



Cahide Uğur Erol,
Mehmet Akif Yaşar,
Alp Akay

Hastanede Uzun Süreli Yatma Sonucu Gelişen Tako-Tsubo Kardiyomiopatisi: Olgu Sunumu

Tako-Tsubo Cardiomyopathy Due to Long-Term Hospital Stay: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 04.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 16.12.2014

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Cahide Uğur Erol, Mehmet Akif Yaşar, Alp Akay,
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cahide Uğur Erol (✉),
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.ugur.erol@hotmail.com
Tel.: +90 216 468 40 45

ÖZET Takotsubo kardiyomiopatisi (TK); koroner arterlerinde anlamlı darlık olmadan, sol ventrikülün genellikle apikal bölgesini tutan, balonlaşma ile karakterize, akut başlangıçlı, sol ventrikülün geçici sistolik disfonksiyonudur. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda duygusal veya fiziksel stresin oluşturduğu katekolamin deşarjının TK'ya neden olduğu düşünülmektedir. Bu sol ventrikül disfonksiyonu günler veya haftalar içinde düzelir. Nadiren ciddi ventrikül yetmezliği kardiyojenik şoka neden olarak ölümlü sonlanır. Her ne kadar patofizyolojisi tam olarak bilinmese de artmış katekolamin seviyeleri önemli rol oynamaktadır. Ayrıca afallamış miyokardiyum, hipertansiyon, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, düşmüş östrojen seviyeleri, Küçük damar hastalığı, myokardit, serbest yağ asitlerinin metabolizma bozukluğundan da şüphelenilmektedir. Kliniği Akut koroner sendromu taklit eden ani başlayan göğüs ağrısı, dispne, senkop, elektrokardiografi (EKG) değişiklikleri, kardiyak enzimlerde hafif artış saptanabilir. Sıklıkla koroner yoğun bakım ünitesinde izlenen bu hastalar solunum sıkıntısı nedeni ile genel yoğun bakım ünitesine alınırlar. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde uzun süre hastanede yatışın neden olduğu strese bağlı olarak TK geliştiğine dair bir olgu bulunmamaktadır. Bu nedenle TK sendroma değinmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Takotsubo kardiyomiopatisi, Kırık kalp sendromu, anjina, stres, yoğun bakım ünitesi

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

SUMMARY Takotsubo cardiomyopathy (TC) is acute and temporal dysfunction of the left ventricle, and characterized by ballooning usually involving the apical region of the left ventricle without significant stenosis in coronary arteries. It is generally encountered after emotional or physical stress in women in the post-menopausal period. This left ventricular dysfunction recovers within days or weeks. Rarely, cardiogenic shock develops due to severe ventricular dysfunction, which may result in death. Although its pathophysiology is not fully understood, increased catecholamines are considered to play an important role. Stunned myocardium, hypertension, chronic obstructive lung disease, decreased estrogen level, small vessel disease, myocarditis, insufficient metabolism of fatty acids of myocardium was also suggested. Sudden onset chest pain mimicking Acute coronary syndrome, dyspnea, syncope, ECG alterations, slight increase in myocardial enzymes may be detected. Frequently, such patients in coronary intensive care unit are transferred to general intensive care unit for respiratory support. To the best of our knowledge, there has been no TC syndrome in the literature, which develops in a patient under intensive stress due to an extraordinary long term hospitalization.

Key Words: Takotsubo cardiomyopathy, Broken heart syndrome, angina, stress, intensive care unit

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Tarih boyunca duygusal stres ile kalp arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (1,2). Hayal kırıklıkları, doğal afetler, savaşlar gibi duygusal travma sonrası gelişen myokardial infarktüs ve ani ölüm ile ilgili çok sayıda literatür vardır (3,4). Duygusal veya fiziksel stres sonrası görülen geçici sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu ile karakterize olan bu sendrom son 10 yılda daha iyi tanınmıştır (5). Tako-tsubo kardiyomyopatisi (TK), ilk olarak 1990 yılında Hikaru Sato ve ark. tarafından tanımlanmıştır (6). Sol ventrikül görüntüsünün Japon balıkçılarınin ahtapot yakalamak için kullandığı dar boyunlu, geniş tabanlı toprak tako-tsubo adındaki çömleklere benzemesi nedeni ile bu ad verilmiştir. Tsuchihashi ve ark. 2001 yılında hem sendromu daha iyi ifade ettiği, hem de daha kolay akılda kaldığı için geçici LV apikal balonlaşması tanımını kullanmıştır (7). Ayrıca ampulla kardiyomyopatisi, stres kardiyomyopati, kırık kalp sendromu, İdiopatik apikal balonlaşma sendromu gibi değişik isimlerle de anılmaktadır.

