüksek duyarlılık kardiyak troponin (HscTN) düzeyi 0,033 mg/ml olarak tesbit edildi. Günlük olarak başlatılan HscTN takibinde 0,027-0,023-0,022-0,023 arasında seyretti. HscTN seviyesinin akut koroner sendrom seyri ile uyumsuz şekilde (artma veya azalma olmaksızın) yüksek seviyede seyrettiği izlendi. Kardiyak enzimlerin yüksek olması, CRP'nin 100'ün üzerinde olması, sistolik işlevlerde azalma ve bunlara EKG değişikliklerinin eşlik etmesi üzerine hastanın ilk şikâyetlerinin başlamasından sonraki beşinci günde miyokardit şüphesi üzerine klozapin tedavisi kesildi, metoprolol (günde 50 mg) ile olanzapine (günde 20 mg) başlandı. Hastanın ateşi klozapin kesildikten sonraki üçüncü günde düştü. Klozapinin kesilmesi ve destekleyici tedavi ile beş gün daha takip edildikten sonra iyilik haliyle, kontrol muayenesine çağrılarak taburcu edildi.

Psikoza kısmen iyileşmişti. Bir ay sonra çekilen koroner anjiyografide obstrüktif koroner arter hastalığı tesbit edilmedi. İki ay sonraki kontrol muayenesinde de hastanın hiçbir şikâyeti yoktu. Kontrol amacıyla çekilen EKO'da duvar hareket bozukluklarının düzeldiği ve sistolik işlevlerin normale döndüğü gözlemlendi (EF %50-55). Kardiyoloji bölümü son tabloyu tam iyileşme olarak yorumladı, tıbbî tedavinin altı ay sonunda tamamlanması tavsiye edildi.

**Figür 1.** Miyokardit şüphesi esnasında çekilen EKG.



## TARTIŞMA

Miyokardit kalp kasının viral, bakteriyel veya bağışıklık sistemi ile ilgili nedenlere bağlı olarak iltihaplanmasıdır. Klozapin tedavisine başlanan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak miyokardit ortaya çıkabilmektedir. Klozapine bağlı miyokardit vakalarının % 85-90'ı tedavinin ilk sekiz haftası içinde görülmüş, özellikle de üçüncü haftada sıklık oranında dikkat çekici bir artış tesbit edilmiştir.<sup>5,8-10</sup> Miyokarditin klozapin dozu ile bağlantısı gösterilememiş, öyle ki, standart, hattâ çok düşük dozlarda bile miyokardit görülmüştür.<sup>9,10</sup> Klozapine bağlı miyokarditin klasik bir klinik tezahürü yoktur, fakat bildirilen vakalarda sıkça görülen üç belirtisi ateş, çarpıntı/taşikardi ve nefes darlığıdır.<sup>11</sup> Bunlar dışında göğüs ağrısı, bitkinlik, boğaz ağrısı, grip benzeri semptomlar, kusma, ishal, baş ve boyun ağrısı da görülebilir.<sup>4</sup> Laboratuvar tetkiklerinde iltihabın genel işaretleri olan CRP, beyaz küre sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında artış (ESR) görülebilir. Bundan başka, CK, CK-MB gibi kardiyak enzimlerde artış önceki vak'a bildirimlerinde sık sık tesbit edilmiştir, yine troponin I/T'de artış daha yeni vak'alarda sıklıkla bildirilmiştir.<sup>11</sup> Troponin yükselmesinin 38 miyokardit vak'ası ile 47 kontrol grubunu içeren bir çalışmada duyarlılığı % 86, özgüllüğü ise % 100 oranında bulunmuştur.<sup>12</sup> Kreatinin kinazın, troponinlere göre miyokarditi tahmin etme gücü zayıftır.<sup>13</sup> Benzer şekilde, NT-proBNP'nin de teşhis ve taramada kullanılması yeterli veri olmadığı için tavsiye edilmiyor.<sup>14</sup> NT-proBNP'nin, asemptomatik hastalarda kardiyovasküler yan etkilerin taranmasında ve EKO çekilmesi gerekliliğini belirlemede yol gösterici olup olamayacağı araştırılmıştır. NT-proBNP, CRP ve troponinlerdeki yükselme sol ventrikül işlev bozukluğu ile bağlantılı bulunmamış, EKO'nun yerini alamayacağı

