

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER
ARTERİYEL PARAMETRELERİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ VE
HASTALIĞIN SEYRİNDE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞERİF AHMET KANDEMİR

KONYA, 2020

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER
ARTERİYEL PARAMETRELERİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ VE
HASTALIĞIN SEYRİNDE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞERİF AHMET KANDEMİR

Danışman: DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET SEYFEDDİN GÜRBÜZ

KONYA, 2020

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ'e

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof.Dr. Hakan AKILLI, Doç. Dr. Alpay ARIBAŐ, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Dr. Öğr. Üyesi Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü SERTDEMİR'e

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, kardiyoloji efor-holter bölümü, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve ağabeyime,

Asistanlığım süresince nöbetlerime ve iş yoğunluğuma rağmen sonsuz fedakarlık ve sabır gösteren, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen biricik eşim ve canım oğluma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

TEMMUZ 2020

DR. ŞERİF AHMET KANDEMİR

ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER ARTERİYEL PARAMETRELERİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ VE HASTALIĞIN SEYRİNDE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

Dr.Şerif Ahmet Kandemir, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2020

Amaç: Bu çalışmada, Behçet Hastalarının rutin kontrolleri esnasında non-invaziv ve pratik şekilde bakılabilen temel ekokardiyografik parametreler, pulmoner pulse wave transit time, pulmoner stiffness, interatrial ve intratrial gecikme süreleri ile tansiyon holter cihazıyla bakılabilen aort sertliğine yönelik verilerin toplanması sonrasında sistemik ve pulmoner arteriyel parametrelerin Behçet Hastalığıyla ilişkisi ve hastalığın seyrindeki öngördürücü değerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya merkezimiz dermatoloji polikliniğinde takipli daha önce Behçet Hastalığı tanısı almış rutin kontrolüne gelen 96 hasta ve kardioloji polikliniğindeki muayene ve tetkileri sonucunda normal olarak değerlendirilen 51 sağlıklı gönüllü alındı. Ekokardiyografi ile değerlendirme konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ve doku doppler görüntüleme yöntemleriyle yapıldı. Aort sertliğine yönelik değerlendirme PWA monitörle yapıldı. Hastalar demografik özellikler, laboratuvar bulguları, ekokardiyografik bulgular ve PWA monitör kayıtlarına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 37.2 olup, hastaların %45.8'i erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışmamızda Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre pulmoner arteriel sertlik artmış ($20.8 \pm 5.8 / 15.0 \pm 2.7$ kHz/s, $p < 0.001$), pulmoner pulse wave taransit time (pPTT) kısalmış ($0.16 \pm 0.04 / 0.23 \pm 0.05$, $p < 0.001$) olarak bulundu. Hasta grubunda ana pulmoner arter çapında genişleme ($21.6 \pm 2.5 / 18.2 \pm 1.9$ mm, $p < 0.001$), interatrial gecikme süresinde uzama ($30.9 \pm 8.9 / 25.5 \pm 9.5$ ms, $p: 0.001$), sağ atrium intraatrial gecikme süresinde uzama ($12.9 \pm 7.2 / 10.4 \pm 5.7$ ms, $p: 0.03$), sol atrium intraatrial gecikme süresinde uzama ($18.9 \pm 8.9 / 15.1 \pm 7.1$ ms, $p: 0.008$) kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlıydı. PAS'nin; hastalığın süresiyle ($r: 0.361$, $p < 0.001$), ana

pulmoner arter çapıyla (r:0.539, p<0.001), sistolik PAB ile (r:0.334, p<0.001), EMCT ile (r:0.279, p:0.001), RA intraatrial gecikme zamanı ile (r:0.306, p<0.001) ve CRP değerleriyle (r:0.377, p<0.001) pozitif korelasyon gösterdiği; aynı zamanda PAS'nin ejeksiyon fraksiyonuyla (r:-0.278, p<0.001), E/A oranıyla (r:-0.269, p<0.001), TAPSE ile (r:-0.358, p<0.001), RV-Sm ile (r:-0.209, p:0.011), ve Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) (r:-0.438, p<0.001) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Pulmoner arter sertliğine yönelik yapılan lineer regresyon analizinde ise PAS ile hastalığın süresi (Beta:0.281, p:0.027) ve CRP (Beta:0.215, p:0.035) arasında korelasyon varken yaş (p:0.857), ejeksiyon fraksiyonu (p:0.395), PWV (0.954) ve hastalık aktivite skoru (p:0.859) arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. pPTT'nin ise EF ile (r:0.221, p:0.07), TAPSE ile (r:0.454, p<0.001), RV-Sm ile (r:0.258, p:0.02), RV-FAC ile (r:0.398, p<0.001) pozitif korelasyon gösterdiği ve aynı zamanda pPTT'nin ana pulmoner arter çapı ile (r:-0.441, p<0.001), sPAB ile (r:-0.371, p<0.001), EMCT ile (r:-0.251, p:0.002), hastalık aktivite skoru ile (r:-0.228, p:0.025) ve PAS ile (r:-0.438, p<0.001) negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Aort sertliğine yönelik bakılan PWA monitör kayıtlarında ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sonuç: Behçet hastalarında non-invaziv yonemlerle bakılabilen pulmoner arteriel sertlik, pulmoner pulse wave transit time, temel sistolik ve diyastolik parametreler, interatrial ve intraatrial gecikme süreleri gibi parametreler hastalığın şiddetinde ve hastalığın sistemik ve pulmoner dolaşım üzerine etkisinin tahmininde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, pulmoner arteriel sertlik, pulmoner pulse wave transit time, aort sertliği, interatrial ve intraatrial gecikme sureleri

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the relationship and predictive value between systemic and pulmonary arterial parameters with Behçet's disease and the course of the disease after collecting data for non-invasive and practically observable basic echocardiographic parameters, pulmonary pulse wave transit time, aortic stiffness during the routine controls of Behçet Patients.

Materials and Methods: Our study included 96 patients who were followed-up in our dermatology outpatient clinic, who had been diagnosed with Behçet's disease before, and 51 healthy volunteers who were evaluated as normal after their physical examinations and analysis in the cardiology outpatient clinic. Evaluation with echocardiography was done using conventional echocardiography methods and tissue doppler imaging methods. Assessment of aortic stiffness was made with a PWA monitor. The patients were compared with the control group according to demographic characteristics, laboratory findings, echocardiographic findings and PWA monitor records.

Results: The average age of the patients included in the study was 37.2, and 45.8% of the patients were men. In our study, we found as pulmonary arterial stiffness increased ($20.8 \pm 5.8 / 15.0 \pm 2.7$ kHz/s, $p < 0.001$), pulmonary pulse wave transverse time (pPTT) shortened in Behçet's patients compared to the control group ($0.16 \pm 0.04 / 0.23 \pm 0.05$, $p < 0.001$). In the patient group enlargement of the main pulmonary artery diameter ($21.6 \pm 2.5 / 18.2 \pm 1.9$ mm, $p < 0.001$), increasing in the interatrial delay time ($30.9 \pm 8.9 / 25.5 \pm 9.5$ ms, $p: 0.001$), increasing in the right atrium intraatrial delay time ($12.9 \pm 7.2 / 10.4 \pm 5.7$ ms, $p: 0.03$) and increasing of the left atrium intraatrial delay time ($18.9 \pm 8.9 / 15.1 \pm 7.1$ ms, $p: 0.008$) was statistically significant compared to the control group. We found that the PAS had positive correlation with the duration of the disease ($r: 0.361$, $p < 0.001$), with the main pulmonary artery diameter ($r: 0.539$, $p < 0.001$), with systolic PAB ($r: 0.334$, $p < 0.001$), with EMCT ($r: 0.279$, $p: 0.001$), with RA intraatrial delay time ($r: 0.306$, $p < 0.001$) and CRP values ($r: 0.377$, $p < 0.001$). Also the PAS was correlated negatively with ejection fraction ($r: -0.278$, $p < 0.001$), E / A ratio ($r: -0.269$, $p < 0.001$), TAPSE ($r: -0.358$, $p < 0.001$), RV-Sm ($r: -0.209$, $p: 0.011$), and Pulmonary pulse wave transit time (pPTT) ($r: -0.438$, $p < 0.001$). In the linear regression analysis for pulmonary artery stiffness, there was

a correlation between the duration of the disease (Beta: 0.281, p: 0.027) and CRP (Beta: 0.215, p: 0.035) but there is no significant correlation was observed between age (p: 0.857), ejection fraction (p: 0.395), PWV (0.954) and disease activity score (p: 0.859). The pPTT have positive correlation with EF (r: 0.221, p: 0.07), TAPSE (r: 0.454, p <0.001), RV-Sm (r: 0.258, p: 0.02), RV-FAC (r: 0.398, p <0.001) and also pPTT have negative correlation with the main pulmonary artery diameter (r: -0.441, p <0.001), sPAP (r: -0.371, p <0.001), EMCT (r: -0.251, p: 0.002), disease activity score (r: -0.228, p: 0.025) and PAS (r: -0.438, p <0.001). In the PWA monitor records for aortic stiffness, there was no statistically significant difference between the patient and control groups.

Conclusion: Parameters such as pulmonary arterial stiffness, pulmonary pulse wave transit time, basic systolic and diastolic parameters, interatrial and intraatrial delay times in Behçet's patients can be used to predict the effect of the disease on the severity of the disease, systemic and pulmonary circulation.

Keywords: Behçet's Disease, pulmonary arterial stiffness, pulmonary pulse wave transit time, aortic stiffness, interatrial and intraatrial delay times

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
KISALTMALAR	xiii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	3
2.4.1. Cinsiyet ve Yaş	3
2.4.2. Çevresel ve Enfeksiyöz Nedenler	3
2.4.3. Psikolojik Nedenler	4
2.4.4. Genetik Faktörler	4
2.4.5. Sitokinler ve İmmünolojik Değişiklikler	5
2.4.6. Otoimmünite	6
2.4.7. Endotel Fonksiyon Bozuklukları	6
2.5. KLİNİK BULGULAR	6
2.5.1. Mukokutanöz Bulgular	6
2.5.2. Kas Eklem Bulguları	7
2.5.3. Nörolojik Tutulum	8
2.5.4. Gastrointestinal Tutulum	8
2.5.5. Kardiyovasküler Tutulum	8
2.5.6. Genitoüriner Sistem Tutulumu	9
2.5.7. Göz Tutulumu	9
2.6. LABORATUVAR BULGULARI	9
2.7. TANI	10
TABLO- 2.1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (62)	10
2.7.1. Ayırıcı Tanı	11
2.8. HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİ	11

Tablo 2.2. Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi	12
2.9. PROGNOZ.....	12
2.10 TEDAVİ.....	13
2.10.1.Topikal Tedavi	13
2.10.2. Sistemik Tedavi.....	14
2.10.3. Cerrahi Tedavi:.....	16
2.11. BEHÇET HASTALARININ KARDİYAK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 Hasta Verileri	17
Tablo 3.1 Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.....	18
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	18
3.3. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi.....	19
Şekil 3.3 Apikal 4B Görüntülerde Mitral Kapak Üzerinden E ve A Dalgaları	22
Şekil 3.4. Apikal 4B Görüntülerden RV Sm, E', A' HESAPLANMASI	22
Şekil 3.5.Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) hesaplanması	23
Şekil 3.6. İnteratrial ve intraatrial gecikme zamanlarının hesaplanması	24
Şekil 3.7. Pulmoner Arter sertliği (PAS).....	25
3.4. İstatiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	26
Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	27
4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri	28
Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri.....	29
4.3.Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	30
Tablo 4.3. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	31
4.4. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri	32
Tablo 4.4. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri.....	33
4.5. Korelasyon Analizi Sonuçları	34
Tablo 4.5. Ana Pulmoner arter çapı, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nin Parametrelere Göre Korelasyon Analizi	35
Şekil 4.5.1.....	36
Şekil 4.5.2.....	37
Şekil 4.5.3.....	38
4.6. Pulmoner Arter Sertliği'ne(PAS) Yönelik Lineer Regresyon Analizi	39
Tablo 4.6. Pulmoner Arter Sertliğinde (PAS) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi	39

5. TARTIŞMA	39
KISITLILIKLAR.....	42
6. SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	44



TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 2.2. Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi	12
Tablo 3.1. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	18
Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	27
Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri	29
Tablo 4.3. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	31
Tablo 4.4. Behçet Hastalarının hastalık aktivitesine göre ekokardiyografik ve aort sertliği parametreleri	33
Tablo 4.5. Ana Pulmoner arter çapı, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nin Parametrelere Göre Korelasyon Analizi.....	34
Tablo 4.6. Pulmoner arter sertliğinde (PAS) bağımsız prediktörleri belirlemek için lineer regresyon analizi	38

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 3.1. Parasternal uzun aksın M-mode ekokardiyografi ile duvar çaplarının değerlendirilmesi	20
Şekil 3.2. Apikal 4B pencereden Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü	21
Şekil 3.3. Apikal 4B Görüntülerde Mitral Kapak Üzerinden E ve A Dalgaları.....	22
Şekil 3.4. Apikal 4B Görüntülerden RV Sm, E', A' Hesaplanması.....	22
Şekil 3.5. Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) hesaplanması	23
Şekil 3.6. İnteratrial ve intraatrial gecikme zamanlarının hesaplanması.....	24
Şekil 3.7. Pulmoner Arter Sertliği(PAS)'nin hesaplanması	25
Şekil 4.5.1. Ana pulmoner arter çapının korelasyon analizi grafikleri	35
Şekil 4.5.2 Pulmoner arter sertliğinin (PAS) korelasyon analizi grafikleri.....	36
Şekil 4.5.3. Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) korelasyon analizi grafikleri	37

KISALTMALAR

A	Diyastolik geç dalg
AAA	Ailesel akdeniz ateşi
AIDS	Kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu
AIx	Augmentasyon indeksi
ANA	Anti nükleer antikor
APC	Antijen sunan hücreler
AP2B	Apikal 2Boşluk
AP4B	Apikal 4Boşluk
ARA	Akut romatizmal ateş
ARB	Anjiotensin ReseptrBlokeri
A	Anterior veit
BB	Beta bloker
BH	Behçet hastalığı
BMI	Body mass indeks
CO	KardiyakOutput
CRP	C reaktif protein
CS	Kardiyak sikls
CW	SrekliDalga
CyA	Siklosporin-A
DKB	Diyastolik KanBasıncı
DM	DiyabetesMellitus
DPG	Diyastolik pulmoner gradient
E	Diyastolik erken dalga

EDÇ	End-diyastolik çap
EDV	End-diyastolik volüm
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
EMCT	Elektromekanik coupling time
eNOS	Endotel nitrik oksit sentetaz
ESÇ	End-sistolik çap
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESV	End-sistolik Volüm
GİS	Gastrointestinal sistem
GÜS	Genitoüriner sistem
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	Hiperlipidemi
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSV	Herpes Simpleks Virüs
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İntrasellüler adezyon molekülü-1
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ISP	Isı şok proteini
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KH	Kalp Hızı

KIR:	Killer inhibitör reseptör
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS	Kardiyovasküler sistem
KY	Kalp Yetmezliği
LV	Sol Ventrikül
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MFV	Maksimum akım hızı
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MIC-A	MHC class I polypeptide-related sequence A
mPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
MS	Multiple skleroz
NK	Natural killer
NO	Nitrit oksit
PAH	Pulmoner arterial hipertansiyon
PAS	Pulmoner arterial stiffness
PE	Pulmoner emboli
pPTT	Pulmoner pulse wave transit time
PU	Posterior üveit
PVR	Pulmoner vasküler direnç
PVs2	Geç sistolik pulmoner ven akımı
PWV	Nabız dalga akım hızı
RA	Romatoid artrit
RAS	Rekürren aftöz stomatit
RV-FAC	Sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi

RVOT	Sağ ventrikül çıkış yolu
SLE	Sistemik lupus eritematozus
sPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
SSS	Santral sinir sistemi
TAPSE	Triküspid annüler plan sistolik yer değiştirme
TH-1	T helper-1
TNF	Tümör nekrozis faktör
TPG	Trans pulmoner gradient
ÜK	Ülseratif kolit
VCS	Vena kava süperior
VCI	Vena kava inferior

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), oral aft, genital ülser, mukokutanöz lezyonlar, eklem, göz, santral sinir sistemi(SSS), kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem(GİS) tutulumu gibi farklı doku ve organları etkileyebilen multisistemik bir vaskülitir(1, 2). İlk kez 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Patogenezi net olarak aydınlatılamasa da genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir(3, 4)

Hastalık farklı coğrafyalarda farklı sıklıkta görülmekle birlikte özellikle tarihi ipek yolu coğrafyasına uyan Uzak doğu,Orta Asya ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmesi nedeniyle ipek yolu hastalığı olarak da bilinir (2). Türkiye 8-40/10000 görülme sıklığıyla dünyada en çok görülen ülke olarak kabul edilir (1, 5).

BH genel olarak 30'lu yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte çocukluk döneminde ve daha geç dönemde de ortaya çıkabilir. İlerleyen yaşla birlikte daha hafif seyirli olmakla birlikte kronik-tekrarlayan ve ataklar şeklindeki doğası nedeniyle prognozu tahmin etmek zordur. Oküler ve nörolojik tutulumun eşlik ettiği hastalar uzun vadede kötü bir prognoza sahiptir. Benzer şekilde, büyük damarların trombozu ve gastrointestinal perforasyon kötü prognostik göstergelerdir.

BH her boy ve çaptaki arter ve veni etkileyebilen bir vaskülitir. Ven tutulumu arter tutulumuna göre daha siktir. Ven tutulumuna bağlı yüzeysel ve derin ven trombozları, tekrarlayıcı tromboflebitler ve buna bağlı kronik staz dermatitleri görülebilir. Yine ven tutulumu ve venöz trombozlar nedeniyle vena kava superior ve inferior sendromları, Budd-Chiari sendromu, dural ven trombozuna bağlı kafaiçi basınç artışına neden olabilir. Arteriyel tutulum ven tutulumuna göre daha nadir olmakla birlikte mortalite ve morbiditesi daha yüksektir. BH'na bağlı kardiyovasküler sistemde özellikle aorta ve pulmoner arterlerde anevrizma gelişebilir. Pulmoner arter anevrizması geliştiğinde ciddi seyretmekte ve kötü prognoza işaret etmektedir. Renal arter tutulumuna bağlı hipertansiyon, yine diğer arter ve arteriollerin tutulumuna bağlı inme, ekstremitte iskemileri, femur başı aseptik nekrozu görülebilir.Kalp tutulumu en sık perikardit, miyokardit, endokardit ve kalp içi veya koroner arterlerde trombüs şeklinde ortaya çıkıp %5-%10 sıklıkta izlenmektedir (6-8).

Bu çalışmada non-invaziv ve pratik şekilde bakılabilen temel ekokardiyografik parametreler, pulmoner pulse wave transit time, pulmoner stiffness, inter ve intratrial gecikme zamanları ile tansiyon holter cihazıyla bakılabilen aort sertliğine yönelik verilerin toplanması sonrasında sistemik ve pulmoner arteriyel parametrelerin Behçet Hastalığıyla ilişkisi ve hastalığın seyirinde öngördürücü değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamız Behçet hastalığına yönelik daha önce literatürde bu kapsamda bir çalışma olmadığı için önem kazanmaktadır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Behçet Hastalığı bir Türk dermatoloğu olan Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından ilk kez 1937 yılında tanımlanmıştır. Hastalık oral ve genital mukozanın tekrarlayan aftöz ülserlerini ve gözün tekrarlayan ülserlerini majör semptomlar olarak içerir (9). Daha sonra yapılan gözlem ve araştırmalarda hastalığın tanımında geçen üç bölgeyle sınırlı kalmayıp mukokutanöz, akciğer, oküler, barsak, eklem, vasküler, ürogenital, kardiyopulmoner ve nörolojik komponentleri de içerebilen multisistem bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.