Sıklıkla postmenopozal dönemde olan kadınlarda, duygusal veya fiziksel stres sonrası görülür. Kesin olarak fizyopatoloji bilinmemekle birlikte artmış katekolamin düzeyinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca stunned miyokardiyum, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, azalmış östrojen seviyesinin düşmesi, küçük damar hastalığı, miyokardit, miyokardın yağ asidi metabolizmasının yetersizliği de suçlanmıştır. Semptomları ve elektrokardiogram (EKG) bulguları akut koroner sendromu taklit eder (8). İnsidansı %1,7-2,2 civarındadır (9). Spesifik bir tedavisi yoktur. Sendrom günler haftalar içinde kendiliğinden tamamen düzelir (10). Nadiren de olsa ağır ventrikül disfonksiyonu nedeni ile gelişen kardiyojenik şok ölümle sonlanır. Hastane mortalitesi %1,2'dir (11). Uzun süreli hastanede yatmak tek başına bir stres faktörüdür. Literatür araştırmasında uzun süreli hastanede yatma sonucu gelişen stresin neden olduğu TK saptamadık. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan bir hasta nedeni ile TK'sını irdelemeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

HT ve DM tanıları mevcut olan, 78 yaşında, kadın hasta, 116 gün başka bir hastanede pnömoni tanısı ile yatarak tedavi görmüş. Taburcu olduktan bir gün sonra göğüs ve karın ağrısı ile hasta tekrar hastaneye götürülmüş. Arteriyel kan basıncı (AKB): 70/30 mmHg, kalp tepe atımı (KTA): 78/dk, santral venöz basınç (CVP): +4 mmHg imiş. Sıvı reprasmanı ile CVP: +10 mmHg çıkartılmasına rağmen AKB yükselmeyen hastaya dopamin inf. başlanmış. Göğüs ağrısı devam eden, EKG değişiklikleri (ST yükselmesi, T negatifliği) olan, kardiyak enzimleri orta derecede yükselen hastaya koroner angiografi

(KAG) yapılmış. Koroner arterlerde darlık olmadığı, apeks'de balonlaşma olduğu saptanmış. Solunum sıkıntısı başlayan hasta, hastanede yatışının 18. saatinde YBÜ'ye transfer edildi.

Göğüs ağrısı, karın ağrısı ve solunum sıkıntısı ile YBÜ getirilen hasta; boy: 165 cm, kilo: 80 kg, GCS: 14 (E: 4, M: 5, V: 5), pupiller izokorik, IR +/+, solunum seslerinde bilateral krepitan raller mevcut, dispneik ve taşipneik, solunum sayısı: 35/dk, dopamin ile inotropik destek almakta, ABP: 125/65 mmHg, KAH: 118/dk, ateş yok idi. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yok. Antihipertansif ve antidiyabetik ilaçlar haricinde başka ilaç kullanımı yok. Laboratuvar incelemelerinde: WBC: 31,900/ml, neutrofil: 29700/ml-%92, monosit: 990/ml-%3,5, lenfosit: 113/ml-%3,5, prokalsitonin: 75 ng/ml, CK: 162 U/L, CKMB: 53 U/L, Troponin I: 3,2, D-dimer: 918 mcg/L, 24 saatlik idrarda metanefrin düzeyi 295 mcg/gün idi. Akciğer grafisinde; sağ akciğer bazelde pnömonik infiltrasyon olduğu saptanan, balgam kültüründe stafilokokus aureus üreyen hastaya antibiyoterapi başlandı. Karın ağrısı nedeni ile çekilen kontrastlı batın BT'de patoloji saptanmadı. Yapılan life stres test skoru 304 idi.

