

BEHÇET HASTALIĞINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Önder KIRIMLI*, Özgür ASLAN*, Özhan GÖLDELİ*, Sema GÜNERİ*, Özer BADAĞ*,
Emel FETİL**, Şebnem ÖZKAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Behçet hastalığı, göz tutulduğu yanında rekürren oral ve genital ülserasyonlarla seyreden, multisistemli tutan bir vaskülitir. Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin otonomik fonksiyonlarının değerlendirildiği non-invaziv bir yöntem olup çeşitli hastalıklardaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite hakkında bilgi vermektedir. Bu çalışmanın amacı, Behçet hastalığında KHD ölçümleri ile non-invaziv kalbin otonomik durumunun değerlendirilmesi ve KHD ile ventriküler aritmilerin ilişkisinin araştırılması idi. Çalışmaya 33 Behçet hastası arasından çalışma kriterlerine uygun 28 Behçet hastası (16 erkek, 12 kadın, ortalama yaş 37 ± 13 yıl) ile kontrol grubu olarak yaş ve cins yönünden benzer 25 kişi alındı. İki-boyutlu ekokardiyografi ile Behçet hastalarından 4'ünde hafif derecede perikardiyal sıvı tespit edildi. M-mode ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventriküle ait ölçümler her iki grupta oldukça benzer idi. Behçet hastalığı grubunda tüm KHD parametrelerinde azalma saptanmakla birlikte sadece SDNN ve pNN50 değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (106 ± 33 ms'e karşılık 137 ± 28 ms ve $\% 6.6 \pm 4.1$ karşılık $\% 9.8 \pm 6.4$, $p < 0.05$, herbiri için). Holter EKG kayıtlarında grade ≥ 2 prematür ventriküler kompleks (PVC) Behçet hastalığı grubunda 7 hastada ($\% 25$) saptanırken kontrol grubundan sadece 1 hastada ($\% 4$) izlendi ($p < 0.05$). Aritmi izlenen 7 hastanın 2'sinde ekokardiyografide perikardiyal sıvı saptandı. Sonuç olarak, düşük pNN50 değerlerinin Behçet hastalığı olanlarda vagal aktivitenin azalmasına bağlı olabileceği ve Holter kayıtlarında saptanan PVC sıklığı ile SDNN ve pNN50 değerlerindeki düşmenin bu hastalarda otonomik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen ventriküler aritmileri yansıtabileceği düşünüldü.

SUMMARY

Behçet's disease is a generalized, chronic inflammatory disease characterized by recurrent oral and genital ulceration and oculo-dermal manifestations. Heart rate variability (HRV) is a noninvasive tool to study cardiac autonomic function and it can give information about cardiovascular morbidity and mortality in various disease states. This study aimed to evaluate the cardiac autonomic status noninvasively by the measures of HRV and the relation between HRV and ventricular arrhythmias in patients with Behçet's disease. Study group consisted of 28 eligible patients out of 33 patients with Behçet's disease (16 male, 12 female, mean age 37 ± 13 years) and 25 age and sex matched control subjects. Mild pericardial effusion was detected by two-dimensional echocardiography in 4 patients with Behçet's disease. M-mode echocardiographic left ventricular measurements were within normal limits and similar in both groups. Although all HRV measures seemed to be decreased in Behçet's group, only SDNN and pNN50 values significantly differed between groups (106 ± 33 vs. 137 ± 28 , 6.6 ± 4.1 Vs 9.8 ± 6.4 , $p < 0.05$ for each). In Holter ECG recording, grade ≥ 2 PVCs were observed in 7 patients of Behçet's group (25%), but only in 1 subject of control group (4%) ($p < 0.05$). Of these 7 patients, 2 had pericardial effusion. The lower pNN50 values might suggest that there could be somewhat decreased vagal activity in these patients. Considering the relatively higher frequency of PVCs in Holter recordings of the Behçet's group, the lower SDNN and pNN50 values might also represent an autonomic abnormality leading to ventricular arrhythmia in these patients. However, since there was not any clearly significant difference in frequency domain correlates of these measures, it is not easy to interpret this data as a clear sympatho-vagal imbalance of the heart in Behçet's disease.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı, kalp hızı değişkenliği, ventriküler aritmi

