

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUK VE
ADÖLESAN HASTALARDA GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN
NEFROPATİ, ENDOTEL FONKSİYONU VE KAN BASINCI
KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Burak Erdem KÖSALİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Caner KABASAKAL**

İzmir, 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Bana yol gösterici olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yoğun çalışma temposunda tez çalışmamın yürütülmesinde bana değerli vaktini ayıran değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. S. Caner KABASAKAL'a,

Tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Damla GÖKŞEN, Sayın Doç. Dr. Seçil CONKAR TUNÇAY ve Sayın Uzm. Dr. Hanife Gül BALKI'ya

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Sayın Dr. Gülden HAKVERDİ'ye,

Zorlu asistanlık sürecinde beraber çalıştığımız Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzman, asistan, hemşire ve personellerine,

Birlikte çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm uzman abilerime, ablalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığın başından beri tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, her gün yüzümü güldürmeye yardımcı olan, birlikte eğlendiğimiz canım eşkıdemlerime,

Bu günlere gelmemde şüphesiz en büyük emeğe sahip olan, her koşulda yanımda olan annem Filiz KÖSALİ, babam Ali Fuat KÖSALİ ve sevgili kardeşim Gizem KÖSALİ'ye,

Hayatımın her alanında bana destek olan, beni motive eden ve her zaman yanımda olan canım eşim Şeyma CANAVAR KÖSALİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burak Erdem KÖSALİ

İZMİR-2022

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
TABLolar LİSTESİ	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	14
2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	14
2.1.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1D)	16
2.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	16
2.1.4. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	17
2.1.5. Komplikasyonların patogenezi	17
2.2. DİYABETİK NEFROPATİ (DN)	20
2.2.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji.....	20
2.2.2. Diyabetik Nefropati (DN) Patogenezi	21
2.2.3. Risk Faktörleri	23
2.2.4. Mikroalbüminüri (MA)	24
2.3. HİPERTANSİYON (HT)	24
2.3.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü.....	25
2.3.2. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ)	25
2.4. NABİZ DALGA HIZI (PWV)	27
2.5. AUGMENTASYON İNDEKSİ (Aix)	31

2.6.	SÜREKLİ CİLT ALTI GLİKOZ ÖLÇÜM SİSTEMİ.....	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1.	HASTALARIN SEÇİMİ	35
3.2.	DEMOGRAFİK VERİLER.....	35
3.3.	YİKBİ ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRMESİ.....	35
3.4.	PWV VE Aİİ ÖLÇÜMÜ	36
3.5.	LABORATUVAR BULGULARI	37
3.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
4.	BULGULAR	38
4.1.	GENEL DEĞERLENDİRMELER.....	38
4.2.	TEDAVİYE GÖRE DEĞERLENDİRMELER.....	39
4.3.	PUBERTEYE GÖRE DEĞERLENDİRMELER	48
4.4.	KAN BASINCINA GÖRE DEĞERLENDİRMELER.....	53
4.5.	KORELASYONLAR.....	58
5.	TARTIŞMA.....	61
6.	SONUÇLAR.....	68
7.	KAYNAKÇA.....	72
EKLER		89

ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Çocuk ve Adölesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Amaç: Araştırmamızın amacı, Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1D) tanılı çocuk ve adölesan hastaların glisemik değişkenliği ile T1D komplikasyonlarından nefropati, hipertansiyon (HT), ve endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, arteriyel sertleşme göstergeleri olarak nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi (Aix) ile, kan basıncının (KB) ise Yaşam içi Kan Basıncı izlemi (YİKBİ) ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan, 6-18 yaş arasındaki, en az 1 yıldır T1D tanısı olan ve insülin infüzyon pompası ya da çoklu doz insülin tedavisi alıp sürekli glukoz izlemi yapılan 21 çocuk ve adölesan hasta dahil edildi. Hastaların sürekli glukoz izlem (CGM) parametreleri (TIR, TAR, TBR, CV, GMI), HbA1c değerleri, insülin dozları, diyabet yaşı gibi verilere hasta dosyalarından ulaşıldı. 01/02/2021-01/02/2022 tarihleri arasında dönem protokolüne göre YİKBİ yapılan; Aix ve PWV ölçümü yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya T1D tanılı, sürekli glukoz izlemi yapılan 21 hasta dahil edildi. Bu hastaların 10'u (%47,6) erkek, 11'i (%52,4) kızdı. 21 hastanın tümü sürekli glukoz izlem sistemi ile takip edilmekteydi. Hastaların 8'i (%38,1) çoklu doz insülin enjeksiyonu, 13'ü (%61,9) insülin infüzyon pompası kullanmaktaydı. Tedavi yöntemine göre karşılaştırmada, çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların CV değerleri ortalaması $37,18 \pm 4,23$, insülin infüzyon pompası kullanan hastaların ise ortalaması $38,56 \pm 5,17$ saptandı. İki grupta CV değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,534$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların TIR değerleri ortalaması $60,38 \pm 16,97$, insülin infüzyon pompası kullanan hastaların ise $66,54 \pm 13,05$ saptandı. Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların TAR değerleri ortalaması $23,38 \pm 6,47$, insülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise $23,54 \pm 10,71$ saptandı. Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan

hastaların TBR değerleri ortalaması $3 \pm 1,77$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise $3,31 \pm 3,96$ saptandı. İki grupta TIR, TAR, TBR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,360$, $0,969$, $0,645$). Hastalarda TIR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ($p=0,002$, $r=-0,632$), TIR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde ($p=0,03$, $r=-0,474$), TIR ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p=0,001$, $r=-0,463$), TAR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,005$, $r=0,592$) bir korelasyon mevcuttu. Hastaların bakılan son HbA1c değerleri ile, gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,001$, $r=0,669$), tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,004$, $r=0,598$), standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,585$). Hastaların GMİ ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,022$, $r=0,495$), standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,009$, $r=0,556$).

Sonuç: T1D'li pedaitrik hastalarda glisemik kontrolün kötü olması; KB ve arter elastisitesini etkileyebileceği görülmüştür. Diyabet komplikasyonlarının azaltılması için iyi glisemik kontrol gereklidir. Bununla birlikte çalışmamızda incelediğimiz ilişkilerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli prospektif kohort çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus; Glisemik değişkenlik; Diyabet komplikasyonları

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Glycemic Variability on Nephropathy, Endothelial Function and Blood Pressure Control in Child and Adolescent Patients Diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus

Objective: The aim of our study is to evaluate the relationship between glycemic variability in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus (T1D), and the T1D complications such as nephropathy, hypertension (HT), and endothelial function. It was aimed to evaluate endothelial function, with pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) as indicators of arterial stiffening, and blood pressure (BP) with Ambulatory Blood Pressure Monitor (ABPM).

Material and Methods: Twenty-one children and adolescents, aged 6-18 years, diagnosed with T1D for at least 1 year, followed by Ege University Department of Pediatric Endocrinology, receiving insulin infusion pump or multiple-dose insulin therapy and continuously monitoring glucose were included in this study. Data such as continuous glucose monitoring (CGM) parameters (TIR, TAR, TBR, CV, GMI), HbA1c values, insulin doses, and diabetes age of the patients were obtained from the patient files. Between 01/02/2021-01/02/2022, ABPM was carried out according to the term protocol; patients who had Aix and PWV measurements were analyzed retrospectively.

Results: Twenty-one patients with T1D diagnosis and continuous glucose monitoring were included in the study. Of these patients, 10 (47.6%) were male and 11 (52.4%) were female. All 21 patients were followed up with a continuous glucose monitoring system. Eight of the patients (38.1%) were using multiple dose insulin injections, and 13 (61.9%) were using insulin infusion pumps. In the comparison according to the treatment method, the mean CV values of the patients who received multiple-dose insulin injections were $37.18\% \pm 4.23\%$, and the average of the patients who used insulin infusion pumps was $38.56\% \pm 5.17\%$. No statistically significant difference was found between the CV values of the two groups ($p=0.534$). The mean TIR values of the patients who received multiple-dose insulin injections were $60.38 \pm 16.97\%$, and $66.54 \pm 13.05\%$ of the patients using insulin infusion pumps. The

mean TAR values of the patients who received multiple-dose insulin injections were $23.38\% \pm 6.47\%$, and $23.54 \pm 10.71\%$ in the patients who used insulin infusion pumps. The mean TBR values of the patients who received multiple dose insulin injections were $3 \pm 1.77\%$. In patients using an insulin infusion pump, it was found to be $3.31\% \pm 3.96\%$. There was no statistically significant difference between TIR, TAR, and TBR values in the two groups ($p=0.360, 0.969, 0.645$, respectively). Between TIR and daytime systolic BP SDS value in the negative direction, moderate ($p=0.002, r=-0.632$), TIR and full-day systolic BP mean SDS value in the negative direction were weak ($p=0.03, r=-0.474$), TIR and SDS values of standardized PWV for age were negatively weak ($p=0.001, r=-0.463$), and between TAR and daytime systolic BP mean SDS values were moderately positive ($p=0.005, r=0.592$) there was a correlation. Between the last HbA1c values of the patients and daytime diastolic BP mean SDS value, it was moderately positive ($p=0.001, r=0.669$), and between the full-day diastolic BP mean SDS value was moderately positive ($p=0.004, r=0.598$), there was a moderate positive correlation between the SDS values of standardized PWV for height ($p=0.005, r=0.585$). There was a weak positive correlation ($p=0.022, r=0.495$) between GMI and daytime systolic BP mean SDS values of the patients, and a moderate positive correlation between the SDS values of standardized PWV for height ($p=0.009, r=0.556$).

Conclusion: Poor glycemic control in pediatric patients with T1D; It has been observed that it may affect BP and arterial elasticity. Good glycemic control is necessary to reduce the complications of diabetes. However, multicenter prospective cohort studies with larger numbers of patients are required in order to better evaluate the relationships we examined in our study.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; Glycemic Variability; Diabetes complications

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması

Tablo 2. T1D’de böbrekte izlenen değişiklikler ve DN evreleri

Tablo 3. Çocuk ve ergenlerde hipertansiyonun sınıflandırması (Task Force’un 4. Raporu)

Tablo 4. AAP’ın güncellediği çocuk ve ergenlerde hipertansiyonun sınıflandırması

Tablo 5. Pediatrik hastalarda YİKBİ evrelemesinde önerilen tablo

Tablo 6. Kız ve erkeklerin boy ve yaşa göre PWV için spesifik yüzdelik sınırları

Tablo 7. Erkek hastaların Aix persentil değerleri

Tablo 8. Kız hastaların Aix persentil değerleri

Tablo 9. CGM parametreleri

Tablo 10. Demografik özellikler

Tablo 11. Hastaların tedavi yöntemine göre karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların tedavi yöntemi ve metabolik kontrol durumuna göre dağılımları

Tablo 13. Hastaların tedavi yöntemi ve glisemik kontrol durumuna göre dağılımları

Tablo 14. Hastaların tedavi yöntemi ve KB gruplarına göre dağılımları

Tablo 15. Hastaların puberteye göre karşılaştırılması

Tablo 16. Normotansif hastaların verileri

Tablo 17. Prehipertansif hastaların verileri

Tablo 18. Hipertansif hastaların verileri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kronik hiperglisemi ile aktifleşen yollar

Şekil 2. Boy ve yaşa göre PWV referans değerleri

Şekil 3. Nabız Dalgası

Şekil 4. Glukoz sensör etki bölgesi

Şekil 5. Cinsiyet dağılımları

Şekil 6. Tedavi yöntemine göre dağılımlar

Şekil 7. Tedavi yöntemine göre yaş dağılımları

Şekil 8. Tedavi yöntemine göre VKİ SDS dağılımları

Şekil 9. Puberteye göre hastaların gündüz diyastolik yük dağılımları

KISALTMALAR LİSTESİ

T1D	: Tip 1 diabetes mellitus
T2D	: Tip 2 diabetes mellitus
HbA1c	: Hemoglobin A1c
KB	: Kan basıncı
YİKBİ	: Yaşam içi Kan Basıncı izlemi
PWV	: Nabız dalga hızı
Aix	: Augmentasyon indeksi
PKC	: Protein kinaz C
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
AER	: Albumin ekskresyon hızı
MA	: Mikroalbuminüri
ISPAD	: Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
GBM	: Glomerüler bazal membran
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
MAP	: Ortalama arteriyel kan basıncı
HT	: Hipertansiyon
NB	: Nabız basıncı
CGM	: Sürekli glukoz monitörizasyonu
GMI	: Glukoz yönetim göstergesi
SD	: Standart sapma
SDS	: Standart sapma skoru
CV	: Değişkenlik katsayısı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

Cm	: Santimetre
Kg	: Kilogram
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
MAPK	: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
GFAT	: Glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz
UDP-GlcNAc	: Üridindifosfat-N-asetilglukozamin



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (T1D) çocuklarda sık görülen bir hastalık olup, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden, insülin eksikliği ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Çoğunlukla çocukluk evresinde görülür. Olguların yaklaşık %25' i yetişkinlik evresinde tanı alır (1). Hastaların %90' ı pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile seyrederken (tip1a), yaklaşık %10' unda pankreas beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı mevcuttur (tip 1b) (1). T1D insidansı dünya çapında, yıllık yaklaşık %3–5 oranında artmaktadır ve T1D hastalarının yaklaşık %50-60'ına 15 yaştan önce tanı konmaktadır (2).

T1D'de gelişebilecek vasküler komplikasyonların patogenezi hastalığın başında başlar. Çocuk hastalar bu komplikasyonları daha az sıklıkta gösterir. Ancak vasküler hastalığın subklinik semptomları bu hastalarda da görülebilir. Vasküler hastalık riski T1D'nin toplam süresine, glisemik kontrolün derecesine, kalıtsal yatkınlığa, cinsiyete, diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı özelliklerine bağlıdır (3).

Mikroalbuminüri (MA), T1D'de nefropatinin en erken bulgusudur. Kötü glisemik kontrol ve T1D süresinin uzaması nefropati geliştirme riskini artırır (4). Kan basıncı (KB) yüksekliği de nefropati riskini arttıran bir faktördür. Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association/ADA*) en az 5 yıldır T1D hastalığı olan ve 10 yaşın üzerinde olan hastalarda MA değerlendirmesinin yılda en az bir kez yapılmasını önermektedir (5).

T1D' li çocuklarda kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklara göre daha yüksek KB değerleri görülmektedir. Metabolik kontrolün kötü olması, obezite gibi faktörler yüksek KB için risk faktörleridir. KB yüksekliğinin ardından MA gelişimi görülür. MA olan hastalarda, MA olmayanlara oranla daha yüksek KB değerleri gözlemlenmektedir (6).

Araştırmamızın amacı, T1D tanılı çocuk ve adölesan hastaların glisemik değişkenliği ile T1D komplikasyonlarından nefropati, hipertansiyon (HT), ve endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, arteriyel sertleşme göstergeleri olarak nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi (Aix) ile, KB'nın ise Yaşam içi Kan Basıncı izlemi (YİKBI) ile değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülin salgılanmasında ya da insülin etkisinde yetmezlik sonucu meydana gelen, kan şekeri yüksekliği ile karakterize kronik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır. İnsülin pankreasın beta hücrelerinde sentezlenir , enerji homeostazını kontrol eder. İnsülinin yetersiz salınması ya da dokunun insüline azalmış cevabı, hedef dokulardaki etkilerini bozmakta; protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında sorunlara neden olmaktadır. İnsülin salgılanmasının bozulmuş olması ya da dokunun insüline azalmış cevabı aynı hastalarda beraber bulunabilir (7). Özellikle glisemik kontrolü kötü olan hastalarda başta göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlar etkilenir (8). Avrupa ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada T1D adölesan ve çocuk hastalarda en sık izlenen diyabet şeklidir (9).

2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

1979'dan önce, diyabetin tek bir sınıflandırması yoktu (10). Yıllar içinde sınıflama değişmiştir ve bunun nedeni önceki yıllardaki ayrımların diyabetin özelliklerini ve heterojen yapısını tanımlamada yetersiz kalması olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Diabetes Data Group" (NDDG, 1979), Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1980 ve 1985), 'American Diabetes Association' (ADA, 2003) hastalığın tanı ve sınıflama ölçütlerine son halini vermiştir. Uluslararası kabul gören bu sınıflama artık günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır(11).

