



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA ARTERİYAL DAMAR SERTLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Sıddık SOYBAY

GAZİANTEP

2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA ARTERİYAL DAMAR SERTLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Sıddık SOYBAY

Danışman
Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

GAZİANTEP

2022

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

Tip 1 Diyabetes Mellitus ile takip edilen çocuk ve adolesanlarda arteriyel damar sertliğinin değerlendirilmesi
Dr. Hüseyin Sıddık SOYBAY

TARİH

27.04.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. CanDEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Osman BAŞPINAR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR
2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
3. Dr. Öğr. Üyesi Ayşe DEMİRÇUBUK

I.TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe kazanmamda büyük emeği olan, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olup büyük katkı sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Osman Başpınar'a,

Eğitim ve çalışma süremizde bize desteğini esirgemeyen Ana Bilimdalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Keskin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tüm Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Varlıklarıyla bana güç veren oğlum Artun Kadir Soybay ve canım kardeşim Kürşat Soybay'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Sıddık SOYBAY

Gaziantep - 2022

II.ÖZET

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA ARTERİYAL DAMAR SERTLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin Sıddık SOYBAY

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

Nisan - 2022, 107 Sayfa

Bu çalışma en az beş yıldır Tip 1 DM tanısı ile takip edilen, diyabetik komplikasyonların görülmediği hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun osilometrik yöntem kullanılarak arteriyel sertlik riskini saptamak, arteriyel sertlik için predispozan faktörler olan hipergliseminin süresi, derecesi, kan basıncı düzeylerini değerlendirmektir. Ayrıca bu çalışmada hastalara 3B/4B strain ekokardiyografik görüntüleme yapılarak olası subklinik miyokardiyal hasarın arteriyel sertlikle olan ilişkisi değerlendirilmektedir. Araştırmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde en az beş yıldır Tip 1 DM ile takip edilen, diyabetik komplikasyonları bulunmayan çocuk ve adölesan (n:51) dahil edildi. Kontrol grubu Gaziantep Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine masum üfürüm ve non-spesifik göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran, ek hastalığı olmayan hastalardan (n:51) benzer yaş ve beden kitle endeksi gözetilerek oluşturuldu. Tüm olguların antropometrik ölçümleri yapıldı. Diyabetik hasta grubunda, takip amaçlı rutin bakılan HbA1c'nin son bir yılda bakılan değerlerinin ortalaması veri olarak kaydedildi. Diyabetik hasta grubu HbA1c ≤ 9 olan kişiler (n:27) orta kontrollü Tip 1 DM, HbA1c > 9 olan kişiler (n:24) kötü kontrollü Tip 1 DM olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olguların nabız dalga analizi ölçümü otomatik osilometrik cihaz (Mobil-O-Graph, IEM) ile yapıldı. Aynı gün içerisinde tüm olgulara tek kullanıcı tarafından Vivid E9 XD Clear ekokardiyografi cihazı ile 2B ekokardiyografi ve 3B/4B strain ekokardiyografi görüntülemeleri yapıldı. Görüntülerin işlenmesi off-line olarak EchoPAC yazılımı ile yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (sırasıyla 13.81±2.58, 13.37±2.29) ve vücut kitle indeksi (BMI) düzeyleri (sırasıyla 20.91±4.59, 20.83±4.09) ile K/E cinsiyet oranları (sırasıyla 23/18, 25/26) açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.362, p=0.922 ve p=0.843). Kalp hızı ve kan basıncı değerlerine bakıldığında; hasta grubunda sistolik (SKB), diyastolik (DKB) ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) değerlerinin (113.64±10 mmHg, 68.35±8.50 mmHg ve 89.04±8.03 mmHg) kontrol grubuna göre (109.90±9.47 mmHg, 66.23±6.31 mmHg ve 85.45±6.81mmHg) yüksek olduğu bu yüksekliğin sadece OAB için istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0.185, p=0.356 ve **p=0.017**). Grupların osilometrik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılmasında nabız dalga hızı (NDH), yansıtma büyüklüğü ve yükseltme indeksi değerlerinin [4.8 m/sn (4.1-5.8), 56.3 (28.8-69.0) ve 36.23±9.67], kontrol grubuna göre [4.3 m/sn (3.9-5.1), 50.0 (37.6-66.0) ve 28.25±7.70] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla **p<0.001**, **p<0.001** ve **p<0.001**) hasta grubunda çevresel direnç değerlerinin (1581.57±166.18) kontrol grubuna göre (1550.46±130) yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.296).

Grupların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Grupların 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda radyal strain (RS) değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek, sirkumferansiyel strain (CS) ve arial strain (AS) değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Longitudinal strain (LS) değerlerinin gruplar arasında tamamen eşit seviyede ve benzer değerlerde olduğu saptandı ($p>0.05$). Kötü kontrollü diyabet grubunda ($n:24$), orta kontrollü diyabet grubuna ($n:27$) göre NDH, yükseltme indeksi ve çevresel direnç ölçümlerinin daha yüksek olduğu ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.200$, $p=0.895$ ve $p=0.698$). Hasta grubunda hastalık süresi ile NDH, yükseltme indeksi ölçüm değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı belirlendi (sırasıyla $r=0.085$, $p=0.555$, $r= -0.176$, $p=0.217$). Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda arteriyal sertlik parametreleri olan NDH ve yükseltme indeksi (AIX) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Bu çalışma diyabet komplikasyonları gelişmeyen hasta grubunda da arteriyal sertliğin artmış olabileceğini gösterdi. Bu çalışmada diyabet süresi arteriyal sertlik ile ilişkili olarak bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Subklinik miyokardiyal hasarın gösterilebilmesi için yapılan 3B/4B strain ekokardiyografi görüntülemelerinde iki grup arasında strain değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Bu miyokardiyal hasarın gelişmesi için gereken sürenin yetersizliği ile ilişkilendirildi.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, Arteriyal damar sertliği, Nabız dalga hızı

III.ABSTRACT

EVALUATION OF ARTERIAL STIFFNESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOLLOWED WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Dr. Hüseyin Siddık SOYBAY

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

Apr - 2022, 107 Pages

This study aims to determine the risk of arterial stiffness using the oscillometric method in the healthy control group and the patient group, who were followed up with the diagnosis of Type 1 DM for at least five years without diabetic complications to evaluate the duration, degree, and blood pressure levels of hyperglycemia, which are predisposing factors for arterial stiffness. In addition, this study evaluates the relationship between possible subclinical myocardial damage and arterial stiffness by performing 3D/4D strain echocardiographic imaging on patients. Children and adolescents (n:51) in Gaziantep University Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic who were diagnosed with Type 1 DM for at least five years and did not have diabetic complications were included in the study. The control group composed of patients (n:51) who applied to Gaziantep University Pediatric Cardiology Outpatient Clinic with the complaint of innocent murmur and non-specific chest pain, without any additional disease (n:51) while considering the similar age and body mass index. Anthropometric measurements of all cases were performed. In the diabetic patient group, the average values of HbA1c, which was routinely checked in the last year, were recorded. The diabetic patient group was divided into two groups as HbA1c $\leq$ 9 (n:27) moderately controlled Type 1 DM, and HbA1c $>$ 9 (n:24) uncontrolled Type 1 DM. Pulse wave analysis measurement of all cases was performed with an automatic oscillometric device (Mobil-O-Graph, IEM). On the same day, 2D echocardiography and 3D/4D strain echocardiography imaging were performed by same user with Vivid E9 XD Clear echocardiography device. Image processing was done offline with the EchoPAC software. There was no significant difference in age (13.81 $\pm$ 2.58, 13.37 $\pm$ 2.29, respectively), body mass index (BMI) levels (20.91 $\pm$ 4.59, 20.83 $\pm$ 4.09, respectively) and F/M sex ratios (23/18, 25/26, respectively) between the patient and control groups (p=0.362, p=0.922 ve p=0.843) group. Considering the heart rate and blood pressure values; Systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean arterial blood pressure (MAP) values (113.64 $\pm$ 10mmHg, 68.35 $\pm$ 8.50 mmHg, and 89.04 $\pm$ 8.03 mmHg) was higher in the patient group compared to the control group (109.90 $\pm$ 9.47 mmHg, 66.23 $\pm$ 6.31 mmHg and 85.45 $\pm$ 6.81 mmHg). The differences found to be statistically significant only for MAP (p=0.185, p=0.356 and **p=0.017**). In the comparison of the groups in terms of oscillometric measurement values, the pulse wave velocity (PWV), reflectance amplitude and amplification index values [4.8 m/s (4.1-5.8), 56.3 (28.8-69.0) and 36.23 $\pm$ 9.67] were compared to the control group [4.3 m/sec.] (3.9-5.1), 50.0 (37.6-66.0) and 28.25 $\pm$ 7.70] were found to be statistically significantly higher (**p<0.001, p<0.001 and p<0.001, respectively**). It was determined that the environmental resistance values (1581.57 $\pm$ 166.18) in the patient group were higher than the control group (1550.46 $\pm$ 130), but the difference

was not statistically significant ($p=0.296$). Although echocardiographic measurements showing systolic and diastolic functions compared between two groups, it was determined that the differences were not statistically significant ($p>0.05$). Two groups were compared in terms of 4D strain echocardiographic measurement values and it was found that radial strain (RS) values were higher in the patient group. Circumferential strain (CS) and arial strain (AS) values also were higher in the patient group, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$). Longitudinal strain (LS) data were found to be same level and similar values between the groups ($p>0.05$). It was determined that PWV, elevation index and perimeter resistance measurements were higher in the uncontrolled diabetes group ($n:24$) than in the moderately controlled diabetes group ($n:27$), but the differences were not statistically significant ($p=0.200$, $p=0.895$ and $p=0.698$, respectively). It was found that there was no significant correlation between disease duration and PWV, elevation index measurement values in the patient group ($r=0.085$, $p=0.555$, $r=-0.176$, $p=0.217$, respectively). In children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, arterial stiffness parameters Pulse Wave Velocity (PWV) and augmentation index (AIx) were found to be significantly higher than the control group. This study showed that arterial stiffness may have increased in the patient group who did not develop diabetes complications. Also duration of diabetes was not found to be correlated with arterial stiffness. There was no significant difference in systolic and diastolic functions in the patient and control groups. 3D/4D strain echocardiography imaging performed to show subclinical myocardial damage. No significant difference was found between the two groups in terms of strain values. This was associated with insufficient time passed for myocardial damage to develop.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Arterial stiffness, Pulse wave velocity

IV.İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜRLER.....	iii
II. ÖZET.....	iv
III. ABSTRACT.....	vi
IV. İÇİNDEKİLER.....	viii
V. KISALTMALAR.....	xi
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
VII. TABLOLAR LİSTESİ.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım.....	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Sınıflama.....	3
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.2.2.1. Genetik Etkenler.....	6
2.2.2.2. Çevresel Etkenler.....	6
2.2.2.3. Otoimmünite.....	7
2.2.2.4. Perinatal faktörler.....	7
2.2.3. Fizyopatoloji.....	7
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Bulgular.....	8
2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri.....	9
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tedavi.....	9
2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	10
2.2.7.1. Akut Komplikasyonlar.....	10
2.2.7.2. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Subakut Komplikasyonlar.....	12
2.2.7.3. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Kronik Komplikasyonlar.....	14
2.3. Diyabetes Mellitus ve Endotel Disfonksiyonu.....	17

2.3.1. Sorbitol Yolu.....	19
2.3.2. Diaçilgliserol/Prüvat Kinaz C (DAG/PKC) Yolu.....	20
2.3.3. Heksozaminfosfat Yolu.....	20
2.3.4. Nonenzimatik Glikolizasyon	20
2.3.5. Hiperglisemi ile İlişkili Oksidatif Stres	21
2.4. Arteriyel Sertlik.....	21
2.4.1. Arteriyel Sertlik Tanımı	21
2.4.2. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri.....	22
2.4.3. Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları	23
2.4.3.1. Arteriyel Sertlikte Endotel Hücrelerinin Rolü	23
2.4.3.2. Arteriyel Sertlikte Damar Düz Kas Hücrelerinin Rolü.....	23
2.4.3.3. Arteriyel Sertlikte İnflamasyonun Rolü.....	24
2.4.3.4. Arteriyel Sertliğin Genetik Temeli	24
2.4.4. Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler.....	24
2.4.5. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri	25
2.4.6. Arteriyel Sertlik Göstergeleri.....	26
2.4.6.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)	26
2.4.6.2. Yansıtma Büyüklüğü (Reflection Coefficient) Ve Yükseltme İndeksi (AIx) (Augmentation Index)	29
2.4.6.3. Merkezi Sistolik Ve Diyastolik Kan Basıncı.....	31
2.4.7. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi	31
2.4.8. Arteriyel Sertlik Ve Diyabetes Mellitus	32
2.5. Ekokardiyografik Değerlendirme	33
2.5.1. M-Mod Ekokardiyografi	33
2.5.2. 2B Ekokardiyografi	33
2.5.3. Doppler Görüntüleme	33
2.5.4. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	34
2.5.5. 3B/4B Ekokardiyografi	34

2.5.5.1. 3B/4B Ekokardiyografi Klinik Kullanım Alanları	35
2.5.6. Strain Ekokardiyografi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hba1c Ölçümü ve Gruplandırılması	43
3.2. Nabız Dalga Analizi Ölçümü	43
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	45
3.4. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	45
3.4.1. Ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmesi	45
3.5. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	46
3.6. Dört Boyutlu Ekokardiyografi İle Sol Ventrikül Benek Takip Strain Analizi	46
3.7. İstatiksel Yöntem	47
4. BULGULAR	49
4.1. Roc Analizi.....	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR	75

V.KISALTMALAR

A	Geç Diyastolik Dalga
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
AIx	Augmentasyon İndeksi
BH	Büyüme Hormonu
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
CW	Continous Wave
DAG	Diaçilgliserol
DCTT	The Diabetes Care and Complications Trial
DK	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
E	Erken Diyastolik Dalga
EDIC	The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Cardiology
EURODIAB	Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
FS	Fraksiyonel Kısalma
GADA	Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
GLS	Global Longitudinal Strain
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GRS	Global Radial Strain
GSS	Global Sirkumferansiyel Strain
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografi

HT	Hipertansiyon
ICA	Adacık Hücre Antikoru
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	Growth Hormon Bağlayıcı Protein
IL-6	İnterlökin 6
I-2A	Tirozin Fosfataz Bağımlı Adacık Antijeni-2
IAA	İnsülin Otoantikorları
İGSU	İleri Glikolize Son Ürün
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetmezliği
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	Sol Ventrikül
mDKB	Merkezi Diyastolik Kan Basıncı
METS	Metabolik Sendrom
MI	Miyokard İnfarktüsu
MODY	Maturity Onset Diabetes of Young
MR	Manyetik Rezonans
mSKB	Merkezi Sistolik Kan Basıncı
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	Nitrik oksit
OAB	Ortalama Arteriyal Basınç
PKC	Piruvat Kinaz
PWV	Pulse Wave Velocity
ROC	Receiver Operating Characteristics
S	Strain
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBK	Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPL	Sferisite İndeksi
SR	Strain Rate

VLDL Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



VI.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. DM'nin Etiyolojik Sınıflaması	4
Şekil 2. Hipegliseminin glikolitik yolda vasküler hasara neden olan olası mekanizmaları	19
Şekil 3. Nabız dalga hızı ölçümü	27
Şekil 4. Nabız dalga hızı ölçümü	28
Şekil 5. Yükseltme indeksi ve yükseltme basıncı	30
Şekil 6. Strain hesaplanması	37
Şekil 7. Strain rate hesaplaması	38
Şekil 8. Osilometrik yöntem ile elde edilen nabız dalgası ve diğer	45
Şekil 9. Apikal 4 boşluk pencereden alınan görüntülerde 4B global longitudinal strain hesaplanması	47
Şekil 10. Grupların NDH değerleri açısından karşılaştırılması	50
Şekil 11. Grupların yansıtma büyüklüğü değerleri açısından karşılaştırılması.....	51
Şekil 12. Grupların yükselme indeksi değerleri açısından karşılaştırılması	51
Şekil 13. Grupların Spl (2B) değerleri açısında karşılaştırılması	55
Şekil 14. Yükseltme indeksi değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre karşılaştırması	56
Şekil 15. NDHi yansıtma büyüklüğü, yükseltme indeksi için ROC eğrileri	63

VII.TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Tip 1 DM komplikasyonları	10
Tablo 2. Grupların yaş, BMI, hastalık süresi, Hba1c, kalp hızı, SKB, DKB, OAB, mSKB, mDKB, nabız basıncı açısından karşılaştırılması.....	49
Tablo 3. Grupların osilometrik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması.....	50
Tablo 4. Grupların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik ölçüm değerler açısından karşılaştırması	52
Tablo 5. Grupların 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması	53
Tablo 6. Grupların diğer ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması	54
Tablo 7. Hasta grubunda cinsiyete göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 8. Kontrol grubunda cinsiyete göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 9. Hasta grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması.....	57
Tablo 10. Kontrol grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografi ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması	58
Tablo 11. Hasta grubundan 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	58

Tablo 12. Kontrol grubunda 4B strain ekokardiyografi ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	59
Tablo 13. Hasta grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	60
Tablo 14. Kontrol grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	61
Tablo 15. NDH, Yansıtma büyüklüğü, Yükseltme indeksi ve SPL için kestirim değerleri ve ROC analizi sonuçları	62
Tablo 16. Hasta grubunda kötü diyabet regülasyonuna göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 17. Hasta grubunda hastalık süresi NDH, Yükseltme indeks, Çevre direnci, SPL ölçüm değerlerinin korelasyonu	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) insülin eksikliği, yokluğu veya insülin direnci sonucunda ortaya çıkan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kendisine özgü akut ve kronik komplikasyonlar ile seyir gösteren bir hastalıktır (1).

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların mortalitesi ve morbiditesi, hastalığın vasküler komplikasyonları ile yakından ilişkilidir. Tip 1 DM’de makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar görülebilir (2). Koroner ateroskleroz önde gelen bir neden olarak yer alırken, mikrovasküler komplikasyonlar böbrek ve göz tutulumundan sorumludur. Hastalıkta vasküler komplikasyonlara neden olan dönemin endotel disfonksiyonu ile başladığı düşünülmektedir (3). Metabolik faktörler tarafından başlatılan endotelyal disfonksiyonu, vazokonstriktif ve trombotik değişikliklere zemin hazırlar ve buna ek olarak arteriyel sertliğe neden olur (4).

Asemptomatik erken yaşlarda tip 1 diyabet hastalarında vasküler değişikliklerin belirlenmesi, hastaların takiplerinin ve tedavilerinin yönlendirilmesi, hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması gibi durumlar açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle, diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık risklerini tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır (5).

Nabız dalga analizi, arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Nabız dalga hızı (NDH) ve büyütme indeksi (Alx_75) değerlendirmeleri, artmış kardiyovasküler riskin tanımlanmasında güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (6).

Nabız dalga analizi farklı yöntemlerle ölçülebilir. Sıklıkla karotis-femoral nabız dalga hızı (NDH) olarak da adlandırılan tonometrik ölçüm yöntemleri tercih edilmektedir ve bugüne kadar önerilmektedir (7). Tüm bu yöntemler bireysel ölçüm yöntemleridir ve uygulanabilirlikleri zordur. Son yıllarda arteriyel sertliğin

belirlenmesinde, güvenilirliği ve uygulaması açısından diğerlerinden daha geniş ve kolay bir yöntem olan otomatik osilometrik cihaz (Mobil-O-Graph) rol almıştır (8)

Miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan 3B/4B strain ekokardiyografi, miyokard dokusunda gözle görülür değişiklikler olmadan miyokard deformasyonunu erken dönemde gösterebilen ve son yıllarda kullanımı gittikçe artan bir yöntemdir. Diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda daha bozuk strain değerleri gözlenmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı; en az beş yıldır Tip 1 DM tanısı ile takip edilen, diyabetik komplikasyonların görülmediği hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun osilometrik yöntem kullanılarak arteriyel sertlik riskini saptamak ve arteriyel sertlik için predispozan faktörler olan hipergliseminin süresi, derecesi, kan basıncı düzeylerini değerlendirmektir. Ayrıca bu çalışmada hastalara 3B/4B strain ekokardiyografik görüntüleme yaparak olası subklinik miyokardiyal hasarı ve arteriyel sertlik ile olan ilişkisi değerlendirilmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus Tanım

Diyabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, yokluğu ya da hücre düzeyinde etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik bir hiperglisemi durumudur. DM’de karbonhidrat metabolizmasının yanında protein ve yağ metabolizmaları da ağır şekilde insülin etkisizliği veya eksikliği sonucu bozulmuştur (10). Ortak bulgusu hiperglisemi olan fakat etiyojisi patogenezi, klinik ilerleyişi ve prognozu farklı birçok hastalık grubu vardır (11).

2.1.1.Diyabetes Mellitus Sınıflama

2014 yılında ADA tarafından yayınlanan DM’nin etiyojistik sınıflaması Şekil-1’de gösterilmiştir (11).

Şekil 1. DM'nin Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KCNJ11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikortları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile pankreas adacık hücrelerinin ilerleyici otoimmün harabiyeti sonucu oluşan ve çocuklarda en sık görülen diyabet tipidir. Çocukluk çağı diyabetlerinin yaklaşık %70 -80'ini Tip 1 A oluşturmaktadır. Tip 2 DM % 20-25, Tip 1B < %10 ve MODY< %5 oranında görülmektedir (12).

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitusun prevalansı ve insidansları coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre farklılık gösterir. Coğrafi değişikliklerde 6.kromozomun, insan lökosit antijen (HLA) sisteminin önemi olmakla birlikte, etkin mekanizmada bu genlerin çevresel risk faktörlerine verdikleri yanıt belirleyicidir.

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar tip 1 DM'un insidansında ve prevalansında belirgin değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Görülme sıklığındaki artışın yanında görülme yaşının da giderek 5 yaşın altına indiği belirtilmektedir. Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430, on altı yaşındaki prevalansın ise 1/360 olduğu bildirilmiştir.

Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODIAB) 1989-94 yılları arasında yaptığı 44 Avrupa Ülkesi ve İsrail'in de katıldığı çok merkezli insidans çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidansı 3.2/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidansının yıllık artış hızı %3.4 olarak bulunmuştur (13).

Tip 1 diyabet hayatın ilk yıllarında nadir görülür. 1965-1996 yılları arasında yaklaşık 10000 kişinin katıldığı Finnish Childhood Diabetes Registry çalışmasında bir yaşından önce sadece 37 (% 0.4) kişinin diyabetik olduğu tespit edilmiştir. On iki ile on dört yaşları arasında sıklığın arttığı daha sonraki yaşlarda ise azaldığı belirtilmektedir (14).

Türkiye’de 1996’da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2.52/100.000 olarak bulunmuştur (15).

2.2.2.Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM, çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı, genetik olarak yatkınlığı olan insanlarda oluşan otoimmün bir hastalıktır (17).

