

## References

1. Wozney JM. The morphogenetic protein family: Multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. Eur J Oral Sci 1998; 106: 160-6.
2. Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BLM. Bone morphogenetic protein 4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. Genes Dev 1995; 9: 2105-16.
3. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1993; 91: 1800-9.
4. Miriyala S, Gongora Nieto MC, Mingone C, Smith D, Dikalov S, Harrison DG, et al. Bone morphogenetic protein-4 induces hypertension in mice: role of noggin, vascular NADPH oxidases, and impaired vasorelaxation. Circulation 2006; 113: 2818-25.
5. Bäumer AT, Krüger CA, Falkenberg J, Freyhaus HT, Rösen R, Fink K, et al. The NADPH oxidase inhibitor apocynin improves endothelial NO superoxide balance and lowers effectively blood pressure in spontaneously hypertensive rats: comparison to calcium channel blockade. Clin Exp Hypertens 2007; 29: 287-99.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Ekrem Yeter, M.D.  
Division of Cardiology, Memorial Hermann Heart & Vascular Institute-TMC  
6431 Fannin Street, MSB 1.246 Houston, TX 77030, USA  
Department of Cardiovascular Medicine, Ankara Atatürk Education and Research Hospital Ankara, Turkey  
Phone: +001 713 5006590 Fax: +001 713 5006556  
E-mail: ekrem.yeter@uth.tmc.edu

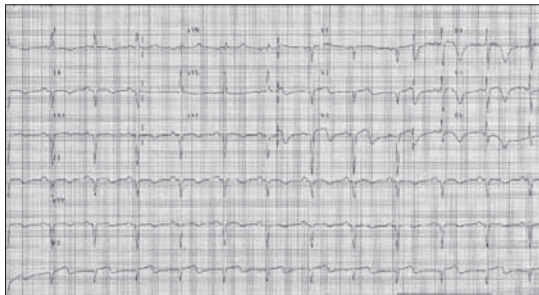
## Atrial fibrilasyon ile komplike Tako-tsubo sendromu

### *Tako-tsubo syndrome complicating with atrial fibrillation*

Sayın Editör,

Tako-tsubo sendromu tarif edildikten sonra bildirilen vaka sayılarında belirgin artış olmuştur. Çoğunlukla psikojenik stres sonrasında göğüs ağrısı, EKG değişikliği, koroner arter patolojisi olmaması ve tipik apikal balonlaşma görüntüsü ile tanı konur. Maksimum 6 hafta içerisinde normale döner. Ritm bozukluğu nadiren eşlik edebilir.

Atrial fibrilasyon gelişen Tako-tsubo sendromlu bir hastamızı sunuyoruz. Altmış dokuz yaşında kadın hasta, bir hafta kadar önce hasarsız bir trafik kazası geçirmiş. Bu olaydan çok etkilenmiş. Olayın 3. gününde göğsünde baskı tarzında ağrı, soğuk terleme, nefes darlığı şikâyetleri başlamış ve birkaç gün sonra acil servise başvurmuş. İstirahat elektrokardiyografisinde (EKG) V2-V3 de ST elevasyonu, V3-V4-V5-V6'da derin T(-)'liği mevcuttu (Şekil 1). Subakut anteroseptal miyokard infarktüsü ve

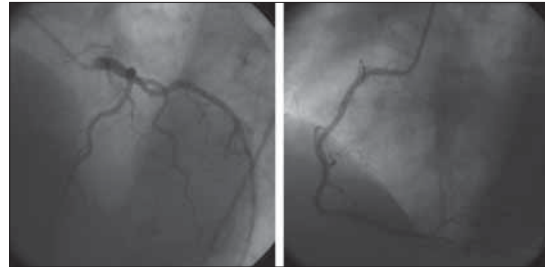


**Şekil 1.** Hastanın başvuru 12 derivasyonlu EKG'si. V1-V5 derivasyonlarda ST segment elevasyonu ve T (-) liği mevcut  
EKG -elektrokardiyogram