Tablo 1. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması (12)

1- Tip 1 (β hücre yıkımı, çoğunlukla tam insülin eksikliğine yol açmakta) a) İmmün aracılı (bir veya birden fazla sayıda otoimmün göstergenin varlığı) b) İdiyopatik
2- Tip 2 (Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direnci ve takip eden hiperglisemi)
3- Diğer Spesifik Tipler a) <u>Monogenik Diyabetin Sık Formları</u> HNF4-A MODY HNF1A HNF1B Neonatal diyabet; INS ABCC8 6q24 (PLAGL1, HYMA1) KCNJ11 GATA6 EIF2AK3 FOXP3 b) <u>İnsülin Aktivitesinde Genetik Defektler</u> Konjenital jeneralize lipodistrofi İnsülin reseptör (INSR) Ailesel parsiyel lipodistrofi PIK3R1 c) <u>Ekzokrin Pankreas Hastalıkları</u> Hemokromatozis Pankreatit Travma/pankreatektomi Neoplazi Kistik fibrozis ilişkili diyabet Transfüzyon ilişkili demir birikimi d) <u>Endokrinopatiler</u> Cushing sendromu Hipertiroidizm Feokromositoma Glukagonoma Somatostatinoma Akromegali e) <u>İlaç ve Kimyasal ilişkili</u> <u>İnsülin direnci ve eksikliği</u> Glukokortikoidler Nikotinik asit Atipik psikotikler Proteaz inhibitörleri (birinci jenerasyon) Statinler <u>İnsülin eksikliği</u> β -blokörler Kalsinörin inhibitörleri Diazoksit Fenitoin L-asparajinaz Pentamidin Tiazid diüretikleri <u>İnsülin direnci</u> β -adrenerjik agonistler Büyüme hormonu f) <u>Enfeksiyonlar</u> Sitomegalovirüs Konjenital rubella Enterovirüs g) <u>İmmün-aracılı diyabetin sık görülmeyen formları</u> Anti-insülin reseptör antikorları Poliendokrin otoimmün eksiklikler APS 1 ve II h) <u>Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar</u> Klinefelter sendromu Turner sendromu Down sendromu Friedreich's ataksi Miyotonik distrofi Porfiri Prader willi sendromu
4- Gestasyonel diabetes mellitus

Çocukluk döneminde obezite prevalansı diyabetli adölesanlarda ve genel popülasyonda yükselmeye devam etmektedir ve obezitesi olan hastalarda diyabet tipini belirlerken dikkatli olunması önerilmektedir (13). Özellikle insülin direnci ve obezite gibi tip 2 diyabetes mellitusun (T2D) klinik bulgularının olduğu otoantikör negatif T1D'lilerde mevcut durum daha da zor olmaktadır (14,15).

Toksin, ilaç ve hormonun neden olduğu diyabet tipleri, adölesan ve çocuk hastalarda nadir görülmektedir. Güney Asya ve Afrika'da, diyabetin atipik formlarının genç erişkinlerde ve adölesanlarda bulunabildiği bildirilmiştir (16,17).

Özetle diyabetes mellitusun T1D, T2D, diğer nedenlere bağlı gelişen ve gebelik durumuna bağlı diyabet olarak değerlendirilen dört tipi mevcuttur (8,15).

2.1.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1D)

T1D çocuklarda sık görülen, insülin eksikliğiyle ve pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden, kronik ve metabolik bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %25' i yetişkinlik evresinde tanı alır (1). Hastaların %90' ı pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile seyrederken (tip 1a), yaklaşık %10' unda pankreas beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı mevcuttur (tip 1b) (1). T1D, diyabet hastalarının %5 ila 10'unu oluşturur. Ailesel kalıtsal yatkınlık önemli risk faktörlerinden birisidir. Özellikle aile bireylerinde diyabet hastası varsa, çocuklarda bu hastalığın erken yıllarda görülme olasılığı artar (18-20). T1D ve T2D'nin patogenezi farklı olsa da metabolik sonuçları aynıdır veya çok benzerdir. Önceki çalışmalarda, T1D veya T2D'de en az 25 yıllık hastalık süresinden sonra diyabetik nefropati (DN) için kümülatif %25-40'luk bir risk bulunmuştur (21,22). Bu da diyabetli hastalarda en genç yaşlardan itibaren orantısız şekilde artan morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (23-26). Son veriler, gelişmiş diyabet bakımı ile aşırı DN gelişen T1D hastalarının sayısını azaltmanın mümkün olduğunu göstermektedir; 20-25 yıllık diyabetten sonra DN'nin kümülatif insidansının %15-20'ye indiği, hatta bazı ülke veya merkezlerde %10'dan daha az olabildiği bildirilmektedir (27-30).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

T1D, diyabet hastalarının %5 ila 10'unu oluşturur (31). T1D halen adölesan ve çocuklarda en sık görülen diyabet tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 19 yaş altında yeni tanı alan diyabet hastalarının yaklaşık 2/3' ünü T1D vakaları oluşturur (31). Dünya bilgilerine göre yaşı 20'nin altında olan diyabet hastalarının en az %85' ini T1D oluşturur (32).

2.1.4. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Diyabetin prevalansının gün geçtikçe yükselmesi ve hastalığın uzayan süresi, komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmaktadır (31,33). Ortalama yaşları 17,9 ve diyabet süreleri 7,9 yıl olan T1D hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık %32'sinde en az bir komorbidite ya da komplikasyongörüldüğü bildirilmiştir. Diyabetlilerde makrovasküler komplikasyonların diyabetli olmayanlara göre daha fazla olduğu ve mikrovasküler komplikasyonların diyabete spesifik olduğu belirtilmiştir (31,34).

2.1.5. Komplikasyonların patogenezi

Kronik kan şekeri yüksekliğine bağlı mitokondride reaktif oksijen türevleri oluşmaktadır. Bununla beraber, glikolizde görevli olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enzimi inhibe olur (35). Nihayetinde doku hasarına sebep olan bazı yollar aktif hale gelir:

Poliol Sorbitol Yolağı: Glukozun fazlası sorbitole metabolize olur. Sonrasında fruktoza dönüşür. Aldoz redüktaz enzimi sorbitol meydana gelmesinde rol alır. Aldoz redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağımlı bir enzimdir. Aldoz redüktaz; retina, sinir, lens, glomerül ile damarsal hücre dokularında görülür. Bu durum diyabet komplikasyonlarının patogeneziyle ilişkilendirilebilir (36). Ayrıca NADPH tüketimi sebebiyle oksidatif stres oluşur. Sorbitol birikmesi sonrası hiperosmolariteme meydana gelir. Başta retinal endotel hücreleri olmak üzere, perisitlerde de hasara sebep olur. Hayvanlarla yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar, polyol sorbitol yolağının oksidatif strese yönelik negatif etkilerini göstermektedir. Aldoz redüktaz enzimi ortadan kaldırılan hayvanlardaki çalışmalarda; polyol sorbitol yolağının, diyabet hastalığı kaynaklı oksidatif stresin çok önemli bir nedeni olduğu anlaşılmıştır (37,38).

Protein kinaz C (PKC) yolağı: PKC, birçok hücresel fonksiyonda anahtar rol oynayan ve birçok sinyal iletim yolunu etkileyen serin/treonin ile ilişkili bir protein kinazdır (39). Bu enzim aktivasyonunun koordineli düzenlenmesi normal hücre fonksiyonları için çok önemlidir; aksine, PKC'nin alışılmadık şekilde kalıcı aktivasyonu kontrol edilemeyen büyümeye yol açabilir (40). PKC yolağının artmış glukozla tetiklenmesi sonrasında nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktive olur. Ardından inflamatuvar cevap başlar. İnterlökin-6, interlökin -1, tümör nekrozis faktör-alfa salınımının meydana gelmesiyle proinflamatuvar bir yanıt oluşur. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü, endotelin-1, transforme edici büyüme faktörü-α, plazminojen aktivatör inhibitör-1 artar ve aynı zamanda endotelial

nitrik oksit sentaz azalır. Nihayetinde endotel fonksiyonu zarar görür. Ardından kapiller geçirgenliğini artırışı görülür. Retinanın bazal membranının kalınlaşması, anjiyogenez ve apoptoz oluşur (39-42).

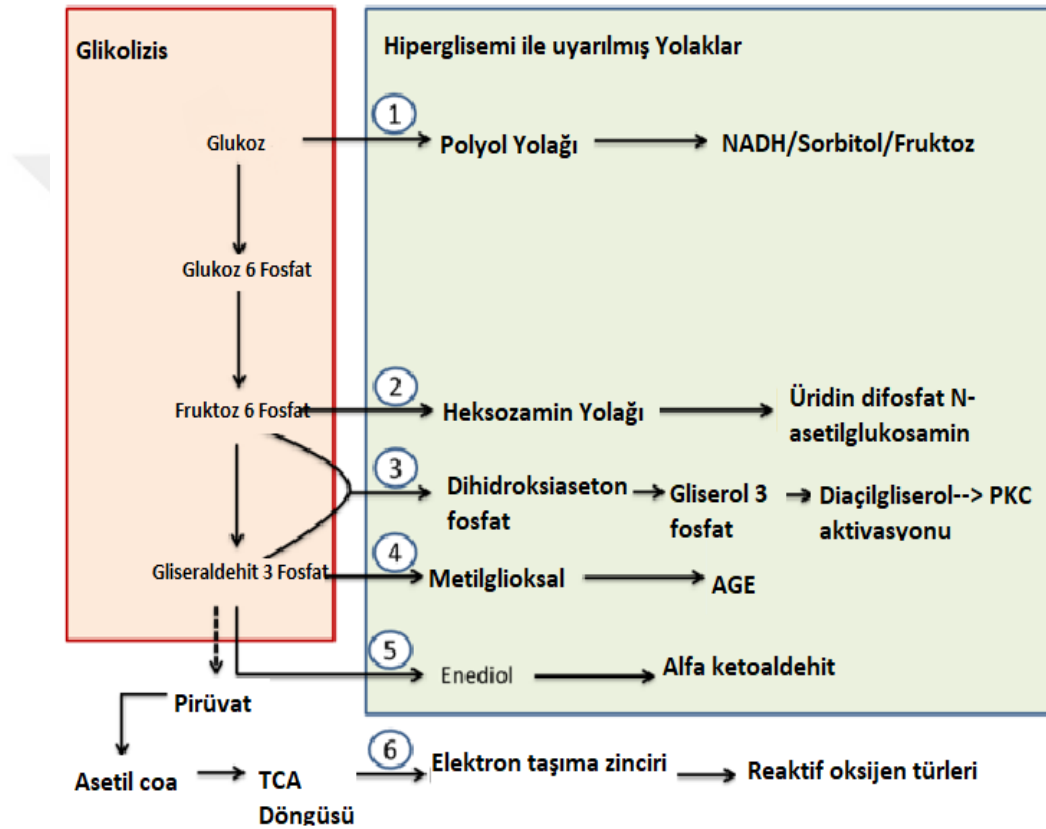
İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE): Yine kan şekeri yüksekliğinde oluşumu artan, oksidatif stres ve diyabet komplikasyonlarının meydana gelmesinde önemli rol oynayan ileri glikasyon son ürünleri de (AGE) diğer gruptur. AGE'lerin oluşturulabileceği iki mekanizma vardır. Birincisi, gliseraldehit-3-P'den metilglioksal oluşumu yoluyla olandır. Metilglioksal daha sonra proteinlerin arjinin, lizin ve sistein kalıntıları ile reaksiyona girerek gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşturur (44-47). İkinci mekanizmada glikoz, enzimatik olmayan yol ile proteinlerin mevcut lizin kalıntıları ile bağ kurarak, Schiff bazı meydana getirebilir (48-50). Schiff bazı daha sonra daha kararlı olan AGE'yi meydana getirir. HSP27 gibi birçok protein AGE'ler oluşturabilir (51-52). Kan şekeri normal aralıklarda seyrettiği sürece AGE'nin oluşumu daha az ve sınırlıdır. Fakat kan şekeri yükseldiğinde ve kan şekeri yüksekliğinin süresi de uzadığında AGE oluşumu fazlalaşır ve hızlanır (53). AGE oluşumuna birçok protein katılabilir. Örneğin hemoglobin bunlardan bir tanesidir. HbA1c artışı çoğunlukla diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir (54). AGE'ler ekstrasellüler matriks yapısını bozarlar. Ayrıca, reseptörlerine (RAGE) bağlanarak çeşitli büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve sitokinlerin salınımına neden olurlar. Sonuçta pro-inflamatuar ve tromboza eğilimli bir tablo ortaya çıkar. Myelin, perisit hasarı ve glomerüler bazal membran kalınlaşması gözlenir (55,56).

Heksozamin yolağı: İntrasellüler alana giren glukozun %3'ünü kullanan bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağı glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz (GFAT) enzimidir. Bununla birlikte son ürünü ise üridindifosfat-N-asetilglukozamindir (UDP-GlcNAc). Bu, glikozilasyon tepkimelerinin substratıdır. Oluşan glukoz kalıntıları, diyabetik dokulardaki gen ekspresyonunu değiştirir. Bunu fosfat gruplarıyla yarışarak yapar (32,55-57).

Enediol yolağı: Kronik hiperglisemi, gliseraldehit-3-fosfatın otoksidasyonundan kaynaklanan bir yan ürün olan endiol seviyesini de yükseltebilir. Bu otoksidasyon süreci, alfa-ketoaldehit ve reaktif oksijen türlerini üretebilir. Böylece oksidatif stres meydana gelir. Enediol oluşumunun diyabet patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (43).

Oksidatif Stres ve Diyabet Komplikasyonları: Oksidatif stres; lipidler, DNA ve proteinler dahil olmak üzere makromoleküllere saldırabilen aşırı reaktif oksijen türleri üretimi ile indüklenir. Reaktif oksijen türleri, mitokondriyal elektron taşıma zinciri, d-amino asit oksidaz gibi çeşitli sistemler tarafından üretilir (43). Oksidatif stres, genel olarak

dokularda selüler hasara neden olarak diyabet hastalığının kronik komplikasyonlarını (koroner arter hastalıkları, nefropati, retinopati ve nöropati) meydana getirir. Anlatılmış olan gliko-oksitatif stres nedenli yollar diyabet hastalığının komplikasyonlarının patogenezinde rol oynar. Gliko-oksitatif stres neticesinde DNA, lipit ve protein gibi selüler bileşenler zarara uğrar. Selüler homeostaz hasar görür. Meydana gelen hasar görmüş moleküller, kardiyomiyosit fonksiyonu ile endotelial hücre kardiyovasküler reaktiviteyi zedeleyerek makrovasküler komplikasyonların meydana gelmesinde etkili olur (58).



Şekil 1. Kronik hiperglisemi ile aktifleşen yollar (43)

DN, kronik böbrek hastalığının önde gelen bir nedenidir. Son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyen ve T1D'li hastaların %30'unu, T2D'li hastaların %25'ini etkileyen bir hastalıktır. DN, hasta morbidite ve mortalitesine derinden katkıda bulunan diyabetin son derece sık görülen bir komplikasyonudur (59-61). DN'deki patofizyolojik değişiklikler, kalıcı MA ve hiperfiltrasyonun ortaya çıkmasını takiben glomerül ve tübüllerin çeşitli hücre tiplerinde hiperplazi/hipertrofi, glomerüler ve tübüler bazal membranların kalınlaşması ve ayrıca hücre dışı matriks bileşenlerinin birikmesi olarak sıralanabilir. Diğer

değişiklikler arasında arteriyollerin hyalinizasyonu ve böbrek hasarını artırabilen glomerüler mikrosirkülasyonun otoregülasyonunda bozulmaya yol açan intrarenal arter dallarının kalınlaşması vardır (62). Ayrıca metabolik anormallikler, hemodinamik değişiklikler, genetik yatkınlık, inflamatuvar ortam ve oksidatif stres DN'nin gelişimine katkıda bulunur (63).

Diyabetik retinopati, dünyadaki görme bozukluğunun ana faktörlerinden biri olmuştur. Bu hastalığın temel özellikleri arasında perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması, mikroanevrizmalar, neovaskülarizasyon ve kan retina bariyeri yıkımı yer alır (64). Diyabetik retinopatide rol oynayan moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar, poliol ve heksozamin yolları yoluyla artan glikoz akışı, PKC'nin aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürün oluşumunun artması olarak bildirilmiştir (65).

Diğer bir komplikasyon diyabetik nöropatidir. Diyabetlilerin yaklaşık %70'ini etkiler. Nöropati, demans ya da fonksiyonel kayıpla sonuçlanabilir. Reaktif oksijen türleri oluştuğunda aktivitesi artan glikooksidatif yollar, schwann ve nöron hücrelerinde, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve NF-κB'nin indüklenmesi yoluyla apoptozise ve selüler hasara sebep olarak nöropati oluşturabilir (66).

2.2. Diyabetik Nefropati (DN)

2.2.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji

T1D ağırlıklı olarak çocukları ve genç yetişkinleri etkiler (23). DN, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve çoğu gelişmiş ülkede son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki son dönem böbrek hastalığı vakalarının %30 ila %50'sini oluşturmaktadır. Bu önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etse de diyabetli hastaların sadece %30 ila %40'ında DN geliştiği bildirilmektedir (67). Dünya çapında artan çocukluk çağı obezitesi oranları, artan T2D prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. T2D, Japonya ve Tayvan'da T1D'den daha yaygın olmakla beraber ABD'deki tüm yeni diyabetik hastaların %7-45'ini oluşturmaktadır. Ancak Avrupa'da yeni diyabetikler arasında bildirilen prevalans hala %0,5-1 civarındadır (68,69). Daha önceki çalışmalarda, T1D veya T2D'de en az 25 yıllık hastalık süresinden sonra DN için %25-40'lık bir risk bulunmuştur (21,22). Bu durum da diyabetli hastalarda genç yaşlardan itibaren orantısız şekilde artan morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (70). Son veriler, gelişmiş diyabet bakımı ile aşikar DN gelişen T1D hastalarının sayısını azaltmanın mümkün olduğunu göstermektedir. 20-25 yıllık diyabetten sonra DN'nin kümülatif insidansı %15-20'dir ve hatta bazı ülke veya merkezlerde %10'dan azdır (27-30).

