

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUKLARDA
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE P/QT/QTC DİSPERSİYONU VE
TP-E ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AHMET YASİN GÜNEY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUKLARDA
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE P/QT/QTC DİSPERSİYONU VE
TP-E ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AHMET YASİN GÜNEY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. FATİH ŞAP

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Bilgisinden her zaman yararlandığım, eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Dursun Odabaş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Şap'a,

Yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışması aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Endokrin Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

İstatistik konusunda yardımlarından dolayı Sayın Uzm.Dr.Esra Türe'ye

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşim Tuğba Güney ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet Yasin Güney

Kasım 2018

ÖZET

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUKLARDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE P/QT/QTc DİSPERSİYONU VE TP-E ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AHMET YASİN GÜNEY
UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2018

Amaç: Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) insülin eksikliğiyle seyreden ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilen çocukluk ve ergenlik çağının en yaygın görülen endokrin-metabolik hastalığıdır. Bu çalışmada T1DM tanılı çocuklarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ile P dispersiyonu (Pd), QT dispersiyonu (QTd), QTc dispersiyonu (QTcd) ve Tp-e intervali arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Şubat 2018 – Temmuz 2018 tarihleri arasında T1DM tanılı 41 çocuk olgu ve 41 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm olguların demografik özellikleri incelendi, elektrokardiyografik olarak Pd, QTd, QTcd, Tp-e intervali süreleri ve ekokardiyografik sağ ventrikül serbest duvarından sistol sonunda EYDK ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hasta grubun (n:41) yaş ortalaması $12,43 \pm 3,04$ yıl, kontrol grubunun (n:41) ise $12,08 \pm 2,56$ yıl bulundu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda EYDK, Pd, QTd, QTcd ve Tp-e intervali kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$). Hasta grubunda EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde (n:82) EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda; visseral yağlanmanın bir göstergesi olan EYDK'nın T1DM tanılı çocuklarda artmış olması ve elektrokardiyografide; atriyal (Pd) ve ventriküler (QTd, QTcd ve Tp-e) aritmi risklerinde de artış gözlenmesi hastalığın erken dönemlerinde bir takım yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin başladığını düşündürmektedir. Bu nedenle diyabete bağlı gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları minimuma indirebilmek için kardiyolojik takiplerde detaylı ekokardiyografi ve elektrokardiyografi parametrelerinin kullanılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Epikardiyal Yağ Dokusu, Tip 1 Diabetes Melitus, P dispersiyonu, QT dispersiyonu, Tp-e intervali.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS, AND P/QT/QTc DISPERSION AND TP-E IN CHILDREN WITH TYPE-1 DIABETES MELLITUS

DR. AHMET YASİN GÜNEY
DISSERTATION, KONYA, 2018

Objective: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is the most common endocrine-metabolic disease of childhood and adolescence which is characterized by insulin deficiency and may lead to severe cardiovascular complications. In this study, evaluation of the association between epicardial adipose tissue thickness (EATT), and P dispersion (Pd), QT dispersion (QTd), QTc dispersion (QTcd) and Tp-e interval in children diagnosed with T1DM was aimed.

Method: Forty-one children diagnosed with T1DM and 41 healthy children who admitted between February 2018 and July 2018 were included in the study. Demographical characteristics of all patients were examined, measurements of Pd, QTd, QTcd and Tp-e interval on electrocardiogram, as well as end-systolic epicardial EATT from the right ventricular free wall on echocardiography were performed.

Results: Mean age was determined to be 12.43 ± 3.04 years in the patient group (n:41) and 12.08 ± 2.56 years in the control group (n:41). There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, body weight, height, and body mass index ($p > 0,05$). EATT, as well as Pd, QTd, QTcd and Tp-e interval were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0,05$). No significant correlation was found between EATT and Pd, QTd, QTcd and Tp-e in the patient group ($p > 0,05$). However, when the patient and control groups were evaluated together (n:82), a statistically significant positive correlation was determined between EATT, and Pd, QTd, QTcd and Tp-e ($p < 0,05$).

Conclusion: In our study, an increase in EATT, which is an indicator of visceral adiposity in children with T1DM, and in the electrocardiographic parameters showing the risk of atrial (Pd) and ventricular (QTd, QTcd and Tp-e) arrhythmias suggest that some structural and functional changes have already started in the early stages of the disease. Therefore, we think that it is important to use detailed echocardiographic and electrocardiographic parameters in cardiological follow-up in order to minimize cardiovascular complications due to diabetes.

Keywords: Epicardial Adipose Tissue, Type 1 Diabetes Mellitus, P dispersion, QT dispersion, Tp-e interval.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tanı.....	3
2.1.3. Etiyolojik Sınıflandırma	4
2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etiyopatogenez.....	5
2.2.3. Komplikasyonlar	6
2.2.3.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	8
2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu	10
2.4. Elektokardiyografi	15
2.4.1. P Dispersiyonu	16
2.4.2. QT/QTc Dispersiyonu	17
2.4.3. Tp-e İntervalı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi.....	20
3.2. Ekokardiyografik İnceleme	20
3.3. Elektrokardiyografik İnceleme	23
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Olguların Genel Özellikleri	26
4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları	28
4.3. Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları	28

4.3.1. Klasik Ekokardiyografi Ölçümleri	28
4.3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçüm Bulguları.....	29
4.4. Olguların Elektrokardiyografik İnceleme Bulguları	32
4.5. Olguların Korelasyon Analizleri.....	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	50



TABLOLAR

Sayfa

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
Tablo 2.2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırma	4
Tablo 2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus Tarama Önerileri	7
Tablo 2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Yöntemleri	13
Tablo 4.1. Olguların Genel Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırma	27
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları ve Referans Aralıkları	28
Tablo 4.3. Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları ve Karşılaştırmaları	29
Tablo 4.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçümleri ve Karşılaştırmaları	30
Tablo 4.5. Cinsiyete Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri	31
Tablo 4.6. Olguların Elektrokardiyografik İnceleme Bulguları ve Karşılaştırmaları	32
Tablo 4.7. Tüm Olguların EYDK Ölçüm Korelasyonları	33
Tablo 4.8. Hasta Grubunun EYDK ile Genel ve Laboratuvar Korelasyonları	34
Tablo 4.9. Tüm Olguların EYDK ile Demografik Özellikler Korelasyonları	34
Tablo 4.10. Hasta Grubunun EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları	35
Tablo 4.11. Tüm Olguların EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları	35
Tablo 4.12. Hasta Grubunun EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları	35
Tablo 4.13. Tüm Olguların EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları	36

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Şematik Lokalizasyonu	10
Şekil 2.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Görüntüsü	14
Şekil 2.3. Elektrokardiyografi Dalgası Şematik Çizimi	15
Şekil 2.4. P Dispersiyonu	16
Şekil 2.5. QT ve Tp-e İntervali	18
Şekil 3.1. Sol Ventrikül M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri	21
Şekil 3.2. Sol Atriyum ve Aort Kökü M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri	21
Şekil 3.3. Epikardiyal Yağ Dokusu Uzun Eksen Ölçümü	22
Şekil 3.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Kısa Eksen Ölçümü	22
Şekil 3.5. Bilgisayar Programı Yardımıyla Elektrokardiyografik Ölçümlerin Yapılması	23
Şekil 3.6. QT ve Tp-e İntervali Ölçümleri	24
Şekil 4.1. Grupların Cinsiyet Dağılımları	26
Şekil 4.2. Hasta Grubun Diyabetik Olma Süreleri Dağılımı	27
Şekil 4.3. Gruplara Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri	30
Şekil 4.4. Cinsiyete Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri	31
Şekil 4.5. Tüm Olguların EYDK ile Demografik Özellikler Korelasyonları	34
Şekil 4.6. Hasta Grubunda EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları	35
Şekil 4.7. Tüm Olguların EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları	36

SİMGELER ve KISALTMALAR

β: Beta

2D: İki boyutlu

Ao: Aort kökü

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DM: Diabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu

EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

FS: Fraksiyonel Kısılma

GADA: Glutamat Dekarboksilaz

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IA-2A: Adacık antijen 2 antikoru

IAA: İnsülin oto-antikorları

ICA: Adacık hücresi antikoru

IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı

LA: Sol atriyum çapı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı

mak: Maksimum

min: Minimum

MR: Manyetik Rezonans

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

Pd: P dispersiyonu

Pmak: Maksimum P dalga süresi

Pmin: Minimum P dalga süresi

QTc: Düzeltilmiş QT

QTcd: QTc dispersiyonu

QTcmak: Maksimum QTc süresi

QTcmin: Minimum QTc süresi

QTd: QT dispersiyonu

QTmak: Maksimum QT süresi

QTmin: Minimum QT süresi

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TG: Trigliserit

Tp-e: Tpeak-end (T'nin tepe noktasından bitimine kadarki süre)

UCP-1: Uncoupling protein-1

VKİ: Vücut kitle indeksi

ZnT8A: Çinko transporter 8 antikorları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diabetes Mellitus insülin eksikliği sonucu meydana gelen kronik hiperglisemi ile birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerle seyreden ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilen çocuk ve ergenlik çağıının en yaygın görülen endokrin-metabolik hastalığıdır (Craig ve ark 2014).

Tip 1 Diabetes Mellitus'un komplikasyonları akut ve kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut komplikasyonlar; hayatı tehdit eden hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz olarak sayılabilir (Svoren ve Jospe 2016). Kronik komplikasyonlar ise temel olarak mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar olarak sıralanabilir (Atkinson ve ark 2014). Makrovasküler komplikasyonlardan biri olan kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesi, diyabetik olmayan bireylere göre belirgin olarak daha yüksektir ve kardiyovasküler hastalık, erken mortalite ve morbiditenin ana nedenidir (Laing ve ark 2003, DiMeglio ve ark 2018). Daha çok kronik dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar çocukluk çağıında nadir görülmekle birlikte, hastalığın başlamasından birkaç yıl sonra bile yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilir (Donaghue ve ark 2014) Tip 1 Diabetes Mellitus'a bağlı gelişebilecek komplikasyonların engellenmesi ya da geciktirilmesi için sıkı glisemik kontrolün yanı sıra kardiyovasküler risk faktörleri de düzeltilmelidir. Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesi multidisipliner bir tedavi yaklaşımı ve takip sistemi ile sağlanabilir (Keskin ve Balcı 2011).

Epikardiyal yağ dokusu kalbin visseral yağ dokusudur (Iacobellis ve ark 2005). Çocuklarda daha çok atriyal serbest duvar ve iki atriyal uzantı çevresinde bulunur. Epikardiyal yağ dokusunun mekanik, termojenik, metabolik ve endokrin/parakrin fonksiyonları vardır (Wu ve ark 2017). İnsanlarda epikardiyal yağ dokusunun kardiyak morfoloji ve fonksiyonları üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (Iacobellis ve Sharma, 2007). Fizyolojik koşullarda kalbin kontraktilesinin ve repolarizasyonun korunmasına katkı sağlar (Iacobellis ve ark 2005). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ve hacminin visseral obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları olduğu gösterilmiştir (Şengül ve Özveren 2013).

Elektrokardiyografi (EKG) ile kardiyak döngü sırasında miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki voltaj farklılıkları kaydedilebilir (Kligfield ve ark 2007). Kardiyak dokuda meydana gelen bozulmalar ve çeşitli hastalıklarda EKG dalgalarında

değişiklikler görülebilir (Meek ve Morris 2002). Bu amaçla atriyal iletimdeki bozukluklar için P dispersiyonu (Pd), miyokardiyal repolarizasyonda meydana gelen bozulmalar için QT dispersiyonu (QTd), QTc dispersiyonu (QTcd) ve Tp-e intervali kullanılabilir (Perzanowski ve ark 2005, Castro-Torres ve ark 2015).

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuklarda yakın ve uzun dönemde görülebilen kardiyovasküler komplikasyonları en aza indirebilmek için bu hastaların izleminde detaylı kardiyak incelemenin gerekli olduğu ve ilave değerlendirme parametrelerin kullanılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Bu nedenle çalışmamızda hastaların klasik ekokardiyografi incelemesinin yanında visseral yağlanmayı yansıtan EYDK ölçümleri ve atriyal/ventriküler aritmi riski belirteçleri (Pd, QTd, QTcd, Tp-e) incelenecektir. Ayrıca EYDK ile P dispersiyonu, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu ve Tp-e intervali arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek sonuçların diyabetik çocukların takibinde yararlı olacağı ve literatür bilgisine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda meydana gelen bir bozukluk, insüline karşı gelişen doku direnci ya da her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluğu ifade eder. Yetersiz insülin sekresyonu, yetersiz insülin etkisi veya hedef dokulardaki yetersiz insülin yanıtı nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere yol açar (Craig ve ark 2014).

2.1.2. Tanı

Diabetes Mellitus, bebek ve çocuklarda genellikle poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, polifajinin eşlik ettiği kilo kaybı ve bulanık görme gibi bulgularla ortaya çıkar. Daha ciddi bulgu olarak ketoasidoz ya da non-ketotik hiperosmolar sendrom gelişip, tedavi edilmediğinde koma ve ölüme neden olabilir. Diabetes Mellitus tanısı, klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelere göre konulmaktadır (Craig ve ark 2014). Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association) tarafından yayınlanan tanı kriterlerine göre, hastada kriterlerden birinin bulunması tanı için yeterlidir. Tanı kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (American Diabetes Association 2018).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (American Diabetes Association 2018)

Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). (En az 8 saat açlık sonrası ölçülmelidir*)
veya
Oral Glikoz Tolerans Testi sonrası 2.saatte ölçülen plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). (Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği gibi 75gr anhidroz glikoz, suda çözülerek yapılmalıdır*)
veya
HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). (Test standartize DCCT metodu ile, NGSP sertifikalı bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır*)
veya
Hastada klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında, rastgele ölçülen plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
<i>*Hipergliseminin yokluğu kesin olarak saptanmamışsa, test tekrar edilip sonuç doğrulanmalıdır.</i>

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

2.1.3. Etyolojik Sınıflandırma

Diyabetin etyolojisi heterojen olsa da, çoğu diyabet vakası iki geniş etyopatogenik kategoriye ayrılır. İnsülin sekresyon eksikliğine bağlı gelişen Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve insülin direncine bağlı gelişen Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) olarak sınıflandırılabilir (Craig ve ark 2014).

Pankreasta bulunan beta (β) hücrelerindeki hasar sonucunda oluşan insülin sekresyon eksikliğine bağlı olarak T1DM gelişir. Çeşitli derecelerde pankreatik β hücre bozukluğu ile birlikte; iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu seviyesinde oluşan insülin direncinin bir sonucu olarak T2DM gelişir (Craig ve ark 2014). Diabetes Mellitus sınıflandırması Tablo-2’de gösterilmiştir (Svoren ve Jospe 2016).

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırma (Svoren ve Jospe 2016)

I. Tip 1 DM (β -hücre yıkımı ile mutlak insülin eksikliği) A. İmmün aracılı (otoimmün) B. İdiyopatik	VI. Enfeksiyonlar Konjenital rubella, CMV enfeksiyonu, hemolitik-üremik sendrom
II. Tip 2 DM (insülin eksikliği ve insülin direncinin değişken kombinasyonları) A. Tipik B. Atipik	VII. Tip 2 diyabet varyantları A. İnsülin etkisinde genetik defektler: Rabson-Mendenhall sendromu, leprechaunism, lipoatrofik diyabet sendromu, Tip A insülin direnci - akantozis B. İnsülin etkisinde kazanılmış defektler: endokrin tümörler C. Feokromositoma D. Cushing E. Diğerleri: Anti-insülin reseptör antikolları
III. β -hücre fonksiyonunun genetik defektleri A. MODY (maturity-onset diabetes of the young) Sendromları B. Mitokondrial DNA mutasyonları (Wolfram sendromunun bir tipi, Pearson sendromu, Kearns-Sayre sendromu) C. Wolfram sendromu D. Tiamine yanıtı megaloblastik anemi ve diyabet	VIII. Genetik sendromlar: Diyabet ve insülin rezistansı/insülin eksikliği A. Prader-Willi sendromu, kromozom 15 B. Down sendromu, kromozom 21 C. Turner sendromu D. Klinefelter sendromu E. Diğerleri : Bardet-Biedel, Alström, Werner F. IPEX (immünodisfonksiyon, poliendokrinopai, enteropati, X’e bağlı) G. Çölyak hastalığı H. Otoimmün poliendokrinopati
IV. İlaç veya kimyasal kaynaklı A. Antirejeksiyon ilaçları B. Glukokortikoidler (bozulmuş insülin sekresyonu ile; ör: kistik fibrozis) C. L-Asparaginaz D. β -Adrenerjik blokörler E. Vacor (rodentisid) F. Fenitoin G. α -Interferon H. Diazoksit I. Nikotinik asit J. Pentamidin	IX. Gestasyonel diyabet X. Neonatal diyabet A. Geçici B. Kalıcı - (Pankreas agenezesi, homozigot glukokinaz eksikliği)
V. Ekzokrin pankreas hastalıkları A. Kistik fibrozis ilişkili diyabet B. Travma - pankreatektomi C. Pankreatit D. Diğer	

2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus

Çocukluk ve ergenlik çağının en yaygın görülen endokrin-metabolik bozukluğu T1DM'dir. Her yaşta görülmekle birlikte, ağırlıklı olarak çocukluk çağında görülür. Medyan yaşı 7-15 yaştır. Puberteye yakın dönemde ve 5-7 yaş arasında pik yapar. Pankreas adacık β hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün kronik yıkımı ile kısmi ya da mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir (Svoren ve Jospe 2016). Batılı ülkelerin çoğunda çocukluk çağı diyabet vakalarının %90'ını T1DM oluşturur (Craig ve ark 2014).

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya'da yaklaşık 500.000 T1DM'li çocuğun olduğu ve bu çocukların %26'sının Avrupa'da, %22'sinin Kuzey Amerika ve Karayipler bölgesinde yaşadığı düşünülmektedir. Her yıl 15 yaş altında yaklaşık 80.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (Craig ve ark 2014). Son yıllarda tüm dünyada T1DM görülme sıklığı artmıştır (Robertson ve Rich 2018). Gelişmiş ülkelerde 1950'lerden günümüze kadar diyabet insidansında istikrarlı bir şekilde artış görülmektedir. Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı 5 yaş altındaki çocuk sayısının 2020 yılına kadar iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Patterson ve ark 2009, Todd 2010). Özellikle Kafkas kökenli toplumlarda en sık görülen diyabet tipi T1DM'dir. Prevalansı ve insidansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda büyük farklılıklar gösterir. (Craig ve ark 2014). Tip 1 Diabetes Mellitus insidansı, dünyada en yüksek Finlandiya'da $>60/100.000/\text{yıl}$ ve Sardinya'da yaklaşık $40/100.000/\text{yıl}$ 'dır. Çin, Hindistan ve Venezuela gibi ülkelerde T1DM insidansı yaklaşık $0,1/100.000/\text{yıl}$ 'dır (Atkinson ve ark 2014). Ülkeler arasında T1DM insidansında görülen değişimlerin HLA doku grubu farklılığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Craig ve ark 2014). Türkiye'de ulusal çapta, 2016 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada 0-18 yaş arası T1DM prevalansı $0,75/1000$, insidansı ise $10,8/100.000/\text{yıl}$ olarak bulunmuştur (Yeşilkaya ve ark 2017).