Hasta kardiyoloji tarafından tekrar değerlendirildi. EKG'de D III ve AVF'de ST hafif depresyon, D I-II-III, AVF, AVL, V3-6'de T dalgası negatifliği saptandı. Ekokardiografide (EKO); orta derece triküspit yetmezliği, pulmoner arter basıncı: 40-45 mmHg, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül apikal bölgede anevrizmatik balonlaşma, ejeksiyon fraksiyonu (EF): %40-45 saptandı. Transesophageal EKO (TEE) yapılan ve hemokültürde üreme saptanmayan hastada miyokardit gelişmiş olabileceği düşünülmüdü.

Life stres test skoru 304 olan, EKO'da (Resim 1) ve KAG'de sol ventrikül apikal bölgede anevrizmatik balonlaşma olan, EKG değişiklikleri saptanan, orta düzeyde troponin yüksekliği görülen, KAG'da anlamlı darlık ve plak rüptürü saptanmayan, batın BT'de Feokromositoma lehine görüntü elde edilmeyen ve miyokardit gelişmemiş olan hastaya Mayo kliniği tanı kriterlerine göre TK tanısı kondu.

Her gün troponin düzeyi takip edildi. EKG ve EKO çekildi. Hastaya beta bloker verildi. Hastanın göğüs ağrısı 2 gün sonra geçti. CK ve CKMB 3. gün ve Troponin I 7. gün normal değerlerine indi. EKG ST ve T değişiklikleri 4. günde düzeldi. Beşinci günde yapılan EKO'da apikal bölgedeki sol ventrikül balonlaşmasının devam ettiği saptandı. Yedinci günde yapılan EKO'da apikal bölgedeki sol ventrikül balonlaşmasının azaldığı belirlendi. İnotropik destek tedavisi (dopamin) 1. günde kesildi. Hemodinamik olarak stabil ve yeterli seyretti. Nüksü önlemek için beta bloker (beloc zoc 2x25 mg oral) verildi. Solunum sıkıntısı nedeni ile hastaya geldiği andan itibaren aralıklı olarak noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulandı. Solunum sıkıntısı 4 gün sonra tamamen geçti. Semptomları geçen hasta 8. günde YBÜ'den servise transfer

edildi. Serviste yapılan kontrol EKO'da 2 hafta sonra apikal bölgedeki sol ventrikül balonlaşmasının kaybolduğu belirlendi.

Tartışma

TK koroner arterlerde anlamlı darlık olmadan, sol ventrikülün genellikle apikal bölgesini tutan balonlaşma ile karakterize, akut başlangıçlı, sol ventrikülün sistolik geçici disfonksiyonudur. Kesin patofizyoloji bilinmemektedir. Sendromun duygusal ve fiziksel stres sonrasında ortaya çıkmasından dolayı katekolamin düzey artışının önemli rol oynadığı düşünülmüştür (12). TK tanısı alan hastaların büyük bir kısmının yüksek katekolamin düzeyleri tesbit edilmiştir (7,13). Yapılan edomyokardial biopsilerin bir kısmında katekolamin toksitesinin bir belirtisi olan endokardial band nekrozu tespit edilmiştir. Bu bulgu epikardial veya mikrovasküler koroner arter spazmı, ya da hücre içi kalsiyum yüklenmesine bağlı direkt miyosit hasarını göstermekte olup bu patofizyoloji kontraksiyon ve ventrikül fonksiyonları bozulmalarına neden olmaktadır (13,14). Hiçbir hastada angiografisinde koroner arter spazmı saptanmamıştır (14,15). Yüksek katekolamin düzeyleri saptanabilen TK'da hastamızdaki metanefrin düzeyi ise üst sınıra yakın olup 295 mcg idi.

Mayo kliniği tanı kriterleri; sıklıkla öncesinde stress faktörü varlığı, tek damarın beslediği alandan daha geniş bir alanda geçici midventriküler akinezi veya diskinezi, ST segment yükselmesi veya T dalga negatifliği, orta düzeyde troponin yüksekliği, KAG'de anlamlı darlık (\geq %50) veya akut plak rüptürünün saptanmaması, hastalarda Feokromositoma veya miyokardit olmaması olarak belirtilmiştir (16).

Sıklıkla postmenapozal dönemde görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak östrojen azalmasının kalbi katekolaminlere duyarlı kıldığı ve bu nedenle stres

altında kalan sol ventrikülde sistolik disfonksiyonun daha kolay gelişebileceği düşünülmektedir (8). Ancak 17 yaşında bir kadında ve erkekde de görüldüğü bildirilmiştir (17,14). Hastamız 78 yaşında olup kadın idi.