2.2. TARİHÇE

Asırlar öncesinde Hipokrat'ın BH'ye benzer cilt bulgularını tanımlamaya çalıştığı görülmektedir (10). 1937 yılına kadar çeşitli araştırmacılar BH'nin cilt tutulumuna benzer lezyonları tanımladıysa da üç bölgeyi tutan lezyonların tesadüfen görüldüğü ya da tüberküloz ve sifiliz gibi hastalıklarla birlikte olabileceğini düşünmüşlerdir (11, 12).Birbiriyle ilişkisiz gibi görünen tüm semptomları birleştirerek hastalığı ilk kez tanımlayan Ord.Prof.Dr.Hulusi Behçet olmuştur (9).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Behçet Hastalığı dünyanın farklı coğrafyalarında farklı sıklıklarda görülmekle birlikte özellikle Akdeniz, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkelerinde görülmesi nedeniyle İpek Yolu hastalığı olarak de isimlendirilir (2). Çeşitli çalışmalarda Türkiye'de BH görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte 8/10000 ve 40/10000 aralığında bulunmuş olup dünyada en sık görülen ülke olarak kabul edilmektedir (1, 5). Hastalığın görülme sıklığı Japonya, Kore, Çin ve İran gibi ülkelerde 13-20/100.000 iken İngiltere ve Amerika'da ise görülme sıklığı 1/100.000'den daha azdır(13). Etnik kökeni aynı olmakla birlikte farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlardaki BH'nin farklı oranda görülmesi hastalığın ortaya çıkışında ve seyrinde coğrafi faktörlerin de önemli olduğuna işaret etmektedir. Almanya'da yaşayan Türk kökenli kişilerde Almanlara oranla Behçet Hastalığı daha sık görülmekle birlikte Türkiye'de yaşayan Türklere göre daha nadir görülmektedir(14). Behçet Hastalığının klinik bulguları da ülkelere göre farklılık göstermektedir. Amerikan ve İngiliz Behçet hastalarında santral sinir sistemi, artrit ve diğer vaskülitik tutulumlar Akdeniz ülkelerine göre daha seyrek görülmekteyken İngiliz hastalarda göz tutulumu Japonlara göre daha şiddetli seyretmekte, Japon hastalarda ise gastrointestinal tutulum diğer Akdeniz ülkelerine göre daha sık görülmektedir. SSS tutulumu özellikle Türkiye'de diğer Ortadoğu ülkelerine göre oldukça nadir görülmektedir(3, 15). Daha önceleri BH'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bilinirken son yıllarda kadınlarda da Behçet görülme sıklığı erkeklerle

benzer bulunmuştur(14). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hastalığın erkeklerde 1.03 ila 2.1 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Hastalığın erken yaşta başlaması ve erkek cinsiyet kötü prognoz ile artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir(4, 16).

2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Günümüzde BH'nın etiopatogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır. En sık inanılan görüş genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde çevresel tekikleyicilerin varlığında endotelde oluşan hasar sonucu Behçet hastalığında görülen klinik semptomların ortaya çıkmasıdır(17). Hastalığın ortaya çıkışında yaş, cinsiyet, enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immunolojik nedenlerin görev aldığı düşünülmektedir(3, 4).

2.4.1. Cinsiyet ve Yaş

Behçet hastalığı daha çok 30'lu yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte nadir olarak çocukluk çağında da ortaya çıkabilmektedir. Daha önceki verilerde erkeklerde daha sık görüldüğü düşünülse de güncel veriler erkek ve kadınlarda görülme sıklığının benzer olduğunu ortaya koymuştur. Cinsiyete göre görülme sıklığı ülkelere ve aynı ülkedeki farklı bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Erken yaşta ortaya çıkması ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkilidir(4, 16).

2.4.2. Çevresel ve Enfeksiyöz Nedenler

Uzun zaman Behçet Hastalığının aseptik inflamatuvar bir yanıt olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte Behçet Hastalığından etkilenen bölgelerde (aftöz ülserlerde) nötrofilik birikim olmasına rağmen nadiren bakteriyel bir etken saptanmıştır. Son çalışmalar viral ve bakteriyel enfeksiyonların birinin veya her ikisinin Behçet Hastalığında önemli etiyojik faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda Herpes Simplex virüsün etkisinin olabileceği(18, 19) düşünülse de başka çalışmalarda ise streptokokal antijenlerin etkisini olabileceği(20, 21) gösterilmiştir. Behçet hastalarında tonsillit ve diş eti iltihabı insidansının yüksek olduğu kaydedilmiştir, Behçet Hastalığında lenfositler streptokokal antijenlere duyarlı hale geliyor olabilir(20, 21). Günümüzde genel olarak kabul edilen görüş BH'nın doğrudan enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkmayıp, viral ya da bakteriyel antijenlerle immün regülasyonda meydana gelen bozulma neticesinde ortaya çıktığıdır.

2.4.3. Psikolojik Nedenler

BH'da duygudurum bozukluklarının sık görüldüğü bilinmektedir. Duygudurum bozukluklarının doğrudan Behçet Hastalığı etkeni olmayıp hastalığın ortaya çıkışında kolaylaştırıcı etkenler olduğu düşünülmektedir(22, 23).

2.4.4. Genetik Faktörler

Behçet hastalığının bazı coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi, HLA-I antijenleriyle ilişkisi ve bu antijenlerin bulunma sıklığının ailesel olarak da yakın ilişki göstermesi hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir(24, 25). Yine Behçet Hastalarında, özellikle İpekyolu coğrafi bölgesinde yaşayanlarda HLA-B51'in yüksek prevalansı, genetik faktörlerin etkisini göstermesi bakımında önemlidir. İpek Yolu güzergahında yer alan 10 ülkede yapılan bir çalışmada Behçet Hastalarının %26-%77'sinin HLA-B51 pozitif olduğu gösterilmiştir(26). Ailesel vakaların gösterilmesi ve Behçet hastalığı olanların kardeşlerinde de hastalığın ortaya çıkışının normal popülasyona göre belirgin şekilde fazla olması genetik yatkınlığı göstermektedir(15)

2.4.4.1 HLA doku antijenleri

İlk olarak Japonya'da yapılan bir çalışmada histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B51 ile BH arasındaki genetik ilişki bildirilmiştir(27). Behçet Hastalığının sık görüldüğü coğrafi bölgelerle HLA-B51 görülme sıklığı uyum göstermekte ve Behçet hastalarında %50-%80 arasında değişen bir oranda HLA-B51 pozitifliği saptanmaktadır(28, 29). Nörolojik tutulum ve posterior üveit gibi klinik bulguların HLA-B51 pozitif kişilerde daha sık görülmesi, HLA-B51 pozitifliğinin hastalığın şiddetiyle korele olduğunu düşündürmektedir(11, 30). HLA-B51 haricinde HLA B-15 VE HLA B-27'nin riski arttıran, HLA-A03 ve HLA-B49'un ise hastalık görülme riskini azaltan antijenler olduğu gösterilmiştir(31).

2.4.4.2. Hücresel ve humoral immünoloji

TNF hücresel immünitede görev alan önemli sitokinlerden biridir. TNFB1 ve TNFB2 allellere yönelik çalışmalarda TNFB2 ekspresyonunun Behçet hastalarında daha sık görüldüğü ve TNFB2 ekspresyonu olan Behçet hastalarının göz tutulumu açısından daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir(11).

MIC-A geni HLA-B ve TNF genleri arasında yer almaktadır. Antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesinde rol almaktadır. Behçet hastaları ve MIC-A geni arasında ilişki olabileceği ilk kez Japon araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur(32). Sonraki çalışmalarda MIC-A009 ile Behçet hastalığı arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir(33).

IL-1 genleri: IL-1 akut ve kronik inflamasyonda görev alan önemli bir sitokindir. IL-1 gen ailesinin bazı alt tipleriyle Behçet hastalığı ilişkili bulunmuştur(34).

Faktör-V geni: Faktör-V gen mutasyonunun Behçet hastalığı ile ilişkili ve ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar olsa Behçet hastalığında görülebilen trombotik olaylarda FV gen mutasyonunun rolü olabileceği düşünülmektedir(35).

ICAM-1: Vasküler endotel hücre yüzeyinde eksprese edilen ICAM-1 inflamasyonda ve T hücrelerinin antijen sunan hücrelerle etkileşiminde rol almaktadır. Daha önceki çalışmalarda ICAM-1 kodlayan genin inflamatuvar barsak hastalıkları ve multiple sklerozda rol aldığı gösterilmiş olup bu genin aynı zamanda Behçet hastalığıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir(36).

Killer inhibitör reseptör (KIR) geni: KIR geni başlıca NK ve T hücrelerde eksprese olup bu hücrelere bağlı sitotoksiteyi baskılar. Son çalışmalarda BH'nda NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda sorun olduğu gösterilmiştir(37).

eNOs geni: Nitrit oksit(NO) eNOS enzimiyle endotelden ve bir miktar da trombositlerden sentezlenerek vazodilatasyonu sağlayan, trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu engelleyen bir moleküldür. eNOS gen mutasyonuna bağlı NO sentezinde defekt olması BH'ndaki endotel hasarı ve trombotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aktif BH'nda serum NO seviyelerinde düşmeyle birlikte normal insanlara göre NO metabolitlerinde artış olması ve bu artışın hastalığın şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir(38, 39).

2.4.5. Sitokinler ve İmmünolojik Değişiklikler

Şimdiye kadar BH ile ilişkili olabilecek çok sayıda sitokin, kemokin ve bunların reseptörleri araştırılmıştır. Araştırmaların asıl amacı hastalığın patogenezinin ziyade sitokin ve kemokinlerin hastalığın aktivasyonu ve şiddetiyle korelasyonunun belirlenmesi ve buna yönelik tedavi stratejilerinin oluşturulmasıdır. Buna yönelik TNF- α , IFN- γ (interferon), IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17 gibi birçok sitokin, kemokin ve bunların reseptörlerinin serum düzeyleri araştırılmış ve bazılarının klinik aktivasyonla korele olduğu bildirilmiştir(40, 41). Hastalığın aktif döneminde TNF alfa, IFN- γ (interferon), IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, soluble IL-2R, IL-18 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(33). Paterji testinin erken döneminde nötrofil birikimi görülmekteyken geç dönemde T lenfosit, monosit/makrofajların yer alması BH'nda doğal ve edinsel bağışıklığın rol aldığını göstermektedir(42). T hücreleriyle nötrofiller arasındaki immünmodülasyonu sağlayan IL-12 ve IFN- γ (interferon) düzeylerinin artmış olması Behçet hastalarında TH-1 tipi aşırı duyarlılığın olduğunu göstermektedir(43). Behçet hastalarında TH-17 tarafından salgılanan IL-17 düzeylerinin artmış olduğu ve TH-17 artışını sağlayan IL-23 düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir(44-46). Behçet hastalığında B lenfosit sayısında belirgin değişiklik olmamakla birlikte B lenfosit yapı ve

işlevlerinde bir takım değişiklikler olmaktadır(47). Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda Behçet Hastalığı etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir vaskülitir. Genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde birtakım çevresel tetikleyiciler varlığında immün sistemde bozulma meydana gelmektedir.

2.4.6. Otoimmünite

Bazı yönleriyle otoimmün hastalıklara benzese de MHC-2 ilişkisinin olmaması, diğer otoimmün hastalıklarda gösterilen HLA alt tiplerinin bulunmaması, diğer otoimmün hastalıklarda kullanılmayan TNF-a antagonistlerinin Behçet hastalarında kullanılabilmesi, ANA gibi sık saptanan otoantikorların saptanamaması Behçet Hastalığını diğer otoimmün hastalıklardan ayırır(48). Öte yandan B hücre aktivasyonu ve hücre yüzey antijenlerine karşı otoantikor gelişmesi Behçet hastalığının otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir(49). BH'nda üzerinde durulan mekanizmalardan biri streptokoklarda bulunan Isı Şok Proteinleriyle(ISP) insanda bulunan ISP'lerin antijenik benzerliğinden dolayı çapraz reaksiyon gelişmesi ve bunun neticesinde T hücrelerinin uyarılarak otoimmünitenin başlamasıdır(50).

2.4.7. Endotel Fonksiyon Bozuklukları

Behçet hastalığının esas olarak vasküler sistem tutulumu ile seyri, bu tutulumda tromboz eğilimi ile diğer vaskülitlerden farklıdır. Endotel disfonksiyonu ve nötrofilik vasküler inflamasyon Behçet hastalığında tromboz eğiliminde önemli bir rol oynar (42). Her ne kadar çalışmaların sonuçları farklı olsa da, protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve edinilmiş prokoagülan koşulların BH'de gözlenen tromboz eğilimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir(51-53).

2.5. KLİNİK BULGULAR

2.5.1. Mukokutanöz Bulgular

BH'da klasik deri ve cilt bulgusu oral aft ve genital ülserdir. Bunlar aynı zamanda tanı kriterlerinde de kullanılır. Oral aftlar hemen hemen tüm hastalarda görülen değişmez bulgulardandır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından farklı ülkelerden elde edilen veriler tüm hastaların %97 ila %99'unda oral aft bulunduğunu göstermiştir(54).

2.5.1.1 Oral aftöz ülserler

Oral aftöz lezyonlar kırmızı bir areola ile çevrili, tabanı nekrotik, sarımsı beyaz renkte keskin sınırlı lezyonlardır. Her atakta bir ila birkaç lezyon birlikte olabilir ve sayısı ataktan атаğa değişebilir. Lezyon çapları 1-20 mm arasında değişmekle birlikte tedaviyle

gerilediği gözlenmiştir. İyileşme süreci kendiliğinden olur ve 1-2 hafta sürebilir. Lezyonlar birkaç gün ila birkaç ay gibi değişen aralıklarda tekrarlayabilir. Oral aftöz lezyonlar en siktan seyrek olana doğru sıralandığında dudaklarda, yanaklarda, dilde, dişetinde, damakta, bademciklerde ve farenkste görülebilir. Farklı oral aftöz lezyon formları aynı anda birlikte görülebilir.

2.5.1.2. Genital ülserler

Genital aftlar ülkelere göre değişmekle birlikte oral aftlara göre daha seyrek görülür. Bununla birlikte, lezyonlar genellikle daha büyüktür, daha yavaş iyileşir ve daha az sıklıkta tekrarlar. Kadınlarda, genellikle 10 mm'den daha geniş ve oral aftlardan daha derindirler. Lezyonlar kadınlarda vulva, vajina ve bazen serviks üzerinde görülür. Vulvanın dev aftöz lezyonları sık görülüp fonksiyon kaybına ve skarlara neden olur. Erkeklerde genital aft sıklıkla skrotumda görülmekle birlikte daha az sıklıkta da penis şaftında ve meatusta görülür.

2.5.1.3. Deri bulguları

Deri bulguları Behçet hastalarında sık görülür. En sık eritema nodozum benzeri bulgular ve papülopüstüler lezyonlar görülür(55). Erkeklerde papülopüstüler lezyonlar daha sık görülürken kadınlarda eritema nodozum benzeri lezyonlar daha sık görülür(56). Daha çok alt ekstremitede bacak ön yüzünde ağrılı eritemli lezyonlar olarak görülen eritema nodosum genellikle kendini sınırlar ve birkaç hafta içinde iyileşir ancak nüks sık görülmektedir(57). Paterji fenomeni, minör travmalara bağlı deride görülen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Değişik bölgelere göre değişmekle birlikte Behçet hastalarında %19-%53 arasında bulunmaktadır. Paterji testinin duyarlılık ve özgüllüğü ülkelere göre farklılık gösterir. Paterji testi pozitifliği sağlıklı kişilerde, spondiloartropatilerde ve bazı dermatozlarda da olabildiği için Behçet hastalığı için patognomanik değildir.

2.5.2. Kas Eklem Bulguları

Eklem tutulum sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel olarak non erozivdir. Birkaç hafta içinde kendiliğinden geçmekle birlikte bazı hastalarda birkaç ay sürebilmektedir. Romatizmal ateşe benzer şekilde akut ve geçici, romatoid artrite benzer şekilde kronik olabilir ancak erozyona yol ačan poliartiküler artrit nadir görülür. Artrit, genel olarak büyük eklemleri ve özellikle alt ekstermite eklemlerini mono veya oligoartiküler şekilde etkiler. El ve ayak gibi küçük eklem tutulumu nadirdir(58).

2.5.3. Nörolojik Tutulum

Nörobeçet olarak adlandırılan klinik tablo seyrek görülmekle birlikte morbidite ve nadiren de mortalitesi nedeniyle önemlidir. Hastalığın klasik tezahürü menigoensefalittir. Nörolojik belirtiler çeşitli formlarda karşımıza çıkabilir. En sık görülenleri davranışsal problemler, organik konfüzyon durumları, nöbetler, baş ağrısı, iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon, diensefalik disfonksiyon, afazi, psödobulbar palsi, beyin sapı sendromları, kranial sinir felci, hemipleji, serebellar sendromlar, miyelopati ve mononörit multipleks şeklinde sıralanabilir. Nörolojik belirtiler esas olarak BH'nda bulunan vaskülitte sekonder olup santral görüntülemelerde normal insanlara göre belirgin bir değişiklik görülmemektedir(59). Ülkemizde 200 nörobeçet hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %81'inde parankimal (hemisferik, beyin sapı ve omurilik), %19'unda ise parankimal olmayan tutulum gösterilmiştir. Parankimal tutulumdaki başlıca belirtiler piramidal bulgular, hemiparezi, davranış değişiklikleri ve sfinkter rahatsızlığıyken diğer grupta ise dural sinüs trombozu nedeniyle kafa içi basınç yüksekliği gösterilmiştir(59).

2.5.4. Gastrointestinal Tutulum

BH gastrointestinal tutulum klasik bulgusu ileoçekal bölgenin ülserasyonudur. Karın ağrısı, ishal veya kabızlık ülser bölgelerin perforasyonu sonucu oluşan akut batın tablosu gibi değişik klinik semptomlarla ortaya çıkar(60). Disfaji, retrosternal ağrı ve hematemez özofagus ülserlerinden kaynaklanır. Gastrit, peptik ülserler, karın ağrısı ve ishal mide ve ince bağırsak ülserlerinden kaynaklanabilir. Kalın bağırsakta çekumdan ve çıkan, transvers ve inen kolondan sigmoid, rektum ve anusa kadar ülserler olabilir. BH'nın ülseratif kolit ile ilişkisi daha önce bildirilmiştir. Gastrointestinal yerleşim yeri nedeniyle ülseratif kolit ve crohn gibi hastalıklardan ayrımı zor olabilmektedir. GİS tutulumu olan 94 Behçet ve 67 Crohn hastasına yapılan kolonoskopi sonucunda Behçet hastalarındaki ülserlerin genel olarak yuvarlak veya oval olduğu, Crohn'da ise longitudinal olduğu görülmüştür. Longitudinal ülser durumunda fokal dağılım varsa Behçet, aksi takdirde (segmental veya diffüz dağılım) Crohn hastalığını düşünmek yanlış olmayacaktır(61).