DN için risk faktörleri yaş, kötü metabolik kontrol, cinsiyet, dislipidemi/hipertansiyon (HT)/obezite olması, genetik yatkınlık ve sigara kullanımıdır. Puberte evresinde tanı alan, diyabet hastalığı süresi çok olan, erkek, HbA1c düzeyleri dalgalı giden, kötü metabolik kontrolü olan ve vücut kitle indeksi (VKİ) artmış, sigara içen, dislipidemi görülen hastalar DN için risk grubundadır. Bunun yanında ailesinde böbrek hastalığı olan ve ebeveynlerinde metabolik sendrom bulguları izlenen hastaların daha sık diyabetik böbrek hastalığı geliştirdikleri gözlenmiştir(81). Albumin atılımı normal aralığın üstünde olan ya da normal aralıkta olup giderek artan hastaların da DN ve makrovasküler hastalıklar açısından sık aralıklarla takibi gerekmektedir(82-83).

Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes/ISPAD*) 11 yaşın üstünde ve tanı üzerinden 2-5 sene geçmiş T1D hastalarının DN için taranmasını önermektedir (84). ADA kılavuzundaysa 10 yaşın üstünde veya pubertede olup, 5 sene dir diyabet nedeniyle takip edilen hastaların taranması gerektiği bildirilmektedir (85). DN, günün ilk idrarındaki mikroalbumin/kreatinin oranı ile takip edilir. 30-300 mg/golması MA olarak tanımlanır (84). MA, yeni başlayan DN'li çocuklar ve adolesanlarda en sık görülen anormal bulgu iken; proteinüri pediatrik hastaların %1-1,5'inden daha azında bulunur. Ağır egzersiz, ateş, enfeksiyonlar, menstruasyon, ciddi kan şekeri yüksekliği ve diğer böbrek hastalıkları da MA sebebi olabilir. MA demek için, son 3-6 aydaki üç örneğinin az iki tanesinde doğrulanmalıdır (86,87). DN gelişimi ve hastalığın bu evresi için tipik olan glomerüler lezyonlar ile ilgili T1D'li küçük çocuklar veya ergenler hakkında az sayıda rapor vardır (88-90).

2.2.2. Diyabetik Nefropati (DN) Patogenezi

Diyabetik böbrek hastalığı, glomerüler perfuzyon artışı, renal hiperfiltrasyon ile başlar. MA ve ardından glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile devam eder. MA, T1D'li hastalarda 10 yıldan sonra %26 ve 19 yıldan sonra %51 oranında saptanabilmektedir (71-74).

Tablo 2. T1D’de böbrekte izlenen değişiklikler ve DN evreleri (71)

Evre 1	GFR’de artış meydana gelir. Böbrek hipertrofisi olur.
Evre 2	Renal biyopside artmış bazal membran kalınlığı görülür. Albumin ekskresyon hızında (AER) yükselme görülmeye başlar.
Evre 3	Başlangıç aşamasındaki nefropati olarak isimlendirilir. Bazal membranda daha fazla kalınlaşma ve mezangial genişleme görülür. AER 30-300 mg/24 saat (20-200 mcg/dakika) arasındadır.
Evre 4	AER>200 mcg/dak (300 mg/24 saat) olur.
Evre 5	Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)

Nefropatolojik değişikliklerin merkezinde, glomerüler mezangial bölgelerin genişlemesine ve glomerüler ile tübüler bazal membranların kalınlaşmasına yol açan ekstraselüler matriks birikimi yer alır (91,92). Mezangiyal genişleme, böbrek hastalığının gelişimi ile yakından ilişkilidir. Glomerüler bazal membran (GBM) kalınlığı, AER ve GFR ile ilişkili olmasına rağmen, DN gelişimi için kesin bilgi vermez (93). T1D’li gençlerde erken renal patolojik değişikliklerle ilgili birkaç çalışma mevcuttur. Normoalbuminürik hastaların, hatta puberte öncesi çocukların, T1D’nin başlamasından sonraki birkaç yıl içinde sıklıkla önemli diyabetik lezyonlara, GBM kalınlaşmasına ve mezanjiyal genişlemeye sahip olduğu gösterilmiştir (94-96). Takiplerdeki biyopsilerde, normotansif normoalbuminürik hastaların bile morfolojik değişikliklerinin zamanla ilerleyebileceği gösterilmektedir (97).

DN, birden çok yolun etkileşime girdiği ve muhtemelen genetik olarak düzenlenen bir süreçtir (98,99). Hipergliseminin neden olduğu böbrek hasarında birçok mekanizma rol oynar. Bu mekanizmalar ya da yolların genetik olarak belirlenebileceği öne sürülmüştür (100). Glikoz aracılı vasküler hasarda rol oynayan birkaç önemli patojenik yolu birbirine bağlayan bir hipotez, yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu hipoteze göre, daha önce de anlatıldığı gibi hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal süperoksit aşırı üretimi, PKC izoformlarının aktivasyonunun artması, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunun artması, poliol yolu boyunca glikoz akışının hızlanması ve heksozamin yolağına artan glikoz akışı ile sonuçlanır (Şekil 1). Bunun sonucunda, büyüme faktörlerinin uyarılarak hücre dışı matriks birikimi ile sonuçlanan DN’ye sebep olur (48). Diyabetli hastalarda erken dönemde ortaya çıkan hemodinamik bozukluklar, glomerüler HT ve hiperfiltrasyon ile karakterizedir (98,100).

2.2.3. Risk Faktörleri

DN'nin başlangıcını ve/veya ilerlemesini etkileyen bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar metabolik kontrol, diyabet süresi, ergenlik, başlangıç yaşı, yüksek KB, sigara kullanımı, genetik faktörler, hiperlipidemi ve ailede diyabetik komplikasyon öyküsü olarak sıralanabilir. Hastalık süresi veya aile öyküsü gibi faktörler değiştirilemezken, diğer faktörlerden (özellikle glisemik kontrol, HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi) kontrol altına alınabilir.

T1D'de uzun süreli kötü glisemik kontrol, komplikasyon gelişimi için en önemli faktördür. Kronik hiperglisemi ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında nedensel ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması'ndan (DCCT) elde edilen verilerle ortaya konmuştur (101-103).

Yetişkinlerde başlangıç yaşı, ergenliğin etkisi ve hipergliseminin yanı sıra, diyabet süresinin DN'ye ve diyabetle ilişkili diğer komplikasyonlara önemli derecede etki ettiği kabul edilmektedir (104,105). Çocukluk ve ergenlik döneminde T1D'de artan AER ile hastalık süresi arasındaki ilişki, kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, diyabet süresi ile MA riskini artmış olabileceğini gösterilirken (106-108), bazı çalışmalarda kanıtlanamamıştır (109-111).

Erişkinlerde yapılan prospektif çalışmalar, normal aralıkta olan daha yüksek KB düzeylerinin bile DN riskini arttırabildiğini öne sürmektedir (112,113). KB'deki artışın mikroalbuminüriden önce mi yoksa birlikte mi yoksa mikroalbuminürinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı konusunda tartışmalar mevcuttur (106,114,115). YİKBİ kullanımının, T1D'li ergenlerde KB'deki erken değişiklikleri ve AER ile ilişkisini aydınlatmada yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Normoalbuminürik hastalarda, artan KB yükünün veya gece KB düşüşlerinde azalma olmasının, hipertansiyondan önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (116-120).

Diyabetli ergenlerin %7-48'inin sigara içtiği bildirilmiştir (121,122). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu daha büyük yaş gruplarındaki sonuçları ele alsa da, genellikle sigara içmenin başladığı ve önleme programlarının başarılı olma olasılığının en yüksek olduğu zaman gençlik yıllarıdır. Diyabetli erişkinlerde sigara içmek, MA için risk faktörüdür (123-125).

Diyabetik hastalarda dislipidemi sık görülür. Birçok klinik ve deneysel çalışma, serum kolesterolünün DN'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (126). DCCT'de, düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliserit yüksekliği, MA ile ilişkilendirilmiştir (127).

2.2.4. Mikroalbuminüri (MA)

Diyabetik böbrek hastalığı, glomerüler perfuzyon artışı, renal hiperfiltrasyon ile başlar. MABAşlaması ve ardından GFR’de azalmayla devam eder. MA, T1D’li hastalarda 10 yıldan sonra %26 ve 19 yıldan sonra %51 oranında saptanmaktadır (74). MA, erken nefropatinin bir işaretidir. Albümin atılımının 20-200 mg/dk veya 30-300 mcg/g kreatinin olması olarak tanımlanır (128-131). DN’nin ileri evrelere gidiş açısından, etkilenmeyi gösteren en iyi belirteç olduğu düşünülmektedir (132-133). Yetişkin popülasyonda olduğu gibi, diyabetik çocuklarda albuminürinin DN gelişimini öngördüğü gösterilmiştir. T1D’li adölesanlarda yapılan bir kohort çalışmasında, MA düzeylerinin hastalarda değişebileceği ve tamamen normale gerileyebileceği gösterilmiştir (134).

2.3. Hipertansiyon (HT)

Çocuklarda HT prevalansı yaklaşık %2-5 arasındadır. Çoğunlukla etyolojide organik bir sebep vardır. *Task Force* 4. raporunda, sistolik ve diyastolik kan basıncının cinsiyet, yaş ve boy persentilleri değerlendirilerek < 90. persentil olması normal KB şeklinde tanımlanmıştır. Adölesan dönem öncesi için prehipertansiyon, cinsiyet, yaş ve boy persentilleri değerlendirilerek sistolik ve/veya diyastolik KB’nın $\geq$ 90. persentil ve < 95. persentil olması şeklinde tanımlanmıştır. Adölesanlar için prehipertansiyon, KB değerinin $\geq$ 120/80 mmHg veya $\geq$ 90. persentil (sınırı düşük olan alınır) ve < 95. persentil olması olarak tanımlanmıştır. HT, uygun yöntemle 3 kez yapılmış olan klinik ölçümde ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB’nın cinsiyet, yaş ve boy persentilleri değerlendirilerek $\geq$ 95. persentil olması şeklinde tanımlanmıştır (135).

Tablo 3. Çocuk ve ergenlerde hipertansiyonun sınıflandırması (*Task Force*’un 4. Raporu)

	Sistolik veya Diyastolik KB persentili
Normal	<90. persentil
Prehipertansiyon	$\geq$ 90. persentil - <95. Persentil (ergenlerde <90. persentil olsa da KB $\geq$ 120/80 mm Hg olan hastalar)
Evre 1 HT	$\geq$ 95. persentil - $\leq$ 99. persentil + 5 mm Hg
Evre 2 HT	>99. persentil + 5 mm Hg

Bununla birlikte Amerikan Pediatri Akademisi'nin (*American Academy of Pediatrics/AAP*) oluşturduğu ve 2017'de güncellediği kılavuz Tablo 4'te gösterilmiştir (136).

Tablo 4.AAP'ın güncellediği çocuk ve ergenlerde hipertansiyonun sınıflandırması

	<13 yaş	≥13 yaş
Normal KB	<90. Persentil	<120/80 mmHg
Yüksek KB	≥90. persentil ile <95. persentil arası ya da 120/80 mmHg ile <95. persentil arası(hangisi daha düşükse)	120/80 ile 129/80 mmHg arası
Evre 1 HT	≥95. persentil ile <95. persentil +12 mmHg arası veya 130/80 ile 139/89 mmHg(hangisi daha düşükse)	130/80 ile 139/89 mmHg arası
Evre 2 HT	≥95. p+12 mmHg ya da ≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg

2.3.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü

En sık kullanılan metot, osilometrik ölçümdür. Pediatrik hastalarda oturur pozisyonda, infantlarda ise hasta yatar şekilde ölçülmelidir. KB ölçümleri için hasta yaklaşık 5 dakika kadar dinlenmiş olmalı ve ölçümün sağ koldan yapılması tercih edilmelidir. Pediatrik hastaya uygun olacak bir manşon seçilmelidir ve sağ kol ölçüm esnasında kalp hizasında olmalıdır. Ayrıca manşonun şişirilen bölümü kol uzunluğunun 2/3'ünü, kol etrafının ise %80-100'ünü kaplamalıdır (135).

2.3.2. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ)

YİKBİ, KB izlemi ve yönetiminde klinisyene çok yararlı veriler sağlaması nedeni ile zamanla daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. YİKBİ, günlük koşullardaki KB ölçümlerinin görülmesini sağlayıphipertansiyonun daha fazla araştırılabilmesine imkan vermiştir. YİKBİ ile elde edilen KB değerleri, klinik ölçümlerine göre son organ hasarı açısından daha yüksek oranda koreledir (137). YİKBİ, 24 saatlik kayıt yapabilen osilometrik cihazlar ile yapılmaktadır. Kan basınçları 24 saat içerisinde gündüz 15-20 dakika, gece ise 30 dakika aralıklarla ölçülecek şekilde önerilmektedir. Hastaya uygun manşon seçilir ve sonrasında dominant olmayan kola takılır. Hastalardan aşırı eforlu fiziksel aktivite yapılmaması istenir ve

sadece günlük yaşamdaki rutin aktiviteler önerilir. YİKBİ’de yeterli değerlendirme için 40 ya da daha fazla ölçüm gerekmektedir (138,139). Ölçümlerin doğru değerlendirilebilmesi için; uyku ve uyanıklık dönemleri, egzersiz durumları gibi hallerde zamanının not alınması istenir. 24 saat süresince, gündüz, gece olmak üzere ortalama KB, sistolik ve diyastolik KB, KB yükü gibi parametreler değerlendirilir. Beyaz önlük hipertansiyonu, ofis kan basıncının yüksek, YİKBİ’nin yani evde kan basınçlarının normal görüldüğü hipertansiyon türüdür. Görülme sıklığı yaklaşık % 20 ila %50 arasındadır. Maskeli HT, ofis KB ölçümünün normal olup YİKBİ’de HT saptanmasıdır (139).

Ofis KB kullanılarak T1D’li pediatrik hastalarda yapılan araştırmalara göre ergenlik öncesi ve ergenlik dönemlerinde HT prevalansı %4, ergenlik sonrası dönemdeyse yaklaşık % 14’tür (140). 1997 yılında Soergel ve ark. 1141 pediatrik hastayla geniş bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada boyu 120 cm ile 185 cm arasında olan pediatrik hastaların gece, gündüz ve 24 saatlik ortalama KB değerlerinin boy ve yaşa göre persentili verilmiştir. YİKBİ’de hipertansiyonun standart değerleri; sistolik, diyastolik, gece ve gündüz KB değerlerinin boy ve yaşa göre 95. persentili olarak kabul edilmiş ve kullanılmıştır (141,142).

KB yükünün tanımı boy, yaş ve cinsiyete göre olan persentil çizelgesinde 95. persentil üstündeki ölçümlerin, toplam ölçüm sayısına bölünmesidir. Yüzde (%) olarak belirtilmektedir. Eğer KB yükü %25 ya da üzerinde ise hipertansif olarak kabul edilir. Araştırmalarda gösterilmiştir ki hastalarda KB yükü %40’ın üzerindeyse önemli düzeyde son organ hasarı mevcuttur (135,143). Ayrıca uykuda KB’nın % 10 ile %20 arasında düştüğü görülmüştür. Dipper tanımı; % 10 ve üzerinde düşüşü olan pediatrik hastalar için kullanılmış olup; nondipper tanımı, % 10’dan daha az düşüşü olan hastalar için kullanılır (144,145).

Son senelerde yüksek KB saptanan pediatrik hastalarda özellikle tedaviye cevabın belirlenmesinde YİKBİ önerilmektedir. Ofis KB ölçümünde hipertansif bulunan pediatrik hastalarda uygulanması önerilir. HT riski olan çocuklarda erken tanı imkanı sunmaktadır. YİKBİ evrelemesi, 2014 senesinde güncellenmiş olan Amerikan Kalp Birliği’nin raporuna göre prehipertansiyon, hipertansiyon, maskeli hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonu ve ciddi hipertansiyon şeklinde yapılmaktadır (146) (Tablo 5).

