



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**BEHÇET HASTALARINDA KARDİYAK OTONOMİK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Önder AKÇİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Ersel ONRAT

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA KARDİYAK OTONOMİK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Önder AKCİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ersel ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Behçet Hastalarında Kardiyak Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Araştırma Görevlisi Dr. Önder AKCİ

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi : 09.08.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ersel ONRAT

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Ersel ONRAT
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye
Doç. Dr Alaettin AVŞAR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye
Yard.Doç.Dr Mustafa Aldemir
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı

ONAY

DEKAN v.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Ersel ONRAT'a, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Alaettin AVŞAR ve Doç. Dr. Mehmet MELEK'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem Solak ve Fizik tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalı asistan arkadaşlarıma, Dermatoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Şemsettin Karaca ve Yard.Doç.Dr. Seval Doğruk Kaçar ve tüm Dermatoloji anabilim dalı asistanlarına. teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme ve değerli eşim'e minnettarlığımı sunarım...

Dr. Önder AKCİ

AFYONKARAHİSAR 2012

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
2.3. TANI VE AYIRICI TANI KRİTERLER.....	8
2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	10
2.5. PROGNOZ	16
2.6. TEDAVİ.....	16
III. ANİ KARDİYAK ÖLÜM	19
IV. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	21
V. KALP HIZI DÖNGÜSÜ.....	26
VI. MATERYAL VE METOD.....	28
VII. BULGULAR.....	34
VIII. TARTIŞMA.....	39
IX. SONUÇ.....	47
X. ÖZET.....	48
XI. SUMMARY.....	50
XII. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

HLA	:	İnsan lökosit antijen
MIC	:	Majör histokompatibilite kompleks
IL	:	İnterlökkin
ICAM	:	Hücre içi adezyon molekülü
eNOS	:	Endotel nitrik oksit sentetaz
MEFV	:	Ailesel akdeniz ateşi geni
tPA	:	Doku plazminojen aktivatörünü
PAI	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
KHD	:	Kalp hızı değişkenliği
KHT	:	Kalp hızı döngüsü
LTA	:	Lipoteikoik asit
TLR	:	Toll-benzeri reseptörler
ESR	:	Sedimentasyon
CRP	:	C-reaktif protein
HSV	:	Herpes simplex virüs
EN	:	Eritema nodozum
PMNL	:	Polimorfonükleer lökosit
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı

MPIP	:	Multicentre Post-Infarction Program
EMIT	:	European Myocardial Infarction and Amiodarone Trial
VEA	:	Ventriküler ekstra atım
TB	:	Türbülans başlangıcı
TE	:	Türbülans eğimi
SSS	:	Santral sinir sistemi
ESH	:	Sedimentasyon hızı
CRP	:	C reaktif protein
SVDSÇ	:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	:	Sol ventrikül sistol sonu çapı.
EF	:	Ejeksiyon fraksiyon.
İVSSÇ	:	İnterventriküler sistol sonu çapı.
İVSDÇ	:	İnterventriküler diyastol sonu çapı.
PWDÇ	:	Arka duvar diyastol sonu çağ.
PWSC	:	Arka duvar sistol sonu çağ.
LA	:	Sol atriyum çapı.
AO	:	Aort çapı.
RV	:	Sağ ventrikül çapı.
RA	:	Sağ atriyum çapı.

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo –I :	Behçet hastalığında tanı kriterleri.....	9
Tablo –II:	Ani kardiyak ölüme neden olan kalp hastalıkları.....	20
Tablo –III:	Kalp hızı değişkenlerinin zaman bağımlı parametreleri.....	22
Tablo – IV:	Kalp Hızı değişkenlerinin normal değerleri.....	23
Tablo – V:	Kalp hızı değişkenlerinin frekans bağımlı parametreleri.....	24
Tablo - VI:	KHD parametrelerinin birbirleri ile korelasyonu.....	25
Tablo – VII:	Ventriküler ekstra atımların KHT ölçümü için uygunluk kriteri....	31
Tablo – VIII:	Grupların temel karakteristik özellikleri.....	34
Tablo – IX:	Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları.....	36
Tablo – X:	Grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları.....	37
Tablo – XI :	Kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri.....	38
Tablo – XII:	Kalp hızı döngüsü (KHT) parametreleri.....	38

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - I : VEA öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları.....	27
Şekil – II : Türbülans başlangıç değerinin hesaplanması.....	32
Şekil – III : Türbülans eğimi değerinin hesaplanması.....	33
Şekil IV: Her iki grub arasında konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri...	37
Şekil V: Her iki grub arasında doppler ekokardiyografi parametreleri.....	38
Şekil VI: Her iki grub arasında KHD parametreleri.....	40
Şekil VII: Grubların KHT parametreleri.....	41

I.GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı, 1937 yılında ilk defa Hulusi Behçet tarafından tanımlandığı için, Behçet hastalığı veya Behçet Sendromu olarak isimlendirilmektedir (1).

Behçet hastalığı, akut ataklar ile karakterize kronik ve çoklu organ tutulumlu bir hastalıktır. Genellikle 30-40'lı yaşlarda görülmeye başlar ve erkeklerde daha sık gözlenir. Hastalık klinik olarak, tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt bulguları ve üveit gibi semptom ve bulgularla seyreder (2). Türkiye başta olmak üzere, ipek yolu üzerindeki ülkelerde (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.) hastalığın görülme sıklığı en yüksek ülkelerdir. Behçet hastalığının Türkiye'deki sıklığı 80-370/100.000 civarındadır. Hastalığın, tanısında özel bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı, hastaların semptom ve kliniğine göre konulmaktadır. Behçet hastalığı tanısının konulmasında, Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group Criteria-ISGC) 1990 yılında, Behçet hastalığı tanı kriterlerini belirlemiştir (3).

Behçet hastalığının patogenezinde, infeksiyöz ajanlar, ısı şoku proteinleri, hücrel ve humoral bağışıklık sistemleri ve genetik yatkınlık belirleyici olmaktadır. Ancak patogenezinde en çok üzerinde durulan teori, genetik yatkınlık zemininde çevresel antijenlere ve otoantijenlere karşı, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemin artmış cevabıdır (4, 5). Genetik yatkınlıkta, en iyi bilinen gen insan lökosit antijen HLA- B51 genidir. HLA dışındaki diğer genlerin, majör histokompatibilite kompleks sınıf I (MIC), interlekin 1 (IL-1), hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve ailesel akdeniz ateşi geni (MEFV) olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalığının semptomlarında altta yatan patolojinin, damarların vaskülit ve endotelial disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Günümüzde endotel hücrelerin, vasküler hemostatik sistem, koagülasyon, fibrinolizis, trombosit aktivasyonu, vazomotor tonüs ve vasküler geçirgenlik üzerinde çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Normalde, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler dinamik bir denge içerisinde. Doku hasarı sonrasında meydana gelmiş olan fibrin tıkaçları

fibrinolizis ile ortadan kaldırılmaktadır. Vaskülitte, endotel hücreleri tarafından doku plazminojen aktivatörünün (tPA) yapımının azaldığı ve buna karşılık olarak doku plazminojen aktivatörünün hızlı bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI) plazma seviyelerinin arttığı düşünülmektedir (6).

1.1. Çalışmanın amacı:

Behçet hastalarında kardiyovasküler tutulum; endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombus, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard enfarktüsü ve kapak hastalıkları şeklindedir (7-15). Kardiyovasküler sistemde oluşan morfolojik tutulumun yanı sıra, Behçet hastalarında ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığı, normal popülasyona göre artmış olarak tespit edilmiştir. Behçet hastalarında ani kardiyak ölüm nedeni ve mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır (16,17). Yapılan çalışmalarda ani kardiyak ölümlerin en sık nedeninin aritmiler olduğu düşünülmektedir. Otonom sinir sisteminin disfonksiyonu aritmi sıklığını artırmaktadır. Behçet hastalarında otonom sinir sistemi olarak bilinen sempatik ve parasempatik sinir sistemi, hipo veya hiperaktif olarak etkilendiği tespit edilmiştir (18-23). Çalışmamızda, Behçet hastalarında sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin, kardiyak otonom sinir sistemini üzerinde ki tutulumunu araştırdık.

1.2. Çalışmanın hipotezi:

Uygulaması kolay bir test olan 24 saatlik Holter elektrokardiyografi cihazı kardiyak otonom fonksiyon hakkında bilgi verebilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsünün ölçümü ile otonomik fonksiyon bozuklukları tespit edilebilmektedir. Kardiyovasküler sistem ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışında kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğu bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (24-26). Bu çalışmada, Behçet hastalarında ki ani kardiyak ölüm sıklığı yüksek olmasının nedeni, bozulmuş kardiyak otonom fonksiyonlar ile ilişkilimidir, bunu araştırdık.

II.GENEL BİLGİLER

Behçet hastalığı kronik, inflamatuvar ve çoklu organ tutulumlu bir hastalıktır. Tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt lezyonları ve üveitle seyreder (27). Ayrıca arterlerde arterit, venlerde tromboflebit şeklinde tutulumlarda görülebilir. Hastalık ilk olarak 1937 yılında, Türk dermatoloji profesörü olan Hulusi Behçet tarafından üçlü belirti kompleksi (oral aft, genital aft ve hipopiyonlu üveit) olarak tarif edilmiştir. Profesör doktor Hulusi Behçet hocamız ismi ile anılan bir hastalığı bulan ilk Türk doktorudur (28). Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastalarda sadece mukokutanöz lezyonlar gözlenirken, bazı hastalarda da yaşamı tehdit edebilen santral sinir sistemi (SSS) ve gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu, ve pulmoner arter anevrizması ile seyredebilmektedir (2). Behçet hastalığının patogenezi ve tedavisi konusunda pek çok şey öğrenilmiş olsa da, hastalık hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (29,30).

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

2.1.1.Irksal ve coğrafik dağılımı:

Behçet hastalığı diğer ülkelere göre ülkemizde yaygın olarak gözlenmektedir. Hastalığın coğrafi dağılımı, belirgin olarak farklılık gösterir (2). Başta ülkemiz olmak üzere İpek Yolu üzerindeki ülkelerde sıklığı en yüksektir (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.). Behçet hastalığı patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen insan lökosit antijeni (HLA)-B51 geninin sıklığı, ipekyolu üzerinde yaşayan bireylerde dünyanın diğer bölgelerine göre daha sıktır. Bu bölgeler içinde hastalık en sık Türkiye’de gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında adölesan ve erişkin yaş grubunda, hastalık sıklığı 20–421/100.000 olarak saptanmıştır (31-36). Japonya, Kore, İran, Irak ve Suudi Arabistan’da hastalık sıklığı 13-20/100.000 arasında değişmektedir (37). Ancak hastalık sadece bu bölgelerle sınırlı değildir. Dünyada her ülkede görülebilmektedir (38,39). Bölgesel dağılım, sadece hastalığın sıklığını etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda şiddetini ve organ tutulumlarını da

belirlemektedir. Türk populasyonunda gastrointestinal tutulum % 5 iken, Japonya’da gastrointestinal tutulumu % 50 olarak rapor edilmiştir (40).

2.1.2.Yaş ve Cinsiyet:

Behçet hastalığı başlangıç ve tanı yaşı genelde 20-30’lu yaşlardır. Hastalığın puberte öncesinde ve 40 yaşından sonra başlaması nadirdir. Adölesan dönemde (16 yaş öncesi) başladığı vakaların ailelerinde hastalığın daha sık gözleendiği, buna karşın komplikasyonların daha az olduğu saptanmıştır (41). Epidemiyolojik çalışmalar erkek ve kadın farkının düşünöldüğü kadar belirgin olmadığını göstermiştir. Bölgesel olarak erkek ve kadınlarda görölme oranları farklılık gösterir. Hastalık Ortadoğu’da daha çok erkeklerde gözlenirken Kuzey Avrupa ve Amerika Bileşik Devletleri’nde kadınlarda daha fazla gözlenmektedir (42).

Hastalığın cinsiyet farklılığı değeriendirildiğinde; erkek/kadın oranı yaklaşık eşit olmasına rağmen, erkeklerde daha ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir ve prognozu erkeklerde daha kötüdür. Yapılan bir çalışmada, hastalığın görölmesindeki erkek/kadın oranı, 2313 kişilik bir vaka serisinde 1,03 olarak bulunmuştur (43).

2.2. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tekrarlayan ataklarla seyreden ve kesin bir tedavisi olmayan Behçet hastalığının etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. İnfeksiyöz, immunolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir. Günümüzde en sık kabul gören görüş ise genetik olarak duyarlı bireylerde, ototantijenlere karşı doğal ve kazanılmış immun sistemin aşırı reaksiyonu olarak düşünölmektedir (5).

Behçet hastalığının histopatolojik olarak temel bulgusu büyük, orta ve küçük damarların vaskülitidir. Lezyonlarda lenfosit, monosit ve yoğun nötrofil infiltrasyonu dikkat çekmektedir. Henüz tam olarak açıklanamayan bir ajanın tetiklemesi sonucu hastalığın ortaya çıktığı düşünölmektedir. Tetikleyici ajanın ne olduğuna dair net bir bilgi elde edilememiştir. Behçet hastalığının otoimmün bir

hastalıktan çok otoinflamatuar bir hastalık olduğuna dair son yıllarda çok sayıda veri bulunmaktadır. Buna rağmen günümüzde Behçet hastalığının patogeneğinde en çok kabul edilen açıklama, genetik yatkınlık zemininde çevresel ve otoantijenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemin artmış cevabıdır. (44).

2.2.1 İnfeksiyöz ajanlar

Behçet hastalığının patogeneğinde, infeksiyöz ajanların rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle Behçet hastalarının tedavisinde, anti-mikrobiyal ajanların kullanımına dair kuvvetli ve kanıta dayalı veri yoktur (45).

2.2.1.1.Viral etiyolojiler

Herpes simplex, varisella zoster, sitomegalovirüs, epstein-barr, insan herpes virüsleri 6 ve 7'yi içine alan bazı virüsler Behçet hastalığının etyolojisinde araştırılmıştır. Herpes simplex virüs inokülasyonu yapılan farelerde, Behçet hastalığına benzer bulguların ortaya çıkması, hastalığın etyolojisinde viral ajanların etkili olabileceğini düşündürmektedir (46). Bir başka görüşe göre, virüslerin Behçet hastalığı etyolojisinde direkt infeksiyöz bir ajan olmaktan ziyade, genetik yatkınlığı olan kişilerde moleküler benzerlikten dolayı tetikleyici olarak görev aldığı düşünülmektedir (47).

2.2.1.2.Bakteriyel ajanlar

Behçet hastalarının % 70'inde, ilk bulgu olarak oral aftların gözlenmesi, dental girişimlerden sonra oral ülserlerin artması ve benzeri penisilin tedavisi sonrasında bulguların azalması, patogeneğinde oral floradaki bakterilerin etkin olabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalarının kontrol grubuna göre, oral floralarında atipik streptokokların daha fazla kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Behçet hastalarında en çok dikkati çeken bakteri streptokoklardır. Yapılan çalışmalarda, diş tedavisi sonrasında hastalığın klinik bulgularında alevlenme tespit edilmesi ve verilen anti-bakteriyel ajanların, özellikle mukokutanöz lezyonların tedavisinde faydalı olması, oral floradaki bakterilerin hastalığın oluşumunda ki bakteriyel ajanların etkinliğini düşündürmektedir (45,48,49,50).