Key words: Behçet's disease, heart rate variability, ventricular arrhythmia

Behçet hastalığı, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve birden çok sistemi tutan bir vaskülit olup kalbin tutulduğu duruma kardiyo-Behçet denir (1). Behçet hastalarının otopsilerinde kalpte yapısal değişiklikler tespit edilmiştir. Myokardit (2,3), perikardit (4), endokardit (5,6), koroner arterit ve akut myokard infarktüsü (7,8), sağ kalpte endomyokardiyal fibrozis (9) ve vasküler anevrizma (10) şeklinde kalp tutuluşları bildirilmiştir. Behçet hastalarında atrial fibrilasyon, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler bildirilmiştir (11,12). Behçet hastalığında ventriküler aritmilerin mekanizması hakkında pek az şey bilinmektedir.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) sinüs düğümü üzerindeki parasempatik ve sempatik etkilere dayanmakta ve otonomik aktivitedeki spontan değişiklikleri yansıtmaktadır (13,14). Çeşitli kardiyak hastalıklar, diabetes mellitus ve anksiyete durumlarında KHD anormallikleri bildirilmiştir (15-17).

Bu çalışmada, Behçet hastalığında kalbin otonomik fonksiyonunun non-invaziv olarak değerlendirilmesi ve KHD ile ventriküler aritmilerin ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu

Çalışmaya Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu (18) kriterlerine uygun, 33 Behçet hastasından çalışma kriterlerine uygun 28 Behçet hastası (16 erkek, 12 kadın, yaş aralığı 19-56 yıl, ortalama yaş 37 ± 13 yıl) alındı. İskemik kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitusu olanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı

olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ortalama hastalık süresi 11 ± 7 yıl (2-24 yıl) idi. Tüm hastalarda oral ve genital ülserasyonlar mevcuttu ve paterji testi pozitif. 18 Hastada artralji/artrit, 17 hastada erythema nodosum, 8 hastada göz bulguları, 4 hastada tromboflebit saptandı.

Kontrol grubu

Yaş ve cins yönünden benzer 25 sağlıklı kişi (14 erkek, 11 kadın, yaş aralığı 20-52 yıl, ortalama yaş 36 ± 11 yıl) kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun fizik muayeneleri, EKG ve ekokardi-yografik değerlendirmeleri normal olarak bulundu.

Holter kayıtları ve Kalp Hızı Değişkenliği:

Yirmidört saatlik ambulatuar EKG kayıtları olguların günlük aktiviteleri sırasında "Biomedical Systems"(Biomedical Systems Cardio-Scan, Brüksel) kayıt cihazları kullanılarak yapıldı. Teyp kayıtlarında elektrokardi-yografik veriler için 3 kanal bulunuyordu. Ventriküler erken vuruların (PVC) değerlendirilmesi Lown ve Wolf (19) derecelendirme sistemine göre yapıldı. Derece 0: PVC yok, Derece 1: < 30 PVC/saat, Derece 2: ≥ 30 PVC/saat, Derece 3: multiform PVC'ler, Derece 4A: ikili PVC'ler, Derece 4B: ventrikül taşikardisi atakları (ardışık 3 ya da daha fazla PVC). Lown ve Wolf derecelendirmesine göre \geq Derece 2, kompleks ventriküler aritmi olarak kabul edildi. Kalp hızı değişkenliği (KHD) Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerikan Kalp Pili ve Elektrofizyoloji Derneği'nin ortak çalışma grubu tarafından önerilen ölçüm standartlarına (20) uygun biçimde hesaplandı. Kaydedilmiş olan boşluklarla birlikte "noise" ve supraventriküler ve ventriküler erken vuru olarak sınıflanmış QRS

kompleksleri analizi yapan araştırmacı tarafından elle filtre edildi, bir sonraki vuru da elenerek ilgili vurular lineer olarak interpolate edildi. KHD parametreleri sadece normal-normal biçimindeki aralıklar dikkate alınarak hesaplandı. Holter kayıtları kullanılarak ortalama kalp hızı (tüm kayıt boyunca filtrelenmiş tüm RR aralıklarının ortalaması) ve "time-domain" indeksleri değerlendirildi. "Time-domain" indekslerinden hesaplananlar şunlardı: **1. SDNN:** tüm 24 saatlik kayıta filtrelenmiş tüm RR aralıklarının standart sapması, **2. SDNNi:** 5'er dakikalık analizlerde filtrelenmiş tüm RR aralıklarının standart sapmalarının ortalaması, **3. SDANN:** 5'er dakikalık analizlerde filtrelenmiş tüm RR aralıklarının standart sapması, **4. pNN50:** tüm kayıttaki aralarındaki fark 50 ms'den fazla olan ardışık RR aralıklarının yüzde oranı, **5. RMSDD:** kayıt boyunca filtrelenmiş ardışık RR aralıkları arasındaki farkın karelerinin toplamının ortalamasının kare kökü.