Tablo 5. Pediatrik hastalarda YİKBİ evrelemesinde önerilen tablo

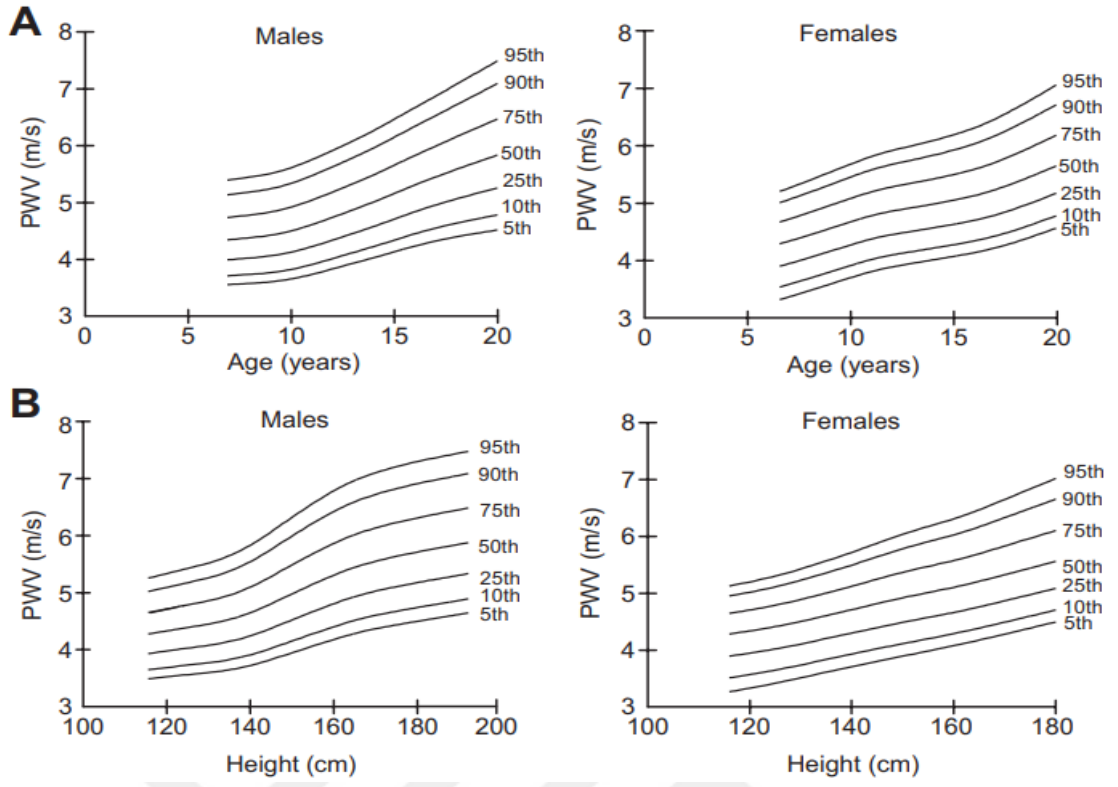
Sınıflama	Ofis KB	Ortalama Sistolik ya da Diyastolik KB	KB Yüğü %
Normal	<90 p	<95 p	<25
Prehipertansiyon	≥90 p ya da >120/80 mmHg	<95 p	≥25
Beyaz Önlük Hipertansiyonu	≥95 p	<95 p	<25
Maskeli Hipertansiyon	<95 p	>95 p	≥25
Hipertansiyon	>95 p	>95 p	25-50
Şiddetli Hipertansiyon	>95 p	>95 p	>50
p: Persentil			

Beyaz önlük HT olabileceği düşünölen pediatrik ve adölesan hastalarda YİKBİ kullanılmalıdır (147). YİKBİ uygulamasını engelleyen ya da sınırlayan az faktör vardır. Koagülopatiler ve aritmigöreceli kontrendikasyon olarak değerdendirilebilir. YİKBİ'yi zorlaştıran en önemli etmen pediatrik hastanın yaşıdır. Hastanın yaşı ne kadar küçükse başarılı ve doğru ölçüm sayısı azalmaktadır. Doğru değerdendirme için en az %80 ölçüm olmalıdır (148).

Gece hipertansiyonu ve nondipper durum, NA olan hastalardageç nefropatinin erken göstergeleridir (149). Bu durumlar sadece YİKBİ ile tanı alabilir (144). Jones ve ark.çalışmasında KB, KB yüğü ile 'nokturnal dipping'kullanmışlardır ve KB yüğü,boy ilecinsiyete göre 95. persentile bakılarak hesaplanmıştır (145).Genç yaştaki T1D'li hastalarda gece hipertansiyonuMAbaşlangıcının bir öncüsü olarak kabul edilip raporlanmıştır (150).

2.4. Nabız Dalga Hızı (PWV)

Nabız dalga hızı (PWV), kanın kalpten aorta fırlatılmasıyla meydana gelen ve arter sistemine ilerleyen dalganın hızıdır. PWVölçümü noninvaziv bir metottur. Bu yöntemle arter sisteminin sertliğideğerdendirilir.Aralarında belli bir uzaklık bulunan iki arter (radial-brakiyal, femoral-karotis gibi) üzerindeki deriüstüne yerleştirilmiş ikibasınca duyarlı algılayıcı arasındaki metre cinsinden olan mesafenin, iki nabız dalgası arasındasaniye cinsinden olan nabız geçiş zamanınabölünmesiyle hesaplanır (151).Diğer bir metotosilometrik



Şekil 2. Boy ve yaşa göre PWV referans değerleri (156)

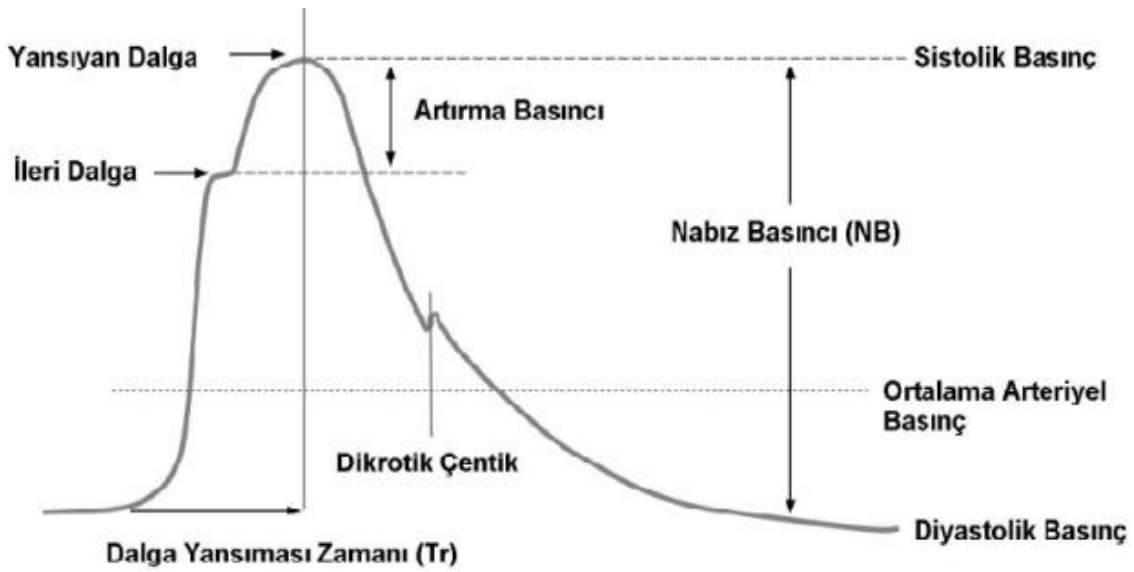
Tablo 6.Kız ve erkeklerin boy ve yaşa göre PWV için spesifik yüzdelik sınırları (156)

Variable	N	L	M	S	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
Age, y											
Males											
7	12	−0.383	4.348	0.127	3.559	3.715	3.998	4.348	4.743	5.141	5.402
8	17	−0.346	4.384	0.128	3.579	3.739	4.027	4.384	4.784	5.188	5.451
9	17	−0.309	4.428	0.129	3.607	3.770	4.064	4.428	4.836	5.246	5.513
10	22	−0.272	4.505	0.130	3.659	3.827	4.131	4.505	4.923	5.343	5.615
11	31	−0.234	4.615	0.131	3.739	3.913	4.228	4.615	5.046	5.477	5.758
12	25	−0.197	4.742	0.132	3.835	4.016	4.342	4.742	5.188	5.632	5.919
13	15	−0.160	4.876	0.133	3.934	4.122	4.461	4.876	5.336	5.793	6.089
14	18	−0.123	5.014	0.134	4.033	4.229	4.582	5.014	5.491	5.965	6.271
15	24	−0.086	5.162	0.136	4.136	4.342	4.712	5.162	5.660	6.153	6.471
16	62	−0.049	5.312	0.138	4.238	4.454	4.841	5.312	5.832	6.345	6.675
17	123	−0.012	5.451	0.141	4.326	4.552	4.958	5.451	5.994	6.530	6.874
18	75	0.026	5.586	0.145	4.399	4.638	5.066	5.586	6.158	6.721	7.082
19	54	0.063	5.713	0.149	4.461	4.713	5.164	5.713	6.316	6.909	7.288
Females											
7	17	1.223	4.340	0.133	3.368	3.588	3.948	4.340	4.724	5.064	5.265
8	19	1.096	4.449	0.131	3.478	3.694	4.053	4.449	4.841	5.192	5.400
9	17	0.968	4.564	0.130	3.593	3.807	4.165	4.564	4.965	5.326	5.543
10	26	0.842	4.679	0.129	3.707	3.918	4.276	4.679	5.087	5.459	5.684
11	26	0.719	4.783	0.127	3.811	4.020	4.377	4.783	5.199	5.582	5.814
12	18	0.600	4.862	0.127	3.891	4.098	4.454	4.862	5.285	5.677	5.918
13	22	0.487	4.924	0.126	3.955	4.159	4.513	4.924	5.353	5.755	6.003
14	19	0.379	4.987	0.127	4.015	4.218	4.573	4.987	5.424	5.837	6.093
15	11	0.276	5.055	0.127	4.076	4.279	4.635	5.055	5.503	5.929	6.195
16	70	0.177	5.134	0.128	4.141	4.346	4.706	5.134	5.595	6.037	6.316
17	119	0.081	5.236	0.130	4.222	4.429	4.796	5.236	5.712	6.175	6.469
18	103	−0.012	5.363	0.131	4.325	4.535	4.910	5.363	5.859	6.345	6.654
19	46	−0.106	5.508	0.132	4.446	4.659	5.042	5.508	6.022	6.531	6.858
Height, cm											
Males											
120	5	−0.065	4.269	0.123	3.493	3.651	3.931	4.269	4.639	5.001	5.231
125	14	−0.077	4.324	0.124	3.530	3.691	3.978	4.324	4.704	5.076	5.314
130	14	−0.089	4.378	0.126	3.565	3.730	4.023	4.378	4.768	5.152	5.397
135	19	−0.100	4.432	0.128	3.598	3.766	4.067	4.432	4.833	5.229	5.483
140	26	−0.111	4.500	0.130	3.640	3.813	4.123	4.500	4.916	5.327	5.592
145	13	−0.121	4.597	0.134	3.701	3.881	4.203	4.597	5.033	5.465	5.743
150	16	−0.129	4.726	0.137	3.786	3.974	4.312	4.726	5.186	5.644	5.939
155	22	−0.137	4.879	0.140	3.889	4.086	4.442	4.879	5.365	5.850	6.164
160	25	−0.143	5.033	0.143	3.996	4.202	4.574	5.033	5.545	6.057	6.389
165	55	−0.146	5.18	0.144	4.101	4.316	4.703	5.180	5.714	6.250	6.597
170	89	−0.147	5.316	0.145	4.203	4.424	4.823	5.316	5.867	6.419	6.779
175	93	−0.144	5.426	0.145	4.293	4.518	4.924	5.426	5.988	6.551	6.916
180	65	−0.139	5.510	0.144	4.363	4.591	5.002	5.510	6.077	6.645	7.013
185	27	−0.134	5.575	0.143	4.421	4.650	5.064	5.575	6.144	6.714	7.083
190	7	−0.127	5.632	0.142	4.475	4.706	5.121	5.632	6.202	6.770	7.138
195	5	−0.121	5.685	0.140	4.528	4.759	5.175	5.685	6.253	6.818	7.184
Females											
115	5	1.854	4.286	0.130	3.268	3.515	3.897	4.286	4.648	4.954	5.130
120	13	1.706	4.340	0.129	3.334	3.573	3.950	4.340	4.707	5.021	5.203
125	13	1.521	4.415	0.129	3.420	3.651	4.023	4.415	4.790	5.115	5.305
130	17	1.337	4.506	0.129	3.514	3.741	4.110	4.506	4.892	5.230	5.429
135	15	1.153	4.609	0.129	3.614	3.837	4.205	4.609	5.007	5.361	5.571
140	13	0.971	4.713	0.130	3.711	3.932	4.301	4.713	5.126	5.499	5.722
145	20	0.790	4.821	0.131	3.806	4.026	4.399	4.821	5.251	5.645	5.883
150	24	0.611	4.923	0.132	3.898	4.116	4.492	4.923	5.371	5.786	6.040
155	50	0.435	5.015	0.133	3.987	4.202	4.577	5.015	5.476	5.910	6.178
160	133	0.261	5.106	0.133	4.079	4.291	4.664	5.106	5.578	6.030	6.312
165	121	0.091	5.212	0.133	4.179	4.390	4.763	5.212	5.699	6.172	6.472
170	63	−0.078	5.328	0.134	4.283	4.493	4.870	5.328	5.834	6.333	6.654
175	22	−0.246	5.446	0.135	4.391	4.600	4.979	5.446	5.970	6.496	6.838
180	4	−0.414	5.564	0.135	4.499	4.707	5.088	5.564	6.105	6.658	7.023

2.5. Augmentasyon İndeksi (Aix)

Arteriyel katılığı değerlendirmek amacıyla kullanılan parametrelerden diğeri augmentasyon indeksidir. Kalp kasılması ile kanın aorta pompalanması sonucu oluşan direktdalga (P1) ve geri dönen dalga (P2) amplitüdü farkına augmentasyon (artırma) basıncı adı verilir. Nabız basıncı (NB) ise sistolik KB ile diyastolik KB arasındaki fark olarak tanımlanır. Aix ise augmentasyon basıncının nabız basıncına oranı şeklinde tanımlanmaktadır(158,159).

$$Aix = P2 - P1 / NB$$



Şekil 3. Nabız Dalgası (158,159)

Aix, arteriyel sertliği gösterir. Öte yandan Aix ile PWV parametreleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu parametreler; diyabet, böbrek yetmezliği, HT gibi arteriyel katılığın arttığı durumlarda yükselir (159-162).

Aix, kız ve erkeklerde yaşla ters orantılıdır. Yani yaş arttıkça Aix azalmaktadır. Bunun sebebi, küçük yaşlardaki çocuklarda aortun kısa olması ve geri dönen dalganın erken dönmesidir. Aix, yalnızca yaşa göre değişir (Hidvegi ve ark'nın çalışması) (163). Aix, erkek hastalarda 15, kız hastalarda 12 yaşına kadar düşüş eğilimindedir. Sonrasında sabit şekilde devam eder. Hidvegi ve arkadaşlarının saptadığı Aix persentil değerleri aşağıda gösterilmiştir.(163).