2.2.2. Etyopatogenez

Etyolojide genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bağışıklık sisteminin etkili olduğu düşünülmektedir. Panreatik β hücrelerine karşı gelişen patolojik süreçlere neden olan bu faktörlerin etkileri açık değildir. Genetik yatkınlık ve tetikleyici bir çevresel ajan arasında meydana gelen etkileşimin hastalık oluşumu için temel unsurları sağladığı düşünülmektedir. Pankreatik β hücre yıkımını başlatan çevresel tetikleyiciler (infektif ve/veya kimyasal) büyük ölçüde bilinmemektedir ancak süreç genellikle klinik semptomların ortaya çıkmasından aylar

önce başlar (Craig ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda otoimmün T1DM gelişim riskinin 60'dan fazla gen lokusu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Barrett ve ark 2009). Kafkas popülasyonunda insan lökosit antijen (HLA) DR ve DQ alellerinin spesifik kombinasyonlarının T1DM gelişimi için genetik yatkınlığı belirlemede önemli rol oynadığı saptanmıştır (Craig ve ark 2014).

Hastalık başlangıcında %90'ın üzerinde bir veya daha fazla oto-antikor tespit edilebilir. Bu antikorlar glutamat dekarboksilaz (GADA), adacık antijen 2 antikoru (IA-2A), insülin oto-antikorları (IAA) ve adacık hücre antikorlarıdır (ICA veya ZnT8A) (Bingley 2010). Bu oto-antikorlar β hücre otoimmünitesinin serolojik belirteçleridir. Antikorların ekspresyonu yaş ile ilişkilidir. IAA ve ZnT8A daha çok 10 yaş altındaki çocuklarda görülür. GAD ve IA-2 ise daha ileri yaş ve kız cinsiyette saptanır (Craig ve ark 2014).

Serolojik olarak; diyabet ilişkili oto-antikorlar saptandığında Tip1A (immün aracılı/otoimmün); diyabet ilişkili oto-antikorlar saptanamadığında ise Tip1B (idiyopatik ya da nonimmün) olarak adlandırılır. Vakaların çoğu immün aracılı/otoimmün (Tip1A) şeklinde görülmektedir (Imagawa ve ark 2000, Craig ve ark 2014). Tip 1 Diabetes Mellitus; tiroitit, çölyak hastalığı ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (Svoren ve Jospe 2016). Pankreas adacık hücrelerindeki inflamatuvar lezyon; tipik olarak T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve daha az sayıda diğer hücrelerden oluşan infiltrasyon şeklindedir (Atkinson 2012). Pankreatik β hücre hasarı sonucu endojen olarak üretilen insülin düşüktür veya hiç yoktur ve hastalar eksojen insüline bağımlıdır (Svoren ve Jospe 2016). Çoğu vakada pankreatik β hücre yıkımı %90'a ulaştığında, hastalar klinik olarak semptomatik hale gelir (Craig ve ark 2014). Ortaya çıkan metabolik değişikliklerin en önemli nedeni insülin eksikliği veya insülin yokluğudur (Atkinson ve Maclaren 1994).

2.2.3. Komplikasyonlar

Tip 1 Diabetes Mellitus'un komplikasyonları akut ve/veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut komplikasyonlar hayatı tehdit eden hipoglisemi/hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur (Svoren ve Jospe 2016). Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılır (Atkinson ve ark 2014). Mikrovasküler komplikasyonlar öncelikli olarak retinopati, nöropati ve nefropati olarak kendini gösterir ancak kalbi, bilişsel fonksiyonları ve diğer organları da etkiler (DiMeglio ve ark 2018). Ayrıca diyabete bağlı olarak gözde katarakt da görülebilmektedir (Svoren ve Jospe 2016). Makrovasküler komplikasyonlar ise; kardiyovasküler ateroskleroz ve tromboz, serebrovasküler hastalık ve

periferik arter hastalığıdır (Atkinson ve ark 2014, DiMeglio ve ark 2018). Sağlıklı bireylere göre T1DM'nin morbiditeye olan etkisinin 8 ila 13 yıl arasında olduğu gösterilmiştir (Livingstone ve ark 2015).

Kronik komplikasyonların patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin temel rol oynadığı ve komplikasyonların hiperglisemiye bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (Svoren ve Jospe 2016). Hiperglisemi, mikrovasküler hastalıklar için primer risk faktörüdür. Hipergliseminin iyi kontrol edilmesi ile mikrovasküler komplikasyonların gelişimi engellenebilir veya yavaşlatılabilir (DiMeglio ve ark 2018). Çocukluk çağında yoğun eğitim ve tedavi ile erişkin dönemde görülen komplikasyonlar önlenabilir veya geciktirilebilir. Tip 1 Diabetes Mellitus'a eşlik eden hastalıklar ve gelişmesi muhtemel komplikasyonlar için önerilen taramalar Tablo 2.3'te gösterilmiştir (Svoren ve Jospe 2016).

Tablo 2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus Tarama Önerileri (Svoren ve Jospe 2016)

	Tarama Zamanı	Sıklık	Yöntem	Tedavi
Retinopati	Prepubertal → 5 yıl sonra, Pubertal → 2 yıl sonra	1-2 yılda bir	Fundus fotoğrafı, Floresan anjiyografi, Midriyatik oftalmoskopi	Glisemik kontrol, Lazer
Nefropati	Prepubertal → 5 yıl sonra, Pubertal → 2 yıl sonra	Yıllık	Spot idrar albümin/kreatin oranı, 24 saatlik idrar albümin, albümin/kreatin oranı	Glisemik kontrol, Kan basıncı kontrolü, Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörleri
Nöropati	Çocuklarda net değil, Erişkin T2DM'de tanıda, T1DM'de 5 yıl sonra	Net değil	Fizik muayene, Sinir ileti çalışmaları	Glisemik kontrol
Makrovasküler hastalık	2 yaşından sonra	5 yılda bir	Kan lipit düzeyleri, Kan basıncı ölçümü	Statinler, Kan basıncı kontrolü
Tiroid hastalığı	Tanıda	2-3 yılda bir veya septom/antikor varlığına göre	Tiroid Stimulan Hormon, Tiroid peroksidaz, Tiroglobulin antikor	Tiroksin
Çölyak hastalığı	Tanıda	2-3 yılda bir	Doku transglutaminaz, Endomisyal antikor, Transglutaminaz antikorlar	Glutensiz diyet

2.2.3.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Çocukluk çağında diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonlar nadir olmakla birlikte; T1DM, kardiyak ve periferik vasküler fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır. Hastalığın başlamasından birkaç yıl sonra bile yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilir. Hiperglisemi; ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarla sıkı bir şekilde ilişkilidir (Donaghue ve ark 2014). Günümüzde kardiyovasküler hastalık, erken mortalite ve morbiditenin ana nedeni olmaya devam etmektedir (DiMeglio ve ark 2018). Diyabetik bireylerde görülen kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesi, diyabetik olmayan bireylerde görülen kardiyovasküler hastalıklara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, iskemik inme gibi hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. (Laing ve ark 2003, Larsson ve ark 2018). Bireyler daha uzun yaşadıkça T1DM’de kardiyovasküler hastalıklar daha sık görülmektedir (Atkinson ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda T1DM’li hastaların sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler olay görülme riskinin on kat arttığı, ayrıca T1DM’li hastalarda 40 yaş altında kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının yılda %1 olduğu ve 55 yaş üzerinde ise 3 kat arttığı gösterilmiştir (Maser ve ark 1991, Atkinson ve ark 2014).

Tip 1 Diabetes Mellitus’ta gelişen kardiyak otonomik nöropati kalpte sempatik stimülasyonda anormalliklere yol açar. Bu durumun sonucunda taşikardi, bradikardi, egzersiz intoleransı ve ortostatik hipotansiyon gibi klinik bulgular görülebilir. Kardiyak otonom nöropatinin erken bir bulgusu olarak kalp hızı değişkenliği azalabilir (De Ferranti ve ark 2014). Kardiyak otonomik nöropatinin hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi risk faktörleri ve diğer mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Voulgari ve ark 2011). Hipertansiyon diyabetik hastalarda daha sık görülür ve nefropati olmaksızın kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörüdür (Maahs ve ark 2005). Hipertansiyon; obezite, nefropati, hiperglisemi ve artmış HbA1c ile de ilişkilidir. Yoğun diyabet tedavisi ile uzun dönemde hipertansiyon riski azalmaktadır ve çocuklarda hipertansiyonun engellenmesi önerilmektedir (De Boer ve ark 2008, De Ferranti ve ark 2014). Hipertansiyonun engellenmesi kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır (Donaghue ve ark 2014).

Endotel disfonksiyonu diyabete bağlı olarak gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla yakından ilgilidir. Hastalığın erken dönemlerinde bile endotel disfonksiyonuna bağlı ateroskleroz gelişimi görülebilir. (Donaghue ve ark 2014). Yapılan bir

çalışmada, ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülen koroner arter kalsifikasyonu; T1DM'li hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (Dabelea ve ark 2003). Erken dönemde aorta ve karotid arterlerde gelişen ateroskleroz, ultrasonografi yardımıyla gösterilebilir (Harrington ve ark 2010). Hastalarda azalmış erken diyastolik gevşeme, ventrikül dolum paternlerinde değişiklikler, sol ventrikül dolum basıncında artış ve end-diyastolik volümde azalma ile karakterize diyastolik disfonksiyon gelişmekte, daha ileri aşamada diyabetik kardiyomiyopati görülmektedir. Diyastolik dolumdaki anormallikler kalbin atım hacmini ve dolayısıyla kardiyak debiyi etkiler. Bu durumun sonucunda egzersiz kapasitesinde azalma meydana gelir (Donaghue ve ark 2014).

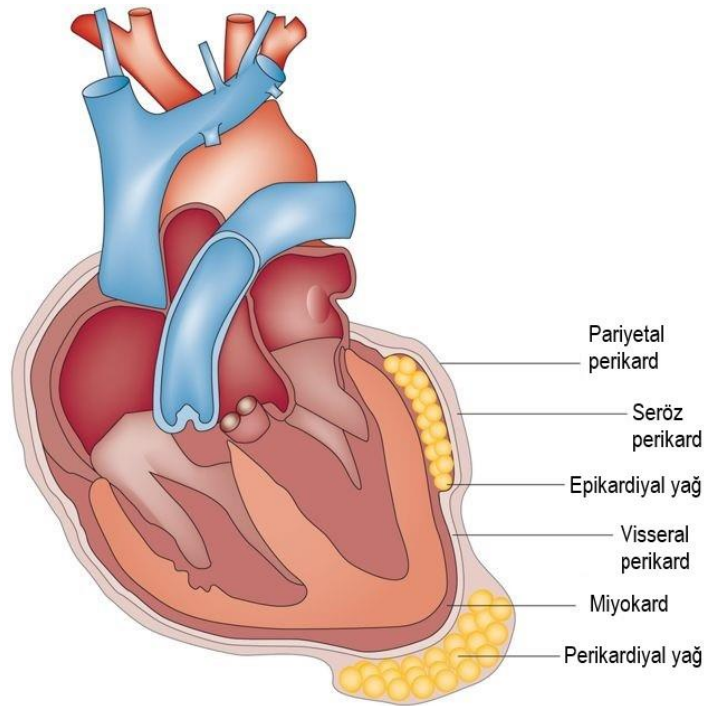
Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalarda kan lipit profili bozulur (Feitosa ve ark 2013). Genç erişkinlerle yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemi prevalansının %50 olduğu saptanmıştır (Wadwa ve ark 2005). Kan lipit düzeylerindeki değişiklikler aynı zamanda santral tip obezite ile de ilişkilidir (Donaghue ve ark 2014). Hastalarda hipertrigliseridemi, yüksek LDL kolesterol ve daha az sıklıkta azalmış HDL kolesterol düzeyleri görülür (Feitosa ve ark 2013). Adölesanlar benzer yaştaki sağlıklı bireylere göre daha yüksek apolipoprotein B düzeyine sahiptir (Guy ve ark 2009). Ayrıca rutin olarak değerlendirilmeyen plazma lipit metabolizmasının regülasyonunda görevli olan düşük yoğunluklu LDL alt grubu gibi aterojenik fraksiyonlarda artış görülür. Ek olarak bu hastalarda lipit taşınmasında da değişiklikler gelişir (Feitosa ve ark 2013). Yapılan çalışmalarda T1DM'li gençlerde nispeten kısa bir hastalık süresinden sonra bile lipoprotein kompozisyonunda anormal lipit düzeyleri olduğu, 10-22 yaş arası T1DM'li gençlerin çoğunda önemli oranda lipit düzeylerinin bozulduğu gösterilmiştir (Guy ve ark 2009). Bozulmuş lipit metabolizmasının neden olabileceği komplikasyonları engellemek için yeni tanı alan 10 yaş üzeri tüm T1DM hastalarında, hasta stabil hale geldikten sonra dislipidemi açısından tarama önerilmektedir. Hedeflenen LDL kolesterol <100 mg/dL (2,6 mmol/L), HDL kolesterol >40 mg/dL (1,1 mmol/L), Trigliserit <150 mg/dL (1,7 mmol/L) olmalıdır. Sonuçlar normal çıkarsa her 5 yılda bir rutin tarama, eğer aile hikayesinde hiperkolesterolemi veya erken kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa; ya da aile hikayesi bilinmiyorsa tarama 2 yaşından itibaren yapılmalıdır. (Donaghue ve ark 2014).

Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda EYDK'nın arttığı, P dispersiyonu, QT dispersiyonu, Tp-e intervalı gibi parametrelerde uzamalar olduğu gösterilmiştir (Veglio ve ark 2002, Yazici ve ark 2007, Şengül ve Özveren 2013, Castro-Torres ve ark 2015, Tokatli ve ark

2016). Çalışmalar daha çok erişkin yaş grubunda yapılmıştır ve diyabetik çocuklarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu

Epikardiyal yağ dokusu kalbin visseral yağ dokusudur. Embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokusundan köken alır (Iacobellis ve ark 2005). Kalbin miyokard ile visseral perikard arasındaki yüzeyde bulunur ve kalbin yüzeyinin dörtte üçünden fazlasını kaplar (Şengül ve Özveren 2013). Fizyolojik koşullar altında kalp kitlesinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Sağlıklı erişkinlerde çoğunlukla atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda olmak üzere, koroner arterlerin ana dalları boyunca, sağ atrium çevresinde, sağ ventrikülün serbest duvarı boyunca ve sol ventrikülün apeksinde yerleşir (Iacobellis ve Bianco 2011, Şengül ve Özveren 2013). Çocuklarda ise daha çok atriyal serbest duvar ve iki atriyal uzantı çevresinde bulunur. Epikardiyal yağ dokusunu, altında bulunan miyokarddan ayıran fasya tabakası yoktur. Bu nedenle miyokard ile güçlü ve yakın bir etkileşim içindedir (Wu ve ark 2017). Miyokard ile aynı mikro dolaşıma sahiptir. Kalbe olan anatomik yakınlığı ve fasyal sınırların olmaması nedeniyle miyokard ile lokal olarak etkileşebilir (Iacobellis ve Bianco 2011). Epikardiyal yağ dokusunun şematik çizimi Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Iacobellis 2015).



Şekil 2.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Şematik Lokalizasyonu (Iacobellis 2015)

Epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonel karmaşıklığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte genellikle mekanik, termojenik, metabolik ve endokrin/parakrin fonksiyonları olduğu söylenebilir. Koroner arterlerin ana dallarına eşlik ettiğinden ve atrioventriküler-interventriküler olukta yastık gibi yerleştiğinden dolayı; koroner arter nabzının ve miyokard kasılmasının neden olduğu aşırı distorsiyona karşı kalbi mekanik olarak korur (Wu ve ark 2017). Miyokard ve koroner arterleri hipotermiye karşı korumak için kahverengi yağ dokusuna benzer işlev gördüğü de düşünülmektedir. Kahverengi yağ dokusu soğukta ve otonom sinir sisteminin aktivasyonuna yanıt olarak ısı üretir. Yapılan çalışmalarda kahverengi yağ dokusunun bir belirteci olan UCP-1 (uncoupling protein-1) ekspresyonunun epikardiyal yağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. İnsan epikardiyal yağ dokusunda UCP-1 ekspresyonunun diğer yağ depolarından önemli ölçüde daha yüksek olması kahverengi yağ ile aynı işlevi görebileceğini düşündürmektedir (Iacobellis ve ark 2005, Iacobellis ve Bianco 2011).

Epikardiyal yağ dokusunun kendine özgü biyokimyasal özellikleri vardır ve bu özellikleri nedeniyle diğer visseral yağ dokularından farklıdır. Mikroskopik olarak incelendiğinde çoğunlukla adipositler olmak üzere inflamatuvar, stromal-vasküler ve sinir dokularından oluşur. Adipositler diğer visseral yağ depolarına göre daha küçüktür. Bu adipositlerin glikoz tüketimi daha düşük olmakla birlikte dolaşımdaki serbest yağ asitlerini işleme (alma/verme) kapasitesi daha yüksektir (Iacobellis ve ark 2011). Hayvan deneylerinde serbest yağ asidi sentezi-yıkımının ve insülin ile uyarılan lipogenezin diğer yağ depolarına göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (Marchington ve ark 1989).

Epikardiyal yağ dokusu aktif olarak lipid ve enerji homeostazında rol alır. Miyokard dokusu koroner arterlerden gelen serbest yağ asitlerini metabolize ederek enerji üretiminin %50-70'ini serbest yağ asitlerinden karşılamaktadır (Iacobellis ve ark 2011). Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusunun miyokard ile lokal vasküler yatak arasındaki toksik düzeydeki yağ asitlerine karşı tamponlama görevi üstlendiği, toksik düzeydeki yağ asitlerini parçalayarak kalbin kontraktilitesinin ve repolarizasyonun korunmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca yüksek düzeydeki lipolitik aktivitesi nedeniyle özellikle iskemik koşullar altında miyokardiyal enerji talebini karşılamak için hazır bir serbest yağ asidi kaynağı görevi üstlenmektedir (Iacobellis ve ark 2005).

