

Mitral Kapak Prolapsusu Olan Hastalarda Kapak Prolapsus Derecesi ile Kalp Hızı Değişkenliği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigating of the Heart Rate Variability According to Prolapse Degree in Patients Possessing Mitral Valve Prolapse

İlknur KARAKAYA,^a
Dr. Süleyman GÜRBÜZ,^a
Dr. Cemil TÜMER,^b
Dr. Ferit AKGÜL,^a
Dr. Fatih YALÇIN^a

^aKardiyoloji AD,
^bFizyoloji AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlknur KARAKAYA
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, Hatay,
TÜRKİYE/TURKEY
ilknur-cihangir@hotmail.com

ÖZET Amaç: Mitral kapak prolapsusu (MKP)nda ani ölüme sebep olan ciddi aritmiler, artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin sempatik ve parasempatik aktivitesini yansıtan basit bir yöntemdir. Bu çalışmada, MKP'li hastalarda prolapsus derecesine göre KHD'de farklılık olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, 2008-2009 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğinde 35 ± 11 yaşlarında, 58'i kadın, 30'u erkek toplam 88 bireyde yapıldı. KHD analizi için 12 derivasyonlu elektrokardiyografi cihazı ve KHD analiz programı kullanıldı. KHD parametrelerinden sempatovagal aktiviteyi yansıtan düşük frekans (LF), parasempatik aktiviteyi yansıtan yüksek frekans (HF) ve sempatovagale dengeyi yansıtan LF/HF oranı ölçüldü. **Bulgular:** Gruplar KHD parametreleri açısından karşılaştırıldığında orta ve şiddetli MKP gruplarında LF değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu (sırasıyla p < 0,05, p < 0,001). Ayrıca, MKP grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde şiddetli MKP grubunda, hafif MKP grubuna göre daha düşük LF düzeyi saptandı (p < 0,01). HF değerleri şiddetli MKP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken (p < 0,01), hasta grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi (p > 0,05). Şiddetli MKP grubunun LF/HF değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p < 0,05). **Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışmada, MKP'li hastalarda prolapsus şiddeti arttıkça KHD de azaldı. Bu nedenle MKP'li hastalarda kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın erken dönemde tespit edilmesi risk belirleyici ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Mitral kapak prolapsusu; kalp hızı

ABSTRACT Objective: The serious arrhythmia which results in sudden death is related with increased sympathetic activity and diminished parasympathetic activity in mitral valve prolapse (MVP). Heart rate variability (HRV) is a simple method to assess both sympathetic and parasympathetic activities. The aim of this study was to investigate if there is a difference in HRV according to the severity of MVP. **Material and Methods:** The research was conducted in 88 person (58 woman and 30 man, mean age 35 ± 11 years) between 2008-2009. Twelve derivated electrocardiography machine and HRV analysis programme were used for HRV. The low frequency (LF) value which reflecting a HRV parameter, i.e; sympathovagal activity, high frequency (HF) value which reflecting parasympathetic activity and LF/HF ratio reflecting sympathovagal balance were measured. **Results:** It was found that mean LF value of control group was lower than that in moderate and severe MVP groups (p < 0.05, p < 0.001 respectively), when they were compared according to their HRV parameters. Moreover, when the patient groups were compared with each other it was determined that LF level of heavy MVP group was lower than mild MVP (p < 0.01). HF and LF/HF values was lower in severe MVP group compared to control group (p < 0.01, p < 0.05 respectively). **Conclusion:** As a result, while prolapse level rises, heart rate variability decreases in MVP patients in this research. So, early detection of decreased heart rate variability in patients with mitral valve prolapse is significant in terms of risk definition and prevent the possible arrhythmia-induced complications.

Key Words: Mitral valve prolapse; heart rate

Mitral kapak prolapsusu (MKP), bir veya iki mitral yaprakçığın sol ventrikülün sistolü sırasında atriyoventriküler aralık-tan sol atriyum içine doğru sarkması olarak tanımlanan bir sendromdur.¹ MKP, en sık rastlanılan kalp kapak hastalıklarından biridir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %3-6 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmektedir. MKP'nin etiolojisi ve patogenezi çok değişkendir ve tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır.²⁻⁴ Herediter olanlarda otozomal dominant geçiş gösterilmiştir.^{3,5,6} MKP'li hastaların bir çoğunda kapağın miksomatöz proliferasyonu idiyopatik olmasına karşın; MKP, Marfan sendromu başta olmak üzere bazı bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte görülebilmektedir.⁷⁻⁹

MKP'de kalp, böbrek, böbreküstü bezleri ve otonom sinir sistemi birbirlerini etkileyerek "nöroendokrin kardiyovasküler semptomlar"a yol açarlar.¹⁰ MKP'li hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, erken yorulma, nefes darlığı, presenkop, senkop ve anksiyete, panik atak, migren gibi nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkili nöroendokrin ve otonomik disfonksiyonlar görülmektedir.¹¹ Son yıllarda çoğu araştırmacı, MKP'li hastalarda otonomik ve nöroendokrin değişimlerin santral ve periferik kalp-dolaşım sistemini etkilediği ve bunun sonucunda semptomların oluştuğu fikrinde birleşmektedir.^{2,4,12,13}