2.5.5. Kardiyovasküler Tutulum

BH her boy ve çaptaki arter ve veni etkileyebilen bir vaskülitir. Arter tutulumuna göre ven tutulumu daha siktir. Arter/ven tutulumu erkeklerde daha sık bildirilmiştir(7). Ven tutulumuna bağlı yüzeysel ve derin ven trombozları, tekrarlayıcı tromboflebitler ve buna bağlı kronik staz dermatitleri görülebilir. Yine ven tutulumu ve venöz trombozlar nedeniyle vena kava superior ve inferior sendromları, Budd-Chiari sendromu, dural ven trombozuna bağlı kafaiçi basınç artışına neden olabilir. Arteriyel tutulum ven tutulumuna göre daha nadir

olmakla birlikte mortalite ve morbiditesi daha yüksektir. BH'na bağlı kardiyovasküler sistemde özellikle aorta ve pulmoner arterlerde anevrizma gelişebilir. Pulmoner arter anevrizması geliştiğinde ciddi seyretmekte ve kötü prognoza işaret etmektedir. Renal arter tutulumuna bağlı hipertansiyon, yine diğer arter ve arteriollerin tutulumuna bağlı inme, ekstremité iskemileri, femur başı aseptik nekrozu görülebilir. Kalp tutulumu en sık perikardit, miyokardit, endokardit ve kalp içi veya koroner arterlerde trombüs şeklinde ortaya çıkıp %5-%10 sıklıkta izlenmektedir(6, 7, 62).

2.5.6. Genitoüriner Sistem Tutulumu

BH'nda böbrek GÜS tutulumu sık değildir. Genellikle kendini sınırlar ve geçicidir. Nadiren de olsa kronikleşebilir. Böbrek tutulumu proteinüri, hematüri, lökositüri şeklinde bulgu verebilir. Bazı hastalarda amiloid birikimi gösterilmiştir(60). Yine nadir olarak orşit ve epididimit atakları görülmektedir. Epididimit atağı, birkaç gün veya hafta süren ağrılı veya ağrısız bir şişlik olabilir. Orşit atağı ise ağrılıdır ve her iki testisi de etkiler.

2.5.7. Göz Tutulumu

Hastaların %10-%20'sinde ilk bulgu olarak ortaya çıkan göz tutulumu hastalığın ciddi organ tutulumlarından biridir. Hastaların %40-%70'inde bulunmakta ve erkeklerde bayanlara oranla daha sık görülmektedir(61). Göz tutulumu sıklıkla anterior ya da posterior üveit olarak ortaya çıkar. Klasik olarak anterior üveitte (AU) hipopiyon görülmesine rağmen geçici ve kısa süreli ortaya çıktığı için hasta muayeneye gittiğinde çoğunlukla saptanmaz. Anterior üveitteki inflamasyona bağlı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı görülebilir. AU ataklar ve remisyonlar şeklinde seyreder. Tek bir atak sonrasında genellikle kendiliğinde geçip sekel bırakmazken atak sayısı ve sıklığı arttıkça katarakt ve glokom görülebilmektedir. Posterior üveit(PU) ve retinal vaskülit görme kaybının esas nedenidir. Diğer BH lezyonları gibi ataklarla seyreder ancak remisyon çok yavaştır ve tam remisyon gelişmeden yeni bir atak tekrarlar. Bu nedenle lezyonlar ataklar arasında birikir ve tedavi edilmezse görme kaybıyla sonuçlanır(60). Oftalmolojik lezyonlar erkeklerde kadınlardan daha şiddetli seyretmekle birlikte tedaviye yanıt her iki cinsiyette de benzerdir(61).

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Behçet hastalığına özel bir laboratuvar bulgusu olmayıp ayrıntılı anamnez ve fizik muayene tanının temelini oluşturmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanları (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) hastalığın aktif döneminde artış göstermekle birlikte hastalığa spesifik değildir. Yine HLA doku

tiplmesi düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle tanı koymaktan çok ayırıcı tanıya gitmede kıymetlidir(7)

2.7. TANI

Doğrudan Behçet Hastalığı tanısı koyduracak laboratuvar ve histopatolojik bulgu olmayıp ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneye göre tanı konulmaktadır. Günümüze kadar elde edilen farklı muayene ve histopatolojik bulgulara göre tanıya yönelik farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bunlardan ilki 1947 yılında Curth tarafından yapılmıştır(6). Genel olarak Kore, Japonya gibi Uzakdoğu ülkelerinde Japonya Behçet Hastalığı komitesinin tanı kriterleri kullanılmaktayken ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede Uluslar arası Behçet Hastalığı Çalışma grubunun tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tanı kriterlerinin güvenilirliğine yönelik yapılan çalışmalarda sensitivitesinin %91 ve spesifitesinin %96 olduğu bulunmuş olup tüm dünyada Behçet Hastalığı tanısında kullanılmaktadır(7).

TABLO- 2.1.Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (62)

Tekrarlayan oral mukoza ülserleri	1 yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlayan, hastanın ve doktorun tanımladığı minor, major veya herpertiform ülserler.
-----------------------------------	---

Ek olarak aşağıdaki bulgulardan herhangi iki tanesinin olması

Tekrarlayan genital ülserler	Hastanın veya doktorun tanımladığı genital ülser veya sikatris
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması.
Deri lezyonları	Hastanın tanımladığı veya doktorun saptadığı eritema nodozum, steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda hekimin saptadığı papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit veya akneiform nodüller gibi deri lezyonları.
Paterji testinin pozitifliği	24-48. saat sonra doktor tarafından yorumlanan testin pozitif olması.

2.7.1. Ayırıcı Tanı

BH için kesin ve spesifik laboratuvar testleri olmadığından tanı kriterlerinden biri ya da birkaçı eksik olduğunda atipik Behçet açısından tanı zorlukları mevcuttur. Büllöz cilt lezyonları Stevens-Johnson sendromu (eritema multiforme major), Reiter sendromu (reaktif artrit), sarkoidoz, Sweet sendromu, sikatrisyel pemfigoid, çölyak hastalığı ve pemfigus vulgariste de görülebilir. Benzer şekilde HSV enfeksiyonu, sifiliz, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit ve miks bağ dokusu hastalıklarında da oral, kutanöz ve oküler lezyonlara neden olabilir. Seronegatif artropatiler, romatoid artrit, psoriatik artrit, akut febril nötrofilik dermatoz, ailesel Akdeniz ateşi, hiper IgD sendromu veya periyodik ateş, piyoderma gangrenozum, multipl skleroz ve pulmoner emboli ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Tek başına ağız ülserleri görüldüğüne ayırıcı tanıda tekrarlayan aftoz stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eroziv liken planus dışlanmalıdır. Yine genital ülserlerde şankroid ve HSV enfeksiyonu dışlanmalıdır. Benzer şekilde hipereozinofilik sendrom, miyelodisplastik sendrom, Monchausen sendromu (psödo-Behçet sendromu) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromunda (AIDS) da tekrarlayan orogenital ülserasyonlar görülebilir. BH'nda görülen anterior üveit ankilozan spondilit , Reiter sendromu,sifiliz, primer intraoküler lenfoma, Lyme hastalığı, Crohn hastalığı (granülomatöz enterit) , herpes zoster oftalmikus,toksoplazmoz, toksokariyazis, tüberküloz, tubulointerstisyel nefrit, Kawasaki hastalığı ve sarkoidoz da görülebildiğinden bu hastalıklar dışlanmalıdır.Benzer şekilde anterior üveit görülebilen ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve Whipple hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları da dışlanmalıdır(63-65).Posterior üveitle görülen hastalarda tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz,multiple skleroz, oküler lenfoma ve chrohn hastalığı dışlanmalıdır(63).

2.8. HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Behçet hastalığında hastalığın aktif inflamasyonla ataklar şeklindeki seyri nedeniyle farklı organlarda farklı zamanlarda heterojen bir vaskülitik tutulum göstermektedir. Bu nedenle hastalığın aktivitesini tanımlamak oldukça güçtür. Dünya genelinde hastalık aktivitesi için farklı skorlama sistemleri ve tanımlamalar oluşturulmuştur.İlk olarak Yazıcı ve arkadaşlarınca 1984 yılında tanımlanan Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi tabloda gösterilmiştir(66).

Tablo 2.2. Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi

Tutulum	Değerlendirme
Göz	0: Normal 1: Yalnızca vitreus ve/veya ön kamarada hücreler 2: %50 oranında görme 3: %30 oranında görme, 4: Birkaç adımda görebilme 5: Körlük
Deri	1: Oral aft 1: Eritema nodozum 1: Genital ülser
Vasküler Tutulum	5: Vena kava süperior ve inferiorda tromboz ve/veya arteryel tıkanıklık 4: Vena kava süperior veya inferiorda tromboz 3: Baldır venlerinde tromboz ve/veya yatak istirahati gerektiren yüzeyel tromboflebit 2: Bilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeyel tromboflebit 1: Unilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeyel tromboflebit
Artrit	1: Her bir eklem
Nöroloji Tutulum	2: İntrakranyal hipertansiyon 3: Multiple skleroz benzeri sendrom 5: Piramidal ve/veya serebellar tutulum

2.9. PROGNOZ

BH genel olarak kendiliğinden geçmez ve aralıklı olarak ataklar şeklinde tekrarlar. Hastadan hastaya ve ataklar arasında farklı klinik şekillerde görülebilir. Genel olarak ilerleyen yaşla birlikte daha hafif seyirli olmakla birlikte kronik-tekrarlayan ve ataklar şeklindeki doğası nedeniyle prognozu tahmin etmek zordur. Genel olarak çoğu hastada

başlangıçta orogenital ülserasyon ve cilt lezyonu bulguları ile ateş ve halsizlik vardır. Bununla birlikte, oküler ve nörolojik tutulumun eşlik ettiği hastalar uzun vadede kötü bir prognoza sahiptir. Benzer şekilde, büyük damarların trombozu ve gastrointestinal perforasyon kötü prognostik göstergelerdir. Ağırlıklı olarak ön üveitin eşlik ettiği hastalar immünsüpresif tedaviyle oküler olarak kötü prognoza sahiptir. Hastalığın seyri hayati organ tutulumu olmadığında genellikle iyi olmasına rağmen tekrarlayan obliteratif retinal vaskülitik ataklar trombozla ilgili uzun vadede görme prognozu zayıftır(66, 67).

2.10 TEDAVİ

Behçet hastalığının patogenezinin anlaşılması ve kullanabilecek farklı türde farmakolojik ajanın geliştirilmesiyle tedavisinde yıllar içerisinde mesafe katedilmiştir. Tedavi seçimi genel olarak klinik bulgulara ve etkilenen bölgeye göre belirlenir. Tedavinin asıl amacı hastalığın erken döneminde geri dönüşümsüz organ hasarını önlemektir. Özellikle hastalığın erken yaşta başladığı vakalar ve erkek hastalarda major damar tutulumu, gastrointestinal ve nörolojik tutulumlar dahil olmak üzere daha ciddi organ tutulumuyla seyredebileceği ve agresif tedavi gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır(68).

2.10.1.Topikal Tedavi

Topikal tedaviye yönelik ilk deneyimler rekürent aftöz stomatitli(RAS) olgularda kullanılan tedaviye bağlı oluşmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi BH'nda görülen oral aftlar RAS ile benzerlik göstermektedir. Topikal kortikosteroidler aft oluşumunda rol oynayan inflamasyonu baskılayarak özellikle BH'nın erken döneminde görülen oral ve genital aftlara karşı etkin tedavi seçeneği sunar. Ağrı şiddetini ve iyileşme süresini kısaltırlar. Triamsinolon içeren krem ve pomadlar, deksametazon içeren eliksirler oral aftlarda kullanılabilir. Kortikosteroidli kremler tek başlarına ya da antiseptiklerle beraber genital aftlarda kullanılabilir. Kortikosteroidli göz damlaları midriyatik veya sikloplejikli ajanlarla birlikte hafif seyirli ön ve orta üveit hastalarında topikal olarak kullanılabilir(69). Anti-inflamatuar ajanlar (benzidamin, diklofenak), anestezipler (lidokain% 2-5, mepivakain% 1.5, tetrakain% 0.5-1 jeller veya mukozal merhemler) ve gümüş nitrat, genel olarak aftöz lezyonların ağrı şiddetini azaltır. Oral aftlarda tedaviye ek olarak hastalar ağız hijyenleri konusunda uyarılmalı; asitli, baharatlı, tuzlu besinler ve alkol gibi iritanlardan kaçınılmalıdır.

2.10.2. Sistemik Tedavi

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler neredeyse hastalığın tüm lezyonları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle mukokutanöz lezyonlar, akut üveit ve nörolojik hastalıklarda etkili bir seçimdir. Monoterapi olarak veya kolşisin, interferon (IFN) -a, siklosporin veya azatiyoprin gibi diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verilebilirler.

Kolşisin: Kolşisin, nötrofillerin artmış kemotaktik aktivitesini inhibe eder. Özellikle mukokutanöz ve artiküler bulgularda kolşisin ile umut verici sonuçlar (0.5-2 mg / gün p.o.) bildirilmiştir. Major organ tutulumu olmayan 169 BH'nda yapılan randomize kontrollü çalışmada oral aft, genital aft, paülopüstüler lezyonlar ve eritema nodozum gibi belirtilerde anlamlı düzeyde iyileşme olduğu gösterilmiştir(70).

Benzatin penisilin: Çalgüneri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolşisin ve benzatin penisilin(1.2 MU/3 hafta)'in birlikte kullanımını sadece kolşisin kullanımına göre daha etkin bulunmuştur. Kombine tedavi oral ve genital ülser görülme sıklığını azaltmış, aynı zamanda atrit ataklarını azaltıp hastalısız geçen süreyi uzatmıştır(71).

Dapson: Nötrofillerin kemotaktik aktivitelerini inhibe eden dapson kolşisine alternatif olarak kullanılabilir. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda şiddetli olabilen hemolitik anemi ve methemoglobinemi en önemli yan etkisidir ve kullanımını kısıtlayabilir.

Talidomid: Talidomid ABD'de doğum kontrolü sağlanmış kadınlar ve erkekler için BH'nde onay almıştır. Selektif olarak TNF-a sentezini inhibe eder.Etkisinin geçici olması ve ilaç bırakıldıktan sonra lezyonların yeniden ortaya çıkışı kullanımını sınırlandırmıştır.

Azatiyoprin: Humoral ve hücrel immün yanıtı baskılayarak immünmodülatör bir etkinlik gösterir.73 hastayala yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada azatiyoprin oral ve genital ülserlerde, oküler inflamasyon ve artritte görülen tromboflebitlerde etkin bulunmuştur(72).

Metotreksat: Metotreksatın (4 hafta boyunca haftada bir kez 7.5-20 mg) şiddetli mukokutanöz tutulumun yanı sıra nörolojik tutulumla seyreden hastalıkta da etkinliği gösterilmiştir(73). Gebelik ve emzirme döneminde önerilmez; şiddetli kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği ve mukozit ilacın önemli yan etkileridir

Siklofosamid: Hızlı etkili alkilleyici bir ajandır. Göz tutulumu ve sistemik vaskülit (nörolojik tutulum ve arterial anevrizma)'te faydalı bulunmuştur(74, 75). Göz tutulumunda kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, tek başına kortikosteroidlere göre daha etkin bulunmuştur(74). Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, renal toksisite, hemorajik sistit, infertilite, malignite ve saç dökülmesi en önemli yan etkileridir.

Siklosporin-A: T lenfositleri selektif olarak inhibe ederek immünsüpresif etki gösterir. Üveitin yanısıra mukokutanöz lezyonları da iyileştirir.CyA, oküler alevlenmelerin sıklığını azaltan ve görme keskinliğini artıran üveit tedavisinde en etkili ajandır.

İnterferon: IFN- α BH tedavisinde etkin ajanlardan olmasına rağmen etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Etkinliğini antiviral ve immünmodülatör özellikleri üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Oral ve genital ülserdeki ağrıları ve görülme sıklığını azalttığı, papülopüstüler lezyon görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Çalgüneri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada klasik tedaviye dirençli 29 Behçet hastasında IFN- α kullanılmış, tüm hastalarda remisyona sağlanmış, rekürensizlenmemiştir(76).

Anti TNF-a: Başlıca infliximab ve etanercept ile çalışmalar yapılmıştır. İnfliximab'ın gasterintestinal(77), oküler(78, 79), artrit(77) ve serebrovaskülit(80)'in inatçı mukokutanöz lezyonlarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. 40 hastayla yapılan randomize kontrollü çift kör çalışmada etanerceptin oral ülser, mukokutanöz lezyonlar ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir(81).

Otolog hematopoietik kök hücre nakli: Rossi ve arkadaşları yüksek doz immünsüpresif tedavi sonrası otolog hematopoietik kök hücre nakliyle barsak tutulumu olan Behçet hastası bir çocuğu tedavi ettiklerini bildirmişlerdir(82).

2.10.3. Cerrahi Tedavi:

Çeşitli tedavi yöntemleri olmasına rağmen artirial anevrizmalarda cerrahi tedavi endikedir. Tekrarlayan masif hemoptizilerde cerrahi tedavi uygulanabilir. Hastalık aktivitesi immünsüpresiflerle kontrol altındaysa psödoanevrizmalar için endovasküler girişim düşünülebilir. Gastorintestinal barsak perforasyonu, enterokütan fistüller, trombotik obstrüksiyonlar,büyük damar ve kardiyak tutulumlarda cerrahi tedavi eldeki tek seçenek olabilir.

2.11. BEHÇET HASTALARININ KARDİYAK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ekokardiyografi kolay, ulaşılabilir, pratik ve ucuz olması nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır. Atrium ve ventrikül çapları, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kapak yapısı ve kapak patolojileri, pulmoner arter basıncı gibi parametreler genel olarak tüm hastalarda ekokardiyografi ile rutin olarak değerlendirilmektedir.

Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) pulmoner arter hemodinamiğini değerlendirmek için kullanılan yeni, non-invaziv bir ekokardiyografik ölçümdür. Yapılmış daha önceki çalışmalarda prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan pulmoner arterial hipertansiyonda pPTT nin kısalmış olduğu gösterilmiştir(83). Yine aynı çalışmada pulmoner arterial hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalıklarda invaziv ölçümlerle alınan diyastolik pulmoner gradient(DPG), transpulmoner gradinet(TPG), pulmoner vasküler direnç(PVR), mean pulmoner arterial basınç(mPAB) gibi parametrelerin non-invaziv olarak ölçülen pPTT ile ters korele olduğu gösterilmiştir. Daha sonra farklı tarihlerde yapılan iki ayrı çalışmada ise pulmoner arter yatağının etkilendiği skleroderma ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklarda pPTT'nin kısaldığı ve hastalıkların ciddiyeti ve süresi ile ters korele olduğu gösterilmiştir(84, 85). Kliniğimizde yapılan yakın tarihli başka bir çalışmada ise postkapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan ciddi mitral darlığı hastalarında pPTT nin uzadığı gösterilmiştir(86).

Pulmoner arterial stiffness(PAS) ise pulmoner vasküler yatağın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmek için kullanılan yeni non-invaziv bir ekokardiyografik parametredir. Daha önce yapılmış iki farklı çalışmada pulmoner vasküler direncin arttığı astım hastalarında ve pulmoner vasküler yatağın etkilendiği HIV enfekte hastalarda PAS bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve subklinik sağ ventrikül disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur(87, 88).