Epikardiyal yağ dokusu, enerji metabolizmasının yanı sıra vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları derinden etkileyebilen bir dizi biyoaktif molekülün önemli bir kaynağıdır. Bu faktörlerin birçoğu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle adipokin terimi artık bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır (Iacobellis ve ark 2005, Iacobellis ve ark 2011). Epikardiyal yağ dokusundaki adipositler ve doku makrofajları sekretuar özelliklere sahiptir. Omental ve mezenterik visseral adipoz dokuda olduğu gibi adipokin ve sitokin üretebilirler. Bu adipokinler ve sitokinler; parakrin ve/veya vazokrin yolla miyokardı ve koroner arterleri etkiler (Şengül ve Özveren 2013). İnsanlarda yapılan biyomoleküler çalışmalarda; epikardiyal yağ dokusunun metabolik olarak aktif olduğu, kardiyak fonksiyonları ve morfolojiyi önemli ölçüde etkileyebilecek pro-inflamatuvar (tümör nekrosis faktör- α , interlökin-1, interlökin-6, sinir büyüme faktörü) ve anti-inflamatuvar (adiponektin) adipokinlerin önemli bir kaynağını oluşturduğu gösterilmiştir (Iacobellis ve Sharma 2007). Adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik adipokinlerin lokal sekresyonu yoluyla kardiyoprotektif etki gösterebilir (Iacobellis ve ark. 2005). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olmayan kişilerin epikardiyal yağ dokusundan eksprese edilen adiponektin düzeyleri, koroner arter hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Iacobellis ve ark 2009).

Epikardiyal yağ dokusunun koruyucu ve zararlı etkileri arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar net olarak belli değildir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlık ve hacim artışının visseral obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları mevcuttur. (Şengül ve Özveren 2013). Hayvan çalışmalarında epikardiyal yağ dokusu kitlesi ile diğer yağ depolarındaki artış arasında bir ilişki bulunamamıştır (Marchington ve ark 1989). İnsanlarda yapılan otopsi, ekokardiyografi ve MR (manyetik rezonans) incelemelerinde de bu bulguyla uyumlu şekilde, total yağ miktarından ziyade epikardiyal yağ dokusunun visseral yağ miktarı ile daha yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (Iacobellis ve ark 2005). Iacobellis ve ark. (2003b), özellikle visseral yağ dokusu ile EYDK arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Epikardiyal yağ dokusu farklı tekniklerle nispeten kolay bir şekilde ölçülebilir. Ekokardiyografi, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve kardiyovasküler MR görüntüleme epikardiyal yağ dokusu ölçümlerinde kullanılabilir. Görüntülemede altın standart kardiyovasküler MR görüntülemedir. Ancak ekokardiyografinin maliyetinin düşük olması, zararlı etkisinin bulunmaması ve ulaşılabilirliğinin daha kolay olması gibi avantajlarının olduğu belirtilmiştir. Ölçüm yöntemleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir (Talman ve ark 2014).

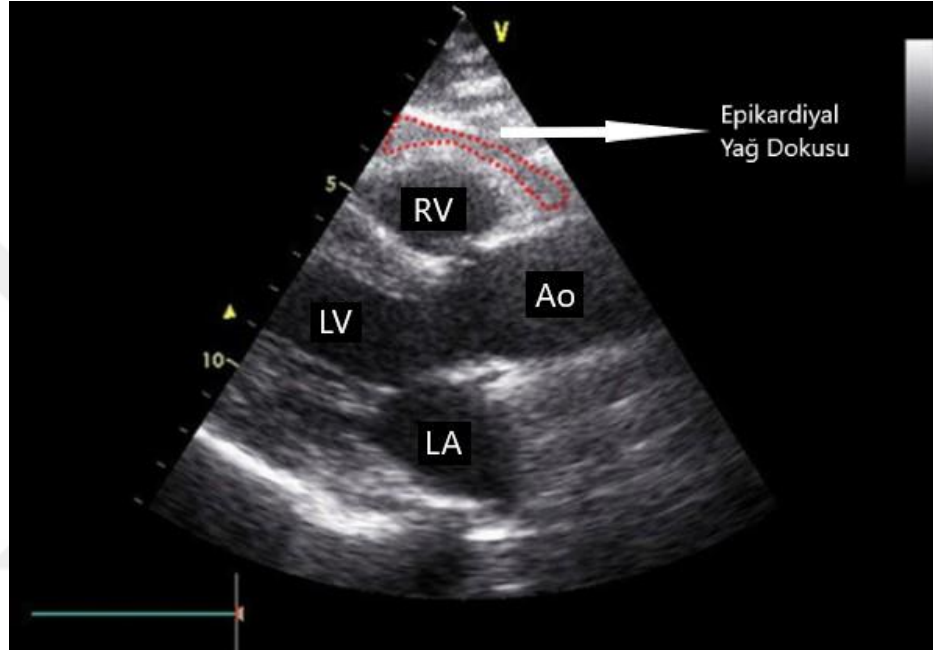
Tablo 2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Yöntemleri (Talman ve ark 2014)

Teknik	Çözünürlük	Ölçülenler	Tekrarlanabilme	Maliyet	Kısıtlamalar	Avantajlar
Ekokardiyografi	+	Kalınlık	İyi	+	Değişken ölçüm kalitesi, obezlerde yetersiz ölçüm	İyonize radyasyon yok, düşük maliyet, non-invaziv, kolay uygulama
Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi	++	Kalınlık, volüm, toplam alan	Çok iyi	++	Radyasyon	Yüksek çözünürlük, eş zamanlı koroner arter hastalığı değerlendirilebilir
Kardiyovasküler Manyetik Rezonans	+++ (Altın standart)	Kalınlık, volüm, toplam alan	Çok iyi	+++	Ulaşılabilirlik, yüksek maliyet	Yüksek çözünürlük, iyonize radyasyon yok

İlk olarak 2003 yılında Iacobellis ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografi ile ölçümünü göstermişlerdir. Iacobellis ve ark. (2003a)'nın yaptığı çalışmaya göre; ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan epikardiyal yağ dokusu ölçümleri arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Iacobellis ve ark. (2008) ekokardiyografinin epikardiyal yağ dokusu miktarı ölçümü için optimal bir yöntem olmadığını belirtmişlerdir. Ancak daha sonra yaptıkları başka bir çalışmada; ekokardiyografinin non-invaziv, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir değerlendirme imkanı sunduğunu vurgulamışlardır (Iacobellis ve Bianco 2011). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha doğru bir ölçüm sunmasına rağmen daha maliyetli ve uygulaması zordur. Ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu ölçümü, düşük maliyet ve kolay kullanılabilirlik gibi çeşitli avantajlara sahip olmasına rağmen doğrusal bir ölçüm sunduğu ve miyokardiyumun farklı yerlerinde yağ kalınlığı değiştiği için toplam yağ hacmini yansıtmayabileceği de belirtilmiştir. Üç boyutlu ekokardiyografi, epikardiyal yağ dokusunun volümetrik olarak daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir (Iacobellis ve Bianco 2011, Talman ve ark 2014). Üç boyutlu MR ve multidetektörlü bilgisayarlı tomografi, özellikle ciddi obezlerde daha derin epikardiyal yağ tabakalarında yağ kalınlığını ölçmek için ekokardiyografiden daha duyarlı ve özgündür. Ekokardiyografinin, tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için yüksek teknik uzmanlık gerektirmesine rağmen, MR ve bilgisayarlı tomografiden daha doğru, daha kolay ve daha erişilebilir olduğu düşünülmektedir (Iacobellis ve ark 2008).

İki boyutlu ekokardiyografide epikardiyal yağ dokusu; miyokardiyumun dış duvarı ile perikardın visseral tabakası arasında eko vermeyen boş alan olarak görülür (Şekil 2.2). Eğer

doku masif ise hiper-ekoik olarak da görülebilir. Bu boşluğun kalınlığı, epikardiyal yağ dokusunun en kalın olduğu düşünülen sağ ventrikül serbest duvarında parasternal uzun ve kısa eksen görüntülerinde iki boyutlu olarak sistol sonunda ölçülür (Iacobellis ve ark 2005). Ölçümün sağ ventrikül üzerinden yapılmasının iki temel nedeni vardır. Birincisi bu bölge en yüksek mutlak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı olarak kabul edilir. İkincisi ise, sağ ventrikül üzerinde parasternal uzun ve kısa eksen görünümünün optimum ölçümü sağlamasıdır (Iacobellis ve ark 2003a, Iacobellis ve Leonetti 2005).



Ao: Aort, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül.

Şekil 2.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Görüntüsü (Parasternal Uzun Eksen) (Iacobellis ve Willens 2009)

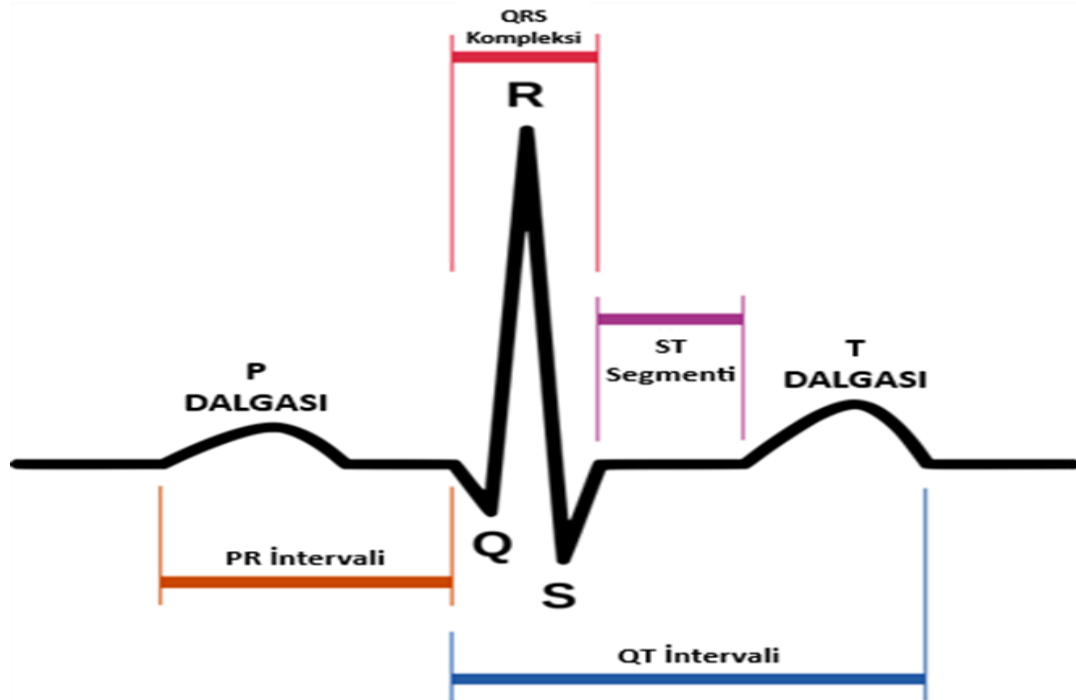
Ölçüm tekniği olarak belirli bir fikir birliği bulunmamaktadır (Iacobellis ve Willens 2009). Bazı çalışmalarda diyastol sonunda (end-diyastol) ölçüm tercih edilmiştir (Eroğlu 2015, Momesso ve ark 2011). Ancak diyastol sırasında epikardiyal yağ dokusu sıkıştırıldığından dolayı, maksimum epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçebilmek için sistol sonunda (end-sistol; T dalgası üzerinde) ölçüm önerilmektedir. Üç kalp siklusu boyunca, uzun eksende aortik anülüsün referans alındığı; kısa eksende ise interventriküler septum ve papiller kas ucunun referans alındığı noktadan ultrasonik ışının sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak yönlendirilmesiyle en iyi ölçüm elde edilir (Iacobellis ve Willens 2009).

Ortalama epikardiyal yağ dokusu kalınlığı için farklı hasta gruplarında farklı çalışmalar yapılmıştır. Iacobellis ve ark. (2008), erişkin erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,5 mm;

Ozdemir ve ark. (2010) obez çocuklarda 6,99 mm, obez olmayan sağlıklı çocuklarda 3,93 mm; Schusterova ve ark. (2014) sağlıklı çocuklarda 3,1 mm; Calcaterra ve ark. (2018) nörolojik gelişim geriliği olan obez olmayan çocuklarda 2,86 mm, sağlıklı kontrol grubunda 2,3 mm ortalama ölçüm saptamıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı için normal referans değerler henüz belirlenmemiştir. Farklı hasta gruplarında erişkinlerde yapılan çalışmalarda 1 ile 23 mm arasında ölçülen değerler bulunmuştur (Iacobellis ve ark 2008). Ancak çocuklarda belirlenmiş net bir değer henüz yoktur.

2.4. Elektrokardiyografi

Kalbin kasılması ve gevşemesi (sistol/diyastol) miyokard hücrelerinin düzenli olarak depolarizasyonu ve repolarizasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Kalbin primer uyarı odağı olan sinoatriyal noddan çıkan ileti atriyal depolarizasyonu başlatır. İleti, atriyoventriküler nod ve His-Purkinje sistemi aracılığıyla ventriküller boyunca koordineli bir şekilde yayılır. Atriyal kontraksiyonu, ventriküllerin hızlı ve koordineli kasılması izler (Meek ve Morris 2002). Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), kardiyak döngü sırasında kalbin kasılmasını sağlayan miyokardiyal hücrelerin transmembran depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki voltaj farklılıklarını kaydeder (Kligfield ve ark 2007). Elektrokardiyografi dalgasının şematik çizimi Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

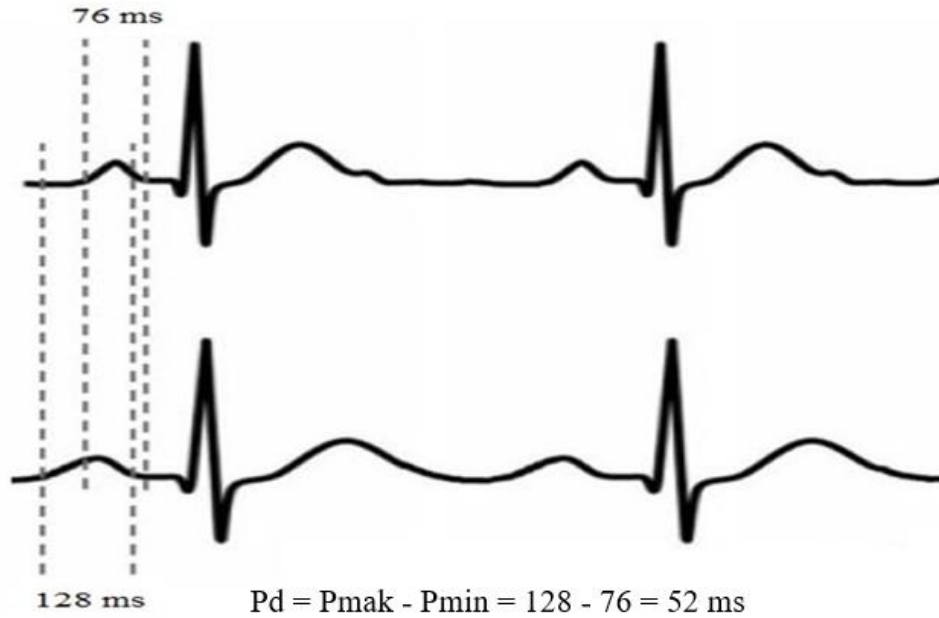


Şekil 2.3. Elektrokardiyografi Dalgası Şematik Çizimi

Elektrokardiyografide görülen dalga formunun amplitüdünü miyokard kitlesi, araya giren dokuların kalınlığı gibi faktörler etkiler. Örneğin ventrikül hipertrofisi olan hastaların miyokard dokusu da büyük olduğundan dolayı EKG’de yüksek amplitüdlü dalga formları görülebilir. Perikardiyal efüzyon, amfizem, obezite gibi durumlarda da elektriksel akıma karşı direnç olduğundan dolayı dalga amplitüdü azalabilir (Meek ve Morris 2002).

2.4.1. P Dispersiyonu

P dispersiyonu (Pd), standart 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Perzanowski ve ark 2005). P dispersiyonunun hesaplanması şematik olarak Şekil 2.4’te gösterilmiştir.



Pd: P dispersiyonu, Pmak: Maksimum P dalga süresi, Pmin: Minimum P dalga süresi

Şekil 2.4. P Dispersiyonu

P dispersiyonu atriyal refrakterliğin heterojenitesinin bir ölçüsüdür. Artmış P dispersiyonu süresi, inter-atriyal ve intra-atriyal düzgün olmayan bozulmuş iletimi gösterir (Perzanowski ve ark 2005). Diyabetik hastalarda P dispersiyonun uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Yazici ve ark 2007, Imamoglu ve ark 2008). Yapılan çalışmalarda P dispersiyonunun atriyal aritmi gelişimi için farklı hasta gruplarında yüksek öngörü değerine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Çağlı ve ark 2005).

2.4.2. QT/QTc Dispersiyonu

QT aralığı EKG’de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan aralık olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.5). Miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon süresini ifade eder. QT dispersiyonu (QTd) ise standart 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa QT süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Psallas ve ark 2006).

QTd’deki artış; miyokardın elektriksel stimülasyonundaki heterojeniteyi göstermekte olup, ventriküler aritmilerle ilişkilidir (Bednar ve ark 2001). Miyokardiyal repolarizasyonda meydana gelen anormallikler ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olup QT süresi, QT dispersiyonu ve transmural repolarizasyon dispersiyonu ile değerlendirilebilir (Karaagac ve ark 2015).

Malign ventriküler aritmi gelişen birçok hastada, bu duruma yol açan altta yatan bir hastalık vardır. Bu hastalarda EKG analizleri ile ventriküler kardiyak aritmilerin gelişimini tahmin etmek genellikle mümkündür. Klinik pratikte ventriküler repolarizasyon belirteçleri olan; QT aralığı, düzeltilmiş QT (QTc), QT dispersiyonu (QTd), Tpeak-Tend aralığı (Tp-e) ve Tp-e/QT oranı bu amaçla kullanılabilir (Castro-Torres ve ark 2015).

Artmış repolarizasyon dispersiyonunda düzenli ventriküler uyarılma paterninin bozulduğu ve ventriküler aritmilere yatkınlık olduğu düşünülmektedir (Kors ve ark 2008). Organik kalp hastalığı olan hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında QT dispersiyonunun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (Malik ve Batchvarov 2000). Artmış QTd birçok hastalık grubunda ciddi aritmiler ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda kalp hastalığı olmayan hiperlipidemik hastalarda QT dispersiyonunun arttığı saptanmıştır. Bu durum hiperlipidemi ile direkt olarak ilişkilendirilmiştir (Kasapoğlu ve Çiftçi 2013). Erişkin yaş grubunda diyabetik hastalarda QT dispersiyonunun arttığı gösterilmiştir (Veglio ve ark 2002). Son yıllarda yapılan çalışmalarda QTd’nin diyabetik hastalarda kardiyak mortalite için prognostik bir faktör olduğu düşünülmüştür (Psallas ve ark 2006, Castro-Torres ve ark 2015).