Genelde semptomlar başlamadan önce duygusal ve fiziksel strese maruz kalınmaktadır (16). Bybee ve ark. hastaların %14-38'inde duygusal, %17-77'sinde ise fizyolojik stres faktörü olduğunu bildirmiştir (8). Stres faktörleri arasında trafik kazaları, afetler, savaş, anksiyete, bir yakının ölmesi, boşanmalar, mahkemeye çıkma, topluluk önünde konuşma yapma, silahlı soygunlar, beklenmedik cenazeler, ameliyat korkusu vb. sayılmıştır. Spinal anestezi altında yapılan elektif cesarean sonrasında TK gelişmiştir (18). Stresi azaltmak için ortamın sessiz olması, adrenerjik stimulan ve antikolinerjik ilaçların dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (18). Genel anestezi altında rinoplasti (19) ve nazal fraktür ameliyatları sonrasında (20), Sheehan sendromu (21), spontan vaginal doğum (22), kronik anksiyete (23), myastenia gravis (24), akut pankreatit (25), addison (26) sonrasında TK görülmüştür. Genel anestezi, ameliyat, doğum, kronik hastalıklar, endokrin sistem hastalıklarında oluşan stres TK'yı tetiklemektedir. Bir hayvan çalışmasında immobilizasyon stresine bağlı olarak akut sol ventrikülde balonlaşma olduğu, alfa ve beta adrenoreseptör blokeri kullanımı sonrasında ise bu balonlaşmanın gerilediği saptanmıştır. Patogeneizde adrenoreseptör hiperaktivitenin rol oynadığı belirtilmiştir (27). Hastamızda emosyonel stresin olup olmadığını araştırdığımızda hastanın 116 gün gibi çok uzun bir süre hastanede yatmış olduğunu öğrendik. Yaptığımız life stres testte 300 puanı üstü ağır stres olarak kabul edilmekte olup hastamızın skoru 304 idi. Böylece hastanın ağır stres altında olduğunu saptadık.

Çoğu hasta göğüs ağrısı ve dispne şikayeti ile hastaneye başvurmaktadır. Senkop, ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest daha nadir görülen şekilleridir (28). Asemptomatik de olabilir (13). Akut dönemde hastalarda kalp yetmezliği, supraventriküler ve ventriküler aritmi, kardiyojenik şok, solunum yetersizliği, pulmoner ödem görülebilir (28,29). Nadiren ölümlle sonlanan sol ventrikül rüptürü gelişebilir (30). Göğüs ağrısı nedeni ile hastalara sıklıkla KAG yapılır. KAG'de tek damarın beslediği alandan daha geniş bir alanda akinezi veya diskinezi saptanır (16). Sol ventrikülün son 1/3 ile 2/3 bölümünde oluşan akinezi veya diskinezi ile karakterize apikal balonlaşma ve koroner arterlerde anlamlı bir daralma saptanmaması bu sendrom için anlamlı bir bulgudur. Atipik varyantlarda sol ventrikülün değişik bölgelerinde hipokinezi saptanabilir (8). Apikal balonlaşma olanlarda kardiyak yetmezlik ve kardiyak komplikasyonların olma olasılığı nonapikal balonlaşma olanlara oranla daha fazladır (31). Hastamız taburcu olduktan 1 gün sonra göğüs ve karın ağrısı şikayeti nedeni ile tekrar hastaneye başvurmuş, yapılan KAG'de koroner arterlerde daralma saptanmamış, apeksde balonlaşma olduğu



Resim 1. EKO'da sol ventrikül apikal bölgede anevrizmatik balonlaşma

belirlenmiştir (Resim 1). Takip eden saatlerde dispne gelişen hasta YBÜ'ye transfer edilmiştir.

Park ve ark. kardiyak yakınması olmayan, çeşitli nedenlerle YBÜ'de yatmakta olan hastalarda stres kardiyomyopati insidansını 1/3 ve EF %33 olarak bulmuşlar, yedi gün içinde bu hastaların EF'lerinin normale döndüğü bildirilmiştir (32). YBÜ'de duygusal strese bağlı sol ventrikülde geriye dönüşümlü bozulmalar olduğu saptanmıştır (12). Yapılan KAG ve EKO'da hastamızın sol ventrikül apikal bölgesinde anevrizmatik balonlaşma saptadık.