2.2.2.1.Genetik Etkenler

Tip 1 DM multifaktöryel kalıtım göstermektedir ve hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülen 40’tan fazla lokus bulunmaktadır (18). Kromozom 6’nın kısa kolunda lokalize HLA genleri majör genetik predispozisyona neden olur. Bazı HLA antijenlerinin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı bazılarının ise engelleyici olduğu bilinmektedir. Tip 1 DM’li olguların %90’ında HLA-DR3, DQB1*0201 veya DR4, DQB1*0302 saptanabilir. Hastaların yaklaşık %30’unda her iki haplotipte saptanmıştır. HLA-DQ’nun beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asidin homozigot yokluğu Tip 1 DM görülme riskini 100 kat artırmaktadır. Anne diyabet ise çocukta DM görülme riski %2-3, baba DM ise %6, her ikisi DM ise yaklaşık %40 kadardır. Tek yumurta ikizlerinden birinin hastalığında %40-50 oranında diğerinde de görülür. Dizigotik ikizler ve kardeşler arasında görülme oranı %5-10’dur (1).

2.2.2.2.Çevresel Etkenler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmünitenin başlatılmasında çevresel etkenler rol oynamaktadır (19). Muhtemel adaylar; viral, mikrobiyal, beslenme ve antropometrik etkenlerdir. Bu etkenler otoimmüniteyi tetiklemekte kliniğin oluşmasını hızlandırmakta veya yavaşlatmaktadır. Tip 1 DM sonbahar ve kış aylarında daha sık ortaya çıkar, bu mevsimsel farklılıklarda virüslerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Virüslerin sitolitik etki veya otoimmün olayı başlatarak β hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Kızamık, kabakulak, viral hepatit ve koksaki B4, CMV virüslerinin Tip 1 DM’a yol açabileceği gösterilmiştir. Toksik etkenler, beslenme alışkanlıkları,

nitrit ve nitratların aşırı tüketimi, anne sütü ile beslenmenin azalması gibi nedenler de Tip 1 DM'un ortaya çıkmasında rol oynayabilirler (19).

2.2.2.3.Otoimmünite

Genetik nedenler ve çevresel etkenler, pankreas adacık hücrelerinde otoimmün sürecin başlatılmasına neden olur. Otoimmün olay ile birlikte pankreas adacık hücrelerinde devam eden ve yavaş ilerleyen harabiyet ile beraber insülin salınımında azalma olmaktadır. Diyabetin klinik bulguları pankreastaki adacık hücrelerinin %90'ından fazlasının hasarlanması neticesi oluşur (1).

Yeni tanı Tip 1 DM'li olguların %90'ından fazlasında bir veya birden fazla antikor pozitifliği saptanmıştır. Adacık hücre antikorları (ICA), glutamik asid dekarboksilaz antikor (GADA), insülin oto antikorları (İAA), tirozin fosfataz bağımlı adacık antijen 2 antikor (IA-2A) ve çinko transporter 2 şu ana kadar tanımlanmış olan ve Tip 1 DM oluşumunu predikte eden antikorlardır (20). Klinik olarak Tip 1 DM ortaya çıkmadan çok önce immünolojik parametrelerin saptanması otoimmünitenin bir göstergesidir. İki veya daha fazla antikor varlığı yüksek oranda klinik diyabet gelişme olasılığını göstermektedir (21).

2.2.2.4.Perinatal faktörler

Maternal yaşın 25'ten büyük olması, preeklampsi, yenidoğanın solunum sıkıntısı, yenidoğan sarılığı ilerleyen dönemde DM gelişme riskini arttırmaktadır. Vitamin D ve omega 3 kullanımı DM gelişiminin azalmasında önemli olabilmektedir (10).

2.2.3.Fizyopatoloji

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliği ile karakterize “insülin bağımlı diyabetes mellitus” olarak da tanımlanan diyabet tipidir. Tip 1 DM patofizyolojisinde temel mekanizma, pankreas β -hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan mutlak

insülin eksikliğidir. İnsülin pankreas β hücrelerinden salgılanan ve kan şekerinin düzenlenmesin de en kritik öneme sahip hormondur. İnsülin hemen tüm dokular üzerine anabolik etki gösterir. Glukozun periferde dokular tarafından kullanımını arttırır, glikojen sentezini uyarırken glikojen yıkımını inhibe eder. Yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, lipojenezi uyarır, serbest yağ asidi oluşumunu ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimciklerinin sentezinin baskılar.

İnsülin eksikliği, yukarıda belirtilen mekanizmaların tamamının geriye doğru çalışması ve katobolik sürece neden olur. Bu nedenle Tip 1 DM hastaları yukarda söz edilen anabolik süreçlerin tersine döndüğü, katabolik sürecin başladığı, kan şekeri yüksekliği ve buna bağlı semptomların ortaya çıkmasından, yağ asitlerinin artışı ile giden asidoz ve keton cisimciklerinin birikmesi ile sonuçlanan diyabetik ketoasidoz tablosuna uzanan bir spektrumda kliniklerle başvurabilirler. Pankreasta otoimmün hasar ve β hücrelerinden insülin salınımının azalmasının yanında pankreas adacık hücrelerinden β hücreleri de normalden daha fazla glukagon salgılayarak insülin karşıtı etkisi ile hipergliseminin artmasına ve katabolik sürece katkıda bulunur. İnsülin eksikliği yağ dokusunda kontrolsüz lipolizis ve plazma serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu durum periferik dokularda glukozun metabolize olmasını da baskılar (22).

2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Bulgular

Genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmün ve çevresel etkenlerle β hücrelerinin %80-90'ı harap olduktan sonra klinik bulgular ani olarak ortaya çıkar. Ancak pankreasın β hücrelerinde harabiyet klinik bulguların ortaya çıkmasından 6 ay ile 10 sene arasında değişen bir süre önce başlar.

Bu tablonun en önemli belirtileri poliüri, polidipsi, polifaji ve buna karşın devamlı zayıflamadır. Enürezis görülebilir. İnsülin tedavisi zamanında uygulanmaz ise hiperglisemi, ketoasidoz, dehidratasyon, karın ağrısı, bulantı kusma, nefeste aseton kokusu, bitkinlik ve bilinç bulanıklığı gelişir. Gerekli önlemler alınmadığında diyabetik ketoasidoz, koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Bazı durumlarda başlangıç bulguları çok belirsiz olur ve gözden kaçır ve koma Tip 1 DM' un ilk bulgusu olarak

karşımıza çıkar (hastaların %25-40). Hastalık başladıktan bir süre sonra pankreasta sağlam kalan β hücrelerinin etkisiyle klinik bulgulara belirgin bir düzelme görülür. Bu durum “balayı dönemi” olarak isimlendirilir. Fakat sağlam kalmış bu β hücrelerinin de bir süre sonra harap olması ile tam bir insülin yokluğu ve buna bağlı olarak kesin bir insüline bağımlılık durumu ortaya çıkar (10).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Klinik bulguların varlığında hipergliseminin saptanması ile tanı konulur. Bulguların varlığında; idrarda keton ve glukoz bakılması ve kapiller glukoz ölçüm cihazı ile hiperglisemi saptanması basit ve duyarlı bir tarama yöntemidir (23,24).

Açlıkta plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dl’nin üzerinde olması tanı koydurucudur. Açlıkta 100-126mg/dl arasındaki değerler bozulmuş açlık glukozunu gösterir. Rastgele alınmış kan örneğinde veya yemekten sonra ya da oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde 200 mg/dl’nin üzerinde plazma glukoz düzeyleri, yinelenerek doğrulanmış ise tanı kesindir. 140 mg/dl’nin altındaki değerler diyabet tanısını ekarte ettirir. 140-200 mg/dl arasındaki değerler “bozulmuş glukoz toleransı” olarak değerlendirilir. Bozulmuş glukoz toleransının dikkatle izlenmesi gerekir. Çünkü bozulmuş glukoz toleransı gösterenlerin 5-10 yıl sonra yapılan değerlendirmelerinde 1/3’ünde bozulmuş glukoz toleransının devam ettiği, 1/3’ünde DM geliştiği ve 1/3’ünün de spontan olarak normale döndüğü saptanmıştır. Düzgün kalite kontrolleri yapılmış laboratuarlarda ölçülen HbA1c değerleri tanı amaçlı kullanılabilirken; hızla gelişen Tip 1 DM ’de HbA1c yükselmeyebilir (24,25).

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tedavi

Tedavideki genel amaç; metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönem görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati vs) en aza indirmektir (26).

İnsülin replasmanı diyabet tedavisinin temel unsurudur. İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin tercihi hastanın psikososyal gelişimini etkilemeyecek ve en

uygun metabolik kontrolü sağlayacak şekilde kişiselleştirilmelidir. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi içerisinde, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresi bulunmalıdır (27).

2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Tip 1 DM hiperglisemiye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tedavide insülinin kullanılmasına bağlı olarak hastaların yaşam süresi uzamış, uzayan yaşam süresi ile birlikte metabolik ve vasküler birçok komplikasyon görülmeye başlanmıştır. Tip 1 DM komplikasyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tip 1 DM komplikasyonları

AKUT	SUBAKUT	KRONİK
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	Mikrovasküler komp.
Beyin ödemi	Büyüme gelişme geriliği	Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	Nefropati
İnsülin allerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Kardiyomiyopati
		MSS nöropatisi

2.2.7.1. Akut Komplikasyonlar

2.2.7.1.1. Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Diyabetli çocuğun hipoglisemisi için kararlaştırılmış bir değer olmamakla birlikte 3.3-3.9 mmol/L (60-70 mg/dL)’nin altındaki değerlerin kişi için ciddi hipoglisemi riski taşıdığı kabul edilir. ADA çalışma grubu hipoglisemiye önlemek ve hipoglisemi bildiriminde tutarlılık sağlamak için insülin tedavisi alan erişkin ve çocuklardaki kan şekerinin 3.9 mmol/L (70mg/dL)’nin altında olmasını hipoglisemi olarak kabul edilmesini önermiştir (26).

Hipogliseminin nedenleri:

- İnsülin dozunun fazlalığı
- Yetersiz yemek yemek
- İnsülin yemek ilişkisinin bozulması
- Önlem alınmadan egzersiz yapılması

Hipogliseminin başlıca bulguları nöroglikopenik ve otonomik aktivasyon sonucu ortaya çıkar.

Nöroglikopenik bulgular

- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Davranış değişikliği
- Uyku hali
- Konsantrasyon güçlüğü
- Konvulsiyon
- Koma

Otonomik bulgular

- Açlık
- Solukluk
- Terleme, tremor
- Görme bulanıklığı
- Çarpıntı

Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda stres hormon yanıtında azalma sonucu ortaya hipoglisemi duyarsızlığı çıkabilir. Bu çocuklarda özellikle gece hipoglisemisine dikkat edilmelidir. Ciddi hipoglisemi hızlı ve acil tedavi gerektirmektedir. 12 yaşın altındaki çocuklara IM yarım ampul glukagon, 12 yaşın üstündeki çocuklara 1 ampul glukagon uygulanması önerilmektedir. Hafif orta düzey hipoglisemiler 15 gr basit karbonhidrat içeren sıvı veya glukoz tablet ile tedavi edilir eğer hipoglisemi bulguları devam ediyor ise 15 dk ara ile tekrarlanır (28,29).

2.2.7.1.2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DK) tanımında kullanılan biyokimyasal kriterler:

- Kan şekeri > 200 mg/dL
- Venöz pH < 7.3 veya bikarbonat < 15 mmol
- Ketonemi veya ketonüri olması olarak tanımlanmaktadır (30).

DK'un klinik bulguları: dehidratasyon, taşikardi, taşipne, Kussmaul solunum, nefeste aseton kokusu, bulantı, kusma, karın ağrısı, konfüzyon ve bilinç kaybıdır.

Yeni tanı DM'da DK risk faktörleri; küçük yaş (<2 yaş), tanıda gecikme, düşük sosyoekonomik düzey, Tip 1 DM prevalansının o ülkede düşük olması gibi nedenlerdir. Bilinen diyabeti olan olgulardaki risk faktörleri ise insülin atlanması, kötü metabolik kontrol, daha önce geçirilmiş ketoasidoz atakları, ısrarlı kusma ile olan gastroenteritler, yeme bozuklukları, ailesel sorunlar, peripubertal ve adölesan kız çocukları, tıbbi destek almayan ve pompa tedavisi sırasında ortaya çıkan sorunlardır (31).

DK tedavisi klinik ve laboratuvar bulguların yakından izlenebileceği bir yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır.

2.2.7.2. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Subakut Komplikasyonlar

2.2.7.2.1. Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyonun yapıldığı bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile kendini gösteren bir lezyondur. Hastaların %3'ünde görülebilmektedir. Aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi ve sık tekrarlanan insülin bölgelerinin kullanılması sonucu gözlenmektedir. İmmün sistemin lokal aktivasyonu sonucu yağ hücrelerinin farklılaşmasının inhibisyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (32,33). Rekombinant teknoloji ile üretilen insülinlerin kullanımı ile sıklığı azalmıştır (32,34,35).

2.2.7.2.2.Büyüme Geriliği

Tip 1 DM’li hastalarda ortalama glikoz kontrolüne karşın büyüme geriliğinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (36). Günümüzde yoğun insülin tedavisinin ve daha fizyolojik insülin analoglarının kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır. Lakin metabolik kontrolü kötü olan hastalarda büyüme hormonu (BH) ve IGF-1’de bozukluk mevcuttur. Ortalama glikoz kontrolü ile BH sekresyonu artmakta, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerde (growth hormone binding, GHBP) ve büyüme hormon reseptörlerinde azalmanın bazı diyabetli çocuklarda yüksek büyüme hormon düzeylerine rağmen büyüme hızının yetersizliğini açıklayabileceği belirtilmektedir (36,37,38).

2.2.7.2.3.Pubertal Gelişim ve Menstrasyon Bozukluğu

Tip 1 DM puberte öncesi gelişmiş ise ve diyabetin metabolik kontrol dönemi çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim minimum etkilenmektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir zamanda diyabet gelişimi cinsel olgunlaşmayı nispeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımındaki bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir. Metabolik kontrolü iyi olamayan ve puberte sonrası Tip 1 DM gelişen kızlarda sekonder amenore görülebilmektedir (39).

2.2.7.2.4.Psikiyatrik Bozukluklar

Anksiyete bozukluğu Tip 1 DM’li hastaların %20’sinde görülmektedir. Yaşı küçük olan diyabet hastalarında bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 8 yaşından büyük hastaların anksiyete ve depresyon açısından yıllık olarak çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilmesi ADA tarafından önerilmektedir (40).

2.2.7.2.5.Yeme Bozukluğu

Anoreksia ve bulimia nevrozanın Tip 1 DM’deki prevalansı %10-16’dır. Kötü metabolik kontrol, mikrovasküler komplikasyonların erken başlangıcı ve ilerleyişi

yeme bozukluğu ile ilişkilidir (36). Kilo verme amacıyla adölesan hastalarda insülin dozlarında ve öğünde atlama sık gözlenmiştir. Bu sebeple hedeflenen kan şekere ulaşamayan, açıklanamayan kilo kaybı ve metabolik kontrolde bozulma olan hastalarda akılda tutulmalıdır (41).

2.2.7.2.6. Katarakt

On dokuz yaşın altındaki diyabetiklerin en az %5'inde görülür (36).

Erken katarakt: Yeni tanı alan, semptom süresi uzun olan diyabetik hastalarda ve sıklıkla ketoasidozun iyileşme periyodunda görülmektedir (37). Hipergliseminin düzelmesiyle hızla düzelir (42).

Geç katarakt: Uzun dönemde kötü metabolik kontrole bağlı olarak gelişir. Gelişiminde sorbitol yolu (aldoz redüktaz enzim hiperaktivitesi) sorumlu tutulmaktadır (37).

2.2.7.2.7.Hiperlipidemi

Lipid metabolizma bozuklukları diyabette sık görülür. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi lipoprotein lipaz enzim aktivitesinin azalması sonucu zorlaşır. Kötü metabolik yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi azalırken, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olduğu düşünülmektedir (43).

2.2.7.3.Tip 1 Diyabetli Hastalarda Kronik Komplikasyonlar

Tip DM'nin kronik komplikasyonları, anjiyopati temeline dayanmaktadır. Diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlardır. Aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı inme, miyokard infarktüsü, diyabetik kardiyomiyopati ve ekstremiteler gangrenleri gibi problemler makrovasküler

komplasyonlardır. Diyabetik hastaların yaşam kalitesini bozan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan dönemine uzanmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde körlüğün en önemli nedenlerinden biri diyabettir. Ölüm nedenini ise atesklerotik damar hastalığı ve onun komplasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturur. Etkili bir metabolik kontrol ile diyabetin komplasyonlarının önlenmesi mümkündür. Yapılan araştırmalar yoğun insülin tedavi modaliteleriyle kronik komplasyonların büyük oranda önlenebileceğini göstermiştir. Oluşan komplasyonların erken tanısı noninvaziv bazı yöntemlerle mümkün olmaktadır (43,44).

2.2.7.3.1.Diyabetik Nefropati

Amerika Birleşik Devletlerinde diyabetik nefropati sonrası gelişen son dönem böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı olan hastaların yarısını oluşturmaktadır. Diyabet hastalığı çocukluk döneminde başlayan hastaların %50'sinde ileri yaşlarda diyabetik nefropati gelişmekte, bunların da %30'unu 21 yaşın altındaki insanlar oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar neticesinde iyi bir metabolik kontrol ile beraber mikroalbuminüri gelişiminin azaltılabileceği buna bağlı olarak diyabetik nefropatinin önlenebileceği gösterilmiştir. %8 hastada proteinüri gelişmeden son dönem böbrek yetmezliği geliştiği görülmüştür. Genetik etkenlerinde diyabetik nefropati gelişiminde önemli olduğu yapılan aile çalışmaları ile gösterilmiştir (45,46).

2.2.7.3.2.Diyabetik Retinopati

Diyabetin spesifik vasküler komplasyonlarından olan diyabetik retinopatinin prevalansı bariz bir şekilde diyabetin süresi ile ilişkili bulunmuştur. Wisconsin ve ark. (47) yaptığı bir epidemiyolojik çalışmada 30 yaşın altında tanı alan Tip 1 DM hastalarının %3.6'sında, 30 yaşından sonra tanı alan Tip 1 DM hastalarının %1.6'sında körlük geliştiği bildirilmiştir.

2.2.7.3.3.Diyabetik Nöropati

Nöropatinin oluşumundaki temel mekanizma, hiperglisemi ve metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğudur. Prevalansı yaş ve diyabetin süresi ile artmaktadır. Diyabetin görülmesinden beş yıl sonra hastaların %20'sinde, 10 yıl sonra %60'ında sinir iletim hızında azalma olduğu gösterilmiştir. Periferik nöropati ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılır:

- Periferik nöropati: Daha çok kas güçsüzlüğü ile karakterize, bir sinire ait motor ve sensoriyel liflerin tutulduğu mononöropati, karıncalanma ve uyuşma ile karakterize birden fazla sinirin tutulduğu simetrik nöropati olmak üzere ikiye ayrılır.
- Otonom nöropati: Sempatik ve parasempatik sisteme ait sinir lifleri tutulur (48).

Obez çocuklarda kardiyovasküler otonom sinir sistemi koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonun ana sebeplerinden birisidir ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

2.2.7.3.4.Diyabetik Kalp Hastalığı

Diyabette en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar sol ventrikül disfonksiyonu ve iskemik kardiyomiyopatidir. Rubbler ve ark. (50), ilk olarak 1972 yılında postmortem çalışmalara dayandırarak diyabetik kardiyomiyopatiyi bildirmiştir. Regan ve ark. (51), yaptıkları çalışmada diyabetik köpeklerde diyabetten bir yıl sonra miyosit hasarı olmaksızın intertisyel bağ dokusu artışı göstermişlerdir. Hayvan çalışmalarından elde edilen deneysel bulgulardan yararlanılarak insanlarda da diyabetteki histopatolojik anormallikleri ortaya koymak için birçok araştırma yapılmıştır. İntramiyokardiyal koroner arterdeki değişikliklerin diyabetik hastaların diğer organlarında ortaya çıkan değişiklikler ile benzer olduğu gösterilmiştir. Damar duvarında PAS+ materyal ile endotelyal profilerasyon ve subendotelyal hyalin yoğunlaşması tanımlanmış ayrıca diyabet hastalarının kalbinde kapiller bazal membran kalınlaşması ve kapiller mikroanevrizmlar gözlenmiştir (52,53).

Diyabetli hastalarda diyabetli olmayan hastalara göre daha erken başlayan ve daha hızlı ilerleyen ateroskleroz nedeniyle kardiyovasküler hastalık prevalansı artmıştır. KVH Tip 1 DM’de mortalitenin başlıca nedenidir. Tip 1 DM kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Ateroskleroz gelişiminin diyabetli hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (54). Diyabette kardiyovasküler hastalıkların miyokard üzerine yaptığı olumsuz etkilere bağlı olarak kalp kasılma fonksiyonları bozulmakta ve diyabetik kardiyomiyopati gelişerek kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır. DM esasen kronik damar hastalıklarına yol açan bir hastalıktır. Son 20 yıldır yapılan klinik gözlemlerde Tip 1 DM’ li hastalarda kronik hipergliseminin hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinin en belirgin bir belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır (55,56). Bu nedenle Tip 1 DM’ li hastaların tedavisinde yoğun insülin tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Yoğun insülin tedavisine rağmen hastalarda orta derecede hipergliseminin devam ettiği görülmüştür. Sonuç olarak Tip 1 DM’ li hastalarda gelişen vasküler komplikasyonların prevalansı ve insidansı diyabetli olmayan sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir.

The Diabetes Care and Complications Trial (DCTT) ve The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)’in yapmış olduğu çalışmalarda iyi bir metabolik kontrolün uzun süreli komplikasyonların gelişmesini ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (57,58).