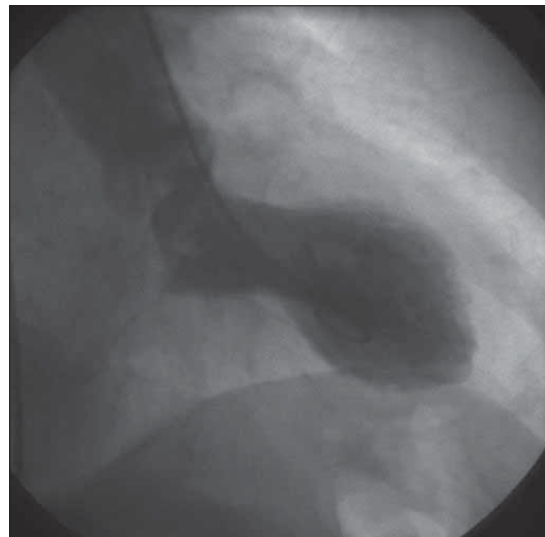
kompanze kalp yetersizliği bulgularıyla koroner yoğun bakıma alındı. Parenteral nitrat, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, asetil salisilik asit, klopidogrel ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisiyle stabilize oldu. Troponin I hafif yüksek (0.86 ng/ml) ve kreatin-kinaz-MB normal sınırlarda idi, takiplerde yükselme olmadı. Ertesi gün koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi normaldi (Şekil-2) ve ventrikülografide tipik sistolde apikal balonlaşma görüldü (Şekil 3, 4). Tako-tsubo sendromu tanısıyla tedavisi yeniden düzenlendi. Koroner anjiyografiden 12 saat sonra hastada hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon gelişti (Şekil 5), Kordaron infüzyonu ile sinüzal ritme döndü. Ekokardiyografik kontrollerinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında belirgin düzelme tespit edildi. On gün sonra miyokardiyal nekroz bulgularını ekarte etmek için miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı ve iskemi/infarkt saptanmadı. Hipertiroidi yönünden tiroid fonksiyon testleri istendi ve normal geldi. Bir ay sonra poliklinik kontrolünde, EKG ve ekokardiyografi tamamen normaldi.

Tako-tsubo sendromu ilk olarak 1991 yılında tarif edilmiştir (1). Diastolde ventrikülografide görüntüsü ahtapot yakalama kabına benzediğinden bu isim verilmiştir. Çoğunlukla postmenopozal kadın, psikojenik stres sonrasında aşırı sempatik aktivite ile koroner mikrovasküler vasospazmın sorumlu olduğu öne sürülmektedir (2). Bizim hastamız da 69 yaşında bayan hasta olup, hasarsız bir trafik kazası sonrasında bu klinik tablo gelişmişti. Ayrıca daha genç bayanlarda ve erkek hastalarda da bildirilmektedir.

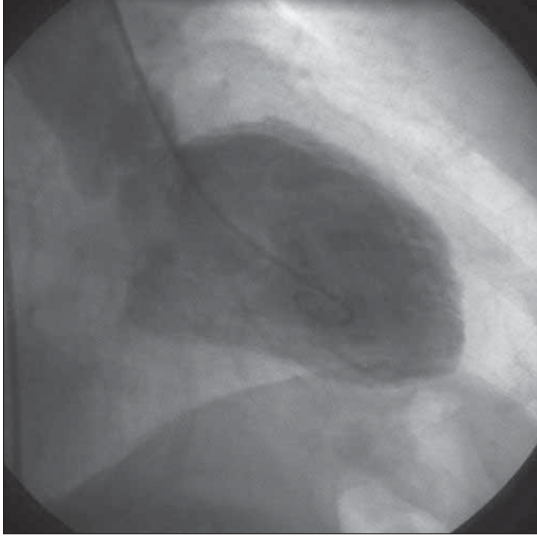
Literatüre bakıldığında çoğunlukla vaka raporları sunulmakta, cerrahi veya psikojenik stres, atriyoventrikül nod ablasyonu, cinsel ilişki ve hatta ilaç intoksikasyonu sonrasında bu sendrom rapor edilmektedir (3). Ayrıca kalp yetersizliği, kardiyojenik şok ile de komplike olabilmektedir. Ancak bu hastalığın akut döneminde veya seyri sürecinde başlıca ventriküler olmak



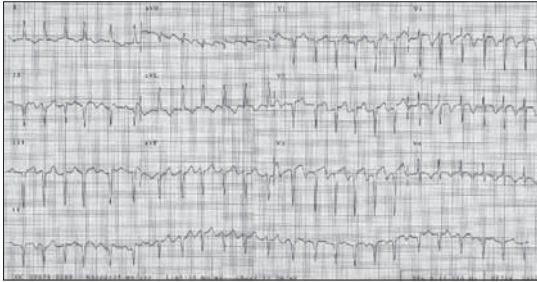
**Şekil 2. A) Hastanın sol sistemin koroner anjiyografisi normal görünümünde B) Hastanın sağ koroner anjiyografisi**



**Şekil 3.** Hastanın sol ventrikülografisi: Sistolde tipik apikal balonlaşma görüntüsü



**Şekil 4. Hastanın diyastolde sol ventrikülografisi: Hafif genişleme dışında apikal balonlaşma diyastolde belirgin değil**