EKG'de anterior derivasyonlarda ST segment yükselmesi, ST depresyonu, T dalga negatifliği, QT mesafesi uzaması, nadiren geçici patolojik Q dalgası oluşumu gözlenebilir. Kardiyak enzimlerde hafif yükselme saptanabilir. ST segment değişiklikleri ve kardiyak enzim artışı hastaların %81'inde görülür (15). Eforlu EKG testi sırasında iskemik değişiklikler ve TK geliştiği bildirilmiştir (33). Hastamızda da literatürde görüldüğü üzere EKG'de ST depresyonu ve T dalga negatifliği gözlemlendi, orta derecede Troponin I yüksekliği mevcut idi.

Hastamızın çekilen kontrastlı batin BT'de feokromasitoma lehine bir bulguya rastlanmadı. Feokromasitoma'da katekolamin düzeyleri normalin 2-3 katıdır. İdrar metanefrin düzeyi normalin üst sınırına yakın, 295 mcg/gün idi (N: 52-330). Bu nedenle feokromasitoma tanısından uzaklaşıldı. EKO ve TEE'de myokardit lehine bir görüntü saptanmadı, HK'da üreme olmadı. Myokardit tanısı reddedildi.

Bazı ilaçlara bağlı TK gelişmiştir (34). Majör depresyon nedeni ile serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörü olan venlafaxine kullanımına bağlı bir hastada TK gelişmiş olup, 6 hafta sonra tam iyileşme saptanmıştır (35). Beta 2 reseptör

agonist kullanımına bağlı tekrarlayan TK gelişen olgular bildirilmiştir (36). Hastadan aldığımız anamnezde antidepresif ilaç kullanımı yok idi.

TK tedavisi ile ilgili kesinleşmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi az sayıdaki olgu serilerine dayanılarak yapılmakta olup destek tedavisi şeklindedir. Sendrom günler ve haftalar içinde düzelir. Ancak komplikasyonlar geliştiğinde ve yandaş hastalıklar varlığında prognoz kötü etkilenir (14). Yanlışlıkla koroner anjiyografi yapılamayan merkezlerde Akut koroner sendrom tedavisi verilmektedir. Sol ventrikül disfonksiyonu gelişen, EF %40 olan vakalarda angiotensin-converting enzyme inhibitörü ve/veya beta bloker kullanılır. Anksiyete varlığında anksiyolitikler önerilmektedir (10). Prognozu iyi olan TK'nın tekrarlama ihtimali %3-8'dir (36). Tekrarı önlemek amacıyla beta bloker ilaçlar verilebilir. Hastamızda beta bloker kullandık ve NİMV ile solunum desteği verdik. EKO'da 2 hafta sonra apikal bölgedeki sol ventrikülde balonlaşmanın kaybolduğu belirlendi, nüks olmadı.

Sonuç olarak; %1,7-2,2 oranında görülen TK'nın bileşenleri olan göğüs ağrısı ve dispne gibi semptomlar anestezi uygulamalarında, YBÜ'de her an karşımıza çıkabilir. Hastanede uzun süreli yatma ve diğer etkenler duygusal ve fiziksel stresler bu sendromu tetikleyebilir. Hastalarda gelişebilecek göğüs ağrısı, dispne, EKG değişikliklerinde EKO'da tesbit edilen sol ventrikül apikal balonlaşması da TK düşünülmelidir. Ayrıca hastanede uzun süreli yatmanın büyük bir stres nedeni olduğu, uzun süreli hospitalizasyon uygulanan hastaların belirli aralıklarla kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