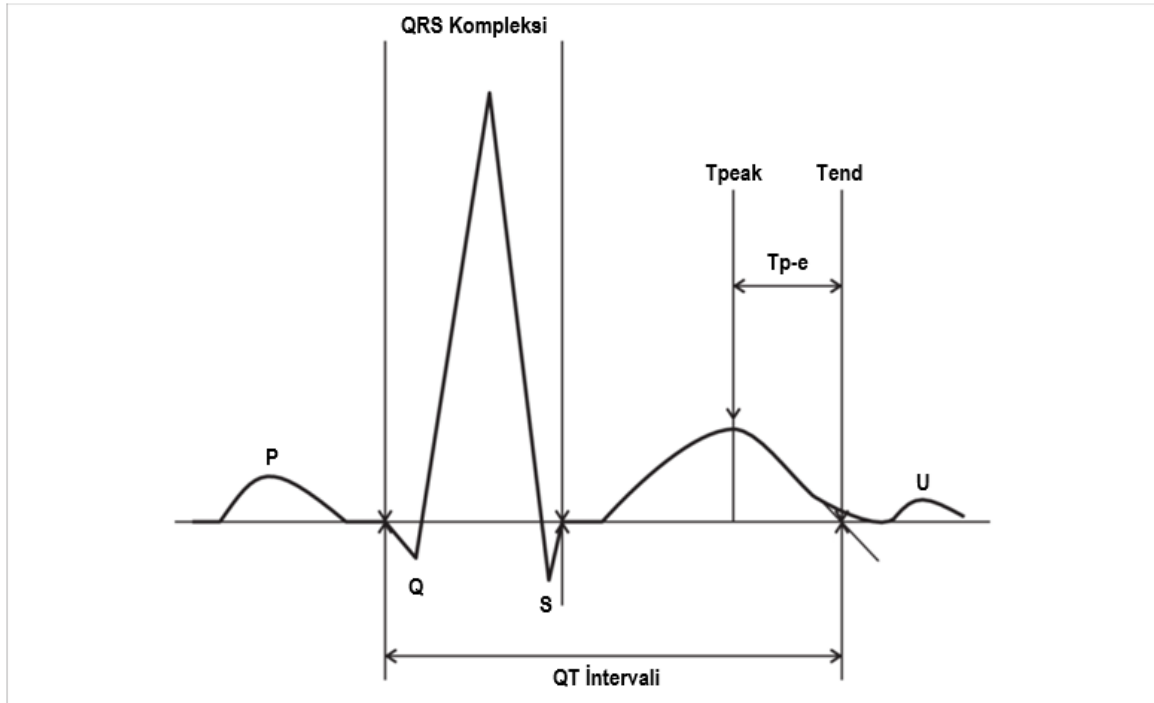
Düzeltilmemiş QT aralığı kalp hızı değişikliklerinden etkilenmektedir. Kalp hızı arttığında QT aralığı kısalmakta, kalp hızı yavaşladığında QT aralığı uzamaktadır (Li ve ark 2009). Kalp hızından kaynaklanan değişikliği ortadan kaldırmak için Bazett tarafından tanımlanan formülle ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc)

hesaplanmaktadır (Bazett 1920). Uzamış QTc ve QTcd ventriküler aritmilerle ilişkilidir ve diyabetik hastalarda QTc ve QTcd'nin uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Suys ve ark 2002, Li ve ark 2009).

2.4.3. Tp-e İntervali

Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının sonu arasındaki aralıktır (Şekil 2.5). Tp-e intervalinin, standart 12 derivasyonlu EKG'de ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunun bir yansıması olduğu kabul edilir. Transmural repolarizasyon dispersiyonunu daha iyi yansıttığı gösterilen prekordiyal derivasyonlardan ölçüm yapılması önerilmektedir (Antzelevitch ve Oliva 2006, Castro-Torres ve ark 2015).

Uzamış Tp-e intervali, ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıtır ve artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkilidir (Castro-Torres ve ark 2015). Yapılan son çalışmalara göre Tp-e intervalinin ventriküler repolarizasyonun global dispersiyonuna karşılık geldiği düşünülmektedir (Arteyeva ve ark 2013). Diyabetik hastalarda Tp-e intervali süresinin uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Miki ve ark 2014, Tokatli ve ark 2016). Tp-e intervali şematik çizimi Şekil 2.5'te gösterilmiştir (Kaplan ve ark 2015).



Şekil 2.5. QT ve Tp-e İntervali (Kaplan ve ark 2015)

Normal Tp-e intervali değerleri hakkında bir fikir birliği yoktur (Castro-Torres ve ark 2015). Haamark ve ark. (2010), sağlıklı erişkin bireylerde V5 derivasyonundan ölçölen Tp-e intervali süresinin erkeklerde 94 ± 10 ms, kadınlarda 92 ± 11 ms ortalama bir değere sahip olduğunu bulmuşlardır.

Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı, kardiyak aritmileri öngören yeni belirteçlerdendir (Gupta ve ark 2008). Tp-e/QT oranı, ventriköler repolarizasyonun transmural (Tp-e) ve boyutsal dispersiyon (QT) değerlerini içerir. Kalp atım hızına göre düzeltilme gerekmediğinden, diğer belirteçlere göre daha avantajlıdır (Castro-Torres ve ark 2015). Gupta ve ark. (2008)'na göre sol ventrikölün transmural eksenini en iyi yansıttığı düşünölen prekordiyal V6 derivasyonununda sağlıklı popölasyonlarda ölçölen Tp-e/QT oranı ortalama $0,21\pm0,03$ (0,15 ile 0,25 arasında) bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışma Şubat 2018 - Temmuz 2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Kardiyoloji/Çocuk Endokrin Bilim Dallarında gerçekleştirildi. Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 41 hasta ile yaş, cinsiyet ve diğer antropometrik ölçümler yönünden benzer 41 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri; Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı olmak, 5-18 yaş arası olmak olarak belirlendi. Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri; Tip 1 Diabetes Mellitus haricinde herhangi bir kronik hastalık bulunması, konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olması olarak belirlendi. Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri; Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine masum üfürüm veya non spesifik göğüs ağrısı gibi nedenlerle başvurup kardiyak muayene ve tetkikleri normal olarak saptanmış olması ve 5-18 yaş arasında olmak olarak belirlendi. Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri; herhangi bir kronik hastalığı, konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı bulunması olarak belirlendi.

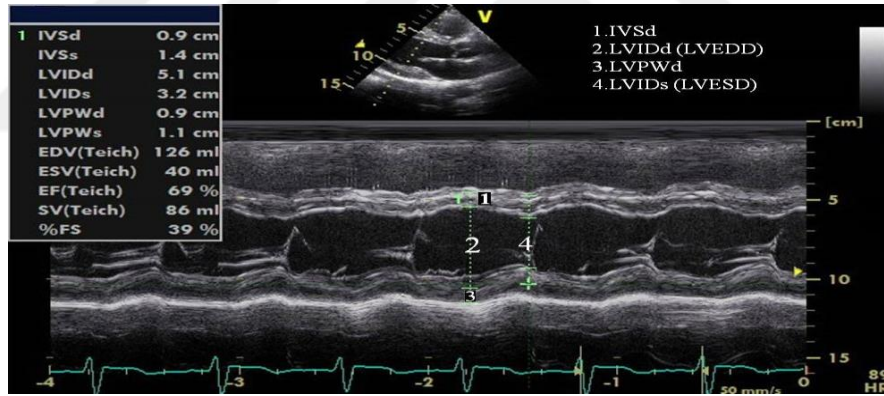
Hasta grubun son 3 ayda bakılan açlık kan glikozu, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi, kan lipid paneli değerleri ile tanı yaşı ve diyabetik olma süreleri Çocuk Endokrin Poliklinik dosyalarından elde edildi. Kontrol grubunda kan tetkikleri yapılmadı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alındı, rutin fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Tüm olguların sessiz bir ortamda 10 dakika dinlenme sonrası sağ koldan uygun bir tansiyon manşonu kullanılarak kan basınçları ölçüldü. Yine 10 dakika dinlenme sonrasında sessiz bir ortamda elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) incelemeleri yapıldı. Her iki grubun ailelerinden çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam alındı. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak toplandı ve hastalara ait bilgiler amacı dışında kullanılmadı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan 09.02.2018 tarih ve 2018/1191 sayılı karar ile onay alındı.

3.2. Ekokardiyografik İnceleme

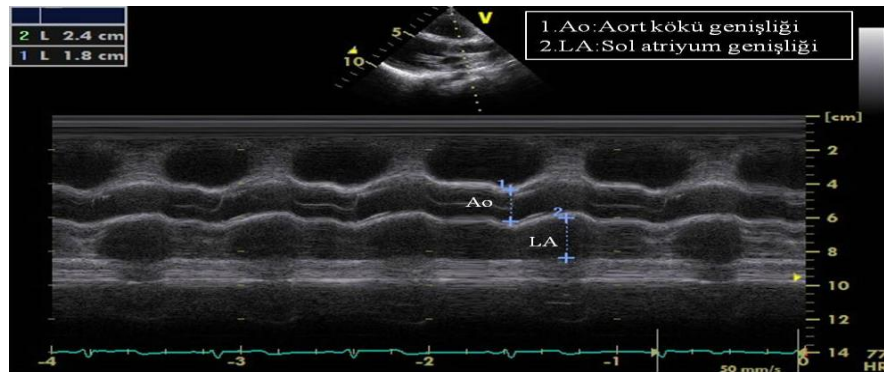
Ekokardiyografi (EKO) incelemeleri Vivid S5 N (General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 3S (2-4 MHz) prob kullanılarak iki boyut, M-mode, Doppler akım

ve renkli Doppler görüntülemeleri deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (Sahn ve ark 1978). Tüm görüntüler daha sonra tekrar incelenebilmek amacıyla ekokardiyografi cihazının dijital hafızasına kaydedildi. Cihaza kaydedilen görüntüler incelenerek klasik EKO'da sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri yapıldı (Şekil 3.1, Şekil 3.2). EF ve FS değerleri M-mode ekokardiyografide sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu genişlik ölçümleri esas alınarak hesaplandı. $EF (\%) = [\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}^3 - \text{sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği}^3] / [\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}^3] \times 100$ formülüyle; $FS (\%) = [\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği} - \text{sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği}] / [\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}] \times 100$ formülüyle hesaplandı (Park 2014). Her bir parametre için peş peşe üç kalp siklusu boyunca ölçümler yapılarak ortalamaları alındı.



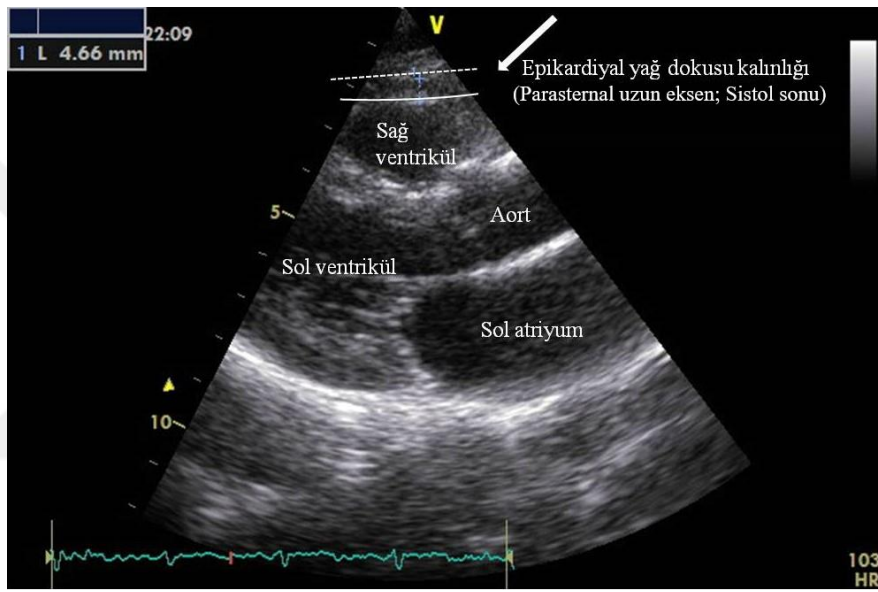
EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVIDd=LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVIDs=LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

Şekil 3.1. Sol Ventrikül M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri

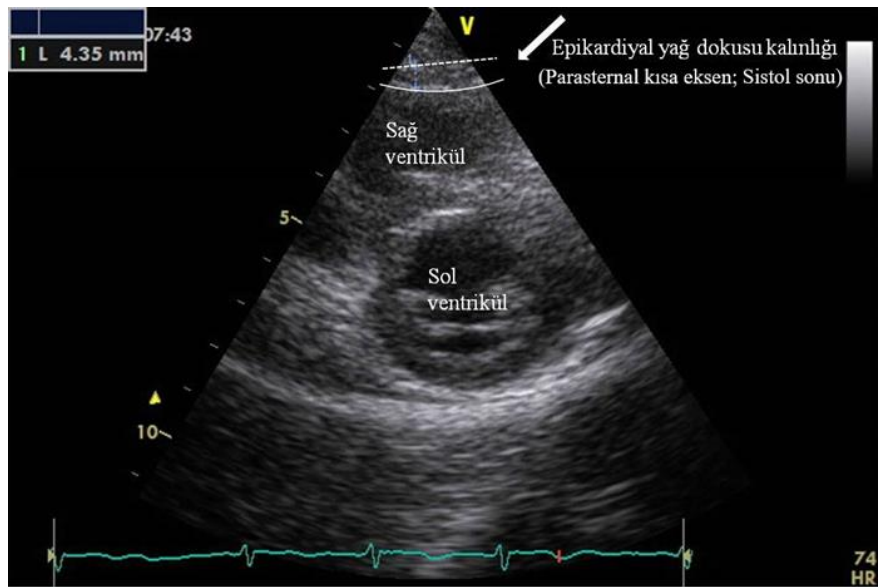


Şekil 3.2. Sol Atriyum ve Aort Kökü M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, sol lateral dekübit pozisyonda iki boyutlu (2D) ekokardiyografi ile değerlendirildi. Sistol sonunda (end-sistolik; T dalgası üzeri), parasternal uzun ekseninde aortik anülüsün referans alındığı; parasternal kısa ekseninde ise interventriküler septum ve papiller kas ucunun referans alındığı noktadan ultrasonik ışının sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak yönlendirilmesiyle ölçüm yapıldı. Parasternal uzun (Şekil 3.3) ve kısa ekseninde (Şekil 3.4) ölçümler sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğunda (miyokard ile visseral perikard arasında) eko vermeyen ya da doku masif ise hiperekojen alan en geniş yerinden mm cinsinden ölçüldü. Ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu kalınlık ölçümleri Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Epikardiyal Yağ Dokusu Uzun Eksen Ölçümü (2D Ekokardiyografi)

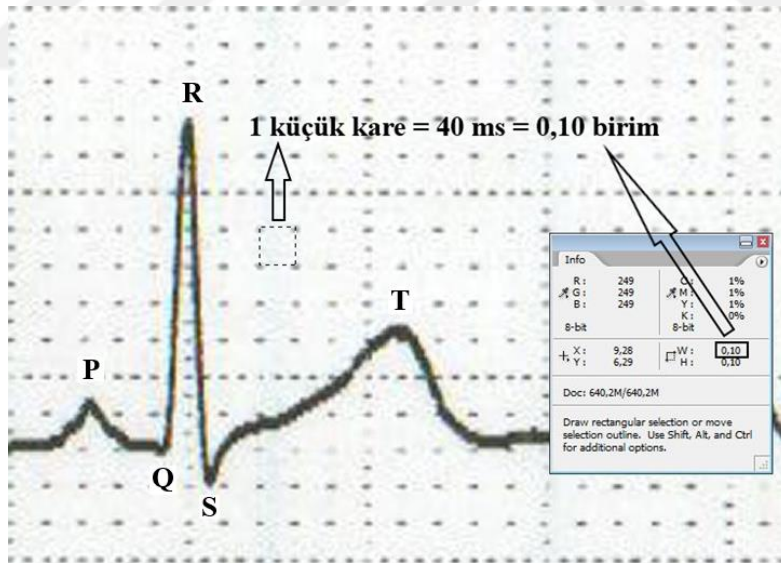


Şekil 3.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Kısa Eksen Ölçümü (2D Ekokardiyografi)

Epikardiyal yağ dokusu ölçümleri her bir ekseninde (uzun ve kısa) ayrı ayrı üç kalp siklusu boyunca yapıldı ve kendi içinde ortalamaları alınarak uzun eksen ve kısa eksen ölçümleri olarak belirlendi. Elde edilen uzun ve kısa eksen ölçümlerinin de kendi aralarında ortalamaları alınarak çıkan değer epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) olarak kabul edildi.

3.3. Elektrokardiyografik İnceleme

Elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, üç kanallı-12 derivasyonlu Nihon Kohden Cardiofax S (Tokyo, Japan) marka EKG cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitütte kaydedildi. Kayıtlar tarayıcı yardımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Görüntüler “Adobe Photoshop CS2 Version 9.0” programı ile 1500 dpi çözünürlükte incelendi. Kalp hızı, PR intervalı, P dalga süresi, P dispersiyonu (Pd), QT intervalı (QT), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT (QTc), düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) ve Tp-e intervalı (Tp-e) ölçümleri yapıldı. Bilgisayar programı ile yapılan ölçümlerde her bir küçük kare 0,10 birime karşılık geliyordu ve bunun süre olarak karşılığı 40 milisaniye (ms) idi. Böylece 4 ms (0,01 birim) hassaslıkta ölçümler gerçekleştirildi (Şekil 3.5).



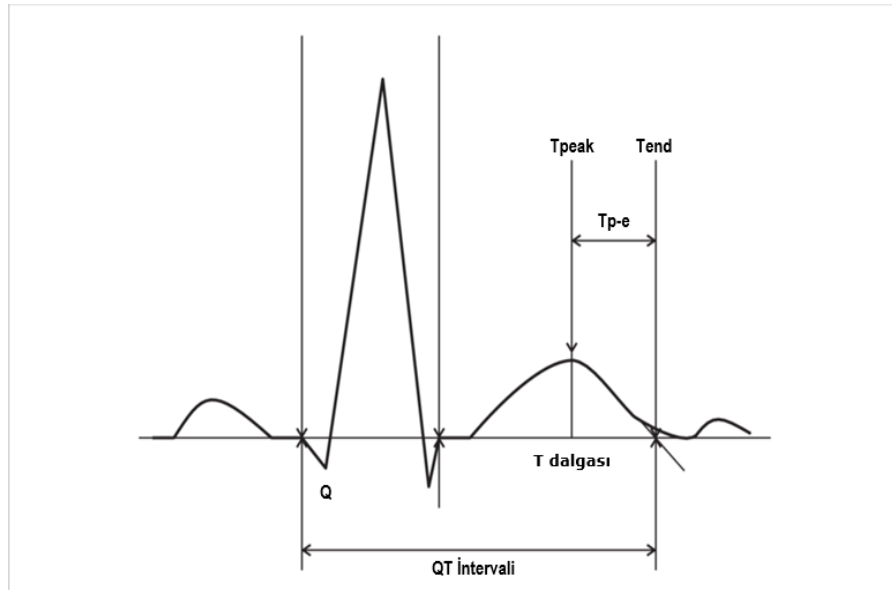
Şekil 3.5. Bilgisayar Programı Yardımıyla Elektrokardiyografik Ölçümlerin Yapılması

Tüm EKG değerlendirilmeleri aynı hekim tarafından yapıldı. Kalp hızı DII derivasyonundan ardışık üç R-R intervali hesaplanarak ölçüldü. PR süresi DII derivasyonundan ardışık üç kalp atımında ölçülerek ortalaması alındı. P dalga süresi, P dalgasının izoelektrik hattın ayrılış ve birleşme yerleri arasındaki süre olarak hesaplandı. En

az 9 derivasyonda P dalga süreleri milisaniye olarak ölçülüp en uzun süre (Pmak) ile en kısa süre (Pmin) arasındaki fark P dispersiyonu (Pd) olarak değerlendirildi.

