

Klozapinle İlişkili Miyokardit Erken Tanısı için C-Reaktif Protein ve Troponin Takibi Yapılmalı mı? İki Olgu Çerçevesinde Bir Değerlendirme



Özlem Devrim BALABAN¹, Zozan PARSANOĞLU², Özge ARIKAN³, Özlem GÜL⁴

ÖZET

SUMMARY

Klozapin, tedaviye dirençli şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir. Klozapinin sistemik birçok yan etkisi bulunmakta; miyokardit ve kardiyomiyopati, kardiyovasküler alandaki ciddi yan etkiler olarak değerlendirilmektedir. Klozapinle ilişkili miyokarditin etiyolojisi halen bilinmemekle beraber, sıklıkla klozapin kullanımının erken evrelerinde meydana gelmesi tip 1 ilaç hipersensitivitesinin bu duruma yol açtığını düşündürmektedir. Nadir olmasına rağmen, bu kardiyovasküler yan etkiler hayatı tehdit edici nitelikte olabilmekte, hemen tanınmaları ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu durumların klinik görünümünün özgül olmaması, hem riski değerlendirme hem de bu yan etkilerin geliştiği hastaları tanımada güçlük yaratmaktadır. Kılavuzlarda, bu kardiyak durumlar ile ilgili klinik şüphe olmayan hastaların izlemi ile ilgili fikir birliği henüz oluşmamıştır. Bu yazıda klozapin kullanımına bağlı gelişen iki miyokardit olgusunu bildirmeyi ve güncel klozapin izlem protokollerine uyumlu olarak C-reaktif protein ve troponin düzeyini izlemenin, herhangi bir belirti ya da bulgusu olmayan hastalarda miyokardit erken tanısında kullanışlı ve pratik bir yöntem olabileceğini vurgulamayı amaçladık. Ek olarak, klozapin ile tedavi sürecinde, ek olarak lityum ve valproat kullanımı ve polifarmasi gibi kardiyovasküler yan etkiler ile ilgili risk faktörlerine dikkat çekmeyi amaçladık.

Should C-Reactive Protein and Troponin Be Monitored for Early Diagnosis of Clozapine Induced Myocarditis? An Assessment Within the Framework of Two Cases

Clozapine is an important treatment option in patients with treatment-resistant schizophrenia and bipolar disorder. Clozapine has multiple systemic side effects with myocarditis and cardiomyopathy being considered as serious cardiovascular outcomes. Although the aetiology of myocarditis is still unknown, its frequent occurrence in the early stages of clozapine use suggests that type 1 drug hypersensitivity may underlie. Although rare, the cardiovascular side effects can be life-threatening and must be recognized and treated promptly. The non-specific clinical presentation of these conditions makes risk evaluation and identification of the affected patients difficult. A consensus has not yet been formed on following up the patients without the suspected clinical cardiac symptoms.

In this article we presented two cases of myocarditis associated with clozapine. We aimed to emphasize that C-Reactive Protein and troponin monitoring, in accordance with the current clozapine guidelines, was practical and useful for early detection of myocarditis in asymptomatic patients. We also wanted to draw attention to the factors that may increase the cardiovascular risk such as polypharmacy and concomitant use of lithium and valproate with clozapine.

Anahtar Sözcükler: Klozapin, miyokardit, ilaç izlemi

Keywords: Clozapine, myocarditis, drug monitoring

GİRİŞ

Klozapin, tedaviye dirençli şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (Shivakumar ve ark. 2018). Klozapinin sistemik birçok yan etkisi bulunmakta; miyokardit ve kardiyomiyopati, kardiyovasküler alandaki ciddi yan etkiler olarak değerlendirilmektedir (Kilian ve ark. 1999, Bellissima ve ark. 2018). Her ne kadar klozapine bağlı miyokardit ilk kez kırk yıl önce bildirilmiş olsa da (Vesterb ve

ark. 1980), bu bildirimden ancak yirmi yıl sonra klozapin ve miyokardit arasındaki nedensel ilişkiye güçlü bir kanıt sunulmuş, ilk ayda klozapin kullanımına bağlı miyokardit insidansı 1/500 olarak bildirilerek konuya dikkat çekilmiştir (Kilian ve ark. 1999).