Streptokoklar ve diğer gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit (LTA) içerikleri immün sistemde toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınır. LTA gram pozitif endotoksin olarak tanımlanmaktadır. Serum anti-LTA antikoru aktif dönemdeki Behçet hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Klinik araştırmalarda Behçet hastalarının ağız hijyeninin daha kötü olduğu ve bunun da hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51)

2.2.2. Isı şok proteinleri

Isı şok proteinleri, hücre içi bir proteindir. Enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi hücresel stres durumlarında, diğer hücresel proteinlerin denatürasyon ve degranülasyonunu engelleyerek hücreyi ciddi hasar ve prematür ölümden korur. Diğer hücre-içi proteinlerin parçalanması ile ortaya çıkan artıkların temizlenmesinde çöpçü (şaperonlar) rolleri mevcuttur.

Romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların ve tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıklarının patogenezinde de ısı şok proteinleri rol oynadıkları düşünülmektedir (52).

Hayvan modellerinde, ısı şok proteinlerin sıçanların cilt altına inokülasyonunun ve oral yolla uygulanması sonucu diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu gösterilmiştir (53,54). Bu araştırmalar, ısı şok proteinlerinin mukozal koruyuculuğun kırılmasında önemli rol alabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

2.2.3. Nötrofil aktivasyonu

Nötrofiller doğumsal immünitinin önemli bileşenleridir ve doğal bağışıklıkta önemli rol oynarlar. Behçet hastalarının lezyonlarında (püstüller, follikülit, paterji reaksiyonları, hipopiyon), nötrofillerin infiltrasyonu ve aktivasyonunda artış tespit edilmiştir. Bu nedenle Behçet hastaları nötrofilik vaskülit olarak da adlandırılmaktadır (48).

2.2.4. Behçet hastalarında immün sistem

Behçet hastalarının aftöz ülserlerinde ve paterji testinde ki, aktif inflamatuvar bölgelerinde yoğun bir şekilde T hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (55). Behçet hastalarında, T yardımcı hücre 1(Th1) sitokin egemendir. Th2-tipi sitokinler genelde düşük düzeylerde dir. CD4/CD8 T hücre oranı bozulmuştur. T hücrelerini baskıladığı bilinen ilaçlardan siklosporin A'nın üveitli olgularda kullanılması, Behçet hastalığının patogene zinde T hücre ilişkili immün sistemin rolüne işaret etmektedir (56).

Klasik otoimmün hastalıklarda görülen hipergamaglobinemi ve kadın cinsiyet baskınlığı Behçet hastalarında görülmez. Ancak, Behçet hastalarında B hücre aktivitesinde artış bildiren çalışmalar mevcuttur. B hücrelerindeki artış, antikor sentezleme görevlerinden ziyade, T hücrelerine antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (57). Hastalığın tanısında kullanılmamakla beraber, Behçet hastalarında anti-endotelyal hücre, anti-lenfosit ve antikardiyolipin antikor varlığı bildirilmiştir (58,59).

2.2.5. Genetik yatkınlık ve HLA B51

Behçet hastalığının belirli etnik gruplarda daha sık görülmesi ve aile içi görülme sıklığının artmış olması, hastalığın oluşumunda genetik mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir. En çok üzerinde durulan genetik marker ise HLA sınıf I alt-grubu olan HLA-B51'dir. HLA-B51 Behçet hastalığı ile ilişkisi en kuvvetli gen olmakla birlikte, ailesel vakalarla yapılan bir çalışmada, vakaların % 20'den daha azında HLA-B51 tespit edilmiştir. Patogene zde HLA-B51'den başka genlerin de rol aldığını düşünülmektedir (60,61).

HLA-B51 dışında diğer HLA alt gruplarından HLA-B2702, HLA-B5701 ve HLA-B15 de Behçet hastalığı ile ilişkisi araştırılmış, ancak HLA-B51 kadar güçlü bir ilişki bulunamamıştır (62,63). Majör histokompatibilite kompleks klas I (MHC-1), interlökin 1 (IL-1), hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS), ailesel akdeniz ateşi geni (MEFV) gibi genler, HLA dışı Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülen ve araştırılan genlerdir

(64,65). 1982 yılında Ohno ve arkadaşları, Behçet hastalığı ile sınıf I HLA kompleksine ait olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişkiyi rapor etmişlerdir (66). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşmaktadır. Ancak HLA-B52, HLA-B51'den sadece 2 aminoasit (antijen bağlayıcı kısımdaki 63. ve 67. pozisyonlarda) farklı olmasına karşın, Behçet hastalığı ile ilişkisizdir. Behçet hastalarında HLA-B51 sıklığı, değişik etnik gruplarda % 50-80'lere ulaşmaktadır. HLA-B51 subgrup tiplerinden HLA B-5101 Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş en önemli subgrupdur (67). Değişik serilerde değişik oranlarda bildirilmiş olan HLA-B51'in hastalığa yatkınlığa mı yoksa hastalığın şiddetine mi etki ettiği tartışmalıdır.

2.2.6. Endotel hücre disfonksiyonu.

Behçet hastalarında vasküler tutulum % 9-40 arasında görülmektedir (68). Her boyuttaki ven ve arterleri etkileyebilen Behçet hastalığı, tromboza yatkınlığa yol açmaktadır. Venöz tutulum arteriyel tutulumla göre daha sık olarak görülmektedir. Arteriyel tutulumun tipik formu gerçek ya da psödo anevrizmalar şeklindedir. Behçet hastalığında altta yatan prokoagülan, protrombotik durumu açıklayacak net bir mekanizma bilinmemektedir. Perivasküler hücresel infiltrasyon ve immün aracılı vaskülitten kaynaklanan endotelial disfonksiyonun Behçet hastalığında tromboza eğilimin temelini oluşturduğuna inanılmaktadır (69).

2.3. TANI VE AYIRICI TANI KRİTERLERİ

Behçet hastalığının tanısında spesifik bir test yada laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı kliniğe göre konulur. Hastalığın aktif dönemlerinde eritrosit sedimentasyon hızında (ESR), C-reaktif protein (CRP), C3, ve C4 kompleman komponentleri yükselebilir. Bazı hastaların serumlarında immünglobulinler ve immün kompleksler tespit edilebilir. Hastalığın tanısında çeşitli kriterler önerilmiştir (O'Duff ve Goldstein, Mason ve Barnes, Behçet's Disease Research Committee of Japan). Bu amaçla Behçet hastalığının tanısında, 1990 yılında belirlenmiş olan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden (International Study Group Criteria-ISGC) yararlanılmaktadır (Tablo 1), (3).

Tablo - 1: Behçet hastalığında tanı kriterleri.

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden (International Study Group Criteria-ISGC)	
MAJOR KRİTER	Açıklama
Rekürren oral ülserler	1 yıl içerisinde en az 3 kez olan minör ve major aftöz veya herperiform ülser
MİNÖR KRİTER	
Rekürren genital ülser	Aftöz ülserasyonlar veya skarlar
Cilt lezyonu	Eritema nodozum, psöдовaskülit veya papülopüstüler lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan postadolesan dönemdeki hastalarda akneiform lezyonlar
Pozitif Paterji testi	20-22 gauge steril iğne ucu ile cilde oblik 5mm giriş yapılan yerde 24-48. saat sonra 2mm veya daha büyük papül gelişimi
Göz tutulumu	Anterior üveit, posterior üveit, vitröz hücre varlığı veya retinal vaskülit

Tekrarlayan oral ülserlerle birlikte minor kriterlerden 2 tanesinin bulunması % 91 sensitivite ve % 96 spesifisite ile Behçet hastalığı tanısını koydurmaktadır. İrritable barsak sendromu (İBS), Reiter sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve herpetik enfeksiyonlarının belirti ve bulguları Behçet hastalığının belirti ve bulgularına benzediği için öncelikle bu hastalıklar dışlanmalıdır. Behçet hastalığında göz tutulumunu saptamak için ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Artraljisi, gastrointestinal veya nörolojik belirti ve bulguları olan hastalarda uygun radyolojik tetkikler ile değerlendirilmelidir. Derideki püstüler lezyonlar, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesi klinik tanıyı destekler (70).

2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

2.4.1 Oral aft

Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre tekrarlayan oral aftlar, Behçet hastalığının olmazsa olmaz bulgusudur. Oral aftlar, Behçet hastalarının % 90'ında ilk bulgu olarak kendini gösterir. Tekrarlayan aftlar görülme sıklığı % 97-100 olarak bildirilmiştir. Oral aftlar Behçet hastalarında yıllarca tek bulgu olarak kalabilir. Yaklaşık 10-20 yıl içinde sıklığında spontan azalma gözlenebilir. Behçet hastalarında oral ülserler, klasik aftöz ülserlere göre görüntü ve lokalizasyon olarak aralarında fark yoktur ancak daha fazla sayıda, daha ağrılı ve daha sık tekrarlarlar. En sık dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasında yerleşirler. Dudakların dış kısımları tutulmamaktadır. Oral aftlar ağrılı, sığ, etrafı kırmızı bir kenarla çevrili, sarımsı psödomembranla kaplı, oval yada yuvarlak lezyonlardır (71,72).

Ülserler morfolojik olarak, majör (1 cm'den büyük), minör (1 cm'den küçük) ve herpetiform ülserler olmak üzere üçe ayrılırlar. Boyutları birkaç milimetreden 2 cm'ye kadar olabilir. En sık rastlanan klinik form minör ülserlerdir ve tüm oral ülserlerin yaklaşık % 90'ını teşkil ederler. Oral ülserler yaklaşık 1-3 haftada spontan skar bırakmadan iyileşme gösterirler. Oral ülserler sigara içenlerde daha seyrek olarak gözlenir (73).

2.4.2 Ürogenital lezyonlar

Genital ülserler vakaların yaklaşık % 75'inde izlenir. Asemptomatik bir papül veya püstül şeklinde başlayıp, kısa süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlardır. Erkeklerde tipik olarak skrotum, daha az sıklıkla glans peniste gelişir. Kadınlarda en sık tutulum yeri labialardır ve vajinal, servikal ülserlerde görülebilir. Her iki cinsten inguinal, perianal ve perineal bölgelerde de ülserler görülebilir. Genellikle morfolojik olarak oral ülserlere benzer lezyonlar olmalarına rağmen, oral ülserlerden farklı olarak iz bırakarak daha uzun sürede iyileşir. Genital ülserler daha az nüks ederler. Genellikle daha derin ve geniş erozyonlardır (74). Oral mukoza lezyonları, oral HSV lezyonlarından genellikle kolay ayırt

edilebilirler. Fakat genital aftlar tanı kriterleri olarak kabul edilmeden önce viral kültür veya PCR yöntemi kullanılarak HSV ekarte edilmelidir (75,76).

Diğer ürogenital lezyonlar olarak hastalığın seyrinde orşit, epididimit, salpinjit görülebilir (77). Üretrit oldukça nadir bir bulgudur.

2.4.3 Cilt lezyonları

Behçet hastalığında deri lezyonlarının görülme sıklığı % 38-% 99 arasında değişmektedir (78,79). Papülopüstüller lezyonlar (% 28-96) ve akneiform lezyonlar daha sık olmakla birlikte veziküller, psödofolikülit, eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, superfisiyal tromboflebit ve eritema multiforme şeklinde olabilir. Hastalarda izlenen EN genellikle alt ekstremitelerde dizden alt kısmında yerleşir. Ağrılı olan bu lezyonlar genellikle ülserleşmeden ve eritrositlerin damar dışına çıkmasına bağlı olarak pigmentasyon bırakarak birkaç haftada iyileşirler. Alt ekstremiteleri sık olarak tutar. Ancak, yüzde, boyunda ve kalçalarda da gözlenir. Bu lezyonlar ülser değildir ve rezidüel pigmentasyon bırakarak iyileşebilirler (80,81). Kutenöz ülserler hastaların yaklaşık % 3'ünde görülür. Aftöz ülserlere benzemektedir ve tekrarlayıcıdır. Genellikle skarla iyileşirler. Bu lezyonlar boyunda, memede, aksillada, inguinal bölgede, bacaklarda ve ayak parmakları arasındaki deride görülürler (80).

Histolojik olarak cilt lezyonları vaskülit ve trombozla karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon gösterirken eski lezyonlarda ise lenfositik vaskülit izlenmektedir (82).

Akneiform benzeri lezyonlar; papüller, püstüller ve veziküllerden oluşurlar. Lezyonlar genellikle papül halinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. Morfolojik olarak ergenlik aknesi ile aynı olan bu lezyonlar, normal aknelere göre daha yaygındır. Yüz, sırt ve kalçaların yanında kol ve bacakları da tutarlar. Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarındaki püstüllerin steril olmadığı, püstül materyalinde Staphylococcus aureus ve Prevotella ürettiği gösterilmiştir (83). Fakat bunların sekonder enfeksiyon olup olmadığı ve patogenezdeki rolleri tam olarak bilinmemektedir.

Yüzeyel tromboflebit Behçet hastalarında sık görülür ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha yüksektir. Eritemli, hassas, çizgisel cilt-altı nodüller seklindedir. Önce tromboze olan ven, daha sonra skleroze olma eğilimindedir. Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile tanı konulabilir (84).

Paterji testi, lokal cilt hasarı sonrası papül oluşumu gösteren ve Behçet hastalığının tanı kriterleri arasında yer alan bir testtir. Behçet hastalığına özgü bir bulgu olan paterji reaksiyonu, minör bir travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Behçet hastalığının karakteristik bir bulgusudur ve genellikle tanı koymada yol göstericidir. Paterji testinin klasik uygulama biçimi, steril şartlar altında, 20 Gauge'lik bir iğnenin ön-kol derisine, 45 derecelik açı ile pikür yapılarak uygulanmasıdır. En az 2 ayrı noktaya uygulanması önerilmektedir. Uygulama alanında, 48 saat sonra ortaya çıkan papül veya püstül pozitif cevap olarak, endurasyon olmadan görülebilen eritem ise negatif cevap olarak kabul edilir. Kalın iğne kullanılması ile testin pozitif çıkma ve kuvvetli reaksiyon ile püstül oluşumu görülme olasılığı artmaktadır. İşlem sayısı arttırılarak (3-6 adet) yanlış negatiflik oranı azaltılabilir (85). Yapılan bir çalışmada, cinsiyetin de verilen reaksiyon açısından önemli olduğu görülmüş ve erkeklerde daha şiddetli reaksiyon izlenmiştir (86). Hastalık şiddeti ile paterji reaksiyonu şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Paterji reaksiyonu coğrafik bölgeler arasında farklılık gösterir. Türkiye, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde, paterji reaksiyonu pozitiflik oranı yüksek iken; İngiltere, Amerika gibi ülkelerde pozitifliğe pek rastlanmaz. Bu fenomenin patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Pozitif deri testinin histopatolojik bulguları, hafif lökositoklazi ile birlikte, polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mononükleer hücrelerden oluşan bir inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Hücre popülasyonu başlıca lenfositler ve monosit /makrofajlardan oluşur. Geç dönemde lenfositler ve vasküler infiltrasyon da eşlik edebilir (87).