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. T dalgasının sonunun net olarak seçilemediği durumlarda Lepeschkin ve Surawicz (1952)'in tanımladığı tanjant metodu ile T dalgasının tepe noktasından, dalga'nın aşağı inen kısmının devamına izoelektrik hatla doğru çizilen çizginin izoelektrik hatla kesişme noktası T dalgasının sonu olarak kabul edildi (Şekil 3.6). En az 9 derivasyonda QT süreleri milisaniye olarak ölçülüp en uzun süre (QTmax) ile en kısa süre (QTmin) arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd) olarak değerlendirildi. Her derivasyondaki QT ölçümleri Bazett formülüyle ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplaması yapıldı (Bazett 1920). En uzun QTc ile en kısa QTc süresi arasındaki fark QTc dispersiyonu (QTcd) olarak değerlendirildi.

Göğüs derivasyonlarından V5'teki T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının izoelektrik hatla birleşme noktası arasındaki süre milisaniye olarak ölçülüp Tp-e intervali olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atımında ölçümler yapılarak ortalamaları alındı. Eğer V5'te ölçüm yapılamadıysa V6 veya V4 derivasyonları ölçüm için kullanıldı. T dalgasının sonunun net olarak seçilemediği durumlarda tanjant metodu ile T dalgasının sonu belirlendi (Şekil 3.6). Tp-e intervalinin ölçüldüğü aynı derivasyondan QT ve QTc hesaplaması da yapılarak Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplandı.



Şekil 3.6. QT ve Tp-e İntervali Ölçümleri (Kaplan ve ark 2015)

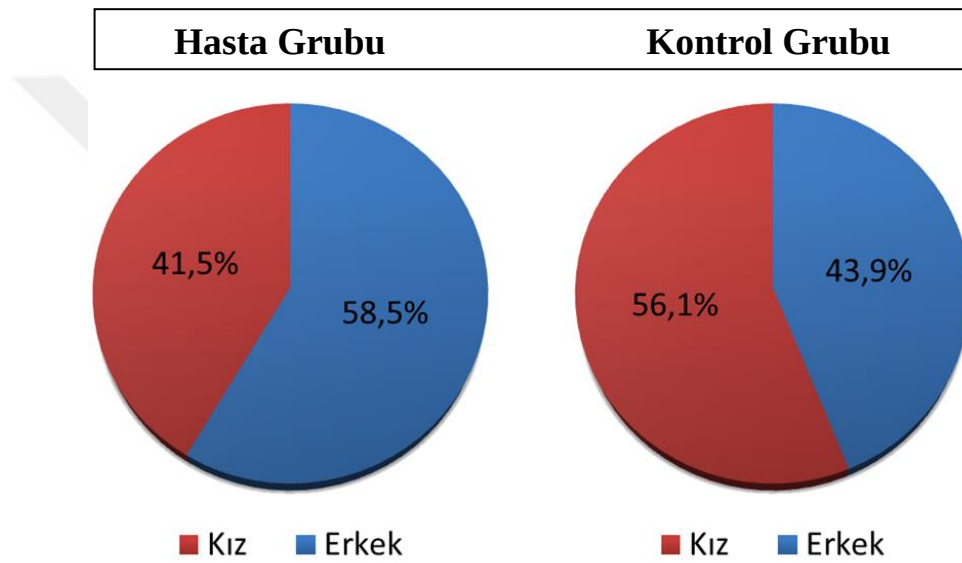
3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tüm analizleri “IBM SPSS Statistics Version 22” paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ‘ortalama±standart sapma’ olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı ve sıklığının analizlerinde tanımlayıcı analizler; frekans verilerde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız t-test, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistik analizlerinde anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05’in altında olması olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Çalışmaya hasta grubu olarak; Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı 41 çocuk-adölesan ve kontrol grubu olarak; sağlıklı 41 çocuk-adölesan olmak üzere toplam 82 olgu dahil edildi. Tüm olguların (n:82) 40'ı (%48,8) kız, 42'si (%51,2) erkek; yaş ortalaması $12,25 \pm 2,80$ (min:6,20, mak:17,90) yılı. Hasta grubu olarak alınan olguların (n:41) 17'si (%41,5) kız, 24'ü (%58,5) erkek; kontrol grubu olarak alınan olguların (n:41) 23'ü (%56,1) kız ve 18'i (%43,9) erkekti (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların Cinsiyet Dağılımları

Hasta grubunun yaş ortalaması $12,43 \pm 3,04$ yıl; yaş dağılımları ise 6,20 yıl ile 17,90 yıl arasında bulundu; kontrol grubunun yaş ortalaması $12,08 \pm 2,56$ yıl; yaş dağılımları ise 7,44 yıl ile 16,68 yıl arasında bulundu.

Hasta grubunun vücut ağırlıkları ortalaması $46,39 \pm 16,89$ kg (min:21, mak:94), boy ortalaması $150,95 \pm 19,08$ cm (min:118, mak:180), vücut kitle indeksi ortalaması $19,61 \pm 3,51$ kg/m² (min:14,58, mak:31,41), sistolik kan basıncı ortalaması $99,15 \pm 10,60$ mmHg (min: 80, mak:120), diyastolik kan basıncı ortalaması $63,60 \pm 11,09$ mmHg (min:40, mak:90) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise vücut ağırlıkları ortalaması $40,59 \pm 12,69$ kg (min:21, mak:60), boy ortalaması $143,71 \pm 15,20$ cm (min:116, mak:167), vücut kitle indeksi ortalaması $18,24 \pm 3,31$ kg/m² (min:12,98, mak:26,04), sistolik kan basıncı ortalaması $95,98 \pm 12,20$

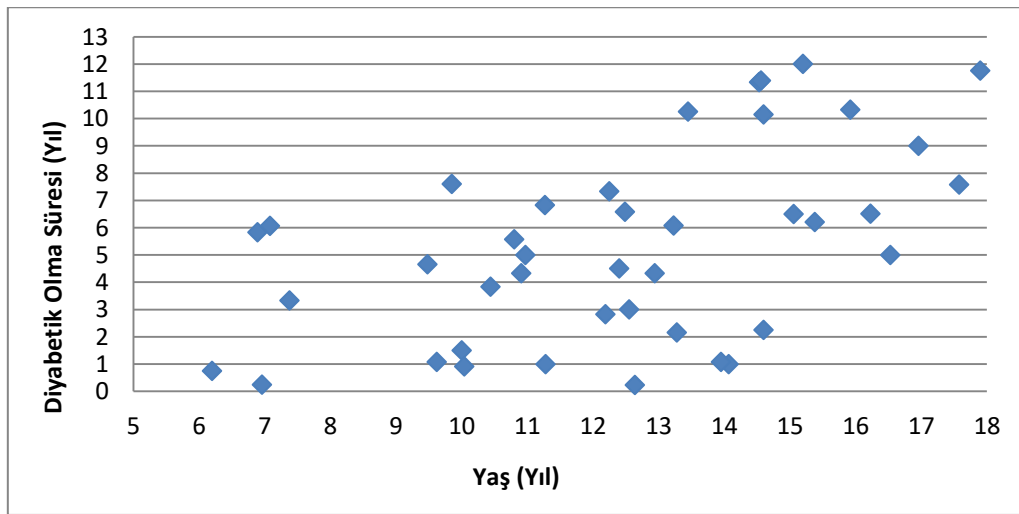
mmHg (min: 70, mak:125), diyastolik kan basıncı ortalaması $60,98 \pm 10,56$ mmHg (min:40, mak:90) bulundu. Her iki grupta kan basıncı ölçümleri yaşa göre normal aralıkta saptandı.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve kan basıncı ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların genel özellikleri ve bu özelliklerin gruplar arasında karşılaştırması Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Genel Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırma

	<i>Hasta Grubu (n:41)</i>	<i>Kontrol Grubu (n:41)</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	12,43 $\pm$ 3,04	12,08 $\pm$ 2,56	>0,05
Cinsiyet (Kız/Erkek)	17/24	23/18	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	46,39 $\pm$ 16,89	40,59 $\pm$ 12,69	>0,05
Boy (cm)	150,95 $\pm$ 19,08	143,71 $\pm$ 15,20	>0,05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	19,61 $\pm$ 3,51	18,24 $\pm$ 3,31	>0,05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	99,15 $\pm$ 10,60	95,98 $\pm$ 12,20	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	63,60 $\pm$ 11,09	60,98 $\pm$ 10,56	>0,05

Hasta grubunun diyabet tanısı alma yaş ortalaması $7,11 \pm 3,23$ yıl (min:1,02 ve mak:13,07) ve diyabetik olma süresi ortalamaları $5,31 \pm 3,49$ yıl (min:0,23 ve mak:12) olarak bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hasta Grubun Diyabetik Olma Süreleri Dağılımı

4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları

Hasta grubunda (n:41) açlık kan glikozu, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ölçümleri değerlendirildi. Hastaların ortalama açlık kan glikozu $212,41 \pm 73,81$ mg/dL (min:75, mak:356), ortalama HbA1c $\%10,41 \pm 2,14$ (min:7,2, mak:15,60), ortalama total kolesterol $172,87 \pm 40,25$ mg/dL (min:126, mak:343), ortalama trigliserit $112,85 \pm 109,40$ mg/dL (min:22, mak:593), ortalama LDL $89,48 \pm 29,36$ mg/dL (min:40, mak:159), ortalama HDL $60,12 \pm 14,09$ mg/dL (min:24, mak:86) olarak bulundu. Laboratuvar verileri sadece hasta grubunda dosyalardan elde edildi. Bu nedenle kontrol grubuyla karşılaştırması yapılamadı. Hasta grubunun ortalama lipit paneli değerleri laboratuvar normal referans değerleri içerisindeydi. Ancak ortalama HbA1c ve açlık kan glikozu değerleri laboratuvar referans değerlerinin üzerinde bulundu. Hasta grubunun ortalama (min-mak) laboratuvar bulguları ve normal referans aralıkları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta Grubunun (n:41) Laboratuvar Bulguları ve Referans Aralıkları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama$\pm$SD</i>	<i>Laboratuvar Referans Aralığı</i>
Açlık kan glikozu (mg/dL)	75	356	$212,41 \pm 73,81$	70-105
HbA1c (%)	7,2	15,6	$10,41 \pm 2,14$	4-6
Total Kolesterol (mg/dL)	126	343	$172,87 \pm 40,25$	0-200
Trigliserit (mg/dL)	22	593	$112,85 \pm 109,40$	0-150
LDL (mg/dL)	40	159	$89,48 \pm 29,36$	0-100
HDL (mg/dL)	24	86	$60,12 \pm 14,09$	35-70

HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

4.3. Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları

4.3.1. Klasik Ekokardiyografi Ölçümleri

Tüm olgularda klasik ekokardiyografi (EKO) ölçümleri olarak sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), sol atriyum çapının aort köküne oranı (LA/AO), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri yapıldı. Hasta (n:41) ve kontrol (n:41) grubu arasında LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWd, LA, LA/Ao, EF, FS değerleri istatistiksel olarak benzer saptandı ($p > 0,05$). Ancak hasta grubunun Ao ölçümü kontrol grubundan

anlamli ölçüde yüksek saptandı ($p=0,02$). Olguların EKO incelemeleri sonuçları ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları ve Karşılaştırmaları

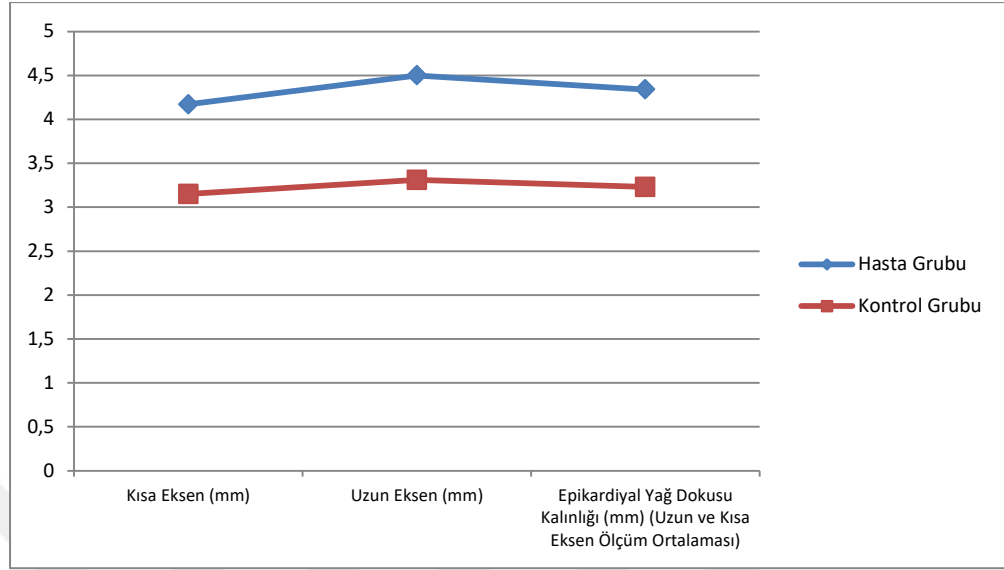
	<i>Hasta Grubu (n:41)</i>	<i>Kontrol Grubu (n:41)</i>	<i>p</i>
LVEDD (mm) ortalama±SD	40,88±4,85	39,22±3,83	>0,05
LVESD (mm) ortalama±SD	23,98±3,17	23,12±2,84	>0,05
IVSd (mm) ortalama±SD	7,46±1,16	7,05±0,92	>0,05
LVPWd (mm) ortalama±SD	6,80±1,10	6,54±0,80	>0,05
LA (mm) ortalama±SD	23,95±2,92	22,90±2,70	>0,05
Ao (mm) ortalama±SD	19,17±1,98	18,02±2,37	0,02
LA/Ao ortalama±SD	1,24±0,09	1,26±0,12	>0,05
EF (%) ortalama±SD	72,32±2,92	72,27±3,07	>0,05
FS (%) ortalama±SD	41,07±2,57	41,02±2,64	>0,05

Ao: Aort kökü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atrium genişliği, LA/Ao: Sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

4.3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçüm Bulguları

Tüm olgularda (n:82) epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri EKO ile parasternal uzun ve kısa eksen de deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından yapıldı. Hasta grubunda (n:41) kısa eksen ölçüm ortalaması 4,17±0,58 mm (min:2,68, mak:5,05), uzun eksen ölçüm ortalaması 4,50±0,61 mm (min:2,49, mak:5,59); kontrol grubunda (n:41) kısa eksen ölçüm ortalaması 3,15±0,43 mm (min:2,20, mak:4,29), uzun eksen ölçüm ortalaması 3,31±0,44 mm (min:2,40, mak:4,36) olarak bulundu. Her olgu için uzun ve kısa eksen ölçümlerinin kendi aralarında ortalamaları alındı ve çıkan sonuç epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) olarak

kabul edildi. Hasta grubunda (n:41) EYDK ortalaması $4,34 \pm 0,56$ mm (min:2,59, mak:5,25); kontrol grubunda (n:41) ise $3,23 \pm 0,42$ mm (min:2,42, mak:4,30) olarak bulundu (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Gruplara Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri

Hasta ve kontrol gruplarında; her grup kendi içinde epikardiyal yağ dokusu kısa ve uzun eksen ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

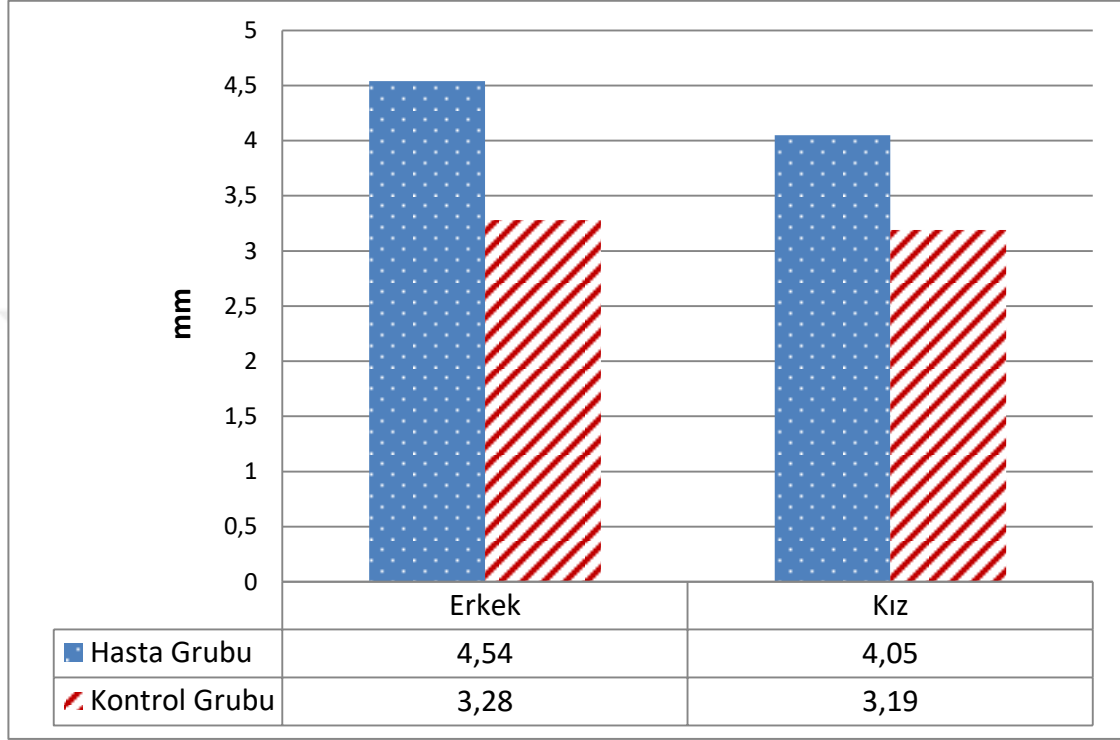
Hasta ve kontrol gruplarında; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile kısa ve uzun eksen ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırma Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçümleri ve Karşılaştırmaları

	<i>Hasta Grubu (n:41)</i>			<i>Kontrol Grubu (n:41)</i>			<i>p</i>
	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	
EYD Kısa Eksen (mm)	2,68	5,05	$4,17 \pm 0,58$	2,20	4,29	$3,15 \pm 0,43$	<0,001
EYD Uzun Eksen (mm)	2,49	5,59	$4,50 \pm 0,61$	2,40	4,36	$3,31 \pm 0,44$	<0,001
EYDK (mm)	2,59	5,25	$4,34 \pm 0,56$	2,42	4,30	$3,23 \pm 0,42$	<0,001

EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu, EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortalamaları, cinsiyete göre karşılaştırıldığında; hasta grubunda erkeklerde (n:24/41) $4,54 \pm 0,46$ mm (min:3,33, mak:5,25), kızlarda (n:17/41) $4,05 \pm 0,58$ mm (min:2,59, mak:5,10); kontrol grubunda ise erkeklerde (n:18/41) $3,28 \pm 0,42$ mm (min:2,54, mak:4,15), kızlarda (n:23/41) $3,19 \pm 0,44$ mm (min:2,42, mak:4,30) olarak bulundu (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Cinsiyete Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri

Hasta grubunda; EYDK erkeklerde kızlara oranla istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0,005$). Kontrol grubunda; erkekler ve kızlar arasında EYDK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cinsiyete göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortalaması ve karşılaştırması Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Cinsiyete Göre Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümleri

	<i>Hasta Grubu (n:41)</i>			<i>Kontrol Grubu(n:41)</i>		
	erkek (n:24)	kız (n:17)	<i>p</i>	erkek (n:18)	kız (n:23)	<i>p</i>
EYDK (mm) ortalama±SD (min-mak)	4,54±0,46 (3,33-5,25)	4,05±0,58 (2,59-5,10)	0,005	3,28±0,42 (2,54-4,15)	3,19±0,44 (2,42-4,30)	>0,05

EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı.

