

Mitral Kapak Prolapsusu Sendromu: Ortostatik Hipotansiyon ve Klinik Semptomlarının Fizyopatolojisi

Dr. Dursun Dursunoğlu, Dr. Harun Evrengül, Dr. Ender Semiz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Özet: Son yıllarda mitral kapak prolapsusu (MKP) sendromu ile ilgili çok sayıda ve geniş kapsamlı araştırmalar yapılmasına karşın, bu hastalığın neden olduğu bazı klinik semptomlar, fizyopatolojik olarak henüz tam anlaşılammıştır. Atipik göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, dispne, anksiyete bu sendromda en sık bildirilen semptomlar olmasına karşın, tekrarlayan baş dönmesi ya da bayılma, bazen hastalığın önemli klinik bir bulgusu olabilmektedir. Ortostatik hipotansiyon ve taşikardinin MKP sendromunda seyrek olarak görüldüğü bildirilmesine karşın, bu semptomların oluşmasından multifaktöryel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar otonom disfonksiyon, hiperadrenerjik durum, baroreseptör regülasyon anormalliği, parasempatik anormallik, damar içi volüm azalması, volüm kaybına anormal renin-aldosteron yanıtı ve anormal atriyal natriüretik faktör salınımıdır. (*Anadolu Kardiyol Derg, 2003; 3: 60-4*)

Anahtar Kelimeler: Mitral kapak prolapsusu, ortostatik hipotansiyon, klinik semptomlar, fizyopatoloji

Giriş

Mitral kapak prolapsusuna eklenen endokrinolojik ve otonom sinir sistemi semptomlarının birlikteliği, mitral kapak prolapsusu sendromu (MKPS) olarak kabul edilir (1). Mitral kapak prolapsusun (MKP) prevalansı % 2-6 olup insidansı, tanısında kullanılan kriterlere göre değişiklik göstermektedir (2-6). Mitral kapak prolapsusun etyolojisi ve patogenezi çok değişkendir ve tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır (7-9). Herediter olanlarda otozomal dominant geçiş gösterilmiştir (10). Çoğu MKP'li hastada kapağın miksomatöz proliferasyonu idyopatik olmasına karşın, MKP, Marfan Sendromu sık olmak üzere bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte görülebilmektedir (11,12).

Bazı araştırmacılar (13, 14) tarafından MKP, primer MKP (primer küspis bozukluğu, bol-redundant küspis), sekonder MKP (normal, en azından bol olmayan küspis) ve fonksiyonel MKP olarak sınıflandırılmaktadır. Familial, nonfamilial, Marfan sendromu, diğer bağ dokusu hastalıkları primer MKP'di; romatizmal kapak hastalıkları, koroner arter hastalıkları, korda rüptürü, kardiyomyopatiler sekonder

MKP'di ve azalmış sol ventrikül volümü ya da artmış sol ventrikül kontraktilitesi fonksiyonel MKP sınıfında yer almaktadır.

Mitral kapak prolapsusu, valvül apparatusunu tutarak yapısal özelliğini bozan etmenlerin sonucu olup, genellikle kollajen bileşiminin değişimine bağlıdır (15). Bununla birlikte MKP, sol ventrikülün papiller kasının ve kordaların değişik niteliklerdeki bozukluklarında; azalmış sol ventrikül volümüne, artmış sol ventrikül kontraktilitesine yol açan fonksiyonel durumlarda da görülür (13,16). İskemik kalp hastalığı ve MKP birlikteliği sık değilse de miyokard infarktüsünü takiben MKP gelişebileceği bildirilmiştir (17).