Tablo 7. Erkek hastaların Aix persentil değerleri

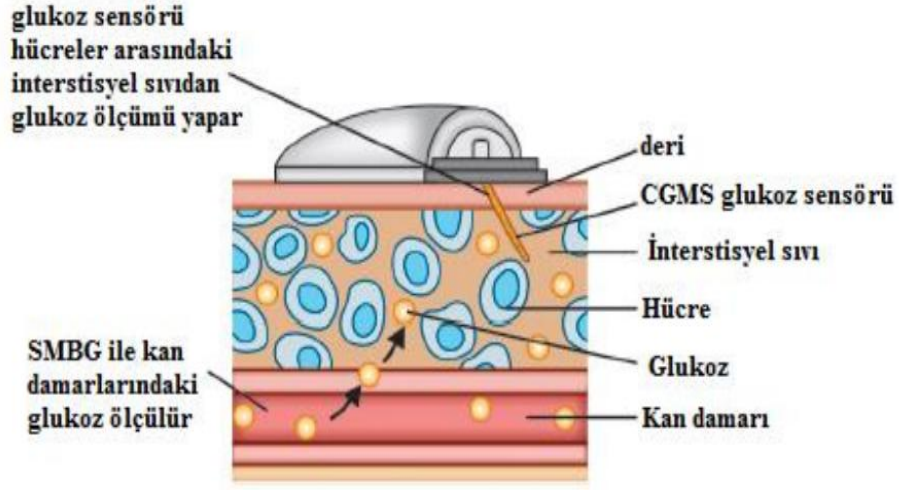
Age (years)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	56	65	117	163	127	122	135	116	129	150	219	250	239	238	255	108
<i>Aix₉₀ percentile values (%)</i>																
L	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557	0.557
M	21.309	19.717	18.091	16.520	15.026	13.699	12.477	11.282	10.041	8.273	6.075	4.466	3.674	3.302	3.139	3.101
S	0.380	0.406	0.435	0.468	0.504	0.543	0.586	0.636	0.699	0.812	1.031	1.326	1.570	1.726	1.806	1.825
97th	39.10	37.32	35.47	33.64	31.85	30.27	28.79	27.34	25.79	23.39	20.22	17.88	16.76	16.24	16.01	15.96
90th	32.82	31.10	29.32	27.57	25.88	24.37	22.98	21.61	20.17	17.98	15.15	13.06	12.06	11.59	11.38	11.34
75th	26.89	25.23	23.52	21.86	20.27	18.85	17.54	16.26	14.91	12.94	10.43	8.59	7.69	7.28	7.09	7.05
50th	21.31	19.72	18.09	16.52	15.03	13.70	12.48	11.28	10.04	8.27	6.08	4.47	3.67	3.30	3.14	3.10
25th	16.08	14.57	13.03	11.55	10.16	8.93	7.80	6.69	5.56	3.99	2.08	0.70	0.00	-0.32	-0.46	-0.50
10th	11.22	9.79	8.34	6.97	5.68	4.55	3.51	2.50	1.47	0.09	-1.53	-2.71	-3.30	-3.59	-3.71	-3.74
3rd	6.73	5.38	4.04	2.77	1.60	0.56	-0.38	-1.29	-2.21	-3.40	-4.76	-5.74	-6.24	-6.48	-6.58	-6.61
Height (cm)	103.9	109.1	116.0	122.8	127.9	133.2	138.7	145.0	148.3	155.4	163.2	169.4	174.0	175.9	177.7	179.7
Weight (kg)	16.2	17.6	20.2	22.5	25.4	28.3	31.5	36.5	38.8	44.4	51.0	56.2	60.3	63.6	66.7	69.5

Tablo 8. Kız hastaların Aix persentil değerleri

Age (years)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	39	51	61	86	95	71	101	87	90	129	226	257	272	242	223	100
<i>Aix₉₀ percentile values (%)</i>																
L	0.115	0.169	0.225	0.279	0.335	0.390	0.442	0.486	0.522	0.555	0.583	0.597	0.604	0.620	0.632	0.635
M	24.387	22.374	20.285	18.533	16.678	14.459	12.378	10.823	9.538	8.398	7.555	7.430	7.478	7.765	8.099	8.180
S	0.375	0.394	0.418	0.442	0.472	0.514	0.567	0.619	0.675	0.737	0.796	0.808	0.806	0.789	0.770	0.766
97th	46.89	43.86	40.68	38.02	35.16	31.71	28.46	26.03	24.01	22.21	20.88	20.69	20.77	21.23	21.77	21.90
90th	38.37	35.78	33.07	30.80	28.37	25.42	22.64	20.56	18.83	17.29	16.16	16.00	16.07	16.48	16.95	17.07
75th	30.91	28.65	26.30	24.32	22.22	19.68	17.28	15.49	14.01	12.69	11.71	11.57	11.64	11.99	12.39	12.49
50th	24.39	22.37	20.28	18.53	16.68	14.46	12.38	10.82	9.54	8.40	7.56	7.43	7.48	7.77	8.10	8.18
25th	18.70	16.86	14.97	13.38	11.72	9.75	7.92	6.55	5.43	4.43	3.70	3.57	3.60	3.82	4.08	4.14
10th	13.75	12.05	10.31	8.83	7.30	5.53	3.90	2.68	1.68	0.80	0.14	0.02	0.03	0.17	0.35	0.39
3rd	9.45	7.85	6.22	4.83	3.40	1.79	0.31	-0.80	-1.71	-2.49	-3.09	-3.23	-3.24	-3.18	-3.07	-3.05
Height (cm)	102.3	107.5	114.3	122.5	128.7	132.3	138.0	144.8	149.9	156.3	160.6	163.8	164.6	165.0	165.9	166.4
Weight (kg)	15.4	17.1	18.8	22.2	25.3	27.7	31.0	35.8	39.1	44.9	49.8	52.7	55.1	56.4	56.4	57.6

2.6. Sürekli Cilt Altı Glikoz Ölçüm Sistemi

Sürekli glukoz monitörizasyonu (CGM); monitör, sensör ve bir de veri depolama cihazından oluşmaktadır. Bu yöntem ile cilt altına glukoz sensörü yerleştirilir. Cilt altı sıvıdan şeker değeri okunur ve ekrana gönderilir. Sensör yaklaşık 5 dakika aralıklarla glukoz düzeyini ölçer. Bu ölçümler bir ağıza gönderilir ve sonuçlar klinisyen tarafından indirilebilir ya da gerçek zamanlı olarak bir ekranda görülerek değerlendirilebilir (164).



Şekil 4. Glukoz sensör etki bölgesi (165)

Glisemik değişkenliğin tanımı, kan glukozunun gün içindeki değişiklikleri ya da farklı günlerinbenzersaatlerindeki kan glukozu değişiklikleridir. Glisemik değişkenlik fizyolojik de olabilir. Karbonhidrat kullanımı, biyolojik ritimde rol oynayan hormonlar sebebiyle fizyolojik olarak glisemik değişkenlik görülebilir (166-168).Glisemik değişkenlik için birkaç gösterge mevcuttur. CGM ile ölçülen glisemik değişkenlik parametreleri standardize edilmiştir (169).

Tablo 9. CGM parametreleri (169)

GMI (Glukoz Yönetim Göstergesi)
Ortalama Glukoz
Glisemik değişkenlik (% CV) ≤ 36
TAR: Hedef aralığın üzerinde geçirilen süre: Kan glukozunun $>250\text{mg/dl}$ olduğu zamanın yüzdesi (2. seviye)
TAR: Hedef aralığın üzerinde geçirilen süre: Kan glukozunun $181\text{-}250\text{mg/dl}$ olduğu zamanın yüzdesi (1. seviye)
TIR: Hedef aralıkta geçirilen süre: Kan glukozunun $70\text{-}180\text{mg/dl}$ arasında olduğu zamanın yüzdesi
TBR: Hedef aralığın altında geçirilen süre: Kan glukozunun $54\text{-}69\text{mg/dl}$ arasında olduğu zamanın yüzdesi (1. seviye)
TBR: Hedef aralığın altında geçirilen süre: Kan glukozunun $<54\text{mg/dl}$ olduğu zamanın yüzdesi (2. seviye)

Ortalama kan glukozu, kaydedilen tüm değerlerin ortalamasıdır. Glukoz yönetim göstergesi (GMI), ortalama kan glukozundan hesaplanır. HbA1c'nin tahmini bir değeridir. $GMI (\%) = 3.31 + 0.02392 \times (\text{ortalama glukoz})$ formülü kullanılarak hesaplanır (169).

CGM raporlarından elde edilebilen en önemli glisemik değişkenlik göstergeleri standart sapma (SD: Standard Deviation) ve değişkenlik katsayısıdır (CV: Coefficient of Variation). CV değeri SD değerinin ortalama glukoz değerine bölünmesiyle elde edilir. T1D'li hastalarda ideal düzeyi <36'dır. Bunun üstündeki değerler stabil olmayan bir glisemik kontrolü gösterir. CGM parametreleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Bununla beraber T1D'li hastalarda HbA1c değerinin <7 olması glisemik kontrolün iyi olduğunu gösterir (170).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan, 6-18 yaş arasındaki, en az 1 yıldır T1D tanısı olan ve insülin infüzyon pompası ya da çoklu doz insülin tedavisi alıp sürekli glukoz izlemi yapılan 21 çocuk ve adölesan hasta dahil edildi. Hastaların CGM parametreleri (TIR, TAR, TBR, CV, GMI), HbA1c değerleri, insülin dozları, diyabet yaşı gibi verilere hasta dosyalarından ulaşıldı. 01/02/2021-01/02/2022 tarihleri arasında dönem protokolüne göre YİKBİ yapılan; Aix ve PWV ölçümü yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur (Tarih:24.03.2022, Sayı:99166796-050.06.04-619848274).

3.2. Demografik Veriler

Çalışmadaki hastaların doğum tarihi, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ, tanı, diyabet yaşları, tedavi, tedavi süresi gibi veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

3.3. YİKBİ Ölçümü ve Değerlendirmesi

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ofis KB ölçümlerinin Omron 750IT cihazı (osilometrik KB ölçüm aleti) kullanılarak yapıldı, yaklaşık 15 dakika kadar dinlenme sonrası üç kez ölçüm yapıp ortalamasının alındı ve Spacelabs Healthcare aleti kullanılarak YİKBİ yapıldı.

YİKBİ sistemi; manşon, kayıt ünitesi ile kayıtların değerlendirildiği bir bilgisayar sisteminden meydana gelmektedir. Bu sistemde osilometrik metot ile ölçüm yapılmaktadır. Pediatrik hasta için uygun bir manşon seçilmesinin ardından kullanılmayan kola takılır. Uyanıkken 20 dakikada bir, uyurken ise 30 dakikada bir KB ölçümleri yapılır. YİKBİ ile ölçümlerin elde edilmesinin ardından pediatrik hastanın boyu, yaşı ve cinsiyetine göre ölçümler yorumlanır. Çalışmamızdaki hastaların YİKBİ verilerine Spacelabs Healthcare aletinin programı sayesinde hastane bilgisayarlarından ulaşıldı.

YİKBİ evrelemesi, 2014 senesinde güncellenmiş olan Amerikan Kalp Birliği'nin raporuna göre prehipertansiyon, hipertansiyon, maskeli hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonu ve ciddi hipertansiyon şeklinde yapılmaktadır (146) (Tablo 5). Hastalar YİKBİ ile değerlendirilirken; ofis KB değeri ≥ 90 . persentil ya da $>120/80$ mmHg, ortalama sistolik veya diyastolik KB değeri <95 . persentil ve sistolik veya diyastolik KB yükü $\geq \%25$ ise prehipertansif olarak kabul edildi. Ofis KB değeri >95 . persentil, ortalama sistolik veya diyastolik KB değeri >95 . persentil ve sistolik veya diyastolik KB yükü $\geq \%25$ ise hipertansif olarak kabul edildi. Ofis KB değeri ≥ 95 . persentil, ortalama sistolik veya diyastolik KB değeri <95 . persentil ve KB yükü $< \%25$ ise beyaz önlük hipertansiyonu olarak kabul edildi. Ofis KB değeri <95 . persentil, ortalama sistolik veya diyastolik KB değeri >95 . persentil ve sistolik veya diyastolik KB yükü $\geq \%25$ ise maskeli hipertansiyon olarak kabul edildi. Gece KB gündüze KB'na göre $\%10$ ve üstünde düşme saptananlar dipper olarak değerlendirildi. Gece KB gündüze KB'na göre $\%10$ 'un altında düşme saptananlar nondipper olarak değerlendirildi.

3.4. PWV ve Aix Ölçümü

Bu çalışmadaki hastaların osilometrik metot ile ölçülmüş olan PWV ve Aix değerleri retrospektif olarak incelendi. Bu yöntemle göre üst kola bir manşon bağlanır ve şişirilmesi ile kan akımı durur. Buradaki arterde pulsasyon gösteren dalgalanmalar, manşonda basınç değişimlerine sebep olur. Bu düzenli basınç değişimlerini arterdeki pulsasyon gösteren basınç değişimleri için indirekt bir ölçü olarak kaydetmektedir. Ölçümler bilgisayar programında nabız dalgaları şeklinde analiz edilir ve PWV hesaplanır (152).PWV ve Aix değerleri, üst koldan ölçüm yapan Mobil-O-Graph NG aletikullanılmış olan pediatrik hastaların dosyalarındanretrospektif olarak incelenmiştir. Aynı zamanda Reusz ve arkadaşlarının sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmaya göre kız ve erkeklerin boy ile yaşını baz alan PWV için spesifik yüzdelik sınırları referans alınmıştır. Standardize etmiş olduğu(PWV (m/s) = $0.049 \times \text{yaş} + 0.008 \times \text{boy (cm)} + 0.024 \times \text{MAP (mm Hg)} + 1.129$) formülü ile PWV hesabı ve LMS metodu kullanılarak PWV SDS hesabı yapıldı. Bu çalışmaya göre hesaplanan değerlerden standardize PWV olarak bahsedildi.

1008 pediatrik hastada yapılan çalışmaya göre (Reusz ve ark) PWV için referans verileri, boy ve yaş değerlerine göre değişmektedir (156).Aix değerlendirilirken Hidvegi ve ark'nın 4619 pediatrik hasta ile yaptığı çalışma referans alınmıştır ve persentil değerleri olarak Tablo 7 ve 8 kullanılmıştır(163).

3.5. Laboratuvar Bulguları

Çalışmadaki hastaların laboratuvar bulguları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı 30-300 mg/gr olması mikroalbuminüri olarak kabul edildi. >300 mg/gr olması aşık proteinüri olarak kabul edildi. Hastaların GFR'leri Schwartz formülüne göre hesaplandı (171). Hesaplanan değerler ml/dk/1,73 metrekaare olarak kaydedildi. HbA1c değeri <%7 olması iyi glisemik kontrol, %7-9 olması orta glisemik kontrol, >%9 olması kötü glisemik kontrol olarak kabul edildi (170). Hastaların insülin dozları, TIR, TAR, TBR, GMI, CV değerlerine glukoz sensör programı aracılığıyla hastane bilgisayarlarından ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

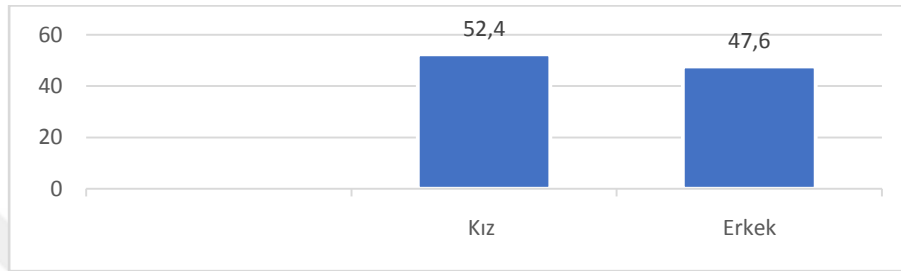
IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ($n < 50$) testiyle incelendi. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma ve medyan (min-maks) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk sağlandığında bağımsız iki örneklem t test, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare (Fisher's exact test) ile incelenmiştir.

Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Değerlendirmeler

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan, T1D tanılı, sürekli glukoz izlemi yapılan 21 hasta dahil edildi. Bu hastaların 10'u (%47,6) erkek, 11'i (%52,4) kızdı.



Şekil 5. Cinsiyet dağılımları

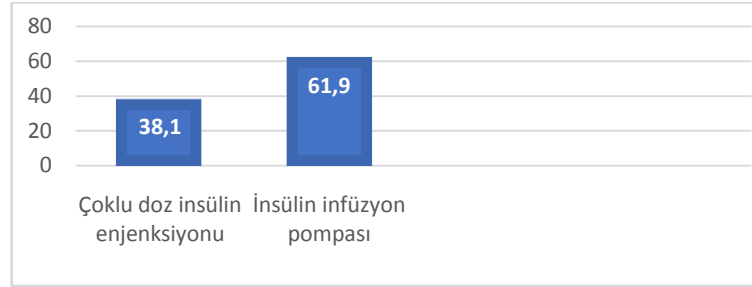
Hastaların yaşları 6 ve 17 arasındaydı. Ortalaması $12,95 \pm 3,5$ yaş olarak saptandı. Hastaların ağırlık SDS değerleri -2,06 ve 2,57 arasında olup ortalamaları ise $0,40 \pm 1,15$ saptandı. Hastaların boy SDS değerleri -1,9 ve 3,45 arasında olup ortalamaları ise $0,58 \pm 1,35$ saptandı. Bakılan VKİ SDS değerleri -1,15 ile 2,6 arasında olup, ortalamaları $0,88 \pm 1,01$ saptandı.

Tablo 10. Demografik özellikler

	Min-Maks	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	6-17	$12,95 \pm 3,5$
Ağırlık (kg)	31-79	$51,76 \pm 15,11$
Ağırlık (SDS)	(-2,06)-(+2,57)	$0,40 \pm 1,15$
Boy (cm)	129-184	$158,24 \pm 15,27$
Boy (SDS)	(-1,9)-(+3,45)	$0,58 \pm 1,35$
VKİ	16,2-29,4	$20,2 \pm 3,15$
VKİ (SDS)	(-1,15)-(+2,6)	$0,88 \pm 1,01$

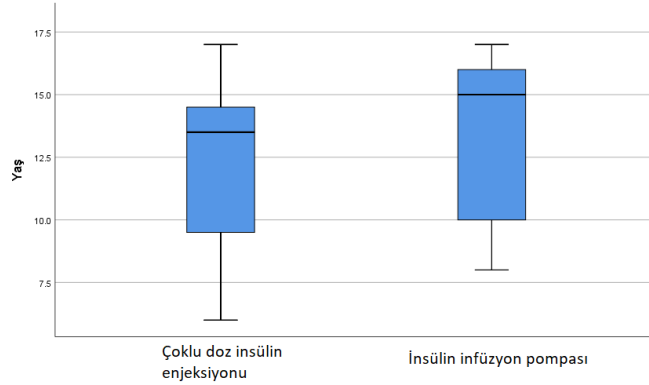
4.2. Tedaviye göre değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın tümü sürekli glukoz izlem sistemi ile takip edilmekteydi. Hastaların 8'i (%38,1) çoklu doz insülin enjeksiyonu, 13'ü (%61,9) insülin infüzyon pompası kullanmaktaydı.