4.4. Olguların Elektrokardiyografik İnceleme Bulguları

Elektrokardiyografik incelemelerde hasta (n:41) ve kontrol grubunda (n:41) kalp hızı, PR süresi, minimum P dalga süresi (Pmin), maksimum P dalga süresi (Pmak), P dispersiyonu (Pd), minimum QT süresi (QTmin), maksimum QT süresi (QTmak), QT dispersiyonu (QTd), minimum düzeltilmiş QT süresi (QTcmin), maksimum düzeltilmiş QT süresi (QTcmak), düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd), Tp-e intervali (Tp-e) ölçümleri ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oran hesaplamaları yapıldı. Elektrokardiyografik ölçüm bulguları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Olguların Elektrokardiyografik İnceleme Bulguları ve Karşılaştırmaları

	<i>Hasta Grubu (n:41)</i>			<i>Kontrol Grubu (n:41)</i>			<i>p</i>
	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	
Kalp Hızı (/dk)	62	125	88,83±14,18	57	125	88,85±14,69	>0,05
PR süresi (ms)	104	172	125,07±13,71	84	144	120,68±16,02	>0,05
Pmin (ms)	40	68	50,63±6,17	44	68	56,39±5,98	0,001
Pmak (ms)	72	104	83,80±7,20	64	92	79,71±7,45	0,023
Pd (ms)	24	48	33,17±5,74	12	36	23,31±6,62	0,001
QTmin (ms)	260	360	311,02±23,16	256	356	311,61±23,35	>0,05
QTmak (ms)	292	400	347,02±23,76	280	384	337,95±24,82	0,027
QTd (ms)	20	56	36,00±9,16	16	48	26,34±6,44	0,001
QTcmin (ms)	325	426	375,49±19,74	316	426	376,37±24,45	>0,05
QTcmak (ms)	381	454	419,10±19,69	354	454	408,05±24,33	0,027
QTcd (ms)	27	75	43,60±11,49	20	49	31,68±6,95	0,001
Tp-e İntervali	48	96	67,80±8,98	56	72	63,31±4,97	0,002
Tp-e/QT Oranı	0,15	0,29	0,20±0,02	0,15	0,23	0,19±0,01	>0,05
Tp-e/QTc Oranı	0,12	0,24	0,16±0,02	0,14	0,19	0,16±0,01	>0,05

Pd: P dispersiyonu, Pmak: Maksimum P dalga süresi, Pmin: Minimum P dalga süresi, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu, QTcmak: Maksimum QTc süresi, QTcmin: Minimum QTc süresi, QTmak: Maksimum QT süresi, QTmin: Minimum QT süresi.

Gruplar arasında kalp hızı ve PR süreleri benzer saptandı ($p>0,05$).

P değerleri incelendiğinde; hasta grubunda Pmin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulundu ($p=0,001$). Pmak ve Pd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,001$)

QT değerleri incelendiğinde; QTmin değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda QTmak ve QTd değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,027$, $p=0,001$)

QTc değerleri incelendiğinde; QTcmin değerlerinde gruplar arası fark izlenmedi ($p>0,05$). QTcmak ve QTcd değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,027$, $p=0,001$).

Tp-e intervali incelendiğinde; hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,002$). Ancak Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları gruplar arasında benzer saptandı ($p>0,05$).

4.5. Olguların Korelasyon Analizleri

Tüm olgularda (n:82) epikardiyal yağ dokusu kısa eksen, uzun eksen ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ölçümlerinin birbirleriyle yüksek oranda pozitif korele olduğu tespit edildi ($r\sim 1$, $p<0,001$). Epikardiyal yağ dokusu ölçüm korelasyonları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Tüm Olguların (n:82) EYDK Ölçüm Korelasyonları

	<i>EYDK</i>	<i>EYD Kısa Eksen</i>	<i>EYD Uzun Eksen</i>
EYDK	1	$r:0,977$ $p<0,001$	$r:0,981$ $p<0,001$
EYD Kısa Eksen	$r:0,981$ $p<0,001$	1	$r:0,918$ $p<0,001$
EYD Uzun Eksen	$r:0,977$ $p<0,001$	$r:0,918$ $p<0,001$	1

EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu, EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı.

Hasta grubunda (n:41) EYDK ile diyabetik olma süresi, yaş, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta Grubunun (n:41) EYDK ile Genel ve Laboratuvar Korelasyonları

	<i>Tanı Yılı</i>	<i>Yaş</i>	<i>VA</i>	<i>Boy</i>	<i>VKİ</i>	<i>HbA1c</i>	<i>T.Kol</i>	<i>TG</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>
EYDK	r: -0,026 p>0,05	r: 0,047 p>0,05	r: 0,173 p>0,05	r: 0,224 p>0,05	r: 0,024 p>0,05	r: -0,061 p>0,05	r: -0,155 p>0,05	r: -0,030 p>0,05	r: -0,099 p>0,05	r: 0,119 p>0,05

EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu

lipoprotein, TG: Trigliserit, T.Kol: Total Kolesterol, VA: Vücut Ağırlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

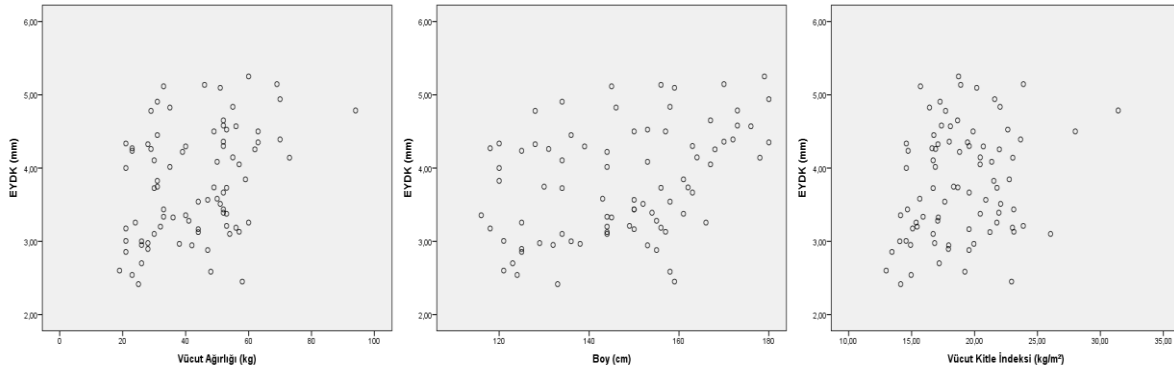
Her grup kendi içinde karşılaştırıldığında; hasta grubunda (n:41) EYDK ile vücut ağırlığı ve boy arasında korelasyon tespit edilmezken ($p>0,05$), kontrol grubunda (n:41) EYDK ile vücut ağırlığı ve boy arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r:0,530$, $p<0,001$; $r:0,564$, $p<0,001$).

Tüm olgular (n:82) incelendiğinde EYDK ile kilo, boy ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r:0,356$, $p=0,001$; $r:0,385$, $p=0,001$; $r:0,235$, $p=0,033$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.5).

Tablo 4.9. Tüm Olguların (n:82) EYDK ile Demografik Özellikler Korelasyonları

	<i>VA</i>	<i>Boy</i>	<i>VKİ</i>
EYDK	$r: 0,356$ $p=0,001$	$r: 0,385$ $p=0,001$	$r: 0,235$ $p=0,033$

EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, VA: Vücut Ağırlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.



EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

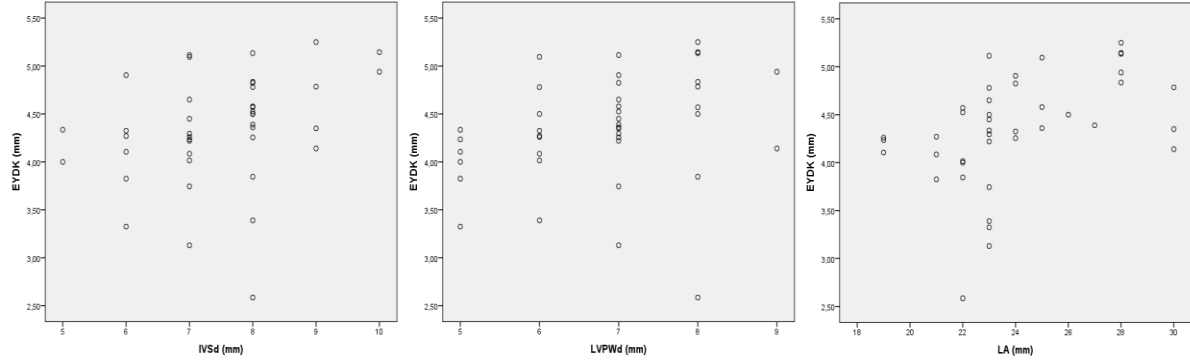
Şekil 4.5. Tüm Olguların (n:82) EYDK ile Demografik Özellikler Korelasyonları

Hasta grubunda (n:41) EYDK ile LVEDD, LVESD, Ao, LA/Ao, EF, FS ölçümleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak EYDK ile IVSd, LVPWd ve LA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; $r: 0,413$, $p=0,007$; $r:0,416$; $p=0,007$; $r:0,573$, $p<0,001$) (Tablo 4.10) (Şekil4.6).

Tablo 4.10. Hasta Grubunun (n:41) EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları

	<i>LVEDD</i>	<i>LVESD</i>	<i>IVSd</i>	<i>LVPWd</i>	<i>LA</i>	<i>Ao</i>	<i>LA/Ao</i>	<i>EF</i>	<i>FS</i>
EYDK	r: 0,172 p>0,05	r: 0,217 p>0,05	r: 0,413 p=0,007	r: 0,416 p=0,007	r: 0,573 p<0,001	r: 0,299 p>0,05	r: 0,242 p>0,05	r: -0,063 p>0,05	r: -0,099 p>0,05

Ao: Aort kökü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atrium genişliği, LA/Ao: Sol atrium genişliğinin aort köküne oranı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.



EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atrium genişliği, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

Şekil 4.6. Hasta Grubunda EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları

Tüm olguların (n:82) EKO incelemeleri değerlendirildiğinde EYDK ile EF, FS, LA/Ao arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak EYDK ile LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWd, LA ve Ao ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; **r: 0,227, p=0,04**; **r:0,273; p=0,013**; **r:0,282, p=0,001**; **r:0,274, p=0,013**; **r:0,381, p<0,001**; **r:0,370, p=0,001**) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Tüm Olguların (n:82) EYDK ile Ekokardiyografi Korelasyonları

	<i>LVEDD</i>	<i>LVESD</i>	<i>IVSd</i>	<i>LVPWd</i>	<i>LA</i>	<i>Ao</i>	<i>LA/Ao</i>	<i>EF</i>	<i>FS</i>
EYDK	r: 0,227 p=0,04	r: 0,273 p=0,013	r: 0,282 p=0,001	r: 0,274 p=0,013	r: 0,381 p<0,001	r: 0,370 p=0,001	r: 0,031 p>0,05	r: -0,028 p>0,05	r: -0,011 p>0,05

Ao: Aort kökü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atrium genişliği, LA/Ao: Sol atrium genişliğinin aort köküne oranı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

Hasta grubunda (n:41) EYDK ile Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta Grubunun (n:41) EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları

	<i>Pd</i>	<i>QTd</i>	<i>QTcd</i>	<i>Tp-e</i>	<i>Tp-e/QT</i>	<i>Tp-e/QTc</i>
EYDK	r: 0,016 p>0,05	r: 0,140 p>0,05	r: 0,114 p>0,05	r: -0,105 p>0,05	r: 0,013 p>0,05	r: -0,111 p>0,05

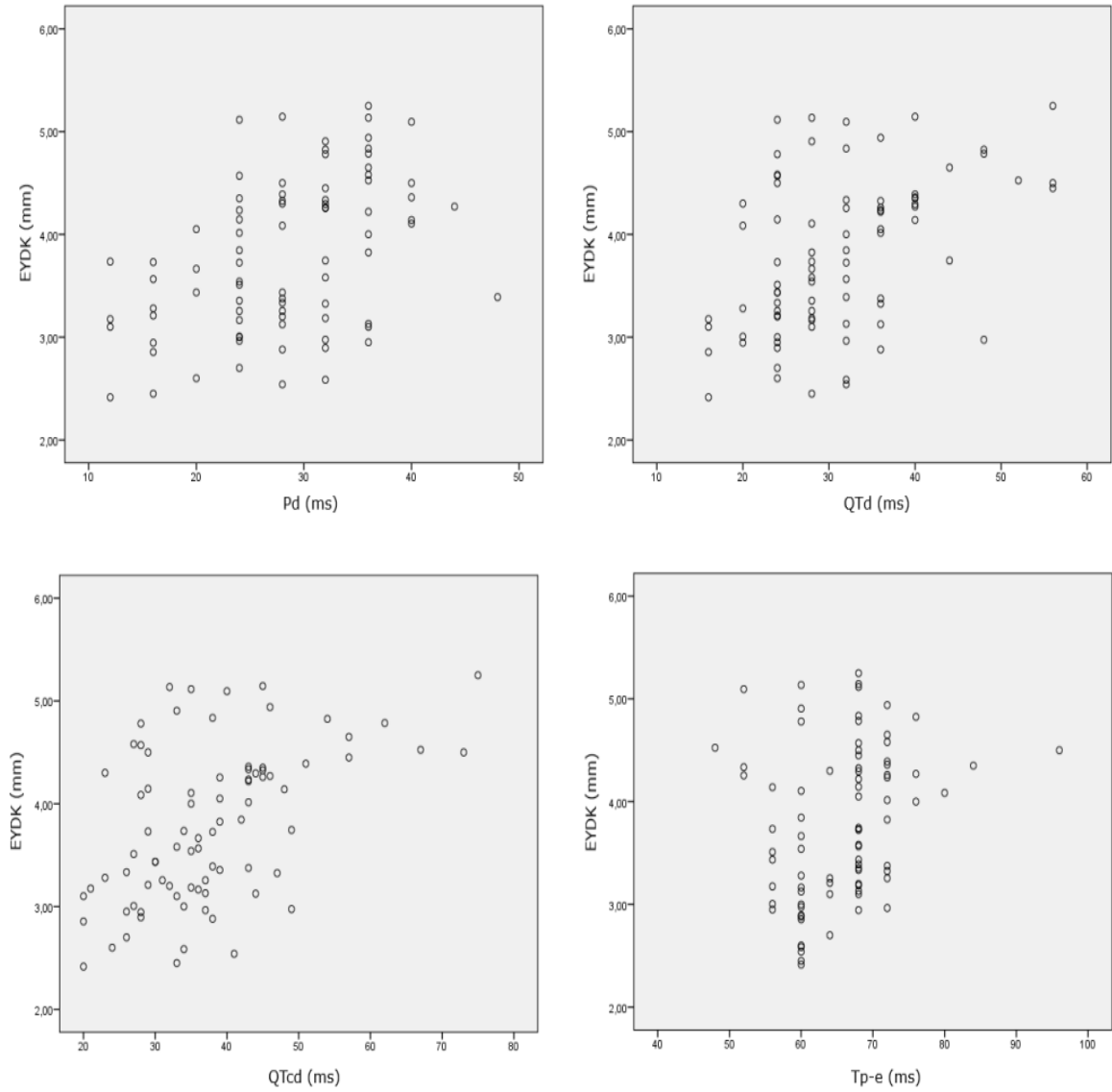
EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, Pd: P dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu.

Tüm olguların (n:82) EKG incelemeleri değerlendirildiğinde; Pd, QTd, QTcd ve Tp-e değerleri ile EYDK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla; **r:0,452, p=0,001**; **r:0,438, p=0,001**; **r:0,467, p=0,001**; **r:0,311, p=0,005**). Ancak EYDK ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.13) (Şekil 4.7).

Tablo 4.13. Tüm Olguların (n:82) EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları

	<i>Pd</i>	<i>QTd</i>	<i>QTcd</i>	<i>Tp-e</i>	<i>Tp-e/QT</i>	<i>Tp-e/QTc</i>
EYDK	r: 0,452 p=0,001	r: 0,438 p=0,001	r: 0,467 p=0,001	r: 0,311 p=0,005	r: 0,181 $p>0,05$	r: 0,131 $p>0,05$

EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, Pd: P dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu.



EYDK: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, Pd: P dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu.

Şekil 4.7. Tüm Olguların EYDK ile Elektrokardiyografi Korelasyonları

5. TARTIŞMA

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) insülin eksikliği sonucu kronik hiperglisemi ile birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerle seyreden, ilerleyen dönemlerde ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilen çocukluk ve ergenlik çağıının en yaygın görülen endokrin-metabolik hastalığıdır (Craig ve ark 2014). Çalışmamız Tip 1 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen 41 çocuk hasta yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı yönünden benzer 41 sağlıklı gönüllünün ekokardiyografik ve elektrokardiyografik incelemelerini içermektedir.

Çocuklarda T1DM kızlar ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülmektedir (Svoren ve Jospe 2016). Ülkemizde Kocabaş ve ark (2013)'ın çalışmasında olguların %49,4 kız, %50,6 erkek; Bala ve ark. (2017)'nin çalışmasında olguların %42,6'sı kız, %57,4'ü erkek; Yeşilkaya ve ark. (2017)'nin çalışmasında olguların %50,6'sı kız, %49,4'ü erkek olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilen 41 T1DM'li olgunun %41,5'i kız, %58,5'i erkekti. Çalışmamızdaki T1DM'li olguların cinsiyete göre dağılımını değerlendirdiğimizde kız - erkek dağılımı daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer bulundu.