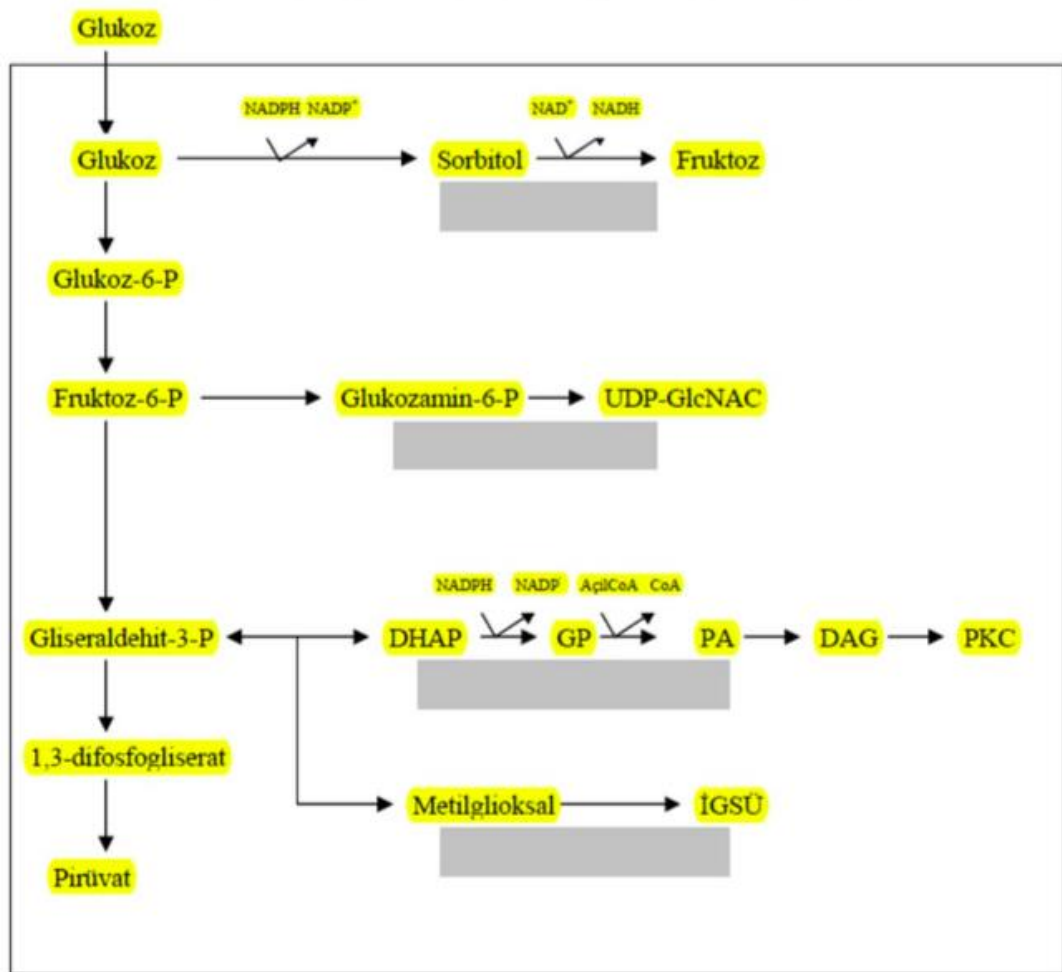
2.3.Diyabetes Mellitus ve Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu çeşitli enflamatuar öncül mediatörlerin etkisi neticesinde protrombotik özelliklerin artması ve vazodilatasyonda azalma sonucu ortaya çıkar. Endotel fonksiyonların bozulmasına yol açan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar dışında hem tip 1 hem tip 2 DM’li hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (59,60). Diyabette görülen hiperglisemi endotel fonksiyonları üzerine toksik etki göstererek damar özelliklerinin bozulmasına ve ateroskleroza sebebiyet vermektedir (61). Glikozun transportu, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde kolaylaştırılmış diffüzyon ile insülinin bağımsız olarak

gerçekleştirilir. Düz kas hücrelerinde glikozun taşınması otheregülatuar mekanizmalar ile düzenlenirken, endotelde ise bu tarz düzenleyici mekanizmalar bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı kan glikoz konsantrasyonun artması ile endotel hücresi içine giren glikoz ve metabolitlerinin aşırı birikimi söz konusu olur (62).

Hücre içine giren glikozun artması neticesinde, poliöl yolu ile sorbitol üretiminde artış, hekzosamin yolu ile glikozamin-6-fosfatta artış, protein kinaz C aktivasyonu ile de diaçilgliserölün de nova sentezinde artış meydana gelir. Bunlara ek olarak glikoz ve derivelerinin dikarbonil bileşimleri, hem hücre içinde hem hücre dışında proteinlerin lizin ve arjinin aminoasitleri ile enzimatik olmayan reaksiyona girerek ileri glikolize son ürünleri (İGSU) oluşturur (Şekil 2). Bu dört mekanizma neticesinde mitokondride reaktif oksijen ürünlerinde artış meydana gelmektedir (63).

Şekil 2. Hipegliseminin glikolitik yolda vasküler hasara neden olan olası mekanizmaları



2.3.1.Sorbitol Yolu

Hücrelin çoğu kan şekeri yükseldiği zaman aldoredüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri ile glikozu sorbitol ve früktoza metabolize eder. Sorbitolün aşırı birikimi neticesinde osmotik stres meydana gelerek, miyoinozitol ve taurin ozmatların azalmasına neden olur.

Glikoz sorbitol ve fruktoza metabolize olurken NADPH NADP⁺'ye okside ve NAD⁺ NADH redüksiyonu ve NADPH azalır. Glutasyon, askorbat, tokoferol gibi antioksidanların üretimi için NADPH gereklidir. Ayrıca sitozolik NADH/NAD⁺ oranının yükselmesi sonucu hiperglisemik hipoksi olarak adlandırılan doku hipoksisi meydana gelir. (Şekil 2) (64,65).

2.3.2.Diaçilgliserol/Prüvat Kinaz C (DAG/PKC) Yolu

Hiperglisemi sonucu indüklenen DAG/PKC yolunun aktifleşmesi düz kas hücrelerinde vasküler geçirgenlik artışına, nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalmasına ve endotelin-1 sentezinin artmasına neden olur. Tip 4 kollajen ve fibronektin sentezinin artması sonucu bazal membran kalınlaşır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonunun artmasıyla fibrinolizis bozulur. Bu gibi etkiler sonucu hücrel patolojiler ortaya çıkar (65,66).

2.3.3.Heksozaminfosfat Yolu

Güncel in vitro ve in vivo çalışmalar hipergliseminin heksozamin fosfat yolunun aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Fruktöz 6 fosfattan, glukozamin-6-fosfat ve daha sonra N-asetil-glikozamin oluşumu heksozamin fosfat yolunun vasküler etkilerini meydana getirir (67). SP-1 transforming büyüme faktörüne serin ve treonin rezidüleri çapraz bağlanır. PKC ve endotel nitrik oksit sentetaz gibi diğer proteinler de benzer şekilde modifikasyona uğrar. Endotelde nitrik oksit sentaz aktivitesinin bu modifikasyon sonrası azaldığı gösterilmiştir (68).

2.3.4.Nonenzimatik Glikolizasyon

Hipergliseminin etkisi ile birçok polipeptit ve makromolekül zamanla glikooksidasyona uğrar ve posttranslasyonel değişim meydana gelir. Nonenzimatik glikolizasyon ve oksidasyon, proteinlerin serbest aminoasit N terminal grupları ile aldoz şekerlerin karbonil grupları arasındaki reaksiyondur. Glikolizasyon erken ürünleri amadorin ve fruktozamindir. Erken glikolizasyon ürünleri son faz olmayıp, karmaşık faz 2 reaksiyonlarına girerek daha ileri moleküler düzenlemeler ile ileri glikolize son ürünlerini meydana getirir. İGSÜ'ler okside olduğu zaman pentosidin ve N-karboksimetil-lizin proteinleri gibi glikookside ürünler oluşur. Bu mekanizmalar dışında glikolitik yolun ara ürünlerinden degradasyon ile oluşan metilglikosal, glikosal ve 3-deoksi-glukazon gibi reaktif karbonil grupların İGSÜ'lerin yapısal değişikliğine önemli bir derecede katkıda bulunduğu inanılır. Karbonil stres olarak adlandırılan

bu durumun diyabetli hastalarda glukooksidasyon ve lipooksidasyonu arttırarak vasküler hasarı hızlandırdığı saptanmıştır (69).

2.3.5.Hiperglisemi ile İlişkili Oksidatif Stres

Hücre içine giren glikozun artması sonucu: Poliol yolu ile sorbitol üretiminde artış; hekzosamin yolu ile glukozamin-6-fosfatta artış; protein kinaz C aktivasyonu ile diaçilgliserolün de nova sentezinde artış meydana gelir. Bunlara ek olarak glukoz ve derivelerinin dikarbonil bileşimleri, hem hücre içinde hem hücre dışında proteinlerin lizin ve arjinin aminoasitler ile enzimatik reaksiyona girerek ileri glikolize son ürünleri meydana getirir. Bu dört mekanizma ile mitokondride reaktif oksijen ürünlerinde artış dolayısıyla oksidatif strese artış ile sonuçlanır (70,71). Diyabetik endotel disfonksiyonun patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynar. Yapılan çok sayıda çalışmada diyabetik hastaların plazma ve dokularında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon ve askorbik asit düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastaların aortalarının sağlıklı insanlara kıyasla serbest oksijen radikallerine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluğa neden olanda serbest oksijen radikalleridir. N-asetilsistein, vitamin E, vitamin C antioksidan etkisi olduğu bilinen maddelerdir ve endotel disfonksiyonunu önleyebilir (70).

2.4.Arteriyal Sertlik

2.4.1.Arteriyal Sertlik Tanımı

Belirli bir damar uzunluğunda, belirli bir basınç altında ortaya çıkan mutlak çap değişikliği, kısaca arteriyel duvarın genişleyebilirliği arteriyel elastisite olarak tanımlanabilir. Damar duvarında yer alan elastik dokunun kaybı sonucu damar duvarının katılaşması ve arteriyel elastisitenin azalması ise arteriyal sertlik (stiffness) olarak adlandırılmaktadır. Damar duvarının viskoelastik özelliklerinin tanımlamak amacıyla, arteriyal sertlik klinikte sıkça kullanılmaktadır (72,73). Arteriyal duvara uygulanan basınç ile arteriyal duvarın genişleyebilirliği arasındaki ilişki doğrusal olmadığından, oluşan basınçtaki eğrinin eğimi damar sertliğini göstermektedir (72).

Azalmış arteriyel elastikiyet ve gerilim, artmış arteriyel sertlik, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir.

Arteriyel sertlikteki artış, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya neden olarak kardiyovasküler hastalık riskine neden olmaktadır (74). DM, hipertansiyon, metabolik sendrom (METS) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi birçok hastalığın ortak sonucu olan arteriyel sertlik, yaşa bağlı ilerleyici bir süreçtir (75). Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, inme, demans ve renal yetmezlik gibi vasküler hastalıklar açısından arteriyel sertlik prediktif değer taşır (72,73).

Arteriyel sertlik aterosklerozdan önce ortaya çıkar ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür (76). Klasik risk faktörlerinin aksine arteriyel sertlik, ateroskleroz için doğrudan damar yapısı hakkında bilgi vermektedir. Bu sebeple arteriyel sertliğin sadece klinik durumlarda değil asemptomatik hastalarda da kardiyovasküler riski belirlemede kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir.

Hem Tip 1 diyabette hem de Tip 2 diyabette ölümün esas nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (77). Arteriyel sertlik kardiyovasküler riskin subklinik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Arteriyel sertliğin genel popülasyondaki tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (78).

2.4.2.Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile eş zamanlı, ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Bu dalga periferden yansiyarak diyastole geri döner. Arteriyel sertliğin artmasıyla birlikte arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının da hızı artar (79,80). Artmış nabız dalga hızı, nabız dalgasının periferde ulaşma süresini kısaltır ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşma zamanı diyastolde sistole kayar ve ileri yönlü dalgalar ile birleşerek sistolik kan basıncında yükselmeye neden olur. Öbür taraftan diyastolik dalgalanmaların azalması neticesinde diyastolik kan basıncında düşüklük meydana

gelir. Nihayetinde arteriyel sertliğin artışı, santral aort basıncının geç sistolde yükselmesine, diyastole azalmasına sebep olur (81).

2.4.3.Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları

Arteriyel sertliğin birçok faktörden etkilendiği düşünölmekle beraber özellik endotel disfonksiyonu, modifiye olmuş vasköler duvar matriks proteinlerinin ekspresyonu, değişmiş vasköler düz has hücre sayısı, yapısı ve fonksiyonu, inflamasyon ve potansiyel genetik etkenler arteriyel sertliği etkilemektedir.

2.4.3.1.Arteriyel Sertlikte Endotel Hücrelerinin Rolü

Vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, kan basıncının kontrolü, tromboz ve fibrinolizis, vasköler enflamasyon ve ateroskleroz, anjiogenez, sıvı retansiyonu ve ödem gibi birçok olayda endotel hücreleri rol oynamaktadır (82). Endotel kökenli gevşeme faktörü olan nitrik oksitin (NO) biyoaktivitesinin azalması endotel disfonksiyonun ana nedenlerinden biridir. Sağlıklı gönüllülerde nitrik oksit sentezinin bloke olmasının arteriyel sertlikte artışa neden olduğu gösterilmiştir (83). Endotelyal disfonksiyon, arteriyel sertliği vasköler düz kas hücrelerinde kontraksiyona veya ateroskleroza neden olarak arttırabilir (84).

Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi, renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin lokal aktivitesini ve vasköler dokuda anjiotensin tip 1 reseptörünün ekspresyonunu arttırarak duvar hipertrofisi ve fibrozis gelişimini arttırmaktadır (85). Buna ek olarak, birbiriyle ilişkili düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklardaki arteriyel sertlik artışını kısmen açıklayabilir (86,87).

2.4.3.2.Arteriyel Sertlikte Damar Düz Kas Hücrelerinin Rolü

Kan damarlarının luminal çapını kontrol edip, uygun kan akımını birlikte kasılıp gevşeyerek sağlayan vasköler düz kas hücreleridir. Vasköler düz kas hücreleri ayrıca ekstraselöler matriks sentezleyerek yapısal remodelling mekanizmasında görev

yapar. İndüklenebilir bir metalloproteinaz olan MMP-9 elastini parçalayarak vasküler media tabakasında elastin kaybına sebep olur ve böylelikle arteriyel sertliğe katkıda bulunur. Benzer olarak MYH11 gen mutasyonuna sahip hastalarda, düz kas miyozin ağır zincirin C-terminal kıvrımlı kısmının etkilenmesi sonucu arteriyel sertliğin meydana geldiği gösterilmiştir (87).

2.4.3.3.Arteriyel Sertlikte İnflamasyonun Rolü

Endotel disfonksiyon, inflamasyon nedeniyle artmış oksidatif stresin NO'i inaktive etmesi sonucu oluşur. Bunun yanında kronik inflamasyonun da ateroskleroza neden olduğu saptanmıştır (88). Aterosklerozun arteriyel sertlikle yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediatörler; lökosit migrasyonu ve proliferasyonu, matriks metalloproteinaz aktivitesine neden olur ve vasküler media tabakasına hasar verir. IL-6 ve hsCRP düzeylerinin esansiyel hipertansiyon tanılı hastalarda yüksek olarak bulunması da inflamasyonun kanıtı olarak gösterilmektedir (89,90).

2.4.3.4.Arteriyel Sertliğin Genetik Temeli

Kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak genetik predispozisyon, son çalışmalarda arteriyel sertlikle ilişkili olarak bulunmuştur. Yapılan bir araştırmada anne-babasinda miyokard infarktüsü ve diyabet öyküsü bulunan sağlıklı adolesanlarda arteriyel sertlik kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise ailesel hipertansiyon öyküsü olan hastalarda yine kontrol grubuna kıyasla arteriyel sertlik yüksek bulunmuştur (91,92).

2.4.4.Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler

Arteriyel sertliği etkileyen değişkenler klinik, demografik ve yaşam şekli özellikleri olarak üçe ayrılır. Elastik arterlerin sertliğinin belirleyen temel unsur yaştır. Yaş ile birlikte hem kadınlarda hem erkeklerde arteriyel sertlik artmaktadır. Fakat cinsiyet hormonlarının etkisi ile olduğu düşünülmekle birlikte, aynı yaşta kadın erkek oranla arteriyel sertlik artışı daha düşük bulunmaktadır. Hipertansiyon, diyabet,

hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok kardiyovasküler risk etmeni ve hastalıkları arteriyel sertliği etkileyebilmektedir. Bunlara ek olarak koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği hastalarında da dalga geri yansımalarında artış gözlenmektedir. Yaşam tarzı özellikleri bakımından ise uzun süreli sigara içiciliği ve uzun süreli kafein alınması sinerjistik etki ile arteriye sertliği arttırabilmektedir. Obezite ve diyetle alınan tuz miktarı arteriyel sertliği etkileyen diğer bir faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca düzenli egzersiz yapanlar ile sedanter yaşam sürenler kıyaslandığında sedanter yaşam sürenlerde arteriyel sertlik artmış olarak bulunmuştur (93,94).

2.4.5.Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde arteriyel sertlik non-invaziv metodlar ile değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme basınca bağlı olarak damar boyutundaki (çap veya alan) değişikliği ve nabız dalgasının analizi ile yapılabilmektedir (95,96). Eko-izleme metodu ile yüzeysel arter damar çapı değişikliğinin ölçülmesi lokal arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yine non-invaziv bir metod olan ve sık kullanılan yöntemlerden bir tanesi aplanasyon tonometresidir. Aplanasyon tonometresi radyal veya karotis arter basınçlarını kaydetmek üzere kullanılan bir metod olmak ile birlikte bu metod ile ölçülen basınca geçerli bir genelleştirilmiş transfer faktörü uygulanarak merkezi dalga şekli bulunur. Bulunan merkezi dalga şekillerinden formüller kullanılarak AIX, NDH gibi değişkenler hesaplanabilir (96,97).

Vasküler distensibilite ve kompliyansı ölçmede kullanılabilen bir diğer yöntem manyetik rezonanstır. Aort gibi derin arterlerin çapları ve distansiyonunun ölçülebilmesi bu yöntemin avantajıdır. Ancak çözünürlüğün düşük olması ve işlemin ucuz olmaması bu yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (95,96).

Osilometrik kan basıncı ölçümü ile de arteriyel sertlik değerlendirilebilmektedir. Koldaki manşon söndürüldüğünde osilasyonlar artar ve ortalama kan basıncına ulaşıldığında zirveye ulaşır. Osilasyonların paterni arteriyel sertlik ile ilişkilidir ve bir bilgisayar programı (algoritması) kullanılarak arteriyel

sertliğin indeksleri hesaplanabilir. Günümüzde, ucuz olması, kolay kullanımı ve tekrarlanabilme özellikleri ile bu yöntem sık kullanılmaktadır (95).

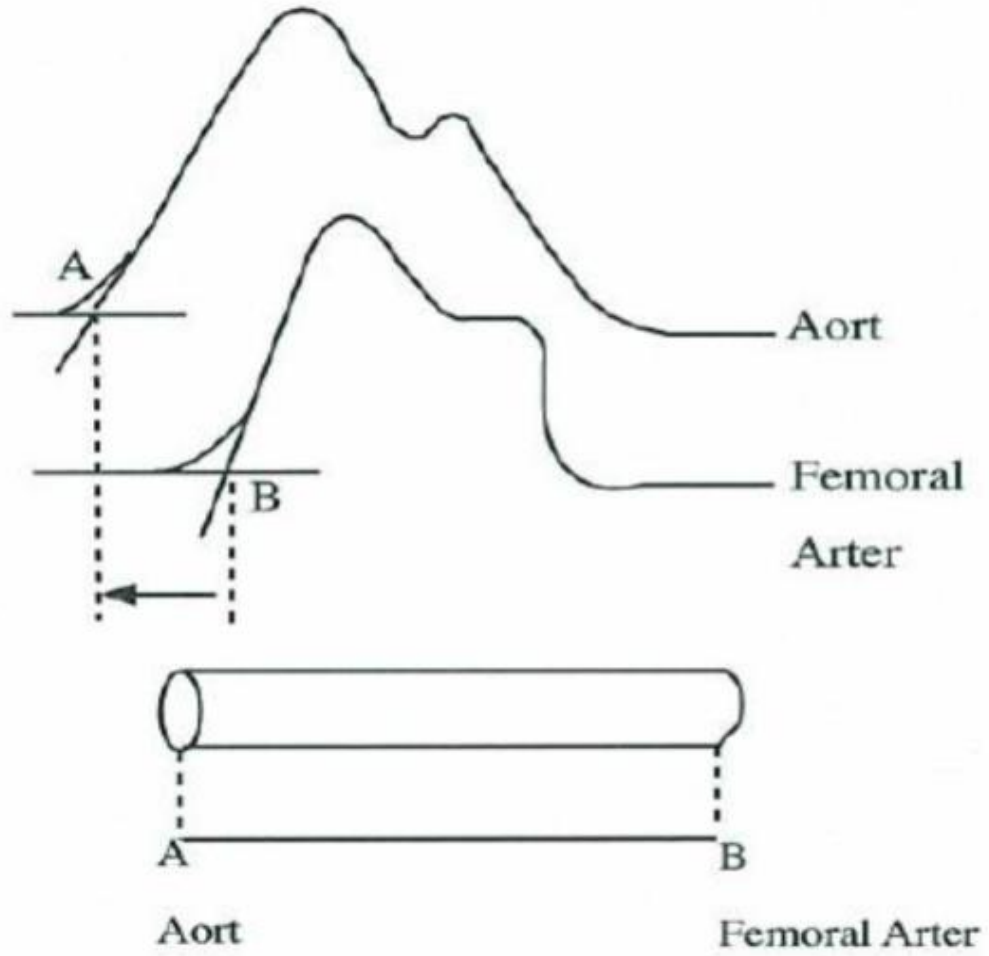
2.4.6.Arteriyel Sertlik Göstergeleri

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde farklı parametreler tanımlanmıştır. Girişimsel olmayan yöntemler, kateter temelli girişimsel yöntemlerin pratik olmaması nedeni ile geliştirilmiştir. Arteriyel sertlik tayininde en sık kullanılan, girişimsel olmayan yöntem arteriyel tonometri cihazı ile ölçülen NDH ve AIX'dır. NDH arteriyel kompliyansı ve sertliği indirekt olarak ölçmede en sık kullanılandır. Yapılan çalışmalarda girişimsel olmayan yöntemler ile elde edilen parametreler ile girişimsel yöntemler ile elde edilen parametrelerin benzer olduğu saptanmıştır (98,99).

2.4.6.1.Nabız Dalga Hızı (NDH)

NDH ölçümü arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan en basit girişimsel olmayan yöntemdir. Nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından, aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında değişiklikler olur. Aort ve büyük arterler boyunca ilerleyen basınç dalgasının hızının ölçülmesiyle nabız dalga hızı bulunur ve bölgesel arteriyel sertlik ile ilgili bilgi verir. Aort sertliği ana karotis arterden ana femoral artere ilerleyen NDH ile hesaplanır ve “karotis-femoral nabız dalga hızı” olarak isimlendirilir. İki kayıt bölgesi yüzey mesafesi (sağ karotis ve sağ femoral arter ölçüm noktaları arasındaki mesafe) hesaplanır (100). (Şekil 3) Geçiş süresi iki dalga şekli (sağ karotisten alınan dalga ile sağ femoral arterden alınan dalga) arasındaki süredir. “ Nabız dalga hızı= Aradaki mesafe (m)/geçiş süresi (s)” formülü ile hesaplanır (101,102).