MKP, aritmi riski ile birlikte olan bir durumdur. MKP'li hastalarda atriyal ve ventriküler prematüre atımlar, ventriküler ve supraventriküler taşikardiler, sinüs düğüm disfonksiyonu ve atriyoventriküler (A-V) bloklar ve buna bağlı bradikardi atakları genel popülasyona göre daha sık görülebilmektedir.¹⁴⁻¹⁹ Yapılan birçok çalışmada, MKP hastalarında kalınlaşan anterior mitral yaprağın neden olduğu aritmi insidansının ve buna bağlı ani ölüm riskinin arttığı saptanmıştır.^{15,20-22} Bu artış, mitral yetersizliği bulunan ya da kapak deformitesi olanlarda daha sıktır.^{15,23-25} MKP ile ani ölüm riski arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon, A-V tam blok ve asistoli ani ölüm nedeni olarak rapor edilmiştir.²⁰ Kligfield ve ark.,

MKP'de ani ölüm nedeni olabilecek potansiyel riskleri; anlamlı mitral regürjitasyon, kompleks ventriküler aritmiler, uzun QT sendromu, senkop, semptomatik taşikardi atakları olarak saptamışlardır.^{19,26} MKP'li hastalarda yapılan araştırmalarda elektrokardiyografi (EKG)'de "anormal late potential (anormal geç vuru)" insidansında artış, kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmıştır. Bu, erken mortalite için bir uyarıcı olabileceğinden tedavi açısından da belirleyici bir unsur olarak kabul edilebilir.²⁷

Yapılan çeşitli çalışmalarda, sempatik sistemde artma ve/veya parasempatik sistemde azalma olarak tanımlanan otonom sinir sistemi disfonksiyonunun ölümcül ciddi aritmilere neden olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır.²⁸ Ani ölüm ile otonom sinir sistemi disfonksiyonu arasındaki ilişkinin deneysel olarak kanıtlanması, otonom sinir sistemi aktivitesini niceliksel olarak ölçen metotların geliştirilmesini sağlamıştır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) de bu metotlar içerisinde en önemli ve umut verici olanıdır.^{29,30}

KHD, kardiyovasküler sistemin otonom sinir sistemindeki değişikliklere karşı verdiği yanıtı ölçmede kullanılan otonom sinir sistemi faaliyetlerini niceliksel olarak yansıtan bir yöntemdir.^{31,32} KHD, gerek maliyetinin ucuz olması gerekse kolay uygulanabilmesi nedeni ile oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.³³

KHD, EKG'deki ardışık RR aralık analizine dayanan basit ve noninvaziv bir yöntemdir. KHD, ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir.³³ Kalp hızı ve ritmi otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD, kardiyak otonomik tonüsün bir ölçütüdür.³⁴

KHD; kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, mitral kapak prolapsusu, hipertansiyon, diyabet gibi bazı hastalıklarda, ayağa kalkma, yaşlanma, derin soluk alıp verme, taşikardi gibi durumlarda değişmektedir.^{35,36} Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi öngörmede, ejeksiyon fraksiyonu kadar değerli bulunmuştur.^{37,38} Miyokard infarktüsü geçiren

veya MKP olan KHD düşük hastalarda aritmi ve ani kardiyak ölüm riski de artmaktadır.^{36,39} Bu riskin bilinmesi de tedavi için bir belirleyici olmakla birlikte, olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, farklı derecelerdeki MKP'li hastalarda, prolapsus şiddetine göre KHD'de farklılık olup olmadığının tespit edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 2008-2009 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğinde 35 ± 11 yaşlarında, 58'i kadın 30'u erkek toplam 88 bireyde yapıldı. Kadın ve erkek sayısının gruplara göre dağılımı; kontrol grubunda 17 kadın 11 erkek; hafif MKP grubunda 15 kadın 8 erkek; orta MKP grubunda 15 kadın 5 erkek ve şiddetli MKP grubunda 11 kadın 6 erkek şeklinde yapıldı. Hastalara MKP tanısı Kardiyoloji Ana Bilim Dalında görevli kardiyologlar tarafından standart ekokardiyografik yöntemlerle konuldu. Çalışmada bir kontrol (n= 28) ve üç hasta grubu olmak üzere dört grup oluşturuldu. Hasta grupları; düşük (n= 23), orta (n= 20) ve şiddetli (n= 17) MKP grupları olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu ise hastanede çalışmakta olan personel ya da hasta yakınlarından herhangi bir kardiyak yakınması ve patolojisi olmayan, ekokardiyografide MKP saptanmayan 28 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya katılan grupların yaş ortalamaları ise; kontrol grubunda 34 ± 12 yıl, hafif MKP grubunda 35 ± 9 yıl, orta MKP grubunda 35 ± 7 yıl ve şiddetli MKP grubunda 37 ± 12 yıl idi.

Kardiyomiyopatisi, konjenital kalp hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta gruplarının KHD'yi etkilediği bilinen dijital, beta-bloker ve "angiotendin converting enzyme (ACE)" inhibitörleri gibi ilaçları kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Hastaların almakta oldukları ilaçlar KHD kaydı yapılmadan birgün önce kesildi. Ayrıca çalışmaya katılacak tüm bireylerden, çalışmanın yapıldığı gün ve bir gün önce alkol ve kafein ihtiva eden içecek tüketmemeleri istenildi.