Patolojik olarak mitral annulusunda, küspislerinde ve kordalarında fibröz tabakadaki normal kollajen iplikleri eriyip azalır, spongiöz tabakadaki üronik asid mukopolisakkarid yönünden zengin doku artar, kollajen dokunun ön maddeleri çoğalır ve sonuç olarak miksomatöz değişim oluşur. Elektron mikroskopunda kollajen fibrillerinde fragmantasyon, harabiyet ve sıralanmada düzensizlik gösterilmiştir. Bu yapılarıdaki normal endotelial hücre bütünlüğünün kaybı, trombus oluşumu ve enfeksiyonlu endokardit (EE) gelişiminden sorumlu olabilir (18-20). Sekonder ekstravalvüler değişiklikler ise: 1- kordaların papiller kas ve ventriküle tutunma yerlerinde, ventrikül endokardinin fokal, fibröz sürtünme lezyonu, 2- posteriyor mit-

ral küspisi ile sol atriyum arka duvarı arasındaki açıda trombüs oluşumuyla belirgin "açı lezyonu" ya da "trombotik lezyon" dur (21). (Koroner arterlere, beyine ya da sistemik dolaşıma mikroembolizasyondan sorumlu olabilir). Patoloji sonucu: 1- mitral küspisler (sıklıkla posteriyor küspis) prolabe olur, 2- küspis kalınlaşması ve bollaşması (ki bu durumda EE ve ilerleyici mitral yetersizliği (MY) siktir) oluşur, 3- annulus dilatasyonu, 4- korda tendinea rüptürü gelişebilir (ki bu durumda MY oluşur ya da belirginleşir, EE riski artar), 5- Sol ventrikül çapında artma (ilerleyici MY sonucu) oluşabilir.

Mitral kapak prolapsusu sendromunun fizyopatolojisi: Mitral kapak prolapsusu sendromlarında kalp, böbrek, sünrenaller ve otonom sinir sistemi birbirlerini etkileyerek "Nöroendokrin kardiyovasküler semptomlar"a yol açarlar (1). Göğüs ağrısı, çarpıntı, erken yorulma, nefes darlığı, presenkop, senkop ve anksiyete, panik atak, migren gibi nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkili nöroendokrin ve otonomik disfonksiyonlar MKPS'lu hastalarda gösterilmiştir. Bunlar: 1- plazma katekolaminlerinde artma (22-30), 2- katekolamin regülasyonunda bozukluk (23,30), 3- adrenerjik stimülasyona aşırı yanıt (25), 4- beta reseptör fonksiyonunda artma (13,14), 5-parasempatik anormallik (aşırı vagal tonus hakimiyeti) (16,33), 6-baroreflaks modülasyon bozukluğu (16,23,33,34), 7- renin- aldosteron regülasyon bozukluğu (plazma volümünün azaltılması sonrası yetersiz salınım) (23,26), 8- damar içi volüm azalması (22,26,35-37), 9- Atriyal natriüretik faktör (ANF) sekresyon anormallığı (Aşırı ANF salınımı, dolayısıyla damar içi volüm azalması) (29), 10- ayaktaiken ventriküler diyastolik volüm azalmasıdır.

Mitral kapak ve sol ventrikül dinamiklerinde postüral değişikliğin nasıl bir rol oynadığını ve bunun oskültasyon bulgularıyla korelasyonunu göstermek için, Fontana ve ark.'ları, yaptıkları kalp kateterizasyonlu bir çalışmada; MKP'li 22 hastanın 9'unda, 45 derece baş-yukarı eğimli pozisyonda, sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptadılar. Bu olgulardan 4'ü postural hipotansiyonun önemli derecede olmasından dolayı çalışma protokolü dışında tutuldu. Bu araştırmacılar yalnız manevra sırasında kardiyak indeks ve atım-volüm indeksinde anlamlı olarak azalmanın oluştuğunu göstermekle kalmadılar; aynı zamanda azalmış sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleriyle birlikte olan kapak prolapsusunun derecesinin belirgin olduğunu da gösterdiler ve bunun periferik kan göllenmesi yanında, manevra sırasında eşlik eden kalp hızı artışından ileri gelebileceği-

ni düşündüler. Aynı zamanda, prolapsusun derecesiyle ventrikül volümündeki değişikliklerin, ayakta pozisyonda daha da belirginleşeceğini belirttiler (35).