Tip 1 Diabetes Mellitus'un ortaya çıkma zamanı 5-7 yaş ve puberteye yakın dönemde (10-14 yaş arası) pik yapar. Hastalığın başlangıcının bu iki dönemde yoğunlaşmasının nedeninin okula başlama ile birlikte infeksiyonlara daha fazla maruz kalma ve puberte başlangıcında hormonal değişimler ile duygusal stres artışına bağlı olarak insülin ihtiyacının artışı olduğu düşünülmektedir (Atkinson ve Eisenbarth 2001, Svoren ve Jospe 2016). Çalışmamıza alınan T1DM'li 41 olgunun tanı yaşı ortalaması $7,11 \pm 3,23$ yıldır. Kocabaş ve ark (2013)'ın yaptığı çalışmada hastaların tanı yaşı ortalamasını $7,5 \pm 3,90$ yıl; Bala ve ark (2017)'nin yaptığı çalışmada ise $8,3 \pm 8,0$ yıl olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki T1DM'li olguların tanı yaşı ortalamaları, daha önce yapılmış çalışmalarla benzer olarak değerlendirildi.

Diyabetik hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1c) tedavi başarısının izleminde kullanılan güvenilir bir parametredir. Yaklaşık olarak son 3 aylık ortalama kan glikoz değerini yansıtmaktadır. Plazma glikoz konsantrasyonu ne kadar yüksekse toplam hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilen HbA1c değeri de o kadar yükselmektedir (Svoren ve Jospe 2016). Literatürde T1DM'li çocuklarda hedeflenen HbA1c değerleri ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte, 18 yaş altı bireylerde HbA1c'nin %7,5'in altında tutulması önerilmektedir (Chiang ve ark 2014, Rewers ve ark 2014). HbA1c'nin %10 ve üzerinde olması ise kötü glisemik kontrol

olarak tanımlanmaktadır (Svoren ve Jospe 2016). Wood ve ark. (2013) pediatrik 13.316 olguluk meta-analiz çalışmasında, vakaların çoğunda HbA1c ölçüm değerlerinin hedeflenenin üzerinde olduğunu saptamıştır. Bala ve ark. (2017)'nin yaş ortalaması $11,69 \pm 3,70$ olan 101 çocukla yaptığı çalışmada vakaların %63,4'ünde HbA1c değeri >9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki olguların ortalama HbA1c değeri $10,41 \pm 2,14$ olarak saptandı. Daha önce yapılmış çalışmalarda benzer sonuçlar olmakla birlikte yüksek HbA1c değerinin olguların yaş ortalamasının adölesan dönemde olmasından dolayı artan metabolizma hızına bağlı olabileceğini değerlendirmekteyiz.

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalarda kan lipit profilinde bozulmalar görülebilmektedir. Hastalarda hipertrigliseridemi, artmış LDL kolesterol ve azalmış HDL kolestorel düzeyleri görülmektedir (Feitosa ve ark 2013). Guy ve ark. (2009), 10-22 yaş arası T1DM'li bireylerin çoğunda anormal lipit paneli değerleri olduğunu göstermiştir. Karatoprak ve ark. (2012) kötü glisemik kontrollü T1DM'li olgularda trigliserit düzeylerini iyi glisemik kontrollü T1DM'li olgulara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Akyürek ve ark. (2015) yaş ortalaması $12,3 \pm 4,2$ yıl ve ortalama diyabetik olma süresi $3,9 \pm 2,3$ yıl olan 162 olgunun lipit paneli değerlerini normal sınırlarda olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunun diyabetik olma süresi ortalamaları $5,31 \pm 3,49$ yıldır ve sadece hasta grubunun lipit panelleri değerlendirildi. T1DM'li olguların ortalama trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL değerleri laboratuvarın referans değerleri içinde normal saptandı. Bu durumun hastaların diyabetik olma sürelerinin nispeten kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 1 Diabetes Mellitus'ta büyüme hastalık süresi ve glisemik kontrol ile ilişkili olarak etkilenebilmektedir (Donaghue ve ark 2003). Danne ve ark. (1997) kötü glisemik kontrolün diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin en önemli nedeni olduğunu belirtmiştir. Son yıllarda kullanılan tedaviler ve glisemik kontroldeki iyileşmeler sayesinde büyüme geriliği daha nadir görülmektedir (Donaghue ve ark 2003). Bizzarri ve ark (2018) insülin tedavisindeki modern gelişmelerle hafif büyüme anormallikleri devam etse de, T1DM'li çocukların erişkin dönem boylarının normale gelebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda benzer yaş, cinsiyet dağılımına sahip hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için bu konuda uzun süreli ileriye dönük çalışmalar yapılırsa daha net sonuçların ortaya çıkabileceği kanaatindeyiz.

Diyabetle ilişkili komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Kronik dönemde görülen makrovasküler komplikasyonlar çocukluk çağında nadir olmakla birlikte, hastalığın başlamasından birkaç yıl sonra dahi yapısal ve fonksiyonlar bozulmalar ortaya çıkabilir (Donaghue ve ark 2014). Diyabetin neden olduğu kardiyak otonomik nöropati, hipertansiyon, endotel disfonksiyonuna bağlı ateroskleroz ve kan lipid profilinde meydana gelen bozukluklar gibi durumlar kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesine sebep olur ve kardiyovasküler hastalık diyabete bağlı gelişen erken mortalite ve morbiditenin ana sebebidir (Maahs ve ark 2005, Feitosa ve ark 2013, De Ferranti ve ark 2014, DiMeglio ve ark 2018).

Diyabetik hastalarda meydana gelen metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis ve kardiyak otonomik nöropati gibi durumlar anormal kalp fonksiyonlarına neden olmaktadır (Fang ve ark 2004). Yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuklarda uzun dönemde sol ventrikül geometrisinde, kitle ve fonksiyonlarında değişiklikler gösterilmiştir. Kimball ve ark. (1994) ortalama diyabetik olma süresi 9 ± 5 yıl olan T1DM'li çocukların sol ventrikül kitlesinin sağlıklı bireylere göre artmış olduğunu tespit etmiştir. Gunczler ve ark. (2002) diyabetik olma süresi $3,4\pm3,3$ yıl olan T1DM'li çocuklar ile sağlık kontrol grubu arasında kardiyak kitle ve fonksiyonlar arasında fark saptamamış ve bu durumun diyabetik olma süresiyle ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Gusso ve ark. (2012) adölesanlarda yaptığı çalışmada diyabetik grubun kontrol grubuna göre daha az sistol sonu, diyastol sonu hacim değerlerine ve daha düşük egzersiz kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Diyabetik hastalarda azalmış erken diyastolik gevşeme, ventrikül dolum paternlerinde değişiklikler, sol ventrikül dolum basıncında artış ve diyastol sonu hacimde azalma ile karakterize diyastolik disfonksiyon gelişmektedir (Donaghue ve ark 2014). Fizyolojik koşullarda diyastolik fonksiyon, düşük basınçla yeterli doluş hacmi sağlayabilmek olarak tanımlanır (Nishimura ve Tajik 1997). Diyastolik fonksiyonu; aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokard gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı gibi parametreler belirler. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda, ventrikülün düşük basınçla dolamaması sonucunda kompensatuvar olarak sol atriyum basıncı artar (Çaylı ve ark 2004). Sol atriyum ortalama basıncındaki artışla birlikte pulmoner ven ve arter basınçlarında da artış meydana gelip geriye doğru kalp yetmezliği gelişir. Diyastolik kalp yetmezliğinde normal sistolik fonksiyonlarla beraber anormal diyastolik fonksiyonlar görülebilir (Tezel 2008). Masugata ve ark. (2011)'nın yaptığı çalışmada sistolik fonksiyonları korunmuş diyabet, hipertansiyon ya da sol ventrikül hipertrofisi tanılarından en az birine sahip olan hastalarda

aort kökü dilatasyonunun subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun yararlı bir belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır. Aort kökü ile yaş ve vücut ağırlığı arasındaki güçlü pozitif korelasyonları gösteren çalışmalar mevcuttur (Kervancioglu ve ark 2006, Pettersen ve ark 2008, Gautier ve ark 2010). Aort kök dilatasyonunun sıklıkla yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda kardiyovasküler olayları öngördüğü gösterilmiştir (Seder ve ark 1990, Gardin ve ark 2006). Bizim çalışmamızda tüm olguların LVESD, LVEDD, IVSd, LVPWd ölçümleri, sistolik fonksiyonları (EF, FS), kan basıncı ölçümleri normal aralıkta olarak değerlendirildi ve gruplar arasında fark yoktu. Ancak hasta grubunda aort kökü genişliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ve bu durum diyabetin neden olduğu diyastolik disfonksiyonun bir belirteci olabileceğini düşündürmekle beraber çalışmamız detaylı diyastolik kalp fonksiyonlarını içermediği için bu konuda ayrıntılı diyastolik fonksiyon değerlendirmelerini içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Epikardiyal yağ dokusu kalbin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamakla birlikte; vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları etkileyen biyoaktif moleküllerin önemli bir kaynağıdır (Iacobellis ve ark 2005). Bu moleküller (özellikle adipokinler ve sitokinler) doğrudan miyokardı ve koroner arterleri etkiler (Şengül ve Özveren 2013). Iacobellis ve Sharma (2007), insanlarda epikardiyal yağ dokusunun kardiyak morfoloji ve fonksiyonları üzerine etkilerini göstermiştir. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusunun miyokard ile lokal vasküler yatak arasında ki toksik düzeydeki yağ asitlerini parçalayarak kalbin kontraktilesinin ve repolarizasyonunun korunmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (Iacobellis ve ark 2005). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve hacmiyle; visseral obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve aritmiler arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Iacobellis ve ark 2004, Ahn ve ark 2008, Nagashima ve ark 2011, Şengül ve Özveren 2013). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ekokardiyografi ile sistol sonu veya diyastol sonu olarak ölçülebilir. Literatürde ölçüm tekniğiyle ilgili fikir birliği bulunmamakla birlikte Iacobellis ve Willens (2009) diyastol sırasında epikardiyal yağ dokusu sıkıştırıldığından dolayı, maksimum epikardiyal yağ dokusu kalınlığı elde edebilmek için sistol sonunda ölçüm yapılmasını önermektedir. Eroğlu ve ark. (2005) diyastol sonu ölçümde EYDK'nın sistol sonu ölçüme göre daha küçük çıktığını ve çalışmalardaki EYDK değerlerinin yorumlanmasında bu farka dikkat edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Momesso ve ark. (2011)'nın T1DM tanılı erişkin kadınlarda yaptığı çalışmada, metabolik sendrom kriterlerini taşıyan olgularda ortalama

ekokardiyografik diyastol sonu EYDK'yı $6,15 \pm 0,34$ mm, metabolik sendromu olmayan olgularda ise $4,96 \pm 0,25$ mm olarak tespit etmiştir. Bu farklılığın metabolik sendromun klinik parametreleriyle ve abdominal obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yazıcı ve ark. (2011)'in demografik özellikleri benzer 36 T1DM'li ve 43 sağlıklı olmak üzere 79 erişkin hastada yaptığı çalışmada diyastol sonunda ölçülen EYDK'nın T1DM'li hastalarda, sağlıklı gruba göre artmış olduğunu göstermiştir; bununla birlikte hasta ve kontrol gruplarını birlikte değerlendirdiğinde; EYDK ile vücut kitle indeksi, diyabetik olma süresi, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri arasında korelasyon tespit etmemişlerdir. Iacobellis ve ark. (2014) vücut kitle indeksi $27,8 \pm 5,2$ kg/m² olan T1DM'li erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, T1DM'li olgularda sistol sonu ölçülen EYDK'nın diyabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğunu tespit etmiş olup T1DM'nin vücut kitle indeksinden bağımsız olarak EYDK ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Literatürde T1DM'li çocuklarda EYDK ile ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte erişkinlerde EYDK'nın T1DM'li olgularda arttığına dair çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda; ortalama diyabetik olma süresi $5,31 \pm 3,49$ yıl olan 41 T1DM'li olgunun sistol sonu EYDK ölçümleri ortalaması $4,34 \pm 0,34$ mm, sağlıklı kontrol grubunda sistol sonu EYDK ölçümleri ortalaması $3,23 \pm 0,42$ mm olarak bulundu. Diyabetik olma süresi kısa olmasına rağmen hasta grubunda EYDK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi benzer olmasına rağmen T1DM'li çocuklarda EYDK'nın sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmasının sebebi olarak T1DM'nin neden olduğu metabolik bozuklukların bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta grubunda EYDK ile vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, diyabetik olma süresi, HbA1c ve kan lipid paneli parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Bu durumun çalışmamıza dâhil edilen olguların sayısı, yaşlarıyla ve hastaların diyabetik olma sürelerinin nispeten kısa olmasıyla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Epikardiyal yağ dokusu miktarı ile kalp anatomisi, fonksiyonları ve ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemek için farklı hasta gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Corradi ve ark. (2004) insanlarda yapılan 117 olguluk otopsi çalışmasında iskemiden bağımsız olarak epikardiyal yağ dokusunun artışıyla, sol ventrikül kitle artışı arasında paralel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Aksan ve ark. (2016) diyabetik erişkin hastalarda epikardiyal yağ dokusu artışının koroner arter hastalığı için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiş ve diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı için risk değerlendirmesinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Shin ve ark. (2007) visseral obezitenin, obez olmayan (VKİ <

25kg/m²) hastalar için bile sol ventrikül kitle artışının bir belirleyicisi olduğunu gözlemlemiş olup, Iacobellis ve ark. (2004) epikardiyal yağ dokusu ile sol ventrikül kitlesi ve visseral yağ dokusu arasında korelasyon olduğunu; bu korelasyonun yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Çiçek ve ark. (2015) koroner arterleri normal olarak değerlendirilen erişkin hasta grubunda EYDK artışı ile sol atriyum genişliği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiş olup, epikardiyal yağ dokusu artışı ile sol atriyal genişlemenin artmış atriyal aritmi riskini gösterebileceği sonucuna varmıştır. Iacobellis ve ark. (2007) yetişkin obez olgularda EYDK ile ekokardiyografik olarak ölçülen sol atriyum genişliği ve diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Mookadam ve ark. (2010), erişkinlerde EYDK artışı ile sol atriyal genişleme ve anormal diyastolik fonksiyon arasında ilişki bulunduğunu tespit etmiştir. Ayrıca sol atriyal genişlemenin, diyastolik disfonksiyona bağlı olarak artan dolum basınçlarından ya da epikardiyal yağ yastığının sol ventrikül doluşunu bozmasına sekonder meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, diyabetik hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile sol atriyum genişliği arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptandı ($r: 0,573$, $p<0,001$) ve önceki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi. Bu durum daha önce belirttiğimiz gibi diyabetin diyastolik disfonksiyon etkisinin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Kalbin kasılması ve gevşemesi miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu sonucunda oluşmaktadır. Miyokard hücrelerinin uyarılmasını ise sinoatriyal noddan çıkan uyarı başlatmaktadır. Atriyum boyunca yayılan ileti önce atriyum depolarizasyonunu oluşturması sonrasında atriyoventriküler nod ve His-Purkinje sistemi aracılığıyla ventriküller boyunca koordineli bir şekilde yayılmaktadır (Meek ve Morris 2002). Elektrokardiyografi ile kardiyak döngü sırasında miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki voltaj farklılıkları kaydedilebilir (Kligfield ve ark 2007). Diyabet kardiyovasküler mortalite ve morbidite için güçlü bir risk faktörü olmakla birlikte hastalarda atriyal ve ventriküler aritmilere neden olabilir. Diyabete bağlı olarak gelişen miyokardiyal hasar, otonom sistem disfonksiyonu, atriyal ileti anormallikleri ve ventriküler repolarizasyon değişiklikleri gibi durumların aritmilere zemin hazırladığı düşünülmektedir (Koektuerk ve ark 2016). Gelişmesi muhtemel aritmileri öngörmede atriyal ileti bozukluğu belirteçlerinden Pd ve ventriküler miyokardiyal repolarizasyonu yansıtan QT, QTd, QTc, QTcd ve Tp-e ölçümleri gibi parametreler bu amaçla kullanılabilir (Castro-Torres ve ark 2015, Perzanowski ve ark 2005) .

P dispersiyonu (Pd), standart 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Artmış P dispersiyonu inter-atriyal ve intra-atriyal düzgün olmayan bozulmuş iletimi gösterir (Perzanowski ve ark 2005). Temel olarak atriyal ileti bozukluğunu gösteren Pd ile ilgili farklı hasta gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Yazici ve ark. (2007) Tip 2 diyabetli erişkin hastalarda yaptığı çalışmada hasta grubunda P maksimum ve P dispersiyon süresinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermiştir ve bu durumun diyabete bağlı olarak gelişen atriyal miyopati ve fibrozisin neden olduğu atriyal ileti bozukluğundan kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Gül ve ark. (2009) erişkin T1DM’li hastalarda yaptığı çalışmada P maksimum ve P dispersiyonu süresini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamış ve bu yüksekliğin doğrudan T1DM’e bağlı olarak atriyal aritmi riskiyle ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Imamoglu ve ark. (2008) yaş ortalaması $14,2 \pm 4,8$ yıl, diyabetik olma süresi $6,2 \pm 4,6$ yıl olan 49 T1DM’li hastada Pmin ve Pmak süresini kontrol grubuna göre düşük, Pd süresini ise kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur ve P dispersiyonunun yüksek olmasının kardiyak elektrofizyolojik heterojenliğin başlangıcıyla ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Köken ve ark. (2010) herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan, yaş ortalaması $12,3 \pm 4,2$ yıl olan 33 T1DM’li çocuk ile yaş ortalaması $10,4 \pm 3,9$ yıl olan 29 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada Pmak ve Pd süresinin T1DM’li çocuklarda anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda Pmin süresi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük ($p=0,001$), Pmak ile Pd süresi ise kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek (sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,001$) bulundu ve önceki çalışmalarla uyumluydu. P dispersiyonundaki artış, diyabetin atriyal ileti sürelerindeki değişime yol açabildiğini ve atriyal aritmi riskini artırdığını göstermektedir. Bulgularımız diyabetik çocukların artmış atriyal aritmi riski açısından yakın takibinin yararlı olacağını desteklemektedir.

Miyokardiyal repolarizasyonda meydana gelen bozulmalar ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkilidir. QT süresi, QTd, Qtc süresi, QTcd ve transmural repolarizasyon dispersiyonu ile miyokardiyal repolarizasyon değerlendirilebilir (Castro-Torres ve ark 2015, Karaagac ve ark 2015). Diyabetik erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda otonomik nöropati, kötü prognoz ve ani ölüm gibi durumlar ile QT ve QTc intervali uzaması arasındaki ilişki gösterilmiştir (Bellavere ve ark 1988, Ewing ve ark 1991, Veglio ve ark 2000). Veglio ve ark. (2000) Tip 1 diyabetli erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, QTc uzamasının artmış mortalitenin iyi bir belirteci olduğu sonucuna varmıştır. Arildsen ve ark. (1999) T1DM tanılı erişkinlerde QTc ve QTd sürelerinin diyabetik olmayan kontrol grubuna

göre daha uzun olduğunu ve bu uzamaların diyabetin neden olduğu komplikasyonlara bağlı olarak gelişmiş olabileceğini belirtmiştir. Wei ve ark. (1995) erişkin hastalarda yaptığı çalışmada QTd süresinin T1DM’li olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzadığını ve bu uzamanın otonomik disfonksiyonla birlikte daha belirgin hale gelip ani ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir. Gül ve ark. (2009) erişkin T1DM’li hastalarda QTc ve QTd sürelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğunu ve bu uzunluğun T1DM’li hastalarda artmış ventriküler aritmi riskini gösterebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunda QTmak ($p=0,027$), QTd ($p=0,001$), QTcmak ($p=0,027$), QTcd ($p=0,001$) süreleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatür ile benzer sonuçlar çıkan çalışmamıza göre; T1DM’li çocuklarda uzamış QTd ve QTcd’nin bulunması artmış ventriküler aritmi riskini düşündürmektedir.