2.4.4 Göz lezyonları

Behçet hastalarında göz tutulumun genellikle bilateralidir. Hastalığın belirtileri 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların % 10-20'sinde ilk bulgu olarak gözlenir (88,89). Göz tutulumu oranları farklı populasyonlara göre değişiklik göstermekle beraber % 40-60 arasında değişmektedir. Çoğunlukla panüveit olarak ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Yapılan bir çalışmada Türkiye'de Behçet hastalarda panüveit erkeklerde % 38.1, bayanlarda ise % 19.8 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha ağır seyirli olduğu gözlenmiştir (90). Göz tutulumu olanların yaşlaşı % 25'i tedaviye rağmen görme duyusunu kaybederler. Tipik göz tutulumu kronik, tekrarlayan, bilateral, nongranülomatoz üveit ile karakterizedir. Anterior segment, posterior segment veya her ikisi birden (panüveitis) saptanabilir. Modern immünoşüpresif ve agresif tedaviye rağmen, henüz prognozda iyileşmeler sağlanamamıştır (91). Hastalardaki bulgular, kalıcı ve kalıcı olmayan şeklinde iki gruba ayrılabilir. Kalıcı bulgular arasında sineşiler, arka segmentte vitröz atrofi, optik atrofi ve vitröz opaklaşma sayılabilir. Konjunktival hiperemi, ön kamerada hücre varlığı, hipopyon (ön üveit ile birlikte ön kamarada pü varlığı, Behçet hastalarının karakteristik bir bulgusudur), retinada peteşiyal kanamalar, retina ödemi ve optik disk ödem varlığı hastalığın aktif olduğunu gösterir ve tedavi gerektiren bulgulardır. Arka üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyonlar ve optik nörit sistemik immünoşüpresif tedavi gerektiren durumlardır ve tedavi edilmedikleri takdirde körlüğe neden olabilirler. Diğer daha nadir oküler lezyonlar arasında iridosiklit, sklerit, keratit, vitröz kanama ve optik nörit sayılabilir (92).

2.4.5 Nörolojik tutulumu

Behçet hastalığında nörolojik tutulum hastaların % 5-10'unda ortaya çıkmaktadır. Genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde gözlenir. Erkeklerde tutulum daha sık ve prognoz daha kötüdür (91). Santral sinir sistemini, periferik sinir sisteminden daha sık olarak etkilemektedir (93,94). Vasküler trombozlar ve fokal parankimal lezyonlar en sık rastlanan tutulumlardır. Parankimal beyin hastalığı (Nöro Behçet) daha sıktır (yaklaşık % 80). Parankimal

beyin hastalığı özellikle beyin sapını ve bazal ganglionları etkilemektedir. Bu bölgelerin etkilenmiş olması kötü prognoz göstergesidir. Arteriyel vaskülitler, aseptik menenjit, ensefalit diğer tutulum şekilleridir. Arterit, iskemik serebrovasküler olaylara, anevrizmal dilatasyonlara ve subaraknoid kanamalara neden olabilmektedir. Hastalığın tanısında semptomların yanında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve magnetik rezonans görüntülemeleri faydalıdır (95). Manyetik rezonans görüntülemelerde bazal ganglionlar, beyin sapı veya derin ak madde bölge lezyonları sıklıkla izlenmektedir (93). Diğer vaskülitlerden farklı olarak, Behçet hastalarında periferik nöropati sık rastlanan bir bulgu değildir (96). Klinik belirtiler bilateral piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular, hemiparezis, davranış değişiklikleri, sfinkter bozuklukları, kranial sinir felçleri ve baş ağrısıdır (93,94). BOS sıklıkla normaldir. Ancak, BOS basıncında artma görülebilir. BOS içeriğinde nötrofil ve/veya lenfosit sayısında ve protein içeriğinde artış saptanabilir (93).

2.4.6 Damar tutulumu

Behçet hastalığı, hem arter hemde venleri tutan vaskülitik lezyonlardır. Nötrofilik veya monositik vasküler inflamasyon büyük, orta ve küçük damarları tutabilir. Endovasküler ve perivasküler inflamasyon stenoz, trombüs ve anevrizma ile sonuçlanabilir. Vasküler tutulumun sıklığı, 2319 vakalık bir seride % 14,3 olarak bulunmuş ve erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. En sık vasküler komplikasyon yüzeyel ven trombozu iken; bunu derin ven trombozu takip eder (84). Derin ve yüzeyel ven trombozlarının yanında superior ve inferior vena kava oklüzyonları, Budd-Chiari sendromu ve dural sinus trombozları diğer vasküler komplikasyonlardır (97). Venöz tutulumdan daha seyrek olarakta arteriyel tutulum izlenmektedir. Karotis, pulmoner, aorta, iliak, femoral ve popliteal arterler tutulabildiği gibi, daha az sıklıkla, renal arterler de tutulabilmektedir. Koroner arterlerin tutulumuna bağlı akut koroner sendrom oldukça nadir bir komplikasyondur. Pulmoner arter tutulumu yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir. Pulmoner arterlerin büyük proksimal dallarının tutulmasına bağlı anevrizmalar daha sık görülür ve ilk olarak “hemoptizi” ile belirti verir. Pulmoner anevrizmalara bağlı hemoptizi pulmoner emboliden

ayırddedilmelidir. Çok nadir olan emboli düşünülerek verilecek anti-koagülasyon tedavisi anevrizmalı hastalarda ölümle sonuçlanabilir (98).

2.4.7 Kas ve iskelet tutulumu

Behçet hastalarının % 39'unda artrit görülmektedir (99). Behçet hastalarında, artrit tipik olarak deformasyona yol açmayan non-erozif, inflamatuvar, simetrik veya asimetrik oligoartrit şeklindedir. En çok tutulan eklemler diz, ayak ve el bileği gibi büyük ve orta boy eklemlerdir. Vakaların çoğunda oligoartiküler başlangıç vardır. Daha seyrek olarak monoartiküler ve poliartiküler başlangıçlı seyir izlenmektedir (100). Artrit kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde daha ağır seyir gösterir (81). Aktif artrit dönemlerinde yapılan sinovial sıvı incelemeleri nötrofil ağırlıklı bir inflamasyonla uyumlu olarak gelmektedir.

2.4.8 Gastrointestinal sistem tutulumu

Ülkemizde gastrointestinal sistem tutulumu % 1 civarındadır. İshal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı ve kusma ana semptomlardır. Ateş, kilo kaybı, anemi bu belirtilere eşlik edebilir. Behçet hastalığına bağlı ülserler en çok çekum, terminal ileum ve çıkan kolonda lokalizedir. Daha nadir olarak ösafagus ve mide tutulabilir (101,102)

2.4.9. Kardiak tutulum

Kardiak tutulumu Behçet hastalarında sık rastlanmaz. Bununla beraber perikardit, myokardit, endokardit, interatrial septum anevrizması, mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik, sinus valsalva dilatasyonları seyrek de olsa izlenen lezyonlardır (103).

2.4.10. Renal tutulum:

Renal tutulum, minimal değişiklikten proliferatif veya hızlı ilerleyen kresentik glomerülo nefrite kadar farklı şiddette olabilir. Patogenezinde immün kompleks birikimi rol oynadığı düşünülmektedir (104).

2.4.11 Diğer bulgular

Behçet hastalarında özel olmayan konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) seyrek olarak gözlenebilir.

2.5. PROGNOZ

Behçet hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu için nüksler ve remisyonlarla seyreder. Gençlerde ve erkeklerde hastalık daha ağır seyreder. Yaş ilerledikçe remisyonlar uzar, nüksün şiddeti azalır. Behçet hastalığının morbiditesini etkileyen faktörler arasında en sık ırk, coğrafi ve genetik özellikler üzerinde durulmuştur (105).

Behçet hastalığında mukokütanöz tutulumun prognozu genelde iyidir (106). Hastalığın, ilk yıllarında başlayan göz tutulumu en önemli morbidite sebebidir. Vasküler tutulumu ise hastalığın en önemli mortalite nedenidir. Nörolojik tutulum varlığında hastaların büyük bir kısmında ilerleyici ve bazen de mortaldir. Behçet hastalarında yıllık mortalite oranı % 2-4'dür. En sık mortalite nedenleri ise vasküler anevrizma rüptürü, intestinal ülser perforasyonu ve santral sinir sistemi tutulumudur. Behçet hastalığının nadir bir komplikasyonu ise sistemik amiloidozdur (107,108).

Gebeliğin ilk trimesterinde, Behçet hastalığı kliniğinde kötüleşme olsada son trimesterde lezyonlarda belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. Progesteronun bu iyileşmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür (109).

2.6. TEDAVİ

Behçet hastalığının etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle özgün bir tedavisi bulunmamaktadır (107). Behçet hastalarında tedavide amaç semptomların ortadan kaldırılması ve inflamasyonun baskılanarak hastalığın kalıcı organ hasarına yol açmasını engellenmesidir. Hastalığın tedavisi yaş, cinsiyet, klinik belirti ve bulguların şiddeti ve hayatı etkileme oranına göre değişmektedir (110,111).

2.6.1. Medikal Tedavi

2.6.1.1. Kolşisin

Behçet hastalığının tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Özellikle mukokutanöz belirtileri olan hastalarda tercih edilir. Kolşisin etki mekanizması mikrotübül formasyonunu bozarak nötrofil migrasyonunu inhibe eder. Plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, kolşisinin 1.5 mg/günlük dozları artrit tedavisinde etkili bulunmuştur. Kolşisinin özellikle kadın hastalarda genitoürinal ve eritemo nodozumu azalttığı gösterilmiştir (112). Kolşisinin başlıca yan etkileri oligoazospermi, amenore, dismenore, bitkinlik, saç kaybı ve gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal vb.) şikayetlerdir (110).

2.6.1.2. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler hem oral aftlarda, hem de genital ülserlerde etkili bulunmuştur. Özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (ilk 5 gün) kullanıldıklarında, inflamasyonu baskılayarak etkisini gösterirler (110,113). Geç dönemde kullanıldıklarında yaranın iyileşme süresini uzatabilirler. Üveit ataklarında midriyatik ajanlarla birlikte topikal kortikosteroidli göz damlaları ve pomadları tercih edilebilirler (114).

Oftalmik, nörolojik, vasküler, gastrointestinal ve mukokutanöz tutulum olanlarda yaygın olarak sistemik kortikosteroid kullanılır (107,115). Göz tutulumu olan Behçet hastalarında erken dönemde topikal ve sistemik steroidler veya perioküler steroid enjeksiyonları uygulanabilir (114). Eklem tutulumlu Behçet hastalarında intraartiküler steroid enjeksiyonu uygulanabilir (107).

2.6.1.3. Antibiyotikler

Mukokutanöz belirtilerin ve artrit baskılanmasında antibiyotiklerin de etkili olduğu tespit edilmiştir. Al-Waiz ve ark. araştırmasında 1.2 milyon ünite (İM) benzatin penisilin ile 4 haftalık kolşisin kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (116). Bir başka

çalışmada ise azitromisinin follikülitleri azalttığı ve oral aftların iyileşme süresini kısalttığı gözlenmiştir (117).

2.6.1.4. Azatiopürin

Humoral ve hücrel immüneyi baskırlar. Özellikle retinal vaskülitte prednizolon ile kombine olarak 1-2 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Akut arterit ve anevrizma tedavisinde steroidle kombine edildiğinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Mukokutanöz Behçet hastalarında kolşisinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, erken dönemde bir üstünlük sağlamazken, uzun dönemde aftların sayı ve sıklığı, genitoürinal ve göz ataklarının şiddet ve sıklığını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (118).

2.6.1.5. Siklosporin A

Özellikle üveit tedavisinde kullanılan siklosporin A, selektif olarak T lenfositlerini inhibe eder. Günlük siklosporin A dozu 2-5 mg/kg dır. Göz ataklarının sayı ve şiddetini azaltır. Sadece oküler tutulumunda değil aynı zamanda mukokütanöz bulgular ve artiküler tutulumun üzerinde de etkisi mevcuttur (107,110).

2.6.1.6. Metotreksat

Folik asit analogu olan metotreksat, SSS tutulumu, şiddetli mukokütanöz tutulumlarda ve anterior üveitte haftada bir kez 7.5-25 mg dozlarda kullanılabilir (107,110).

2.6.1.7. Siklofosfamid

Hızlı etkili alkileyici bir ajandır. Behçet hastalarında özellikle şiddetli göz, SSS ve vasküler tutulumlarında kullanılmaktadır. SSS vaskülitinde en etkili ilaın siklofosfamid olduğu düşünölmektedir (110,119).

2.6.1.9. İnterferon

Antiviral ve immünmodülatör etkileri ile Behçet hastalarında etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Hastaların büyük bölümünde deri ve mukoza ile eklem ve göz belirtilerinde belirgin bir iyileşme bildirilmiştir. (110).

2.6.1.10. TNF-alfa blokerleri

İnfliksımab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla Behçet hastalarının tedavisinde kullanılan TNF alfa blokerleridir. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik maküler ödem, aktif nörolojik tutulumlu hastalar, intestinal inflamasyon, eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır (110).

2.6.2. Cerrahi Tedavi

Behçet hastalarında cerrahi girişim vasküler tutulumda, gastrointestinal tutulumda ve daha az olarak da göz tutulumu sonucu gelişen katarakt olgularında uygulanmaktadır (110).

III. ANİ KARDİYAK ÖLÜM

Ani kardiyak ölüm, akut olarak semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde ani bilinç kaybı ile kendini gösteren, kalp nedenli doğal ölüm olarak tanımlanmıştır (120).

Bazı kalp hastalıkları ölüme yol açabilmekte, fakat ne zaman ve ne şekilde ölüme yol açacağı öngörülememektedir (121). Ani kardiyak ölüm nedenleri arasında ilk sırada koroner arter hastalığı gelmektedir. Ani kardiyak ölüm nedenleri arasında kardiyomiyopatilerde önemli bir yer tutmaktadır. Ani kardiyak ölüme neden olabilen diğer kardiyovasküler hastalıklar tablo II’de gösterilmiştir (122). En sık ani kardiyak ölüm nedeni % 91 ile aritmilerdir. En sık görülen aritmi ise ventriküler fibrilasyondur (122). Ani kardiyak ölüm için bazı risk faktörleri mevcuttur. Bunlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı için aile öyküsü, hipertansiyon, sigara içimi, artmış LDL kolesterol, ve diabetes

mellitustur. Bunun yanında kalp hızında artış, diğer risk faktörlerinden farklı olarak özellikle ani kardiyak ölüm için özgülüğü yüksek bir risk faktörüdür (123-126). Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki Behçet hastalarında ventriküler aritmi ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riski artmıştır (127-129). Ani kardiyak ölüm riski yüksek hastaların kardiyovasküler ölüm riskini belirlemede birçok metoddan yararlanılmıştır. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü bu amaçla kullanılabilecek yeni - güncel risk değerlendirme metodlarıdır.