Şekil 3. Nabız dalga hızı ölçümü



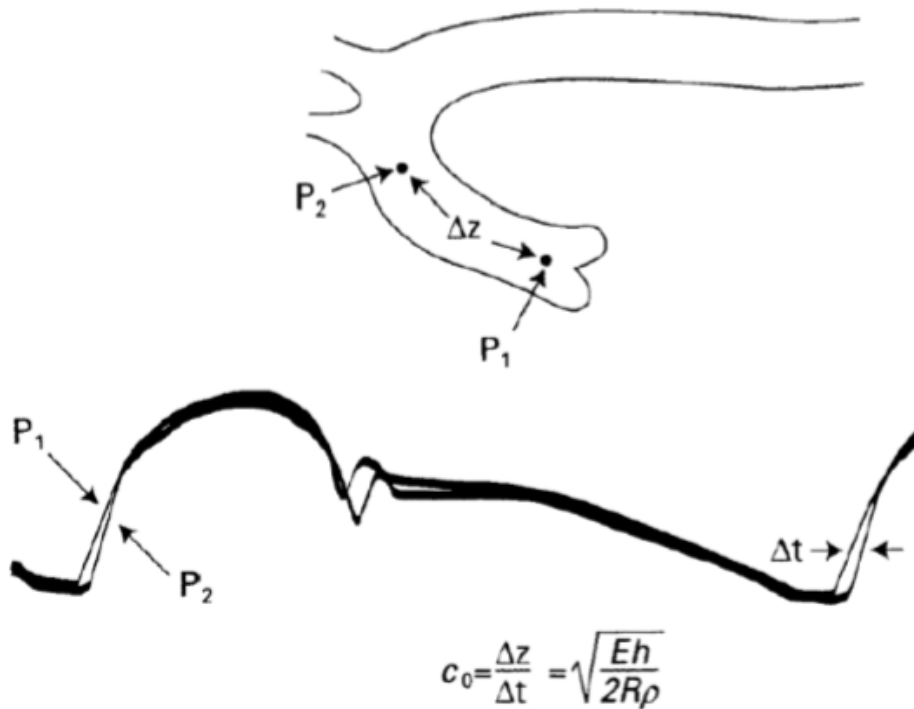
Merkezi ve periferik arterlerdeki sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişkiler incelendiğinde nabız basıncının iki ya da üç dalganın süperpozisyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (100). Birincisi kalpten perifere taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması ve üçüncüsü kalbe geri yansıyan dalgadır. Sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlı olan başlangıç dalgasıdır. Yansıyan dalga ise arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle alakalıdır (102).

Damar duvar elastisitesi ve damar çapı nabız dalga hızını etkiler. Bunun yanı sıra kan basıncı ve damar içindeki kan volümündeki değişiklikler de nabız dalga hızını etkilemektedir. Arterleri daha esnek olan genç erişkinlerde dalganın taşınma hızı nispeten düşüktür (103). İki farklı ölçüm tekniği vardır birincisi “iki nokta ölçümü”

ikincisi “tek nokta ölçümü” dır. Nabız dalgasının belirlenen iki nokta arasındaki geçiş hızının ölçüldüğü teknik iki nokta ölçüm tekniğidir (101).

Damar duvarının elastisitesi, duvar çapı, duvar kalınlığı (h), damar çapı (R) ve damar içindeki kan akışkanlığı (p) nabız dalga hızının etkiler. Nabız dalga hızının ölçümü (Şekil 4) gösterilmiştir (104). Çift sensörlü bir kateter yardımı ile bir köpeğin asendan aortasındaki basınç dalgaları kaydedilmiş, kateterden yaklaşık 5 cm uzağa yerleştirilen basınç sensörleri ile iki nokta arasındaki basınç ve zaman farkları kaydedilmiştir. Basınç sensörü yerleştirilen iki nokta arasındaki (P1-P2) gecikme süresi (Δt) nabız dalgasının iletimidir ve bu süre de aradaki uzaklığa (Δz) bölündüğünde nabız dalga hızını vermektedir.

Şekil 4. Nabız dalga hızı ölçümü



NDH = $\sqrt{[E = \text{duvar elastisitesi (Newton/m}^2\text{), } h = \text{duvar kalınlığı (mm), } R = \text{çap (mm), } p = \text{sıvı dansitesi (kg/m}^3\text{)]}$, Hirata ve ark. (101)'ndan alınmıştır.

Basınç duyarlı transdüserler, Doppler ultrasonografi, normometrik cihazlar veya son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan osilometrik cihazlar ile NDH ölçümü yapılabilmektedir (105).

2013 ESH-ESC kılavuzunda erişkinler için eşik değer 10 m/s olarak belirtilmiştir. Çocuklarda ise çalışmalar sınırlı olmakla birlikte Elmenhorst ve ark. (106) Almanya’da yaptıkları çalışmada sağlıklı çocuklarda yaşa göre NDH persentil değerleri belirlenmiştir. NDH çocuklarda yaşa ve boya göre artmakla birlikte 8-21 yaş arasındaki bireylerde bu artış 1m/s’den azdır. Reusz ve ark (107) üç farklı coğrafi bölgeden 1008 sağlıklı çocukta osilometrik yöntem ile NDH ölçümü yaparak yaş ve cinsiyete göre persentil tablolarını oluşturmuşlardır. NDH, 13 yaşın altında cinsiyet açısından farklılık göstermemektedir. NDH erkeklerde 13 yaşından sonra kızlara göre daha yüksektir (106,108) Sağlıklı çocuklarda NDH’nin aşağıdaki formül ile hesaplanabileceği bildirilmiştir (107).

$$\text{NDH (m/s)} = 0.049 \times \text{yaş} + 0.008 \times \text{boy (cm)} + 0.0024 \times \text{OAB (mmHg)} + 1.29$$

(OAB= Ortalama arteriyel basınç)

NDH yaşa ve boya göre farklılık göstermesine karşın kardiyovasküler hastalık açısından risk altında olan çocukları değerlendirmek ve izlemi yapmak için güvenilir bir yöntemdir (109).

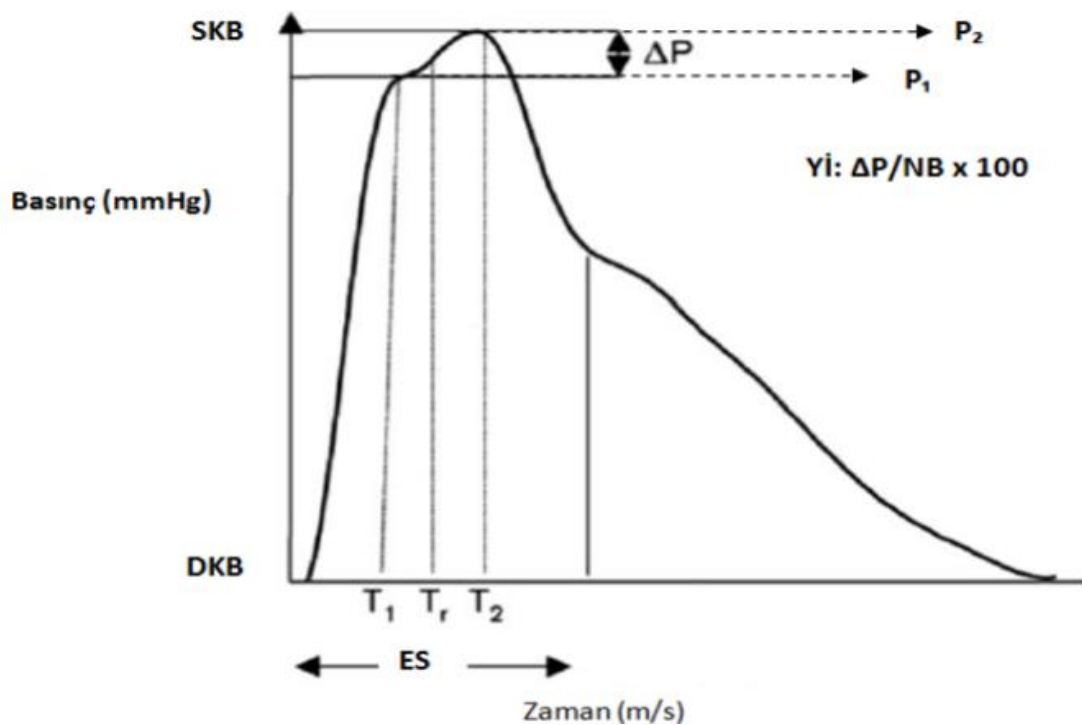
2.4.6.2.Yansıtma Büyüklüğü (Reflection Coefficient) Ve Yükseltme İndeksi (AIx) (Augmentation Index)

Periferden yansıyan nabız dalgalarına bağlı olarak sistolün geç döneminde kan basıncında oluşan yükseklik, yükseltme indeksi olarak tanımlanır (110). Kan basıncının yükselmesi, arteriyel sertlikteki değişikliklerle etkilenen merkezi hemodinamik parametreler ve nabız dalgalarına bağlıdır. Buna bağlı olarak AIx arteriyel sertliği yansıtan bir diğer parametredir (111). Nabız dalga hızının düşük olduğu elastik damarlarda yansıyan dalga aort köküne diyastolde ulaşır. Arteriyel sertlik durumunda nabız dalga hızı artar ve yansıyan dalganın aortaya ulaşma süresi

kısalır. İleri dalga ile birleşen yansıyan dalga sistolik kan basıncında artışa neden olur (112).

Sol ventrikül ejeksiyonuna bağlı olarak kan basıncında ilk yükselme meydana gelir (P_1). Kan basıncındaki ikinci yükselme yansıyan dalgalara bağlı olarak oluşur (P_2). Bu iki basınç arasındaki farkın (ΔP) nabız basıncına oranı yükseltme basıncı olarak tanımlanır. Periferden yansıyan nabız dalgasının diyastolde merkeze ulaşması durumunda yükseltme basıncı negatif olabilir. Yükseltme basıncının nabız basıncına oranı yükseltme indeksi (113). Yükseltme basıncı ve yükseltme indeksi (Şekil 5) gösterilmiştir (105). Nabız basıncı arteriyel sertlik, kalp dakika atım hacmi ve yansıyan dalgaların merkeze ulaşma zamanına bağlıdır. Buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi ve periferik arterlerin intima-media tabakası AIX, nabız basıncı ve NDH ile ilişkilidir. Yansıyan dalgaların oluşturduğu basıncın ejeksiyon sırasından oluşan nabız dalgasının basıncına oranı Yansıtma büyüklüğü (YB) olarak tanımlanır (101).

Şekil 5. Yükseltme indeksi ve yükseltme basıncı



AIX: $\Delta P/NB/100$, $T1=P1$ basıncının oluştuğu zamanı, $T2= P2$ basıncının oluştuğu zamanı, $Tr=$ aortadan kaynaklanan yansıyan nabız dalgasının dönüş zamanını, $ES=$ ejeksiyon süresini tanımlar

2.4.6.3.Merkezi Sistolik Ve Diyastolik Kan Basıncı

Kan basıncı ve nabız dalgası morfolojisi, kalp ve periferik damarların arasındaki bir çok faktöre bağlı olan karmaşık bir ilişkiye dayalıdır. Periferik vasküler direnç artışı, arteriyel sertlik ve azalmış kalp dakika atım hacmi erişkin dönemdeki kan basıncı artışının nedenleri arasındadır. Lakin bu patofizyolojik sürecin ve kan basıncındaki yükselmenin çocuk döneminde başladığı bilinmektedir (114). Bu sebeple kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde merkezi sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü periferik basınç ölçümlerine kıyasla daha değerlidir (103,115).

2.4.7.Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi

Sistolik basınç ve nabız basıncı artışının en önemli belirleyicileri arteriyel sertlik ve dalga yansımasıdır. Bu durum miyokard enfarktüsü (MI) oluşumuna önemli derecede katkı sağlar. Aort sertliğinin artması SKB'nı yükseltir ve sol ventrikül ard yükünü arttırarak koroner kan akımını ve arteriyel barorefleks duyarlılığını bozar. Bu durum neticesinde kardiyovasküler (KV) fonksiyon bozukluğu meydana gelir (116).

Arteriyel sertliğin HT'dan bağımsız olarak serobrovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İlave olarak koroner arterlerde lezyon varlığı aort sertliği artışı ile paralel seyretmektedir. Ayrıca pek çok mekanizma ile arteriyel sertlik, inme riskini de arttırmaktadır (117).

Arteriyel sertlik ve dalga yansıması artışı; fizyolojik faktörler (düşük doğum ağırlığı, menstrüel siklus, menapoz durumu, fiziksel aktivite eksikliği), kardiyovasküler risk faktörleri (HT, MI, aile öyküsü gibi genetik zemin ve genetik polimorfizm, obezite, sigara içiciliği, hiperkolesterolemi, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, Tip 1 ve 2 diyabet, hiperhomosisteinemi) ve bazı hastalıklarla (KAH, KY, inme, KBH, romatoid artrit ve sistemik vaskülitler) ilişkili olabilmektedir (118).

Arteriyel sertliğin KV hastalıklar için prediktif değeri oldukça yüksek bulunmuştur ve KV hastalıkları öngörmede diğer risk faktörlerinden daha etkin olduğu

bildirilmektedir (117). Aort sertliğinin Framingham risk skoruna göre ayarlama yapıldıktan sonra bile KKY için güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni aort sertliğinin aort damar duvarındaki uzun süreli değişiklikleri yansıtmasıdır. Oysa anlık bakılan KB, serum lipid ve glukoz değerleri gibi etkenlerin zaman içerisinde değişiklik gösterebileceği ve değerlendirildikleri andaki damar durumunu gerçek olarak yansıtamayabileceği unutulmamalıdır (117-118). Karotis-femoral NDH ölçümü arteriyel sertlik ölçümleri arasında KVH riskini en güçlü gösteren parametredir (118).

2.4.8.Arteriyel Sertlik Ve Diyabetes Mellitus

Arteriyel sertlik yaşa bağlı ilerleyici bir süreçtir. DM, metabolik sendrom (METS) ve kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalığın da ortak sonucudur (75). Diyabet, kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler sonuçları iyi bilinen ve giderek yaygınlaşan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel popülasyonda, hipertansiyon ve diyabette kardiyovasküler hastalık riski arteriyel sertlik ile öngörülmektedir (80, 119-122).

Diyabet arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana getirmektedir. Bunun neticesinde bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite saptanmıştır (123). Arteriyel sertlik koroner arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda yapılan otopsi ve anjiyografi çalışmalarında daha ciddi ateromatöz hastalık gözlenmiştir (124). Diyabetin damar duvarında yaptığı bazı değişiklikler arteriyel kompliyansı ve sertliği değiştirmektedir. Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre arteriyel sertlikte artma saptanmıştır (125). Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce bile yaygın arteriyel sertlik mevcuttur. Erken dönemde ortaya çıkan arteriyel sertlik diyabetik komplikasyonların öngörücü belirtecidir (126).

2.5.Ekokardiyografik Değerlendirme

Son yıllarda gelişen teknolojinin neticesinde ekokardiyografi, en çok kullanılan kardiyak görüntüleme metodu haline gelmiştir. Kalpteki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar farklı dönemlerinde ilerleyici LV remodelingi meydana getirmektedir ve bu durumu en iyi gösteren görüntüleme metodu iki-boyutlu ekokardiyografidir (127).

2.5.1.M-Mod Ekokardiyografi

Girişimsel olmayan, sol ventrikül çap, kitle ve kontraktıl fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir metottur. Saniyede 1000 siklus örneklem sıklığı ile oluşan yüksek temporal çözünürlük, M-mode ekokardiyografinin asıl avantajını oluşturur. LV kontraksiyonlarını konsantrik olarak kabul etmesi nedeniyle duvar hareket anormalliklerini gösterememesi ise dezavantajıdır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla M-mode ekokardiyografi yöntemi kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden elde edilen sistol ve diyastol sonu çaplar kullanılır. Teicholz yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kılalma (FS) hesaplanabilmektedir (128).

2.5.2.2B Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi LV fonksiyonunu ve büyüklüğünü göstermede yüksek uzaysal çözünürlük sağlayan bir yöntemdir. Ventrikülün sistolik fonksiyonları hakkında bilgi sağlamak için birden farklı iki-boyutlu ekokardiyografik görüntü kullanılmaktadır. Bunların bazıları sadece alan ölçümlerine dayanırken, bazıları ventriküler hacim ölçümlerine dayanır. Ayrıca 2 boyutlu ekokardiyografi yöntemi kullanılarak apikal dört ve iki boşluk görüntülerinden sistol ve diyastol sonu hacimler kullanılarak EF hesaplanabilmektedir (127).

2.5.3.Doppler Görüntüleme

Kardiyak yapıların ve damarların içinden geçen kan akımının yönü ve hızı Doppler ekokardiyografi yöntemiyle ölçülebilmektedir. Doppler görüntülemeye,

eritrositlere iletilen ve yansıyan ses dalgaları arasındaki frekans değişimi kıyaslanarak kan akımının hızı ve yönü hesaplanabilmektedir. Kardiyak görüntülemelerde sıklıkla üç farklı Doppler metodu kullanılır; continuous wave – CW (Devamlı Akım) Doppler, pulse wave – PW (Nabızlı) Doppler, renkli akım Doppler görüntüleme.

2.5.4.Doku Doppler Ekokardiyografi

Miyokardiyal kontraksiyon hızının ölçümünü yapan hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Konvansiyonel Doppler görüntülemenin aksine miyokard hareketiyle oluşan düşük hızlı ve yüksek amplitüdlü sinyallerin saptanmasına olanak verir. Diyabet, hipertrofik kardiyomiyopati ve valvüler kalp hastalığı gibi subklinik sol ventrikül LV disfonksiyonu yapan durumların saptanmasında kullanılan elverişli bir yöntemdir. Doku Doppler ekokardiyografi, LV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Çünkü kardiyak debiden bağımsız olarak LV relaksasyonunun ölçülmesine olanak sağlar. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, diyastolik fonksiyonun önemli bir göstergesi olup, uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar ile bağlantılıdır. (129)

2.5.5.3B/4B Ekokardiyografi

Matriks dizilimli problemlerin 2000’li yılların başında üretilmesiyle üç-boyutlu ekokardiyografi ile ilgili büyük gelişmeler olmuştur. Bu problemler yaklaşık üç bin kadar matriks şeklinde dizilim gösteren piezoelektrik kristalleri ihtiva etmektedir. Bu dizilim neticesinde aynı anda binlerce ultrason dalgasını gönderip toplayabilme kapasitesine sahip olabilmektedir. 3B problemlerin frekansları genellikle transtorasik ekokardiyografi için 2-4 Mhz, transözefageal ekokardiyografi için 5-7 Mhz arasında değişmektedir. 3B problemleri bu özellikleri nedeniyle 2B problemlerinden bir miktar büyük olmaktadır (130).

İlki çoklu atım 3B görüntülemesi diğeri tekli atım görüntülemesi olmak üzere iki farklı yöntem ile 3B görüntüsü elde edilmektedir. Daha sık kullanılan çoklu atım 3B görüntüleme yöntemi daha eski olup, 2-7 kalp siklusunda EKG ile tetiklenmiş olarak alınan subvolüm görüntülerinin birleştirilmesi, yapıştırılması sonucu tek bir volümetrik veri seti elde edilmesi şeklindedir.

Görüntüleme anında hastanın nefesini tutması, probun veya hastanın hareket etmemesi, EKG'nin düzenli olması gibi etkenler görüntü kalitesini belirlemektedir. Genç hastalarda kalbin bütün volüm değerleri hesaplanabilmektedir. 3B ekokardiyografideki tecrübeler 4B ekokardiyografi uygulamaları olan global ve bölgesel değerlendirmeler için yol gösterici olmaktadır (130).

2.5.5.1.3B/4B Ekokardiyografi Klinik Kullanım Alanları

LV hacim ve EF ölçülmesinde üç-boyutlu ekokardiyografi, iki-boyutlu ekokardiyografiden daha üstündür. Ölçümler daha doğru ve tekrarlanabilir niteliktedir. Bunun nedeni olarak, üç-boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül endokardiyal yüzey değerlendirilmesinin daha doğru yapılması, iki-boyutlu ekokardiyografideki gibi geometrik varsayımların olmaması, apikal görüntü kısalmasının daha az oluşu ve tüm segmentlerin aynı anda değerlendirilebilmesi gösterilebilir. 3B ile hesaplanan LV hacim ve EF değerleri altın standart olarak kabul edilen kardiyak manyetik rezonans ile karşılaştırıldığında bir miktar daha düşük bulunmuştur. Yine 3B vasıtasıyla; LV kitlesinin ve şeklinin değerlendirilmesi (sferisite indeksi), duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, sistolik dissenkroni indeksi, 3B gerim (speckle tracking) incelemelerinin yapılabilmesi sağlanmaktadır.

Subkostal düzlemde yapılan ölçümler ile volüm, kütle ve EF değerleri hesaplanabilir. Gerek mitral kapakçıkların ve annulusun anatomisini daha ayrıntılı gösterebilmesi gerekse fizyolojik ve morfolojik bilgi verilebilmesi nedeniyle 3B ekokardiyografi 2B ekokardiyografiye göre oldukça üstündür (130).

3B, 2B'den farklı olarak atriyoventriküler semilunar kapak morfolojisinin ayrıntılı şekillendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca sol ventrikülü analiz etmek için de kullanılabilir (130).

Her bir çalışma tekrar açılıp ölçümler tekrar yapılabilir ve bu şekilde kaydedilebilir. Hastanın daha önceki ekokardiyografi görüntüsü ile yeni ekokardiyografi görüntüsünün aynı ekranda açılarak karşılaştırılması veya hastaya ait

ekokardiyografi ile anjiyografi görüntüsünün aynı ekranda görüntülenebilmesini mümkün kılmaktadır. 2B / Doppler / M-mod / XA (anjiyo) ölçümleri yapılabilir. 4B ekokardiyografi, sağ ventrikül ve sol ventrikülün hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır. Her iki ventrikül için diyastol sonu volüm, sistol sonu volüm, atım volüm, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, sol ventrikül kütle değerleri ölçümü hesaplanabilir.

Sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmesinde yakın değerlerde ölçümler sağlamaı nedeni ile kardiyak MRI tekniğine bir alternatif sunmaktadır. Diğer fonksiyonlara ek olarak sağ ventrikül septum kalınlığı, sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı, fraksiyonel alan değişimi, triküspit kapağın annüler planda sistolik hareketi ölçümlerine de olanak verir.