Aort sertliğini değerlendirmede çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kan basıncı ölçümünün yanısıra kardiyak output, periferik vasküler direnç, augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı gibi parametreleri non-invaziv ve pratik şekilde ölçümünü yapan PWA holter monitörler aort sertliğini dolaylı yoldan değerlendirmemize olanak sağlar.

Her boy çaptaki arter ve veni tuatabilen, pulmoner vasküler yatağı ve kardiyovasküler sistemi etkileyebilen Behçet hastalarında non-invaziv ve pratik bir şekilde uygulanabilen ekokardiyografi ve PWA holter monitörler kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulunun 04.10.2019 tarihli ve 2019/2113 numaralı onayı alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında prospektif olarak Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütüldü.

3.1 Hasta Verileri

Çalışmamıza 05.10.2019 ve 15.02.2020 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde daha önce Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı almış, rutin kontrollerine gelen takipli 103 hasta onam vermek suretiyle alındı. Kontrol grubuna ise Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine çeşitli şikayetlerle gelip yapılan fizik muayene ve tetkik sonuçlarına göre normal olduğu saptanan sağlıklı gönüllüler, hastane personeli ve stajyerlerden oluşan 51 adet sağlıklı gönüllü onam vermek suretiyle alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 7 tanesi çalışmaya alınma kriterlerini karşılamaması ve/veya dışlanma kriterlerine sahip olması nedeniyle (2 tanesi ciddi kapak hastası, 2 tanesi düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, 1 tanesinin ekokardiyografik görüntü kalitesinin yetersiz oluşu, 1 tanesi gebe, 1 tanesi çocuk hasta) çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi(BMI), sistolik ve diyastolik kan basınçları, kronik hastalıkları (diyabet (DM), hipertansiyon(HT), hiperlipidemi(HL), koroner arter hastalığı(KAH), astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH), sigara kullanıp kullanmamaları, Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi skorlamasına göre hastalık açısından aktif/inaktif durumu (1-2 puan:inaktif Behçet hastası, 3 puan ve üzeri:aktif Behçet hastası), hastalık aktivite skoru,ilk tanı aldığından itibaren hastalığın süresi, kullandığı ilaçlar (kolşisin, prednizolon, azotiyoprin, varfarin, asetil salisilik asit,inhaler tedavi, oral antidiyabetikler, insülin, acei/arb, kalsiyum kanal blokleri, B bloker vb), tam kan, temel biyokimyasal tetkikler (üre-kreatinin-sodyum-potasyum-crp), lipid paneli değerlendirildi. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu çap (EDÇ), sistol sonu çap (ESÇ), aortik anülüs çapı, sol atrium çapı, ana pulmoner arter çapı, triküspid anüler plan sistolik yer değiştirme (TAPSE), asendan aort çapı, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), apikal dört boşluktan sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC), Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hız, mitral E hızı, mitral A hızı, E/A oranı, doku doppler

ile sağ ventrikül Sm, E', A', pulmoner pulse wave transit time (pPTT: Basınç dalgasının sağ ventrikül çıkış yolu(RVOT)'ndan pulmoner venlere ulaşana kadar geçen süre), intraatrial ve interatrial gecikme zamanları, pulmoner stiffness değerlendirildi. Tansiyon holter cihazıyla (24/h PWA monitör) sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama arter basıncı, nabız, nabız basıncı, zSistol, zDiyastol, augmentasyon indeksi(AIx@75), kardiyak output(CO), çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü, nabız dalga hızı (PWV) değerlendirildi.

Tablo 3.1 Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
18 yaş ve üzerinde olmak	Gebeler ve çocuklar
Çalışma için onam vermiş olmak	Orta-ciddi kapak hastalıkları
EF \geq %50	Atriyal fibrilasyon
Sinüs ritminde olma	Protez kapak
	Ekokardiyografide yetersiz görüntü kalitesi
	EF < %50

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken Epiq 7 ultrason sistemi (Philips Medical Systems; Andover, MA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler hastaların klinik ve demografik özelliklerini bilmeyen deneyimli 2 farklı kardiyolog tarafından alındı. Ekokardiyografik olarak ölçülen pPTT ve PAS değerlerinde operatörler arası değişkenlik $>$ %5 ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Ölçümlerde farklılık $<$ % 5 ise iki değer aritmetik ortalaması alındı. Ölçümler esnasında Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzunda yer alan kurallara uyuldu. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 2 boşluk (2B), apikal 4 boşluk (4B) görüntüleri elde edildi. Parasternal uzun aks görüntülerden M-mode yöntemiyle diyastol ve sistol sonu çaplar hesaplandı (Şekil 3.1.). Apikal 4B görüntülerden modifiye Simpson yöntemi ile EDV, ESV ve EF hesaplandı

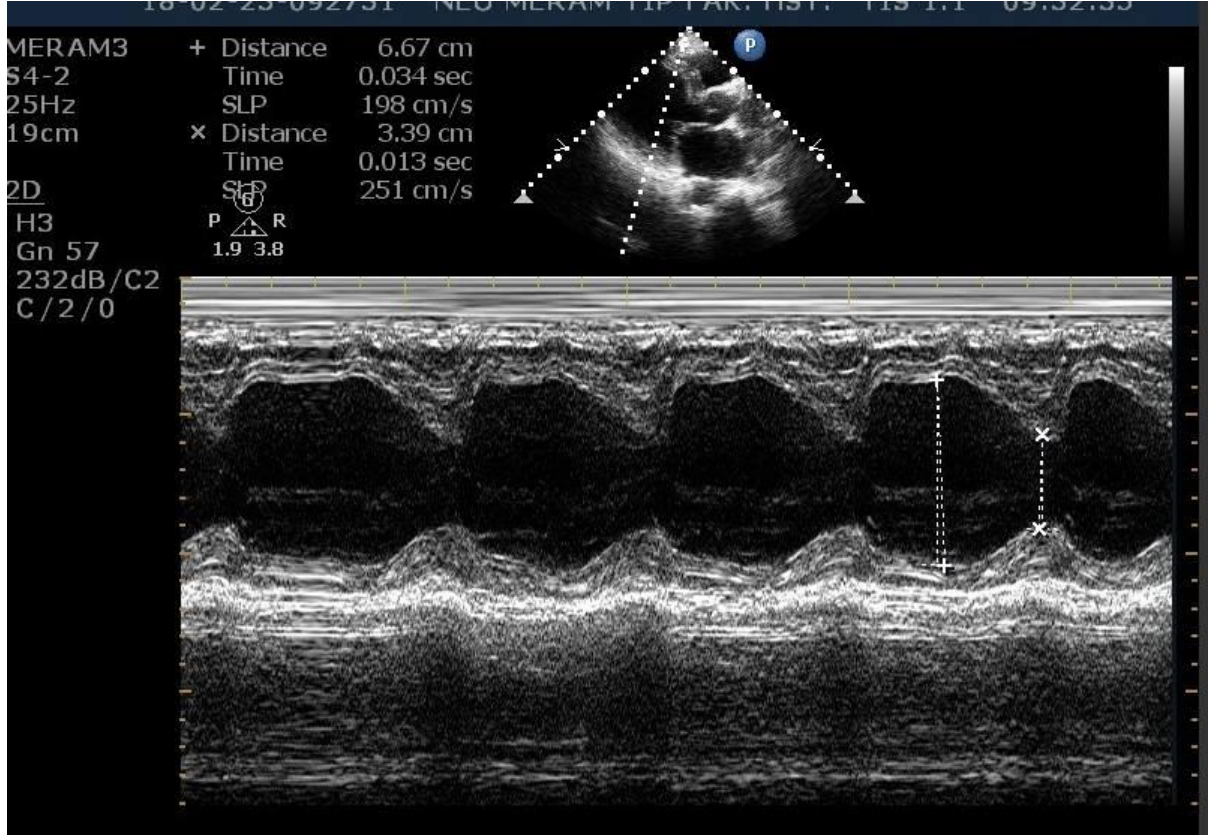
(Şekil 3.2.).Apikal 4B görüntülerde pulsed wave dopplerle (PW) mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden olacak şekilde diyastolik erken dalga(E), diyastolik geç dalga (A) 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı (Şekil 3.3.). Yine apikal 4B görüntülerde doku dopplerle örnek hacim triküspid anülüs lateral kısmına yerleştirilerek sağ ventrikül Sm, E' ve A' 5-10 kardiyak siklusta ölçülüp ortalamaları alındı (Şekil 3.4.). TAPSE ölçümleri apikal 4B görüntülerden M-mode yöntemiyle yapıldı. Sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi (RV-FAC) apikal 4B görüntülerde sağ ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu ölçülen alan farkının sağ ventrikül diyastol sonu ölçülen alanına bölünmesiyle bulundu. Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) basınç dalgasının sağ ventrikül çıkış yolu(RVOT)'ndan pulmoner venlere ulaşana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştı. RVOT akımı parasternal kısa aks görüntülerde ana pulmoner arterin distalinden, pulmoner kapağın yaklaşık 1 cm üzerinden ve pulmoner ven akımı ise apikal dört boşluk görüntülerde sağ inferior pulmoner venden pulsed-wave(PW) doppler kayıtlarıyla elde edildi. Bütün doppler kayıtları 75 mm/s'lik elektrokardiyogram tarama hızıyla yapıldı. Elektrokardiyogramda R dalgasının başlangıcıyla doppler kayıtlarında RVOT'deki nabız dalga hızına denk gelen aralık R-RVOT zamanı olarak tanımlandı (Şekil 3.5.). Elektrokardiyogramda R dalgasının başlangıcıyla buna karşılık gelen pik geç sistolik pulmoner ven akımı arasındaki süre R-PVs2 olarak tanımlandı. (Şekil 3.5.). Elektrokardiyogramda ardışık R dalgaları arasındaki zaman aralığı kardiyak döngü süresi olarak tanımlandı (Şekil 3.5.). Ölçümlerin her biri üç kardiyak döngüde hesaplanarak ortalaması alındı. R-PVs2 süresinden R-RVOT süresi çıkartılarak toplam kardiyak siklus süresine bölünerek pPTT hesaplanmış oldu (Şekil 3.5.). İnteratrial ve intraatrial gecikme zamanları için apikal 4B görüntülerden doku doppler yöntemiyle sol ventrikül septal ve lateral anülüsten E' ve A' dalgaları kaydedildi (Şekil 3.6.). P dalgasının başıyla A' dalgası arasındaki zaman farkları hesaplandı. P dalgası ve lateral A' dalgası arasındaki süre PA lateral (Şekil 3.6.), P dalgasıyla septal A' dalgası arasındaki süre PA septal, P dalgasıyla triküspid anülüs A' dalgası arasındaki zaman farkı PA triküspid olarak kaydedildi. PA lateralden PA triküspit çıkarılarak interatrial gecikme (total elektromekanik coupling time,EMCT) , PA lateralden PA septal çıkarılarak LA intraatrial geçikme (LA dissenkroni), PA septal den PA triküspit çıkarılarak RA intraatrial geçikme (RA disenkroni) hesaplandı.Pulmoner arter sertliği (PAS) ölçümü için parasternal kısa aks görüntülerinde pulmoner kapağın 1 cm distalinden pulmoner akım kayıtları PW doppler ile 100 mm/sn hızında kaydedilip pulmoner artere ait akselasyon zamanı (PAT), maksimum akım velositesi (MFV) bulundu (Şekil 3.7.). Ölçümlerdeki solunum ve kalp döngüsü değişkenliklerinin en aza indirilmesi için en az 3 ölçüm sonrası elde edilen kayıtların ortalaması alındı.Pulmoner arter sertliği (PAS) formüldeki gibi maksimum akım velositesinin (MFV)'nin pulmoner akselasyon zamanına (PAS) bölünmesiyle bulundu.

$$PAS \text{ (kHz/sec)} = MFV/AcT$$

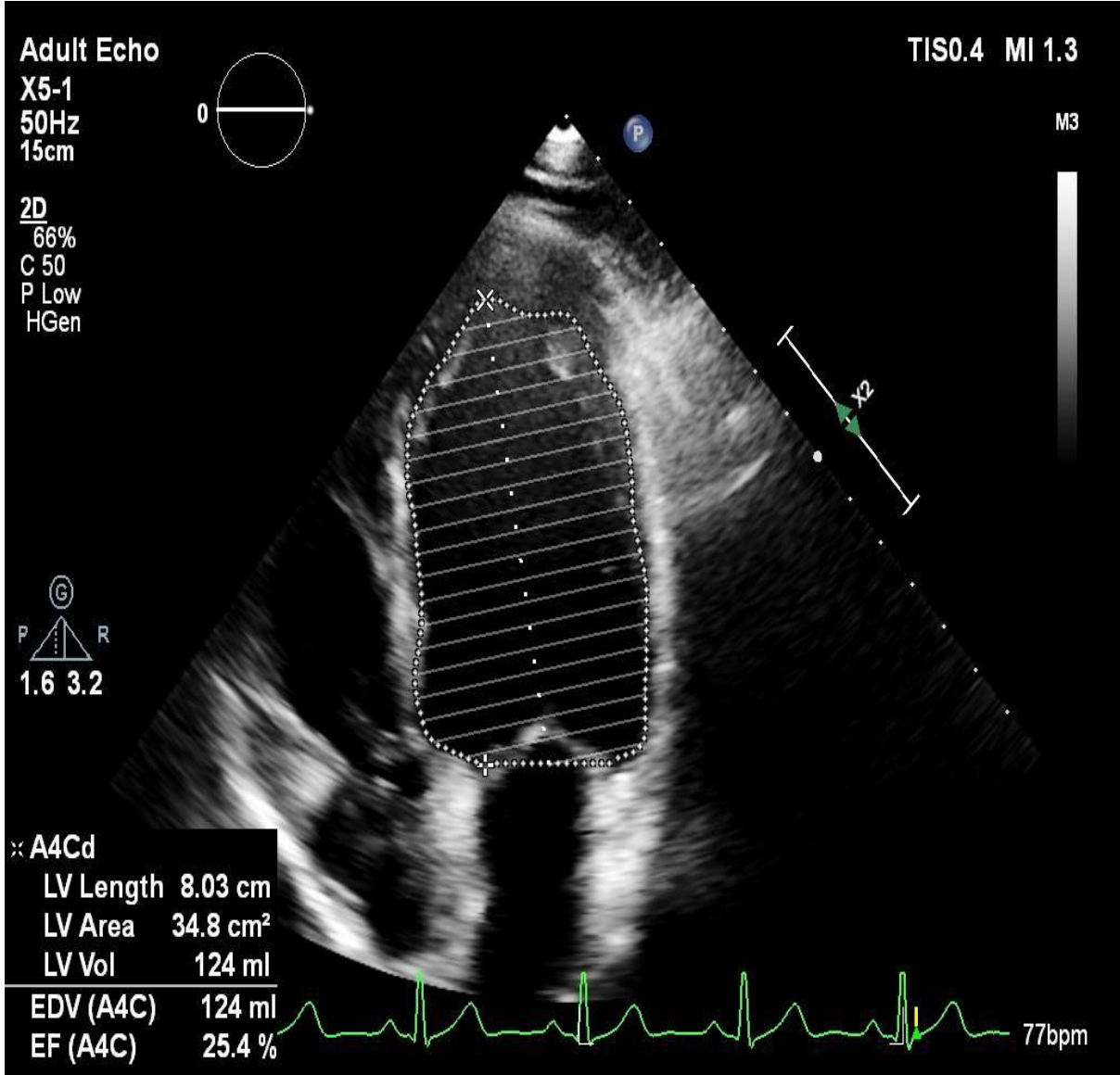
3.3. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi

Aort sertliğinin dolaylı bir göstergesi olan Pulse Wave Velosite (PWV) ölçümü için kliniğimizde bulunan Mobil-O-Grapp PWA monitör (Stolberg/Germany) cihazı kullanıldı. Hastalar en az 5 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda cihazın kişiye uygun tansiyon manşonu bağlanarak aralıklı olarak 3 kere kan basıncı ölçümü yapıldı. Cihaz kayıtlarından sistol ve diyastol sonu kan basınçları ortalama arter basıncı, nabız, nabız basıncı, zSistol, zDiyastol, augmentasyon indeksi(AIx@75), kardiyak output(CO),

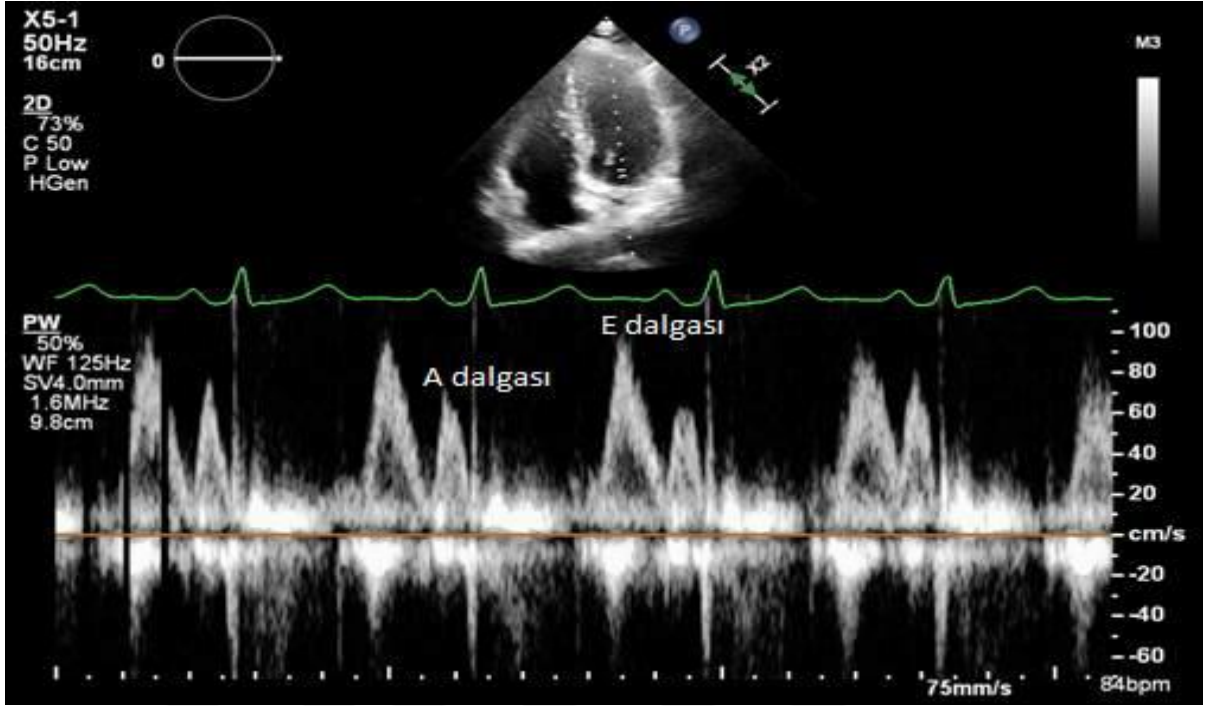
çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü, nabız dalga hızı (PWV)'nin 3 ölçümdeki ortalamaları alındı.