belirtilmiştir.<sup>15,16</sup> Ancak, CK ile NT-proBNP'nin çok yüksek değerlere ulaşması kardiyak ölüm gibi olabilecek en kötü sonucu öngörebilir.<sup>14</sup> Mesela miyokardit sonucu ölen on hastada iyileşen altmış altı hastayla kıyaslandığında tesbit edilen durumlardan biri CK'nin 1000UL'nin üzerinde olmasıdır; öteki iki durum (BMI>30) ve klozapin tedavisinin süresinin daha uzun olması (21 vs. 17 gün) ile obezitedir.<sup>17</sup> Bunlardan başka eozinofili de klozapin kullanan hastalarda görülebilmektedir, bir çalışmada klozapine bağlı miyokardit vakalarının yaklaşık 2/3'ünde, klozapin kullanan kontrol grubunun ise 1/3'ünde eozinofili görülmüştür: Eozinofil sayısının normal aralıkta olması miyokardit teşhisini ihtimal dışı kılmadığı gibi, erken teşhis için eozinofil sayısı da yol gösterici olmuyor, zira, eozinofillerdeki yükselme troponin seviyesindeki yükselmeden yedi gün sonraya kadar gecikebiliyor.<sup>14,18</sup>

Sunduğumuz vak'ada, klozapinin 16. gününde hastanın ateşi 38,2'ye yükseldi, halsizlik, yataktan çıkmama ve göğüs ağrısı şikâyetleri oldu, kalp hızı 100-110 atım/dakika aralığındaydı, ama bu durum klozapine başlandı ilk günlerden beri vardı, bu ilk klinik emareleri bildirilen birçok vak'ada olduğu gibi biz de enfeksiyon doğrultusunda yorumladık. Yüksek ateşin dördüncü gününde bakılan CRP 175, ve kardiyak troponin düzeyi normal sınırın üzerindeydi, CK'da hafif bir yükselme vardı (256), CK-MB normaldi, EKG'de sinus taşikardisi ve inferolateral derivasyonlarda T dalgası inversiyonu tesbit edildi. Yedinci günde çekilen EKO'da lateral ile posterior duvarda hareket bozukluğu ve sistolik işlevlerde de hafifçe azalma tesbit edildi, miyokardit şüphesiyle klozapin kesildi, takiben iki üç gün içinde hızla klinik emareler iyileşme gösterdi.

Ronaldson, klozapine bağlı 75 miyokardit vak'asını gözden geçirdiği araştırmasında klozapine bağlı tipik bir miyokardit vakasının seyrini ana hatlarıyla şöyle tarif etmişti: Başlangıçta ilk belirtiler ateş ve CRP'de orta dereceli bir artış, hastada gastroenterit, idrar yolu yahut gribal enfeksiyon benzeri belirtiler görülebilir, troponin I/T seviyeleri bu ilk belirtilerden sonra bir ila beş gün içinde en az iki katın üzerine çıkıyor, yine bu sırada CRP 100'ün üzerine yükseliyor, bu dönemde EKG'de özgül olmayan değişiklikler görülebiliyor; EKO'da da vak'aların 2/3'ünde sol ventrikül işlevlerinde bozulma orta çıkıyor.<sup>14</sup>

Kalp hızı, tipik bir durum olarak, klozapine başlandıktan sonra hastaların büyük bir bölümünde birkaç gün içinde yükseliyor, bu yan etki klozapinin vagal inhibisyona yol açmasına bağlı oluyor. Miyokardit seyrinde, ateş ve CRP'deki yükselmeye birlikte kalp hızında yeniden bir artış olabildiği gibi, troponin yükselmesiyle eş zamanlı olarak birden kalp hızında da artış görülebilir.<sup>14</sup>