Şekil 6. Tedavi yöntemine göre dağılımlar

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların yaşları 6 ile 17 yıl arasında ve yaş ortalaması $12,25 \pm 3,61$ yıl saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 8 ile 17 yıl arasında olup ortalaması $13,38 \pm 3,50$ yıl saptandı. İki grup arasındaki yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,456$).

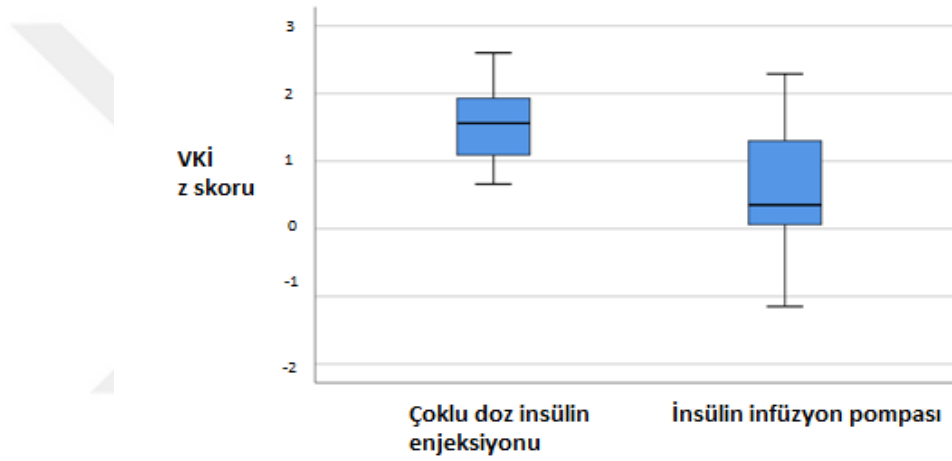


Şekil 7. Tedavi yöntemine göre yaş dağılımları

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların ağırlık SDS değerleri -1,24 ile 2,57 arasında olup ortalaması $0,35 \pm 1,34$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -2,06 ile 1,80 arasında olup ortalama $0,43 \pm 1,06$ saptandı. İki grup arasındaki ağırlık SDS değerleri dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,871$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların boySDS değerleri -0,63 ile 1,80 arasında olup ortalaması $0,22 \pm 0,76$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,90 ile 3,45 arasında olup ortalama $0,80 \pm 1,60$ saptandı. İki grup arasındaki boySDS değerleri dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,356$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların VKİ SDS değerleri 0,66 ile 2,6 arasında olup ortalaması $1,55 \pm 0,62$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,15 ile 2,29 arasında olup ortalama $0,47 \pm 1,0$ saptandı. İki grup arasındaki VKİ SDS dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ile çoklu doz insülin enjeksiyonu kullanan hastalarda yüksek saptandı ($p=0,014$).



Şekil 8. Tedavi yöntemine göre VKİ SDS dağılımları

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların son HbA1c değerleri %6,4 ile %9 arasında olmakla beraber ortalaması $7,52 \pm 0,84$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %6,1 ile %10,9 arasında olup ortalaması $7,40 \pm 1,29$ saptandı. İki grupta son HbA1c değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,414$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların son 1 yıldaki HbA1c ortalama değerleri %6,5 ile %8,9 arasında olmakla beraber ortalaması $7,6 \pm 0,96$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %6,2 ile %10,4 arasında olup ortalaması $7,48 \pm 1,05$ saptandı. İki grupta son 1 yıldaki HbA1c ortalaması arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,697$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların günlük toplam insülin dozu 0,55 ile 1 ü/kg/gün arasında olmakla beraber ortalaması $0,77 \pm 0,16$ ü/kg/gün saptandı. İnsülin

infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 0,50 ile 1,1 ü/kg/gün arasında olup ortalaması $0,79 \pm 0,20$ ü/kg/gün saptandı. İki grupta günlük toplam insülin dozu arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,845$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların günlük bazal insülin/total insülin oranı 0,3 ile 0,65 arasında olmakla beraber ortalaması $0,43 \pm 0,12$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 0,20 ile 0,67 arasında olup ortalaması $0,39 \pm 0,13$ saptandı. İki grupta günlük bazal insülin/total insülin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,465$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların TIR değerleri %29 ile %84 arasında olmakla beraber ortalaması $\%60,38 \pm 16,97$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %46 ile %88 arasında olup ortalaması $\%66,54 \pm 13,05$ saptandı. İki grupta TIR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,360$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların TAR değerleri %12 ile %31 arasında olmakla beraber ortalaması $\%23,38 \pm 6,47$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %11 ile %41 arasında olup ortalaması $\%23,54 \pm 10,71$ saptandı. İki grupta TAR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,969$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların TBR değerleri %1 ile %6 arasında olmakla beraber ortalaması $\%3 \pm 1,77$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %0 ile %15 arasında olup ortalaması $\%3,31 \pm 3,96$ saptandı. İki grupta TBR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,645$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların ortalama glukoz değerleri 133 ile 239 mg/dl arasında olmakla beraber ortalaması $165,38 \pm 33,54$ mg/dl saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 129 ile 195 mg/dl arasında olup ortalaması $155,54 \pm 20,16$ mg/dl saptandı. İki grupta ortalama glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,409$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların GMI değerleri %6,5 ile %9 arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,5 \pm 0,95$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %6,4 ile %7,6 arasında olup ortalaması $\%6,95 \pm 0,41$ saptandı. İki grupta GMI değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,155$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların CV değerleri %30,4 ile %42,2 arasında olmakla beraber ortalaması $\%37,18 \pm 4,23$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %31,6 ile %46,8 arasında olup ortalaması $\%38,56 \pm 5,17$ saptandı. İki grupta CV değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,534$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı 1,80 ile 25,6 mg/g arasında olmakla beraber ortalaması $8,73 \pm 8,57$ mg/g saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 3 ile 35 mg/g arasında olup ortalaması $10,97 \pm 10,14$ mg/g saptandı. İki grupta spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,521$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı 0,05 ile 0,16 g/g arasında olmakla beraber ortalaması $0,1 \pm 0,03$ g/g saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 0,05 ile 0,13 g/g arasında olup ortalaması $0,09 \pm 0,02$ g/g saptandı. İki grupta spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,461$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların GFR değerleri 89 ile 125 ml/dk/1,73 metrekare arasında olmakla beraber ortalaması $111,5 \pm 14,27$ ml/dk/1,73 metrekare saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 80 ile 150 ml/dk/1,73 metrekare arasında olup ortalaması $113,69 \pm 22,6$ saptandı. İki grupta GFR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,0$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların ofis sistolik KB SDS değerleri -1,59 ile 2,46 arasında olmakla beraber ortalaması $0,20 \pm 1,27$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -2,09 ile 1,12 arasında olup ortalaması $0,06 \pm 0,84$ saptandı. İki grupta ofis sistolik KB SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,916$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların ofis diyastolik KB SDS değerleri 0,16 ile 3,06 arasında olmakla beraber ortalaması $1,72 \pm 1,12$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -2,19 ile 4,26 arasında olup ortalaması $1,23 \pm 1,54$ saptandı. İki grupta ofis diyastolik KB SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,451$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gündüz sistolik KB SDS değerleri -1,34 ile 0,86 arasında olmakla beraber ortalaması $-0,58 \pm 0,69$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,78 ile 0,51 arasında olup ortalaması $-0,51 \pm 0,72$ saptandı. İki grupta gündüz sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,224$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -1,75 ile 0,11 arasında olmakla beraber ortalaması $-1,01 \pm 0,68$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -2,6 ile 0,62 arasında olup ortalaması $-0,95 \pm 0,77$ saptandı. İki grupta gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değerleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,857$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gece sistolik KB ortalaması SDS değerleri -1,11 ile 1,04 arasında olmakla beraber ortalaması $-0,01 \pm 0,79$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -0,83 ile 2,61 arasında olup ortalaması $0,23 \pm 0,96$ saptandı. İki grupta gece sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,601$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gece diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -1,32 ile 1,63 arasında olmakla beraber ortalaması $0,32 \pm 0,88$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,39 ile 1,99 arasında olup ortalaması $0,39 \pm 0,90$ saptandı. İki grupta gece diyastolik KB ortalaması SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,861$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların tam gün sistolik KB ortalaması SDS değerleri -0,94 ile 1,05 arasında olmakla beraber ortalaması $-0,38 \pm 0,60$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,56 ile 1,04 arasında olup ortalaması $-0,27 \pm 0,77$ saptandı. İki grupta tam gün sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,860$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -1,58 ile 0,65 arasında olmakla beraber ortalaması $-0,54 \pm 0,79$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -2,56 ile 1,1 arasında olup ortalaması $-0,53 \pm 0,88$ saptandı. İki grupta tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,755$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gündüz sistolik yük %0 ile %18 arasında olmakla beraber ortalaması $\%5,38 \pm 5,78$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %0 ile %18 arasında olup ortalaması $\%8 \pm 5,81$ saptandı. İki grupta gündüz sistolik yük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,301$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gündüz diyastolik yük %0 ile %21 arasında olmakla beraber ortalaması $\%4,88 \pm 6,89$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %0 ile %26 arasında olup ortalaması $\%6 \pm 6,86$ saptandı. İki grupta gündüz diyastolik yük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,645$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gece sistolik yük %0 ile %29 arasında olmakla beraber ortalaması $\%11,38 \pm 12,73$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %0 ile %80 arasında olup ortalaması $\%13,69 \pm 23,29$ saptandı. İki grupta gece sistolik yük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,750$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların gece diyastolik yük %0 ile %42 arasında olmakla beraber ortalaması $\%10,13 \pm 14,34$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise %0 ile

%53 arasında olup ortalaması $12,46 \pm 16,91$ saptandı. İki grupta gece diyastolik yük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,916$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların sistolik dip -3 ile 18 arasında olmakla beraber ortalaması $8,75 \pm 7,45$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise 1 ile 15 arasında olup ortalaması $9,31 \pm 3,92$ saptandı. İki grupta sistolik dip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,849$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların diyastolik dip 1 ile 22 arasında olmakla beraber ortalaması $12,38 \pm 76,67$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1 ile 24 arasında olup ortalaması $13 \pm 5,87$ saptandı. İki grupta diyastolik dip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,824$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların Aix değerleri $5,60$ ile $19,10$ arasında olmakla beraber ortalaması $12,68 \pm 4,83$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise aix değerleri $3,60$ ile 21 arasında olup ortalaması $12,53 \pm 5,48$ saptandı. İki grupta aix değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,951$). Tüm hastaların aix persentilleri normal aralıktaydı.

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların PWV değerleri $4,2$ ile $5,5$ m/s arasında olmakla beraber ortalaması $4,63 \pm 0,38$ m/s saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise PWV değerleri $4,3$ ile $5,2$ m/s arasında olup ortalaması $4,79 \pm 0,24$ m/s saptandı. İki grupta PWV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,29$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların standardize PWV değerleri $4,63$ ile $5,62$ m/s arasında olmakla beraber ortalaması $5,15 \pm 0,40$ m/s saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise PWV değerleri $4,47$ ile $5,74$ m/s arasında olup ortalaması $5,21 \pm 0,40$ m/s saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,755$).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri $0,11$ ile $0,78$ arasında olmakla beraber ortalaması $0,50 \pm 0,18$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise $-0,24$ ile $0,96$ arasında olup ortalaması $0,36 \pm 0,30$ saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,261$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların standardize PWV'nin boyaya göre SDS değerleri $0,03$ ile $0,73$ arasında olmakla beraber ortalaması $0,41 \pm 0,22$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise $-0,33$ ile $0,76$ arasında olup ortalaması $0,18 \pm 0,31$ saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,092$).



Tablo 11. Hastaların tedavi yöntemine göre karşılaştırılması

	Çoklu doz insülin enjeksiyonu		İnsülin infüzyon pompası		
	Min-Maks (Medyan)	Ort. $\pm$ SD	Min-Maks (Medyan)	Ort. $\pm$ SD	p değeri
Yaş (yıl)	6 - 17 (13,50)	12,25 $\pm$ 3,61	8-17 (15)	13,38 $\pm$ 3,50	0,456
Ağırlık (SDS)	-1,24 – 2,57 (-0,055)	0,35 $\pm$ 1,34	-2,06 – 1,8 (0,64)	0,43 $\pm$ 1,06	0,871
Boy (SDS)	-0,63 – 1,80 (0,06)	0,22 $\pm$ 0,76	-1,90 – 3,45 (0,40)	0,80 $\pm$ 1,60	0,356
VKİ (SDS)	0,66 – 2,60 (1,56)	1,55 $\pm$ 0,62	-1,15 – 2,29 (0,35)	0,47 $\pm$ 1,00	0,014
Son Hba1c (%)	6,4 – 9,0 (7,3)	7,52 $\pm$ 0,84	6,1 – 10,9 (6,90)	7,40 $\pm$ 1,29	0,414
Son 1 yıl Hba1c ortalaması (%)	6,5 – 8,9 (7,65)	7,60 $\pm$ 0,96	6,2 – 10,4 (7,20)	7,48 $\pm$ 1,05	0,697
Toplam Hba1c ortalaması (%)	6,2 – 8,7 (6,9)	7,21 $\pm$ 0,81	6,2 – 9,9 (7,1)	7,43 $\pm$ 0,93	0,745
Toplam insülin dozu (iü/kg/g)	0,55 – 1,0 (0,81)	0,77 $\pm$ 0,16	0,50 – 1,10 (0,90)	0,79 $\pm$ 0,20	0,845
Bazal insülin/total insülin	0,30 – 0,65 (0,40)	0,43 $\pm$ 0,12	0,20 – 0,67 (0,36)	0,39 $\pm$ 0,13	0,465
TIR (%)	29 – 84 (64,5)	60,38 $\pm$ 16,97	46 – 88 (67)	66,54 $\pm$ 13,05	0,360
TAR (%)	12 – 31 (25,0)	23,38 $\pm$ 6,47	11 – 41 (18)	23,54 $\pm$ 10,71	0,969
TBR (%)	1 – 6 (3,0)	3,0 $\pm$ 1,77	0 – 15 (2,0)	3,31 $\pm$ 3,96	0,645
GMI (%)	6,5 – 9 (7,25)	7,51 $\pm$ 0,95	6,4 – 7,6 (6,9)	6,95 $\pm$ 0,41	0,155
CV (%)	30,4 – 42,2 (38,0)	37,18 $\pm$ 4,23	31,6 – 46,8 (38,2)	38,56 $\pm$ 5,17	0,534
Mikroalbumin/kreatinin (mg/g)	1,80 – 25,6 (4,50)	8,73 $\pm$ 8,57	3 – 35 (6,10)	10,97 $\pm$ 10,14	0,521
Protein/kreatinin (g/g)	0,05 – 0,16 (0,10)	0,10 $\pm$ 0,03	0,05 – 0,13 (0,09)	0,09 $\pm$ 0,02	0,461
GFR (ml/dk/1,73m ²)	89 – 125 (115,5)	111,5 $\pm$ 14,27	80 – 150 (115)	113,69 $\pm$ 22,6	1,0
Ofis diyastolik KB (SDS)	0,16 – 3,06 (1,63)	1,72 $\pm$ 1,12	-2,19 – 4,26 (1,48)	1,23 $\pm$ 1,54	0,451
Gündüz sistolik KB ortalaması (SDS)	-1,34 – 0,86 (-0,73)	-0,58 $\pm$ 0,69	-1,78 – 0,51 (-0,46)	-0,51 $\pm$ 0,72	0,224
Gündüz diyastolik KB ortalaması (SDS)	-1,75 – 0,11 (-1,14)	-1,01 $\pm$ 0,68	-2,6 – 0,62 (-1,11)	-0,95 $\pm$ 0,77	0,857
Gece sistolik KB ortalaması (SDS)	-1,11 – 1,04 (-0,03)	0,01 $\pm$ 0,79	-0,83 – 2,61 (-0,05)	0,23 $\pm$ 0,96	0,601
Gece diyastolik KB ortalaması (SDS)	-1,32 – 1,63 (0,54)	0,32 $\pm$ 0,88	-1,39 – 1,99 (0,37)	0,39 $\pm$ 0,90	0,861
Tam gün sistolik KB ortalaması (SDS)	-0,94 – 1,05 (-0,55)	-0,38 $\pm$ 0,60	-1,56 – 1,04 (-0,28)	-0,27 $\pm$ 0,77	0,860
Tam gün diyastolik KB ortalaması (SDS)	-1,58 – 0,65 (-0,61)	-0,54 $\pm$ 0,79	-2,56 – 1,1 (-0,36)	-0,53 $\pm$ 0,88	0,755
Gündüz sistolik yük (%)	0-18 (3,0)	5,38 $\pm$ 5,78	0 – 18 (6,0)	8 $\pm$ 5,81	0,301
Gündüz diyastolik yük (%)	0 – 21 (4,0)	4,88 $\pm$ 6,89	0 – 26 (4,0)	6 $\pm$ 6,86	0,645
Gece sistolik yük (%)	0 – 29 (6,0)	11,38 $\pm$ 12,78	0 – 80 (0)	13,69 $\pm$ 23,29	0,750
Gece diyastolik yük (%)	0 – 42 (6,0)	10,13 $\pm$ 14,34	0 – 53 (6,0)	12,46 $\pm$ 16,91	0,916
Sistolik dip (%)	-3 – 18 (11,0)	8,75 $\pm$ 7,45	1-15 (9,0)	9,31 $\pm$ 3,92	0,849
Diyastolik dip (%)	1 – 22 (11,0)	12,38 $\pm$ 6,67	-1 – 24 (13,0)	13,0 $\pm$ 5,87	0,824
Aix	5,60 – 19,10 (12,3)	12,68 $\pm$ 4,83	3,60 – 21 (12,2)	12,53 $\pm$ 5,48	0,951
PWV (m/s)	4,2 – 5,5 (4,55)	4,63 $\pm$ 0,38	4,30 – 5,20 (4,75)	4,79 $\pm$ 0,24	0,29
PWV (formüle göre hesaplanan)	4,63 – 5,62 (5,28)	5,15 $\pm$ 0,40	4,47 – 5,74 (5,29)	5,21 $\pm$ 0,40	0,755
PWV (yaşa göre SDS)	0,11 – 0,78 (0,46)	0,50 $\pm$ 0,18	-0,24 – 0,96 (0,45)	0,36 $\pm$ 0,30	0,261
PWV (boya göre SDS)	0,03 – 0,73 (0,30)	0,41 $\pm$ 0,22	-0,33 – 0,76 (0,36)	0,18 $\pm$ 0,31	0,092