Prekordiyal derivasyonlardan ölçülen Tp-e intervalinin ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu yansıttığı kabul edilmekte olup, kalp hızı değişimlerinden etkilenmektedir (Antzelevitch ve Oliva 2006, Zhao ve ark 2012). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı ise kardiyak aritmileri öngören yeni belirteçlerdendir (Gupta ve ark 2008). Kalp hızından etkilenmesi Tp-e’ye göre daha az olmaktadır. Ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyon (Tp-e) ve boyutsal dispersiyon (QT) değerlerini içerir. (Castro-Torres ve ark 2015). Literatürde T1DM’li çocuklarda repolarizasyonun transmural dispersiyon ölçümleri (Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc) ile ilgili yapılmış çalışmalar çok nadirdir. Tokatli ve ark. (2016), Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının Tip 2 diyabetli erişkin hastalarda arttığını, ayrıca bu ölçümlerin kan glikoz ve HbA1c değerleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir. Miki ve ark. (2014) erişkin Tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre Tp-e intervali süresinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Zhao ve ark. (2012) miyokard infarktüsü geçiren ve perkütan koroner girişim işlemi yapılan erişkin hastalarda Tp-e/QT oranının uzamasının mortalite ile ilişkili olduğunu saptamış ve Tp-e/QT oranının yapılan işlem sonrasında gelişebilecek olumsuz sonuçların prognostik bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Olmez ve ark. (2013) T1DM’li adölesan ve genç yetişkinler ile benzer yaş grubunda olan sağlıklı kontrol grubu arasında Tp-e intervali süresi ve Tp-e/QT oranında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır. Yaptığımız çalışmada, hasta grubunda Tp-e intervali sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun saptandı ($p=0,002$). Ancak Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarında ise hasta ve kontrol grupları arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda Tp-e sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı

derecede yüksek bulunmasının artmış QTd ve QTcd ile birlikte bu olgularda artmış ventriküler aritmi riskini güçlendirdiği söylenebilir. Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının; hasta grubunda Tp-e'nin (repolarizasyonun son bölümü) uzamasıyla birlikte QT ve QTc süreleri de belirgin oranda arttığı için iki grup arasında benzer çıktığını düşünmekteyiz. Bu durum T1DM'li çocuklarda EKG'de repolarizasyon uzamasının özellikle T'nin son bölümünde (Tp-e intervali) olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde erişkin yaş grubunda, EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte çocukluk çağında epikardiyal yağ dokusu ile EKG parametreleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Dahası T1DM'li çocuklarda böyle bir korelasyonu inceleyen çalışmaya literatürde rastlanılamamıştır. Çiçek ve ark. (2015) koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterleri normal çıkan 70 erişkin hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada, EYDK ile Pd arasında pozitif bir korelasyon bulmuş ve atriyal aritmilerle ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Benzer hasta grubunda Quisi ve ark. (2018) 216 erişkin olgunun dahil edildiği çalışmada, EYDK ile Pd ve QTcd arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Yılmaz ve ark. (2018) EYDK artmış sağlıklı erişkinlerde, repolarizasyonun transmural dispersiyonunu gösteren Tp-e ve Tp-e/QT oranlarında artış tespit etmiştir. Kaplan ve ark. (2015) erişkin yaş grubunda kalp hastalığı olan olgularda EYDK artışı ile Tp-e intervali süresi, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarının anlamlı şekilde korele olduğunu göstermiş ve bu artışın ventriküler aritmi riskinin göstergesi olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda T1DM'li olgularda EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e süreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde (n:82) EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Tip 1 Diabetes Mellitus'lu olgularımızda EYDK, Pd, QTd, QTcd ve Tp-e ölçümleri kontrol grubuna göre belirgin ölçüde artmış ($p<0,05$) olmasına rağmen, EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e süreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durumun hasta grubu (n:41) olarak alınan olguların sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılırsa korelasyonlar anlamlı çıkabilir. Çünkü hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde (n:82) korelasyonların anlamlı çıktığı görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda T1DM'nin çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı EYDK artışına ve Pd, QTd, QTcd ve Tp-e sürelerinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir. Visseral yağlanmanın iyi bir göstergesi olan EYDK'nın T1DM tanılı çocuklarda artmış olması, atriyal (Pd) ve ventriküler (QTd, QTcd ve Tp-e) aritmi risklerinde de artış gözlenmesi hastalığın

erken dönemlerinde klinik olarak fark edilemeyen bir takım anatomik ve işlevsel değişikliklerin başladığını düşündürmektedir. Bu nedenle diyabete bağlı gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları minimuma indirebilmek için hastaların kardiyolojik takiplerinde detaylı ekokardiyografi ve elektrokardiyografi parametrelerinin kullanılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız kesitsel ve gözlemsel bir araştırmadır. Bu konu hakkında literatürde çocuklarda çok kısıtlı sayıda makale olmasından dolayı elde ettiğimiz verilerin katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ancak bu konu hakkında daha fazla sayıda hastayı içeren uzun süreli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya hasta grubu olarak alınan T1DM'li 41 çocuk hastanın 17'si (%41,5) kız, 24'ü (%58,5) erkek ve ortalama yaşları $12,43 \pm 3,04$ yıldır. Kontrol grubu olarak alınan 41 sağlıklı gönüllünün 23'ü (%56,1) kız, 18'i (%43,9) erkek ve ortalama yaşları $12,08 \pm 2,56$ yıldır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

2. Hasta grubunun vücut ağırlıkları ortalaması $46,39 \pm 16,89$ kg, boy ortalaması $150,95 \pm 19,08$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $19,61 \pm 3,51$ kg/m², sistolik kan basıncı ortalaması $99,15 \pm 10,60$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $63,60 \pm 11,09$ mmHg bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlıkları ortalaması $40,59 \pm 12,69$ kg, boy ortalaması $143,71 \pm 15,20$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $18,24 \pm 3,31$ kg/m², sistolik kan basıncı ortalaması $95,98 \pm 12,20$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $60,98 \pm 10,56$ mmHg bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve kan basıncı ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

3. Hasta grubunun diyabet tanısı alma yaş ortalaması $7,11 \pm 3,23$ yıl, diyabetik olma süresi ortalamaları $5,31 \pm 3,49$ yıl olarak bulundu.

4. Hasta grubunun ortalama açlık kan glikozu $212,41 \pm 73,81$ mg/dL, ortalama HbA1c $10,41 \pm 2,14$, ortalama total kolesterol $172,87 \pm 40,25$ mg/dL, ortalama trigliserit $112,85 \pm 109,40$ mg/dL, ortalama LDL $89,48 \pm 29,36$ mg/dL, ortalama HDL $60,12 \pm 14,09$ mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunda kan tetkikleri yapılmadığı için hasta grubunun sonuçları laboratuvar referans değerleriyle karşılaştırıldığında; açlık kan glikozu ve HbA1c değerleri yüksek, lipit paneli değerleri normal saptandı.

5. Hasta ve kontrol grubu arasında LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWd, LA, LA/Ao, EF, FS ölçüm değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0,05$). Hasta grubunun Aort kökü (Ao) genişliği kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p = 0,02$).

6. Hasta grubunda ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu parasternal kısa eksen ölçüm ortalaması $4,17 \pm 0,58$ mm, parasternal uzun eksen ölçüm ortalaması $4,50 \pm 0,61$ mm, EYDK ortalaması ise $4,34 \pm 0,56$ mm bulundu. Kontrol grubunda parasternal kısa eksen ölçüm ortalaması $3,15 \pm 0,43$ mm, parasternal uzun eksen ölçüm ortalaması $3,31 \pm 0,44$ mm, EYDK ortalaması ise $3,23 \pm 0,42$ mm olarak bulundu. Hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu

kalınlığı, kısa ve uzun eksen ölçüm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

7. Hasta grubunda EYDK ortalamaları, erkeklerde (n:24) $4,54\pm0,46$ mm, kızlarda (n:17) $4,05\pm0,58$ mm bulundu. Kontrol grubunda EYDK ortalamaları, erkeklerde (n:18) $3,28\pm0,42$ mm, kızlarda (n:23) $3,19\pm0,44$ mm bulundu. Hasta grubunda; EYDK erkeklerde kızlara oranla istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0,005$). Ancak kontrol grubunda; erkekler ve kızlar arasında EYDK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

8. Hasta ve kontrol grubu arasında kalp hızları ve PR süreleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

9. Hasta grubunda Pmin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulundu ($p=0,001$). Pmak ve Pd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,001$).

10. Hasta ve kontrol grubu arasında Qtmin değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda QTmak ve QTd değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,001$)

11. Hasta ve kontrol grubu arasında QTcmin değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). QTcmak ve QTcd değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,001$).

12. Tp-e intervali, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,002$). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları gruplar arasında benzer saptandı ($p>0,05$).

13. Tüm olguların (n:82) epikardiyal yağ dokusu kısa eksen, uzun eksen ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ölçümlerinin birbirleriyle yüksek oranda pozitif korele olduğu tespit edildi ($r\sim1$, $p<0,001$).

14. Hasta grubunda EYDK ile diyabetik olma süresi, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

15. Kontrol grubunda EYDK ile vücut ağırlığı ve boy arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r:0,530$, $p<0,001$; $r:0,564$, $p<0,001$).

16. Tüm olgular (n:82) değerlendirildiğinde EYDK ile kilo, boy ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla; **r:0,356, p=0,001; r:0,385, p=0,001; r:0,235, p=0,033**).

17. Hasta grubunda EYDK ile LVEDD, LVESD, Ao, LA/Ao, EF, FS ölçümleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak EYDK ile IVSd, LVPWd ve LA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla; **r: 0,413, p=0,007; r:0,416; p=0,007, r:0,573, p<0,001**).

18. Tüm olgular (n:82) değerlendirildiğinde EYDK ile EF, FS, LA/Ao arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak EYDK ile LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWd, LA ve Ao ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; **r: 0,227, p=0,04; r:0,273; p=0,013; r:0,282, p=0,001; r:0,274, p=0,013; r:0,381, p<0,001; r:0,370, p=0,001**).

19. Hasta grubunda EYDK ile Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

20. Tüm olgular (n:82) değerlendirildiğinde; EYDK ile Pd, QTd, QTcd ve Tp-e'nin pozitif korele olduğu tespit edildi (sırasıyla; **r:0,452, p=0,001; r:0,438, p=0,001; r:0,467, p=0,001; r:0,311, p=0,005**). Ancak EYDK ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

21. Tip 1 Diabetes Mellitus'un çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı EYDK artışına ve Pd, QTd, QTcd ve Tp-e sürelerinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir.

22. Literatürde bu konuda çocuklarda çok kısıtlı sayıda makale olmasından dolayı elde ettiğimiz verilerin katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak daha fazla sayıda hastayı içeren uzun süreli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94(3):e7.
- Aksan G, Sığircı S, Çetinkal G, Ayhan BM, Yıldız SS, Soylu Aİ, et al. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Volume and Coronary Plaque Structure in Diabetics. *J Clin Anal Med*. 2017;8(2):92-7.
- Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2015;9(4):243-7.
- Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48-58.
- Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 1999;71(3):235-42.
- Arteyeva NV, Goshka SL, Sedova KA, Bernikova OG, Azarov JE. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol*. 2013;46(4):296.e1-8.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
- Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11). pii: a007641.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358(9277):221-9.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
- Bala KA, Didin M, Kaba S, Aslan O, Karaman S, Kocaman S, et al. Evaluation of our type 1 diabetes mellitus patients. *Van Med J*. 2017;24(2):85-90.
- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009;41(6):703-7.
- Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43(5 Suppl 1):1-45.

- Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J*. 1988;59(3):379-83.
- Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):25-33.
- Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(3):172-7.
- Calcaterra V, Cena H, Casali PM, Iacobellis G, Albertini R, De Amici M, et al. Epicardial Fat Thickness in Non-Obese Neurologically Impaired Children: Association with Unfavorable Cardiometabolic Risk Profile. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):96-103.
- Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705-20.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
- Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(6):313-6.
- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):4-17.
- Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM. QT and P wave dispersion. *J Ankara Univ Fac Med*. 2005;58(1):42-6.
- Çaylı M, Usal A, Kanadaşı M, Demir M, Akpınar O. Assessment of Left Ventricular Diastolic Dysfunction with a New Method: Tissue Doppler Imaging. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2004;32(9):618-25.
- Çiçek Y, Doğan S, Durakoğlugil ME, Balcıoğlu AS, Erdoğan T, Şatıroğlu Ö, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and P wave and QT dispersions. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(7):621-9.
- Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance?: The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes*. 2003;52(11):2833-9.
- Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care*. 1997;20(3):281-5.

- de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1867-73.
- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-30.
- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
- Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child*. 2003;88(2):151-4.
- Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):257-69.
- Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(5):416-9.
- Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34(3):182-5.
- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
- Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis*. 2013;12:15.
- Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons $\geq$ 65 years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(2):270-5.
- Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):888-94.
- Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(2):181-6.
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-74.

- Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, Robinson E, Cutfield WS, Hofman PL. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2089-94.
- Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):416-20.
- Gül K, Çelebi S, Çelebi Ö, Üstün İ, Tüzün D, Aydın Y, et al. Tip 1 Diabetes Mellituslu Hastalarda QT ve P Dalga Dispersiyonu. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2009;16(3):116-21.
- Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol*. 2010;43(1):31-9.
- Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2010;156(2):237-41.
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-71.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10.
- Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450-7.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
- Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res*. 2009;41(3):227-31.
- Iacobellis G, Diaz S, Mendez A, Goldberg R. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):725-9.
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
- Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115(2):272-3.

- Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(12):1651-4.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94(8):1084-7.
- Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des.* 2007;13(21):2180-4.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311-9.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887-92.
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(5):301-7.
- Imamoglu EY, Oztunc F, Eroglu AG, Onal H, Guzeltas A. Dispersion of the P wave as a test for cardiac autonomic function in diabetic children. *Cardiol Young.* 2008;18(6):581-5.
- Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, et al. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(6):566-72.
- Karaagac K, Yontar OC, Emül A, Tenekecioğlu E, Erdolu M, Vatansever F, et al. Tp-Te Interval and Tp-Te/QT Ratio in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Anal Med.* 2015;6(Suppl 1):5-8.
- Karatoprak K, Uysal S, Akkılık Z, Ercan M, Yılmaz F. The Relationship Between Serum Biochemical Parameters And Glycaemic Control In Diabetes. *Abant Med J.* 2012;1:51-4.
- Kasapoğlu U, Çiftçi H. İzole hiperlipidemi ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2013;28(4):179-85.
- Kervancioglu P, Kervancioglu M, Tuncer CM. Echocardiographic study of aortic root diameter in healthy children. *Saudi Med J.* 2006;27(1):27-30.
- Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci.* 2011;1(2):81-5.

- Kimball TR, Daniels SR, Khoury PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM. Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1994;90(1):357-61.
- Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1109-27.
- Kocabaş A, Kocabaş BA, Karagüzel G, Akçurum S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2013;7(3):113-8.
- Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes*. 2016;7(3):45-9.
- Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):575-80.
- Köken R, Demir T, Sen TA, Kundak AA, Oztekin O, Alpay F. The relationship between P-wave dispersion and diastolic functions in diabetic children. *Cardiol Young*. 2010;20(2):133-7.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262:66-70.
- Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378-88.
- Li W, Bai Y, Sun K, Xue H, Wang Y, Song X, et al. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc). *Clin Cardiol*. 2009;32(12):E93-9.
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.
- Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*. 2005;28(2):301-6.

- Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1749-66.
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32.
- Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(4):958-65.
- Masugata H, Senda S, Murao K, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N, et al. Aortic root dilatation as a marker of subclinical left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Int Med Res*. 2011;39(1):64-70.
- Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002;324(7334):415-8.
- Miki T, Tobisawa T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, et al. Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:125.
- Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(1):47-53.
- Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010;11(3):103-8.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2011;75(11):2559-65.
- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):8-18.
- Olmez S, Akkoyun M, Sahin M, Namli AR, Akgüngör M, Dirnak I, et al. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18 Suppl 2):C147.
- Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(6):853-60.
- Park MK. Noninvasive Imaging Tools. In: Park's pediatric cardiology for practitioners. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 77-95.

- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
- Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*. 2005;38(1):43-6.
- Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922-34.
- Psallas M, Tentolouris N, Cokkinos A, Papadogiannis D, Cokkinos DV, Katsilambros N. QT dispersion: comparison between diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(5):255-62.
- Quisi A, Şentürk SE, Harbalıoğlu H, Baykan AO. The relationship between echocardiographic epicardial adipose tissue, P-wave dispersion, and corrected QT interval. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(6):471-8.
- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):102-14.
- Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:7-16.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
- Schusterova I, Leenen FH, Jurko A, Sabol F, Takacova J. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2014;9(1):63-70.
- Seder JD, Burke JF, Pauletto FJ. Prevalence of aortic regurgitation by color flow Doppler in relation to aortic root size. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990;3(4):316-9.
- Shin J, Lee JU, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK, et al. Influence of abdominal circumference on the inappropriateness of left ventricular mass and diastolic function in non-obese patients. *J Cardiol*. 2007;49(6):323-9.
- Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002;141(1):59-63.
- Svoren BM, Jospe N. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2760-83.

- Şengül C, Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology, and clinical applications. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(3):261-5.
- Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416-29.
- Tezel T. Diyastolik Kalp Yetersizliği ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics.* 2008;1(2):94-105.
- Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity.* 2010;32(4):457-67.
- Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(1):105-12.
- Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia : the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care.* 2002;25(4):702-7.
- Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. *Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care.* 2000;23(9):1381-3.
- Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2011;25(3):159-67.
- Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1051-6.
- Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):859-63.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2035-7.
- Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13(1):20-4.
- Yazıcı D, Özben B, Yavuz D, Deyneli O, Aydın H, Tarcin Ö, et al. Epicardial adipose tissue thickness in type 1 diabetic patients. *Endocrine.* 2011;40(2):250-5.

- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, Kayrak M, Duzenli MA, Vatankulu MA, et al. The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. *Circ J*. 2007;71(6):880-3.
- Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017;34(3):405-10.
- Yılmaz M, Yıldız G, Erdem K, Bilen MN, Seçen Ö, Uku Ö, et al. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Tp-e/qt Ratio. *Am J Cardiol*. 2018;121(8 Suppl):e64-e65.
- Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2012;35(9):559-64.