Santos ve ark.'ları, ortostatik hipotansiyonlu MKP'li hastalarda başdönmesi ve bayılma semptomlarının sıklıkla kardiyak aritmi dışında bilinmeyen bir nedenle oluşabileceğini tartışmışlardır. Bu çalışmada 12 semptomlu ortostatik hipotansiyonlu hastanın 8'inde propranolol (80-160 mg/gün) ve 2'sinde fluorokortizon (0.1 mg/gün) 4-6 hafta kullandıktan sonra, ortostatik hipotansiyon ve taşikardinin düzeldiği, semptomların çoğunlukla kaybolduğu da belirtilmiştir (36).

Mitral kapak prolapsuslu hastalarda, furosemid ile volüm azaltılması sonrası, kontrol grubuna göre plazma renin ve aldosteron aktivitesinin yeterince artmadığı değişik çalışmalarda gösterilmiş olup bu durum MKP'li hastalarda renin-aldosteron regülasyon anormallliğini düşündürmektedir (22,23,26). Paster-nac ve ark.'ları, MKPS'li hastalarda ANF ile plazma volümü çalışmışlar; ANF yüksek olanlarda anlamlı olmasa da kan basıncını daha düşük, kalp hızını daha fazla ve sol atriyumu daha büyük bulmuşlardır. Ayrıca ANF yüksek olanlarda kan volümünün anlamlı olarak daha düşük olduğunu; ANF ile kan volümü ve plazma volümü ile plazma NE düzeyi arasında ters bir ilişki bulunduğunu saptamışlardır (29).

Düşük damar içi volüm ve / veya renin-aldosteron ekseninde bir anormallik, MKPS'lilerde görülen ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye katkıda bulunmaktadır. Gaffney ve ark.'ları, semptomlu MKP'lu hastalarda yaptıkları hemodinamik bir çalışmada ortostatik hipotansiyonun %17 ve senkobun %20 oranlarıyla kontrol grubundan (sırasıyla %3 ve %0) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlar ve bunun MKPS'lu hastalarda olası azalmış kan hacmine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Aynı zamanda plazma volümüyle ayaktaiken total periferik rezistans (TPR) arasında ters bir ilişkinin olduğunu; TPR'si yüksek olan hastalarda düşük plazma volümünün ya da tam tersinin söz konusu olduğunu da çalışmalarında belirtmişlerdir (16,34).

Son yıllarda çoğu araştırmacı, MKP'li hastalarda otonomik ve nöroendokrin değişimlerin, santral ve periferik kalp-dolaşım sistemini etkilediği ve bunun sonucunda semptomların oluştuğu fikrinde birleşmektedirler. Boudoulas ve ark.'ları, semptomlu MKP'li hastalarda, kontrol grubuna oranla 24 saatlik idrarda katekolaminlerin atılımının anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdiler ve MKP sendromunda hiperadrenerjik durum olduğunu belirttiler ve ayrıca

bu hastalarda sistol zamanının kıaldığını da saptadılar (24). Benzer şekilde Pasternac ve ark.'ları da MKPS'lilerde plazma katekolamin seviyelerinin normal kişilere oranla hem yatarken hem de ayakta pozisyonda yüksek olduğunu; aynı hastalarda 6 yıl sonra tekrarlanan ölçümlerde ise yüksekliğin sebat ettiğini saptadılar (28,29).

Mitral kapak prolapsusu sendromu olan olgularda damar içi volüm düşük olabilmektedir. Serum fizyolojik gibi volüm genişleticiler verildikten sonra, plazma epinefrin (E) ve norepinefrin (NE) seviyeleri normal kişilerde azalırken MKPS'lilerde değişiklik meydana gelmez. Bu durum, MKP'li hastalarda katekolamin regülasyon anormalliğinin olabileceğini düşündürmektedir (23, 30).

Silva EP. ve ark., MY olmayan ve sol ventrikül fonksiyonları normal olan ekokardiyografik tanıli 20 MKP'li hastada kardiyovasküler reflekslere bakmışlar ve hastaların % 75'inde vagal hipofonksiyon olduğunu ve ayrıca MKP'li bu hastaların % 40'nda ortostatik hipotansiyonun eşlik ettiğini saptamışlardır (34).