Etiyolojisi halen bilinmemekle beraber, sıklıkla klozapin kullanımının erken evrelerinde meydana gelmesi tip 1 ilaç hipersensitivitesinin bu duruma yol açtığını düşündürmektedir

Geliş Tarihi: 14.01.2020, **Kabul Tarihi:** 07.05.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 20.10.2020

¹Doç., ^{2,3}Asist., ⁴Uzm., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 6. Psikiyatri Birimi, İstanbul.

ÖDB: <https://orcid.org/0000-0001-7903-549X>, **ZP:** <https://orcid.org/0000-0002-7025-9574>, **ÖA:** <https://orcid.org/0000-0001-9393-8708>, **ÖG:** <https://orcid.org/0000-0003-1236-0348>

Dr. Zozan Parsanoğlu, e-posta: zozankacmaz@gmail.com

(Kilian ve ark. 1999). Bilebildiğimiz kadarıyla etiyojolojiye yönelik sadece iki çalışma bulunmakta, bu araştırmaların da fare ve sıçanlar üzerinde yapıldığı anlaşılmaktadır (Wang ve ark. 2008, Nair ve ark. 2019).

Hem etiyojoloji hem de epidemiyolojisi hakkındaki kısıtlı bilgilerimiz bu ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkinin takibi, tanısı ve tedavisi ile ilgili zorluklar yaratmaktadır. Bu yazıda, yatırılarak tedavisi sırasında klozapin başlanan ve miyokardit şüphesi nedeniyle klozapin tedavisi kesilen iki vakanın sunulması ve bu vakalar üzerinden -agranülositoz riski nedeniyle nötrofil sayısı takibi yapılması gibi- miyokardit erken tanısı için C-reaktif protein (CRP) ve troponin düzeyi ya da eozinofil sayısı takibinin rutin uygulamadaki olası yerinin gerekliliği tartışılacaktır.

Olgu 1

42 yaşında, evli, işçi olarak çalışan, lityum 1200 mg/gün, sodyum valproat 1500 mg/gün, levotiroksin 75 mcg/gün kullanırken, dini uğraşlarda artma, uykusuzluk, şüphencilik gibi şikâyetler nedeniyle başvuran erkek hasta "bipolar bozukluk manik epizod, psikotik özellikli" tanısıyla yatırıldı.

Psikiyatrik muayenesinde bilinç açık, oryante ve koopereydi. Özbakımı olağandı. Duygudurum disforik, duygulanımı öfkeliydi. Çağrışımları oldukça hızlanmış ve konuşma miktarı artmıştı. Mistik sanrıları ve işitme varsanıları mevcuttu. Yargılaması yetersiz, soyut düşünme becerisi korunmuştu. İçgörüsü yoktu.

Düzenli tedavi altındayken (kan lityum ve valproat düzeyi tedavi aralığındaydı) hastalığın nüksetmesi ve daha önceki tedavi öyküsünde birçok antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ajana yanıt alınmadığının ve yeterli profilaktik etkinliğin sağlanmadığının saptanması nedeniyle hasta tedaviye dirençli bipolar bozukluk olarak değerlendirildi ve 28.02.2019'da klozapin başlanmasına karar verildi. Haloperidol 20 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, valproat 1000 mg/gün, lityum 900 mg/gün, levotiroksin 75 mcg/gün tedavisine ek olarak klozapin, gün aşırı 25-50 mg/gün şeklinde doz artışı planlanarak, 25 mg/gün dozunda başlandı. 11.03.2019'da klozapin 175 mg/gün dozunda iken, mide bulantısı ve kusma bildiren hastadan istenen tetkiklerden CRP düzeyi 45 mg/L olarak sonuçlandı (eş zamanlı solunum sayısı, ateş ve kan basıncı normal aralıkta, nabız ise 120/dk idi) ve enfeksiyon hastalıklarına danışıldı. Enfeksiyon odağı saptanmadı. 18.03.2019'da göğüs ağrısı bildiren hastanın kardiyak belirteçleri incelendi. Troponin I değeri 256 pg/ml olan hasta kardiyolojiye danışıldı (eş zamanlı solunum sayısı, ateş, kan basıncı ve nabız normal aralıkta idi). Kardiyak patoloji düşünülmediği bildirildi ancak eozinofil değerinin 5510 µg/L olması nedeniyle ve klozapine bağlı miyokardit şüphesiyle kardiyolojiye tekrar danışıldı. Ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilen hastada ejeksiyon fraksiyonunun normal aralıkta olması nedeniyle miyokardit