Mitral kapak annulus ve yaprakçıkların değerlendirilmesi de 4B ekokardiyografinin sunduğu avantajlar içerisinde. Bu, özellikle pulmoner kapak replasman öncesinde benzer kapak morfolojisini görsel olarak oluşturmak ve karşılaştırma yapmak açısından önemlidir. (131)

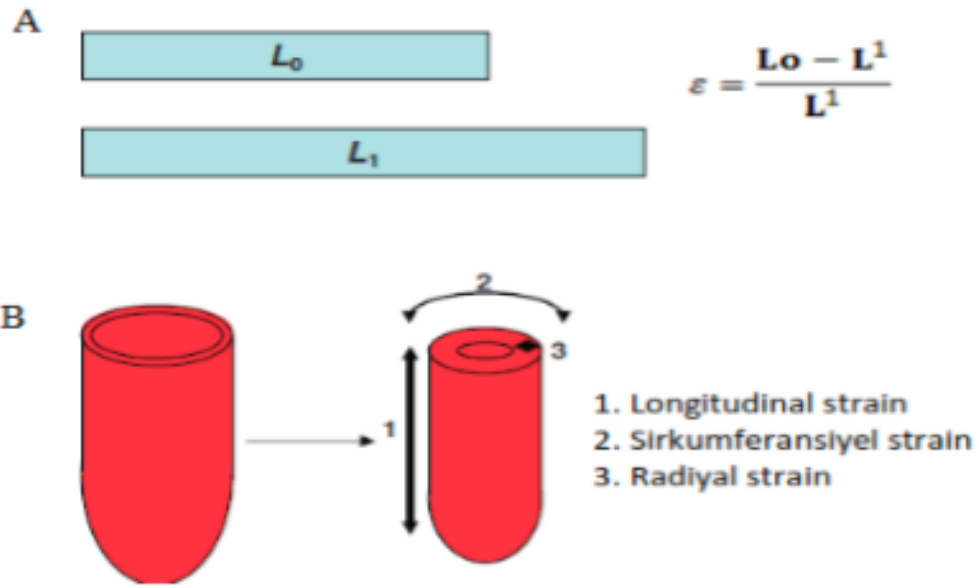
2.5.6.Strain Ekokardiyografi

Doku doppler prensibine dayalı strain ve strain rate ekokardiyografi ilk olarak miyokardın mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla Mirskey ve Pamley tarafından tanımlanmışlardır (132). Doku Doppler metodu ile gerçek zamanlı strain ve strain rate ölçümleri Heimdal ve ark tarafından 1992’de tanımlandı (133). Strain ve strain rate ekokardiyografinin ventriküler performansı ölçen bir metod olarak kullanıma girmesi 1990’lı yılların sonunda olmuştur (134).

Operatör bağımlılığı, subjektif ve yarı kantitatif oluşu, konvansiyonel iki-boyutlu görüntüler üzerinden yapılan segmenter duvar hareket değerlendirmesinin kısıtlılığdır. Bu kısıtlılıklar, parametrik görüntüleme teknikleri ile hız, hareket, deformasyon veya deformasyon hızı gibi ölçümleri sayısal olarak göstererek ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Şekil değişimi kelime anlamı olarak deformasyonu, gerilme ise kelime anlamı olarak straini ifade eder. Elastik bir cisme uygulanan yük neticesinde

cismin orijinal boyutuna göre ortaya çıkan göreceli deformasyon, strainin fizik terimi olarak tanımıdır ve ϵ ya da S şeklinde sembolize edilir. Miyokarda uygulanan yük sonrası oluşan uzunluktan (L) miyokardın başlangıç uzunluğunun (L_0) çıkarılması ve miyokardın başlangıç uzunluğuna bölünmesi ile strain değeri bulunur. ($\epsilon = (L - L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$). (Şekil 6)

Şekil 6. Strain hesaplanması



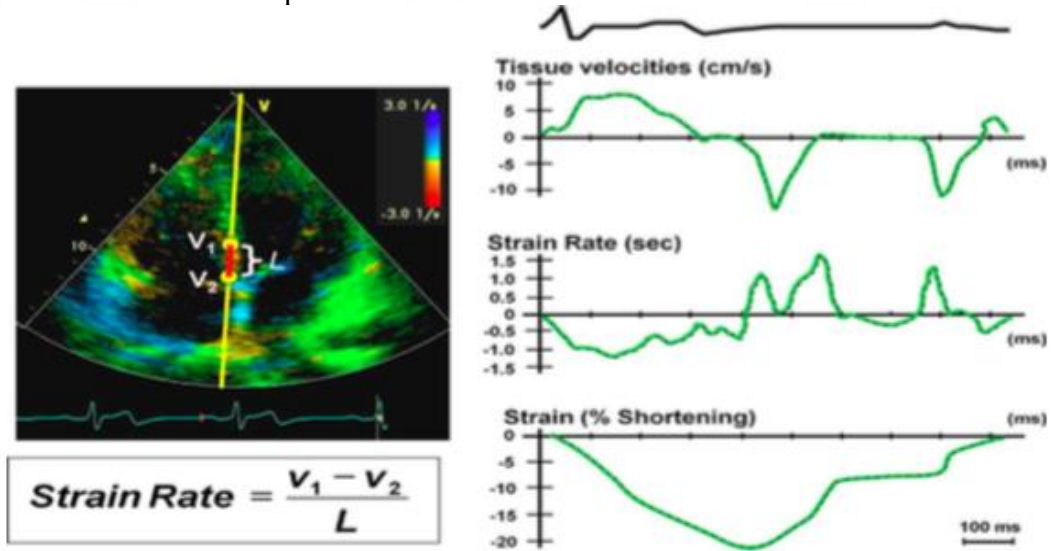
A: Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte uzunlamasına kısalma görülmektedir. L_1 : cismin başlangıçtaki uzunluğu, L_0 uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu, ϵ ise göreceli deformasyon (strain) miktarıdır. B: Bir kalp siklusu boyunca miyokardın üç düzleminde oluşan deformasyon görülmektedir. Marcucci ve ark. (135)'ndan alınmıştır.

Deformasyon miktarı formülasyondan da anlaşılacağı üzere boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup % ile ifade edilir. Pozitif strain değerleri uzama ve kalınlaşmayla, negatif strain değerleri kısalma ve incelme ile oluşur. Ventrikül duvar hareketlerinin hızının komşu segmentlerde farklı olması sol ventrikülün kasılıp gevşerken deforme olduğunu gösterir. Normal LV miyokardında sistolik bir döngü boyunca üç farklı ekseninde deformasyon oluşur. Uzun ekseninde sistol süresince kasılma, diyastol süresince uzama, transvers ekseninde sistol süresince kalınlaşma, diyastol

süresince incelme, sirkumferansiyel ekseninde ise sistol süresince kalınlaşma, diyastol süresince uzama kaydedilir. Sonuç olarak LV sistolünde longitudinal deformasyon sonucu negatif strain değerleri görülürken, radial deformasyon sonucunda pozitif strain değerleri görülmektedir (136).

Birim zamanda oluşan strain değişimi ise strain rate olarak tanımlanır ve $\dot{\epsilon}$ veya SR olarak sembolize edilir. Ayrıca strain rate, deforme olan cismin iki uç noktasının hız farklarının (velosite gradiyenti) iki uç nokta arasındaki mesafeye bölünmesi ile de hesaplanabilir. (137) (Şekil 7)

Şekil 7. Strain rate hesaplaması



Miyokardiyal kontraktilite ile SR arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve dobutamin verilmesi ile arttığı gösterilmiştir. Bunun aksine sistolik S'nin dobutaminin düşük dozlarında arttığı, yüksek dozlarda ise azaldığı görülmüştür. Kalbin ön yükü ve kalp hızı gibi parametreler straini etkiler ancak strain rate yüklenme koşullarından bağımsız olarak miyokardiyal kontraktilite ve inotropik durum ile paralellik gösterir (134).

İki cismin straini eşit olup strain rate'leri farklı olabilir. S ve SR, komşu miyokardiyal segmentlerden bağımsız olarak segmenter duvar hareketleri hakkında objektif ve kantitatif bilgiler sağlar. Hız, hareket, SR ve S görüntüleme modaliteleri,

aynı renkli doku Doppler verilerinden elde edilmiş olsalar bile hareketin farklı şekilde ifadeleridir. Bu sebeple normal kasılma paterni olan bir sol ventrikülün uzun eksenini boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, SR, S eğrileri birbirlerinden farklılık gösterir. Sol ventrikül apeksi sistol boyunca göreceli olarak sabit kalır. Uzun ekseninde miyokard segmentleri bazaldan apekse doğru kasılarak deforme olduğundan bazaldan apekse doğru hız ve hareketler azalırken deformasyon hızları ve miktarları göreceli olarak sabittir. Bölgesel analizin daha objektif değerlendirilmesine imkan sağlayan SR yöntemi bu nedenle klinik kullanımda doku Dopplere üstünlük sağlar. SR görüntüleme deformasyon hızlarını gösterirken doku Doppler hareket hızlarını gösterir. Özellikle sol ventrikül segmenter hareket kusuru olan durumlarda, kasılmayan segmentler normal fonksiyon gösteren komşu segmentlerin çekme etkisiyle pasif olarak hareket etmeye devam edebilir. Bu durumda her iki segmentte hareket ettiğinden doku Doppler görüntülemesinde birbirine benzer renk haritası ile gösterilir. SR görüntülemesinde ise pasif çekilen segmentlerde deformasyon olmadığından patolojinin hangi segmentte olduğu daha net olarak ortaya çıkarılır (136). Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin yönlendirilmesinde, diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde, subklinik miyokardiyal işlev bozukluğunun ve enfarktlı segmentlerin gösterilmesinde SR ekokardiyografi kendisine klinik kullanım alanı bulmuştur (138,139).

Apikal iki, üç, dört boşluktan alınan görüntüler longitudinal kasılmanın değerlendirilmesi, parasternal kısa akstan alınan görüntüler ise radyal kasılmanın değerlendirilmesinde kullanılır. Düzenli ritimlerde en az ardışık üç döngü, düzensiz ritimlerde en az ardışık altı döngü kaydedilir. Kalbin solunuma ait hareketlerini dışlayabilmek için görüntüler ekspiryum sonunda alınmalıdır. Segmentin büyüklüğüne göre örnek volüm 2-20 mm arasında seçilebilir. Büyük boyutlu örneklem ile sinyal-gürültü oranı artarken, küçük boyutlu örneklem tercih edildiğinde uzaysal çözünürlük artar. Bu sayede elde edilen veriler, pik sistolik strain, pik sistolik SR'ye ulaşma zamanı, zirve sistolik doku velositesi ve buna ulaşma zamanıdır (138,139).

Uygun S ve SR ölçümü için miyokardiyal duvarlardan çevre miyokart yapılarının ayrımı net olmalıdır. Transuder eksenini ile hedef miyokard duvarının paralel

olması en uygun sonuç ve en yüksek frame rate değerlerinin alınması için önemlidir. Ölçümler için tavsiye edilen minumum frame sayısı 60 frame/s kullanılmaktadır. Bu frame sayısına ulaşılmasını, görüntü penceresinin daraltılması sağlamaktadır.

Farklı kullanıcılar arasında ölçülen S ve SR değerleri farklılık göstermektedir. Yapılan araştırmalarda bu farkın %15'den az olduğu görülmüştür. Birçok araştırma miyokardiyal S ve SR ölçümlerinin diyastolik fonksiyonlar hakkında özgün bilgiler sunduğunu ortaya çıkarmıştır (140,141).

Bir hayvan modelinde segmenter erken diyastolik SR'nin intertisyel fibrozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna benzer olarak, SR görüntüleme yöntemiyle miyokardiyal kontraksiyondan relaksasyona geçiş süresi hesaplanarak bölgesel iskemik segmentler gösterilebilir (142). Birkaç çalışmada, sol ventrikülün segmenter ve global erken diyastolik SR'si ile zaman sabiti arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu longitudinal kontraksiyon, sirkumferansiyel kasılma ve radyal kalınlaşmanın uyumlu hareketinden oluşan kompleks bir harekettir. Sol ventrikülün orta segmentindeki kontraksiyon sirkumferansiyel S ile ilişkili olup intrinsik kontraksiyonu endokardiyal liflerdeki kontraksiyondan daha iyi gösterir.

“Speckle tracking ekokardiyografi” rotasyon, longitudinal ve sirkumferansiyel hareketleride içeren, çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır. Deneysel bir çalışmada, longitudinal ve sirkumferansiyel S sonomikrometri ile korele bulunmuş olup, LV deformasyonun hesaplanmasında etkili bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (143).

Doku Dopplerden türetilmiş S ve SR yöntemi, miyokardın mekanik fonksiyonlarının hesaplanması için geliştirilen yöntemlerdir (144). Ancak açısal bağımlılık, gürültü paraziti, gözlemlerin ve gözlemcilerin kendisi ile ilgili farklılıkların fazla olması gibi sebeplerden birçok eleştiriye maruz kalmıştır (145)

Speckle tracking ekokardiyografi yöntemi, hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup ‘speckle’, ‘marker’, ‘pattern’, ‘özellik’ veya ‘parmak izi’ olarak adlandırılır (146). Speckle’lar, doku hareket ve deformasyonunun açı bağımsız iki ve üç boyut sekanslarının çözülmesi için birbirini takip eden kesin farklarının toplamını kare-kare kullanan bir algoritma ile taranır. Speckle tracking ekokardiyografi görüntülemenin doğruluğu, geçerliliği ve klinik uygulamasının verilerini inceleyen birçok çalışma devam etmektedir (147,148).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; tek merkezli, kesitsel ve tanımlayıcı olarak planlandı. Araştırma öncesi Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli onay alınmış olup, hastalar, kontrol grubu ve ebeveynler bilgilendirilerek “bilgilendirilmiş onam formu” alındı. Tüm araştırma süresince insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren ve 2000 yılında gözden geçirilen Helsinki Deklerasyonuna uyuldu.

Araştırmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde en az 5 yıldır tip 1 DM ile takip edilen, diyabetik komplikasyonları bulunmayan 51 çocuk ve adölesan dahil edildi. Kontrol grubu Gaziantep Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine masum üfürüm ve non-spesifik göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, kardiyak hastalığı elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile dışlanan, ek hastalığı olmayan hastalardan benzer yaş ve beden kitle endeksi gözetilerek oluşturuldu. Onam vermeyen, 7 yaş altı 18 yaş üstü olan, kan basıncına etki eden ilaç kullanan, diyabetik komplikasyonu (nöropati, retinopati, nefropati, koroner arter hastalığı) olan, akut enfeksiyonu olan, son iki hafta içerisinde hipoglisemi veya DKA’sı olan, sigara kullanımı olan, beden kitle endeksi >30 olan ve hipertansiyon tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmaya dahil edilen diyabet hastaları komplikasyon varlığı açısından, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi Enlilde son altı ayı içeren geçmiş muayene kayıtları incelenerek değerlendirildi. Çocuk Nefroloji Poliklinik kayıtlarında, çalışmaya dahil edilen hastaların albüminürisinin olmadığı görüldü. Nöropati açısından Çocuk Nöroloji muayene kayıtlarında EEG sonuçları incelendi ve nöropatisi bulunmayan hastalar araştırmaya dahil edildi. Son 6 ay içindeki göz hastalıkları poliklinik başvuruları retinopati açısından incelendi. Kardiyak hastalık Çocuk Eko Polikliniğinde bakılan EKG ve EKO ile dışlandı.

Tüm grupların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, nabız, sistolik ve diyastolik kan basınçları daha öncesinden oluşturulan takip formuna kaydedildi. Hasta grubunda

diyabetin süresi için ilk tanı tarihi forma eklendi. Tüm olguların sistolik (SKB) ve diyastolik kan basınçları (DKB) muayene öncesi yatar pozisyonda en az beş dakika dinlendikten sonra sağ brakiyal arterden yaşa uygun manşon ile civalı manometre kullanılarak ölçüldü

Vücut ağırlığı üzerinde hafif giyeceklerle 0.1 kg hassasiyete ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Beden kitle endeksi (BKİ); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı. Boy ölçümleri duvara monte edilmiş boy ölçme skalası ile çıplak ayakla ve dik pozisyonda yapıldı. Diyabetik olgularda kullanılan HbA1C'nin son bir yılda bakılan değerlerinin ortalaması veri olarak kaydedildi. Tüm olguların nabız dalga analizi ölçümü otomatik osilometrik cihaz ile yapıldı. Aynı gün içerisinde tüm olgulara Çocuk Eko Polikliğinde tek kullanıcı tarafından iki boyutlu ekokardiyografi ve 3B/4B strain ekokardiyografi görüntülemesi yapıldı.

3.1.Hba1c Ölçümü ve Gruplandırılması

Diyabetik hasta grubunda takip amaçlı rutin bakılan HbA1c değeri Gaziantep Üniversitesi, Şahibey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Bio-rad Variant II Turbo cihazında HPLC yöntemi ile ölçüldü ve son bir yılda bakılan değerlerin ortalaması veri olarak kaydedildi. Hasta grubu, $\text{HbA1c} \leq 9$ olan kişiler orta kontrollü Tip 1 DM, $\text{HbA1c} 9$ üzeri olanlar kötü kontrollü Tip 1DM olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.2.Nabız Dalga Analizi Ölçümü

Tüm olgulara nabız dalga hızı analizi için Mobil-O-Graph (IEM, Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH, Stolberg, Almanya) cihazı kullanıldı. Olgular ölçüme başlamadan önce ağır egzersiz, kafeinli içecek alımı ve herhangi bir medikal tedavi açısından sorgulandı. Olguların tıbbi öyküsünün alınması ve muayenesinin tamamlanmasından sonra yaşına ve üst kol çevresine göre uygun boyutta olan manşon bağlanarak üçlü NDA ölçümü yapıldı.

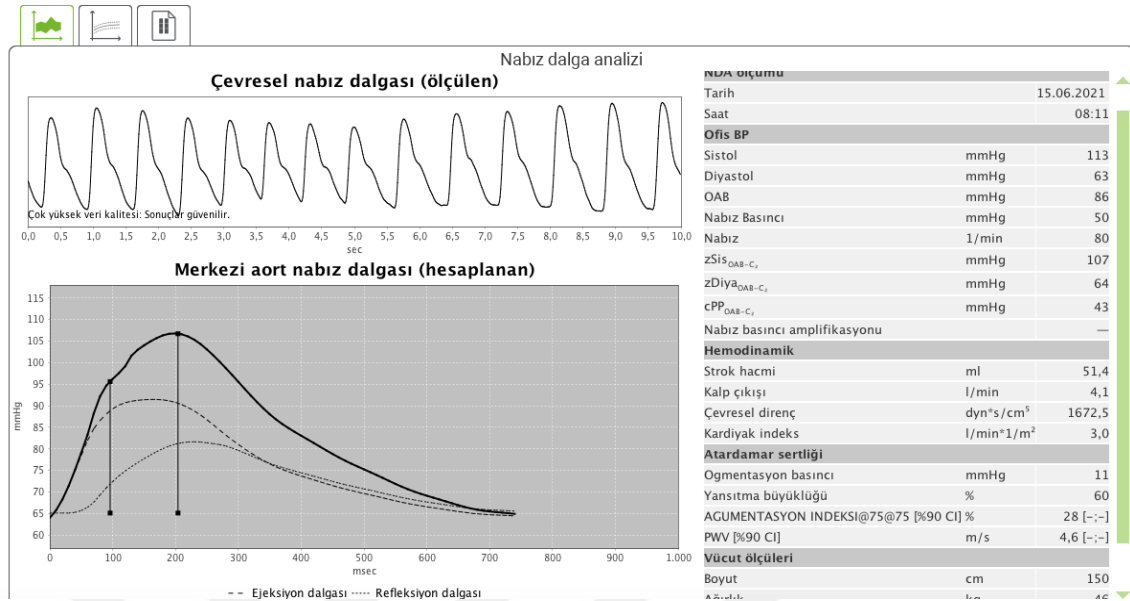
Olguların üst kol çevrelerinin ölçümü yapıldı. Üst kol çevresi 14-20 cm olanlara XS, 20-24 cm olanlara S, 24-30 cm arasında olanlara M, 32-38 cm olanlara ise L boyutunda manşon bağlandı. Manşonun alt kenarı hastanın dirseğinin yaklaşık 2 cm üzerine gelecek şekilde üst kola uygun bir şekilde yerleştirildi.

Cihaz için alkalın ve şarjlı piller kullanıldı. Her ölçüm öncesi cihazın tarih ve saat ayarları güncellendi. Ölçümler öncesi hastanın adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boyu, protokol numarası cihazın programına elektronik ortamda kaydedildi. Cihaz olgulara bağlandıktan sonra üçlü NDA ölçüm seçeneği ile ölçüme başlandı. Olgulardan, birincisi kalibrasyon ölçümü olacak şekilde beş dakika ara ile dört ölçüm yapıldı ve veri olarak bu ölçümlerin ortalaması alındı. Ölçülen veriler Mobil-O-Graph cihazın bluetooth özelliği ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

Test sırasında ölçülen değişkenler

- Periferik sistolik kan basıncı (SKB)
- Periferik diyastolik kan basıncı (DKB)
- Merkezi sistolik kan basıncı (mSKB)
- Merkezi diyastolik kan basıncı (mDKB)
- Nabız dalga hızı (NDH)
- Yansıtma büyüklüğü (YB)
- Yükseltme İndeksi (Yİ)
- Çevresel direnç

Şekil 8. Osilometrik yöntem ile elde edilen nabız dalgası ve diğer



3.3.Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm olgulara sol lateral dekübitus pozisyonunda Vivid E9 XD Clear ekokardiyografi cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti klavuzlarında standardize edilmiş şekilde ekokardiyografik görüntüleme yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüde aort çapı ile sol atriyum çapı ölçümü yapıldı. Mitral kapağın kordaları hizasından sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapları ölçüldü. Aynı zamanda diastol sonunda interventriküler septum kalınlığının ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının ölçümü yapıldı. Apikal dört boşluk görüntüde, CW doppler kullanılarak triküspit yetmezlik akımı üzerinden sistolik pulmoner arter basınç ölçümü yapıldı.

3.4.Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

3.4.1.Ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmesi

Dört boyutlu EF hesaplamasında ise dört boyutlu prob ile apikal dört, üç ve iki boşluk görüntü kayıtları, EKG monitörizasyonu altında alındı. Bu kayıtlar ekspiryum sonunda nefeslerini tutacak şekilde dört beş siklus boyunca alındı. EchoPAC (GE

Healthcare) yazılımı ile off-line olarak sol ventrikül diyastol sonu ile sistol sonu hacimleri ve bu verilerden 4B EF değeri hesaplandı.

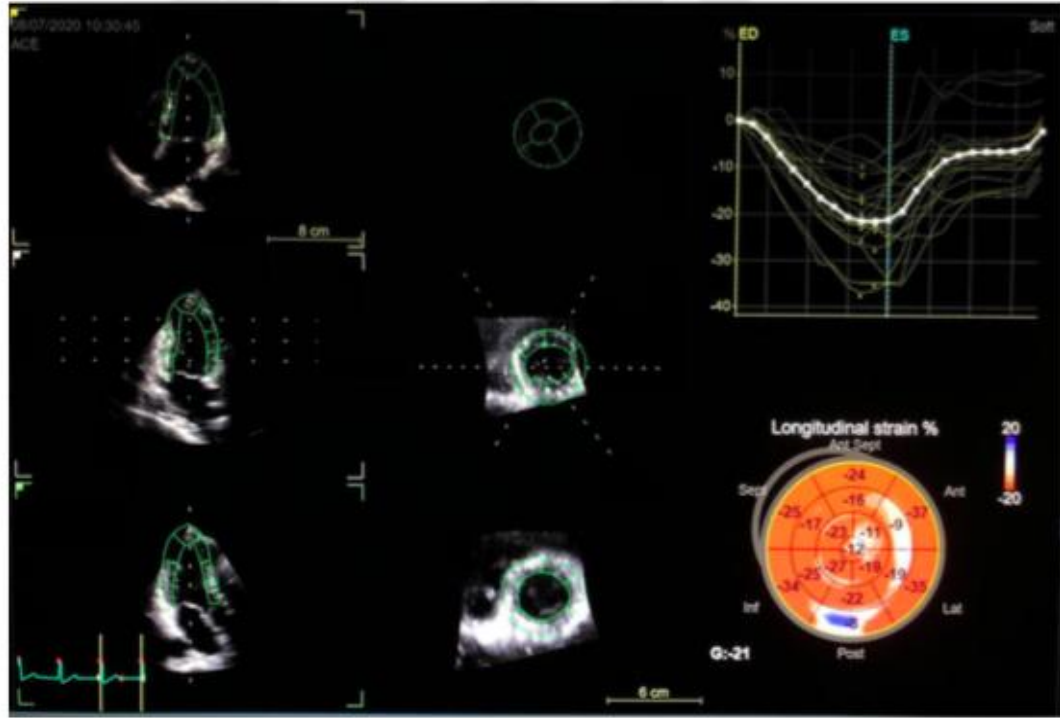
3.5.Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Yine apikal dört boşluk görüntüden diyastolde mitral yaprakçıkların uçlarına gelen noktaya, anüler çizginin 1 cm üstündeki alandan PW Doppler ile transmitral akım hızları elde edildi. Transmitral akımdan mitral akım erken diyastolik doluş hızı (E), mitral akım atrial kontraksiyon geç doluş hızı (A), E/A oranı ölçüldü.