Tablo - II: Ani kardiyak ölüme neden olan kalp hastalıkları.

Ani kardiyak ölüme neden olan kalp hastalıkları	
Koroner arter hastalıkları	Endokardit
Koroner arter anomalileri	Nöromuskuler hastalıklar
Hipertansiyon	Doğumsal kalp hastalığı
Miyokardiyal bridge	Brugada sendromu
Hipertrofik kardiyomiyopatiler	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
İdiyopatik konjestif kardiyomiyopatiler	Doğumsal uzun QT sendromu
Akut kalp yetersizliği	Edinsel uzun QT sendromu
Akut miyokardit	İdiyopatik ventriküler fibrilasyon
Aort darlığı	Preeksitasyon sendromları
Mitral kapak prolapsusu	Pulmoner hipertansiyon
Prostetik kapak disfonksiyonu	Miksoma,
Akut kardiyak tamponat	

IV. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

4.1. Kalp hızı değişkenliğinin fizyopatolojisi

Kalp hızı değişkenliği, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamaktadır. Bazal kalp hızı ve kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom sistemin regülasyonu ile sağlanmaktadır. Bilindiği gibi parasempatik (yani vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma kalp hızını hızlandırmaktadır (130)

Parasempatik sistem, istirahat esnasında kalbin otonomik kontrolünü düzenlenmektedir. Solunumun kalp hızı üzerindeki etkisi, hemen tümüyle vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olmakta ve solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkmaktadır. Fiziksel veya ruhsal stresler, egzersiz ve metabolik değişiklikler ise sempatik sistemi aktive ederek kalp hızında artış görülmektedir. Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem tarafından sağlanmaktadır. Diyabetes mellitus başta olmak üzere birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Oluşan otonom fonksiyon bozukluğu ise ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (131). Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok klasik testler kullanılabilmektedir. Ancak otonom fonksiyonları belirlemede klasik testler yetersiz kalmaktadır (132)

Kalp hızı değişkenliği, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, güncel bir testtir. Kalp hızı değişkenliği ölçümü, kısa (5 dakika) ve uzun (24 saatlik) süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. EKG’de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan ardışık R dalgalarının analizi, kalp hızı değişkenliği ölçümünde ilk basamaktır. RR aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Ventiküler ekstra atım gibi anormal vurularda R dalgalarının analizi uygun değildir. Kaydedilen R dalgalarının % 85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (132). Holterdeki veriler program vasıtasıyla işlenir ve normal-

normal (NN) R aralıkları, kalp hızı değişkenliği ölçümünde temel alınır. Kalp hızını etkileyen faktörler kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır. Kalp hızı değişkenliği ölçümü iki ana yöntemle yapılır.

4.1.1. Zaman Bağımlı Ölçümler: Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar tablo III’de özetlenmiştir (133).

Tablo - III: Kalp hızı değişkenlerinin zaman bağımlı parametreleri

Değişken	Tanım
Ortalama NN	: İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN	: İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması
SDNN indeks	: 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamaları
SDANN	: 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	: 24 saatlik kayıta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
NN 50 sayısı	:Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms’den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
pNN 50	: NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks	: Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü

Kısa süreli ölçümler (NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler RMSSD ve pNN50), kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtır. Bu ölçümler kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilere kaynaklanan etkilere tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığı doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur. Bu ölçümlerle solunum, tilt ve valsava manevrası sonucunda oluşan kalp hızındaki değişimler

değerlendirilebilir. Geometrik metotlardan ise, sıklıkla triangle index (Tİ) (RR intervallerinin toplam sayısının RR intervalleri histogramında belirlenen mod değerine oranı) yöntemi kullanılmaktadır. SDNN < 70 msn veya Tİ≤20 ünite ise, kalp hızı değişkenliği bozulmuş olarak kabul edilmektedir (134)

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında kalp hızı değişkenliği kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda, zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel kalp hızı değişkenliğini yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. Bunların normal değerleri tablo IV'de gösterilmiştir (133).

Tablo – IV : Kalp Hızı değişkenlerinin normal değerleri

Zamansal Birim	Kalp Hızı değişkenlerinin normal değerleri ölçümler
24 saatlik kayıtlarda zaman bazlı analizler	
SDNN	ms 141 ± 39
SDANN	ms 127 ± 35
RMSSD	ms 27 ± 12
TRIANGULER İNDEKS	ms 37 ± 15
pNN50	% >%3
5 dakikalık kayıtlarda spektral analizler	
Total güç	ms ² 3466 ± 1018
LF	ms ² 1170 ± 416
HF	ms ² 975 ± 203
LF/HF oranı	1.5 - 2.0

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.1.2. Frekans Bağımlı Ölçümler:

Frekans bağımlı parametreler, 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinin veya 5 dakikalık kısa kayıtların incelenmesi ile değerlendirilir. Bu yöntemler teknik açıdan karmaşık yöntemlerdir. Kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre üçe ayrılırlar. Periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (135). "Power Spectral Density" analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0-0.5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri tablo V'de özetlenmiştir (133).

Tablo - V: Kalp hızı değişkenlerinin frekan bağımlı parametreleri

Değişken	Frekans	Herz	Özellikler	Kayıt süresi
HF	Yüksek	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgili Solunumdan etkilenir	Kısa ve uzun
LF	Düşük	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregulasyon, periferik vazomotor aktiveyi yansıtır	Kısa ve uzun
MF	Orta	0.05-0.2	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivitesi	Kısa
VLF	Çok Düşük	0,03-0,04	Bilinmiyor	Kısa ve uzun
ULF	Ultra Düşük	<0,003	Bilinmiyor	Uzun

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF: Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans

Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (133). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (136).Tablo VI'da kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı ve frekans bağımlı parametrelerinin korelasyonu gösterilmiştir.

Tablo - VI: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin birbirleri ile korelasyonu

SDNN	Total Güç
SDANN	ULF
SDNN indeks	VLF
pNN50, RMSSD	HF
SDNN	SDANN, Triangular indeks
RMSSD	pNN50

Zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50, sık kullanılmakla beraber bu parametreler için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (133, 135, 137).

4.2. Kalp hızı değişkenliğinin klinik uygulamaları

Kalp hızı değişkenliği ölçümleri, otonom tonüs ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir (137). Bazı çalışmalarda kalp hızı değişkenliğinde azalma, sempatik tonüs artışı ve vagal tonüs azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmiye artış ile ilişkilidir (136). Azalmış kalp hızı değişkenliğinin klinik önemi özellikle 2 hasta grubunda ispat edilmiştir: Bunlar akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede (138-140) ve diyabetik nöropatinin erken evrelerinde (135).

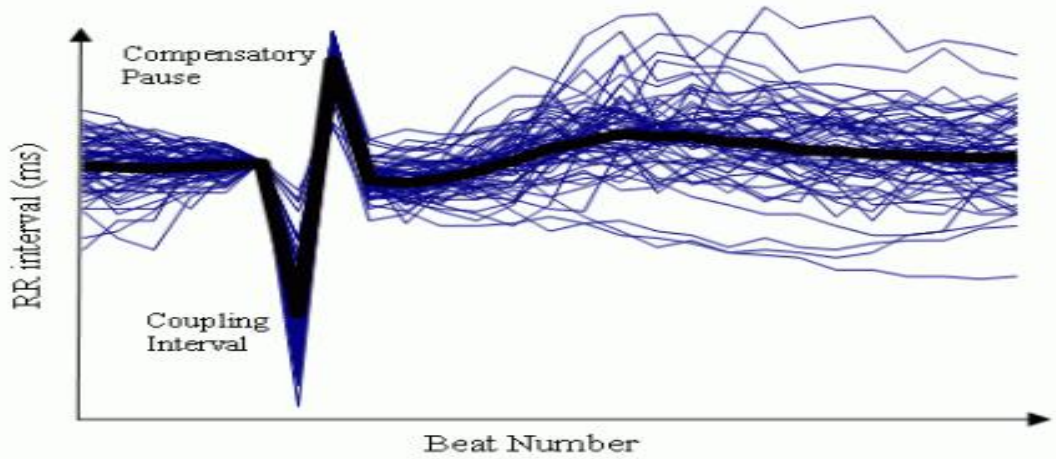
"Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) alışmasında, akut miyokard infarktüsünden sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerdendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN<50 ms olan hastalarda ani kardiyak ölüm riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek bulunmuştur (141). Bunun yanında Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış kalp hızı değışkenliğinin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (140).

Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus'un erken ve sık görülen bir komplikasyonudur ve kardiyak otonomik nöropatiye yol açar (142,143). Kardiyak otonomik nöropatinin de sessiz iskemi, miyokard infarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu bilinmektedir (144). Kardiyak otonom nöropatinin tanısında, standart otonom testlerin dışında kalp hızı değışkenliği gibi girişimsel olmayan testler de sıklıkla kullanılmaktadır. Kalp hızı değışkenliği, diyabetik otonom nöropati tanısında da değeri bulunmuştur (145-149). Kalp hızı değışkenliğinin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur (150).

V. KALP HIZI DÖNGÜSÜ

Kalp hızı döngüsü, otonom fonksiyonları değerdendirmek için ortaya konmuş nispeten yeni bir tekniktir . Kalp hızı döngüsü, bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinüs ritim siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmaktadır. Kalp hızı döngüsü barorefleks duyarlılığının bir göstergesidir (149-152). Kalp hızı döngüsü, ilk defa Schmidt ve arkadaşlar tarafından saptanmıştır. Akut miyokard infarktüsü sonrası Holter kayıtları alınan hastalarda kalp hızı döngüsünü gösteren iki parametreyi, türbölans başlangıcı (TB) ve türbölans eğimi (TE) olarak tanımlamışlardır (149). VEA'nın neden olduğu kan basıncındaki düşme, aortik ve karotid arklardaki baroreseptörler tarafından algılanmakta ve önce vagal aktivitede azalmaya, ardından da sempatik aktivitede artışa yol açmaktadır. Kompanzatuvar aralık sonrası gelen atımla artan nabız basıncıda tersi etki göstererek vagal aktivitede artma-sempatik aktivitede

azalmaya neden olmaktadır (151). Bunun sonucunda kalp atışı önce hızlanmakta sonra yavaşlamaktadır. TB ve TE, sırası ile bu kalp hızı artışını ve azalmasını yansıtmaktadır. Bu parametreler, 24 saatlik EKG Holter kayıtları üzerinden bir program aracılığıyla hesaplanabileceği gibi, takılabilir kardiyoverter defibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından ve elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir (153). Schmidt ve ark. TB ve TE'nin normal değerlerini sırasıyla $<0\%$ ve >2.5 ms/RR olarak saptamışlardır. Düşük riskli hastalarda VEA'dan sonra sinüs ritmi karakteristik olarak önce hızlanma ve devamında yavaşlama göstermektedir (151). Bu karakteristik yapı, aritmik mortalite açısından yüksek riskli hastalarda gözlenmemektedir (154,155).



Şekil – I : VEA öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları

Şekil I'de bir hastadaki 60 adet VEA'nın öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları gösterilmektedir (ince çizgiler). Kalın çizgi, 60 adetlik serinin ortalamasını göstermektedir.

5.1. Klinik uygulamalar

MPIP ve EMIT (European Myocardial Infarction and Amiodarone Trial) çalışmalarında, anormal TB ve anormal TE, tek başına mortalitenin öngörülmesinde en kuvvetli risk belirleyicileri olarak saptanmışlardır. Bu çalışmalarda risk oranı TB için ≥ 0 ($p<0.0001$), TE için ≤ 2.5 ($p<0.0001$) olarak

belirlenmiştir (151). ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) çalışmasında ise miyokard infarktüsü sonrası düşük riskli hastalarda kalp hızı döngüsünün mortaliteyi öngörmeye göreli risk oranı 6.87 ($p < 0.0001$) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bozulmuş kalp hızı döngüsünün, miyokard infarktüsü sonrası ani kardiyak ölümün bilinen en güçlü EKG bağımlı risk belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (155). Kalp hızı döngüsü, özellikle miyokard infarktüsü sonrası aritmik mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır(156,157). Avrupa Kardiyoloji Derneği, kalp hızı döngüsü vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve toplam mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir (158). Kardiyak otonom nöropati saptanan diyabetes mellituslu hastalarda barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olan kalp hızı döngüsü bozulmuştur(157).

VI. MATERYAL METOD

6.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

Çalışmaya 2010-2011 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında takip edilen ve Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine (International Study Group Criteria-ISGC) göre Behçet tanısı konmuş olan hastalar oluşturdu. Çalışmaya klinik ve laboratuvar verileri sonucuna göre; hastalığın akut atak dönemi dışında kalan ve kolşisin kullanan hastalar oluşturdu. Hasta grubunu, yaş ortalaması $40,05 \pm 8,92$ ve, 20'si erkek, toplam 40 Behçet'li hasta alındı. Hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri hasta bilgi formlarına kaydedildi. Kontrol grubunu ise yaş ve cinsiyet yönünden benzer, yaş ortalaması $39,90 \pm 8,47$ idi. 20'si erkek, toplam 40 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ailesinde ve kendisinde Behçet hastalığı yoktu. Sağlıklı bireyler sigara veya alkol kullanmıyorlardı. Tıbbi öykülerinde bilinen herhangi bir hastalığı yoktu ve rutin laboratuvar bulguları (biyokimyasal testleri, hematolojik testleri, sedimentasyon düzeyi ve serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyi) normal olarak saptandı.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler, çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları alındı.

6.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Bilinen;

- Tip II diyabetes mellitüsü olanlar,
- Hipertansiyonu olanlar,
- Behçet hastalığının akut atak döneminde olanlar,
- Koroner arter hastalığı olanlar,
- Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu olanlar,
- Üre, kreatinin yüksekliği veya böbrek yetmezliği olanlar,
- Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar,
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar,
- Atrial fibrilasyonu olanlar
- BMI (beden kütle indeksi) 35 kg/m^2 'den fazla olanlar,
- Bilinen başka inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Ciddi kapak hastalığı olanlar,
- Bilinen amiloidozu olanlar,
- Hipertroidisi olanlar,
- Sigara içenler
- Alkol kullananlar,
- Gebe olanlar

çalışmaya alınmadı,

Tüm hastaların hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalığa eşlik eden bulgular, kolşisin kullanım süresi, alınan kolşisin dozu, düzenli ilaç kullanım öyküsü, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri ve tam kan sayımı değerlendirildi.