Ateş ve taşikardi, klozapinin dozunu artırırken ortaya çıkan ve selim olduğu kabul edilen yan etkiler arasında yer alıyor. Klozapine bağlı sinus taşikardisi, tedavinin başında, doz artırılırken, ortalama 10-15 atım/dakika artış hastaların % 50'ye kadar çıkan bir bölümünde görülebilir, kalp hızı da dört ila altı hafta içinde normale dönebilir.<sup>4</sup> Dakikada nabız atış sayısının özellikle >120 olması yahut öncesine göre >30/dk artış göstermesinin de miyokardit habercisi olabileceği belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Klozapine bağlı 38-39° civarında ateş de keza hastaların %14-44'ünde görülebilen, genellikle tedavinin ilk iki yahut dört haftasında ortaya çıkan selim bir yan etkidir, fakat ateş, taşikardi gibi geçici ve selim kabul edilen belirtilere ilave olarak başka kardiyak belirtiler de varsa miyokardit için ileri tetkik ve araştırmaya geçilmesi gereklidir.<sup>4</sup> Solunum seslerinde ral ve krepitasyon, kalbin dinlenmesinde S3, S4, galo ritmi, bunlardan başka juguler ven basıncında artma ve perikardiyal sürtünme sesi klozapine bağlı miyokardit vak'alarında bildirilen öteki muayene bulguları arasındadır.<sup>11</sup>

Klozapine bağlı miyokardit vakalarının gözden geçirildiği bir derleme çalışmasında EKG'de en sık biçimde tesbit edilen bulgu sinus taşikardisi (62 vak'anın 23'ünde %37), ikincisi de bizim vak'amızdaki gibi daha ziyade inferolateral derivasyonlarda görülen T dalgası

inversiyonu (62 vak'ının 15'inde, %24).<sup>11</sup> Bunun dışında, bilhassa ön derivasyonlarda (V1-2-3) ST segmenti elevasyonu bildirilmiştir, fakat EKG'nin normal olduğu vak'alar da yok değildir (10 vak'a).<sup>11</sup> EKG'nin miyokarditin takibinden ziyade antipsikotik ilaçlara başlanan her hastada tedavinin başında düzeltilmiş QT mesafesini ölçmek için EKG çekilmesi tavsiye ediliyor; doz artışlarında EKG çekimi tekrarlanabilir, ama belirli aralıklarla miyokardit tehlikesini değerlendirmek için tekrar edilmesi gerekmiyor.<sup>19</sup> EKG'nin miyokardit teşhisini koymada duyarlılığı düşüktür.<sup>14</sup> Klozapine bağlı miyokardit vak'alarında çekilen akciğer grafisinde en sık olarak kardiyomegali ve interstisyel ödem görülmüştür.<sup>11</sup>

Klozapin tedavinin başlangıcında her hastanın EKO'sinin çekilmesi başlangıçta kalbin işlevlerinde herhangi bir bozukluk olup olmadığı, ilaç başladıktan sonra da, miyokardit şüphesi doğarsa EKO ile ventrikül işlevlerinde tesbit edilen değişikliklerin başlangıçtan beri mi olduğu yoksa miyokardite bağlı yeni bir gelişme mi olduğu konusunda bilgi verecektir. Ne var ki, hem yüksek maliyeti, hem de klinik uygulamada klozapin tedavisine başlanan her hastaya çekilmesindeki güçlük yüzünden miyokarditin teşhis ve takibinde EKO'nun lüzumu ile ilgili görüşler farklılık göstermektedir. Bazı araştırmacılar, miyokardit ve kardiyomiyopatinin rutin bir şekilde takibinde başlangıçta, ilk iki ay içinde, altıncı ayda ve birinci yıl sonunda EKO çekilmesini tavsiye etmiştir.<sup>20,21</sup> Bazı yazarlar da sadece kalp hastalığı olan (kapak hastalığı olan, kardiyomiyopati yahut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda) hastalar için EKO çekilmesini gerekli görmüş, klozapin tedavisine başlanacak semptomu olmayan hastalarda EKO'yu takibe almak için bu konuda daha fazla araştırma verisi olması gerektiğini söylemişlerdir.<sup>8,22</sup> Klozapine bağlı miyokardit vak'alarında EKO'da bildirilen en yaygın bulgu ventriküllerde global işlev bozukluğu, vak'aların % 57'sinde hafif global ventriküler işlev bozukluğu tesbit edilmiş, 10 vak'ada da perikardda sıvı birikimi görülmüştür.<sup>11</sup> EKO'nun klozapine bağlı miyokarditten şüphe edilen vak'alarda çekilmesi tavsiye ediliyor, fakat miyokarditin hafif bir şekilde seyrettiği vak'alarda EKO normal çıkabilir, bir de başlangıç EKO'su yoksa, öteden beri mevcut olan bir işlev bozukluğundan ayrıntı edilmesi mümkün olmayabilir.