"Time" ve "frequency-domain" indeksleri arasındaki karşılıklı ilişkiyi incelemek için "power spectral" analizler de yapıldı. Bu amaçla Kardiosis ars-LP (Kardiosis Yüksek Rezolüsyonlu EKG Sistemleri, Ankara) cihazı kullanıldı. "Power spectrum" (Fast Fourier Transform), %50 "overlapping" fonksiyonuyla takogramlar kullanılıp bir veri penceresiyle çoğaltılarak elde edildi. "Frequency-domain" indeksleri olarak total "power" (TP) (0.01-1.0 Hz), düşük frekans "power" (LF) (0.04-0.15 Hz), yüksek frekans "power" (HF) (0.15-0.4 Hz) ve düşük frekans / yüksek frekans "power" oranı (LF/ HF) hesaplandı (21).

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS paket programının

(Scientific Packages for Social Sciences, Inc, Chicago, IL, USA) Windows için 6.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadıkları test edildi ve yatık dağılımlarından dolayı tüm KHD parametreleri doğal logaritmaları hesaplanarak transforme edildi. Transform edilmiş tüm veriler normal dağılım gösterdi. "Frequency-domain" parametreleri aynı zamanda normalize birimler (NU) şeklinde transforme edildi. Değerler başka türlü belirtilmedikçe ortalama \pm standart sapma olarak verildi. KHD parametrelerinin istatistiksel değerlendirmeleri "Student's" t testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki diğer istatistiksel karşılaştırmalar "Mann Whitney-U" testi ile yapıldı. P değeri < 0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grubunun tümünde ritim sinüsü idi ve ileti bozukluğu saptanmadı. Ortalama kalp hızı hasta grubunda 81 ± 14 vuru/dakika iken kontrol grubunda 79 ± 13 vuru/dakika idi ($p>0.05$). İki grup arasında sistolik ve diastolik kan basıncı, yaş, cins, boy ve kilo yönünden fark saptanmadı (Tablo I). İki-boyutlu ekokardiyografi ile Behçet hastalığı grubundan 4 hastada hafif derecede (maksimum 4-6 mm) perikardiyal sıvı izlendi. Sol ventriküle ait M-mode ekokardiyografi parametreleri her iki grupta da normal sınırlar içinde idi ve aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo II).

Kalp hızı değişkenliği parametreleri

KHD parametrelerinin Tablo III'de gösterilmiştir. "Frequency"domain KHD ölçümlerinde Behçet hastalığı grubunda LF, HF ve LF/HF değerlerinde azalma olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. "Time-domain" indekter

karşılaştırıldığında Behçet hastalığı grubunda Behçet hastalığı grubunda kontrol grubuna oranla SDNN ve pNN50 değerleri anlamlı derecede azalmış bulunmakla birlikte aradaki fark azalmış bulundu. Diğer "time-domain" indeksleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo I. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

	Behçet Hastalığı n=28	Kontrol Grubu n=25	p değeri
Yaş (yıl)	37 ± 13	36 ± 11	AD
Cins (Erkek)	16 (57 %)	14 (56 %)	AD
Kalp hızı (vuru/dakika)	81 ± 14	79 ± 13	AD
Kan Basıncı			
Sistolik(mmHg)	124 ± 14	126 ± 12	AD
Diastolik(mmHg)	77 ± 6	75 ± 6	AD
Boy (cm)	162 ± 9	165 ± 11	AD
Ağırlık (kg)	62 ± 6	64 ± 9	AD

AD:Anlamlı Değil

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventriküle ait M-mode ekokardiyografik parametreleri