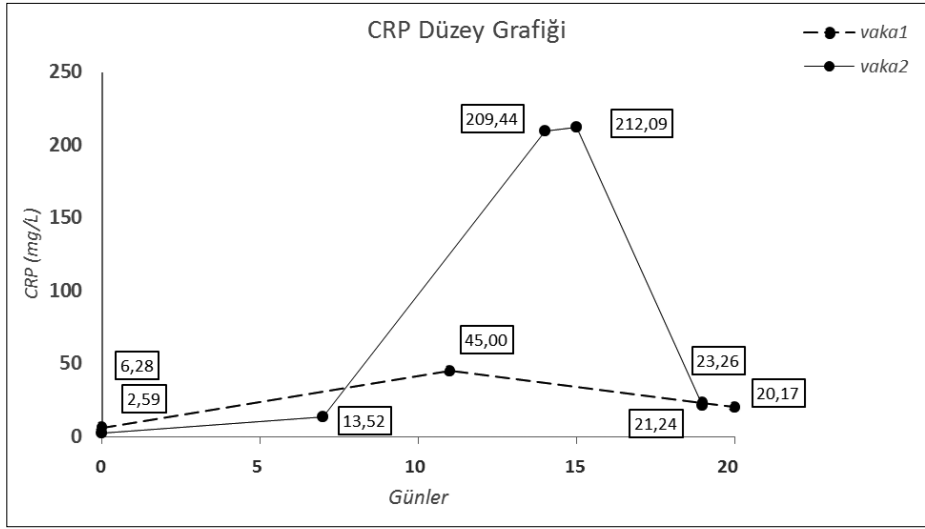
düşünülmediği bildirildi. Ancak tarafımızca klozapinin tetiklediği eozinofilik miyokardit ön tanısıyla klozapin kesildi ve takip sürecinde hastanın tedavisi olanzapin 20 mg/gün, valproik asit 1500 mg/gün, lityum 900 mg/gün kapsül ve ketiapin 200 mg/gün olarak düzenlendi. 01.04.2019'da CRP 19 mg/L, kreatin kinaz-MB (CK-MB) 23 IU/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 223 U/L, troponin I 5,2 pg/ml ve eozinofil değeri 1120 µg/L olarak saptandı (Grafik 1 ve 2). Klinik olarak kısmi iyileşme halinde taburcu edildi.

Olgu 2

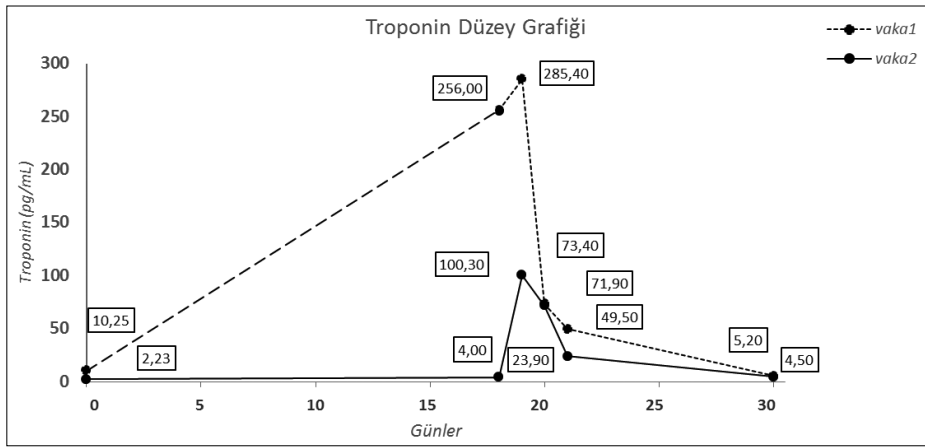
36 yaşında, bekâr, elektrik fabrikasında çalışan, son bir sene dir düzenli ilaç kullanımı olmayan erkek hastanın, uykusuzluk, odasından çıkmama, şüphencilik gibi şikâyetleri nedeniyle, şizofreni ön tanısıyla yatışı gerçekleştirildi.