3.6.Dört Boyutlu Ekokardiyografi İle Sol Ventrikül Benek Takip Strain Analizi

EKG ile monitörize edilen hastalardan 4B prob ile görüntüler elde edildi. Ekspiryum sonunda nefesi tutturulan hastalardan ardışık olarak 4-6 atım görüntü kaydı alındı. Optimal görüntü kalitesi için frame hızı en az 60 görüntü/sn olarak ayarlandı. Görüntülerin işlenmesi off-line olarak EchoPAC yazılımı ile yapıldı. Program yardımıyla sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu belirlendi. Apeks ve mitral anülüs işaretlemesi hem sistol sonu hem de diyastol sonu için gerçekleştirildi. Endokardiyal sınır program yardımıyla işaretlendi. Endokard sınır belirlenmesinden sonra yazılım otomatik olarak sol ventrikül hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve strain parametrelerini hesapladı. Miyokard 17 segmente bölünerek hesaplama yapıldı. Segmentlerin pik sistolik değerleri; pik longitudinal, pik sirküferansiyel ve pik radyal strain olarak belirlendi. Global longitudinal strain (GLS), global sirküferansiyel strain (GSS) ve global radyal strain (GRS) ise yine 17 segmentten elde edilen pik sistolik strain değerinin ortalaması alınarak elde edildi (Şekil 9). Elde edilen bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve subklinik miyokard disfonksiyonu araştırıldı.

Şekil 9. Apikal 4 boşluk pencereden alınan görüntülerde 4B global longitudinal strain hesaplanması



3.7.İstatiksel Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-maks), kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin iki grup arasındaki analizlerinde bağımsız gruplarda T Testi, uymayan verilerin iki grup arasındaki analizlerinde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki-kare Testi (gerektiğinde Fisher'in Kesin Testi) kullanıldı. NDH, Yansıtma büyüklüğü, Yükseltme indeksi ve sferisite indeksi (SPL) değişkenlerinin pediatrik DM hastalarında damar sertliğini öngörmede bir tanı aracı olarak değeri Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu

şeklinde yorumlandı. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı.



4.BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (13.81 ± 2.58 ve 13.37 ± 2.29) ve BMI düzeyleri (20.91 ± 4.59 ve 20.83 ± 4.09) açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.362$ ve $p=0.922$). Kan basıncı ve kalp hızı değerlerine bakıldığında; hasta grubunda sistolik (SKB), diastolik (DKB) ve ortalama (OAB) kan basıncı değerlerinin (113.64 ± 10.64 , 68.35 ± 8.50 ve 89.04 ± 8.03) kontrol grubuna göre (91.29 ± 9.78 , 109.90 ± 9.47 ve 66.23 ± 6.31) yüksek olduğu, bu yüksekliğin sadece OAB için istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.063$, $p=0.157$, $p=0.017$). Yine hasta grubunda mSKB, mDKB, kalp hızı, kan basıncı ve nabız basıncı değerlerinin (105.52 ± 10.08 , 68.76 ± 8.26 , 95.23 ± 11.76 ve 45.17 ± 10.14) kontrol grubuna göre (103.03 ± 8.72 , 67.39 ± 6.60 , 91.29 ± 9.78 ve 43.60 ± 8.98) yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.185$, $p=0.356$ ve $p=0.069$ ve $p=0.410$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların yaş, BMI, hastalık süresi, Hba1c, kalp hızı, SKB, DKB, OAB, mSKB, mDKB, nabız basıncı açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=51)	P
Yaş (yıl)	13.81 ± 2.58	13.37 ± 2.29	0.362
BMI (kg/m ²)	20.91 ± 4.59	20.83 ± 4.09	0.922
Cinsiyet n (%)			0.843
Kız	23 (45.1)	25 (49.0)	
Erkek	28 (54.9)	26 (51.0)	
Hastalık süresi (yıl)	7.12 ± 1.24	-	-
Hba1c (%)	9.61 ± 2.11	-	-
Kalp hızı	95.23 ± 11.76	91.29 ± 9.78	0.069
SKB (mmHg)	113.64 ± 10.64	109.90 ± 9.47	0.063
DKB (mmHg)	68.35 ± 8.50	66.23 ± 6.31	0.157
OAB (mmHg)	89.04 ± 8.03	85.45 ± 6.81	0.017
mSKB (mmHg)	105.52 ± 10.08	103.03 ± 8.72	0.185
mDKB (mmHg)	68.76 ± 8.26	67.39 ± 6.60	0.356
Nabız basıncı	45.17 ± 10.14	43.60 ± 8.98	0.410

mSKB: merkezi sistolik kan basıncı, mDKB: merkezi diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

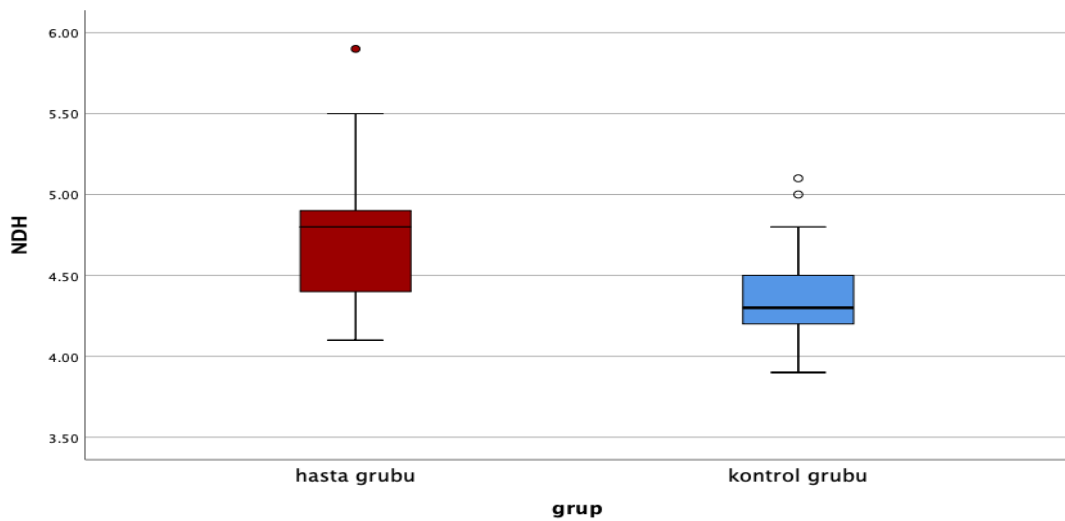
Hasta grubunda NDH, yansıtma büyüklüğü ve yükseltme indeksi değerlerinin [4.8 (4.1-5.8), 56.3 (28.8-69.0) ve 36.23 ± 9.67], kontrol grubuna göre [4.3 (3.9-5.1), 50.0 (37.6-66.0) ve 28.25 ± 7.70] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Hasta grubunda çevresel direnç değerlerinin (1581.57 ± 166.18) kontrol grubuna göre (1550.46 ± 130.55) yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p = 0.296$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların osilometrik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması

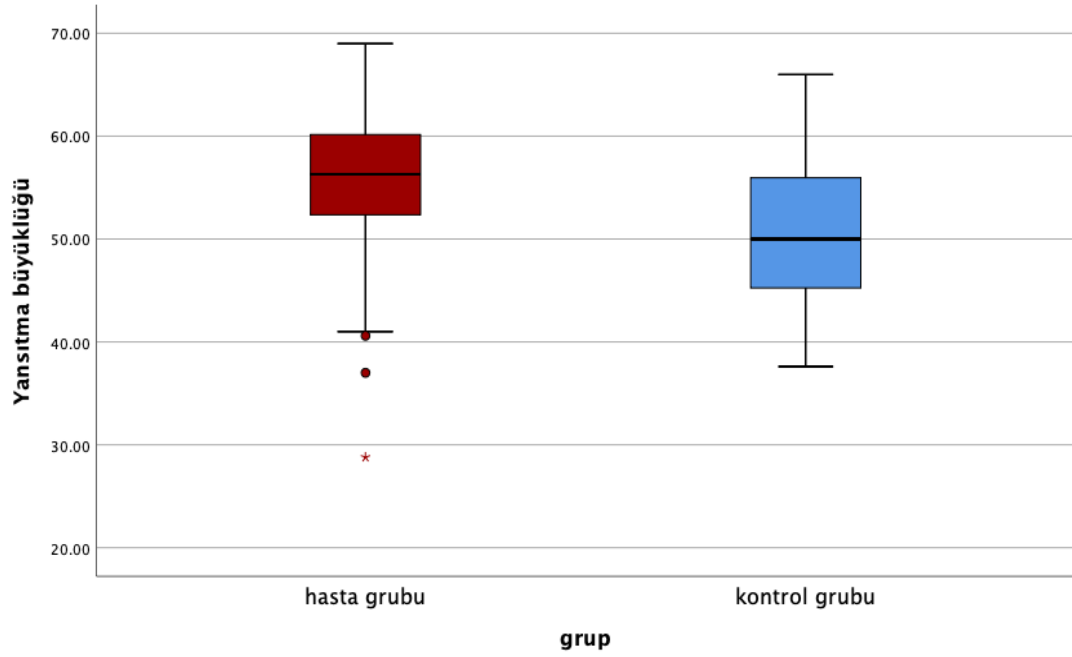
	Hasta grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=51)	p
NDH (m/sn)	4.8 (4.1-5.8)	4.3 (3.9-5.1)	<0.001
Yansıtma büyüklüğü (%)	56.3 (28.8-69.0)	50.0 (37.6-66.0)	<0.001
Yükseltme indeksi (%)	36.23 ± 9.67	28.25 ± 7.70	<0.001
Çevresel direnç (dyn*s/cm)	1581.57 ± 166.18	1550.46 ± 130.55	0.296

NDH: nabız dalga hızı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

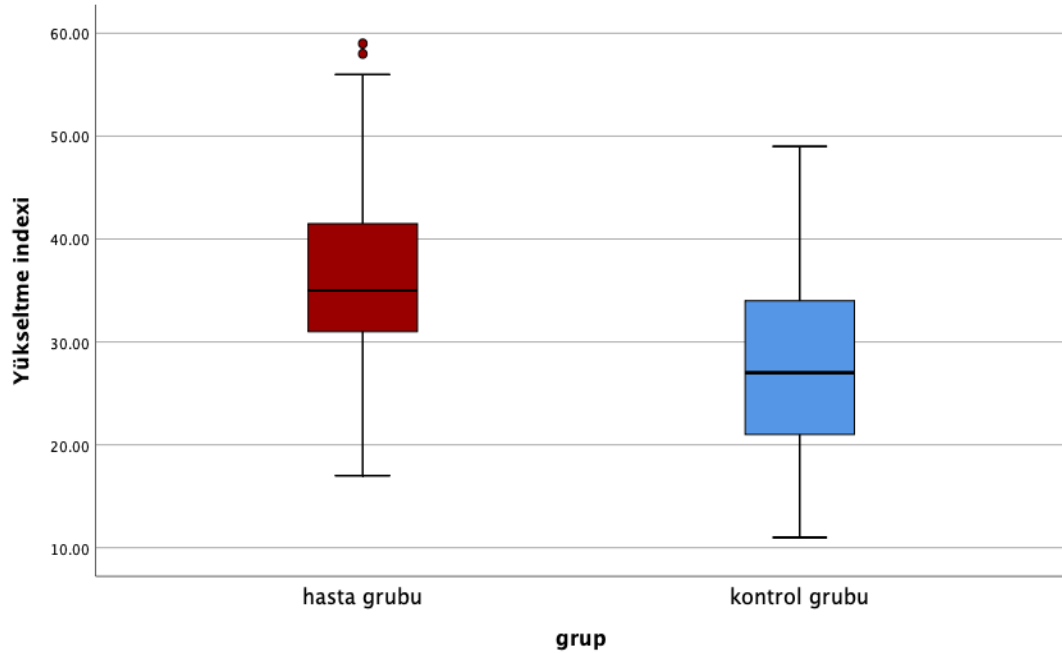
Şekil 10. Grupların NDH değerleri açısından karşılaştırılması



Şekil 11. Grupların yansıtma büyüklüğü değerleri açısından karşılaştırılması



Şekil 12. Grupların yükselme indeksi değerleri açısından karşılaştırılması



Hasta grubunda EF (2B), EF Teich (M-mode), FS (M-mode) ve SV (2B) değerlerinin, kontrol grubuna göre yüksek, SV Teich (M-mode) ve E/A oranı

değerlerinin ise kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek olduğu ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 4. Grupların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik ölçüm değerler açısından karşılaştırması

	Hasta grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=51)	<i>p</i>
EF (2B) (%)	53.0 (37.0-85.0)	55.0 (23.0-98.0)	0.778
EF Teich (M-mode) (%)	71.62±7.08	70.86±6.83	0.580
SV (2B) (mL)	41.0 (14.0-75.0)	40.0 (18.0-71.0)	0.817
SV Teich (M-mode) (mL)	48.0 (26.0-85.0)	55.0 (33.0-92.0)	0.119
FS (M-mode) (%)	40.76±6.28	40.07±5.64	0.563
E/A Ratio (m/s)	1.75±0.35	1.84±0.33	0.165

EF: ejeksiyon Fraksiyonu, SV: sistolik volüm FS: fraksiyonel kısaltma, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda RS değerlerinin, kontrol grubuna göre yüksek, CS ve AS değerlerinin kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek olduğu ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). LS düzeylerinin gruplar arasında tamamen eşit seviyede ve benzer düzeyde olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=51)	p
CS (%)	-7.64±2.69	-6.66±2.70	0.069
LS (%)	-7.0 (-17.0 - -3.0)	-7.0 (-16.0 - -2.0)	0.417
AS(%)	-13.0 (-26.0 - 15.0)	-12.0 (-15.0 - 14.0)	0.239
RS (%)	18.0 (6.0-39.0)	15.0 (7.0-37.0)	0.158

CS: sirkumferansiyel strain LS: longitudinal strain AS: arial strain RS: radial strain, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

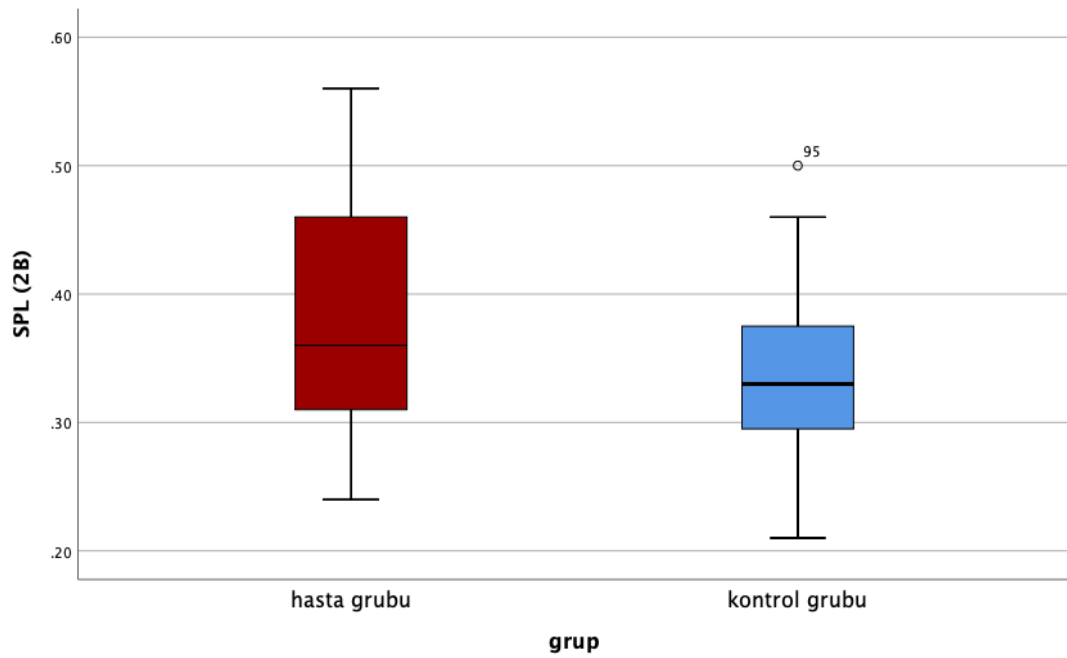
Hasta grubunda SPL (2B) değerlerinin $[0.38\pm0.09]$, kontrol grubuna göre $[0.33\pm0.06]$ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.004$). Yine hasta grubunda ESV (M-Mode), CO (2B), ES kitle (2B) ve MV A hızı (2B) değerlerinin, kontrol grubuna göre yüksek, EDV (M-Mode), ES kitle indeksi (2B), ED kitle indeksi (2B), LVIDd (M-mode), LVPWd (M-Mode), IVSs (M-mode), LVPWs (M-mode), EDV Teich (M-mode) ve ESV Teich (M-mode), değerlerinin kontrol grubunda hasta grubuna göre (az da olsa) yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). ED kitle (2B), LA/AO (M-Mode), IVSd (M-mode), LVIDs (M-mode) ve MV E Vel (2B) LS düzeylerinin gruplar arasında tamamen eşit seviyede ve benzer düzeyde olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların diğer ekokardiyografik ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=51)	Kontrol grubu (n=51)	P
CO (2B) (L/min)	3.78±1.15	3.53±1.08	0.256
Spl (2B)	0.38±0.09	0.33±0.06	0.004
LA/Ao (M-Mode)	1.01±0.24	1.02±0.14	0.961
EDV (M-mode) (mL)	75.94±22.91	77.31±22.09	0.759
ESV (M-mode) (mL)	36.0 (9.0-170.0)	33.0 (12.0-89.0)	0.771
ED kitle (2B) (g)	116.27±16.05	116.25±16.67	0.995
ED kitle indeksi (2B) g/m ²	78.0 (58.0-112.0)	79.0 (2.0-129.0)	0.340
ES kitle (2B) (g)	121.29±15.24	120.19±16.37	0.727
ES kitle indeksi (2B) g/m ²	81.56±13.43	83.29±18.59	0.592
IVSd (M-mode) (cm)	1.0 (0.6-1.3)	1.0 (0.7-1.4)	0.302
LVIDd (M-mode) (cm)	3.9 (3.2-5.0)	4.1 (3.3-5.0)	0.033
LVPWd (M-mode) (cm)	0.8 (0.1-1.2)	0.9 (0.4-1.3)	0.767
IVSs (M-mode) (cm)	1.2 (0.9-1.7)	1.3 (0.9-2.6)	0.957
LVIDs (M-mode) (cm)	2.4 (1.5-5.8)	2.4 (1.4-3.3)	0.273
LVPWs (M-mode) (cm)	1.1 (0.8-2.1)	1.2 (0.1-1.7)	0.213
EDV Teich (M-mode) (mL)	67.0 (41.0-119.0)	73.0 (3.0-116.0)	0.072
ESV Teich (M-mode) (mL)	20.0 (6.0-40.0)	21.0 (2.0-44.0)	0.290
MV E hızı (2B) (m/sn)	1.0 (0.1-1.36)	1.0 (0.6-1.5)	0.302
MV A hızı (2B) (m/sn)	0.58 (0.04-1.7)	0.53 (0.33-0.79)	0.058

CO: kardiyak output, Spl: sferisite indeksi, EDV: end diyastolik volüm, ESV: end sistolik volüm, EDV: end diyastolik volüm, IVSd: interventriküler septum çapı, LVIDd: sol ventrikül internal diyastol çapı, LVPWd: sol ventrikül arka duvar çapı, IVSs: interventriküler septum sistol çapı, LVIDs: sol ventriküler internal sistol çapı, LVPWs: sol ventriküler arka duvar sistol çapı, E: erken diyastolik dalga, A: geç diyastolik dalga, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 13. Grupların Spl (2B) değerleri açısından karşılaştırılması



Hasta grubunda osilometrik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; Yükseltme indeksi değerlerinin kız hastalarda (39.53 ± 9.52), erkeklere göre (32.80 ± 8.75) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.011$). NDH ve çevresel direnci değerlerinin kızlarda $[4.7 (4.1-5.2)]$ ve 1601.45 ± 146.15 erkeklere göre $[4.5 (4.1-5.9)]$ ve 1560.89 ± 185.51 yüksek olduğu, yansıtma büyüklüğü değerlerinin ise erkeklerde $[58.0 (28.8-69.0)]$, kızlara göre $[56.2 (37.0-63.1)]$ yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.606$, $p=0.880$ ve $p=0.389$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda cinsiyete göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=25)	Kız (n=26)	p
NDH (m/sn)	4.5 (4.1-5.9)	4.7 (4.1-5.2)	0.719
Yansıtma büyüklüğü (%)	58.0 (28.8-69.0)	56.2 (37.0-63.1)	0.970
Yükseltme indeksi (%)	32.80±8.75	39.53±9.52	0.011
Çevre direnci (dyn*s/cm)	1560.89±185.51	1601.45±146.15	0.389