Çalışmaya katılan bütün bireylere ilk görüşme sırasında çalışmanın amacı anlatıldı ve anamnezleri alındı. Ardından tüm olgulara MKP formu adı altında bir form doldurularak sosyodemografik özellikleri belirlendi. Sessiz, sakin bir ortamda 30 dakika dinlenmeleri sağlandıktan sonra kan basıncıları ölçüldü ve EKG çekimleri yapıldı. EKG kaydının alınması, MKP tanısı ve derecelendirilmesinin ekokardiyografi ile yapılması aynı gün sabah saat 10-11 arasında yapıldı.

Çalışmamızda, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesinden etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış olanlardan "bilgilendirilmiş olur" alındı.

MİTRAL KAPAK PROLAPSUSU DERECELENDİRİLMESİ

MKP tanısı ve derecelendirilmesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında görevli iki kardiyolog tarafından standart ekokardiyografik yöntemlerle konuldu. Ekokardiyografik inceleme Toshiba SSH 60A ekokardiyografi cihazı ve 3,75 MHz'lik transtorasik ekokardiyografi probu kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik inceleme, hasta sol omuzu üzerine yatırılarak uzun eksen kesitinin iki boyutlu, üç boyutlu ve M- mod ekokardiyografi incelenmesiyle gerçekleştirildi. Ekokardiyografik inceleme, hasta sol omuzu üzerine yatırılarak uzun eksen kesitinin iki boyutlu ve M-Mod ekokardiyografi incelemesiyle gerçekleştirildi. Ekokardiyografi ile sol atriyum boyutu, sol ventrikül boyutu ve ejeksiyon fraksiyonu, mitral kapak anterior kapakçığın kalınlığı ölçüldü; mitral yetmezliği ve MKP'nin şiddeti belirlendi. M-Mode ekokardiyografik incelemelerde posterior veya her iki mitral yaprakta birlikte görülebilen mid sistolde ya da sistol boyunca CD hattını 2 mm veya daha fazla aşan hareket ölçüldü. CD hattını < 2 mm aşan hareket 1, 2-3 mm arasında aşan hareket 2, > 3 mm aşan hareket ise 3 olarak skorlanacaktır. Skoru 3 olan hareket MKP tanısı aldı. İki boyutlu ve apikal dört odacık ekokardiyografik incelemelerde ise mitral kapakçığın biri veya ikisinin sistol sırasında mitral annulus düzleminden posteriora sol atriyum içine sarkma durumu ölçüldü. <2 mm aşan hareket 1, 2-3 mm aşan hareket 2, > 3 mm aşan hareket ise 3 olarak skorlandı. Skoru 3 olan hareket MKP tanısı

aldı. Üç boyutlu ekokardiyografik incelemede elde edilen ölçüler skorlandı. MKP tanısı alan hastaların da M-mod, PSAX ve A4C ölçümlerinin toplamına göre derecelendirilmesi yapıldı. Bu derecelendirmeye göre toplam skoru < 12 olan hastalar hafif MKP, ≤ 15 olan hastalar orta MKP ve > 15 olan hastalar ağır MKP olarak derecelendirildi.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ÖLÇÜMÜ

MKP şiddeti tespit edilmiş hastaların KHD analizi yapıldı. KHD'nin kaydı için standart 12 derivasyonlu EKG cihazı kullanıldı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az 30 dakika dinlenmeleri sağlandı. Ardından kan basınçları ölçüldü. Sessiz, sakin, rahat bir ortamda, sırtüstü yatar pozisyonda, istirahat halindeyken 10 dakikalık sabit bir süre içerisinde EKG derivasyonlarının kaydı yapıldı. Bu süre içerisinde çalışmaya katılan tüm bireylerin hareket etmemeleri ve konuşmamaları sağlandı. KHD analizinde elde edilen kayıtlardan otomatik olarak hesaplanan frekansa dayalı KHD parametrelerini içeren "Kalp Hızı Değişkenliği Analiz Programı" kullanıldı. Bütün kayıtlarda yüksek rezolüsyonlu Kardiosis Ars-LP, PC uyumlu sistem kullanıldı. Her kayıt 10 dakika sürdü. RR takogramı verilerden çıkartıldı. R dalgalarının işaretlenmesi görülerek denetlendi. Elde edilen kayıtlardan cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan frekansa dayalı KHD parametreleri kullanıldı [LFP: Düşük frekans (0,04-0,15 Hz), HFP: Yüksek frekans (0,15-0,4 Hz), LF/HF oranı: Düşük frekansın yüksek frekansa oranı (1-2 Hz)].

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Çalışmanın istatistiksel analizi için "one-way ANOVA" testi kullanıldı. Bunun sonucunda çoklu karşılaştırma için "Tukey's HSD" testi kullanıldı. Grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. p< 0,05, p< 0,01 ve p< 0,001 değerleri istatistiksel açıdan anlamlılık göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 58'i kadın, 30'u erkek olmak üzere toplam 88 birey dâhil edildi. Kadın ve erkek sayısının gruplara göre dağılımı; kontrol grubunun 17'si kadın 11'i erkek, hafif MKP grubunun 15'i kadın 8'i erkek, orta MKP grubunun 15'i kadın 5'i erkek ve şiddetli MKP grubunun 11'i kadın 6'sı erkek idi.

Çalışmaya katılan grupların sosyodemografik özellikleri ve kan basınçları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve kan basınçları açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmaya katılan kontrol grubunun yaş ortalaması 34 ± 12 yıl, hafif MKP grubunun yaş ortalaması 35 ± 9 yıl, orta MKP grubunun yaş ortalaması 35 ± 7 yıl ve şiddetli MKP grubunun yaş ortalaması 37 ± 12 yıl idi.