Psikiyatrik muayenesinde bilinç açık, oryante ve koopereydi. Özbakımı vasattı. Duygudurum disforik, duygulanımı kısıtlıydı. Spontan konuşması azalmış ve çağrışımları gevşemişti. Perseküsyon ve grandiyöz sanrıları mevcuttu. Varsanı tariflemiyordu. Yargılama ve soyut düşünce becerisi yetersizdi. İçgörüsü yoktu.

Hastanın tedavisine haloperidol 20 mg/gün, biperiden 10 mg/gün ve ketiapin 100 mg/gün ile başlandı. Sırasıyla haloperidol 20 mg/gün, olanzapin 30 mg/gün, amisülpirid 1200 mg/gün tedavileri yeterli süre verilen hastanın hezeyanlarında gerileme olmaması nedeniyle hasta, tedaviye dirençli şizofreni olarak değerlendirildi ve 04.11.2019'da klozapin başlanmasına karar verildi. Amisülpirid 1200 mg/gün, biperiden 4mg/gün ve ketiapin 100 mg/gün'e ek olarak klozapin 25 mg/gün, gün aşırı 25-50 mg doz artışı planlanarak başlandı. Hasta klozapin başlandıktan sonra, sunduğumuz ilk vaka sonrası yataklı kliniğimizde rutin olarak yapılmasına karar verilen haftalık hemogram, CRP ve troponin tetkikleriyle takip edildi. 20.11.2019'da klozapin 425 mg/gün dozundayken CRP 244,19 mg/L, troponin 100,3 pg/mL, beyaz kan hücresi (BKH) 11500 µg/L ve eozinofil değerinin 5300 µg/L saptanması üzerine, hasta bir şikâyet tarif etmediği ve vital bulguları olağan sınırlarda olduğu hâlde, kuvvetli klozapine bağlı miyokardit şüphesi nedeniyle klozapin kesilerek kardiyolojiye danışıldı. Kardiyoloji tarafından EKO ile değerlendirilen hastada sol ventrikül fonksiyonu normal olarak saptandı. Elektrokardiyografisinde (EKG) sağ dal bloğu olduğu saptanan hastada acil kardiyak patoloji düşünülmemekle birlikte troponin takibi önerildi. Hasta idrar tetkiki, akciğer grafisi ve biyokimyasal tetkikleriyle enfeksiyon hastalıklarına danışıldı ancak enfeksiyon odağı saptanmadı. 20.11.2019'da istenen kontrol tetkiklerinde BKH 10800 µg/L, eozinofil 6300 µg/L, CRP 209,44 mg/L, troponin 71,9 pg/mL olarak değerlendirildi. 21.11.2019'da istenen tetkiklerinde BKH 12,4 µg/L, eozinofil 7700 µg/L, CRP 212,09 mg/L, troponin 23,9 pg/mL, CK-MB 15 U/L, LDH 289 U/L, sedimentasyon 46 mm/saat olarak saptandı. Vital



Şekil 1. Vakaların Tedavi Sürecindeki C-Reaktif Protein Düzeyleri
Crp: C-reaktif protein