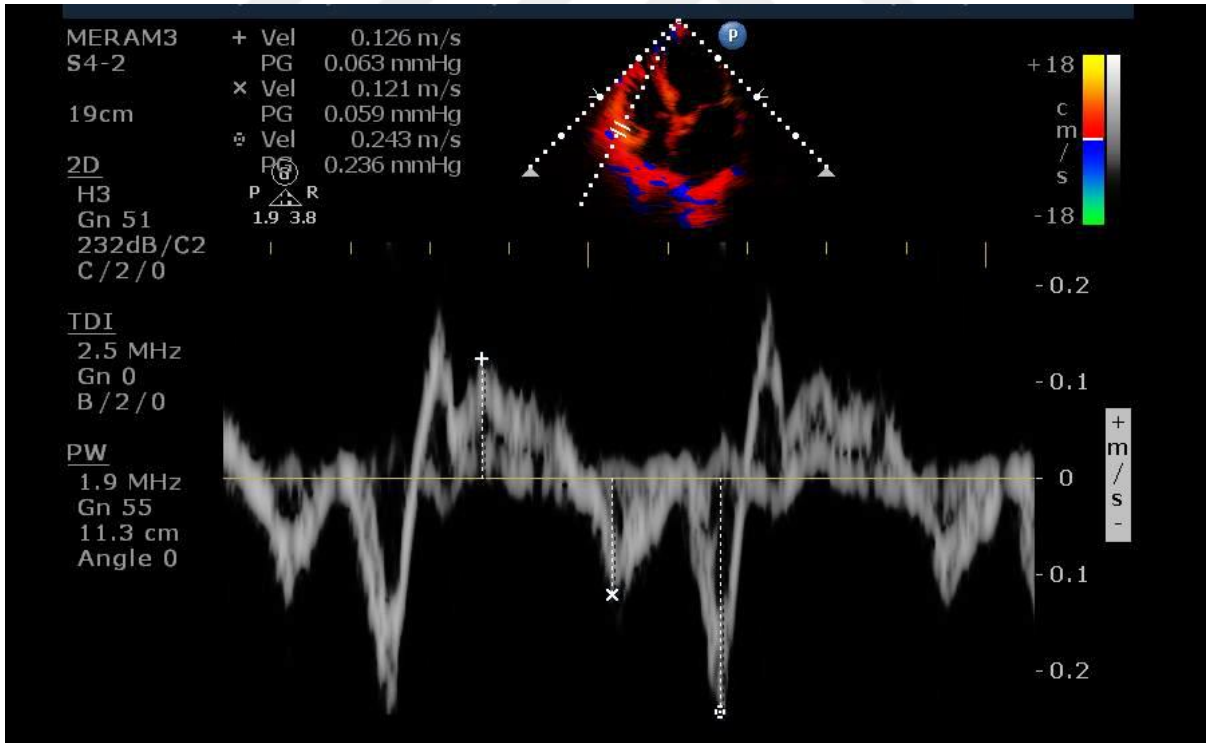
Şekil 3. 1. Parasternal uzun akstan M-mode ekokardiyografi ile duvar çaplarının değerlendirilmesi



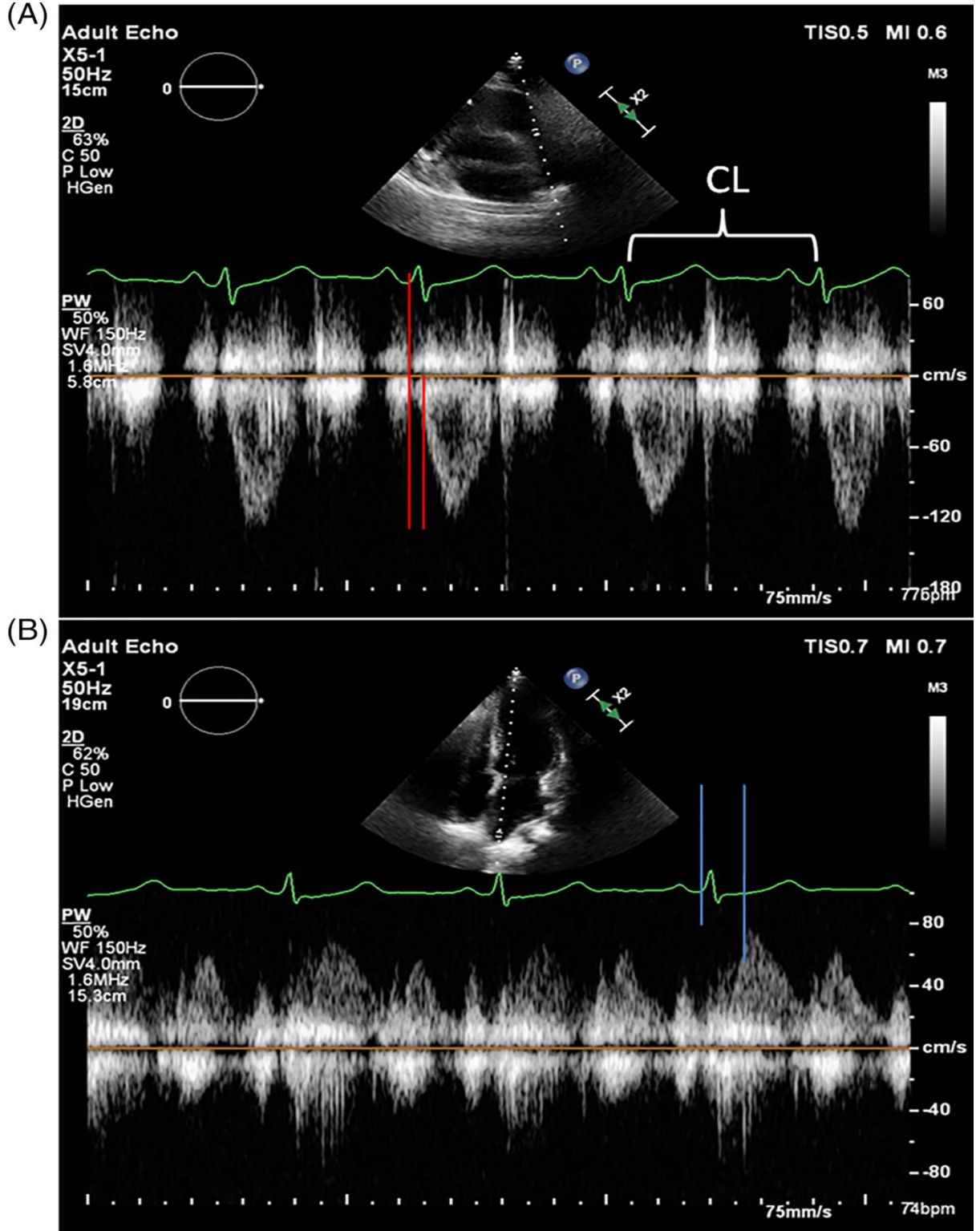
Şekil 3.2. Apikal 4B pencereden Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü.



Şekil 3.3 Apikal 4B Görüntülerde Mitral Kapak Üzerinden E ve A Dalgaları



Şekil 3.4. Apikal 4B Görüntülerden RV Sm, E', A' HESAPLANMASI

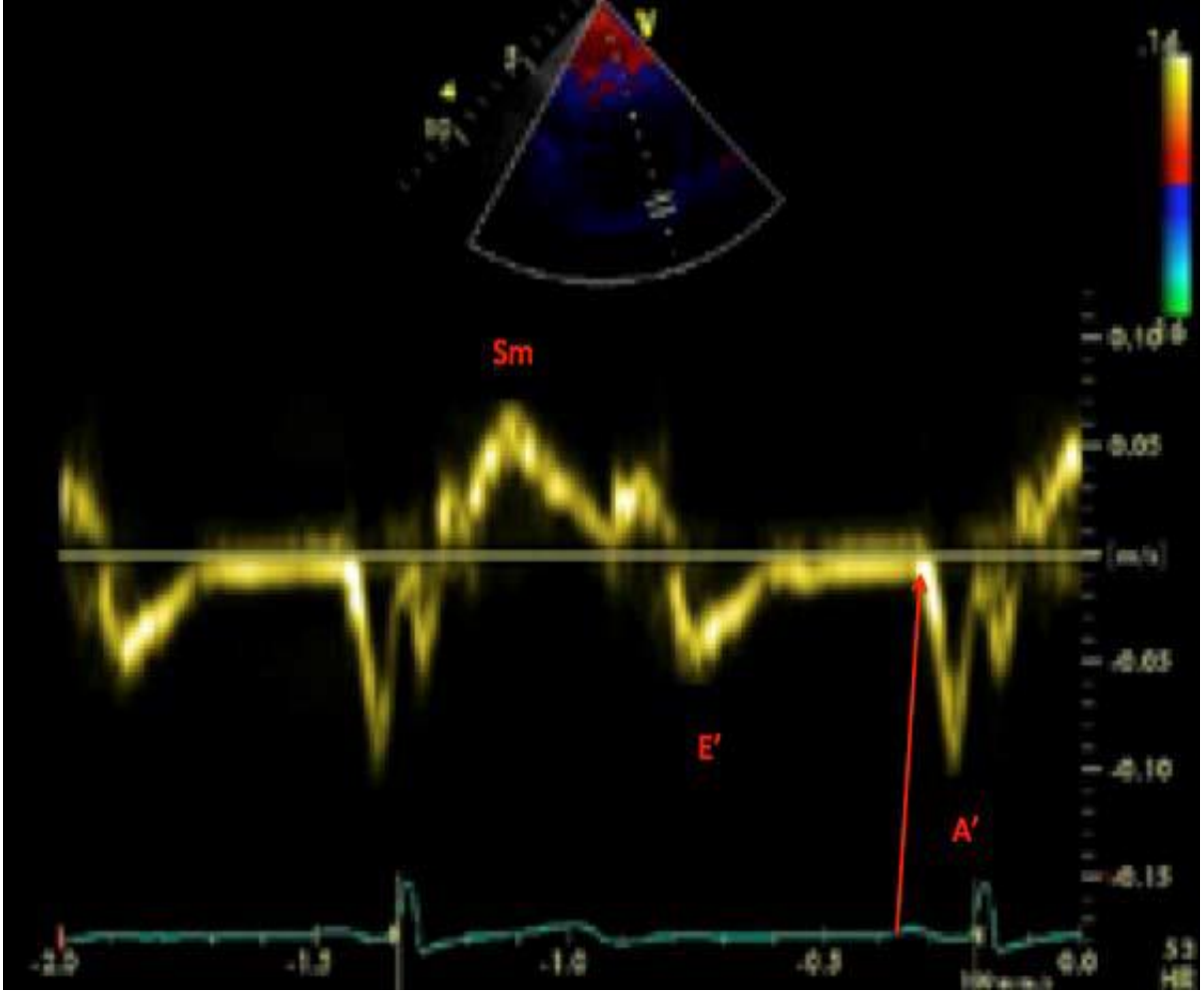


Şekil 3.5. Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) hesaplanması

A-İki kırmızı çizgi aralığındaki zaman R-RVOT (sağ ventrikül çıkış yolu) zamanı

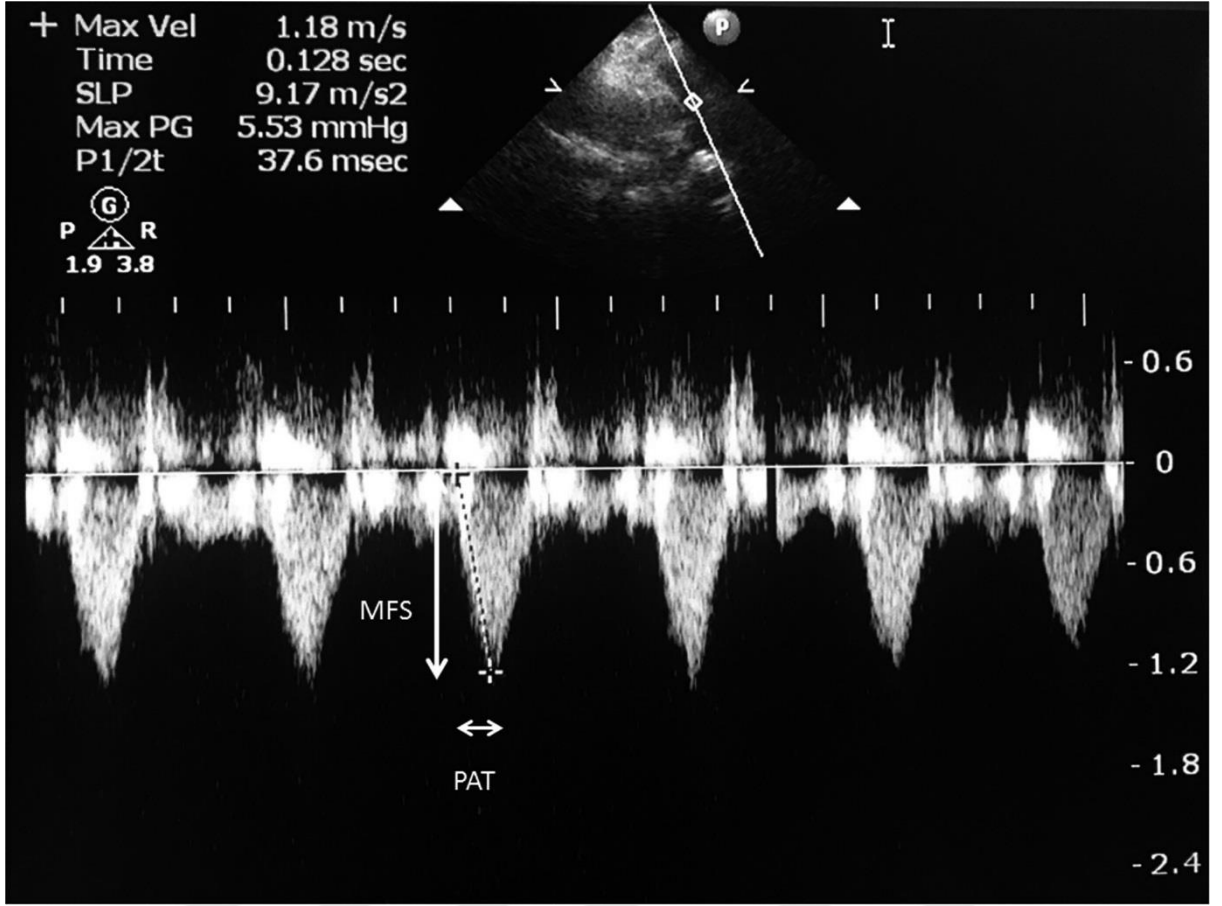
B-İki mavi çizgi aralığındaki zaman R-PVs2 zaman aralığı

CL: Kardiyak siklus zamanı



Şekil 3.6. İnteratrial ve intraatrial gecikme zamanlarının hesaplanması

Doku doppler görüntüleme ile mitral kapak lateral anülüsten P dalgasının başından A' dalgasının başına kadar geçen süre "PA lateral" gösterilmiştir



Şekil 3.7. Pulmoner Arter sertliği (PAS), Pulmoner akımın (MFS) maksimum frekans kaymasının Pulmoner Hızlanma süresine (PAT) oranından hesaplandı.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma grubu Behçet Hastalığı olup olmamasına göre iki farklı gruba ve Behçet Hastaları da Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksine göre aktif ve inaktif oluşlarına göre iki farklı gruba ayrıldı. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve ekokardiyografik verilerin dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler homojen dağılım göstermişse ortalama \pm standart sapma olarak sonuçlandırıldı. Homojen bir dağılım göstermemişse medyan (minimum-maksimum) yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler persantil olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki fark normal dağılım gösteriyorsa Student-T test, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki fark uygunluğuna göre Ki-Kare veya Fisher kesin testiyle değerlendirildi. İki sayısal parametre arasındaki ilişkinin analizi için normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon analizi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Çalışmamıza daha önce hastanemiz Dermatoloji kliniğinde Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı almış, takipleri hastanemizde devam eden, 05.10.2019 ve 15.02.2020 tarihleri arasında Dermatoloji polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran, çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 96 gönüllü Behçet Hastası ve çeşitli şikayetlerle Kardiyoloji polikliniğine başvurup yapılan tetkikler neticesinde normal olarak değerlendirilen 51 gönüllü birey kontrol grubu olarak alındı. Bu iki grup bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özelliklerine göre karşılaştırılmış ve bu karşılaştırma da Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Behçet Hastası	Kontrol	p değeri
	n:96	n:51	
Yaş (yıl)	37.2±11.0	35.5±12.3	0.40
Cinsiyet (Erkek, %)	44 (%45.8)	23 (%45.1)	0.93
VKİ (kg/m ²)	25.7±4.8	24.3±3.7	0.07
DM, n(%)	6 (%6.3)	4 (%7.8)	0.72
Hipertansiyon , n(%)	12 (%12.5)	7 (%13.7)	0.83
Sigara, n(%)	20 (%20.8)	14 (%27.5)	0.36
Hiperlipidemi , n(%)	11(%11.5)	6 (%11.8)	0.95
Beyaz Küre (10 ³ /μL)	7.23 (6.27-9.01)	7.80 (6.70-9.60)	0.28
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.7	14.1±1.7	0.24
Platelet (10 ³ /μL)	292.3±86.9	285.1±88.6	0.64
Üre (mg/dL)	24.2 (19.9-29.9)	25.0 (20.0-28.8)	0.59
Kreatinin (mg/dL)	0.76±0.14	0.73±0.16	0.35
CRP (mg/L)	3.4 (1.3-8.0)	1.3 (1.0 -2.0)	<0.001*
<i>Kullandığı İlaçlar</i>			
β -bloker, n(%)	5 (5.2)	3 (5.9)	0.86
ACE inh./ARB, n(%)	8 (8.3)	5 (9.8)	0.76
Kalsiyum kanal blokeri, n(%)	3 (3.1)	3 (5.9)	0.42
Statin, n(%)	1 (1)	2 (3.9)	0.24
OAD, n(%)	6 (6.3)	3 (5.9)	0.92
ASA, n(%)	5 (5.2)	3 (5.9)	0.86
VKA, n(%)	6 (6.3)		
Kolşisin, n(%)	76 (79.2)		

Azatiyoprin, n(%)	25 (26)
Kortikosteroid, n(%)	13 (13.5)

VKİ, Vücut kitle indeksi; DM, diyabetes mellitus; ACE inh.: Angiotensin-converting-Enzim inhibitörü;

ARB, Angiotensin reseptör blokeri; OAD, Oral anti-diabetik; ASA, asetilsalisilik asit; VKA, Vitamin K antagonisti ;

CRP, C-reaktif protein

Çalışmaya alınan Behçet Hastaları ve Kontrol grubunun bazal demografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet-hipertansiyon varlığı, sigara kullanma oranı, hiperlipidemi açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Yine temel laboratuvar parametreleri olan hemoglobin, platelet, üre, kreatinin sonuçlarında da anlamlı farklılık izlenmedi. Buna karşılık Behçet Hastalarında CRP ($p<0.001$) (Tablo 4.1.) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Behçet Hastalarında ve kontrol grubunda ek hastalık varlığına göre (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet vb.) B bloker, ACEİ/ARB, Ca kanal blokeri, statin, oral antidiyabetik ve asetilsalisilik asit kullanımı mevcutken Behçet Hastaları ise klinik bulgular, hastalığın şiddeti ve organ tutulumuna göre kolşisin, azatiyoprin ve kortikosteroid tedavilerini tekli ya da kombinasyon şeklinde almaktaydı. Yine Behçet Hastalarında vasküler tutulumu olanlar (venöz tromboz, arteriyel tromboz vb.) aspirin ve VKA (varfarin) tedavisi almaktaydı.