	Behçet Hastalığı n=28	Kontrol Grubu n=25	p değeri
EDD (mm)	48 ± 4	46 ± 4	AD
ESD (mm)	32 ± 3	30 ± 3	AD
EF (%)	61 ± 4	64 ± 4	AD
FS (%)	33 ± 2	34 ± 2	AD
IVS (mm)	9,2 ± 1,1	9,1 ± 1,2	AD
PW (mm)	8,7 ± 0,9	8,5 ± 0,8	AD

AD:Anlamlı Değil; EDD:Diastol Sonu Genişlik; ESD:Sistol Sonu Genişlik; EF:Ejeksiyon Fraksiyonu; FS:Fraksiyonel Kısılma; IVS: Interventriküler Septum, PW:Posterior Duvar

Tablo III. Behçet hastaları ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Behçet hastalığı n=28	Kontrol grubu n=25	p değeri
SDNN (ms)	106±33	137±28	p < 0.05
SDNNi (ms)	61±30	74±32	AD
SDANN (ms)	97±38	108±46	AD
pNN50 (%)	6.6±4.1	9.8±6.4	p < 0.05
RMSDD (ms)	54±24	70±32	NS
Total Power (ms ²)	860±470	952±526	AD
LF power (ms ²)	312±144	340±178	AD
LF - NU	45±17	51±17	AD
HF power (ms ²)	278±128	289±147	AD
HF - NU	38±15	42±12	AD
LF/HF	1.5±1.1	1.6±1.2	AD

AD: anlamlı değil, NU: normalize ünite

Prematür ventriküler kompleks prevalansı

Behçet hastalığı olan 28 hastanın 7'sinde (% 25) Grade \geq 2 PVC saptandı. Üç hastada (% 10,7) saatte 30'un üzerinde PVC (Grade 2), üç hastada (%10,7) multiform PVC (Grade 3), bir hastada (% 3,5) ise "couplet" tarzında (Grade 4A) PVC saptandı. Kontrol grubundan sadece 1 kişide (%4) Grade 2 PVC saptandı. Behçet hastalarındaki kompleks ventriküler aritmi prevalansı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Perikardiyal sıvı izlenen 4 hastanın 2'sinde Holter ile Grade 3 ventriküler aritmi izlendi.

TARTIŞMA

Multisistem hastalığı olan Behçet hastalığında kardiyak tutuluş oranı % 7 ile 29 arasında bildirilmekte olup (22) vaka azlığı nedeniyle bunlar olgu sunumu şeklindedir. Kardiyak tutuluş, miyokardit (2,3), perikardit (4), endokardit (5,6), koroner arterit ve akut miyokard infarktüsü (7,8), sağ kalpte endomyokardiyal fibrozis (9) ve vasküler anevrizmalar (10) şeklinde bildirilmiştir. Behçet hastalığında vaskulit nedeniyle arter ve arteriollerde fokal fibrinoid depolanması ve küçük damarların duvarında fibroelastik proliferasyona bağlı olarak damar lümeninde daralma olduğu gösterilmiştir (4). Intramural veya küçük koroner arterlerin tutuluşuna bağlı oluşan miyokardiyal iskemik ve fibrozis nedeniyle konjestif veya dilate kardiyomyopati geliştiği bildirilmiştir (23). Aritmi mekanizması hakkında pek az şey bilinmekle birlikte Behçet hastalığında atrial fibrilasyon, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm olduğu bildirilmiştir (11,12). Muhtemelen fibrotik bölgelerde lokalize, yavaş

ileti nedeniyle intraventriküler ileti bozuklukları gelişmekte ve bu da reentran mekanizma veya artmış ventriküler otomasite nedeniyle aritmilere zemin hazırlamaktadır. Gödeli ve ark.(24) Behçet hastalığında QT dispersiyonunun belirgin biçimde arttığını, bunun ventriküler repolarizasyonun bölgesel homojenite bozukluğunu yansıttığını bildirmişler ve çalışmalarında Behçet hastalığı grubunda ventriküler aritmilerin daha sık olduğunu gözlemişlerdir. Teorik olarak ventriküllerdeki fibrotik alanlarda ileti yavaşlamasının bir sonucu olarak intraventriküler iletim anormalliklerinin ortaya çıkması ve bunun "reentran" veya "triggered" mekanizma ile aritmilere neden olduğu düşünülebilir.