Şekil 2. Vakaların Tedavi Sürecindeki Troponin Düzeyleri

bulguları olağan aralıkta seyrediyordu, EKG'si normal sinüs ritmindeydi. Olası malignite veya pulmoner emboliyi dışlamak adına tümör belirteçleri ve D-dimer tetkikleri istendi; değerler normal sınırlardaydı. 25.11.2019'da istenen tetkiklerinde CRP 21,24 mg/L, CK-MB 17 U/L, LDH 223 U/L, troponin I 4,5 pg/ml ve eozinofil 9100 µg/L olarak saptandı (Şekil 1 ve 2). Klozapin kesildikten sonra paliperidon tedavisine başlanan hastanın hezeyanlarında gerileme ve affektif katılımında artış görüldü. Paliperidon 12 mg/gün tablet ve takipte uzun etkili paliperidon tedavisi planlanarak klinik olarak iyileşme halinde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Miyokardit, ölümcül bir yan etki olmasına rağmen hâlen agranüloz için oluşturulan önerilere benzer bir takip protokolü bulunmamaktadır. Klozapine bağlı miyokardit olgularının değerlendirildiği bir araştırmada miyokarditin olguların % 83'ünde 14. ve 21. günler arasında geliştiği saptanmış ve ilk ay haftada bir kez troponin ve CRP takibi önerilmiştir (Ronaldson ve ark. 2011). İlk olgumuzda miyokardit ön

tanısı klozapin başlangıcının 18. ikincide ise 16. gününde düşünülmüştür. Olgularımızdaki miyokardit gelişme zamanı, her ne kadar klozapine bağlı miyokardit tedavinin herhangi bir zamanında gelişebilse de, riskin ilk üç haftada en yüksek olduğu bilgisini (Knoph ve ark. 2018) desteklemektedir.

Bellisima ve arkadaşlarının (2018), 359 muhtemel klozapine bağlı miyokardit olgusunu değerlendirdikleri derlemede, miyokarditin olguların % 87'sinde ilk ay içinde geliştiği, olguların yarısında belirti ve bulguların ilk 14 gün içinde başladığı, hastaların ortanca yaş ve klozapin dozunun sırasıyla 30 yaş ve 250 mg/gün olduğu, en sık karşılaşılan belirtilerin solunum sıkıntısı (% 67), ateş (% 67) ve taşikardi (% 58) olduğu bildirilmiştir. Kardiyak belirteçlerin değerlendirildiği olguların % 87'sinde (n:54) bu belirteçlerde yükselme olduğu saptanmıştır. İlk olgumuzda özgül olmayan bir belirti olarak bulantı ve kusmanın klozapin tedavisinin 11. gününde başladığı dikkati çekmektedir. Solunum sıkıntısı, ateş ve göğüs ağrısı gibi daha özgül belirtiler ile başlamaması miyokardit tanısını geciktirmiş, bu tarihten ancak 7 gün sonra başlayan göğüs ağrısı ile klinik şüphe oluşmuş ve ayrıntılı kardiyak değerlendirmeye gidilmiştir. İkinci olgumuzda ise herhangi bir

klirik belirti ya da bulgu olmaksızın rutin CRP ve troponin takibinde miyokardit şüphesi oluşmuştur.

Klozapin kullanımı sırasında gelişebilecek kardiyak yan etki riskini ileri yaş, klozapin dozunun hızlı titrasyonu, komorbid psikoaktif madde kullanımı, klozapin tedavisine ek olarak lityum ya da valproat kullanımı ve metabolik yan etkiler gibi etmenlerin artırabileceği bildirilmektedir (Ronaldson ve ark. 2012, Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2019). Her ne kadar klozapine ek olarak valproat, lityum, fenotiyazin grubu antipsikotikler ve bazı antidepresanların (sertralin, fluvoksamin, amitriptilin ve imipramin gibi) kullanımının riski artırabileceği bildirilse de bu ajanlar dışında çoklu antipsikotik kullanımının ya da diğer psikotropoları da içeren polifarmasinin de riski artırabileceği söylenmektedir (Berardis ve ark. 2012, Berardis ve ark. 2018). Her iki vakamızda da klozapin titrasyonu kılavuzlarda önerilen şekliyle yapılmıştır. Vakalarımızın ileri yaşta olmadığı ve psikoaktif madde kullanım öyküsünün de bulunmadığı görülmektedir. Ancak ilk vakamızda klozapin kullanımına ek olarak hem lityum hem de valproat kullanımının olduğu görülmektedir. İkinci vakamızda ise her ne kadar klozapine ek olarak valproat, lityum, fenotiyazin grubu antipsikotik ya da antidepresan kullanımı olmasa da, ek olarak birden fazla antipsikotik kullanıldığı bir polifarmasi durumunun söz konusu olduğu anlaşılmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, psikiyatri klinik pratiğinde sık kullanılan ilaçlar olan lityum ve valproat gibi tedaviler ile birlikte klozapin başlanan ve polifarmasi uygulanan hastalarda miyokardit riskinin daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır.