4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

Çalışmaya alınan Behçet Hastaları ve Kontrol grubunun temel ekokardiyografik parametrelerine bakıldığında sol atrium çapı (LA çap), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LV-EDÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LV-ESÇ), simpson metoduyla bakılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (PWT), sol ventrikül interventriküler septum kalınlığı (İVS), mitral diyastolik geç doluş hızı (A hız), mitral E/A oranı ve asendan aort çapları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşılık Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak mitral diyastolik erken doluş hızı (E hız) daha düşük ($p:0.01$), ana pulmoner arter çapı daha geniş ($p<0.001$), ana pulmoner arter çapının asendan aorta oranı (PA çap/ Asend.aort çap) daha yüksek ($p<0.001$), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) daha yüksek ($p<0.001$), triküspid anüler plane sistolik excursion (TAPSE) daha düşük ($p<0.001$), sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite (RV-Sm) daha düşük ($p:0.001$), sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC) daha düşük ($p<0.001$), pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) daha düşük ($p<0.001$), pulmoner akselasyon zamanı (PAT) daha yüksek ($p<0.001$), pulmoner arter sertliği (PAS) daha yüksek (<0.001), atrial elektromekanik coupling zamanı (EMCT) daha uzun ($p:0.001$), sol atrium intraatrial gecikme zamanı daha uzun ($p:0.008$) ve sağ atriyum intraatrial gecikme zamanı daha uzun ($p:0.03$) olarak bulundu.

Aort sertliğine yönelik bakılan temel parametreler olan nabız dalga hızı (PWV), 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (AIx-HR75, (%)), santral sistolik kan basıncı (sSKB), santral diyastolik kan basıncı (sDKB), santral nabız basıncı (sNB) ve kardiyak output (CO)'ta ise iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışma grubunun temel ekokardiyografik ve aort sertliği parametreleri Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

	Behçet Hastası n:96	Kontrol n:51	p değeri
<i>Ekokardiyografik bulgular</i>			
LA çap (mm)	28.1±4.2	28.9±3.9	0.27
LV-EDÇ (mm)	44.6±3.4	45.1±3.3	0.48
LV-ESÇ (mm)	23.8±2.7	23.9±2.8	0.82
LV-EF (%)	61.7±2.5	62.4±3.1	0.11
PWT (mm)	9.1±1.2	8.9±1.4	0.31
IVS (mm)	9.2±1.5	9.3±3.3	0.67
E (cm/s)	80.4±16.3	87.6±16.4	0.01*
A (cm/s)	69.8±15.3	71.8±15.7	0.44
E/A oranı	1.21±0.35	1.26±0.32	0.33
Ana Pulm.Art.çap (mm)	21.6±2.5	18.2±1.9	<0.001*
Asc Ao çap (mm)	30.1±3.9	30.1±4.0	0.92
Ana Pulm.Art/Asc Ao oran	0.73±0.11	0.61±0.08	<0.001*
Sistolik PAB (mm Hg)	27.5±4.3	24.6±3.3	<0.001*
TAPSE (cm)	2.18±0.32	2.51±0.25	<0.001*
RV-Sm (cm/s)	14.5±2.6	16.0±2.7	0.001*
RV- FAC (%)	46.7±5.7	52.7±4.5	<0.001*
pPTT	0.16±0.04	0.23±0.05	<0.001*
PAT (ms)	98.1±26.8	130.4±23.3	<0.001*
PAS (kHz/s)	20.8±5.8	15.0±2.7	<0.001*
EMCT (ms)	30.9±8.9	25.5±9.5	0.001*
LA intraatrial gecikme (ms)	18.9±8.9	15.1±7.1	0.008*
RA intraatrial gecikme (ms)	12.9±7.2	10.4±5.7	0.03*
<i>Aort sertliği parametreleri</i>			
PWV (m/s)	5.98±1.06	5.91±1.16	0.71
AIx-HR75,(%)	21.6±10.6	20.4±11.7	0.51
sSKB (mmHg)	109.9±11.5	111.2±13.9	0.57
sDKB (mmHg)	80.9±9.4	80.8±11.9	0.97
sNB(mmHg)	29.1±8.4	30.4±9.3	0.40
CO (L/min)	4.80±0.62	4.82±0.67	0.85

LA:Sol atrium, LV-EDÇ:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LV-ESÇ:Sol ventrikül sistol sonu çap, LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWT:Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, IVS:İnterventriküler septum kalınlığı, E:Mitral diyastolik erken doluş hızı, A:Mitral diyastolik geç doluş hızı, Asc Ao:Asendan aort, PAB: Pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anüler plane sistolik excursion, RV-Sm:Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite, RV-FAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değışimi, pPTT:Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAT:Pulmoner akselerasyon zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, EMCT: Elektromekanik coupling zamanı, RA:Sağ atrium, PWV: Nabız dalga hızı, AIx-HR75,(%): 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, sSKB:Santral sistolik kan basıncı, sDKB:Santral diyastolik kan basıncı, sNB: Santral nabız basıncı, CO:Kardiyak output

* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir

4.3.Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Çalışmaya alınan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı almış 96 Behçet Hastasının Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksine (Tablo 2.2.) göre skorlaması yapıldı. Aktivite skoru 1 ve 2 olanlar inaktif Behçet Hastası, aktivite skoru 3 ve üzerinde olanlar ise aktif Behçet Hastası olarak sınıflandırıldı. Çalışma grubunun 51 tanesi aktif, 45 tanesi ise inaktif Behçet Hastasından oluşmaktaydı.

Aktif ve İnaktif Behçet Hastaları yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet-hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı, hiperlipidemi öyküsü, tanı konulduktan sonraki hastalık süresi gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hastalar arasında temel laboratuvar parametreleri olan hemoglobin, platelet, üre, kreatinin değerleri ve CRP arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Aktif ve inaktif hasta grubunun kullandığı ilaçlar sorgulandığında ek hastalık varlığına göre kullandıkları B bloker, ACEİ/ARB, Ca kanal blokeri, Statin, Oral antidiyabetik ve Asetilsalisilik asit kullanımında ve Behçet Hastalığına yönelik kullandıkları kolşisin, azatiyoprin, kortikosteroid ve VKA(Varfarin) kullanımında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri Tablo 4.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Temel Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

	Aktif	İnaktif	p değeri
	n:51	n:45	
Yaş (yıl)	37.2±10.3	37.2±11.9	0.99
Cinsiyet (Erkek,%)	25 (%49)	19 (%42.2)	0.51
VKİ (kg/m ²)	25.5±5.2	26.0±4.5	0.59
DM, n(%)	3 (%5.9)	3 (%6.7)	0.87
Hipertansiyon , n(%)	8 (%15.7)	4 (%8.9)	0.31
Sigara, n(%)	11 (%21.6)	9 (%20)	0.85
Hiperlipidemi , n(%)	3 (%5.9)	8 (%17.8)	0.07
Hastalık Süresi (yıl)	7 (2-12)	6 (2.8-10)	0.69
Beyaz Küre (10 ³ /μL)	7.29 (6.28-9.67)	7.16 (6.20-8.53)	0.48
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.7	13.4±1.8	0.62
Platelet (10 ³ /μL)	281.7±97.8	304.3±71.9	0.21
Üre (mg/dL)	24.8 (21.0-30.6)	23.3 (18.6-29.8)	0.26
Kreatinin (mg/dL)	0.77±0.15	0.74±0.15	0.41
CRP (mg/L)	3.6 (1.2-11.1)	3.4 (1.4-3.4)	0.52
<i>Kullandığı İlaçlar</i>			
β -bloker, n(%)	2 (3.9)	3 (6.7)	0.55
ACE inh./ARB, n(%)	5 (9.8)	3 (6.7)	0.58
Kalsiyum kanal blokeri, n(%)	3 (5.9)	0 (0)	0.10
Statin, n(%)	0 (0)	1 (2.2)	0.29
OAD, n(%)	3 (5.9)	3 (6.7)	0.87
ASA, n(%)	3 (5.9)	2 (4.4)	0.75
VKA, n(%)	1 (2.0)	5 (11.1)	0.07
Kolşisin, n(%)	43 (84.3)	33 (73.3)	0.19
Azatiyoprin, n(%)	17 (33.3)	8 (17.8)	0.09

Kortikosteroid, n(%)

10 (19.6)

3 (6.7)

0.06

VKİ, Vücut kitle indeksi; DM, diabetes mellitus; ACE inh. ,angiotensin-converting-enzim inhibitör;

ARB, Angiotensinreceptorblokeri; OAD, Oral antidiabetik;ASA,asetylsalisilikacid; VKA,Vitamin K antagonisti ;

CRP, C-reaktif protein

* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir

4.4. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksine (Tablo 2.2.) göre aktif ve inaktif olarak sınıflandırılan Behçet Hastaları temel ekokardiyografik parametreler olan sol atrium çapı, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül posterior duvar ve interventriküler septum kalınlığı, mitral diyastolik erken (E) ve geç doluş (A) hızları, E/A oranı, ana pulmoner arter çapı, asendan aort çapı ve ana pulmoner arter çapının asendan aort çapına oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Yine aynı şekilde diğer ekokardiyografik parametreler olan sistolik pulmoner arter basıncı, triküspid anüler plane sistolik excursion (TAPSE), sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite (RV-Sm), sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC), pulmoner akselasyon zamanı (PAT) , pulmoner arter sertliği (PAS), atrial elektromekanik coupling zamanı (EMCT), sol atrium intraatrial gecikme zamanı ve sağ atriyum intraatrial gecikme zamanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Öte yandan pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) aktif Behçet hastalarında inaktif hasta grubuna göre daha kısa olarak bulundu (p:0.02).

Aort sertliğine yönelik parametrelere bakıldığında ise aktif ve inaktif grup arasında nabız dalga hızı (PWV), santral sistolik kan basıncı (sSKB), santral diyastolik kan basıncı (sDKB), santral nabız basıncı (sNB) ve kardiyak output (CO)iki grup arasında benzer bulunurken 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (AIx-HR75,(%)) ise aktif grupta inaktif gruba göre daha düşük olarak saptandı (p:0.01).

Behçet hastalarında hastalık aktivitesine göre ekokardiyografik ve aort sertliğine yönelik parametreler Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Behçet Hastalarının Hastalık Aktivitesine Göre Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

	Aktif n:51	İnaktif n:45	p değeri
<i>Ekokardiyografik bulgular</i>			
LA çap (mm)	28.1±4.1	28.0±4.4	0.93
LV-EDÇ (mm)	45.1±3.4	44.2±3.3	0.20
LV-ESÇ (mm)	24.0±2.7	23.5±2.6	0.34
LV-EF (%)	61.4±2.7	62.0±2.4	0.19
PWT (mm)	9.2±1.3	9.1±1.1	0.57
IVS (mm)	9.3±1.6	8.9±1.2	0.19
E (cm/s)	79.0±16.3	82.1±16.4	0.35
A (cm/s)	69.8±13.9	66.7±17.1	0.99
E/A oranı	1.17±0.33	1.24±0.38	0.35
Ana Pulm.Art.çap (mm)	22.0±2.5	21.0±2.5	0.05
Asc Ao çap (mm)	30.3±4.3	29.9±3.4	0.65
Ana Pulm.Art/Asc Ao oran	0.74±0.13	0.71±0.10	0.20
Sistolik PAB (mm Hg)	27.4±4.2	27.5±4.4	0.87
TAPSE (cm)	2.14±0.29	2.22±0.35	0.22
RV-Sm (cm/s)	14.5±2.6	14.5±2.5	0.92
RV- FAC (%)	45.7±5.6	47.9±5.7	0.05
pPTT	0.15±0.04	0.17±0.03	0.02*
PAT (ms)	95.4±23.7	101.2±29.9	0.30
PAS (kHz/s)	21.2±5.7	20.5±6.2	0.54
EMCT (ms)	30.4±7.9	31.6±9.9	0.48
LA intraatrial gecikme (ms)	19.1±8.7	18.8±9.3	0.90
RA intraatrial gecikme (ms)	12.5±7.7	13.4±6.7	0.52
<i>Aort sertliği parametreleri</i>			
PWV (m/s)	5.90±0.97	6.08±1.16	0.40
AIx-HR75,(%)	19.1±10.9	24.6±9.5	0.01*
sSKB (mmHg)	109.2±10.3	110.7±12.8	0.50
sDKB (mmHg)	81.6±9.4	80.0±9.5	0.42
sNB(mmHg)	27.6±7.4	30.7±9.2	0.06
CO (L/min)	4.78±0.60	4.82±0.64	0.74

LA:Sol atrium, LV-EDÇ:Sol ventrikül diyastol sonu çap, LV-ESÇ:Sol ventrikül sistol sonu çap, LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWT:Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, IVS:İnterventriküler septum kalınlığı, E:Mitral diyastolik erken doluş hızı, A:Mitral diyastolik geç doluş hızı, Asc Ao:Asendan aort, PAB: Pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anüler plane sistolik excursion, RV-Sm:Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite, RV-FAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, pPTT:Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAT:Pulmoner akselerasyon zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, EMCT: Elektromekanik coupling zamanı, RA:Sağ atrium, PWV: Nabız dalga hızı, AIx-HR75,(%): 75/dk kalp hızına göre düzletilmiş augmentasyon indeksi, sSKB:Santral sistolik kan basıncı, sDKB:Santral diyastolik kan basıncı, sNB: Santral nabız basıncı, CO:Kardiyak output

* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir

4.5. Korelasyon Analizi Sonuçları

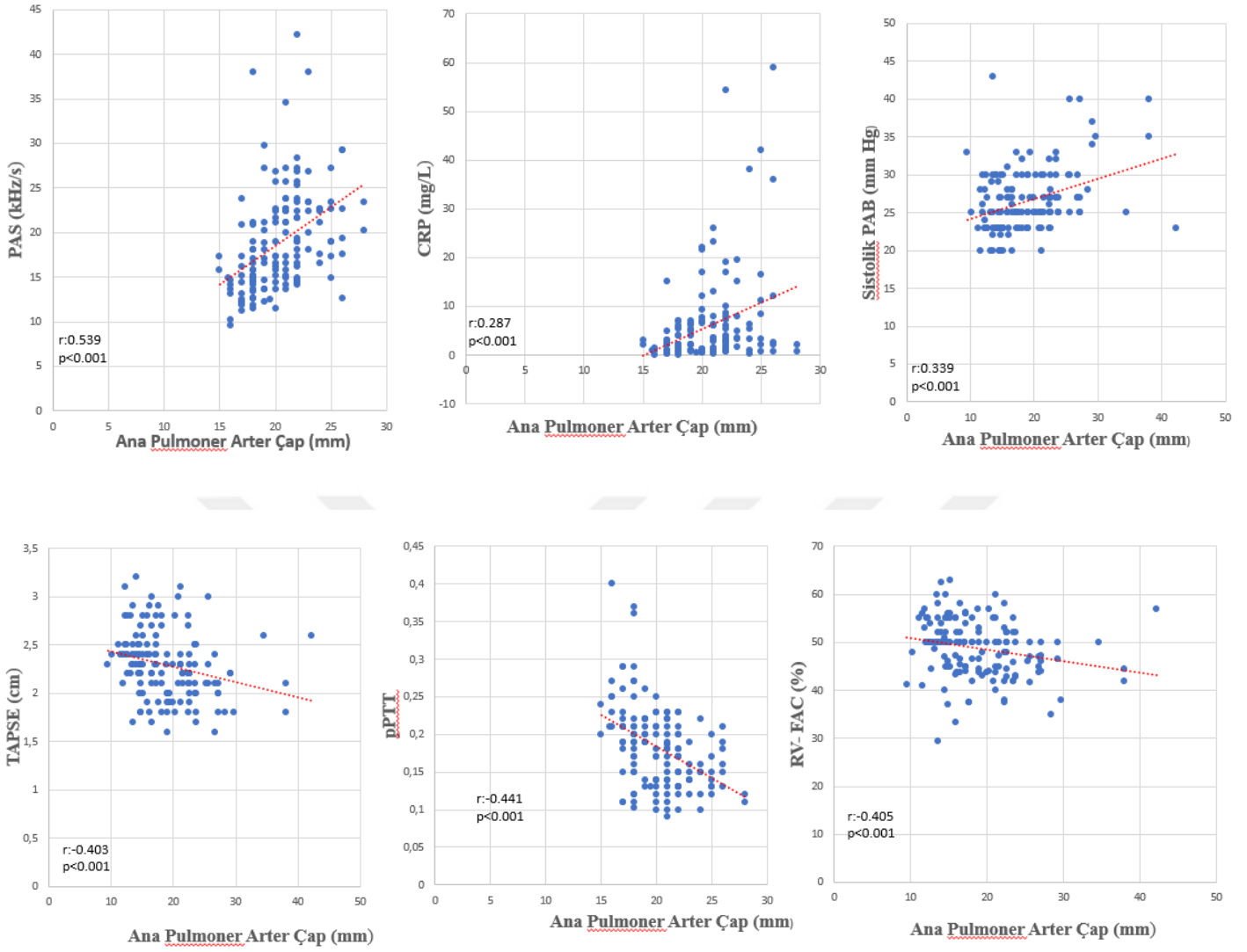
Ana Pulmoner Arter çapı, Pulmoner Arter Sertliği (PAS) ve Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı(pPTT) arasında değişkenlere göre korelasyon analizi yapılmış olup Tablo 4.5. ve şekillerde gösterilmiştir.Yapılan analizlere göre ana pulmoner arter çapının; yaş (r:0.298, p<0.001), sistolik pulmoner arter basıncı (r:0.339, p<0.001), pulmoner arter sertliği (r:0.539, p<0.001), EMCT (r:0.234, p<0.001), sağ atrium intraatriyal gecikme zamanı (r:0.218, p:0.008), nabız dalga hızı (r:0.275, p:0.001) ve CRP (r:0.287, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Yine ana pulmoner arter çapının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (r:-0.351, p<0.001), E/A oranı (r:-0.322, p<0.001), TAPSE (-0.403, p<0.001), RV-FAC (r:-0.405, p<0.001) ve pPTT (r:-0.441, p<0.001) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Pulmoner arter sertliğinin (PAS) ise hastalık süresi (r:0.361, p<0.001), ana pulmoner arter çapı (r:0.539, p<0.001), sistolik pulmoner arter basıncı (r:0.334, p<0.001), EMCT (r:0.279, p<0.001), sağ atrium intraatriyal gecikme zamanı (r:0.306, p<0.001), nabız dalga hızı (r:0.187, p:0.024) ve CRP (r:0.287, p<0.001) ile pozitif korelasyon gösterdiği; öte yandan PAS'nin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (r:-0.278, p<0.001), E/A oranı (r:-0.269, p:0.001), TAPSE (r:-0.358, P<0.001), RV-Sm (r:-0.209, p:0.011), RV-FAC (r:-0.298, p<0.001) ve pPTT (r:-0.438, p<0.001) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı(pPTT)'na bakıldığında ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (r:0.221, p:0.007), TAPSE (r:0.454, p<0.001), RV-Sm (r:0.258, p:0.002) ve RV-FAC (r:0.398, p<0.001) ile pozitif korelasyon gösterdiği; yaş (r:-0.199, p:0.015), ana pulmoner arter çapı (r:-0.441, p<0.001), sistolik pulmoner arter basıncı (r:-0.371, p<0.001), pulmoner arter sertliği (r:-0.438, p<0.001) ve hastalık aktivite skoruyla (r:-0.228, p:0.025) negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Tablo 4.5. Ana Pulmoner arter çapı, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nin Parametrelere Göre Korelasyon Analizi