- Engel GL. Sudden and rapid death during psychological stress. Folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med* 1971;74:771-82.
- Lecomte D, Fornes P, Nicolas G. Stressful events as a trigger of sudden death: a study of 43 medico-legal autopsy cases. *Forensic Sci Int* 1996;79:1-10.
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N. Eng J Med* 1996;334:413-9.
- Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, et al. Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660-1.
- Ilan SW. The Broken heart syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007;74:17-22.
- Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagaku Hyoronsha, Tokyo, 1990:56-64.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
- Cesario V, Loureiro MJ, Pereria H. Takotsubo cardiomyopathy in a cardiology department. *Rev Port Cardiol* 2012;31:603-8.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
- Boundoure JP, Galinier M, Lairez O, Massabuau P, Dozan JP, Marco I, et al. Stress cardiomyopathy, a topikal cardiac disorder. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:895-904.
- Nykamp D, Titak JA. Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. *Ann Pharmacother* 2010;44:590-3.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Mayo Am Heart J* 2008;155:8-17.
- Biteker M, Duran NE, Civan HA, Gündüz S, Gökdeniz T, Kaya H, et al. Broken heart syndrome in a 17-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2009;168:1273-5.
- Nobrega S, Brito D. The "broken heart syndrome": State of the art. *Rev Port Cardiol* 2012;31:589-96.

15. Akashi Y, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K, et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2003;96:563-73.
16. Sadamatsu K, Tashiro H, Maehira N, Yamamoto K. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after non cardiac disease. *Jpn Circ J* 2000;64:789-92.
17. Shneider B, Stein J. Takotsubo like transient left ventricular dysfunction: prevalence and clinical findings in a western population. *Circulation* 2004;110:697.
18. Akashi YJ, Tejjima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, et al. Left ventricular rupture associated with takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin proc* 2004;79:821-4.
19. Glamore M, Wolf C, Boolbol J, Kelly M. Broken heart syndrome: a risk of teenage rhinoplasty. *Anesthet Surg J* 2012;32:58-60.
20. Brucolli M, Arcuri F, Giarda M, Benech A. Transient cardiac failure due to Takotsubo cardiomyopathy after surgical reduction of nasal fracture. *J Craniofac Surg* 2011;22:1907-10.
21. Bao SS, Fisher SJ. Repairing a "broken heart" with hormone replacement therapy: Case report of cardiogenic shock due to undiagnosed pituitary insufficiency. *Endocr Pract* 2012;18:26-31.
22. Yaqub Y, Jenkins LA, Nugent KM, Chokesuwattanaskul W. Postpartum depression and apical ballooning syndrome (Takotsubo syndrome). *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:736-9.
23. Thapamagar SB, Pasha AG, Krishnamurthy M, Schiavone JA. Atypical presentation of the broken heart syndrome associated with chronic anxiety. *J Nepal Health Res Counc* 2012;10:69-72.
24. Bansal V, Kansal MM, Rowin J. Broken heart syndrome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011;44:990-3.
25. Rajani R, Przedlacka A, Saha M, de Belder A. Pancreatitis and the broken heart. *Eur J Emerg Med* 2010;17:27-9.
26. Punnam SR, Gourineni N, Gupta V. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with addison disease. *Int J Cardiol* 2010;144:34-6.
27. Zdanowicz JA, Utz AC, Bernasconi I, Geier S, Corti R, Beinder E. "Broken heart" after cesarean delivery. Case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:687-94.
28. Jabara R, Gadesam R, Pendyala L, Chronos N, King SB, Chen JP. Comparison of the clinical characteristics of apical and nonapical variants of "broken heart" (takotsubo) syndrome in the United States. *J Invasive Cardiol* 2009;21:216-22.
29. Park JH, Kang SJ, Song JK, Kim HK, Lim CM, Kong DH, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2005;128:296-302.
30. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:187-93.
31. Bounhoure JP, Galinier M, Lairez O, Massabuau P, Doazan JP, Marco I, et al. Stress cardiomyopathy, a topical cardiac disorder. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:895-904.
32. Ueyama T. Emotional stress-induced Takotsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:437-44.
33. Magr, CJ, Sammut MA, Fenech A. Broken heart during treadmill exercise testing. An unusual cause of ST-segment elevation. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:377-80.
34. Amariles P. A comprehensive literature search: drugs as possible triggers of Takotsubo cardiomyopathy. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:1-11.
35. Christoph M, Ebner B, Stolte D, Ibrahim K, Kolschmann S, Strasser RH, et al. Broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy associated with an overdose of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor Venlafaxine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:594-697.
36. Mendoza I, Novaro GM. Repeat recurrence of takotsubo cardiomyopathy related to inhaled beta-2-adrenoceptor agonists. *World J Cardiol* 2012;4:211-3.