Öte yandan, klozapine bağlı miyokardit teşhisi konulan vak'aların takibinde de EKO'nun önemli bir yeri vardır, klozapin kesildikten sonra sol ventrikül işlevlerindeki düzelmeye hakkında bilgi verir. Ronaldson'un serisinde vak'aların % 62'sinde EKO'da sol ventrikül işlevinde bozukluk tesbit edilmiştir.<sup>14</sup> Ağır vak'alarda bile klozapin hemen kesilince, beş gün içinde EKO'da ventrikül işlevlerinde düzelmeye görülmüştür. Sol ventrikül işlevlerinde ağır bir bozukluk yoksa, klozapinin hemen kesildiği, akut dönemi atlatan hastalarda EKO ile tam bir iyileşme olduğu tesbit edilmiştir.<sup>23,24</sup> EKO'da sol ventrikülde işlev kaybı da troponinlerde yükselme olmadan da görülebilmektedir, aynı şekilde troponinlerde aşırı bir yükselme (>5 mg/L) olması da ağır bir sol ventrikül ağır bir işlev kaybı anlamına gelmeyebilir.<sup>7</sup>

Kardiyak MR görüntülemenin teşhisi desteklemek lüzumu ve imkânı varsa uygulanabileceği, bu yöntemin genel olarak miyokardit teşhisini koymada yüksek bir duyarlılığı olduğu (% 75) gösterilmiştir. Kardiyak MR'da T1 ağırlıklı görüntülerde erken gadolinyum tutulumu kanlanmadaki artışı, geç gadolinyum tutulumu ise miyokard dokusundaki fibrozisi durumunu, yani geri dönüşümsüz bir hasarı gösteriyor, fakat bu hallerin daha hafif vak'alarda görülme ihtimali azdır.<sup>25</sup> Çok hafif vak'alarda, EKG ve EKO normal ise, kreatinin kinaz da normal seviyede ise kardiyak MRI'da anormal bir bulgu tesbit edilmemesi ihtimalinin düşük olduğu ifade ediliyor.<sup>26</sup>

Klozapinin hangi mekanizmayla miyokardite yol açtığı kesin olarak bilinmiyor, en geçerli görüş, miyokarditin IgE aracılı tip 1 akut hipersensitivite reaksiyonuyla meydana geldiği yönündedir.<sup>27</sup> Hem

zamanlama bakımından klozapin başlandıktan sonra iki üç hafta gibi kısa bir müddet içinde miyokarditin ortaya çıkması, hem periferik kanda eozinofilinin vak'aların önemli bir bölümünde görülmesi, hem de ölen hastaların otopsislerinde miyokardda eozinofil hücre topluluklarına rastlanması bu görüşü destekliyor. Bunun dışında, klozapinin invivo olarak proinflatuar sitokinlerin salınımını tetiklediği gösterilmiş, bunların bağışıklık sistemini uyararak yahut klozapinin katekolamin seviyelerini artırarak miyokardite yol açabileceği yönünde de varsayımlar bulunmaktadır.<sup>28</sup>