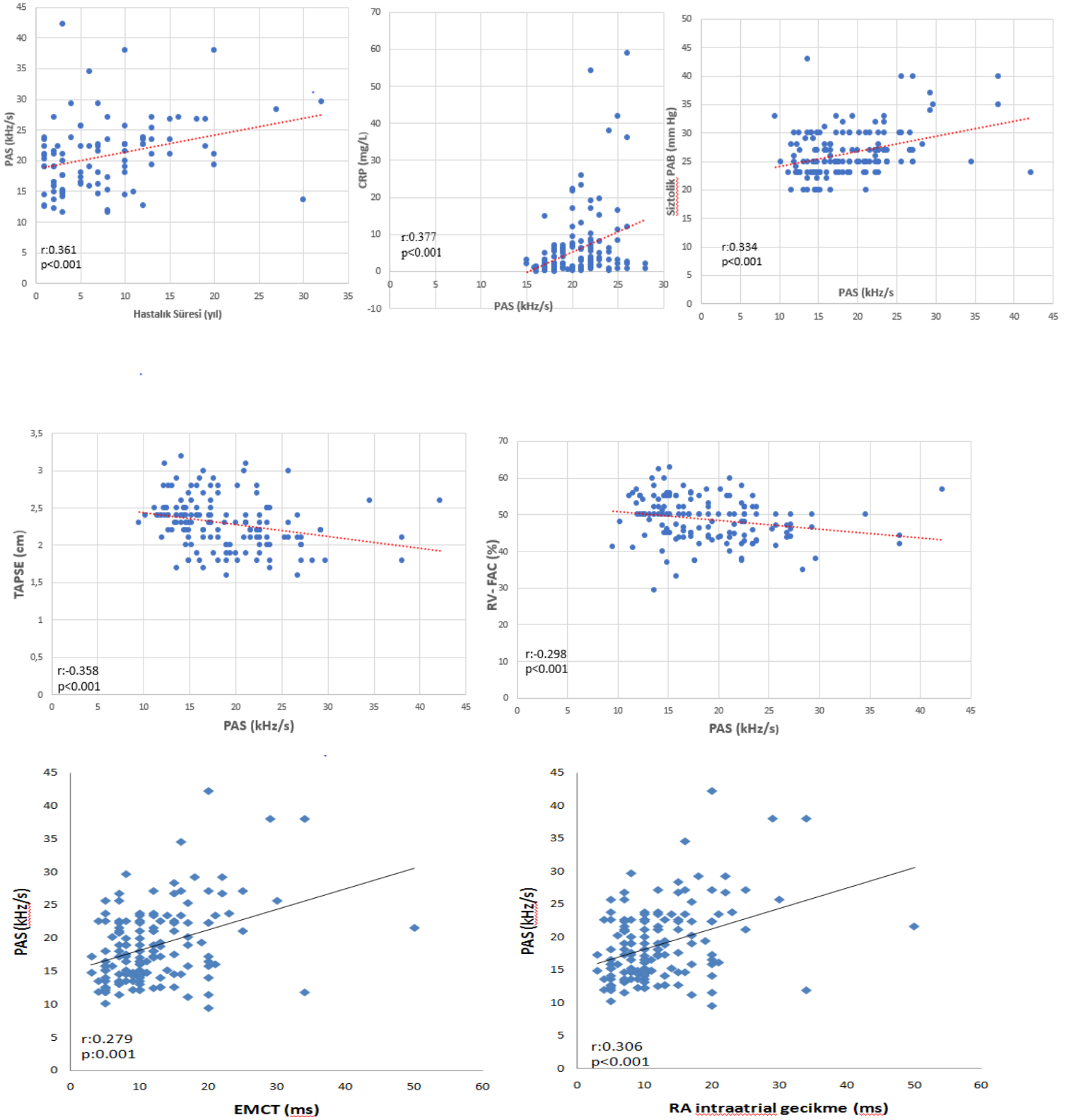
<i>Parametreler</i>	Ana pulmoner arter çap		PAS		pPTT	
	r	P	r	P	r	P
Yaş (yıl)	0.298	<0.001	0.209	0.011	-0.199	0.015
Hastalık Süresi (Yıl)	0.248	0.015	0.361	<0.001	-0.132	0.201
LV-EF (%)	-0.351	<0.001	-0.278	<0.001	0.221	0.007
E/A ratio	-0.322	<0.001	-0.269	0.001	0.144	0.082
Ana Pulm.Art.Çap (mm)			0.539	<0.001	-0.441	<0.001
Sistolik PAB (mm Hg)	0.339	<0.001	0.334	<0.001	-0.371	<0.001
TAPSE (cm)	-0.403	<0.001	-0.358	<0.001	0.454	<0.001
RV-Sm (cm/s)	-0.126	0.127	-0.209	0.011	0.258	0.002
RV- FAC (%)	-0.405	<0.001	-0.298	<0.001	0.398	<0.001
pPTT	-0.441	<0.001	-0.438	<0.001		
PAS (kHz/s)	0.539	<0.001			-0.438	<0.001
EMCT (ms)	0.234	<0.001	0.279	0.001	-0.251	0.002
LA intratriyal gecikme	0.103	0.213	0.029	0.727	-0.140	0.091
RA intraatriyal gecikme	0.218	0.008	0.306	<0.001	-0.158	0.056
PWV (m/s)	0.275	0.001	0.187	0.024	-0.146	0.078
AIx-HR75,(%)	-0.023	0.784	0.090	0.276	0.102	0.218
CRP (mg/L)	0.287	<0.001	0.377	<0.001	-0.136	0.101
Aktivite Skoru	0.139	0.176	0.128	0.216	-0.228	0.025

LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, E:Mitral diyastolik erken doluş hızı, A:Mitral diyastolik geç doluş hızı, PAB: Pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anüler plane sistolik excursion, RV-Sm:Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite, RV-FAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, pPTT:Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, RA:Sağ atrium, PWV: Nabız dalga hızı, AIx-HR75,(%): 75/dk kalp hızına göre düzletilmiş augmentasyon indeksi

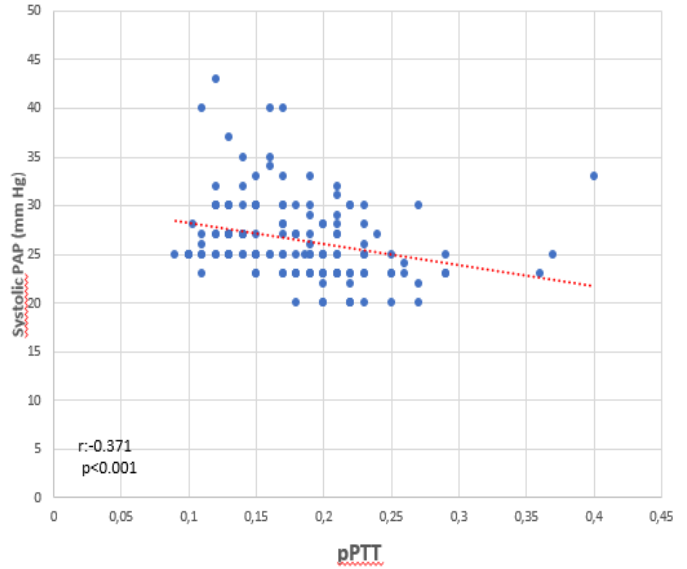
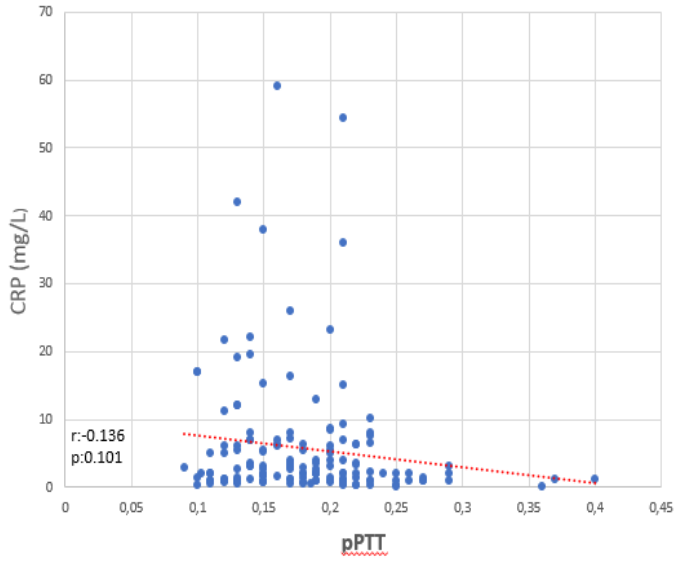
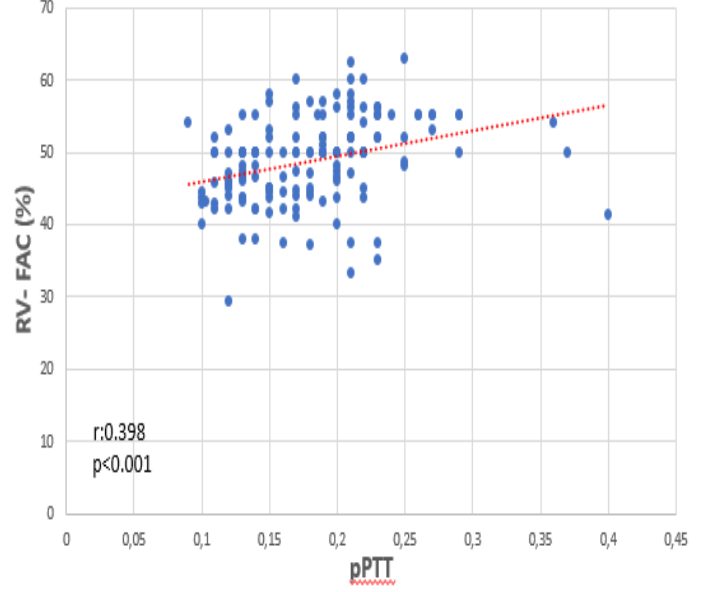
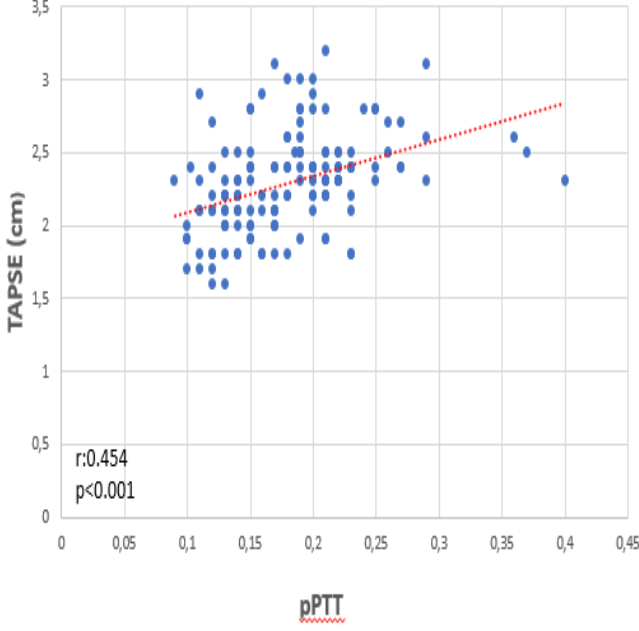
* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir



Şekil 4.5.1. Ana pulmoner arter çapıyla pulmoner arter sertliği (PAS), C-Reaktif protein (CRP) ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) pozitif korelasyon gösterirken, Triküspid anüler plane sistolik excursion (TAPSE), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) ve Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC) negatif korelasyon göstermektedir



Şekil 4.5.2. PAS (Pulmoner arter sertliği), hastalık süresi, CRP (C-Reaktif protein) ve sistolik PAB (Pulmoner Arter Basıncı) ile pozitif korelasyon göstermekte; TAPSE (Triküspid anüler plane sistolik excursion) ve RV-FAC (Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi) ile negatif korelasyon göstermektedir. Aynı zamanda PAS EMCT (Elektromekanik coupling time) ve sağ atrium intraatrial gecikme zamanıyla da pozitif korelasyon göstermektedir



Şekil 4.5.3. pPTT (Pulmoner pulse wave transit time); TAPSE (Triküspid anüler plane sistolik excursion) ve RV-FAC (Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi) ile pozitif korelasyon gösterirken CRP (C-Reaktif protein) ve sistolik PAB (Pulmoner arter basıncı) ile negatif korelasyon göstermektedir

4.6. Pulmoner Arter Sertliği'ne(PAS) Yönelik Lineer Regresyon Analizi

Korelasyon analizinde pulmoner arter sertliğiyle ilişkili bulunan yaş, hastalık süresi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF), nabız dalga akım hızı (PWV), C-Reaktif protein (CRP) ve Behçet Hastalığı aktivite skorlarına Lineer Regresyon analizi yapılmış olup Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Pulmoner Arter Sertliğinde (PAS) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi

	Beta Standardize edilmiş katsayılar	% 95 GA	p değeri
Yaş (yıl)	-0.045	-0.289; 0.241	0.857
Hastalık Süresi (yıl)	0.281	0.028;0.472	0.027*
LV-EF (%)	-0.115	-0.866;0.345	0.395
PWV (m/s)	-0.014	-2.655;2.504	0.954
CRP (mg/L)	0.215	0.009;0.222	0.035*
Aktivite skoru	0.018	-0.855;1.022	0.859

GA:Güven aralığı, LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWV:Nabız dalga hızı, CRP:C-Reaktif protein

5. TARTIşMA

Çalışmamızda Behçet Hastaları ve Kontrol grubu arasında temel demografik veriler, biyokimyasal parametreler, kullanılan ilaçlar, ekokardiyografi parametreleri ve aort sertliğine yönelik parametrelere bakılmış; Behçet hastalığının sistemik ve pulmoner dolaşımı nasıl etkilediği, non-invaziv yöntemlerle dolaşım sistemine yönelik elde edilen parametrelerin hastalığın seyrinde ve ciddiyetinde öngördürücü değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza alınan 96 Behçet Hastasının yaş ortalaması 37.2 olup literatürle uyumlu ydu. Behçet Hastalarında da görülebilen diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı kontrol grubuyla benzer bulunup Behçet Hastalığının ortaya çıkışında bu hastalıkların belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Tam kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreler (üre-kreatinin) açısından iki grup arasında literatürle uyumlu olarak belirgin farklılık saptanmazken kronik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre özellikle CRP değerlerinin yüksek olması dikkati çekmektedir. Daha önceki çalışmalarda da inflamasyon göstergesi olan CRP ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Behçet hastalarında kontrol gruplarına göre yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (89). Çalışmamızda CRP ve ana pulmoner arter çapı arasında pozitif korelasyon ve yine CRP ve pulmoner arter sertliği arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Pulmoner arter sertliği (PAS)'ne yönelik yapılan lineer regresyon analizinde CRP ve PAS arasında doğrudan pozitif korelasyon saptanmıştır . Calikoğlu ve ark. daha önce yapmış oldukları bir çalışmada serum CRP ve IL-6 düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuş, prokalsitonin düzeylerinin ise hastalık aktivasyonu ile ilişkisi bulunmamıştır(90). Elde edilen bu sonuçla CRP'si normal Behçet Hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla CRP değerleri yüksek olan Behçet Hastalarında; pulmoner arter çapında genişleme, pulmoner arter sertliğinde artış ve dolayısıyla akciğer bulgularının da klinik tabloya ilave olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyonun bir göstergesi olan CRP yüksekliği hastalık aktivitesi ve organ tutulumu açısından yol gösterici olabilir.

Behçet Hastalarında artmış inflamatuvar aktiviteye bağlı miyokardiyal fibrozis gelişebilmekte ve buna bağlı olarak miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyon ortaya çıkabilmektedir. Literatüre bakıldığında ise birçok çalışmada diyastolik disfonksiyon saptanırken (92-93) Tunç ve arkadaşları ile Tavit ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda Behçet Hastaları ve kontrol grubu arasında diyastolik parametreler açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (94-95). Çalışmamızda ise Behçet Hastaları ve kontrol grubu arasında temel ekokardiyografik parametreler olan sol atrium çapı, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül posterior duvar ve interventriküler septum kalınlığında literatürle benzer şekilde anlamlı farklılık izlenmezken, mitral diyastolik erken doluş hızı (E) Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Diyastolik disfonksiyonla ilişkili olan E/A oranı ise çeşitli çalışmalarda (94) 1'in altında ve azalmış olarak bulunurken bizim çalışmamızda normal değerlerde saptandı. Sonuçlarımızla daha önce yayınlanmış çalışmalar arasındaki farklılığın olası nedeni çalışmaya alınan hasta grupları arasındaki farklılıklar (ortalama yaş, hastalık süresi, ek hastalıkların varlığı, hastalığın aktivitesi, toplam hasta sayısı) olabilir.

Daha önceki çalışmalarda Behçet Hastalarında pulmoner arter ve aort gibi büyük damarların vaso vasorumlarının vaskülitine bağlı elastindeki fibrozis ve fonksiyon kaybı arteriyel sertlik ve damar genişlemesiyle ilişkili bulunmuştur (95-96). Çalışmamızdaki Behçet Hastalarının Ana Pulmoner Arter çapları kontrol grubuna göre daha geniş ölçülmüş, asendan aort çaplarında ise iki grup arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Hastalığın sistemik dolaşımı da etkileyebileceği ve yaşa bağlı olarak damar genişlemesi olabileceği düşünülerek ana pulmoner arter çapının asendan aorta oranı iki grup arasında karşılaştırılmış, Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Buradan hastalığın pulmoner arteri aorta göre daha çok etkilediği anlaşılmaktadır. Korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında ana pulmoner arter çapının yaşla, hastalığın süresiyle, sistolik PAB ile, pulmoner arter sertliği (PAS) ile, total interatrial gecikme süresiyle (EMCT), RA intraatrial gecikme süresiyle, nabız dalga hızı (PWV) ile ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği, aynı zamanda ana pulmoner arter çapının ejeksiyon fraksiyonu ile, E/A oranıyla, TAPSE ile, RV-FAC ile ve Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) ile kuvvetli negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Behçet hastalarında ana pulmoner arter çapının genişliğine göre kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma, sağ kalp fonksiyonlarında bozulma, pulmoner arter sertliğinde artış, sağ atrium içi ve her iki atrium arası elektromekanik gecikme süresinin uzadığı gösterilmiştir. Sonuçlar Kardiyak açıdan asemptomatik Behçet Hastalarında pulmoner arter çapının genişliğine göre subklinik kardiyak etkilenme (miyokardiyal ve elektromekanik olarak) ve pulmoner vasküler yataktaki bozulmanın tahmini açısından önemlidir.

PWA monitör aracılığıyla brakiyal arter üzerinden nabız dalga hızı (PWV), AIx-HR75 (75/dk kalp hızına göre augmentasyon indeksi), sistolik ve diyastolik kan basınçları, santral nabız basıncı ve kardiyak output gibi aort sertliğine yönelik parametrelere bakılmış, Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Aort sertliğine yönelik parametreler aktif ve inaktif Behçet Hastalarında da karşılaştırılmış, anlamlı farklılık izlenmemiştir. Buradan yine çalışmaya alınan hasta popülasyonunun genel olarak genç yaşta olması ve hastalık sürelerinin kısa olması nedeniyle pulmoner dolaşımın sistemik dolaşıma göre daha fazla etkilendiği anlaşılabilir. Çalışmamızda sağ kalp sistolik fonksiyonlarına ait parametrelere bakıldığında Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Elde edilen verilere göre hastalığın sağ kalp fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin sol kalbe göre daha belirgin olduğu sonucuna varılabilir. Yine ekokardiyografik olarak ölçümü yapılabilen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür. Behçet hastalarındaki (sPAB) yüksekliği literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (99).