6.3. Klinik Sorgulama ve Fizik Muayene

Hasta ve kontrollerin yaşları, cinsiyetleri, boyları ve kiloları kaydedildi. Behçet hastalığı bulguları açısından hastalar değerlendirildi. Son bir yıl içerisindeki alevlenme dönemlerinin sayısı, son bir yıl içerisinde mukokütanöz tutulum dışındaki tutulumlar, değerlendirme anında alevlenme varlığı saptandı. Ayrıntılı bir şekilde sorgulama ve muayeneleri yapıldı. Deri, baş-boyun, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, abdomen, SSS, periferik sinir sistemi, genitoüriner sistem ve ekstremiteler ayrıntılı bir şekilde muayene edildi.

6.4. Laboratuvar tetkikleri

Hastalar ve sağlıklı bireyler Fizik tedavi ve Rehabilitasyon, Dermatoloji AD tarafından rutin kontrolleri sırasında bakılan tam kan, biyokimya (karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, böbrek fonksiyon testleri, total protein, albumin ve elektrolitler (Ca ve P), tiroid stimüle edici hormon, T3, T4, sedimentasyon ve CRP lerine bakıldı.

6.5. Kalp Hızı Değişkenliği (Heart rate variability) Analizi:

Tüm hastalara Reynolds Medikal Limited Hertford, England marka, 3-channel 'LifeCard' recorder özellikli EKG Holter kayıt cihazı bağlandı. Hastalardan alınan 24 saatlik Holter EKG kayıtları, bilgisayar ortamına aktarıldı. Reynolds Medical Pathfinder Software, Versiyon V8.255, Hertford, England holter programı ile analiz edildi. Sonrasında kayıtlar görsel olarak incelendi ve artefaklı bölgeler analiz dışı bırakıldı. Holter programı aracılığı ile zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri [ortalama RR intervali, SDNN, SDANN, tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervallerinin standart sapmalarının ortalaması (SDNNİ), 50 msn'den fazla değişkenlik gösteren ardışık RR intervallerinin sayısı (sNN50, RMSSD ve Trianguler indeksi] otomatik olarak hesaplandı. Avrupa Kalp Cemiyeti ve Kuzey Amerika Pacemaker ve Elektrofizyoloji Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda, SDNNİ ve Tİ istatistiksel incelemeye dahil edildi (122).

6.6. Kalp hızı d6ngüsü (Heart rate turbulence) analizi

Hastalardan alınan 24 saatlik Holter EKG kayıtları, bilgisayar ortamına aktarıldı. Holter kayıtlarından yazılım programı (HRT View Version 0.60-0.1, Munich, Germany) ile otomatik olarak hesaplandı. Kalp hızı d6ngüsü hesaplanabilmesi için kayıtlarda mutlak surette ventriküler erken vuru olması gerekmektedir. Bununla beraber tüm ventriküler erken vurular kalp hızı d6ngüsü analizinde kullanılamamaktadır. Ventriküler erken atımların kalp hızı d6ngüsü analizinde kullanılabilmesi için bazı kriterler tanımlanmıştır (131). Bu kriterler tablo VII’de gösterilmiştir. Sinüs aritmisi ve parazit gibi nedenlerden dolayı tek VEA’dan elde edilen ölçümlerin güvenilirliği şüphelidir (8). Bu nedenle en doğru kalp hızı d6ngüsünün ölçümleri yapılabilmesi için en az 5 VEA’nın ölçülmesi ve ortalaması alınması zorunludur (131).

Tablo – VII : Ventriküler ekstra atımların, kalp hızı d6ngüsü ölçümü için uygunluk kriteri.

Ventriküler ekstra atımlarının kalp hızı d6ngüsü ölçümü için uygunluk kriteri
--

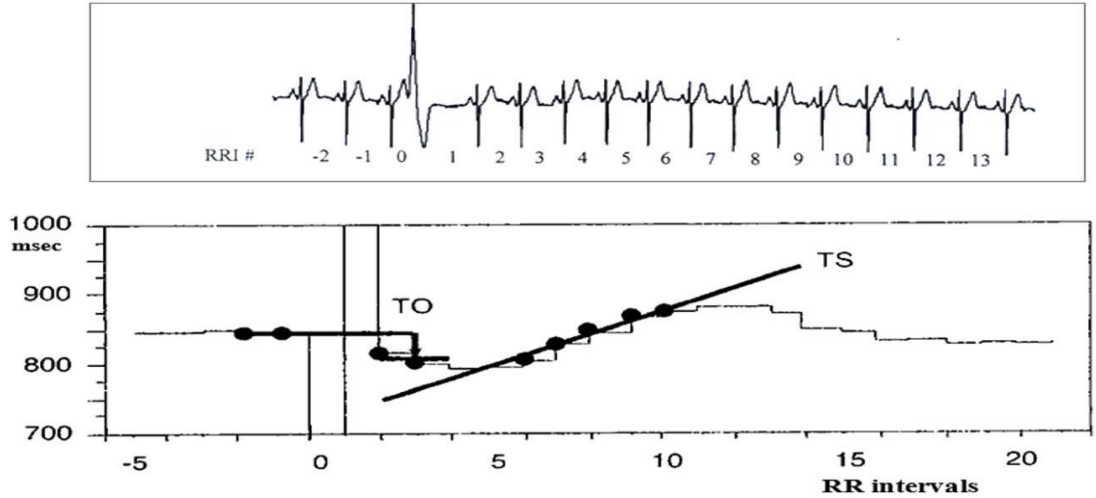
- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. VEA öncesi 5 ve kompanzatuvar duraklama sonrasındaki 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış sınıflama olmamalıdır.2. Sinüs vurularının RR aralıkları 300 ms’den kısa veya 2000 ms’den uzun olmamalıdır.3. RR aralıkları ile referans aralığı (VEA öncesindeki son 5 sinüs aralığı ortalaması) arasında % 20’den fazla fark olmamalıdır.4. Ardışık iki RR aralığı arasında 200 ms’den fazla fark olmamalıdır.5. VEA öncesi pre-ekstrasistolik aralık, normal RR aralığından en az % 20 daha kısa olmalı ve post-ekstrasistolik aralık, referans aralığından en az % 20 daha uzun olmalıdır. |
|---|

Çalışmaya alınan bireylerin Türbülans başlangıcı (TB) ve Türbülans eğimi (TE) değerleri, yukarıdaki kriterleri tamamlayan VEA’lar kullanılarak, bir

analiz programı aracılığıyla (HRT View Version 0.60–0.1, Munich, Germany) otomatik olarak hesaplandı. Programın VEA olarak değerlendirdiği her vuru, analiz öncesi görsel olarak değerlendirildi ve analiz için uygun olmayanlar incelemenden çıkarıldı. TB ve TE'nin hesaplanmasında, Schmidt kriterleri kullanıldı (151). Buna göre Türbülans başlangıcı (TB) şu formülle hesaplandı.

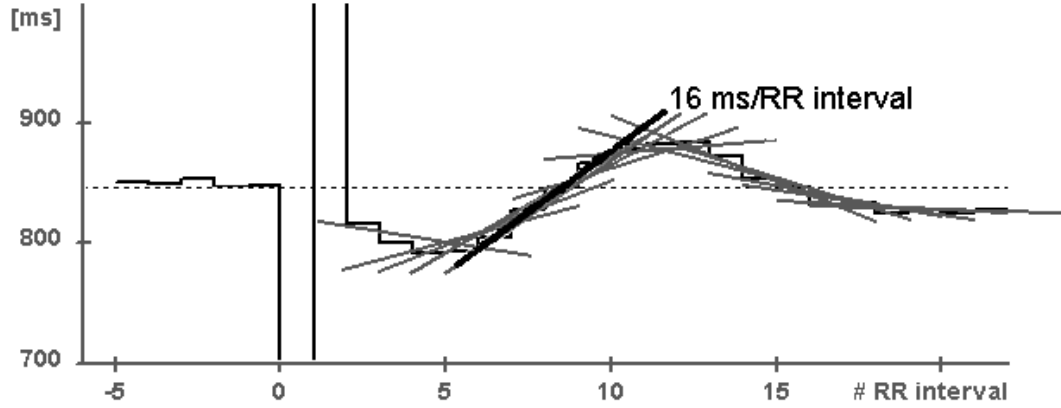
$$TB = \frac{(RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1)}{(RR-2 + RR-1)} \times 100$$

Ventrikül erken atım sonrası ölçülen ilk iki sinüs RR aralığı (RR1 ve RR2) ile, ventrikül erken atım öncesi ölçülen son iki sinüs RR aralığı (RR-2+RR-1) çıkarılması ve bunun ventrikül erken atımı öncesi ölçülen son iki sinüs RR aralığına bölünmesi ile ölçüldü ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Özetle TB, VEA sonrası kalbin hızlanma yüzdesini ifade etmektedir. TB nin negatif değerleri kalpte hızlanmayı (normal cevap), pozitif değerleri ise yavaşlamayı (anormal cevap) yansıtmaktadır.



Şekil – II : Türbülans başlangıcı değerinin hesaplanması

Türbülans eğimi (TE) ise ventrikül erken atımı takip eden 20 sinüs RR aralığı içinde, ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimlerinden en fazla pozitif olan değer" olarak tanımlanmaktadır. Sonuçta TE, 5 atım içinde en fazla yavaşlama derecesinin bir göstergesidir. TE milisaniye olarak ifade edilmektedir.



Şekil – III : Türbülans eğimi değerinin hesaplanması

Şekilde VEA'yı takip eden ilk 20 sinüs RR aralığı içinde, tüm ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimleri gösterilmiştir (ince çizgiler). Koyu çizgi, regresyon eğimlerinden en fazla pozitif olan değeri göstermektedir. Bu değer de TE'ye karşılık gelir. Türbülans başlangıcı için % 0'dan küçük değerler, TE için 2.5 msn/RR'den büyük değerler normal sınırlar olarak kabul edildi. Türbülans kaybı, TB'de artma ve TE'de ise azalma olarak kabul edildi.

6.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için bilgisayarda, SPSS ("Statistical package for social sciences Inc, Chicago, Illinois, USA") 17.0) paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Behçet hastalarının ve kontrol grubundaki hastaların ortalamaları karşılaştırıldı. Her iki grub arasında normal dağılım gösteren değişkenlerde unpaired two samples t-testi (Student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Chi-square testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerin sonucunda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VII. BULGULAR

7.1. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Çalışmaya 20 erkek (% 50), 20 kadın (% 50) toplam 40 Behçet tanısı almış hasta, kontrol grubuna ise 20 erkek (% 50), 20 kadın (% 50) toplam 40 sağlıklı gönüllü birey alındı. Her iki grubun yaş ortalaması, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo, beden kitle indeksi ve kalp hızı değerleri benzerdi. Grupların temel karakteristik özellikleri Tablo VIII verildi.

Tablo – VIII : Grupların temel karakteristik özellikleri

	Behçet (n:40)	Kontrol (n:40)	
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	p
Yaş (yıl)	40,0 ± 8,9	39,9 ± 8,4	0,654
Boy (cm)	166,9 ± 8,4	169,4 ± 8,3	0,996
Kilo (kg)	73,8 ± 13,8	73,6 ± 11,9	0,299
BKİ (kg/m²)	26,3 ± 4,0	25,0 ± 4,9	0,847
Kalp hızı (atım/dk)	75,4 ± 3,6	74,8 ± 3,4	0,813
Sistolik KB (mmHg)	115,9 ± 10,6	115,7 ± 9,8	0,956*
Diyastolik KB (mmHg)	72,2 ± 5,7	72,5 ± 6,7	0,781*
Cinsiyet (Erkek %)	20(% 50)	20 (% 50)	1,000

BKİ: Beden kitle indeksi, KB: Kan basıncı, *Mann-Whitney U student-t testi

Çalışmaya alınan hastalar günde 1 veya 2 mg kolşisin kullanmakta idi. Hastaların 4'ünde (% 10) birinci derece akrabasında Behçet hastalığı bulunur iken 36'sında (% 90) yoktu. Aynı zamanda 2 (% 5) hasta nörobeçet tanısı almıştı.

Hastaların takipleri sırasında 1 (%2,5) hastada tek gözde ani gelişen görme kaybı oluştu. Behçet hastalarının 6'sinde (%12) özgeçmişlerinde derin ven trombozu tanısı mevcuttu.

Atak döneminde 40 hastanın (% 100) temel şikayeti oral aftlar iken ikinci en sık şikayet ise genital aftlar (23 hastada %57) idi. Hastaların ortalama Behçet hastalığı tanı ortalaması $7,7 \pm 6,38$ yıldır.

7.3. Çalışma gruplarının ekokardiyografik özellikleri.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile saptanan değerleri karşılaştırıldı. Konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile; sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonları saptandı.

7.3.1. Konvansiyonel ekokardiyografi.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistolik sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, aort çapı, sağ ventrikül çapı ve sap atriyum çapı benzerdi. Behçetli hastaların hiç birinde perikardiyal effüzyon saptanmadı. ($p>0,05$).

Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları tablo IX verildi. İki grub arasında konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinde istatistiksel olarak fark yoktu.

Tablo - IX : Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

	Behçet (n:40)	Kontrol (n:40)	
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	p
SVDSÇ (mm)	46,7 ± 2,4	46,2 ± 3,4	0,507
SVSSÇ (mm)	29,0 ± 2,4	28,0 ± 2,8	0,086
EF (%)	68,2 ± 2,9	68,0 ± 3,1	0,743
İVSSÇ (mm)	13,5 ± 1,4	13,6 ± 1,3	0,707*
İVSDÇ (mm)	9,8 ± 0,9	9,8 ± 1,0	0,836*
PWDÇ (mm)	9,5 ± 1,0	9,6 ± 1,0	0,868*
PWSC (mm)	13,3 ± 1,3	13,5 ± 1,7	0,614
LA (mm)	36,5 ± 3,0	36,8 ± 2,8	0,705
AO (mm)	27,9 ± 2,6	27,9 ± 3,3	0,970
RV (mm)	28,6 ± 3,8	28, 6 ± 4,6	0,979
RA (mm)	32,6 ± 3,3	31,4 ± 3,9	0,177

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyon, İVSSÇ: İnterventriküler sistol sonu çapı, İVSDÇ: İnterventriküler diyastol sonu çapı, PWDÇ: Arka duvar diyastol sonu çağ, PWSC: Arka duvar sistol sonu çağ LA: Sol atriyum çapı, AO: Aort çapı, RV: Sağ ventrikül çapı, RA: Sağ atriyum çapı. * Mann-Whitney U testi

7.3.2.Doku Doppler Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, pulse wave Doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, mitral A ve E dalga akım hızı,

mitral E/A oranları, mitral deselerasyon zamanı, mitral SM, Mitral Em ve Mitral Am dalga hızları benzerdi. Grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları tablo X’da verilmiştir.

Tablo - X: Grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları.