Bizim olgularımızda bütün ekokardiyografi parametreleri normal sınırlardaydı ve Behçet hastalığı grubundaki perikardiyal effüzyon bulunan 4 olgu dışında kontrol grubuyla benzerdi. Bu sonuç, Behçet hastalarında anlamlı bir yapısal kardiyak anormallik bulunmadığını düşündürülebilir. İlginç olarak perikardiyal effüzyonu olan 4 hastadan 2'sinde ventriküler aritmi saptandı.

Normal kalp hızının zaman içinde değişimler gösterdiği ve bu değişkenliğin kalbi etkileyen sinirsel aktiviteyle yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (13,14). KHD, kalp üzerindeki otonomik etkilerin tahmin edilebilmesi için girişimsel olmayan bir araç olarak takdim edilmiş ve kalp sağlığının bir işareti olarak kabul edilmiştir. KHD'nin "frekans-domain" ölçümleri kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik etkileri kısmen ayırdedebilir (25). KHD'nin yüksek frekans (HF) bileşeni hemen her zaman vagal aktiviteyi yansıtır (20). Öte yandan, KHD'nin

düşük frekans (LF) bileşeni hakkında tartışmalar vardır. Bazı çalışmalar normalize edilmiş birimler olarak verildiğinde sempatik etkilerin nicel bir göstergesi olduğunu düşündürürken (26), başka çalışmalar LF'nin hem sempatik hem de vagal aktiviteyi yansıttığını kabul etmektedir (27). Sonuç olarak LF / HF oranı, bazı araştırmacılar tarafından kalp üzerindeki sempato-vagal dengenin bir indeksi olarak ya da kalbin sempatik düzenlemesinin bir yansıması olarak kullanılmıştır (20). KHD'nin "time-domain" indekslerinin "frequency-domain" ölçümleri ile iyi bir korelasyon gösterdiğine inanılır (20,28,29). RMSDD ve pNN50, HF "power" ile korele iken SDNN ve SDANN sırasıyla total "power" ve ULF ile iyi korelasyon gösterir. KHD'deki bir azalmanın kalbin elektriksel instabilitesi ile ilişkili bir otonomik fonksiyon bozukluğunu yansıttığı düşünülmektedir. Miyokard infarktüsü sonrasında gelişen RR değişkenliğindeki azalma kardiyovasküler morbidite ve ani ölüm ile ilişkili bulunmuştur (30-32). Bu çalışmada Behçet hastalarında sadece bir uzun dönem KHD parametresi olarak SDNN ve kısa dönem ölçümü olarak pNN50 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Ancak bu parametrelerin "frequency-domain" karşılıkları olabilecek indeksler (total "power" ve HF) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bu veri muhtemel çevresel etkilerin (20) (örneğin 24 saatlik Holter ve "frequency-domain" analizleri için kısa dönem kayıtlar boyunca duygusal ortam) ve bu araştırmada "time ve frequency domain" analizler için kullanılan kayıt sistemlerindeki

farklılığın bir sonucu olabilir. Öte yandan , bu sonuç basitçe olgu sayısının bir sonucu olabilir. Anksiyetenin KHD parametrelerine bazı etkileri olduğu bilinmektedir (17). Behçet hastalığının semptomları nedeniyle hastalarda anksiyete olma olasılığının sağlıklı kontrol bireylerine göre daha yüksek olması beklenebilir. Ne var ki elimizde çalışma grubunda anksiyete değerlendirmesini yansıtan bir veri bulunmadığından olgularımızda bu durumun etkisinden yalnızca teorik olarak söz edebiliyoruz. KHD'nin sonuçlarını yorumlamak, kalp hızı, solunum ve kan basıncı arasındaki kompleks etkileşim nedeniyle çeşitli durumlarda farklı özel bileşenlerin farklı mekanizmalarla ilişkili olmasından dolayı gerçekten de bazen çok tartışmalı olabilmektedir (33-37).

LF/HF oranı dahil diğer tüm "time ve frequency-domain" indeksleri Behçet hastalağı olan grupta daha düşük gibi görünse de gruplar arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Düşük pNN50 değerleri Behçet hastalarında vagal aktivitenin biraz azalmış olduğunu düşündürebilir. Behçet hastalarının Holter kayıtlarında daha sık gözlenen PVC'ler dikkate alındığında , daha düşük SDNN ve pNN50 değerleri Behçet hastalarında ventrikül aritmilerine yol açan otonomik bir anormalliği yansıtıyor da olabilir. Ancak, "frequency-domain" indeksleri açısından gruplar arasında belirgin bir farklılığın saptanmamış olması nedeniyle bu verileri Behçet hastalarının kalbinde belirgin bir sempato-vagal dengesizlik şeklinde yorumlamak mümkün değildir. Olgu sayısının daha da artması bazı sorulara daha iyi yanıt verebilir.