Coghlan ve ark.'ları, MKP'li ve tedavi edilmemiş 41 hastada, standart Valsalva manevrasına ve postural teste kalp hızı ve kan basıncı yanıtını araştırdılar; bu hastaların bazılarında otonomik disfonksiyonun anormal baroreseptör modülasyonundan kaynaklanabileceğini belirttiler (38).

Reseptör teorisine göre yüksek katekolamin seviyelerinde aktif B-reseptör sayısı düşük olmalıdır. Aktif B-reseptör sayısı azalmış hastalar, B-adrenerjik uyarıya az yanıt verirler. Halbuki Boudoulas ve ark.'ları, isoprotorenol infüzyonu sırasında 12 kontrol grubu hastasının hiçbirinde palpasyon dışında semptomla rastlamazlarken; MKP'li hastalarda doza bağımlı olarak dispne, baş dönmesi, panik atak ve ellerinde serinlik belirlediğini, ayrıca bu hastalarda kalp hızının kontrol grubuna göre daha fazla arttığını ve diyastol zamanının daha da kıaldığını saptamışlardır (25). Mitral kapak prolapsuslu hastaların izoprotorenol infüzyonuna aşırı yanıt vermeleri, bunlarda B-reseptör fonksiyonunun artmış olduğunu düşündürür (35,37). Artmış B-adrenerjik reseptör yanıtı, De Carvalho ve ark.'ları tarafından da gösterilmiştir (39).

Mitral kapak prolapsusu sendromlu hastalarda görülebilecek semptomların fizyopatolojisi şu şekilde özetlenebilir:

Göğüs ağrısı: Korda tendineanın aşırı gerilmesi, papiller kas iskemisi, aç lezyonu (trombotik lezyon), diyastolik zamanın kısalması (uygunsuz taşikardiler), hiperadrenerjik durum (artmış oksijen gereksinimi),

koroner arterlerin vazoregülatör bozukluğu, koroner arter spazmı, miyokardiyal laktat üretimi göğüs ağrısından sorumlu tutulur (40-43).

Çarpıntı-Aritmiler: Otonomik disfonksiyon (artmış adrenerjik aktivite, aşırı vagal reaksiyon, sekonder postural taşikardi), sol ventrikül ve sol atriyum büyümesiyle birlikte ilerleyici MY, endokardiyal sürünme lezyonları, trombotik lezyon, papiller kas traksiyonu, papiller kas iskemisi, elektrolit denge bozukluğu ve / veya farmakolojik ajanlar (9,24,28, 43).

Yorgunluk: Organizmanın kendini koruma sistemlerinden biri olduğu görüşü hakimdir. Otonomik disfonksiyonun katkısı vardır (1, 23).

Dispne: Santral solunum kontrol merkeziyle ilişkilidir. Sol ventrikül fonksiyonu ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı normaldir. Önemsenecek kadar hafif pulmoner fonksiyon bozukluğu da gösterilmiştir (1, 25-27).

Postural fenomen (Ortostatik hipotansiyon, taşikardi, kalp atım hacminin azalması ve bunlarla ilişkili semptomlar): Damar içi volüm azalması, volüm kaybına yetersiz aldosteron yanıtı, baroreflaks regülasyon anormalliği, hiperadrenerjik durum, parasempatik anormallik, ayakta durma (belirginleştirir) (16, 23, 33-37).

Presenkop-Senkop: Postural fenomene yol açan nedenler, aritmiler ve otonomik disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır (33-37, 44).

Nöropsikiyatrik semptomlar (Anksiyete, panik atak, migren, agorafobi, uykusuzluk): Çoğunlukla otonomik disfonksiyonla ilişkilidir. Beyin sapında nöronların primer hastalığı (nöroendokrin defekt) olduğunu düşünen araştırmacılar da vardır (1).

Egzersiz intoleransı-Anormal egzersiz stres testi: Otonomik disfonksiyon ve hiperadrenerjik durumla ilişkilidir. Yüzde kırklara ulaşan yanlış (+) egzersiz stres testi, B-bloker verildikten sonra % 90'lara kadar normale dönüşmektedir (9,22, 45-47).