Bilhassa Avustralya'da bildirilen miyokardit ve kardiyomiyopatinin görülme sıklığı başka ülkelere nazaran çok daha yüksektir.<sup>5,27</sup> Bu durumu açıklamak için genetik yatkınlık yahut bu bölgedeki ozon yoğunluğunun tesirleri gibi farklı sebepler gösterilmiştir.<sup>29,30</sup> Avustralyalı araştırmacı Ronaldson klozapine başlanan hastalar için miyokardit tehlikesinin en yüksek olduğu ilk ay için bir tarama protokolü tavsiye ediyor. Bu protokole göre, başlangıçta troponin I/T ile CRP'ye bakılması, EKO çekilmesi, 7, 14, 21, 28. günlerde troponin ve CRP'nin tekrar ölçülmesi, troponinde ya da CRP'de hafif bir yükseklik, kalp hızında artış yahut enfeksiyon benzeri semptomlar varsa troponin ve CRP'nin semptomlar gerileyinceye kadar günlük olarak ölçülmesi, troponin normalin iki katından daha yüksek ise yahut CRP 100 mg/L'nin üzerindeyse klozapinin hemen kesilmesi, EKO çekilmesi ve bir kardiyoloji uzmanına danışılması tavsiye ediliyor.<sup>14</sup> CRP ile troponinin birlikte değerlendirildiğinde klozapine bağlı semptom veren miyokardit vak'alarında bu protokolün miyokardit teşhisini koymada duyarlılığının % 100 olduğu, fakat semptomsuz seyreden şekli için duyarlılığı henüz bilinmiyor.<sup>14</sup> Bu protokolün uygulanması hem pratik olmadığı, hem de maliyeti yüksek olduğu için eleştiriliyor; zorunlu tutulması halinde de kısıtlı kaynakları olan yerlerde klozapin kullanma oranlarını düşüreceği endişesini uyandırıyor.<sup>31,32</sup> Kaldı ki, klozapinin kalp üzerindeki bu korkutucu etkilerine rağmen sigara, alkol ve madde kullanımını azalttığı yönünde tesbitler de vardır; işte bu yolla klozapinin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir etki sağlayabiliyor. Şunu da belirtmek gerek: klozapin, şizofreni hastalarında intihar oranını ciddi boyutlarda düşürüyor, bu bakımdan klozapinin ağır vak'alar üzerindeki benzersiz tesirleri gözden uzak tutulmamalıdır.<sup>33</sup>

Klozapine bağlı miyokardit ve kardiyomiyopatinin takibi konusunda 144 makalenin gözden geçirildiği kapsamlı bir derleme metninde yazarların belirttiği önemli noktalar şöyle özetlenebilir: Miyokardit taramasında akciğer grafisi ve ESR yararlı değil, tedavinin ilk dört haftasında miyokarditi akla getirebilecek semptomları olan, yahut asemptomatik taşikardisi, yahut da kalp hızında 10-15 atım/dakika artış olan hastalar için CRP ile troponinlerin birlikte takip edilmesi tavsiye ediliyor; ne var ki, semptom göstermeyen miyokardit vak'aları da vardır. Fakat miyokardit şüphesi varsa, kardiyoloji birimine danışılarak klozapinin derhal kesilmesi hususunda uzmanlar hemfikirlerdir. Başlangıçta EKO çekilmesi konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır, ama bilhassa daha önce kalp rahatsızlığı geçiren hastalar için başlangıçta bir EKO çekilmesi tavsiye edilmektedir.<sup>19</sup> Klozapinin kesilmesi klinik emarelerin düzelmeye için genellikle yeterli bir müdahale sayılıyor; klozapinin fizyolojik yarı ömrü 12-18 saat aralığında olduğu için, ilaç kesildikten kısa bir müddet sonra semptomların kesilmesi de teşhisi doğrulamaktadır. Bazı hastalar beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve diüretiklerden fayda görebilir, bu ilaçların hem hemodinamiyi düzeltmelerinin yanı sıra bağışıklık sistemi üzerinde de düzenleyici tesirleri olabilir.<sup>28</sup> Bazı vak'alarda kortikosteroidler kullanılmış, bu hastaların hepsi iyileşmiş, yine de kortikosteroidlerin tedavideki yeri tartışmalı görünüyor.<sup>34</sup> Klozapine bağlı miyokardit, klasik seyir