Hastaların 7'si (4'ü çoklu doz insülin enjeksiyonu, 3'ü insülin infüzyon pompası) iyi kontrollü (Hba1c değeri <%7 olanlar), 13'ü (4'ü çoklu doz insülin enjeksiyonu, 9'u insülin infüzyon pompası) orta kontrollü (Hba1c değeri %7-9 olanlar), 1'i (insülin infüzyon pompası) kötü kontrollü idi (Hba1c değeri >%9 olanlar). Tedavi yöntemi ile metabolik kontrol ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,469)

Tablo 12. Hastaların tedavi yöntemi ve metabolik kontrol durumuna göre dağılımları

	Hba1c < %7 N (%)	Hba1c %7-9 N (%)	Hba1c > %9 N (%)
Çoklu Doz İnsülin Enjeksiyonu	4 (%19)	4 (%19)	0
İnsülin İnfüzyon Pompası	3 (%14)	9 (%42)	1 (%5)

Hastaların 6'sı (2'si çoklu doz insülin enjeksiyonu, 4'ü insülin infüzyon pompası) stabil glisemik kontrollü (CV değeri <%36 olanlar), 15'i (6'sı çoklu doz insülin enjeksiyonu, 9'u insülin infüzyon pompası) stabil olmayan glisemik kontrollü idi (CV değeri >%36 olanlar). Tedavi yöntemi ile glisemik kontrol ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=1,0)

Tablo 13.Hastaların tedavi yöntemi ve glisemik kontrol durumuna göre dağılımları

	CV<36 N (%)	CV>36 N (%)
Çoklu Doz İnsülin Enjeksiyonu	2 (%10)	6 (%28)
İnsülin İnfüzyon Pompası	4 (%19)	9 (%42)

Hastaların 14'ü (6'sı çoklu doz insülin enjeksiyonu, 8'i insülin infüzyon pompası) normotansif, 4'ü (2'si çoklu doz insülin enjeksiyonu, 2'si insülin infüzyon pompası) prehipertansif, 2'si (insülin infüzyon pompası kullanan) hipertansif, 1'i (insülin infüzyon pompası kullanan) maskeli HT idi. Tedavi yöntemi ile kan basıncı kontrolü ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,448)

Tablo 14.Hastaların tedavi yöntemi ve KB gruplarına göre dağılımları

	Normotansif N (%)	Prehipertansif N (%)	Hipertansif N (%)
Çoklu Doz İnsülin Enjeksiyonu	6 (%28)	2 (%10)	0
İnsülin İnfüzyon Pompası	8 (%38)	2 (%10)	3 (%14)

4.3. Puberteye Göre Değerlendirmeler

Hastaların 5'i (%24) prepubertal, 16'sı (%76) pubertaldi. Prepubertal hastaların yaşları 6 ile 10 yıl arasındaydı. Ortalaması $8,20 \pm 1,48$ yıl idi. Pubertal hastaların ise 9 ile 17 yaş arasındaydı. Ortalaması ise $14,44 \pm 2,42$ yıl idi.

Prepubertal hastaların ağırlık SDS değerleri $-0,76$ ile $1,90$ arasında olmakla beraber ortalaması $0,88 \pm 1,13$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $-2,06$ ile $2,57$ arasında olup ortalaması $0,25 \pm 1,15$ saptandı. İki grupta ağırlık SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,302$). Prepubertal hastaların boy SDS değerleri $-0,63$ ile $3,45$ arasında olmakla beraber ortalaması $0,98 \pm 1,64$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $-1,90$ ile $3,08$ arasında olup ortalaması $0,45 \pm 1,29$ saptandı. İki grupta boy SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,466$). Prepubertal hastaların VKİ SDS değerleri $-1,09$ ile $1,72$ arasında olmakla beraber ortalaması $0,71 \pm 1,07$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $-1,15$ ile $2,60$ arasında olup ortalaması $0,93 \pm 1,02$ saptandı. İki grupta VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,681$).

Prepubertal hastaların son HbA1c değerleri $\%6,8$ ile $\%8,8$ arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,38 \pm 0,83$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $\%6,10$ ile $\%10,9$ arasında olup ortalaması $\%7,47 \pm 1,22$ saptandı. İki grupta son HbA1c değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,968$). Prepubertal hastaların son 1 yıl HbA1c ortalamaları $\%6,7$ ile $\%8,4$ arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,60 \pm 0,73$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $\%6,20$ ile $\%10,4$ arasında olup ortalaması $\%7,50 \pm 1,08$ saptandı. İki grupta son 1 yıl HbA1c ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,860$). Prepubertal hastaların toplam HbA1c ortalamaları $\%6,9$ ile $\%8,4$ arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,22 \pm 0,66$ saptandı. Pubertal hastalarda ise $\%6,20$ ile $\%9,9$ arasında olup ortalaması $\%7,39 \pm 0,94$ saptandı. İki grupta toplam HbA1c ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,495$).

Prepubertal hastaların toplam insülin dozları $0,55$ ile $1,0$ ü/kg/gün arasında olmakla beraber ortalaması $0,78 \pm 0,17$ ü/kg/gün saptandı. Pubertal hastalarda ise $0,50$ ile $1,1$ ü/kg/gün

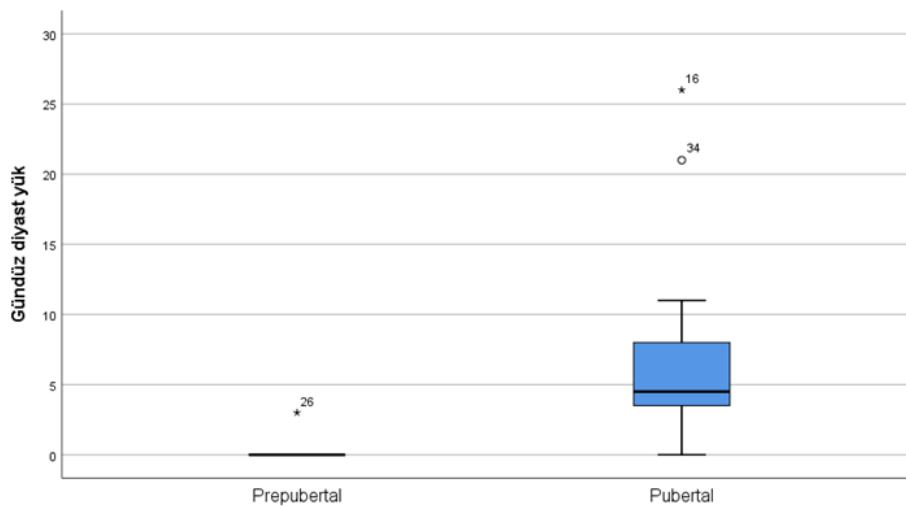
arasında olup ortalaması $0,78 \pm 0,19$ ü/kg/gün saptandı. İki grupta toplam insülin dozları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,982$). Prepubertal hastaların bazal/total insülin oranları 0,20 ile 0,50 arasında olmakla beraber ortalaması $0,35 \pm 0,11$ saptandı. Pubertal hastalarda ise 0,23 ile 0,67 arasında olup ortalaması $0,42 \pm 0,13$ saptandı. İki grupta bazal/total insülin oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,310$).

Prepubertal hastaların TIR değerleri %49 ile %73 arasında olmakla beraber ortalaması $65,60 \pm 209,71$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %29 ile %88 arasında olup ortalaması $63,75 \pm 16,04$ saptandı. İki grupta TIR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,812$). Prepubertal hastaların TAR değerleri %16 ile %29 arasında olmakla beraber ortalaması $22,0 \pm 5,24$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %11 ile %41 arasında olup ortalaması $23,94 \pm 10,15$ saptandı. İki grupta TAR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,690$). Prepubertal hastaların TBR değerleri %1 ile %6 arasında olmakla beraber ortalaması $3,4 \pm 2,07$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %0 ile %15 arasında olup ortalaması $3,12 \pm 3,59$ saptandı. İki grupta TBR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,495$). Prepubertal hastaların GMİ değerleri %6,6 ile %7,6 arasında olmakla beraber ortalaması $7,1 \pm 0,36$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %6,4 ile %9 arasında olup ortalaması $7,18 \pm 0,79$ saptandı. İki grupta GMİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,842$). Prepubertal hastaların CV değerleri %30,4 ile %45,4 arasında olmakla beraber ortalaması $37,66 \pm 5,98$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %31,6 ile %46,8 arasında olup ortalaması $38,16 \pm 4,56$ saptandı. İki grupta CV değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,843$).

Prepubertal hastaların ofis sistolik KBSDS değerleri -0,6 ile 1,35 arasında olmakla beraber ortalaması $0,42 \pm 0,80$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -2,09 ile 2,46 arasında olup ortalaması $0,01 \pm 1,06$ saptandı. İki grupta ofis sistolik KB SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,443$). Prepubertal hastaların ofis diyastolik KB SDS değerleri 0,16 ile 2,84 arasında olmakla beraber ortalaması $1,20 \pm 1,02$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -2,19 ile 4,26 arasında olup ortalaması $1,48 \pm 1,51$ saptandı. İki grupta ofis diyastolik KBSDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,702$). Prepubertal hastaların gündüz sistolik KB ortalaması SDS değerleri -1,10 ile 0,1 arasında olmakla beraber ortalaması $-0,65 \pm 0,49$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -1,78 ile 0,86 arasında olup ortalaması $-0,50 \pm 0,75$ saptandı. İki grupta gündüz sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,674$). Prepubertal hastaların gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -1,75 ile -0,52 arasında olmakla beraber ortalaması $-1,24 \pm 0,49$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -2,60 ile 0,62 arasında olup ortalaması $-0,88 \pm 0,77$ saptandı. İki grupta gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,346$). Prepubertal hastaların

gece sistolik KB ortalaması SDS değerleri -0,75 ile 0,52 arasında olmakla beraber ortalaması -0,20±0,47 saptandı. Pubertal hastalarda ise -1,11 ile 2,61 arasında olup ortalaması 0,26±0,96 saptandı. İki grupta gece sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,314). . Prepubertal hastaların gece diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -0,32 ile 0,65 arasında olmakla beraber ortalaması -0,09±0,40 saptandı. Pubertal hastalarda ise -1,39 ile 1,99 arasında olup ortalaması 0,45±0,97 saptandı. İki grupta gece diyastolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,445). Prepubertal hastaların tam gün sistolik KB ortalaması SDS değerleri -0,94 ile -0,01 arasında olmakla beraber ortalaması -0,49±0,35 saptandı. Pubertal hastalarda ise -1,56 ile 1,05 arasında olup ortalaması -0,26±0,78 saptandı. İki grupta tam gün sistolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,539). Prepubertal hastaların tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değerleri -1,43 ile -0,36 arasında olmakla beraber ortalaması -0,81±0,41 saptandı. Pubertal hastalarda ise -2,56 ile 1,10 arasında olup ortalaması -0,45±0,91 saptandı. İki grupta tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,412).

Prepubertal hastaların gündüz sistolik yük değerleri %0 ile %11 arasında olmakla beraber ortalaması %5,20±4,32 saptandı. Pubertal hastalarda ise %0 ile %18 arasında olup ortalaması %7,56±6,20 saptandı. İki grupta gündüz sistolik yük değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,603). Prepubertal hastaların gündüz diyastolik yük değerleri %0 ile %3 arasında olmakla beraber ortalaması %0,60±1,34 saptandı. Pubertal hastalarda ise %0 ile %26 arasında olup ortalaması %7,13±7,0 saptandı. İki grupta gündüz diyastolik yük değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,002). Pubertal hastalarda daha yüksekti.



Şekil 9. Puberteye göre hastaların gündüz diyastolik yük dağılımları

Prepubertal hastaların gece sistolik yük değerleri %0 ile %6 arasında olmakla beraber ortalaması $1,20 \pm 2,68$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %0 ile %80 arasında olup ortalaması $16,44 \pm 21,22$ saptandı. İki grupta gece sistolik yük değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,091$). Prepubertal hastaların gece diyastolik yük değerleri %0 ile %20 arasında olmakla beraber ortalaması $5,20 \pm 8,67$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %0 ile %53 arasında olup ortalaması $13,56 \pm 16,99$ saptandı. İki grupta gece diyastolik yük değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,275$).

Prepubertal hastaların sistolik dip değerleri %5 ile %14 arasında olmakla beraber ortalaması $11,0 \pm 3,74$ saptandı. Pubertal hastalarda ise % -3 ile %18 arasında olup ortalaması $8,50 \pm 5,75$ saptandı. İki grupta sistolik dip değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,377$). Prepubertal hastaların diyastolik dip değerleri %9 ile %20 arasında olmakla beraber ortalaması $12,40 \pm 4,33$ saptandı. Pubertal hastalarda ise % -1 ile %24 arasında olup ortalaması $12,88 \pm 6,59$ saptandı. İki grupta diyastolik dip değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,603$).

Prepubertal hastaların PWV'nin boya göre SDS değerleri -0,37 ile 0,91 arasında olmakla beraber ortalaması $0,26 \pm 0,54$ saptandı. Pubertal hastalarda ise PWV'nin boya göre SDS değerleri -0,99 ile 0,56 arasında olup ortalaması $-0,56 \pm 0,42$ saptandı. İki grupta PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,512$). Prepubertal hastaların PWV'nin yaşa göre SDS değerleri -0,24 ile 1,30 arasında olmakla beraber ortalaması $0,32 \pm 0,61$ saptandı. Pubertal hastalarda ise PWV'nin yaşa göre SDS değerleri -1,04 ile 0,86 arasında olup ortalaması $-0,44 \pm 0,53$ saptandı. İki grupta PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,464$).

Prepubertal hastaların standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri 0,11 ile 0,74 arasında olmakla beraber ortalaması $0,40 \pm 0,27$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -0,24 ile 0,96 arasında olup ortalaması $0,42 \pm 0,28$ saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,934$). Prepubertal hastaların standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri 0,04 ile 0,65 arasında olmakla beraber ortalaması $0,34 \pm 0,22$ saptandı. Pubertal hastalarda ise -0,33 ile 0,77 arasında olup ortalaması $0,25 \pm 0,32$ saptandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,569$). Prepubertal hastaların aix değerleri %5,60 ile %17,90 arasında olmakla beraber ortalaması $13,56 \pm 4,73$ saptandı. Pubertal hastalarda ise %3,60 ile %21,0 arasında olup ortalaması $12,27 \pm 5,33$ saptandı. İki grupta aix değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,626$). Tüm hastaların aix persentilleri normal aralıktaydı.