NDH: nabız dalga hızı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

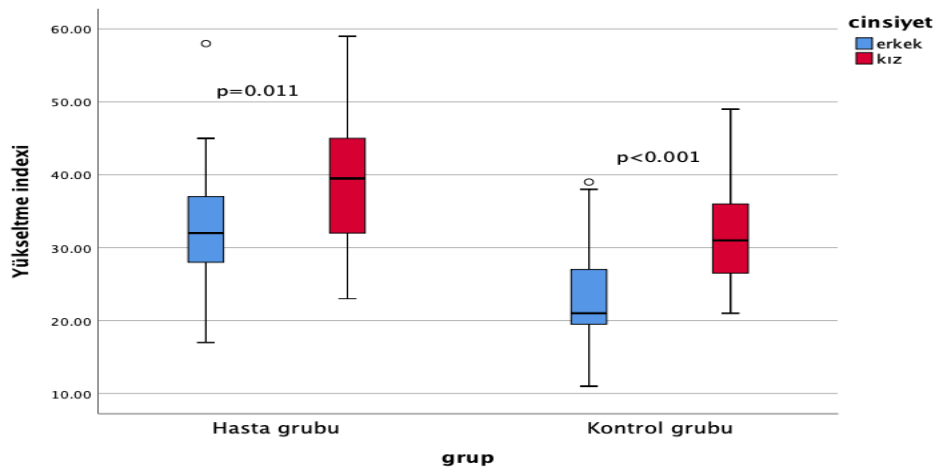
Kontrol grubunda osilometrik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; Yükseltme indeksi değerlerinin kız hastalarda [31.0 (21.0-49.0)], erkeklere göre [21.0 (11.0-39.0)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 12). Çevresel direnci değerlerinin kızlarda [1559.91±105.75] erkeklere göre [1538.96±157.35] yüksek olduğu, yansıtma büyüklüğü değerlerinin ise erkeklerde [50.0 (37.6-66.0)], kızlara göre [49.0 (40.0-60.0)] yüksek olduğu, NDH ancak değerlerinin ise benzer olduğu [4.3 (3.9-4.8) vs 4.3 (3.9-5.1)], aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.606$, $p=0.880$ ve $p=0.574$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunda cinsiyete göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=23)	Kız (n=28)	<i>p</i>
NDH (m/sn)	4.3 (3.9-5.1)	4.3 (3.9-4.8)	0.606
Yansıtma büyüklüğü (%)	50.0 (37.6-66.0)	49.0 (40.0-60.0)	0.880
Yükseltme indeksi (%)	21.0 (11.0-39.0)	31.0 (21.0-49.0)	<0.001
Çevre direnç (dyn*s/cm)	1538.96±157.35	1559.91±105.75	0.574

NDH: nabız dalga hızı, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 14. Yükseltme indeksi değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre karşılaştırması



Hasta grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; EF (2B) ortalama değerlerinin erkek hastalarda (56.80 ± 8.35), kızlara göre (51.69 ± 7.29) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.024$). E/A oranı ortalama değerlerinin de yine erkeklerde (1.83 ± 0.30) kızlara göre (1.66 ± 0.37) yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık düzeyine oldukça yakın olduğu gözlemlendi ($p=0.085$). EF Teich (M-mode), SV (2B), SV Teich (M-mode), FS (M-mode) açısından cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.375$, $p=0.345$, $p=0.313$ ve $p=0.142$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması

	Erkek (n=25)	Kız (n=26)	p
EF (2B) (%)	56.80±8.35	51.69±7.29	0.024
EF Teich (M-mode) (%)	70.72±4.81	72.50±8.74	0.375
SV (2B) (mL)	43.0 (21.0-75.0)	40.0 (14.0-62.0)	0.345
SV Teich (M-mode) (mL)	48.0 (28.0-85.0)	48.0 (26.0-74.0)	0.313
FS (M-mode) (%)	39.44±4.89	42.03±7.25	0.142
E/A oranı	1.83±0.30	1.66±0.37	0.085

EF: ejeksiyon fraksiyonu, SV: sistolik volüm FS: fraksiyonel kısaltma, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; EF (2B) ve E/A oranı ortalama değerlerinin erkek hastalarda (sırasıyla 55.26 ± 12.72 ve 1.86 ± 0.36), kız hastalara göre (sırasıyla 52.03 ± 10.90 ve 1.82 ± 0.29) yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.334$ ve $p=0.644$). EF Teich (M-mode), SV (2B), SV Teich (M-mode), FS (M-mode) açısından cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.468$, $p=0.116$, $p=0.629$ ve $p=0.466$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren ekokardiyografi ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması

	Erkek (n=23)	Kız (n=28)	p
EF (2B) (%)	55.26±12.72	52.03±10.90	0.334
EF Teich (M-mode) (%)	70.08±5.81	71.50±7.61	0.468
SV (2B) (mL)	46.0 (18.0-65.0)	36.0 (20.0-71.0)	0.116
SV Teich (M-mode) (mL)	53.0 (39.0-92.0)	55.5 (33.0-82.0)	0.629
FS (M-mode) (%)	39.43±4.80	40.60±6.29	0.466
E/A oranı	1.86±0.36	1.82±0.29	0.644

EF: ejeksiyon fraksiyonu, SV: sistolik volüm FS: fraksiyonel kısaltma, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; CS ve AS değerlerinin kız hastalarda $[-6.69\pm2.78, -12.5 (-26.0 - 15.0)]$, erkek hastalara göre $[-8.64\pm2.25, -16.0 (-23.0 - -10.0)]$ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, RS değerlerinin ise erkek hastalarda $[21.0 (12.0-31.0)]$ kızlara göre $[16.0 (6.0-39.0)]$ anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.014$ ve $p=0.031$). LS düzeylerinin de yine kız hastalarda (-7.50 ± 3.24) erkeklere göre (-8.72 ± 3.03) yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.172$). (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubundan 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek (n=25)	Kız (n=26)	p
CS (%)	-8.64±2.25	-6.69±2.78	0.009
LS (%)	-8.72±3.03	-7.50±3.24	0.172
AS (%)	-16.0 (-23.0 - -10.0)	-12.5 (-26.0 - 15.0)	0.014
RS (%)	21.0 (12.0-31.0)	16.0 (6.0-39.0)	0.031

CS: sirkumferansiyel strain LS: longitudinal strain AS: arial strain RS: radial strain, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubunda 4B strain ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.417$, $p=0.496$, $p=0.270$ ve $p=0.301$) (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol grubunda 4B strain ekokardiyografi ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek (n=23)	Kız (n=27)	p
CS (%)	-7.00±2.19	-6.37±3.07	0.417
LS (%)	-8.00±3.20	-7.40±2.89	0.496
AS (%)	-12.0 (-22.0 - 9.0)	-12.0 (-25.0 - 14.0)	0.270
RS (%)	15.0 (7.0-32.0)	16.0 (8.0-37.0)	0.301

CS: sirkumferansiyel Strain LS: longitudinal strain AS: arial strain RS: radial strain, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; LVIDd (M-mode), LVIDs (M-mode) EDV Teich (M-mode) ve ESV Teich (M-mode) değerlerinin erkek hastalarda [sırasıyla 4.12±0.49, 2.5 (1.8-3.2), 69.0 (46.0-119.0) ve 22.0 (9.0-40.0)], kız hastalara göre [sırasıyla 3.87±0.34, 2.2 (1.5-3.1), 64.0 (41.0-94.0) ve 17.0 (6.0-37.0)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.015$, $p=0.036$ ve $p=0.009$), MV A hızı (2B) değerlerinin ise kız hastalarda [0.62 (0.43-1.70)] erkeklere göre [0.55 (0.04-0.78)] anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.020$). CO (2B), SPL (2B), LA/AO (M-Mode), EDV (M-Mode), ESV (M-Mode), ED kitle (2B), ED kitle indeksi (2B), ES kitle (2B), ES kitle indeksi (2B), IVSd (M-mode), LVPWd (M-Mode), IVSs (M-mode), LVPWs (M-mode) ve MV E hızı (2B) düzeylerinin cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek (n=25)	Kız (n=26)	p
CO (2B) (Ort±Ss) (L/min)	3.75±1.02	3.81±1.28	0.865
Spl (2B) (Ort±Ss)	0.38±0.08	0.38±0.09	0.910
LA/Ao (M-Mode)	0.98±0.26	1.04±0.22	0.416
EDV (M-mode) /mL	77.60±22.04	74.34±24.04	0.617
ESV (M-mode) (mL)	35.0 (16.0-46.0)	36.5 (9.0-170.0)	0.509
ED kitle (2B) (g)	117.48±17.76	115.11±14.48	0.604
ED kitle indeksi (2B) (g/m²)	76.0 (58.0-112.0)	80.0 (59.0-98.0)	0.491
ES kitle (2B) (Ort±Ss) (g)	122.44±16.66	120.19±13.98	0.604
ES kitle indeksi (2B) (Ort±Ss) (g/m²)	81.28±13.11	81.84±13.98	0.882
IVSd (M-mode) (cm)	0.98±0.17	0.96±0.18	0.831
LVIDd (M-mode) (cm)	4.12±0.49	3.87±0.34	0.038
LVPWd (M-mode) (cm)	0.9 (0.6-1.2)	0.8 (0.1-1.1)	0.363
IVSs (M-mode) (cm)	1.2 (0.9-1.7)	1.25 (0.9-1.7)	0.603
LVIDs (M-mode) (cm)	2.5 (1.8-3.2)	2.2 (1.5-3.1)	0.015
LVPWs (M-mode) (cm)	1.1 (0.8-2.1)	1.1 (0.8-1.7)	0.694
EDV Teich (M-mode) (mL)	69.0 (46.0-119.0)	64.0 (41.0-94.0)	0.036
ESV Teich (M-mode) (mL)	22.0 (9.0-40.0)	17.0 (6.0-37.0)	0.009
MV E hızı (2B) (m/sn)	1.03 (0.1-1.29)	1.03 (0.6-1.36)	0.163
MV A hızı (2B) (m/sn)	0.55 (0.04-0.78)	0.62 (0.43-1.70)	0.020

CO: kardiyak output, Spl: sferisite indeksi, EDV: end diyastolik volüm, ESV: end sistolik volüm, EDV: end diyastolik volüm, IVSd: interventriküler septum çapı, LVIDd: sol ventrikül internal diyastol çapı, LVPWd: sol ventrikül arka duvar çapı, IVSs: interventriküler septum sistol çapı, LVIDs: sol ventriküler internal sistol çapı, LVPWs: sol ventriküler arka duvar sistol çapı, E: erken diyastolik dalga, A: geç diyastolik dalga, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol grubunda diğer ekokardiyografik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek (n=23)	Kız (n=28)	p
CO (2B) (L/min)	3.60±0.90	3.47±1.22	0.667
Spl (2B)	0.33±0.06	0.34±0.06	0.473
LA/Ao (M-Mode)	0.99±0.11	1.03±0.16	0.357
EDV (M-mode) (mL)	81.65±23.72	73.75±20.38	0.207
ESV (M-mode) (mL)	38.0 (12.0-84.0)	31.0 (18.0-89.0)	0.188
ED kitle (2B) (g)	116.39±19.85	116.14±13.91	0.958
ED kitle indeksi (2B) (g/m²)	83.0 (53.0-129.0)	79.0 (2.0-99.0)	0.519
ES kitle (2B) (g)	120.17±19.47	120.21±13.69	0.993
ES kitle indeksi (2B) (g/m²)	86.43±19.74	80.71±17.52	0.279
IVSd (M-mode) (cm)	1.01±0.11	1.01±0.16	0.975
LVIDd (M-mode) (cm)	4.21±0.36	4.12±0.41	0.391
LVPWd (M-mode) (cm)	0.9 (0.4-1.2)	0.8 (0.5-1.3)	0.464
IVSs (M-mode) (cm)	1.3 (1.0-1.5)	1.3 (0.9-2.6)	0.659
LVIDs (M-mode) (cm)	2.6 (2.0-3.2)	2.3 (1.4-3.3)	0.110
LVPWs (M-mode) (cm)	1.3 (0.1-1.7)	1.15 (0.8-1.6)	0.422
EDV Teich (M-mode) (cm)	78.0 (3.0-116.0)	72.5 (44.0-111.0)	0.538
ESV Teich (M-mode) (cm)	24.0 (14.0-39.0)	18.0 (2.0-44.0)	0.099
MV E hızı (2B) (m/sn)	1.0 (0.6-1.17)	1.0 (0.6-1.50)	0.520
MV A hızı (2B) (m/sn)	0.51 (0.33-0.73)	0.55 (0.44-1.79)	0.349

CO: kardiyak output, Spl: sferisite indeksi, EDV: end diyastolik volüm, ESV: end sistolik volüm, EDV: end diyastolik volüm, IVSd: interventriküler septum çapı, LVIDd: sol ventrikül internal diyastol çapı, LVPWd: sol ventrikül arka duvar çapı, IVSs: interventriküler septum sistol çapı, LVIDs: sol ventriküler internal sistol çapı, LVPWs: sol ventriküler arka duvar sistol çapı, E: erken diyastolik dalga, A: geç diyastolik dalga, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

4.1.Roc Analizi

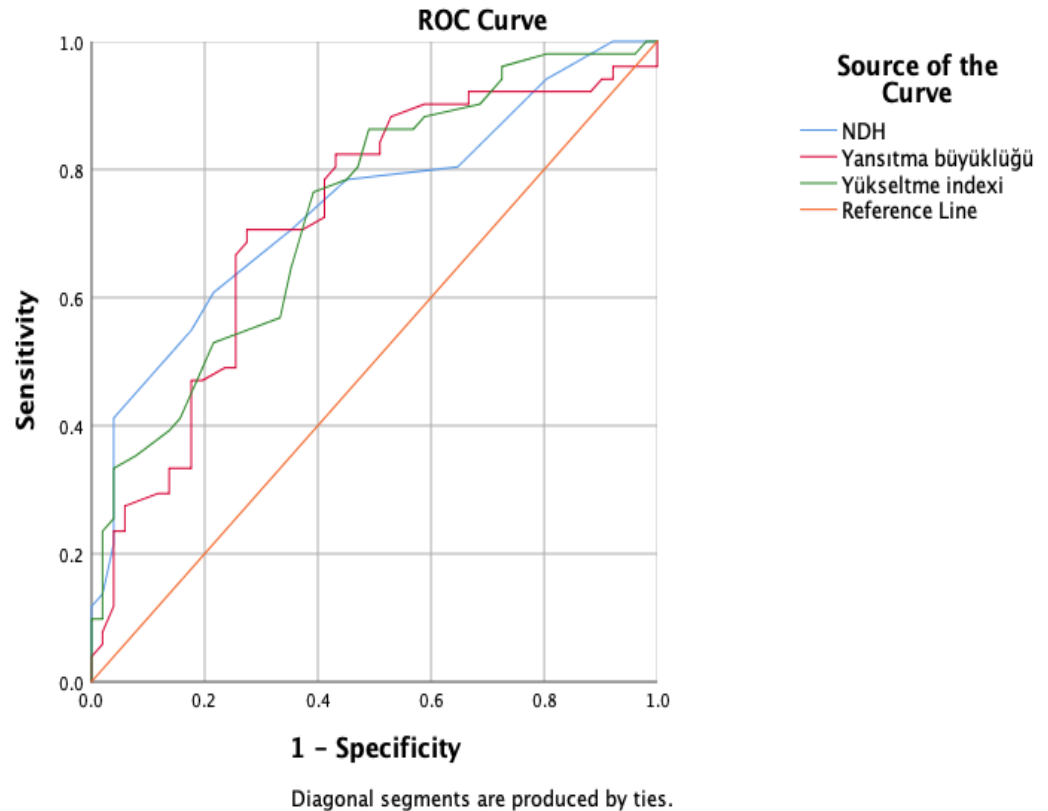
NDH, yansıtma büyüklüğü, yükseltme indeksi ve Spl değişkenlerinin Pediatrik DM hastalarında damar sertliğini öngörmede bir tanı aracı olarak değerinin olup olmadığı, Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında her bir değişken için bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Buna göre; NDH için cut-off noktası ≥ 4.55 , sensitivite %60.8, spesifisite %78.4, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata (EAA $\pm$ SE) = 0.743 ± 0.049 ($p < 0.001$), Yansıtma büyüklüğü için cut-off noktası ≥ 54.20 , sensitivite %70.6, spesifisite %72.5, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata (EAA $\pm$ SE) = 0.722 ± 0.052 ($p < 0.001$), Yükseltme indeksi için cut-off noktası ≥ 30.50 , sensitivite %76.5, spesifisite %60.8, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata (EAA $\pm$ SE) = 0.737 ± 0.049 ($p < 0.001$), SPL için ise cut-off noktası ≥ 0.35 , sensitivite %60.8, spesifisite %62.7, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata (EAA $\pm$ SE) = 0.642 ± 0.055 ($p = 0.013$) olarak saptandı. (Tablo 15).

Tablo 15. NDH, Yansıtma büyüklüğü, Yükseltme indeksi ve SPL için kestirim değerleri ve ROC analizi sonuçları

	Tanısal test					ROC Eğrisi		p
	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD	EAA	%95 GA	
NDH	≥ 4.55	60.8	78.4	73.8	66.7	0.743	0.647-0.839	<0.001
Yansıtma büyüklüğü	≥ 54.20	70.6	72.5	72.0	71.2	0.722	0.622-0.823	<0.001
Yükseltme indeksi	≥ 30.50	76.5	60.8	66.1	72.1	0.737	0.641-0.832	<0.001
Spl	≥ 0.35	60.8	62.7	62.0	61.5	0.642	0.534-0.750	0.013

NPD:negatif prediktif değer, EAA:eğri altındaki alan, GA:güven aralığı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 15. NDH, yansıtma büyüklüğü, yükseltme indeksi için ROC eğrileri



Hasta grubunda Hba1c > 9 olan hastalarda NDH, Yükseltme indeksi ve çevresel direnç değerlerinin daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.200, p=0.895 ve p=0.698). (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda kötü diyabet regülasyonuna göre osilometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Hba1c ≤ 9 (n=27)	Hba1c > 9 (n=24)	p
NDH [median (min-maks)]	4.6 (4.1-5.5)	4.9 (4.2-5.9)	0.200
Yükseltme indeksi [median (min-maks)]	33.0 (22.0-59.0)	35.5 (17.0-56.0)	0.895
Çevresel direnç (Ort±Ss)	1572.94±169.04	1591.28±165.98	0.698

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda hastalık süresi ile NDH, Yükseltme indeksi, Çevre direnci, SPL ölçüm değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı belirlendi (sırasıyla $r=0.085$, $p=0.555$, $r=-0.176$, $p=0.217$, $r=-0.176$, $p=0.218$ ve $r=0.027$, $p=0.851$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunda hastalık süresi NDH, Yükseltme indeksi, Çevresel direnç, değerlerinin korelasyonu

Hastalık süresi		
NDH (m/sn)	r	0.085
	p	0.555
	N	51
Yükseltme indeksi (%10)	r	-0.176
	p	0.217
	N	51
Çevresel direnç	r	-0.176
	p	0.218
	N	51
	p	0.851
	N	51

5.TARTIŞMA

Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) insülin eksikliği, yokluğu veya insülin direnci sonucunda ortaya çıkan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kendisine özgü akut ve kronik komplikasyonlar ile seyir gösteren bir hastalıktır (1).

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların mortalitesi ve morbiditesi, hastalığın vasküler komplikasyonları ile yakından ilişkilidir. Tip 1 DM’de makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar görülebilir (2). Koroner ateroskleroz önde gelen bir neden olarak yer alırken, mikrovasküler komplikasyonlar böbrek ve göz tutulumundan sorumludur. Hastalıkta vasküler komplikasyonlara neden olan dönemin endotel disfonksiyonu ile başladığı düşünülmektedir (3). Metabolik faktörler tarafından başlatılan endotelyal disfonksiyonu, vazokonstriktif ve trombotik değişikliklere zemin hazırlar ve buna ek olarak arteriyel sertliğe neden olur (4).

Nabız dalga analizi, arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Nabız dalga hızı (NDH) ve büyütme indeksi (Alx) değerlendirmeleri, artmış kardiyovasküler riskin tanımlanmasında güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (6).

Terlemez ve arkadaşları tarafından Tip 1 DM’li çocuklarda osilometrik yöntem kullanılarak arteriyel damar sertliğinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 32 erkek 40 kadın olmak üzere 72 Tip 1 DM hastası ve 39 erkek 38 kadın olmak üzere 77 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tip 1 DM hasta grubunda kontrol grubuna göre NDH ve Alx değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0004$, $p<0.0001$) (149).

Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tip 1 DM olan ve olmayan adölesanlarda ve genç erişkinlerde arteriyel damar sertliği araştırılmıştır. Çalışmaya 402 adölesan ve genç Tip 1 DM hastası ve yaş, cinsiyet, etnik kökene göre eşleştirilmiş 206 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta grubunda NDH ve Alx kontrol grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Değişkenli modellerde kan basıncı, lipid profili, mikroalbuminüri varlığı artmış arteriyel sertlik ile bağımsız korele bulundu. Risk faktörlerine ilişkin düzeltme yapıldıktan sonra bile NDH ve Aİx Tip1 DM ile ilişkiliydi ($p<0.05$) (150).

Lieberman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Tip 1 DM olan ve olmayan adölesanlarda D vitamini ile vasküler sertlik arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 211 Tip 1 DM'li adölesan ve 67 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Hasta grubunda SKB ve DKB'ları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0007$, $p<0.0001$). NDH hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir, NDH ve OAB hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.0001$, $p=0.017$) (151).

George ve arkadaşları tarafından, normoglisemik kontrollere göre Tip 1 DM yetişkin hasta kohortlarında arteriyel sertlik çalışması yapılmıştır. Çalışmaya en az beş yıldır Tip 1 DM ile takip edilen ve altta yatan KVH olmayan 31 hasta ve eşit sayıda yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. NDH hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.5$). Aİx ölçümleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir (152).

Stakos ve arkadaşları tarafından Tip1 DM'nin çocuklardaki kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya Tip 1 DM'li 14 çocuk ve yaş cinsiyet eşleştirmesi yapılan 14 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm olguların eş zamanlı kardiyovasküler değerlendirilmesi yapılmış, aortik nabız dalga hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.02$). Her iki grup sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (153). Çalışma bu yönüyle bizim çalışmamızla benzer nitelik göstermektedir. Bu çalışma sol ventrikül yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler saptanmadan önce aortun elastik özelliklerinde azalma olduğunu göstermektedir.

Bradley ve arkadaşları tarafından Tip 1 DM'li adölesanlarda kardiyovasküler yapı ve fonksiyondaki erken değişikliklerin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 199 Tip 1 DM hastası, 178 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Arteriyel sertlik için bakılan karotis-radyal NDH, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0.0015$). Sistolik fonksiyonların ekokardiyografik ölçümleri iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (154).

Urbina ve arkadaşları tarafından Tip 1 DM'li çocuklarda artan arteriyel sertlik prevalansının araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 535 Tip 1 DM'li çocuk ve 241 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hasta grubunda kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. NDH ölçüm yerine göre farklı sonuçlar vermekle beraber aorta-femoral NDH ve AIx, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.0001$, $p<0.03$). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyette daha yüksek NDH değerleri gösterilmiştir (155). Bu farklılık bizim hasta grubundaki kız cinsiyette daha yüksek HbA1c değerleri ile açıklanabilir. AIx hem bu çalışmada hem bizim çalışmamızda kız cinsiyette daha yüksek olarak bulunmuş olup bu farkın erkek cinsiyetteki boy uzunluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Heilman ve arkadaşları tarafından Tip 1 DM'li çocuklarda arteriyel sertlik, karotis-media intima kalınlığı ve miyeloperoksidaz düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 30 Tip 1 DM'li çocuk ve aynı sayıda sağlıklı gönüllü katılmıştır. Çalışmada IMT kalınlığı, miyeloperoksidaz düzeyi ve yükseltme indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.02$, $p<0.006$, $p<0.02$) (156). Bizim çalışmamızdan farklı olarak NDH hasta grubunda artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta grubunun diyabet süresinin kısalığı ile ilişkilendirilebilir.