Grupların kan basıncı (KB) değerleri ortalama sistolik ve diyastolik KB değeri olarak belirtilmiştir. Kontrol grubunun ortalama sistolik KB 120 ± 23 mmHg, ortalama diyastolik KB 75 ± 20 mmHg'dır. Hafif MKP grubunun ortalama sistolik KB 125 ± 118 mmHg, ortalama diyastolik KB 80 ± 15 mmHg, orta MKP grubunun ortalama sistolik KB 125 ± 15 mmHg, ortalama diyastolik KB 82 ± 21 mmHg, şiddetli MKP grubunun ortalama sistolik KB 127 ± 20 mmHg, ortalama diyastolik KB 85 ± 17 mmHg'dır.

TABLO 1: Kontrol grubu ve MKP gruplarının sosyodemografik ve kan basıncı özellikleri.*

Gruplar	Kontrol grubu	Hafif MKP	Orta MKP	Şiddetli MKP
Denek sayısı	28	23	20	17
Yaş (yıl)	34 ± 12	35 ± 9	35 ± 7	37 ± 12
Cinsiyet	17 K 11 E	15 K 8 E	15 K 5 E	11 K 6 E
Sistolik KB (mmHg)	120 ± 23	125 ± 118	125 ± 15	127 ± 20
Diyastolik KB (mmHg)	75 ± 20	80 ± 15	82 ± 21	85 ± 17

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

KB: Kan Basıncı (mmHg), MKP: Mitral kapak prolapsusu.

mmHg'dır. Orta MKP grubunun ortalama sistolik KB 125 ± 15 mmHg, diyastolik KB 82 ± 21 mmHg'dır. Şiddetli MKP grubunun ise ortalama sistolik KB 127 ± 20 mmHg, diyastolik KB 85 ± 17 mmHg'dır (Tablo 1).

Sosyodemografik ve KB özellikleri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu ve MKP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sempatovagal dengenin göstergesi olan LF değerleri; kontrol grubunda ortalama $190,96 \pm 25$ ms², hafif MKP grubunda ortalama $177,25 \pm 15$ ms², orta MKP grubunda ortalama $170,32 \pm 21,74$ ms² ve şiddetli MKP grubunda ise ortalama $148,77 \pm 32$ ms² olarak hesaplandı (Tablo 2). Kontrol grubu ile orta MKP gruplarının LF değerleri karşılaştırıldığında, orta MKP grubunun LF değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile şiddetli MKP grubunun LF değerleri karşılaştırıldığında, şiddetli MKP grubunun LF değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 1). Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise şiddetli MKP grubunun LF değerinin hafif MKP grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,01$) (Şekil 1).

Vagal stimülasyonun göstergesi olan HF değerleri; kontrol grubunda ortalama $183,16 \pm 34$ ms², hafif MKP grubunda ortalama $176,34 \pm 20$ ms², orta MKP grubunda ortalama $166,13 \pm 19$ ms², şiddetli MKP grubunda ise ortalama $155,30 \pm 23$ ms² olarak hesaplandı (Tablo 3). Kontrol grubu ile MKP gruplarının HF değerleri karşılaştırıldığında şiddetli

TABLO 2: Kontrol grubu ve hasta gruplarının ortalama LF değerleri (ms²).*

Gruplar	Denek sayısı	LF değeri (ms ²)
Hafif MKP	23	$177,25 \pm 15^c$
Orta MKP	20	$170,32 \pm 21,74^a$
Şiddetli MKP	17	$148,77 \pm 32^{b,c}$
Kontrol grubu	28	$190,96 \pm 25^{a,b}$

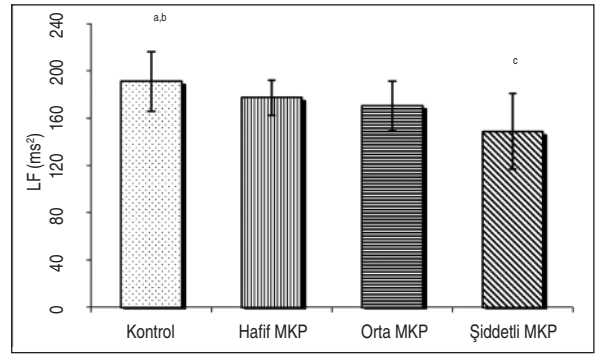
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

LF: Düşük frekans değeri; MKP: Mitral kapak prolapsusu.

^a $p < 0,05$ kontrol grubunun orta MKP grubuyla karşılaştırılması.

^b $p < 0,001$ kontrol grubunun şiddetli MKP grubuyla karşılaştırılması.

^c $p < 0,01$ şiddetli MKP grubunun hafif MKP grubuyla karşılaştırılması.



ŞEKİL 1: Kontrol grubu ve MKP gruplarının LF değerleri.*

*Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

MKP: Mitral kapak prolapsusu; LF: Düşük frekans değeri.

^a $p < 0,05$ kontrol grubunun orta MKP grubuyla karşılaştırılması.

^b $p < 0,001$ kontrol grubunun şiddetli MKP grubuyla karşılaştırılması.

^c $p < 0,01$ şiddetli MKP grubunun hafif MKP grubuyla karşılaştırılması.