Pulmoner arterial sertlik (PAS) ise pulmoner vasküler yatağın yapısal ve fonksiyonel

özelliklerini değerlendirmek için kullanılan yeni non-invaziv bir ekokardiyografik parametredir. Daha önce yapılmış iki farklı çalışmada pulmoner vasküler direncin arttığı astım hastalarında ve pulmoner vasküler yatağın etkilendiği HIV enfekte hastalarda PAS bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve subklinik sağ ventrikül disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur(87, 88). Çalışmamızda Behçet Hastaları ve kontrol grubunda PAS bakılmış, Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamız Behçet hastalarına yönelik literatürde daha önce böyle bir çalışma olmadığı için önemlidir. Ayrıca PAS'ne yönelik yapılan korelasyon analizinde PAS'ın hastalığın süresiyle, ana pulmoner arter çapıyla, sistolik PAB ile, EMCT ile, RA intraatrial gecikme zamanı ile ve CRP değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği; aynı zamanda PAS'nin ejeksiyon fraksiyonuyla, E/A oranıyla, TAPSE ile, RV-Sm ile ve Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Pulmoner arter sertliğine yönelik yapılan lineer regresyon analizinde ise PAS ile hastalık süresi ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcutken; yaş, ejeksiyon fraksiyonu, PWV ve hastalık aktivite skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Behçet Hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu göz önüne alındığında CRP değerleri ne kadar yüksek ve hastalığa maruziyet ne kadar uzunsa pulmoner arteriyel yataktaki etkilenme ve bozulmanın da o nispette belirgin olacağı sonucuna varılabilir.

Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) pulmoner arter hemodinamiğini değerlendirmek için kullanılan yeni, non-invaziv bir ekokardiyografik ölçümdür. Yapılmış daha önceki çalışmalarda prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan pulmoner arteriel hipertansiyonda pPTT nin kısalmış olduğu gösterilmiştir(83).Yine aynı çalışmada pulmoner arteriel hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalıklarda invaziv ölçümlerle alınan diyastolik pulmoner gradient (DPG),transpulmoner gradinet (TPG),pulmoner vasküler direnç (PVR),mean pulmoner arterial basınç (mPAB) gibi parametrelerin non-invaziv olarak ölçülen pPTT ile ters korele olduğu gösterilmiştir. Daha sonra farklı tarihlerde yapılan iki ayrı çalışmada ise pulmoner arter yatağının etkilendiği skleroderma ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklarda pPTT'nin kısaldığı ve hastalıkların ciddiyeti ve süresi ile ters korele olduğu gösterilmiştir (84, 85). Kliniğimizde yapılan yakın tarihli başka bir çalışmada ise postkapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan ciddi mitral darlığı hastalarında pPTT nin uzadığı gösterilmiştir(86). Çalışmaya aldığımız pulmoner arter yatağını etkileyen diğer bir hastalık olan Behçet Hastalarında da kontrol grubuna göre pPTT istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu parametre ayrıca aktif Behçet Hastalarında inaktif Behçet Hastalarına göre de daha düşük bulunmuştur. Korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında pPTT'nin EF ile, TAPSE ile, RV-Sm ile ve RV-FAC ile kuvvetli şekilde pozitif korelasyon gösterdiği ve aynı zamanda pPTT'nin ana pulmoner arter çapı ile, sPAB ile, EMCT ile, hastalık aktivite skoru ile ve PAS ile kuvvetli negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Böylelikle basit, ulaşılabilir ve non-invaziv bir yöntemle bakılabilen pPTT, Behçet Hastalarında hastalığın ciddiyeti, pulmoner yatak tutulumu, subklinik kardiyak etkilenme (sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, elektromekanik gecikme süreleri vb.) 'yi öngördürmede etkili bir parametredir. Literatürde daha önce Behçet Hastalarına yönelik böyle bir çalışma olmadığı için de ayrıca önem arz etmektedir.

Doku doppler yöntemiyle non-invaziv olarak ölçülebilen atrial elektromekanik gecikme süreleri daha önce çeşitli çalışmalarda bakılmış, kronik inflamasyonun eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda, mitral darlığında, ailesel akdeniz ateşinde ve Tip-1 DM'de uzamış olarak bulunmuş ve paroksizmal atrial fibrilasyonla ilişkisi gösterilmiştir (100,101,102,103). Acar ve ark'larının Romatoid artrit hastalarında yapmış olduğu başka bir çalışmada da atrial elektromekanik gecikme sürelerinin uzadığı gösterilmiştir (104). Behçet hastalarına yönelik Cansel ve ark'larının yapmış olduğu başka bir çalışmada yine atrial elektromekanik gecikme sürelerinin uzadığı bulunmuştur (105). Behçet hastalarına yönelik bizim yapmış olduğumuz çalışmada da literatürle benzer şekilde EMCT, LA intraatrial gecikme süresi ve RA intraatrial

gecikme süresi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak bulunmuştur. Gecikme sürelerinden özellikle RA intraatrial gecikme süresi ve EMCT; ana pulmoner arter çapı ve PAS ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Buradan kronik inflamasyonun interatrial ve intraatrial gecikme sürelerini uzatarak atrial fibrilasyona ve aritmilere yatkınlığı arttırdığı ve pulmoner yatağın etkilendiği durumların özellikle sağ atrium üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu sonucuna varılabilir.

Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksine göre aktif ve inaktif olarak sınıflandırılan Behçet Hastaları da kendi içerisinde karşılaştırılmış, temel klinik ve biyokimyasal parametreler, kullanılan ilaçlar, CRP değerleri, temel ekokardiyografik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. pPTT, aktif Behçet hastalarında, inaktif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. pPTT, Behçet hastalarında hastalık aktivitesiyle ilişkili bir parametre olarak göz önüne alınabilir. Aktif ve İnaktif Behçet hastaları arasında diğer ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir farklılığın bulunmaması çalışmaya alınan hasta grubundaki aktif hastaların genel olarak göz ve deri tutulumunun kardiyovasküler tutulumuna göre daha ön planda olması olabilir.

KISITLILIKLAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun aort sertliğine yönelik pulse wave velosite ölçümü (PWV) holter monitörü yardımıyla brakiyal arterden non-invaziv şekilde yapılmış, hasta konforu ve etik kaygılar ön planda tutularak aort sertliğinin değerlendirilmesine yönelik altın standart yöntem olan invaziv aortik nabız dalga hızı ölçümü yapılamamıştır. Yine aynı gerekçelerle pulmoner arter sertliğine yönelik değerlendirme de ekokardiyografi aracılığıyla yapılmış, pulmoner vasküler direncin doğrudan saptanabildiği sağ kalp kateterizasyonu yapılamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda basit, ulaşılabilir ve non-invaziv olarak ölçülebilen pulmoner arteriyel sertlik (PAS) Behçet Hastalarında artmış olarak gösterilmiş, PAS'nin hastalığın süresiyle, ana pulmoner arter çapıyla, sistolik PAB ile, EMCT ile, RA intraatrial gecikme zamanı ile ve CRP değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği; aynı zamanda PAS'nin ejeksiyon fraksiyonuyla , E/A oranıyla , TAPSE ile, RV-Sm ile ve Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. PAS'ne yönelik yapılan lineer regresyon analizinde ise PAS'in sadece hastalığın süresi ve CRP değerleriyle korelasyon gösterirken yaş, EF, PWV ve hastalık aktivite skoruyla korelasyon göstermediği bulunmuştur. Yine ekokardiyografik olarak bakılabilen pPTT; Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmış, pPTT'nin EF ile, TAPSE ile, RV-Sm ile, RV-FAC ile pozitif korelasyon gösterdiği ve aynı zamanda pPTT'nin ana pulmoner arter çapı ile, sPAB ile, EMCT ile, hastalık aktivite skoru ve PAS ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Literatürde Behçet Hastalarında bu iki parametreye yönelik daha önce yapılmış bir çalışma olmadığı için çalışmamız önem kazanmaktadır. İntraatrial ve interatrial gecikme süreleri de literatürle benzer şekilde Behçet Hastalarında kontrol grubuna göre uzamış olarak bulunmuştur. Aort sertliğine yönelik brakiyal arter üzerinden PWA monitör aracılığıyla yapılan değerlendirmede ise Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık izlenmemiştir.

Sonuç olarak ulaşımı kolay ve non-invaziv olarak ekokardiyografi aracılığıyla ölçülebilen PAS ve pPTT gibi ölçümlerle Behçet Hastalarında subklinik kardiyak etkilenme ile sistemik ve pulmoner vasküler yatağın etkilenmesi hakkında fikir sahibi olunabilir. Ayrıca bu parametreler pulmoner ve sistemik dolaşımın etkilendiği diğer romatolojik hastalıklar

(Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz, skleroderma, sarkoidoz vb.) için de hastalığın seyri ve ciddiyeti konusunda yol gösterici olabilir. Bu konuda yapılacak farklı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Özdemir Ö, Isik A, et al. 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 epidemiology*. 2002;9(5):325-31.
2. James D. Editorial on Bechet's disease. Oxford University Press; 1986.
3. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
4. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60-76.
5. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820-2.
6. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
7. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *International journal of dermatology*. 2006;45(8):919-21.
8. Silman A. Criteria for diagnosis of behcets-disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
9. Uzun S. Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
10. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *The British journal of ophthalmology*. 1956;40(6):355.
11. Verity D, Marr J, Ohno S, Wallace G, Stanford M. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens*. 1999;54(3):213-20.
12. Cheng TO. Some historical notes on Behçet's disease. *Chest*. 2001;119(2):667.
13. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(17):1284-91.
14. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):411-22.

15. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(8):622-5.
16. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *International journal of dermatology*. 2003;42(5):346-51.
17. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):996-1002.
18. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 1990;79(1):28-34.
19. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee E-S, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Archives of Dermatological Research*. 1996;288(4):179-83.
20. Aoki K. Studies on the constitution and past history of patients with Behçet disease. *Acta Soc Ophthalmol*. 1972;76:1608-12.
21. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1985;113(3):303-12.
22. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. Disease mechanisms. *Behçet's Syndrome*: Springer; 2010. p. 243-64.
23. Aslan S, Soylu M, Alparslan Z, Ünal M. Behçet hastalığında psikososyal etkenler ve ruhsal bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;1:215-21.
24. Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *Journal of the neurological sciences*. 1999;170(2):105-11.
25. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(4):344-8.
26. Kurokawa MS, Yoshikawa H, Suzuki N, editors. Behcet's disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
27. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K. HLA-Bw51 and Behcet's disease. *Jama*. 1978;240(6):529-.
28. Celenk C, Aydin F, Unsal M. Pulmonary alterations in Behcet's disease. *European journal of radiology*. 2009;70(2):317-9.
29. Yazici H, Chamberlain M, Schreuder G, Bird-Stewart J, Denman M. HLA B5 and Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):602.
30. Gül A, Uyar F, Inanc M, Öcal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, et al. Lack of association of HLA-B* 51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology*. 2001;40(6):668-72.
31. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(24):8867-72.

32. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(4):1298-303.
33. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezi Güncel Bilgiler. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
34. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology*. 2003;42(7):860-4.
35. Gül A, Özbek U, Öztürk C, Inanc M, Konice M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology*. 1995;35(11):1178-80.
36. Verity D, Vaughan R, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *European Journal of Immunogenetics*. 2000;27(2):73-6.
37. Takeno M, Shimoyama Y, Kashiwakura J-I, Nagafuchi H, Sakane T, Suzuki N. Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2004;24(4):212-6.
38. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *The Journal of dermatology*. 2004;31(12):983-8.
39. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(1):50-4.
40. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza MH, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(4):205-10.
41. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Yentür SP, Akman-Demir G, Kaneko F, Gül A, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatology International*. 2007;27(12):1113-8.
42. PAY S. Behçet hastalığı: Etyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):10-8.
43. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2291-5.
44. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(8):2136-8.
45. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee Y-J, Song Y-W, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S16-S9.
46. Nanke Y, Yago T, Kotake S. The role of Th17 cells in the pathogenesis of Behcet's disease. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(7):74.

47. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):350-8.
48. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology*. 2006;45(12):1461-5.
49. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):826-32.
50. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):21-32.
51. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behçet's patients. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):330-4.
52. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *American journal of ophthalmology*. 2004;137(5):850-7.
53. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi Y-M, Sheen D, Lee EB, et al. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behçet's disease. *Thrombosis research*. 2002;106(1):19-24.
54. Wechsler B, Davatchi F, LEHNER T, O'DUFFY J, RIGBY A. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet (British edition)*. 1990;335(8697):1078-80.
55. Alpsy E. Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *The Journal of dermatology*. 2016;43(6):620-32.
56. Alpsy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(5):901-6.
57. Alpsy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Clinical Practice*. 2006;3(1):139.
58. DOĞANAVŞARGİL E, KESER G. Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(43):80-91.
59. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.
60. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*. 2010;29(8):823-33.
61. Lee C, Kim W, Cho Y, Kang J, Lim J. Differentiation of intestinal Behçet's Disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *YONSEI MEDICAL JOURNAL*. 2000;41:L 45-L
62. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91(1):35-48.
63. Forster DJ. General approach to the uveitis patient and treatment strategies. *Ophthalmology 2nd ed St Louis: Mosby*. 2004:1115-20.
64. Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach: Saunders Ltd; 2015.*

65. Önder M, Güner M. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001;15(2):126-36.
66. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(6):783-9.
67. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology*. 1995;102(2):317-21.
68. Alpsy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Archives of dermatological research*. 2009;301(10):693-702.
69. Alpsy E. New evidence-based treatment approach in Behcet's disease. *Pathology research international*. 2012;2012.
70. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Modern Rheumatology*. 2009;19(5):542-9.
71. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996;192(2):125-8.
72. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-5.
73. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(6):973-8.
74. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian M. PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE (PCP) FOR OCULAR LESIONS OF BEHCET'S DISEASE: DOUBLE BLIND CROSSOVER STUDY. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(9).
75. Ermakova N. Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behcet's disease. *Vestnik oftalmologii*. 2002;118(5):32-5.
76. Calgüneri M, Öztürk M, Ertenli I, Kiraz S, Apraş Ş, Özbalkan Z. Effects of interferon α treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):492-3.
77. Travis S, Czajkowski M, McGovern D, Watson R, Bell A. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor α antibody. *Gut*. 2001;49(5):725-8.
78. Sfikakis P, Theodossiadis P, Katsiari C, Kaklamanis P, Markomichelakis N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *The Lancet*. 2001;358(9278):295-6.
79. Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B, Huong D, Cassoux N, Badelon I, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:S14-S6.
80. Sarwar H, McGrath H, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(1):181-3.

81. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):98-105.
82. Rossi G, Moretta A, Locatelli F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe/refractory intestinal Behcet disease. *Blood*. 2004;103(2):748-50.
83. Prins KW, Weir EK, Archer SL, Markowitz J, Rose L, Pritzker M, et al. Pulmonary pulse wave transit time is associated with right ventricular–pulmonary artery coupling in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2016;6(4):576-85.
84. Dogan M, Efe TH, Cimen T, Ozisler C, Felekoglu MA, Ertem AG, et al. Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic sclerosis patients: pulmonary pulse transit time. *Lung*. 2018;196(2):173-8.
85. Efe TH, Doğan M, Özişler C, Çimen T, Felekoğlu MA, Ertem AG, et al. Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic lupus erythematosus patients: pulmonary pulse transit time. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;18(3):223.
86. Gurbuz AS, Ozturk S, Alsancak Y, Saklı B, Duzenli MA. Prolonged pulmonary pulse transit time is associated with symptoms in patients with significant mitral stenosis and sinus rhythm. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2020;48(1):38-44.
87. Baysal SS, Has M. Evaluation of pulmonary artery stiffness in newly diagnosed adult patients with asthma. *Echocardiography*. 2019;36(5):870-6.
88. Cerik IB, Meric M, Gulel O, Ozturk Cerik H, Coksevim M, Soylu K, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial stiffness in human immunodeficiency virus-infected patients. *Echocardiography*. 2019;36(6):1123-31.
89. Ugurlu N, Bozkurt S, Bacanlı A, Akman-Karakas A, Uzun S, Alpsoy E. The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheumatology international*. 2015;35(12):2103-7.
90. Melikoglu M, Topkarcı Z. Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behcet's disease? *International journal of dermatology*. 2014;53(2):250-4.
91. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(3):318-20.
92. Topal E, Ozdemir R, Aksoy Y, Acikgoz N, Ermis N, Sincer I, et al. Tissue Doppler Velocities of the Right and Left Ventricles and Their Association With C-Reactive Protein and Homocysteine Levels in Behçet's Disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1739–42
93. Yildirim N, Tekin NS, Tekin IO, Dogan S, Aydin M, Gursurer M, et al. Myocardial functional and textural findings of the right and left ventricles and their association with cellular adhesion molecules in Behçet's disease. *Echocardiography*. 2007;24:702-11.

94. Tunc SE, Dogan A, Gedikli O, Arslan C, Sahin M. Assessment of aortic stiffness and ventricular diastolic functions in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2005;25:447- 51.
95. Tavail Y, Ozturk MA, Sen N, Kaya MG, Hizal F, Poyraz F, et al. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:309-14.
96. Bozkurt A, Akpınar O, Uzun S, Akman A, Arslan D, Birand A. Echocardiographic findings in patients with Behçet's disease. *The American journal of cardiology.* 2006 Mar 1;97(5):710-5.
97. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 1998 Feb 1 (Vol. 27, No. 4, pp. 197-217). WB Saunders.
98. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, Agapitos M, Toutouzas P. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation.* 1995 May 15;91(10):2669-78.
99. Seyahi E, Baskurt M, Melikoglu M, Akman C, Olgun DC, Simsek E, Hamuryudan V, Kucukoglu S, Yazici H. The estimated pulmonary artery pressure can be elevated in Behçet's syndrome. *Respiratory medicine.* 2011 Nov 1;105(11):1739-47.
100. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2008;31:74-8.
101. Karaca M, Kınay O, Nazlı C, Biçeroğlu S, Vatanserver F, Ergene AO. The time interval from the initiation of the P-wave to the start of left atrial appendage ejection flow: does it reflect interatrial conduction time? *Echocardiography* 2007;24:810-5.
102. Acar G, Akçay A, Sayarlıoğlu M, Sökmen A, Sökmen G, Köroğlu S, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:308-13
103. Acar G, Akçay A, Sökmen A, Özkaya M, Güler E, Sökmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:732-8.
104. Acar G, Sayarlıoğlu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S, Nacar AB, Gündüz M, Tuncer C. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Oct 1;37(7):447-53.
105. Cansel M, Yagmur J, Taşolar H, Karıncaoğlu Y, Ermis N, Acikgoz N, Bayramoğlu A, Otlu O, Eyyüpkoca F, Pekdemir H, Ozdemir R. Assessment of atrial conduction time in patients with Behçet's disease. *Acta Reumatológica Portuguesa.* 2014 Jan 1;39(1).