	Behçet (n:40)	Kontrol (n:40)	
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	p
Mitral E (cm/sn)	87,1 ±16,3	88,6 ± 13,3	0,648
Mitral A (cm/sn)	73,6 ± 13,9	74,3 ± 12,7	0,809
Mitral E/A (cm/sn)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,842
Mitral DT (msn)	198,7 ± 19,4	197,4 ± 23,0	0,798
Mitral Sm (cm/sn)	119,1 ± 22,5	122,3 ± 22,5	0,537
Mitral Em (cm/sn)	143,12 ± 27,0	147,3 ± 27,5	0,488
Mitral Am (cm/sn)	100,0 ± 21,9	98,1 ±21,9	0,700

E: Erken diyastolik zirve akım, A: Geç diyastolik zirve akım, DT: E dalga deselerasyon zamanı, S: Sistolik dalga hızı, E: Erken diyastolik dalga hızı, A: Geç diyastolik dalga hızı.

7.3. Çalışma gruplarının kalp hızı değişkenlerini özellikleri.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin 24 saatlik EKG holter kayıtları alındı. Her iki grubun SDNN, SDANN, RMSSD, Trianguler indeks ve ortalama RR intervalleri hesaplandı. İki grup arasında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Kalp hızı değişkenliği parametreleri tablo XI gösterilmiştir.

Tablo – XI : Kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Behçet (n:40)	Kontrol (n:40)	
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	p
Ortalama RR (ms)	773,1 ± 77,4	791,5 ± 65,4	0,722*
SDNN (ms)	133,95 ± 35,0	148,7 ± 43,7	0,100
SDANN (ms)	124,4 ± 31,3	133,4 ± 39,0	0,260
SDNN indeks (ms)	61,6 ± 24,3	65,4 ± 21,5	0,462
NN50 (ms)	6390 ± 6954	6270,7 ± 4082,8	0,961
RMSSD	37,5 ± 29,2	38,0 ± 21,3	0,464*
Trianguler indeks	40,7 ± 11,0	45,2 ± 12,6	0,099

* Mann-Whitney U testi

7.3. Çalışma gruplarının kalp hızı döngüsünün özellikleri.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin 24 saatlik EKG holter kayıtları alındı. Her iki grubun TB ve TE parametreleri hesaplandı. Kalp hızı döngüsü ilişkin parametreler tablo XII’de gösterilmiştir.

Tablo – XII: Kalp hızı döngüsü parametreleri

	Behçet (n:40)	Kontrol (n:40)	
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	p
TB	0,014 ± 0,03	0,011 ± 0,04	0,141
TE	7,879 ± 4,96	9,420 ± 6,7	0,247

TB: Türbülans başlangıcı, TE: Türbülans eğimi

VIII. TARTIŞMA

Behçet hastalığı çok organlı tutulum ile seyretmesi nedeniyle, birçok organ sisteminde patolojilere sebep olmaktadır. Çoklu organ tutulumunda geniş bir perspektifte klinik tutulumlara yol açmaktadır. Çoklu organ tutulumu içerisinde bazı organ tutulumları önemli mortalite nedeni iken, bazı organ tutulumları da önemli bir morbitide nedenidir. Örneğin; kardiyovasküler tutulum pulmoner arter anevrizma rüptürü ile önemli bir mortaliteye neden olurken, göz tutulumu ise görme kaybı ile ciddi bir morbidite nedenidir (92,171).

Çalışmamıza, yaş ortalaması 40 civarında olan 40 hasta alındı. Çalışma grubunda ki erkek ve kadın sayıları eşit idi. Türk toplumundaki Behçet hastalarının cinsiyet dağılımı, erkek ve kadında eşit oranda görüldüğü düşünüldüğünde, hasta grubumuzun cinsiyet oranlarının kısmi olarak Türk toplumunu temsil ettiği düşünülebilir (43). Çalışma ve kontrol gruplarında, cinsiyet dağılımları, boy, kilo, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları benzerdi.

Çalışma ve kontrol gruplarının, ekokardiyografik bulguları değerlendirildiğinde; her iki ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, atriyum boyutları, duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, doppler ve doku doppler parametreleri benzerdi. Çalışma grubumuza kardiyovasküler hastalık yönünden riskli olabilecek 60 yaş ve üstü kişileri almadık. Bunda ki amacımız, 60 yaş ve üstü bireylerde, çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsünü etkileyebilen, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi diğer hastalıkların çalışma grubu verilerine olan etkisini en aza indirmektir. Böylelikle kardiyak otonomik fonksiyonları değerlendirirken, mümkün olduğunca saf Behçet hastalığının kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerinde ki etkisini incelemeyi planladık.

Behçet hastalarında ki kardiyovasküler tutulumun % 2-29 arasında olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığının, yıllık mortalitesi ise % 2-4 arasındadır. En sık mortalite nedenleri; vasküler anevrizma rüptürü, intestinal perforasyon ve SSS

tutulumu nedenlidir. Behçet hastalarında hem arter hemde venleri tutarak vaskülitik lezyonlara yol açar. Büyük, orta ve küçük damarların inflamasyonu ile endovasküler ve perivasküler stenozlar, trombüs ve anevrizmalar ile sonuçlanabilir. En sık vasküler komplikasyon, yüzeysel ven trombozu iken, 2. Sıklıkla gözlenen derin ven trombozudur (150,170). Aynı zamanda derin ven trombüsleri, intrakardiyak trombüsler ve pulmoner emboli sıklığı Behçet hastalarında, normal popülasyona göre daha fazladır (173). Arteriyel tutulum venöz tutulumla göre oldukça seyrek. Karotis, pulmoner, aorta, iliak, femoral ve popliteal arterler tutulabildiği gibi, daha az sıklıkla, renal arterler de tutulabilmektedir. Koroner arterlerin tutulumuna bağlı akut koroner sendrom oldukça nadir bir komplikasyondur (97). Pulmoner arter tutulumu, pulmoner arterin büyük proksimal dallarının tutulmasına bağlı anevrizmalar şeklinde görülür. Bu anevrizmaların rüptürü yüksek mortalite ve morbidite ile seyretilmektedir. Pulmoner anevrizmalara bağlı hemoptizi pulmoner emboliden ayırdedilmelidir. Emboli düşünülerek verilecek fibrinolitik ve anti-koagülasyon tedavi anevrizmalı hastalarda ölümle sonuçlanabilir (98,99).

Bu konuda, Geri ve arkadaşlarının yaptıkları saha çalışmasında; 807 Behçet hastasını tespit etmişler ve bu hastalardaki kardiyak patolojileri araştırmışlardır. Çalışmada 30 yaş civarındaki Behçet hastalarında, % 6 oranında kardiyak patoloji tespit edilmiştir. Bu oran, normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek idi. Kardiyak tutulumu olan hastaların da % 86'sı erkek imiş. Bu hastaların % 38'inde perikardit, % 26'sında endokardit, % 19'unda intrakardiyak trombüs, % 17'sinde miyokard enfarktüsü, % 7'sinde endomyokardiyal fibrozis ve % 2'sinde miyokardiyal anevrizma tespit edilmiştir. Kardiyak tutulumu olmayan % 14'lük hastaların ise % 59'unda yüzeysel ve derin venlerde lezyonlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak Geri ve arkadaşlarının saha çalışmasında toplamda 807 hastanın % 11'inde kardiyak veya vasküler tutulumlar saptanmıştır, bu oran sayısal olarak kabaca 10 Behçetli hastanın 1'inde kardiyovasküler tutulum demektir (170).

Yukarıda saydığımız hastalıklar tek başına kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Behçet hastalarında normal popülasyona göre artmış olan yıllık mortalite nedeni kardiyovasküler tutulumla bağlı olabilir ancak

bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalitenin nedeni net olarak bilinmemektedir. Artmış kardiyovasküler mortalitenin bir kısmında ani kardiyak ölüm şeklinde gerçekleşmektedir (171). Ani kardiyak ölüm, akut olarak semptomların başlamasından sonra 1 saat içerisinde gerçekleşen ölüm olarak adlandırılır ki, ani kardiyak ölümün en sık nedeni ventriküler aritmilerdir (120).

Behçet hastalarında, ani kardiyak ölüme yol açabilen ventriküler aritmiler sık gözlenmektedir (8). Oluşan ventriküler aritminin bir göstergesinde artmış QT dispersiyonu ve bozulmuş kalp hızı değişkenliğidir (20, 127). Ani ölümün ventriküler aritmilerden başka diğer nedenleri, pulmoner emboli, dissekan aort anevrizma rüptürü, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomiyopatiler ve sol ventrikül hipertrofisidir.

Ani kardiyak ölüme neden olan ventriküler aritmilerin oluşumunda üç temel faktör üzerinde durulmaktadır. Bu faktörler; aritmojenik tetiklenme, aritmojenik yapı ve otonomik tonüsteki dalgalanmalardır (161). Aritmojenik tetiklenmeyi saptamada (ventriküler ektopik aktivite) holter monitörizasyonundan ve elektrokardiyogramdan yararlanılmaktadır. Aritmojenik yapıyı tanımlamada ise elektrokardiyografi, ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi, koroner anjiyografi ve sinyal ortalamalı elektrokardiyogram tanıda yol göstermektedir. Kardiyak otonomik tonüs dalgalanmalarını tanımlamak zor olmasına rağmen, kalp hızı değişkenliğide, bu dalgalanmaları belirlemede ana yardımcı unsurdur.

Kalp kası dokusu, otonomik sinir sistemi tarafından innerve edilmiştir. Otonomik sinir sisteminin afferent ve efferent olmak üzere vagal ve sempatik lifleri mevcuttur (161). Miyokarda gelen efferent sinirler, kardiyak otonomik sistemde ki değişiklikleri yansıtarak, kardiyak aritmilerin ve ani ölümün oluşumunda kritik bir rol oynarlar. Aritminin oluşumunda temel neden, artmış sempatik ve azalmış vagal tonus olarak düşünülmektedir (162).

Kalp hızı değişkenliği çevreden gelen uyarıların algılanması sonucunda efferent sempatik veya vagal aktivitenin birbirine zıt olarak artması veya azalması olarak tanımlanabilir. Örneğin, herhangi bir stres durumunda (mental, fiziki) efferent sempatik aktivitenin artması ve efferent vagal aktivitenin azalması

şeklinde oluşur. Bu dalgalanmayı belirleyen kalp hızı değişkenliğidir. Kalp hızı değişkenliğinde ki azalmanın, sağlıklı erişkinlerde ani ölümün öngörülmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (136). Bu konuda yapılan büyük bir çalışma da; EKG kayıtları bulunan 6693 hastanın içerisinde, aniden ölen 245 hasta ile rasgele seçilen 268 kişilik kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yaş, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, iki grup arasındaki kalp hızı değişkenliği karşılaştırıldığında; ani kardiyak ölüm grubunda, sağlıklı gruba göre kısa dönem RR aralık değişkenliği bozulmuş olan hastalarda, rölatif risk 2.6 kat artmış iken, uzun dönem RR aralık değişkenliği bozulmuş olan hastalarda rölatif risk 2.2 kat artmış olarak bulunmuştur (125). RR aralık değişkenliği, bize kişilerde gerçekleşen sempatik-parasempatik dalgalanmayı göstermektedir. Bu dalgalanma olmadığında; RR değişkenliği gerçekleşmemekte kalp hızı sabit bir hızda çevresel uyarılardan bağımsız devam etmektedir. Dolayısı ile RR dalga değişkenliği olmayan bireylerde bozulmuş kalp hızı değişkenliği, bozulmuş kardiyak otonomik aktivite ve artmış ani ölüm riskinin göstergesidir.

Tsuji ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 5208 hastanın 24 saatlik EKG holter kayıtları incelenmiştir. İzlem sırasında 74 hastada ani kardiyak ölüm gelişmiş ve bu hastaların EKG holterleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ani kardiyak ölüm gelişen grubun ve kontrol grubunun VLF, LF, HF ve ortalama RR intervallerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ani kardiyak ölüm gelişen grupta, kontrol grubuna göre LF gücünde ki azalmanın, tüm nedenlere bağlı mortalitede 1,7 kat rölatif risk artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (166).

Bu sonuçlar, bozulmuş kalp hızı değişkenliğinin ani kardiyak ölüm riskinin belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Bu konuda Behçet hastalarındaki kalp hızı değişkenliği ile ilgili günümüze değin yapılmış iki adet çalışma bulunmaktadır. Özdemir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, Behçet hastalarında kalp hızı değişkenliğinin sempatik sinir sistemi göstergelerinden SDNN ve SDANN parametrelerinin kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamamalarına rağmen, parasempatik sinir sistemi göstergeleri olan RMSDD ve

p NN50 parametrelerinde, kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit etmişlerdir (167). Diğer çalışma Aksoyek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada ise sempatik tonüsün arttığı, parasempatik tonüsün azaldığını tespit etmişlerdir (20).

Özet olarak bu konuda iki çalışma yapılmış, Özdemir ve arkadaşları sadece parasempatik tonusun değiştiğini buldukları halde, Aksoyek ve arkadaşları hem sempatik tonusun arttığını hemde parasempatik tonusun azaldığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kullanılan yöntem bu iki çalışmada kullanılan yöntemle aynı olmasına rağmen (kalp hızı değişkenliğini belirlemede farklı yöntemler mevcuttur) SDNN, SDANN, RMSDD, p NN50, ortalama RR ve triangüler indekslerin Behçet hastalarında ve kontrol grubunda benzer olduğunu saptadık.

Bizim çalışmamız bu konuda yapılan üçüncü çalışmadır ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Behçet hastalarında ki kalp hızı değişkenliğini daha tartışmalı hale getirmiştir. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Hasta ve kontrol grubumuz istatistiki yorum için her ne kadar yeterli olsa da, Behçet hastalarının temsil edecek kadar yeterli olmayabilir. Bir diğer neden bizim hastalarımızın Behçet yaşlarının 7.7 yıl olması olabilir. Bu kadar kısa zaman sürecinde Behçet hastalığı nedeni kardiyak otonomik aktivitede bozulma gelişmemiş olabilir. Bu düşünceyi doğrulamak veya çürütmek için aynı hasta ve kontrol grubunu birkaç yıl sonra tekrar değerlendirmek uygun olacaktır. Bir diğer neden, çalışmalardaki Behçet hastalarında ki kardiyak otonom sinir sistemindeki heterojenite nedeniyle olabilir. Ayrıca yapısal ve genetik faktörler de farklı sonuçlar almamıza yol açmış olabilir.

Kalp hızı değişkenliği klinik kullanıma çok eski yıllara kadar gitmektedir ve yıllar içerisinde sürekli olarak geliştirilmiştir. İlerleyen yıllarda ani kardiyak ölümü belirlemede çok yeterli olmayınca bilim adamları yeni yöntemleri araştırmışlardır. Bu arayışların sonucunda 1998 yılında ilk kez Schmidt ve arkadaşları kalp hızı döngüsü yöntemini uygulamaya koymuşlardır. Klinik olarak

ilk uygulamayıda miyokard infarktüsü geçirmiş bireylerde ki ani kardiyak ölümü belirlemede kullanmışlardır (149).

Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü ölçümlerinin altında yatan fizyolojik mekanizmalar farklıdır. Kalp hızı değişkenliği, ani kalp hızı değişikliği ve RR aralığı değişikliklerinin her ikisini de tanımlar ve otonom sinir sistemi ve sinoatriyal düğüm arasındaki bağlantıyı yansıtır. Kalp hızı döngüsü ise barorefleks bir ark nedeniyle ventriküler erken atım sonrası sinüs düğümünün yanıtını yansıtır. Kalp hızı döngüsü parametreleri ve kalp hızı değişkenliği ölçümleri arasında çok az korelasyon vardır. Çoğu çalışmada, kalp hızı döngüsü ve kalp hızı değişkenliğinin aynı hastalıklarda bozulmuş olduğu belirtilmiştir. Ancak beklendiği gibi aynı hasta grubunda hem kalp hızı değişkenliği hem de kalp hızı döngüsü bozulmamıştır. Buna en güzel örnek, Bigger ve arkadaşlarının miyokard enfarktüsü geçirmiş bireylerde yaptığı çalışmadır. Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda, kalp hızı değişkenliği indekslerinin artmasına rağmen, kalp hızı döngüsü parametrelerinin değişmediği gösterilmiştir (168). Bir diğer çalışma Ortak ve arkadaşlarının miyokard enfarktüsü sonrasında aynı hasta grubunda kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsünü araştırdığı çalışmadır. Bu çalışmada miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda kalp hızı değişkenliği indekslerinin bozulduğunu ancak kalp hızı döngüsü parametrelerinin değişmediğini göstermiştir (169). Sonuç olarak, kalp hızı döngüsü ve kalp hızı değişkenliği indeksleri otonom sinir sistemi aktivitesinin farklı yönlerini gösterdiği kabul edilmekte ve bu parametreler birbirinin tamamlayıcısı olduğu düşünülmektedir (29).

Daha önceki çalışmalarda, Behçet hastalarında kalp hızı değişkenliği indekslerinin bozulduğu tespit edilmiştir. Ancak bilgilerimize göre Behçet hastalarında kalp hızı döngüsü ile ilgili günümüzde hala bir çalışma bulunmamaktadır. Kalp hızı döngüsü, spontan barorefleks duyarlılık ile yüksek oranda ilişkilidir ve yeni bir tanı yöntemi olarak barorefleks duyarlılığı göstermede etkili ve güvenilir bir yöntemdir (150). Fizyolojik koşullarda, bir ventrikül erken atım sonrasında, sinüs hızı öncelikle artar (geçici vagal inhibisyon, sempatik aktivitede artış ve baroreflexin inhibisyonu), daha sonra azalır (vagal inhibisyonun ortadan kalkması). Sinüs düğümünde ki bu değişimler bifazik yanıt

olarak adlandırılır. Bazı hastalık hallerinde bu yanıt bozulmaktadır, örneğin miyokard enfarktüsü sonrasında ve diyabetes mellitusta. Ayrıca kalp hızı döngüsü, baroreseptör duyarlılığın da iyi bir göstergesidir.

Kalp hızı döngüsünün, türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olmak üzere iki bileşeni bulunmaktadır. Daha öncede belirtildiği gibi ventriküler erken atım sonrası ilk baştaki hızlanma türbülans başlangıcı, sonraki yavaşlama ise türbülans eğimini göstermektedir (152). Türbülans başlangıcı değerinin 0'dan düşük olması, türbülans eğiminin ise 2,5 ms/RR büyük olması normal olarak değerlendirilmektedir. Kalp hızı döngüsünde ki türbülans başlangıcının sempatik sinir sistemi ile, türbülans eğiminin ise parasempatik sinir sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (154).

Kalp hızı döngüsü yeni bir yöntem olduğu için bu konuda kalp hızı değişkenliği gibi çok araştırma bulunmamaktadır. Kalp hızı döngüsünün, büyük prospektif ve retrospektif çalışmalarda miyokard enfarktüsü sonrası ani kardiyak ölümün belirlenmesinde, güçlü ve bağımsız bir öngörücü olduğu tespit edilmiştir (174,149,175). Exner ve ark yapmış oldukları çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 50'den düşük olan ve miyokard enfarktüsü geçirmiş 322 hastanın EKG holterlerini incelemişler ve kalp hızı döngüsünde ki bozulmanın ani kardiyak ölümün tespitinde faydalı olabileceğini göstermişlerdir (175). Miwa ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların diyabetes mellitus varlığında veya yokluğunda, kalp hızı döngüsü parametrelerinde bozulmanın, ani kardiyak ölümü öngördürücüsü olarak tespit edilmiştir(176).

Kalp hızı döngüsünün miyokard enfarktüsü sonrası, koroner arter bypass cerrahi sonrası, kronik kalp yetmezliği, diyabetes mellitus ve hipertiroidizm gibi metabolik hastalıklarda mortalite ve ani kardiyak ölümün öngörücüsü olduğu kanıtlanmıştır (137,161, 163-165). Bilgilerimize göre, Behçet hastalığında da kalp hızı döngüsü bugüne değin hiç araştırılmamıştır, dolayısıyla Behçet hastalığındaki kalp hızı döngüsü değerleri ilk veriler olacaktır. Bu nedenle kalp hızı döngüsü

verilerimizi başka çalışmalar ile karşılaştıramıyoruz ve bu konuda yorum yapamıyoruz.

Çalışmamızda, Behçet hastalarında kardiyak otonom fonksiyonun kalp hızı döngüsü ile tespit edilen bileşeni değişmiş gibi görünmüyordu. Behçet hastalarının türbülans başlangıcı $0,014 \pm 0,03$ türbülans eğimi $7,87 \pm 4,9$ ms iken, kontrol grubunda türbülans başlangıcı $0,011 \pm 0,04$ ve türbülans eğimi $9,42 \pm 6,7$ ms idi. Sonuç olarak türbülans başlangıç ve türbülans eğimi değerleri Behçet ve kontrol grubunda benzerdi.

Behçet hastalarında, çalışmamızda incelenmiş olan tüm kardiyak otonom fonksiyonları içeren (kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü) parametreler, kontrol grubu değerleri ile benzerdi.

Bu bulgular sonucunda ani kardiyak ölüme neden olabilecek ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve aritmik komplikasyonların Behçet hastalarında normal popülasyona göre fark olmadığını düşünmekteyiz. Gerek kalp hızı değişkenliği ve gerekse kalp hızı döngüsünün Behçet hastalarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark olmaması, Behçet hastalarında sempatik ve parasempatik aktivitelerin ve otonom fonksiyonların normal olduğunu düşündürmektedir. Şuda unutulmamalıdır ki Çalışmamızın ana kısıtlılığı, küçük örneklem büyüklüğü gibi görünmektedir. Bu hastalıkta kapsamlı kardiyak otonom fonksiyon analizleri yapılmalıdır. Bu bulguların daha büyük çalışmaları ile teyit edilmesi gerekir.

IX. SONUÇLAR

Çalışmamızda Behçet hastaları ile kontrol grubunun 24 saat kayıt özelliği bulunan, EKG holter cihazı ile kardiyak otonomik fonksiyonlarını (kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü) araştırdık.

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, SDANN, RMSSD ve triangüler indekslerin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını tespit edildi.

Kalp hızı döngüsünün parametrelerinden TB ve TE'in hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını tespit edildi.

Biz kardiyak otonomik fonksiyon hakkında bilgi veren Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü parametrelerin Behçet hastalarında bozulmadığını ve bu nedenle Behçet hastalarında artmış olan ani kardiyak ölümün başka bir etyoloji faktörlerden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliğine inanıyoruz

X. ÖZET

Behçet hastalığı akut ataklarla seyreden, kronik inflamatuvar ve çoklu organ hastalığıdır. En sık 30-40'lı yaşlarda görülmeye başlar. Hastalarının % 7-29'unda kardiyovasküler tutulum mevcuttur. Behçet hastalarında, normal bireylere göre kardiyovasküler mortalite riski artmıştır. Bu riskin nedeninin ventriküler aritmiler olabileceği düşünülmektedir. Ventriküler aritmilerin oluştuğunun bir nedenide bozulmuş kardiyak otonomik fonksiyonlardır. Biz de bu çalışmada kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı döngüsü ile belirlenebilen kardiyak otonomik aktiviteyi araştırdık.

Temmuz-Aralık 2011 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Behçet Tanısı konulmuş 40 hasta ve 40 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden ayrıntılı öykü alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Bireylerin, konvansiyonel, doppler ve doku doppler ekokardiyografik ölçümleri ile kardiyak fonksiyonları incelendi. Bireylere en az 24 saat boyunca EKG holter takıldı ve verileri elde edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, beden kitle indeksleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızları benzerdi. Her iki grubun transtorasik ekokardiyografi ölçümlerinin konvansiyonel, doppler ve doku doppler parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik EKG holter kayıtları incelendi. Bireylerin kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, SDANN, RMSSD ve Trianguler indeksleri otomatik program aracılığı ile hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yine EKG holter kayıtlarından kalp hızı döngüsü verileri elde edildi. Bireylerin kalp hızı döngüsü parametrelerinden TB ve TE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak biz, Behçet hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların bozulmadığını saptadık. Behçet hastalarının tanı yaşının genç olması nedeniyle

kardiyak otonomik fonksiyonların ilk başta subklinik olarak etkilenmiş olabileceğini düşündük. Behçet hastalarında ani kardiyak ölümlerin başka bir nedene bağlı olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Kalp hızı değişkenliği, Kalp hızı döngüsü, ani kardiyak ölüm.

XI. SUMMARY

Behcet's disease is a chronic inflammatory and multi organ disease that deteriorates with relapses. It begin to appear most common at the 30-40s. There are cardiovascular involvement 7-29% of patients. Risk of cardiovascular mortality is increased in Behcet's disease compared to normal individuals. Ventricular arrhythmias are thought to be the cause of this risk. Another reason for ventricular arrhythmia is cardiac autonomic functions. In the present study, we investigated the cause of cardiovascular mortality in Behcet's disease whether or not associated with impaired cardiac autonomic functions.

40 healthy individuals and 40 patients with Behçet's disease admitted to outpatient clinics of Physical Medicine and Rehabilitation Departments in Afyon Kocatepe University School of Medicine, between July-December 2011 were included in the study. 12-lead ECGs were obtained from patient and control groups after a detailed history and physical examination. Cardiac functions were evaluated by conventional, Doppler and tissue Doppler echocardiographic measurements. The ECG Holter records were obtained from each individuals for at least 24 hours.

Age, gender, body mass index, systolic and diastolic blood pressures and heart rates of patient and control groups were similar. There was no significant difference between both groups' conventional, Doppler and tissue Doppler parameters of transthoracic echocardiography measurements.

24-hour Holter ECG recordings of patient and control groups are compared. SDNN, SDANN, RMSSD, and triangular index from HRV parameters of individuals are calculated by a automated program. No statistically significant difference was determined between the patients and control groups' HRV parameters. Again, HRT data from Holter ECG recordings are obtained. No statistically significant difference was found between TO and TS from HRT parameters of individuals.

As a result, we found cardiac autonomic functions are intact in Behcet's disease. We thought cardiac autonomic functions might be initially affected

subclinically because are usually diagnosed in young ages Behcet's patients. Sudden cardiac death in patients with Behçet's disease might be due to another cause.

Keywords: Behçet's disease, heart rate variability, heart rate turbulence, sudden cardiac death.

XII. KAYNAKLAR

1. Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus 1937. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(60): 2-5.
2. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behcet's Disease In The Middle East. Clin Dermatol 1999 Mar-Apr. 17(2): 209-22.
3. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet, 1990. May;335(8697): 1078-80
4. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; Feb 4(1): p. 81-3.
5. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Jiménez, Hernández C, Riebeling-Navarro C, Nava Zavala A, Vera Recabarren M, Espinosa G, Jara Quezada J, Cervera R. Etiopathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev. 2010 Feb;9(4):241-5.
6. Aitchisson R, Chu P, Cater DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1989 Jul;48: 590-93
7. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992 Mar;19(3): 402-10.
8. Schiff S, Moffatt R, Mandel WJ, Rubin SA. Acute myocardial infarction and recurrent ventricular arrhythmias in Behcet's syndrome. Am Heart J 1982 Mar;103(3): 438-40.
9. Gurgun C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, Cinar CS, Türkoglu C. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. Jpn Heart J 2002 Jul ;43(4): 389-98.
10. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998 Feb;27(4): 197-217.
11. Huycke EC, Robinowitz M, Cohen IS, Burton NA, Fall SM, Boling E, Hough D. Granulomatous endocarditis with systemic embolism in Behcet's disease. Ann Intern Med 1985 Jun; 102(6): 791-3.
12. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Blettry O, Vitoux JM, Kieffer E, Godeau P. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. J Rheumatol 1995 Nov; 22(11): 2103-13.

13. Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, Bletry O, Hernigou A, Delcourt A, Godeau P, Piette JC. Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997 Mar;56(3): 205-8.
14. Vanhaleweyk G, el-Ramahi KM, Hazmi M, Sieck JO, Zaman L, Fawzy M. Right atrial, right ventricular and left ventricular thrombi in (incomplete) Behcet's disease. *Eur Heart J* 1990 Oct;11(10): 957-9.
15. Rolland JM, Bical O, Laradi A, Robinault J, Benzidia R, Vanetti A, Herreman G. False aneurysm of the left ventricle and coronary aneurysms in Behcet disease [Article in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993 Sep; 86(9): 1383-5
17. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998 Apr;245(4): 197-205.
18. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behcet syndrome. *Arch Neurol* 1996 Jul;53(7): 691-4.
19. Sugiura S, Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Okada F. Autonomic nervous system in Behcet's disease. In: Inaba G, editor. *Behcet's disease: pathogenetic mechanism and clinical future*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1982. 81-8.
20. Dilsen G, Oral A, Aydin R, Sabuncu H. Autonomic dysfunction in Behcet's disease. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. *Behcet's disease: basic and clinical aspects*. New York: Marcel Dekker; 1991. 127-32.
21. Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, Ozcebe O, Oto A. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behcet's disease by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1999 Sep; 24;77 (2-3): 190-4
22. Stigsby B, Bohlega S, Al-Kawi MZ, McLean DR. Decreased parasympathetic cardiac innervation in Behcet's disease. In: Godeau P, Wechsler B, editors. *Behcet's disease: proceedings of the 6th international conference on Behcet's disease, held in Paris, France, 30th June-1st July 1993*. Amsterdam and New York: Excerpta Medica; 1993: 511-6.
23. Saito K, Ohguchi M, Sugiura S. The autonomic nervous system in Behcet's disease (author's transl) [in Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1975; Dec 79(12): 1835-9.

24. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J* 2003 Sep;146(3): 404-10.
25. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, Blumenthal RS. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003 Sep;290(12): 1600-7.
26. Messinger-Rapport B, Pothier Snader CE, Blackstone EH, Yu D, Lauer MS. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *J Am Geriatr Soc* 2003 Jan;51(1): 63-8.
27. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002 Oct15; 90(8):p 848-52.
28. Marshall S.E., Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004 Jun; 18(3): 291-311.
29. Behçet H. Über rezidivierende Aphthose durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge, und an den Genitalien *Dermato Wochenschr* 1937; 105: 1152-57.
30. Krause I, Weinberger A. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008 Jan;20 (1): 82-7
31. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente S. Behcet's disease- a contemporary review. *J Autoimmunity*. 2009 May-Jun (32): 178–88.
32. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLAB51:historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999 Sep; 54(3): 213–20.
33. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M, Or H, Müftüoğlu A, Yurdakul S, pazarlı H, Ülkü B, Ertaş S, Orhan M ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğrencileri. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı. *Cerrahpasa Tıp Fak Derg* 1981; 12: 509–14.