dışında farklı şekillerde de seyrediyor, mesela semptomsuz seyredildiği bazı vakalarda hızla kalp yetmezliğine yol açtığı ve ölüme yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>27,35,36</sup> Hastanın öldüğü bazı atipik seyirli vakalarda yüksek ateş yahut başka bir semptom görülmediği gibi, CRP, troponin yahut eozinofillerde de yükselme meydana gelmemiştir.<sup>14</sup> Öte yandan, hafif seyreden ve klozapin kesilmese bile kendiliğinden iyileşen miyokardit vakaları da bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Klozapine bağlı miyokardit hakkında şu risk faktörleri gösterilmiştir: yaşın ilerlemesi (on yıllık devreler dikkate alındığında, 1,31 kat), eş zamanlı valproat kullanımı (2,59 kat), klozapin tedavisinin ilk dokuz günü içinde verilen kümülatif dozun yüksek olması (total 250 mg) (1,26 kat).<sup>38</sup> Miyokardit geçiren hastalarda yaş, cinsiyet, eş zamanlı valproat kullanımı ve ilacın dozu ölüm oranı üzerinde müessir olmamış.<sup>17,39</sup> Klozapine bağlı bazı miyokardit vakalarında doz daha hızlı bir şekilde artırılmış; bu yüzden, genellikle klozapin dozunun yavaş yavaş artırılması tavsiye ediliyor (25 mg/günlük dozlarla, dört ile altı haftada hedef doza ulaşmak).<sup>40,41</sup> Fakat dozu artırma hızı, farklı tedavi ortamlarında klinik ihtiyaçlar doğrultusunda elbette değişebilmektedir.

Klozapine bağlı olarak miyokardit geçirmiş hastalarda bu ilacın tekrar denemesi tartışmalı bir konudur, ancak genel olarak tavsiye edilmemektedir, fakat başka hiçbir tedavinin fayda sağlamadığı, klozapini kesince mental durumu çok kötüleşen yahut intihar tehlikesi artan hastalarda ilaca tekrar başlanabileceği yönünde genel bir kanaat mevcuttur. Miyokardit geçirmiş olup da ilaca tekrar başlandığı 19 vak'anın 12'sinde başarılı olunmuş (% 63), kalan vakalarda ise miyokardit nüksetmiş ama hastalar ölmemiştir.<sup>11</sup> Bu vakaların bir bölümünde miyokardit ilk yedi gün içinde nüksetmiştir, dolayısıyla klozapine tekrar başlanması düşünülen hastalarda bilhassa ilk hafta çok yakın bir takip gerekmektedir.<sup>42</sup> Bu vakaların çoğunda daha sıkı bir klinik ve laboratuvar tetkiklerine başvurulmuş, iki vakada doz daha yavaş bir şekilde artırılmıştır. Klozapin tekrar başlanıncaya kadar geçen zaman, geçirilen miyokarditin şiddeti ve dozun ikinci seferde daha yavaşça artırılması ile miyokarditin nüksetmesi arasında bağ kurulamamıştır.<sup>43</sup>

Sonuç olarak, klozapine bağlı miyokardit teşhisini koymak öncelikle bu teşhisin akla gelmesine bağlıdır. Bu teşhisi koyduracak belirli bir algoritma yoktur, ama semptom örüntüsü ve laboratuvar bulgularının birlikte yorumlanması ile teşhis koymak mümkün olabilir. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının hiçbiri patognomonik değildir. Miyokardit teşhisinde "altın standart" olarak kabul edilen endomiyokarddan alınan biyopsinin bile eozinofil hücre topluluklarının miyokard dokusunda dağınık ve geçici olarak görülmesi dolayısıyla değeri sınırlı olduğu gibi, işlemin taşıdığı riskler yüzünden de uygulanmasına lüzum görülüyor. Miyokardit teşhisinde mutad tarama ve biyolojik göstergelerin özgüllüğü duyarlıklarından daha yüksektir. Klozapine başlanan bir hastada miyokarditi akla getiren klinik ve laboratuvar bulguları varsa miyokarditin önce akla gelebilecek başka sebeplerinin araştırılması da uzmanlarca önemle üzerinde durulan bir husustur. Kanıta dayalı, uygun maliyetli bir protokol oluşuncaya kadar, klozapine bağlı miyokardit için zorunlu bir takip protokolü hazırlanması için henüz erken olduğu söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*, 1999; 175:576-580.
- Jensen VE, Gotzsche O. [Allergic myocarditis in clozapine treatment]. *Ugeskr Laeger*, 1994; 156(28):4151-4152.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand*, 2015; 132(4):231-240.

- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2016; 10(3):163-177.
- Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, ve ark. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf*, 2007; 30(1):47-57.
- Munshi TA, Volochniouk D, Hassan T, Mazhar N. Clozapine-induced myocarditis: is mandatory monitoring warranted for its early recognition? *Case Rep Psychiatry*, 2014; 2014:513108.
- Ronaldson KJ. Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs*, 2017; 31(9):777-795.
- Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2014; 176(2):315-320.
- De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, ve ark. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf*, 2012; 7(1):55-62.
- Raja M, Raja S. Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Saf*, 2014; 9(3):163-195.
- Bellissima BL, Tingle MD, Cicovic A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol*, 2018; 259:122-129.
- Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, Elsie M, McNeil JJ. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71(8):976-981.
- Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*, 2006; 113(6):876-890.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011; 45(6):458-465.
- Chow V, Yeoh T, Ng AC, Pasqualon T, Scott E, Plater J, ve ark. Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicentre cross-sectional cohort study. *Open Heart*, 2014; 1(1):e000030.
- Curto M, Comparelli A, Ciavarella GM, Gasperoni C, Lionetto L, Corigliano V, ve ark. Impairment of left ventricular function early in treatment with clozapine: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2015; 30(5):282-289.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res*, 2011; 128(1-3):161-165.
- Roge R, Moller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res*, 2012; 140(1-3):204-213.
- Knoph KN, Morgan RJ, 3rd, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR, ve ark. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophr Res*, 2018.
- Berk M, Fitzsimons J, Lambert T, Pantelis C, Kulkarni J, Castle D, et al. Monitoring the safe use of clozapine: a consensus view from Victoria, Australia. *CNS Drugs*, 2007; 21(2):117-127.
- Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2008; 7(5):525-538.
- Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res*, 2012; 134(2-3):180-186.
- Annamraju S, Sheitman B, Saik S, Stephenson A. Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27(5):479-483.
- Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 2006; 163(2):204-208.
- De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mello-ne R, ve ark. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47(8):1649-1654.

26. Ariyaratnam V, Shaikh N, Garber PJ, Kirkpatrick I, McGregor R, Jassal DS. Cardiovascular magnetic resonance in mild to moderate clozapine-induced myocarditis: is there a role in the absence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities? *J Magn Reson Imaging*, 2010; 31(6):1473-1476.
27. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, 1999; 354(9193):1841-1845.
28. Burian J, Buser P, Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 2005; 135(25-26):359-364.
29. de Leon J, Tang YL, Baptista T, Cohen D, Schulte PF. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatr Scand*, 2015; 132(4):242-243.
30. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death. *Lancet*, 2000; 355(9206):841;author reply 3.
31. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do not prescribe. *Acta Psychiatr Scand*, 2015; 132(4):240-241.
32. Murch SD, Prior DL, Castle DJ. Echocardiographic monitoring for clozapine-associated cardiac toxicity--time for review? *Med J Aust*, 2013; 198(2):86-87.
33. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, 1997; 8(6):671-677.
34. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 2005; 25(1):32-41.
35. Hagg S, Spigset O, Bate A, Soderstrom TG. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 2001; 21(4):382-388.
36. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med*, 2001; 345(3):224-225.
37. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Continuation of clozapine following mild myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry*, 2012; 46(9):910-911.
38. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res*, 2012; 141(2-3):173-178.
39. Serrano A, Rangel N, Carrizo E, Uzategui E, Sandia I, Zabala A, ve ark. Safety of long-term clozapine administration. Frequency of cardiomyopathy and hyponatraemia: two cross-sectional, naturalistic studies. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014; 48(2):183-192.
40. Cook SC, Ferguson BA, Cotes RO, Heinrich TW, Schwartz AC. Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge. *Psychosomatics*, 2015; 56(6):685-690.
41. Fineschi V, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. Sudden cardiac death due to hypersensitivity myocarditis during clozapine treatment. *Int J Legal Med*, 2004; 118(5):307-309.
42. Nguyen B, Du C, Bastiampillai T, Dhillon R, Tibrewal P. Successful clozapine re-challenge following myocarditis. *Australas Psychiatry*, 2017; 25(4):385-386.
43. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Observations from 8 cases of clozapine rechallenge after development of myocarditis. *J Clin Psychiatry*, 2012; 73(2):252-254.