Atriyal ve ventriküler taşiaritmilerin önemi MKP'de iyi bilinmesine karşın, bazı hekimler, başdönmesi veya bayılma öyküsünü sıklıkla ritim değişiklikle ilişkilendirirler. Benzer semptomlu MKP'li hastalara, Holter-EKG tetkikinin pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle, semptomların seyri ve niteliği de dikkate alınarak, öncelikle yatak başı postural test uygulanması yararlı ve pratik olacaktır. Çünkü, MKP'nin bazı semptomlarının oluşmasından sorumlu olan postural hipotansiyon, yukarıda açıkladığımız gibi henüz kesinlik kazanmamış değişik fizyopatolojik mekanizmalarla oluşmaktadır.

Kaynaklar

1. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P. Mitral valve prolapse and mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J*, 1989; 118: 796-818.
2. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcomes of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341:1-7.
3. Nishimura R, McGoon MD. Perspectives on mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 48-58.
4. Devereux RB, Jones EC, Roman MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in population-based sample of American Indians: the Strong Heart study. *Am J Med* 2001 Dec 15; 111: 679-85.
5. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al. Mitral valve prolapse in general population. 1. Epidemiologic features: The Framingham Study. *Am Heart J*, 1983; 106: 571-6.
6. Levy D, Savage DD. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J*, 1987; 113: 1281-90.
7. Devereux RB. Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 107-16.
8. O'Rourke RA. The Syndrome of Mitral Valve Prolapse. In: Albert JA, editor. *Valvular Heart Disease*. NY: Lipincott-Raven; 1999: p.157-182.
9. Boudoulas H, Wooley CF. Pathogenesis of symptoms in mitral valve prolapse syndrome. In Boudoulas H, Wooley CF, editors. *Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. Mt. Kisco, NY: Futura Publishing Company. Inc; 1988. p. 479-510.
10. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfeld P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations and management. *Ann Intern Med* 1989; 111. 305-17.
11. Pini R, Roman MJ, Kramer-Fox R, Devereux RB. Mitral valve dimensions and motion in Marfan patients with and without mitral valve prolapse. *Circulation* 1989; 80: 915-24.
12. Giesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum. *JAMA*, 1989; 262: 523-32.
13. Crawford MH, O'Rourke RA. Mitral valve prolapse: a cardiomyopathic state? *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 133-9.
14. Ansari A. Syndrome of mitral valve prolapse: current perspectives. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 31-72.
15. Tamura K, Fukuda Y, Yamanka N, Ferrans VJ. Structural abnormalities of connective tissue in floppy mitral valve (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 32A.
16. Gaffney AF, Bastian BC, Lane LB, et al. Abnormal cardiovascular regulation in the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 316-20.
17. Crawford MH. Mitral valve prolapse due to coronary artery disease. *Am J Med* 1977; 62: 447-51.
18. Tamura K, Fukuda Y, Yamanka N, Ferrans VJ. Structural abnormalities of connective tissue in floppy mitral valve (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 32A.
19. King BD, Clark MA, Baba N, Kilman JW, Wooley JF. Myxomatous mitral valves: collagen dissolution as the primary defect. *Circulation* 1982; 66: 288-96.
20. Baker PB, Bansal G, Boudoulas H, Kolibash AJ, Kilman J, Wooley CF. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathological alterations. *Hum Pathol* 1988; 19: 507-12.
21. Shrivastava S, Guthrie RB, Edwards JE. Prolapse of the mitral valve. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1977; 46: 57-61.
22. Bashore TM, Grines C, Utlak D, Boudoulas H, Wooley CF. Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 499-507.
23. Boudoulas H, Wooley CF. Hyperadrenergic state, autonomic dysfunction and pathogenesis of symptoms in mitral valve prolapse syndrome. In: Boudoulas H, Wooley CF, editors. *Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1988: p.479-10.
24. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1980; 61: 1200-5.
25. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: the effect of adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 638-44.
26. Rogers JM, Boudoulas H, Wooley CF. Abnormal renin-aldosterone response to volume depletion in mitral valve prolapse (Abstract). *Circulation* 1984; 70: (Suppl II): 336.
27. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral Valve Prolapse Syndrome: therapeutic considerations. In: Boudoulas H, Wooley CF, editors. *Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1988. p. 555-63.
28. Pasternac A, Tubern JF, Puddu PE, Kral RB, Champlain J. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med* 1982; 73: 783-90.
29. Pasternac A, Latour JG, Leger-Gauthier C, Lambert M, Cantin M, de Champlain J. Stability of hyperadrenergic state, atrial natriuretic factor and platelet abnormalities in mitral valve prolapse syndrome. In Boudoulas H, Wooley CF, editors. *The Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1988. p.455-63.
30. Rogers JM, Boudoulas H, Malarkay WB, Wooley CF. Mitral valve prolapse: disordered catecholamine regulation with intravascular volume maneuvers (Abstract). *Circulation* 1983; 68 (Suppl III): 310.
31. Boudoulas H, Lewis RP, Kates RE, Dalmangas G. Hypersensitivity to adrenergic stimulation after propranolol withdrawal in normal subject. *Ann Intern Med* 1977; 87: 433-6.
32. Davies AO, Mares A, Pool JL, Taylor AA. Mitral valve prolapse with symptoms of beta adrenergic hypersensitivity. Beta2 adrenergic receptor supercoupling with desensitization of isoproterenol exposure. *Am J Med* 1987; 82: 193-201.
33. Gaffney AF, Karlsson ES, Campbell W, et al. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1979; 59: 894-901.