Klozapine bağlı miyokarditin sıklığı ile ilgili yazında 1/500'e (ilk ayda) varan dikkat çekici bildirimler olsa da (Kilian ve ark. 1999), % 0,01-% 0,19 arasında değişen farklı mutlak risk oranlarından söz edilmektedir (Citrome ve ark. 2016). Bu riskin agranülositoz riskinden (% 1,3) daha düşük olduğu düşünülebilir ancak miyokardit ve/veya kardiyomiyopatiye bağlı mortalite riski (%10-48) düşünüldüğünde, rakamsal olarak düşük gibi görünen bu risk oldukça anlamlı hale gelmektedir (Citrome ve ark. 2016). İki olgumuzda da birbirine oldukça yakın zamanlarda miyokardit saptanması, özellikle ikinci olgumuzda herhangi bir belirti ya da bulgu olmaksızın kliniğimizce belirlenen ve uygulanan izlem sırasında, muhtemelen erken dönemde miyokardit tanısı konulması, olası miyokardit ya da kardiyomiyopati riskinin tahmin ettiğimizden daha mı fazla olduğu sorusunu akla getirmektedir. Anıl Yağcıoğlu ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında miyokardit takip protokolü ile takip edilen hastalar ile takip protokolü uygulanmayan hastalardaki şüpheli klozapine bağlı miyokarditin tanı konma oranları karşılaştırılmış, takip protokolü uygulanmaya başladıktan sonra 38 vakanın 8'inde (% 11,3), takip protokolü öncesi ise 33 vakanın 1'inde (% 1,4) miyokardit şüphesi olduğu saptanmış, bu sonuç klozapine bağlı gelişen miyokarditi saptama başarısını etkileyen ana faktörün

miyokardit takip protokolünü uygulamak olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Klozapine bağlı miyokardit tanısı için açık tanı ölçütleri henüz bulunmamaktadır. Bazı yazarlar tanı kriteri uygulamasının, olduğundan fazla ya da az miyokardit tanısı konulması riski taşıdığını düşünmektedir (Patel ve ark. 2019). Kardiyoloji uygulamalarında miyokardit tanısı hem klinik hem de en az bir ya da fazla tetkik sonucu elde edilen bulgu (EKG, biyokimyasal, kardiyak görüntüleme) ile konulurken (Patel ve ark. 2019), Goodison ve arkadaşları (2015), klozapine bağlı miyokardit olgularının ancak % 65'inin bazı güncel kılavuzlara ait tanı ölçütlerini karşılayabildiğini bildirmektedir. İlk olgumuzda on birinci gündeki klinik tabloda ve ikinci olgumuzda hiçbir zaman tanı ölçütlerinin karşılanmadığı görülmektedir.