34. Yurdakul S, Günaydın I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarlı H, Ozyazgan Y, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15 (5): 820–2.
35. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, Tunçbilek A, Koçyigit P, Calikoglu E. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002 Dec; 9 (5): 325–31.
36. Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003 Oct; 42(10): 803–6.
37. Cakır N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, Tuna S, Cetin T, Sarıkaya Y. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Jul-Aug; 22(4 Suppl 34): 53–5.
38. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2004 Jan; 16(1): 38-42.
39. Chung YL, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Mok JW, Park KS. Behcet's disease: the first Mongolian case in literature showing HLA B51, MICA gene type *5/*6. *Yonsei Med J*, 2003 Oct;30 44(5): 935-8.
40. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol*, 2003 Jul; 87(7): 876-8
41. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996 Mar;55(3): 208-10.
42. Treudler R, Orfanos C.E, Zouboulis C.C. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behcet disease in Germany. *Dermatology*, 1999. 199(1): p. 15-9.
43. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999 Oct; 150 (6): 488-98.
44. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol*, 2003. May 42(5): 346-51

45. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*, 2006. Dec 45(12): 1461-5.
46. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J*, 1997 Dec 38(6): 444-54
47. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol*, 1998 Jan-Feb 8(1): 21-3.
48. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Dec 21.
49. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N, Yokota K, Syuto B, Yamaguchi M, Yokota K. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol*, 1990. 35(1): 43-8.
50. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol*, 1988 Jun . 15(6): 1029-30.
51. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med*, 2005 Jan; 34(1): 13-6.
52. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)*, 2004 Aug; 43(8): 1028-33.
53. Lamb JR, Young DB. T cell recognition of stress proteins. A link between infectious and autoimmune disease. *Mol Biol Med*, 1990 Aug; 7(4): 311-21.
54. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T, Mizushima Y, Dumonde DC, van der Zee R, Lehner T. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol*, 1994 Aug; 97(2): 226-31.
55. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, Whiston R, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T. Experimental mucosal

- induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol*, 1998 Aug 28(8): 2444-55.
56. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*, 1999. Jul 117(1): 166-70
 57. Chi W, Yang P, Zhu X, Wang Y, Chen L, Huang X, Liu X. Production of interleukin-17 in Behcet's disease is inhibited by cyclosporin A, *Mol Vis*. 2010 May 19;16: 880-6.
 58. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*, 2001 Nov 60(11): 996-1002.
 59. Direskeneli, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozgün S, Goral AJ. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, 1995 Jan 14(1): 55-61.
 60. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu H. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment. *Rheumatology (Oxford)*, 2001 Feb 40(2): 192-5.
 61. Gul A: Behcet's Disease: an update on the pathogenesis: *Clin Exp. Rheumatol* 2001 Sep-Oct; 19(Suppl 24): 6–12
 62. Jang WC, Park SB, Nam YH, Lee SS, Kim JW, Chang IS, Kim KT, Chang HK. Interleukin 18 gene polymorphisms in Korean patients with Behcet's disease, *Clin Exp Rheumatol* 2005 Jul-Aug 23: (Suppl. 38): 59-63
 63. Gul A, Uyar FA, Inanç M, Ocal L, Barrett JH, Aral O, Koniçe M, Saruhan-Direskeneli G. A weak association of HLA-B*2702 with Behcet's disease. *Genes Immun*, 2002 Sep 3(6): 368-72.
 64. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hüc S, Caillat-Zucman S. HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol*, 2001 Feb 62(2): 180-5.
 65. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni L. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol*, 2001 Jun 28(6): 1283-7.

66. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni P. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol*, 2002 Mar 29(3): 535-40
67. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*, 1982 Sep 100(9): 1455-8.
68. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition of Behcet's disease. *Int Rev Immunol*, 1997. 14(1): 33-48
69. Valente R. M., Hall S., O'Duffy J. D. and Conn D. L. Vasculitis and related disorders: Behçet's disease. In: *Textbook of Rheumatology*, vol. 2, 5th edn, , Saunders, Philadelphia 1997. 1114–22
70. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behcet's Disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003. Sep 60 (9); 1903-22
71. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful?. *Arch Dermatol Res.* 2010 Apr;302(3): 155-68.
72. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, Whiston R, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol*, 1998. Aug 28(8): 2444-55.
73. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2003. Jul- Aug 21(4 Suppl 30): 44-8
74. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, 2000. 19(6): 508-9.
75. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, Valente J. Behcet's disease- a contemporary review. *J.of autoimmunity*, 2009 May-Jun 32 (3-4): 178–88
76. Borhani Haghighi A. Pourmand R, Nikseresht A.R, Neuro-Behcet's disease- a review. *The Neurologist* 2005 Mar 11(2): 80–9
77. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004 Jun 18(3): 291-311.

78. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. *J Urol*, 2003. Oct 170(4): 1231-3.
79. Bang D, Lee ES, Sohn S. Behçet's disease: a guide to its clinical understanding. Springer, Heidelberg, 2001.
80. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases. a multicenter study. *Br J Dermatol* 2007 Nov 157(5): 901– 6.
81. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007 Aug 31; 48(4): 573-85.
82. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; Oct 150(6): 488-98
83. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-behçet's disease. *Clin Radiol*, 2001.Jun 56(6): 485-94.
84. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis*, 2004. Nov 63(11): 1450-2.
85. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*, 2006. Aug 45(8): 919-21.
86. Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, Ovül C, Aksungur VL. Re-evaluation of the pathergy test in Behcet's disease. *Acta Derm Venereol*, 1991. 71(1): 75-6.
87. Yazici H, Tüzün Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, Müftüoglu A. Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol*, 1985 Apr-Jun 3(2): 137-41.
88. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1995 Jun 132(6): 901–7
89. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007 Dec 91(12): 1579–82.

90. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; Sep 138(3): 373-80.
91. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol*, 2003 May 42(5): 346-51.
92. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease. *Journal of Autoimmunity* 2009; May-Jun 32(3-4): 178-88.
93. Kleiner RC. Frosted branch angiitis: Clinical syndrome or clinical sign? *Retina* 1997;17(5): 370-1
94. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999 Nov 122 (11): 2171-82.
95. Pearce JM. Neurological symptoms of Adamantiades-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Aug 77(8): 956-7.
96. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, Inan LE. Peripheral nervous system involvement in patients with Behcet disease. *Neurologist*, 2007 Jul; 13(4): 225-30
97. Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2006; Nov 162(11): 1084-90.
98. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol*, 1997 May 92(5): 858-62.
99. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest*, 2005 Jun 127(6): 2243-53.
100. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, Ozyazgan Y, Tüzüner N, Müftüoğlu A. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983 Oct 42 (5):505–15.
101. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol*, 1997. 26(2): 125-9.

102. Ozenc A, Bayraktar Y, Baykal A. Pyloric stenosis with esophageal involvement in Behcet's syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1990. Jun 85(6): 727-8.
103. Bottomley WW, Dakkak M, Walton S, Bennett JR. Esophageal involvement in Behcet's disease. Is endoscopy necessary? *Dig Dis Sci*, 1992. Apr 37(4): 594-7.
104. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, Cinar CS, Türkoglu C. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J*, 2002. Jul 43(4): 389-98.
105. El Ramahi KM, Al Dalaan A, Al Shaikh A, Al Meshari K, Akhtar M. Renal involvement in Behcet's disease: Review of 9 cases. *J Rheumatol* 1998; Nov 25 (11): 2254-60.
106. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behcet's syndrome in Scotland *Postgrad Med J* (1992) Jul 68(801): 566- 570
107. Arca E, Gür AR. Behcet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003;23: 261-8.
108. Kaplan RP, Ahmed AR. Behcet's Syndrome. In: Demis DJ, rounse RG, Dahl MV, Dopson RL, et al. *Clinical Dermatology*. 19 th revision. J.B.Lippincott Company Publ. Philadelphia,1992; Unit; 7-9: 1-13.
109. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behcet disease. *J Vasc Surg*. 2012 Jan;55(1): 157-63.
110. Köse AA. Behcet hastalığının gebelikteki seyri. *Türkderm* 2003;37: 37-40.
111. Alpsoy E. Behcet hastalığında tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1: 1-7
112. Hatemi G, Melikoglu M. Tedavi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2005;1: 64-9.
113. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; Nov 44 (11): 2686-92.
114. Alpsoy E. Behcet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005; Jul-Aug 23(4): 532-9.
115. Evereklioglu C. Current concept in the etiology and treatment of behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;Jul-Aug 50(4): 297-350
116. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Eng J Med* 1999; Oct 21;341(17): 1284-91.

117. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J.* 2005 Dec 1;11(3): 3-4
118. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005; Jan 34(1): 13-6.
119. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azothioprine in Behçet's syndrome. *THA New England Journal of Medicine*, 1990; Feb 1; 322(5): 281- 5.
120. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığında tedavi. 13. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı (Ana konular). Ed. Gürgey E. Ankara. Nurol Matbaacılık, 1997: 12-20
121. Pachon M, Almendral J. Sudden death: managing the patient who survives. *Heart.* 2011 Oct;97(19): 1619-25.
122. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;Jan 85(1): 2–10
123. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York: WB Saunders, 2001: 890-931
124. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; Mar 15 91(6): 1749–56.
125. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990; Dec 6 (10): 439–44.
126. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; Jul 88 (1): 180–5.
127. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; Jul 70 (1): 49–55

128. Aytemir K, Ozer N, Aksoyek S, Ozcebe O, Kabakcı G, Oto A. Increased QT dispersion in the absence of QT prolongation in patients with Behçet's disease and ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* 1998;Dec 67 (2): 171-5
129. Higashihara M, Mori M, Takeuchi A, Ogita T, Miyamoto T, Okimoto T. Myocarditis in Behçet's disease—a case report and review of literature. *J Rheumatol* 1982;Jul-Aug 9(4): 630-3
130. Kawakami Y, Nakayama Y, Nagao H, Hirota Y, Kawamura K. A case of Behçet's disease complicated with acute myocardial infarction (in Japanese). *Kokyu To Junkan* 1991; Sep 39(9): 935-8
131. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; Jan 13(1): 36– 44
132. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17): 1353-65.
133. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. Reduced variations in resting heart rate measured by a simple and sensitive method. *Diabetologica* 1977; Apr 13(2): 137–40
134. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5): 1043–65
135. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; Aug 10 (3): 487–98
136. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Degiskenligi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29: 238–45
137. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; Jan 10(1): 88–101
138. 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. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; Feb 14; 351(9101): 478–84.

139. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Feb 1;59(4): 256–62
140. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; Jun 8(6): 327–34
141. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; Jul;52(7): 815–20.
142. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; Mar-Apr 8(2): 129–33
143. Burger AJ, Weinrauch LA, D’Elia JA, Aronson D. Effect of glisemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999 Sep 15;84(6):687–91
144. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; Dec;42 (3): 141–48.
145. Weise F, Heydenreich F, Runge U. Heart rate fluctuations in diabetic patients with cardiac vagal dysfunction: a spectral analysis. *Diabet Med* 1988; May-Jun; 5(4): 324–27.
146. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 1988; Mar 59 (3): 379–83.
147. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; Apr 64(4): 751–4.
148. Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP, Gispen W-H, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; Sep 16(9): 1249–53.

149. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; Dec 10(4): 339 – 83
150. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schomig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; Apr 24; 353: 1390–6.
151. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; May 13 (5): 427–31
152. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005 Jan;10(1):102–9
153. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K; the CAST Investigators. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol* 2005 Apr 8;100(1): 37–45.
154. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev* 2002 Sep; 6(3): 256–61
155. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M; ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002 Jan 15;89(2): 184–90.
156. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478–84
157. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; Aug;22(16):1374–450
158. Agaçdiken A, Bildirici U, Vural A, Ural D, Kozdag G, Birand A, Komsuoglu B. Diabetes Mellituslu Hastalarda Kardiyak Otonom Nöropati ve Kalp Hızı Türbülansı. *TGE Derg* 2005; 2: 29–33

159. Milner PG, Platia EV, Reid PR, Griffith LS. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1985 Oct 1;56(10): 588–92.
160. Kokolis S, Clark LT, Kokolis R, Kassotis J. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2006 May-Jun; 48(6):426–44.
161. Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995 Oct;70(10): 955-64.
162. Wang W, Ma R. Cardiac sympathetic afferent reflexes in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 57-71.
163. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, editors, *Cardiac electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995: 300-14.
164. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, Shinozaki T, Miura M, Fukuchi M, Ninomiya M, Kagaya Y, Shirato K. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2002;66: 902-7.
165. Barthel P, Schmidt G, Schneider R, Ulm K, Malik M, Schomig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 3:136.
166. Osman F, Franklyn JA, Daykin J, Chowdhary S, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol* 2004;94: 465-9.
167. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):878-83.
168. Ozdemir R, Sezgin AT, Topal E, Kutlu R, Barutcu I, Gullu H. Findings of ambulatory blood pressure monitoring and heart rate variability in patients with Behcet's disease. *Am J Cardiol*. 2003 Sep 1;92(5): 646-8.
169. Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, Schwartz PJ. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1511-8.

170. Ortak J, Weitz G, Wiegand UK, Bode F, Eberhardt F, Katus HA, Richardt G, Schunkert H, Bonnemeier H. Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 227-32.
171. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):25-34.
172. Cantasdemir M, Kantarci F, Mihmanli I, Akman C, Numan F, Islak C, Bozkurt AK. Emergency endovascular management of pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: report of two cases and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:533–7
173. Lacombe P, Qanadli SD, Jondeau G, Barré O, Mesurolle B, Mouas H, Igual J, Chagnon S, Dubourg O, Bourdarias JP. Treatment of hemoptysis in Behçet syndrome with pulmonary and bronchial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:1043–1047.
174. Kajiya T, Anan R, Kameko M, Mizukami N, Minagoe S, Hamasaki S, Maruyama I, Sakata R, Tei C. Intracardiac thrombus, superior vena cava syndrome, and pulmonary embolism in a patient with Behçet's disease: a case report and literature review. *Heart Vessels*. 2007 Jul;22(4):278-83.
175. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J*. 2005; 26: 762 – 9
176. Exner D V, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, Van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA, Gulamhussein S, McMeekin J, Tymchak W, Schnell G, Gillis AM, Sheldon RS, Fick GH, Duff HJ. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2275 – 84.
177. Miwa Y, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Abe A, Tsukada T, Ishiguro H, Mera H, Yusu S, Yoshino H, Ikeda T. Heart rate turbulence can predict cardiac

mortality following myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011 Oct;22(10):1135-40.

.