Polombo ve arkadaşları tarafından yapılan, komplike olmayan Tip 1 DM'li genç hastalarda kan dolaşımındaki endotelial öncü hücreler ile büyük arter yapısı ve işlevi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya, 16 Tip 1 DM

komplikeasyonlarının görölmediği hasta ve 26 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Yaş, cinsiyet kan basıncı ayarlamaları yapıldıktan sonra karotis-femoral NDH ve agumentasyon indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.01$, $p<0.0001$) (157).

Giannapoulou ve arkadaşları tarafından, Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda subklinik arteriyal hasarın incelendiği bir meta analiz yapılmıştır. Tip 1 DM'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında karotis-intima media kalınlığı ve karotis-femoral NDH düzeylerini karşılaştıran çalışmaları belirlemek için PubMed ve Cochrane Libary araştırıldı. Meta analize 23 çalışma dahil edildi (cIMT için 20 çalışma, karotis-femoral NDH için 4 alışma). Tip 1 DM'li gençlerin cIMT düzeyleri kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulundu (ortalama fark(d)=0.03 %95 güven aralığı (CI)=0.02-0.04). Yine karotis femoral NDH değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($d=0.26$, %95 güven aralığı CI= 0.18-0.34) (158). NDH ölçümleri bizim çalışmamız ile benzer nitelikteydi. Bu alışmalar Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda subklinik arter hasarı belirtilerini gösterdi. Bu durum yüksek riskli hasta grubunda morbiditeyi azaltmak için hastalığın erken döneminde koruyucu ve tedavi edici müdahalelerin önemini göstermektedir.

Obermannova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c ve arteriyal sertlik arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 77 Tip 1 DM'li adölesan dahil edildi. Adölesanların ortalama yaşı 16, Tip DM süresi 9 yıl ve ortalama HbA1c 71 mmol/mol idi. NDH referans verilerinden farklı değildi (ortalama NDH 5.1 m/sn, -0.01 SDS). Tek değişkenli analizlere göre NDH-SDS ve HbA1c arasında pozitif ilişki gözlendi ($p=0.0001$) ancak NDH ile Tip 1 DM süresi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.78$). Bizim alışmamızda, kötü kontrollü Tip 1 DM grubunda orta kontrollü Tip 1 DM grubuna göre NDH değerleri artmış olarak saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2$). Bu durumun sebebi olarak bizim çalışmamızdaki hasta grubunun diyabetik komplikeasyonların görölmediği kişilerden seçilmesi olarak değerlendirildi. Bizim alışmamızda da Tip 1 DM süresi ile NDH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0.085$, $p=0.55$). Bu durum arteriyal damar sertliğinin diyabetin süresinden ziyade hipergliseminin derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (159).

Tip 1 DM, çocuklarda en sık ölüm nedeni olan kalp yetmezliği dahil olmak üzere ciddi komplikasyonların görüldüğü, çocuklarda sık görülen kronik hastalıklardan biridir (160,161). Komplike olmayan DM, herhangi bir predispozan faktör olmaksızın hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona yol açar ve uzun süre devam ederse diyabetik kardiyomiyopatiye ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Dolayısıyla diyabetik çocuklarda kardiyak etkinin erken tespiti klinik öneme sahiptir (162,163).

Ekokardiyografi, diyabetin neden olduğu miyokard disfonksiyonunu saptamada kullanılan non-invaziv ve kolay ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel ekokardiyografi diyabete sekonder gelişen kardiyak etkilenmeyi ve progresyonu belirlemede etkin metodlardan biri olarak kabul görmektedir (164,165).

Deveci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li çocuklarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile aort elastikiyetinin değerlendirildiği çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 31 Tip 1 DM hastası ve 19 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Gruplar arasında sistolik fonksiyon parametrelerinden EDV, ESV, EF, FS, SV ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Diyastolik fonksiyon parametresi olan E/A oranında da iki grup arasında anlamlı olarak saptanmamıştır ($p=0.071$). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzer nitelik taşımaktadır (166).

Çiftel ve arkadaşlarının Tip 1 DM çocuklarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinin araştırıldığı çalışma yapılmıştır. M-mode ekokardiyografi ile bulunan sistol ve diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs ve IVSd), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı (LVIDs ve LVIDd), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu arka duvar kalınlığı (LVPWs ve LVPWd), EF ve FS ölçümleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu yönleriyle bizim çalışmamız ile benzer nitelik taşımaktadır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada E/A oranı hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.001$) (167).

Çetiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda kardiyak fonksiyonların konvansiyonel ekokardiyografi ile erken dönemde değerlendirilmiştir. Çalışmaya 53 Tip 1 DM tanılı çocuk ve adölesan ile benzer yaş ve cinsiyette 55 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmada triküspit E/A oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.02$). Sol ventrikül EF ve FS ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.675$, $p=0.933$). Sistolik fonksiyonlar açısından bizim çalışmamız ile benzer nitelikte sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da E/A oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (168). Bu durum hasta grubunun asemptomatik hastalardan seçilmiş olması diyastolik fonksiyon bozukluğu için yeterli sürenin hasta grubumuzda olmamış olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Speckle tracking ekokardiyografi global ve bölgesel miyokard deformasyonu veya geriliminin değerlendirilmesi ve birçok sistemik hastalıkta miyokard disfonksiyonunun saptanması için kullanılan yeni geliştirilmiş bir ekokardiyografik tekniktir. DM'li erişkinlerde kardiyak disfonksiyonu saptanmasında kullanılır ancak çocuk hastada çalışmalar yetersizdir (169,170).

El Razaky ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Tip 1 DM'li çocuklarda subklinik miyokardiyal disfonksiyon tanısında 3B speckle tracking ekokardiyografinin kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya asemptomatik 50 Tip 1 DM hastası ve yaş, cinsiyet, ağırlık gözetilerek oluşturulan 50 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Çalışmada konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermediği saptanmış ($p>0.05$). Sol ventrikülün doku Doppler ile bakılan diyastolik fonksiyonlar ve 4B ekokardiyografi ile ölçülen sistolik fonksiyonlar hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak bulunmuş. 3B speckle tracking ekokardiyografi ölçümleri olan GLS, GCS, AS ve RS değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 3B speckle

tracking ekokardiyografi ile ölçülen strain değerleri 4B ile ölçülen EF ile korele olduğu saptandı (171).

Ringle ve arkadaşları tarafından asemptomatik Tip 1 DM hastalarda 2B ve 3B speckle tracking ekokardiyografi ile saptanan subklinik miyokard disfonksiyonun gelişimi ile ilgili uzun vadeli bir takip çalışması yapılmıştır. Çalışmaya kardiyovasküler risk faktörü olmayan asemptomatik 66 Tip 1 DM hastası ve eşleştirilmiş 26 sağlıklı gönüllü katılmıştır. 14 hastadan oluşan bir alt gruba 6 yıllık takip değerlendirilmesi yapılmıştır. 2B ve 3B speckle tracking ekokardiyografi ile ölçülen GLS değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0002$, $p=0.003$). Alt grup takibinde başlangıca göre GLS değerlerinde kötüleşme saptanmıştır. GCS ve GRS ölçümleri takip sırasında değişmemiştir (172).

Rakha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada on yaş üzeri Tip 1 DM hastalarının sol ventrikül fonksiyonları konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi ve 2B speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya 48 Tip 1DM hastası ve 35 sağlıklı gönüllü katılmıştır. LV boyutları, EF, FS, kitle indeksleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. GLS ve GCS ölçümleri diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.001$). HbA1c'nin diyabetik grupta azalmış GLS değerlerinin anlamlı bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (173).

Literatürdeki bu çalışmalar 3B/4B speckle tracking ekokardiyografinin Tip 1 DM'li hastalarda subklinik miyokard hasarını göstermede etkili bir yöntem olduğunu göstermekle birlikte yeterli çalışma sayısı bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak hasta ve kontrol grubunda 3B/4B speckle tracking ekokardiyografi ile yapılan strain ölçümleri (GLS, GCS, GAS, GRS) anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla $p=0.417$, $p=0.069$, $p=0.239$, $p=0.158$). Bu durumun hasta grubumuzun metabolik kontrollerinin kötü olmaması, miyokard hasarı için yeterli sürenin geçmemiş olması ile ilişkili olduğunu

düşünmekteyiz. Yine çalışmamız göstermektedir ki Tip 1 DM hastalarında arteriyal sertlik miyokard disfonksiyonundan önce gelişmektedir. Yine çalışmamız göstermektedir ki Tip 1 DM hastalarında arteriyal sertliğin speckle tracking ekokardiyografi ölçümleri ile ilişkisinin değerlendirilebilmesi ve bu yöntemin klinik uygulaması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



6.SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, BMI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. SKB, DKB, OAB ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yükseklik OAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine mSKB ve mDKB hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Arteriyal sertlik parametreleri olan NDH ve AIx hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Arteriyal sertlik parametreleri kötü kontrollü diyabet grubunda, orta kontrollü diyabet grubuna göre yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diyabet süresi ile arteriyal sertlik arasında korelasyon saptanmadı.

Sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirildiği ekokardiyografik ölçümler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sferisite indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Gruplar arasında sol ventrikül kitle indeksleri ve duvar kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Subklinik miyokardiyal hasarın gösterilebilmesi için yapılan 3B/4B speckle tracking ekokardiyografi ölçümlerinde strain değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yaptığımız çalışma diyabet komplikasyonları olmayan çocuk ve adolesanlarda da arteriyal sertliğin artabileceğini ve bunu saptamada osilometrik cihazların kolay uygulanabilir özellikleri açısından klinik takipte kullanılabileceğini gösterdi. Yine yaptığımız çalışmada arteriyal sertliğin miyokard hasarından önce geliştiği gösterildi.

Tip 1 DM hastalarında arteriyal sertliğin 3B/4B speckle tracking ekokardiyografi ölçümleri ile değerlendirilebilmesi ve bunun klinik uygulanması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

- 1 Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005:1553-78.
2. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015:198-206.
3. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004:582-92.
4. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens.* 2011:5-17.
- 5.Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2002:934-40.
- 6.Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badełek M, Wiliński J, Curyło AM, Dudek D; Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension.* 2008:848-55.
- 7.Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006:2588-605.
8. Feistritzer HJ, Reinstadler SJ, Klug G, Kremser C, Seidner B, Esterhammer R, Schocke MF, Franz WM, Metzler B. Comparison of an oscillometric method with cardiac magnetic resonance for the analysis of aortic pulse wave velocity. *PLoS One.* 2015:e0116862.
9. Shin SH, Park SD, Woo SI, Kim DH, Park KS, Kwan J. Utility of global strain by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking for assessing left ventricular diastolic function: comparison with pressure wire analysis. *Korean Circ J.* 2013:615-21.
10. Sperling MA, Weinzimmer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2008;374-421.

11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014:S81-90.
12. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;391-410, vii-viii.
13. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):873-6. Erratum in: *Lancet* 2000;1690.
14. Karvonen M, Pitkäniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care*. 1999;1066-70.
15. Saka HN. Diabetes Mellitus in : Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S . *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı *Pediatric Endokronoloji ve Oksokoloji Derneği Yayınları*, Ankara:Kalkan Matbaacılık 2003; 415-55.
16. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;645-7.
17. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 2011:1968-1997.
18. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;69-82.
19. Eringsmark Regnéll S, Lernmark A. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013;155-60.
20. Siljander HT, Simell S, Hekkala A, Lähde J, Simell T, Vähäsalo P, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Knip M. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes*. 2009;2835-42.
21. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012:a007690.
22. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012:a007641.

23. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of port of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 2006.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014:S14-80.
25. World Health Organisation. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 2011.
26. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;134-45.
27. Lifshitz F. *Pediatric and Endocrinology*, Fourth edition University of Miami School of Medicine 2003:611-680
28. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014:180-92.
29. Aman J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand*. 1988:548-53.
30. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; ESPE; LWPE. ESPE/LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004:188-94.
31. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014:154-79.
32. Rosenblom AL. Connective tissue disorders in diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus 2* and ed. Chiefter (England): Jhon VViley and Sons Ltd 1997, p. 1517-1531

33. Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract.* 2006;427-30.
34. Cooke D, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus IN: Pescovitz O.H, Eguster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology.* 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.427-49
35. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005;411-4.
36. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. *Endocrinology.* 5 edition. Massachussetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91
37. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology.* 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003.p.611-51.
38. Hamed MS, El-Sherbeny AA, El-Din AMB. Prepubertal IGF-1 and Possible Relation with Physical Features of Growth and Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2019;420-428.
39. Kjare K, Hagen C, Sando SH,: Epidemiology of menarche and menstrual, disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab,* 1992;527-529 .
40. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph's *Pediatric's Textbook* 21'st edition University of California, 2002;24-10.
41. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18 edition ed. Philadelphia: WB Saunders 2007; 2404-2431 .
42. Wilson ME Jr, Levin AV, Trivedi RH, Kruger SJ, Elliott LA, Ainsworth JR, Awner S, Cruz OA, Kivlin J, Vroman DT, Young WO. Cataract associated with type-1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J AAPOS.* 2007;162-5.
43. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;2071-7.

44. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*. 1990:1116-24.
45. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1991:178-82.
46. Wirta O, Pasternack A, Laippala P, Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Nephrol*. 1996:10-7.
47. Charles M, Clanck JR. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999:570-573.
48. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci*. 2006:250-66.
49. Altuncu ME, Baspinar O, Keskin M. The use of short-term analysis of heart rate variability to assess autonomic function in obese children and its relationship with metabolic syndrome. *Cardiol J*. 2012:501-6.
50. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972:595-602.
51. Regan TJ, Ettinger PO, Khan MI, Jesrani MU, Lyons MM, Olderwurtel HA, et al. Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. *Circ Res*. 197:222-237.
52. Ledet T. Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia*. 1968:268-72.
53. Fischer VW, Barner HB, Leskiw ML. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes*. 1979:713-9. doi: 10.2337/diab.28.8.713.
54. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. 1987:463-524.
55. Cohen AJ, McGill PD, Rossetti RG, Guberski DL, Like AA. Glomerulopathy in spontaneously diabetic rat. Impact of glycemic control. *Diabetes*. 1987:944-51.
56. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes

Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005:2643-53.

57. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002:2563-9.

58. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005:2643-53.

59. Monnink SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, Smit AJ, Veeger NJ, Crijns HJ, van Gilst WH. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med*. 2002:19-24.

60. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990:22-7.

61. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001:813-20.

62. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005:205-13.

63. Cacicedo JM, Yagihashi N, Keaney JF Jr, Ruderman NB, Ido Y. AMPK inhibits fatty acid-induced increases in NF-kappaB transactivation in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004:1204-9.

64. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005:143-159.

65. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 1975:521-536.

66. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Vlentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001:1238-1244.

- 67.Chen S, Apostolova MD, Cherian MG, Chakrabarti S. Interaction of endothelin-1 with vasoactive factors in mediating glucose-induced increased permeability in endothelial cells. *Lab Invest.* 2000:1311-21.
- 68.Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes.* 1998:170-8.
- 69.Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc.* 2000:621-34.
- 70.De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol.* 2000:963-74.
- 71.Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 1998:1736-42.
- 72.Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003:2864-9.
73. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997:1410-5.
74. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005:965-77.
75. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2015:370-9.
76. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens.* 2003:463-72.
77. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007:88-136.
78. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010:1318-27.

79. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001;274-9. doi
80. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;1236-41.
81. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;592-6.
82. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001;1049-53.
83. Verdecchia P, Angeli F, Taddei S. At the beginning of stiffening: endothelial dysfunction meets "pulsology". *Hypertension*. 2006;541-2.
84. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;1527-32.
85. Wakabayashi I, Masuda H. Association of acute-phase reactants with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2006;230-5.
86. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, Gallagher AM, Young IS, Murray LJ, Stehouwer CD. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens*. 2007;1009-20.
87. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet*. 2006;343-9.
88. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens*. 2005;507-9.
89. Amar J, Ruidavets JB, Peyrieux JC, Mallion JM, Ferrières J, Safar ME, Chamontin B. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;151-5.
90. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;1118-22.
91. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;1050-5.

92. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis*. 1986;378-86.
93. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;263-70.
94. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart*. 2006;1544-50.
95. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2010;112-8.
96. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;67-74.
97. Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999. p. 17-19.
98. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993;1881-6.
99. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation*. 1997;31-8.
100. Yıldız M, Gül Ç, Kürüm T. Arteriyel nabız dalga hızı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2003;504-515.
101. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J*. 2006;1231-9.
102. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;67-74.
103. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;825-32.
104. Poon CY, Edwards JM, Evans CJ, Harris AD, Tsai-Goodman B, Bolton CE et al. Assessment of pulmonary artery pulse wave velocity in children: an MRI pilot study. *Magn Reson Imaging*. 2013;1690-4.

105. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res*. 2005:173-8.
106. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015:9-16.
107. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010:217-24.
108. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013:1309-19.
109. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med*. 1988:387-402.
110. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, Papamichael CM, Ikonomidis I, Tsitsirikos M, Revela et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*. 2006:273-9.
111. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, Heneghan C. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012:48.
112. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006:2588-605.
113. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfrikakis PP et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol*. 2013:57-61.
114. García-Espinoza V, Curcio S, Marotta M, Castro JM, Arana M, Peluso G et al. Changes in Central Aortic Pressure Levels, Wave Components and Determinants Associated with High Peripheral Blood Pressure States in Childhood: Analysis of Hypertensive Phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016:1340-50.
115. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*. 2013: 193-278.

- 116.Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;735-8.
- 117.Weber T, Auer J, O'rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;2657-63.
118. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;1213-25.
119. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;657-63.
- 120.Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;664-70.
- 121.Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;2085-90.
- 122.Theilade S, Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Arterial stiffness and endothelial dysfunction independently and synergistically predict cardiovascular and renal outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;990-4.
- 123.Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lüscher TF, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension*. 1995;327-31.
- 124.Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah VS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol*. 1988;659-68.
- 125.Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*. 1986;403-8.
- 126.Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;987-94.

- 127.Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005:1440-63.
128. Arnett DK, Skelton TN, Liebson PR, Benjamin E, Hutchinson RG. Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2003:8.
129. Ng AC, Thomas L, Leung DY. Tissue Doppler echocardiography. *Minerva Cardioangiol.* 2010:357-78.
130. Gerede DM, Erol Ç. Üç Boyutlu Ekokardiyografi. *MN Kardiyoloji* 2014:122-127
131. Tomtec görüntüleme sistemleri kılavuzu, <http://www.apazmedikal.com/wp-content/uploads/2018/08/tomtecechomr.pdf>, Erişim tarihi: 2020.
- 132.Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973:233-43.
- 133.D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000:154-70. doi: 10.1053/euje.2000.0031. Erratum in: *Eur J Echocardiogr* 2000:295-9.
134. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004:1011-20.
- 135.Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008:228-47.
- 136.Støylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, Angelsen B, Skjaerpe T. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000:1053-64.
- 137.Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011:1401-13.
- 138.Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction

of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004:66-73.

139.Kowalski M, Herregods MC, Herbots L, Weidemann F, Simmons L, Strotmann J et al. The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2003:81-91.

140.Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol*. 2004:249-58.

141.Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, Allen JL, Seward JB, Pellikka PA, Ritman EL et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation*. 2004:2905-10.

142.Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, Pellikka PA. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2002:1531-7.

143. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol*. 2008:149-57.

144.Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002:50-6.

145. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum*. 2000:197-202.

146.Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004:630-3.

147.Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004:1021-9.

148.D'hooge J, Konofagou E, Jamal F, Heimdal A, Barrios L, Bijmens B et al. Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002:281-6.

149.Terlemez S, Bulut Y, Ünüvar T, Tokgöz Y, Eryilmaz U, Çelik B. Evaluation of arterial stiffness in children with type 1 diabetes using the oscillometric method. *J Diabetes Complications*. 2016:864-7.

150. Shah AS, Black S, Wadwa RP, Schmiede SJ, Fino NF, Talton JW et al. Insulin sensitivity and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *J Diabetes Complications*. 2015:512-6.
151. Lieberman R, Wadwa RP, Nguyen N, Bishop FK, Reinick C, Snell-Bergeon JK, Maahs DM. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One*. 2013:e77272.
152. George B, Bantwal G, Ayyar V, Mathew V. Occurrence of increased arterial stiffness in a cohort of adult patients with type 1 diabetes mellitus when compared to normoglycemic controls. *J Diabetes Sci Technol*. 2015:138-44.
153. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H. Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology*. 2005:311-7.
154. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L et al. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016:31.
155. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2010:731-7, 737.e1.
156. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, Tillmann V. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009:168-73.
157. Palombo C, Kozakova M, Morizzo C, Gnesi L, Barsotti MC, Spontoni P et al. Circulating endothelial progenitor cells and large artery structure and function in young subjects with uncomplicated type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011:88.
158. Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, Christoforidis A, Haidich AB, Kotsis V, Stabouli S. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019:668-677.
159. Obermannova B, Petruzelkova L, Sulakova T, Sumnik Z. HbA1c but not diabetes duration predicts increased arterial stiffness in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017:304-310.
160. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012:679-94.
161. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010:481-97.

- 162.Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med.* 2008;748-57.
- 163.Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life Sci.* 2013;601-8.
- 164.Kim EH, Kim YH. Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Korean Circ J.* 2010;125-30.
165. Elshahed GS, Ahmed MI, El-Beblawy NS, Kamal HM, Ismaiel MF, Bin Zheidan OAS. Evaluation of right and left ventricular systolic and diastolic function in patients with type 1 diabetes using echocardiography and tissue Doppler imaging. *Suez Canal Univ Med J* 2008;65-74.
- 166.Deveci M: Tip 1 diyabetli çocuklarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile aort elastikiyetinin değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi* 2015 Gaziantep. s.43-44
- 167.Çiftel M, Ertuğ H, Parlak M, Akçurum G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;19-25.
- 168.Çetiner N, Almış H, İşleyen F, Turgut M. Early Evaluation of Cardiac Functions by Conventional Echocardiography in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*;2020:23-26
- 169.Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009 :1398-401.
- 170.Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 :1266-72.
- 171.El Razaky O, El Amrousy D, Elrifay S, Elgendy M, Ibrahim W. Three-dimensional speckle tracking echocardiography: Is it the magic wand in the diagnosis of subclinical myocardial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus? *Echocardiography.* 2018 :1657-1663.
172. Ringle A, Dornhorst A, Rehman MB, Ruisanchez C, Nihoyannopoulos P. Evolution of subclinical myocardial dysfunction detected by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking in asymptomatic type 1 diabetic patients: a long-term follow-up study. *Echo Res Pract.* 2017 :73-81.

173. Rakha S, Aboelenin HM. Left ventricular functions in pediatric patients with ten years or more type 1 diabetes mellitus: Conventional echocardiography, tissue Doppler, and two-dimensional speckle tracking study. *Pediatr Diabetes*. 2019;946-954.