Miyokarditin erken tanısı için kullanılabilecek takip parametreleri konusunda halen ortak bir uzlaşma gelişmiş olmasa da yazında klozapine bağlı gelişen miyokardit erken tanısı için önerilen bazı takip protokolleri bulunmaktadır (Ronaldson ve ark. 2011, Knoph ve ark. 2018). Erken tanıda kullanılabileceği öngörülen kardiyak parametrelerin (sol ventrikül hipokinezisi, düşük ejeksiyon fraksiyonu, ekokardiyogramda anormallikler, CK ya da CK-MB düzeyi) sensitivitesinin ancak % 40-50 düzeyine çıkabildiği bildirilmektedir (Annaramaju ve ark. 2007). Eozinofil sayısının takipte kullanımıyla ilgili yazın değerlendirildiğinde, eozinofil sayısının her olguda yükselmemesi, miyokardit olmayan olgularda da yükselmesi, bunlardan da önemlisi klozapine bağlı miyokardit olgularında ancak birinci haftadan sonra eozinofil sayısında yükselme görülmesi, bu parametrenin erken tanı için kullanımının yeterince faydalı olmayacağı şeklinde yorumlanmaktadır (Ronaldson ve ark. 2011, Knoph ve ark. 2018). Taşikardi, solunum sıkıntısı, ateş, göğüs ağrısı gibi miyokardit düşündürülecek klinik belirti ve bulguların ikinci olgumuzda olduğu gibi her olguda saptanmaması, miyokarditin, ilk olgumuzda bildirdiğimiz üzere bulantı, diyare gibi özgül olmayan gastrointestinal sistem belirtileri ya da grip benzeri belirtiler ile kliniğe yansiyabilmesi nedeniyle erken tanı için sadece klinik belirti ve bulgu takibi yeterli görülmemektedir (Bellisima ve ark. 2018). Transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve miyokardit tanısında altın standart olarak görülen endomiyokardiyal biyopsi gerekli durumlarda tanı için önerilmekle beraber, klozapine bağlı miyokardit erken tanısının takibi amaçlı kullanımı açısından maliyeti yüksek ve her hastaya uygulaması zor olan tetkiklerdir (Patel ve ark. 2019).

Troponin, miyokardda (az miktarda da iskelet kaslarında) bulunan bir proteindir. Kardiyak hasara işaret eden önemli bir belirteç olarak değerlendirilmekte, kardiyak iskemi ve inflamasyonda bir ölçüm aracı olarak önerilmektedir. Miyokardit olgularında da yükselmesi beklenmektedir. Özellikle kardiyak bir belirtiyeye troponin yüksekliği de eşlik ediyorsa mutlaka ayırıcı tanıda miyokardit düşünülmelidir (Patel ve ark.

2019). C-reaktif protein, miyokardite özgül olmayan bir inflamasyon belirtici olmakla beraber bu alanda yapılan çalışmalarda olguların önemli bir kısmında miyokarditin erken döneminde CRP'nin yükseldiği, özellikle 100 mg/L üzerindeki CRP değerlerinde klozapine bağlı miyokarditin mutlaka düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (Ronaldson ve ark. 2011, Fehily ve ark. 2016). Ronaldson ve arkadaşları (2011), CRP'nin, her ne kadar özgül bir belirteç olmasa da, troponine kıyasla daha erken dönemde yükseldiğini, ek olarak troponinde yükselme olmayan miyokardit olgularında 100 mg/L üzerindeki değerleriyle bu ölümcül yan etkiye dikkat çektiğini, miyokardit takibinde troponin ve CRP düzeylerinin birlikte kullanılmasının duyarlılığı artıracağını bildirmektedir. Her iki olgumuzdaki normal EKO ve özgül olmayan EKG bulguları ve geç yükselen eozinofil sayısı düşünüldüğünde, erken tanı koymada CRP ve troponin değerleri daha yol gösterici ve uyarıcı olmuştur.

Fikir birliği olmasa da, klozapin kullanımı sırasında miyokardit erken tanısı için yazında ağırlıklı olarak önerilen izleme yöntemi, klozapinin başlandığı gün troponin, CRP, EKG ve mümkünse EKO, ilk ay boyunca; günlük belirti taraması (göğüs ağrısı, ateş, dispne, miyalji, öksürük, baş ağrısı, bulantı-kusma vs.), iki günde bir kez hemodinamik değerlendirme (nabız, ateş, kan basıncı, solunum sayısı) ve haftada bir CRP ve troponin tetkiki yapılması şeklindedir. Troponinin iki katından fazla artması veya CRP'nin 100 mg/L üzerinde olması durumunda klozapinin kesilmesi önerilmektedir (Patel ve ark. 2019). Her iki olgumuz da, her ne kadar kardiyojloji konsültasyonu sonucunda miyokardit düşünülmediği belirtilmiş olsa da, tarafımızda kuvvetli erken dönem miyokardit şüphesi oluşmuş, klozapin kesilmiş ve klozapin kesildikten sonra troponin ve CRP düzeylerinin normal aralığa gerilediği görülmüştür (Şekil 1 ve 2).