34. Gaffney AF, Blomqvist GC. Mitral valve prolapse and autonomic nervous system dysfunction: a pathophysiological link. In: Boudoulas H, Wooley CF, editors. Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company. Inc; 1988: p.427-43.
35. Fontana ME, Wooley CF, Leighton RF, Lewis RP. Postural changes in left ventricular and mitral valvular dynamics in the systolic click-late systolic murmur syndrome. *Circulation* 1975; 51: 167-73.
36. Santos AD, Mathew PK, Hilal A, Wallace WA. Orthostatic hypotension: a commonly unrecognized cause of symptoms in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1981; 71: 746-50.
37. Devereux RB, Latus EM, Brown WT, Kramer-Fox R, Larragh JH. Association of mitral valve prolapse with low body weight and low blood pressure. *Lancet* 1982; 2: 792-5.
38. Coghlan HC, Phares P, Cowley M, Copley D, James TN. Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1979; 67: 236-44.
39. De Carvalho JGR, Messerli FH, Frohlich ED. Mitral valve prolapse and borderline hypertension. *Hypertension* 1979; 1: 518-22.
40. Natarajan G, Nakhjavan FK, Kahn D. Myocardial metabolic studies in prolapsing mitral leaflet syndrome. *Circulation* 1975; 52:1105-10.
41. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina like chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1974; 34: 501-5.
42. Lewinter MM, Hoffman JR, Shell WE, Karliner JS, O'Rourke RA. Phenylephrine induced atypical chest pain in patients with prolapsing mitral valve leaflets. *Am J Cardiol* 1974; 34: 12-8.
43. Nutter DO, Wickliffe C, Gilbert CA, Moody C, King SB II. The pathophysiology of idiopathic mitral valve prolapse. *Circulation* 1975; 52: 297-305.
44. Robertson D, Shannon JR, Biaggioni I, et al. Orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome: genetic and environment pathophysiologies. *NeuroLab Autonomic Team Pflugers Arch* 2000; 441 (2-3 Suppl): R 48-51.
45. Abinader EG, Shahar J. Exercise testing in mitral valve prolapse before and after beta blockade. *Br Heart J* 1982; 48: 130-3.
46. Engel PJ, Alpert BL, Hickman JR. The nature and prevalence of the abnormal exercise electrocardiogram in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1979; 98: 716-24.
47. Massie BE, Botvinick EH, Shames D, et al. Myocardial perfusion scintigraphy in patients with mitral valve prolapse. Its advantage over stress electrocardiography in diagnosing of associated coronary artery disease and its implications for the etiology of chest pain. *Circulation* 1978; 57: 19-26.



Erzurum'un Tortum İlçesinde Tortum Kale. 1973.

Prof.Dr.Bilgin Timuralp