TABLO 3: Kontrol grubu ve hasta gruplarının ortalama HF değerleri (ms²).*

Gruplar	Denek sayısı	HF değeri (ms ²)
Hafif MKP grubu	23	$176,34 \pm 20$
Orta MKP grubu	20	$166,13 \pm 19$
Şiddetli MKP grubu	17	$155,30 \pm 23^a$
Kontrol grubu	28	$183,16 \pm 34^a$

*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

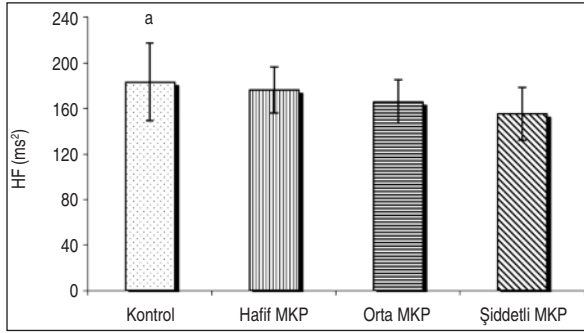
MKP: Mitral kapak prolapsusu; HF: Yüksek frekans değeri.

^a $p < 0,01$ kontrol grubunun şiddetli MKP grubu ile karşılaştırılması.

MKP grubunun HF değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p < 0,01$) (Şekil 2). MKP gruplarının HF değerleri arasında önemli bir fark saptanamadı ($p > 0,05$).

Sempatovagal dengeyi yansıtan LF/HF değerleri; kontrol grubunda ortalama $1,06 \pm 0,1$ ms², hafif MKP grubunda ortalama $1,00 \pm 0,1$ ms², orta MKP grubunda ortalama $0,99 \pm 0,1$ ms², şiddetli MKP grubunda ise ortalama $0,92 \pm 0,1$ ms² olarak hesaplandı (Tablo 4). Şiddetli MKP grubunun LF/HF değeri kontrol grubunun LF/HF değerine göre daha düşük bulunurken ($p < 0,05$), hafif, orta ve şiddetli MKP grupları arasında LF/HF değeri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 3).

Sonuç olarak çalışmamızda; otonomik fonksiyonun bir göstergesi olan KHD parametreleri kontrol grubuna göre (özellikle şiddetli MKP grubunda) düşük saptandı.



ŞEKİL 2: Kontrol grubu ve MKP gruplarının HF değerleri.*

MKP: Mitral kapak prolapsusu; HF: Yüksek frekans değeri.

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^ap < 0,01 kontrol grubunun şiddetli MKP grubu ile karşılaştırılması.

TABLE 4: Kontrol grubu ve hasta gruplarının ortalama LF/HF değerleri (ms²).*

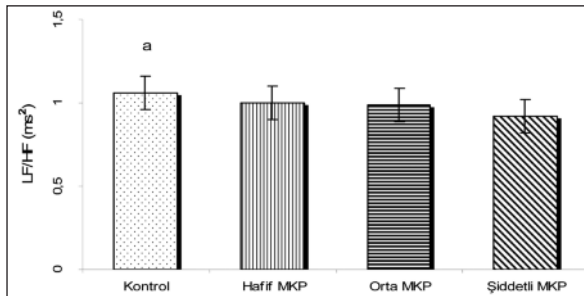
Gruplar	Denek sayısı	LF/HF değeri (ms ²)
Hafif MKP	23	1,00 ± 0,1
Orta MKP	27	0,99 ± 0,1
Şiddetli MKP	17	0,92 ± 0,1 ^a
Kontrol grubu	28	1,06 ± 0,1 ^a

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

MKP: Mitral kapak prolapsusu; LF: Düşük frekans değeri.

LF/HF değeri: Düşük frekansın yüksek frekansa oranı.

^ap < 0.01 kontrol grubunun şiddetli MKP grubu ile karşılaştırılması.



ŞEKİL 3: Kontrol grubu ve MKP gruplarının LF/HF değerleri

MKP: Mitral kapak prolapsusu.

LF/HF değeri: Düşük frekansın yüksek frekansa oranı.

*Veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

^ap < 0.05 Kontrol grubunun şiddetli MKP grubuyla karşılaştırılması.

TARTIŞMA

MKP, toplumda en sık görülen, çoğunlukla teşhis edilebilen bir kalp kapak hastalığıdır. Genel popülasyonda görülme oranı %3-6'dır.^{4,40,41} Genellikle iyi seyirlidir ve hastaların çoğunun prognozu iyidir.^{36,40,42} Ancak MKP'li hastaların bir kısmında en-

fektif endokardit, serebrovasküler olay, ilerleyici mitral yetmezlik ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.^{4,10,11,43-46} Ani kardiyak ölüm, MKP'nin önemli ve ciddi bir komplikasyonudur. Günümüzde MKP kaynaklı ani ölüm oranları önemli bir yer tutmaktadır. Ani kardiyak ölümün MKP hastalarındaki insidansı %0,5'tir. Bu, hiç de azımsanacak bir oran değildir. Ani kardiyak ölümlerin altında yatan nedenlerin başında aritmiler gelmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda; MKP'li hastalarda aritmi sıklığının normal popülasyona göre arttığı bildirilmiştir.^{19,20,47-49} MKP'de görülen aritmilerin çoğu klinik önemi olmayan ve tedavi gerektirmeyen derecede olsa da, bazı çalışmalarda, tekrarlayan VT ve ventriküler fibrilasyon gibi ciddi ve ağır olgular bildirilmektedir.^{19,20,26,50}

Sempatovagal dengenin disfonksiyonu otonom sinir sisteminin fonksiyon bozukluğudur. Yapılan klinik ve biyokimyasal çalışmalar, MKP'li hastalarda otonomik disfonksiyon olduğunu göstermiştir.^{12,51} Ani kardiyak ölüm oranının yüksekliği ve otonomik disfonksiyon ilişkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir.

Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve azalmış parasempatik sinir sistemi aktivitesinin ölümcül aritmilere neden olduğunun deneysel olarak kanıtlanması, otonomik sinir sistemi aktivitesinin niceliksel ölçüm yöntemlerinin gelişmesine neden olmuştur.^{29,30} Özellikle KHD, otonom sinir sistemindeki değişikliklerin kardiyovasküler sisteme yanıtını araştırmada oldukça ümit verici olarak görülmektedir.^{52,53} KHD, yüksek risk sınıflarında, ilerleyici kardiyovasküler sistem hastalıklarında ve ani kardiyak ölümlerde işaretleyici olarak kullanılmaktadır.^{28,54} Birçok araştırmada, KHD'nin miyokard infarktüsü, hipertansiyon, kalp yetmezliği, MKP ve diabetes mellitus gibi birçok hastalıkta azaldığı göstermiştir.^{28,55} Günümüzde klinik olarak azalan KHD akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak kullanılmaktadır.^{28,34} KHD'deki bu azalma sadece artmış mortalite oranını göstermekle kalmayıp, aynı zamanda kötü prognozunda habercisi olabilir.³⁷⁻³⁹ Azalmış KHD ve mortalite artışı arasındaki ilişkiyi bazı literatürler iki şekilde değerlendirmiştir. Birincisi, düşük

KHD genel olarak artmış sempatik aktiviteyi ve azalmış vagal aktiviteyi gösterir. Ve bu ilişki, VT ve ani kardiyak ölüm patogeneziyle güçlü ilişki içerisindedir. İkinci olarak, azalmış KHD, diyabetik nöropatide olduğu gibi henüz ortaya konmamış klinik koşulların yansıtıcısı olabilir.²⁸

İnsan mitral kapağına ait histopatolojik çalışmalarda, mitral kapağın orta kısmının atriyal yüzünde subendokardiyal bölümünde hem sempatik hem de parasempatik sinirlere rastlanmıştır.⁵⁶ MKP'de mitral kapakçığın bu bölümü en fazla sarkmaya maruz kalmaktadır. Ayrıca, kapakçıkta duysal sinirler de mevcuttur. Bu alanda meydana gelen mekanik uyarı bu sinirler vasıtasıyla santral sinir sistemine iletilmektedir. Sarkma nedeni ile kapakçığın bu bölümünde yer alan santral ve periferik sinirler arasında yanlış devre MKP de otonomik disfonksiyondan sorumlu olabilir.⁵⁷

Çeşitli çalışmalar, KHD frekans alan parametrelerinden LF'nin hem sempatik hem de parasempatik aktivitede rol oynadığı düşüncesindedir.^{29,48,58} Ancak bazı çalışmalarda, LF'deki değişikliklerin sempatik aktivite dışında olabileceği de gösterilmiştir.⁵⁹⁻⁶¹ LF/HF oranı ise sempatovagal dengeyi niteliksel olarak yansıtan bir parametredir. Bu oran daha çok, sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki ilişkiyi göstermektedir.⁴⁸

Yaptığımız literatür taramalarında MKP'li hastalarda KHD arasında çelişkili sonuçlara rastlanmıştır.^{14,44,62-64} Gaffney ve ark. yaptıkları çalışmada, MKP'li hastalarda parasempatik aktivitenin düştüğünü, alfa ve beta-adrenerjik yanıtın ise arttığını, yani KHD'nin azaldığını belirtmişlerdir.⁵¹ Chesler ve ark. ile Lenders ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda, istirahat durumunda MKP'li hastalarda otonomik ve nöroendokrin fonksiyonlarda bozukluk olmadığını, KHD'de anlamlı bir değişiklik saptanmadığını belirtmişlerdir.^{65,66} Gündüz ve ark.nın yaptıkları çalışmada klasik MKP ve klasik olmayan MKP olarak ayrılan hasta gruplarında KHD açısından anlamlı bir fark bulunmaz iken, ciddi kapak sarkması ve mitral yetmezliği olan hasta gruplarında ise KHD'de azalma olduğu belirlenmiştir.⁴⁴ Uzun ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise MKP ile KHD arasında direkt bir ilişki bulunmaz iken, mit-

ral yetmezliği bulunan MKP'li hastalarda KHD'nin azaldığı belirtilmiştir.⁶⁶ Hayono ve ark. MKP'li hastalarda istirahat halinde ve sırtüstü yatar pozisyonda yaptıkları çalışmada, KHD parametrelerinden zaman-alan ve frekans-alan indekslerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁷

Daha önce yapılan çalışmalarda KHD ve MKP ile ilgili farklı sonuçların bulunmasının MKP'nin şiddetinden kaynaklanmış olabileceği kanısına varılmıştır. Çünkü mitral prolapsus şiddeti arttıkça mitral yetmezlik, aritmi, enfektif endokardit ve ani kardiyak ölüm gibi komplikasyonların görülme olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, MKP'li hastalarda prolapsus derecesine göre KHD incelenmiştir. Çalışmamızda, sempatik ve parasempatik aktiviteyi gösteren LF düzeyi hem orta hem de şiddetli MKP gruplarında, parasempatik aktiviteyi gösteren HF düzeyi ise sadece şiddetli MKP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranı ise gruplar arası şiddet arttıkça azalma olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmaz iken, şiddetli MKP grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bulgularımıza göre MKP şiddetinin KHD parametrelerinde önemli rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Orta ve şiddetli MKP gruplarındaki LF sonuçlarımız Gaffney ve ark.nın bulgularını desteklenmekte, Chesler ve ark.nın bulgularıyla ise çelişmektedir. Bununla beraber HF sonuçlarımız şiddetli MKP grubunda Gaffney ve ark.nın bulgularını destekler iken, hafif ve orta MKP gruplarında çelişmektedir. Chesler ve ark.nın çalışmalarıyla ise sadece hafif ve orta MKP gruplarında benzerlik göstermektedir.^{51,68}

Han ve ark.nın MKP'li çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, yaşla orantılı olarak KHD'de azalma şiddeti artmaktadır. Ayrıca, semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarında yaptıkları karşılaştırmada semptomatik hasta gruplarında KHD'de daha fazla azalma olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak gruplar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hasta gruplarında KHD'de anlamlı şekilde azalma bulunmuştur. Han ve ark.nın yaptıkları çalışma LF ve HF bulgularımızı destekler iken LF/HF oranı ile çelişmektedir. Han ve ark.nın yaptıkları çalışmada LF/HF oranı kontrol grubuna

göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu artışın sempatik sistem lehine olması bulgularımızı desteklemektedir.⁶²

Yaptığımız literatür taramalarında MKP ve KHD arasında çelişkili sonuçlara rastlanmasının KHD ölçümünde kullanılan teknikten kaynaklanabileceği kanısına varılmıştır. Çünkü birçok çalışmada KHD ölçümünde frekansa dayalı tekniğin

daha duyarlı sonuçlar verdiği varılmıştır.^{44,62,67} Bu nedenle çalışmamızda KHD frekans-alan parametreleri çalışılmıştır.

Sonuç olarak, MKP'li hastalarda prolapsus şiddeti arttıkça KHD azalmaktadır. Bu nedenle MKP'li hastalarda KHD'deki azalmanın erken dönemde saptanması, risk belirleyici ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Leong KH, Tan AT, Quek SS. Mitral valve prolapse: a review. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17(2):275-9.
2. Boudoulas H, Wooley CF. Pathogenesis of symptoms in mitral valve prolapse syndrome. *Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. 1st ed. Mt. Kisco, NY: Futura Publishing Company; 1988. p.479-510.
3. Chesler E, Weir EK, Braatz GA, Francis GS. Normal catecholamine and hemodynamic responses to orthostatic tilt in subjects with mitral valve prolapse. Correlation with psychologic testing. *Am J Med* 1985;78(5):754-60.
4. Ülgen SM, Koç F. [Mitral valve prolapse]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(15):14-21.
5. Shell WE, Walton JA, Clifford ME, Willis PW 3rd. The familial occurrence of the syndrome of mid-late systolic click and late systolic murmur. *Circulation* 1969;39(3):327-38.
6. Stouffer GA, Sheahan RG, Lenihan DJ, Jacobs W, Chamoun A. Mitral valve prolapse: a review of the literature. *Am J Med Sci* 2001;321(6):401-10.
7. Giesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum. *JAMA* 1989;262(4):523-32.
8. 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(4):915-24.
9. Eryılmaz S, Eyleten Z, Eren NT. [Degenerative mitral insufficiency]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2008;1(2):30-6.
10. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J* 1989;118(4):796-818.
11. Dursunoğlu D, Evrengül H, Başar I, İlerigelen B, Ayan F, Kaftan A, et al. [Orthostatic hypotension in mitral valve prolapse: relationship with symptoms and echocardiographic evidence]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2004;17(5):340-5.
12. Pasternac A, Tubau JF, Puddu PE, Król RB, de Champlain J. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med* 1982;73(6):783-90.
13. 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, eds. *The Mitral Valve Prolapse and the Mitral Valve Prolapse Syndrome*. 1st ed. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company; 1988. p.455-63.
14. Terechtchenko L, Doronina SA, Pochinok EM, Riftine A. Autonomic tone in patients with supraventricular arrhythmia associated with mitral valve prolapse in young men. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):444-6.
15. Vohra J, Sathe S, Warren R, Tatoulis J, Hunt D. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(3 Pt 1):387-93.
16. Katsanos KH, Pappas CJ, Patsouras D, Michalis LK, Kitsios G, Elisaf M, et al. Alarming atrioventricular block and mitral valve prolapse in the Kearns-Sayre syndrome. *Int J Cardiol* 2002;83(2):179-81.
17. Nedostup AV, Veñ AM, Solov'eva AD, Fedorova VI, Morozova NS, Churganova Llu, et al. [State of autonomic regulation in patients with mitral valve prolapse and dysfunction of sinus node]. *Klin Med (Mosk)* 1996;74(3):35-9.
18. Yıldırım A. [Mitral valve prolapse]. Tezel T, editör. *Kalp Kapak Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.67-78.
19. Selçoki Y, Tekin O, Karanfil A, Çarlıoğlu A, Eryonucu B. Association between QT dispersion prolongation and mitral valve prolapse: case-control study. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2010;22(1):1-6.
20. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113(5):1298-307.
21. Wit AL, Fenoglio JJ Jr, Hordof AJ, Reemtsma K. Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet. *Circulation* 1979;59(6):1284-92.
22. Wooley CF. From irritable heart to mitral valve prolapse: the Osler connection. *Am J Cardiol* 1984;53(6):870-4.
23. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC, Charriot JC, Delhomme C, Fauchier L, et al. Ventriküler arytmiya factors in mitral valve prolapse. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(6):1090-9.
24. O'Rourke RA, Bailey SR. The syndrome of mitral valve prolapse. In: O'Rourke RA, Fuster V, Alexander RW, Roberts R, King SB, Prystowsky EN, et al., eds. *Valvular Heart Disease*. 11th ed. NY: Lippincott-Raven; 2004. p.1695-705.
25. Shah AA, Quinones MA, Waggoner AD, Barnard R, Miller RR. Pulsed doppler echocardiographic detection of mitral regurgitation in mitral valve prolapse: correlation with cardiac arrhythmias. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8(5):437-44.
26. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, et al. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985;55(13 Pt 1):1545-9.
27. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1992;22(1):307-16.
28. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81.

29. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249(4 Pt 2):H867-75.
30. Rottman JN, Steinman RC, Albrecht P, Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Fleiss JL. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol* 1990;66(20):1522-4.
31. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32(2):208-16.
32. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248(1):H151-3.
33. Akgül F, Batyraliev T, Pershukov I. [Heart rate variability in heart diseases]. *Türk J Cardiol* 2007;10(1):25-33.
34. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. [Heart rate variability]. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2001;29(4):238-45.
35. Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom A, Barnes RW, Tyroler HA, et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus. The ARIC study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30(3):211-21.
36. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988;61(15):1292-9.
37. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Wachtell K, et al. Beat Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(2):168-73.
38. Sajadieh A, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Familial predisposition to premature heart attack and reduced heart rate variability. *Am J Cardiol* 2003;92(2):234-6.
39. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351(9101):478-84.
40. Çetinkaya M, Bostan Ö, Semizel E, Çil E. [Mitral valve prolapse]. *Güncel Pediatri* 2005;3(1):29-32.
41. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcomes of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341(1):1-7.
42. Tutar E, Candan İ. [Mitral valve prolapse]. Candan İ, Oral D, editörler. *Kardiyoloji*. 1. Baskı. Ankara: Ankara Tıp Yayınları; 2002. p.883-95.
43. Allen H, Harris A, Leatham A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur. *Br Heart J* 1974;36(6):525-32.
44. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace* 2006;8(7):515-20.
45. Lucas RV Jr, Edwards JE. The floppy mitral valve. *Curr Probl Cardiol* 1982;7(4):1-48.
46. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75(15):1028-32.
47. Anderson RC. Idiopathic mitral valve prolapse and sudden death. *Am Heart J* 1980;100(1):941-2.
48. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14(5):1139-48.
49. Otto CM. Mitral valve prolapse. *Valvular Heart Disease*. 1sted. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.323-39.
50. Bhutto ZR, Barron JT, Liebson PR, Uretz EF, Parrillo JE. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1992;70(2):265-6.
51. Gaffney FA, Karlson ES, Campbell W, Schutte JE, Nixon JV, Willerson JT, et al. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1979;59(5):894-901.
52. Pieper SJ, Hammil SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin* 1995;7(10):955-64.
53. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, et al, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. Newyork: Raven Press, 1986. p. 1344-403.
54. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 2003;33(12):889-919.
55. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998;13(1):36-44.
56. Oki T, Fukuda N, Kawano T, Iuchi A, Tabata T, Manabe K, et al. Histopathologic studies in innervation of normal and prolapsed human mitral valves. *J Heart Valve Dis* 1995;4(5):496-502.
57. Hayek E, Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med* 2002;69(11):889-96.
58. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72(11):821-2.
59. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):1482-92.
60. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59(2):178-93.
61. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258(4):H967-76.
62. Han L, Ho TF, Yip WC, Chan KY. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J Electrocardiol* 2000;33(3):219-24.
63. Kochiadakis GE, Parthenakis FI, Zuridakis EG, Rombola AT, Chrysostomakis SI, Vardas PE. Is there increased sympathetic activity in patients with mitral valve prolapse? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(11 Pt 2):1872-6.
64. Strano S, De Castro S, Ferrucci A, Mazzei A, Urani C, Giannantoni P, et al. [Modification of the sympathovagal interaction in mitral valve prolapse syndrome. Evaluation of heart rate variability by spectrum analysis]. *Cardiologia* 1992;37(11):755-60.
65. Lenders JW, Fast JH, Blankers J, de Boo T, Lemmens WA, Thien T. Normal sympathetic neural activity in patients with mitral valve prolapse. *Clin Cardiol* 1986;9(5):177-82.
66. Uzun M, Sağ C, Özkan M, Baysan O, Erinç K, Yokuşoğlu M, et al. Relationship between left ventricular geometry and heart rate variability in patients with mitral valve prolapsus. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47(4):260-4.
67. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67(2):199-204.
68. Chesler E, Weir EK, Braatz GA, Francis GS. Normal catecholamine and hemodynamic responses to orthostatic tilt in subjects with mitral valve prolapse. Correlation with psychologic testing. *Am J Med* 1985;78(5):754-60.