**Şekil 5. Hastanın atriyal fibrilasyonlu 12- derivasyon EKG'si**  
EKG -elektrokardiyogram

üzere değişik ritm bozuklukları da eşlik edebilir (4). Nitekim bizim hastamızda atriyal fibrilasyon gelişti ve vakamızın Tako-tsubo sendromu akut sürecinde atriyal fibrilasyon gelişebileceğini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Psikojenik stres sonrası göğüs ağrısı ve EKG değişikliği gelişen özellikle postmeneopozal kadın hastalarda akut koroner sendrom tanıları arasında Tako-tsubo sendromu da akılda bulundurulmalı, mümkün olan erken dönemde koroner anjiyografi ve koroner anatomi normal ise mutlaka ventrikülografi yapılmalıdır. Ayrıca hastalığa atriyal fibrilasyon eşlik edebilir.

**Namık Özmen, Bekir Yılmaz Cingözbay, Alptuğ Tokatlı, Murat Atalay, Ömer Uz, Ejder Kardeşoğlu, Bekir Sıtkı Cebeci**  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### Kaynaklar

1. Dote K, Satoh H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm: A review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14.
2. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, Tanaka K, Sawada H, Aizawa T, et al. Takotsubo cardiomyopathy: Reversible left ventricular dysfunction with ST-segment elevation *Jpn Circ J* 2000; 64: 156-9.
3. Mavad W, Guerra PG, Dubuc M, Khairy P. Tako-tsubo cardiomyopathy following transcatheter radiofrequency ablation of the atrioventricular node. *Europace* 2007; 9: 1075-6.
4. Bonello L, Com O, Ait- Moktar O, Théron A, Moro PJ, Salem A, et al. Ventricular arrhythmias during Tako-tsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2008; 128; e50-3.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Namık Özmen  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Bölümü İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 216 542 20 20 Faks: +90 216 348 78 80  
E-posta: drnamikozmen@yahoo.com

## Warfarin resistance induced by oxcarbamazepine

### *Oxcarbamazepin'e bağlı warfarin direnci*

A 16 years old male patient was referred to our clinic for low international normalized ratio (INR) values despite warfarin use. He underwent aortic valve replacement six years ago because of bicuspid aortic valve and resulting aortic stenosis. After the operation warfarin 10 mg was used for holding INR value in the range of 2-3. Unfortunately, the patient experienced a seizure-like episode one year ago and oxcarbamazepine was prescribed with a diagnosis of epilepsy. Unfortunately, INR value started to decrease from normal target range at the 6<sup>th</sup> months of oxcarbamazepine therapy and reached a value of 1.23 at 12<sup>th</sup> months. The patient refused to any other concomitant drug use or diet changes during that time period. Responsible doctor discussed the patient's status with a neurology specialist and oxcarbamazepine was stopped. There was no record for any warfarin dose adjustment attempt at that time. Despite the absence of oxcarbamazepine therapy, the patient's INR values were still at the subtherapeutic levels, and hence, admitted to our clinic. Our first approach to the patient was to increase warfarin dose. Daily 15 mg warfarin dose yielded INR value of 1.6. We further increased daily warfarin dose to 20 mg but the result was INR value of 1.5. We searched for genetic defects leading to warfarin resistance and found VKORC1 1173CC genotype and CYP2C9 \*2 allele. Based on these findings we discussed other treatment options with the patient and decided to use clopidogrel 75 mg – aspirin 300 mg per day combination.

Warfarin resistance is a rare clinical problem which can be caused by genetic or acquired causes. In addition to concomitant drug therapy (1) and enteral nutrition (2) patient related factors such as not taking the medication, impaired absorption, rapid elimination and increased vitamin K intake may cause to acquired warfarin resistance (3). In our patient INR values was decreased after oxcarbamazepine therapy and never returned to target levels even after oxcarbamazepine discontinuation and warfarin dose adjustments. He refused any diet change, any other drug use or drug adherence problems. We thought that determined genetic problems related to warfarin metabolism can not be used solely for explanation of the problem. Although patients having VKORC1 1173CC genotype require higher warfarin dose, CYP2C9 \*2 variant is associated with lower warfarin dose (4). Moreover, oxcarbamazepine was reported as not affecting the anticoagulant activity of warfarin (5). In view of these facts we have to admit that we have no a clear explanation for the warfarin resistance in our case. Nevertheless, we suggested that oxcarbamazepine-warfarin metabolism interaction, possibly via VKORC1 1173CC mutation could cause a continuous decrease in warfarin's ability to suppress vitamin K epoxide reductase enzyme.

**Oral Nevruz, Oben Baysan\*, Mehmet Yokuşoğlu\***  
From Departments of Hematology and \*Cardiology, Gülhane Military Medical School, Ankara, Turkey