KAYNAKLAR

1. Nofuji C, Endo M, Kayanagi H. Conduction disturbance in Behçet's disease. *Chest* 1984; 86: 636-638.
2. Lewis PD. Behçet's disease and carditis. *Br Med J*, 1964; 1: 1026-1027.
3. Lie JT. Cardiac and pulmonary manifestations of Behçet syndrome. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 347-352.
4. Lakhanpol S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985;790-795.
5. McDonald GSA, Gad-Al Rab J. Behçet's disease with endocarditis and Budd-Chiari syndrome. *J Clin Pathol* 1980; 33: 660-669.
6. Candan I, Erol C, Sonel A, Akalin H. Behçet's disease: Cardiac and pulmonary involvement. *Eur Heart J* 1986; 7: 999-1002.
7. Schiff S, Moffatt R, Mandel W, Rubin S. Acute myocardial infarction and recurrent ventricular arrhythmias in Behçet's syndrome. *Am Heart J* 1982; 103: 438-440.
8. Drobinski G, Wechler B, Pavie E, et al. Emergency percutaneous coronary dilatation for acute myocardial infarction in Behçet's disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 1133-1136.
9. Bowles CA, Nelson AM, Hammil SC, O'Duffy JD. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 345-348.
10. Kaseda S, Kawaya Y, Tajimi T. Huge false aneurysm due to rupture of right coronary artery in Behçet's syndrome. *Am Heart J* 1982; 103: 569-571.
11. Shimizu T, Erlich GE, Inabę G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Sem Arth Rheum* 1979; 37: 875-890.
12. Lumli S, Guunge-gen C, Ru-lian L. Valve prolapse in Behçet's syndrome. *Br Heart J* 1985; 54: 100-101.
13. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570-576.
14. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
15. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ.- Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-1299.
16. Weise F, Heydenreich F, Runge U. Heart rate fluctuations in diabetic patients with cardiac vagal dysfunction. *Diab Med* 1988; 5: 324-327.
17. Yereganı VK. Heart rate and blood pressure variability. Implications for psychiatric research. *Neuropsychobiology* 1995; 32: 182-191.
18. International Study Group for Behçet's Disease.- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
19. Lown B, Wolff M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 1971; 44:130-142.
20. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
21. Cerutti S, Bianchi AM, Mainardi LT. Spectral analysis of the heart rate variability signal. In: Malik M, Camm AJ (eds) Heart rate variability.

- Futura Armonk NY. 1995; pp. 63-74.
22. James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease. *Am Heart J* 1982; 103: 457-458.
 23. Calgüneri M, Erbas B, Kes S, Karaaslan S. Alterations in left ventricular function in Behçet's disease using radionuclide ventriculography. *Cardiology* 1993; 82: 309-316.
 24. Göldeli Ö, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Dursun E, Çetinarslan B. Abnormal QT dispersion in Behçet's disease. *Int J Cardiol* 1997; 61: 55-59.
 25. Camm AJ, Fei L. Clinical significance of heart rate variability. In: Stern S, Moss A. (Ed). *Noninvasive Electrocardiology - Clinical aspects of Holter monitoring*. W.B. Saunders Co Ltd, London, 1996: 225-248
 26. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1831.
 27. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1139-1148.
 28. Kleiger RE, Bosner MS. Correlation of time and frequency domain measures of heart rate variability. In: Stern S, Moss A (ed). *Noninvasive Electrocardiology - Clinical aspects of Holter monitoring*. W.B. Saunders Co Ltd, London, 1996: 207-224.
 29. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 626.
 30. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
 31. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
 32. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936-1945.
 33. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-1245.
 34. Gordon D, Southall D, Kelly D, et al. Analysis of heart rate and respiratory patterns in sudden infant death syndrome (SIDS) victims and control infants. *Pediatr Res* 1986; 20: 680-684.
 35. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-767.
 36. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67: 482-485.
 37. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. *Hypertension* 1995; 25: 1276-1286.