Sonuç olarak; klozapine bağlı miyokarditin erken tanınması hayat kurtarıcı olarak değerlendirildiğinde, her ne kadar güncel kılavuzlarda bir izlem yöntemi üzerine fikir birliği olmasa da, biz klinisyenlerin, tedaviye dirençli şizofrenide önemli bir ajan olan klozapinin kullanımı sürecinde miyokardit gelişimini izlememiz önemlidir. Ne kadar erken tanınır ve klozapin ne kadar erken kesilirse bu hayati tablo o kadar geri döndürülebilir nitelikte olmaktadır. Özellikle klozapin, lityum ve valproat gibi tedaviler ile birlikte başlandığında ya da polifarmasi uygulanan bir hastanın tedavisine eklendiğinde klinisyenler

daha dikkatli olmalıdır. Bu olgular üzerinden ve güncel yazın ışığında, özellikle klozapin kullanımının ilk ayında, haftalık beyaz küre izleminin yanı sıra CRP ve troponin değerlerini de izlemenin oldukça önemli olduğunu düşünüyor ve ilk ayda haftalık CRP ve troponin düzeyinin izlenmesini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A, Karakaşlı AA ve ark. (2019) A comparative study of detection of myocarditis induced by clozapine: With and without cardiac monitoring. *Psychiatry Res* 279:90-7.
- Annamraju S, Sheitman B, Saik S ve ark. (2007) Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol* 27:479-83.
- Bellissima BL, Tingle MD, Cicovic A ve ark. (2018) A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 259:122-9.
- De Berardis D, Fornaro M, Orsolini L ve ark. (2018) Clozapine-related sudden pericarditis in a patient taking long acting aripiprazole and valproate: a case report. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci* 16:505-7.
- De Berardis D, Serroni N, Campanella D ve ark. (2012) Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 7:55-62.
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR (2016) Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 10:163-77.
- Fehily SR, Forlano R, Fitzgerald PB (2016) C-reactive protein: an early critical sign of clozapine-related myocarditis. *Australas Psychiatry* 24:181-4.
- Goodison G, Siskind D, Harcourt-Rigg C ve ark. (2015) Clarifying the diagnosis of myocarditis in a patient on clozapine. *Australas Psychiatry Bull* 23:311-3.
- Kilian JG, Kerr K, Lawrence C ve ark. (1999) Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 354:1841-5.
- Knoph KN, Morgan RJ, Palmer BA ve ark. (2018) Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: a systematic review. *Schizophr Res* 199:17-30.
- Nair GM, Skaria DS, James T ve ark. (2019) Clozapine Disrupts Endothelial Nitric Oxide Signaling and Antioxidant System for its Cardiovascular Complications. *J Young Pharm* 11:105-7.
- Patel RK, Moore AM, Piper S ve ark. (2019) Clozapine and cardiotoxicity - A guide for psychiatrists written by cardiologists. *Psychiatry Res* 282:112491.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ ve ark. (2011) A new monitoring protocol for clozapine induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 45:458-65.
- Ronaldson K, Fitzgerald PB, Taylor AJ ve ark. (2012) Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 141:173-8.
- Shivakumar K, Amanullah S, Shivakumar R ve ark. (2018) The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia Complex Clinical Conundrums in Psychiatry, 1. Baskı, K Shivakumar, S Amanullah (Ed), Switzerland, Springer International Publishing, s.115-22.
- Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B ve ark. (1980) Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). *Ugeskr Laeger* 142:170-1.
- Wang JF, Min JY, Hampton TG ve ark. (2008) Clozapine induced myocarditis: role of catecholamines in a murine model. *Eur J Pharmacol* 592:123-7.