Tablo 15. Hastaların puberteye göre karşılaştırılması

	Prepubertal		Pubertal		p değeri
	Min-Maks (Medyan)	Ort. ± SD	Min-Maks (Medyan)	Ort. ± SD	
Ağırlık (SDS)	-0,76 – 1,90(1,23)	0,88±1,13	-2,06 – 2,57 (0,24)	0,25±1,15	0,302
Boy (SDS)	-0,63 – 3,45 (0,16)	0,98±1,64	-1,90 – 3,08 (0,06)	0,45±1,29	0,466
VKİ (SDS)	-1,09 – 1,72 (0,88)	0,71±1,07	-1,15 – 2,60 (0,98)	0,93±1,02	0,681
Son Hba1c (%)	6,8 – 8,8 (7,10)	7,38±0,83	6,1 – 10,9 (7,15)	7,47±1,22	0,968
Son 1 yıl Hba1c ortalaması (%)	6,7 – 8,4 (7,40)	7,60±0,73	6,2 – 10,4 (7,10)	7,50±1,08	0,860
Toplam Hba1c ortalaması (%)	6,9 – 8,4 (6,9)	7,22±0,66	6,2 – 9,9 (7,1)	7,39±0,94	0,495
Toplam insülin dozu (üü/kg/g)	0,55 – 1,0 (0,78)	0,78±0,17	0,50 – 1,1 (0,85)	0,78±0,19	0,982
Bazal insülin/total insülin	0,20 – 0,50 (0,34)	0,35±0,11	0,23 – 0,67 (0,38)	0,42±0,13	0,310
TIR (%)	49 – 73 (68)	65,60±209,71	29 – 88 (62,5)	63,75±16,04	0,812
TAR (%)	16 – 29 (22,0)	22,0±5,24	11 – 41 (25,0)	23,94±10,15	0,690
TBR (%)	1 – 6(3,0)	3,4±2,07	0 – 15 (2,5)	3,12±3,59	0,495
GMI (%)	6,6 – 7,6 (7,10)	7,1±0,36	6,4 – 9 (7,05)	7,18±0,79	0,842
CV (%)	30,4 – 45,4 (37,3)	37,66±5,98	31,6 – 46,8 (38,3)	38,16±4,56	0,843
Mikroalbumin/kreatinin(mg/g)	3,0 – 25,6 (7,8)	11,66±9,95	1,80 – 35 (5,20)	9,55±9,48	0,866
Protein/kreatinin(g/g)	0,08 – 0,16 (0,12)	0,12±0,02	0,05 – 0,13 (0,09)	0,08±0,02	0,06
GFR(ml/dk/1,73/m2)	90 – 148 (118)	118,80±20,62	80 – 150 (113,5)	111±19,40	0,448
Ofis diyastolik KB (SDS)	0,16 – 2,84 (0,81)	1,20±1,02	-2,19 – 4,26 (1,66)	1,48±1,51	0,702
Gündüz diyastolik KB ortalaması (SDS)	-1,75 – -0,52 (-1,28)	-1,24 ±0,49	-2,6 – 0,62 (-1,07)	-0,88±0,77	0,346
Gece sistolik KB ortalaması (SDS)	-0,75 – 0,52 (-0,32)	-0,20±0,47	-1,11 – 2,61 (0,17)	0,26±0,96	0,314
Gece diyastolik KB ortalaması (SDS)	-0,32 – 0,65 (-0,02)	0,09±0,40	-1,39 – 1,99 (0,60)	0,45±0,97	0,445
Tam gün sistolik KB ortalaması (SDS)	-1,43 – -0,36 (0,60)	-0,81±0,41	-1,56 – 1,05 (-0,49)	-0,26±0,78	0,539
Tam gün diyastolik KB ortalaması (SDS)	-1,58 – 0,27 (-0,75)	-0,69±0,60	-2,56 – 1,1(-0,26)	-0,45±0,91	0,412
Gündüz sistolik yük (%)	0-11 (6,0)	5,20±4,32	0 – 18 (6,0)	7,56±6,20	0,603
Gündüz diyastolik yük (%)	0 – 3 (0)	0,60±1,34	0 – 26 (4,5)	7,13±7,0	0,002
Gece sistolik yük (%)	0 – 6 (0)	1,20±2,68	0 – 80 (8,5)	16,44±21,22	0,091
Gece diyastolik yük (%)	0 – 20 (0)	5,20±8,67	0 – 53 (6,5)	13,56±16,99	0,275
Sistolik dip (%)	5 – 14 (12,0)	11,0±3,74	-3 – 18 (9,0)	8,50±5,75	0,377
Diyastolik dip (%)	9 – 20 (11,0)	12,40±4,33	-1 – 24 (13,5)	12,88±6,59	0,603
Aix (%)	5,60 – 17,9 (15,0)	13,56±4,73	3,60 – 21 (11,6)	12,27±5,33	0,626
PWV (m/s)	4,2 – 5,2 (4,60)	4,64±0,36	4,30 – 5,50 (4,70)	4,76±0,29	0,470
PWV (yaşa göre SDS)	-0,24 – 1,30 (0,16)	0,32±0,61	-1,04 – 0,86 (-0,64)	-0,44±0,53	0,512
PWV (boya göre SDS)	-0,37 – 0,91 (0,29)	0,26±0,54	-0,99 – 0,56 (-0,62)	-0,56±0,42	0,464
Standardize PWV	4,47 – 4,83 (4,63)	4,67±0,14	4,71 – 5,74 (5,43)	5,35±0,29	0
Standardize PWV (yaşa göre SDS)	0,11 – 0,74 (0,51)	0,40±0,27	-0,24 – 0,96 (0,45)	0,42±0,28	0,934
Standardize PWV (boya göre SDS)	0,04 – 0,65 (0,36)	0,34±0,22	-0,33 – 0,77 (0,29)	0,25±0,32	0,569

4.4. Kan Basıncına Göre Değerlendirmeler

Hastaların 14'ü(%66) normotansif (6'sı beyaz önlük HT'li), 4'ü (%19) prehipertansif,3'ü (%14) hipertansif (1'i maskeli HT'li) hastalardı. Normotansif hastaların 10'u dipper, 4'ü nondipper, prehipertansif hastaların 4'ü de nondipper, hipertansif hastaların 3'ü de nondipper hastalardı.

Normotansif hastaların yaşları 6 ile 17 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $12,07 \pm 3,87$ yıl saptandı. Prehipertansif hastaların yaşları 13 ile 15 yıl arasında olup ortalaması $14 \pm 0,81$ yıl saptandı. Hipertansif hastalarda ise 13 ile 17 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $15,67 \pm 2,30$ yıl saptandı. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,280$).

Normotansif hastaların ağırlık SDS değerleri -2,06 ile 2,57 arasında olmakla beraber ortalaması $0,72 \pm 1,21$ saptandı. Prehipertansif hastaların ağırlık SDS değerleri -1,24 ile 0,05 arasında olup ortalaması $-0,57 \pm 0,52$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise -0,56 ile 0,84 arasında olmakla beraber ortalaması $0,23 \pm 0,71$ saptandı. Gruplar arasında ağırlık SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,130$). Normotansif hastaların boy SDS değerleri -1,90 ile 3,45 arasında olmakla beraber ortalaması $0,77 \pm 1,52$ saptandı. Prehipertansif hastaların boy SDS değerleri -0,66 ile 0,13 arasında olup ortalaması $-0,28 \pm 0,39$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise -0,39 ile 1,73 arasında olmakla beraber ortalaması $0,85 \pm 1,10$ saptandı. Gruplar arasında boy SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,382$). Normotansif hastaların VKİ SDS değerleri -1,15 ile 2,60 arasında olmakla beraber ortalaması $0,71 \pm 1,12$ saptandı. Prehipertansif hastaların VKİ SDS değerleri 0,66 ile 1,40 arasında olup ortalaması $1,17 \pm 0,34$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise 0,06 ile 2,29 arasında olmakla beraber ortalaması $1,30 \pm 1,13$ saptandı. Gruplar arasında VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,595$).

Normotansif hastaların diyabet yaşları 1 ile 14 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $4,57 \pm 4,0$ yıl saptandı. Prehipertansif hastaların diyabet yaşları 3 ile 9 yıl arasında olup ortalaması $5,75 \pm 2,50$ yıl saptandı. Hipertansif hastalarda ise 4 ile 8 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $6,0 \pm 2,0$ yıl saptandı. Gruplar arasında diyabet yaşları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,458$). Normotansif hastaların sensör süreleri 1 ile 12 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $3,29 \pm 3,02$ yıl saptandı. Prehipertansif hastaların diyabet yaşları 2 ile 7 yıl arasında olup ortalaması $4,50 \pm 2,38$ yıl saptandı. Hipertansif hastalarda ise 1 ile 6 yıl arasında olmakla beraber ortalaması $3,67 \pm 2,51$ yıl saptandı. Gruplar arasında sensör süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,475$).

Normotansif hastaların spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranları 3 ile 25,6 mg/g arasında olmakla beraber ortalaması $8,02 \pm 6,72$ mg/g saptandı. Prehipertansif hastaların spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranları 11 ile 18,0 mg/g arasında olup ortalaması $12,12 \pm 11,07$ mg/g saptandı. Hipertansif hastalarda ise 5,7 ile 35 mg/g arasında olmakla beraber ortalaması $20,35 \pm 20,71$ mg/g saptandı. Gruplar arasında spot idrar mikroalbümin/kreatinin oranları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$). Normotansif hastaların spot idrar protein/kreatinin oranları 0,05 ile 0,16 g/g arasında olmakla beraber ortalaması $0,09 \pm 0,03$ g/g saptandı. Prehipertansif hastaların spot idrar protein /kreatinin oranları 0,08 ile 0,11 g/g arasında olup ortalaması $0,09 \pm 0,01$ g/g saptandı. Hipertansif hastalarda ise 0,1 g/g saptandı. Ortalamaları 0,1 g/g idi. Gruplar arasında spot idrar protein /kreatinin oranları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,811$).

Normotansif hastaların son HbA1c değerleri %6,1 ile %10,9 arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,60 \pm 1,29$ saptandı. Prehipertansif hastaların son HbA1c değerleri %6,40 ile %8,10 arasında olup ortalaması $\%7,12 \pm 0,71$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %6,80 ile %8,0 arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,2 \pm 0,69$ saptandı. Gruplar arasında son HbA1c değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,816$). Normotansif hastaların son 1 yıl HbA1c ortalama değerleri %6,20 ile %10,40 arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,72 \pm 1,13$ saptandı. Prehipertansif hastaların son 1 yıl HbA1c ortalama değerleri %6,50 ile %7,90 arasında olup ortalaması $\%7,15 \pm 0,58$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %6,70 ile %7,7 arasında olmakla beraber ortalaması $\%7,13 \pm 0,51$ saptandı. Gruplar arasında son 1 yıl HbA1c ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,480$).

Normotansif hastaların TIR değerleri %29 ile %82 arasında olmakla beraber ortalaması $\%62,50 \pm 13,97$ saptandı. Prehipertansif hastaların TIR değerleri %46 ile %88 arasında olup ortalaması $\%70,25 \pm 19,53$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %52 ile %79 arasında olmakla beraber ortalaması $\%64 \pm 13,74$ saptandı. Gruplar arasında TIR değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,667$). Normotansif hastaların TAR değerleri %14 ile %41 arasında olmakla beraber ortalaması $\%23,14 \pm 7,75$ saptandı. Prehipertansif hastaların TAR değerleri %11 ile %36 arasında olup ortalaması $\%21 \pm 11,86$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %13 ile %39 arasında olmakla beraber ortalaması $\%28,33 \pm 13,61$ saptandı. Gruplar arasında TAR değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,584$). Normotansif hastaların TBR değerleri %0 ile %15 arasında olmakla beraber ortalaması $\%3,57 \pm 3,77$ saptandı. Prehipertansif hastaların TBR değerleri %1 ile %5 arasında olup ortalaması $\%2,5 \pm 1,91$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %0 ile %4 arasında olmakla beraber ortalaması $\%2,33 \pm 2,08$ saptandı. Gruplar arasında TBR değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

($p=0,902$). Normotansif hastaların GMİ değerleri %6,40 ile %9 arasında olmakla beraber ortalaması $7,1\pm0,65$ saptandı. Prehipertansif hastaların GMİ değerleri %6,5 ile %8,9 arasında olup ortalaması $7,40\pm1,05$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %6,40 ile %7,3 arasında olmakla beraber ortalaması $6,76\pm0,47$ saptandı. Gruplar arasında GMİ değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,510$). Normotansif hastaların CV değerleri %30,40 ile %46,80 arasında olmakla beraber ortalaması $38,48\pm5,44$ saptandı. Prehipertansif hastaların CV değerleri %31,80 ile %38,70 arasında olup ortalaması $35,85\pm3,39$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %36,70 ile %41,60 arasında olmakla beraber ortalaması $38,9\pm2,48$ saptandı. Gruplar arasında CV değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,613$).

Normotansif hastaların standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri -0,24 ile 0,79 arasında olmakla beraber ortalaması $0,36\pm0,28$ saptandı. Prehipertansif hastaların değerleri 0,45 ile 0,57 arasında olup ortalaması $0,50\pm0,05$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise 0,29 ile 0,96 arasında olmakla beraber ortalaması $0,56\pm0,35$ saptandı. Gruplar standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,410$).

Normotansif hastaların standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri -0,33 ile 0,73 arasında olmakla beraber ortalaması $0,23\pm0,34$ saptandı. Prehipertansif hastaların değerleri 0,23 ile 0,44 arasında olup ortalaması $0,30\pm0,08$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise 0,21 ile 0,77 arasında olmakla beraber ortalaması $0,42\pm0,29$ saptandı. Gruplar standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,610$).

Normotansif hastaların aix değerleri %5,60 ile %19,50 arasında olmakla beraber ortalaması $12,90\pm4,13$ saptandı. Prehipertansif hastaların değerleri %3,60 ile %18,10 arasında olup ortalaması $10,02\pm06,23$ saptandı. Hipertansif hastalarda ise %3,60 ile %21 arasında olmakla beraber ortalaması $13,58\pm5,65$ saptandı. Gruplar arasında aix değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,537$).

Hastaların 7'si (6'sı normotansif, 1'i prehipertansif) iyi kontrollü (HbA1c değeri $<7\%$ olanlar), 13'ü (7'si normotansif, 3'ü prehipertansif, 3'ü hipertansif) orta kontrollü (HbA1c değeri $7-9\%$ olanlar), 1'i (normotansif) kötü kontrollü idi (HbA1c değeri $>9\%$ olanlar). KB ile metabolik kontrol ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,616$).

Hastaların 6'sı (4'ü normotansif, 2'si prehipertansif) stabil glisemik kontrollü (CV değeri $<36\%$ olanlar), 15'i (10'u normotansif, 2'si prehipertansif, 3'ü hipertansif) stabil olmayan glisemik kontrollü idi (CV değeri $>36\%$ olanlar). KB ile glisemik kontrol ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,510$).

Tablo 16. Normotansif hastaların verileri

	Normotansif	
	Min-Maks	Ort. ± SD
Yaş (yıl)	6-17	12,07±3,87
Ağırlık (SDS)	-2,06 – 2,57	0,72±1,21
Boy (SDS)	-1,90 – 3,45	0,77 ±1,52
VKİ (SDS)	-1,15 – 2,60	0,71±1,12
Diyabet yaşı (yıl)	1 – 14	4,57±4,0
Son Hba1c (%)	6,1 – 10,9	7,60±1,29
Son 1 yıl Hba1c ortalaması (%)	6,2 – 10,4	7,72±1,13
TIR (%)	29 - 82	62,50±13,97
TAR (%)	14 - 41	23,14±7,75
TBR (%)	0 - 15	3,57±3,77
GMI (%)	6,4 - 9	7,1±0,65
CV (%)	30,4 – 46,8	38,48±5,44
Mikroalbümin/kreatinin(mg/g)	3,0 – 25,6	8,02 ±6,72
Protein/kreatinin(g/g)	0,05 – 0,16	0,09±0,03
Aix (%)	5,60 – 19,5	12,90±4,13
Standardize PWV (yaşa göre SDS)	-0,24 – 0,79	0,36±0,28
Standardize PWV (boya göre SDS)	-0,33 - 0,73	0,23±0,34

Tablo 17. Prehipertansif hastaların verileri

	Prehipertansif	
	Min-Maks	Ort. $\pm$ SD
Yaş (yıl)	13 – 15	14 $\pm$ 0,81
Ağırlık (SDS)	-1,24 – 0,05	-0,57 $\pm$ 0,52
Boy (SDS)	-0,06 – 0,13	-0,28 $\pm$ 0,39
VKİ (SDS)	0,66 – 1,40	1,17 $\pm$ 0,34
Diyabet yaşı (yıl)	3 – 9	5,75 $\pm$ 2,50
Son Hba1c (%)	6,4 – 8,10	7,12 $\pm$ 0,71
Son 1 yıl Hba1c ortalaması (%)	6,5 – 7,9	7,15 $\pm$ 0,58
TIR (%)	46 - 88	70,25 $\pm$ 19,53
TAR (%)	14 - 41	23,14 $\pm$ 7,75
TBR (%)	1 - 5	2,5 $\pm$ 1,91
GMI (%)	6,5 – 8,9	7,40 $\pm$ 1,05
CV (%)	31,8 – 38,7	35,85 $\pm$ 3,39
Mikroalbümin/kreatinin(mg/g)	11 – 18	12,12 $\pm$ 11,07
Protein/kreatinin(g/g)	0,08 – 0,11	0,09 $\pm$ 0,01
Aix (%)	3,60 – 18,1	10,02 $\pm$ 06,23
Standardize PWV (yaşa göre SDS)	0,45 – 0,57	0,50 $\pm$ 0,05
Standardize PWV (boya göre SDS)	0,23 – 0,44	0,30 $\pm$ 0,08

Tablo 18. Hipertansif hastaların verileri

	Hipertansif	
	Min-Maks	Ort. $\pm$ SD
Yaş (yıl)	13 – 17	15,67 $\pm$ 2,30
Ağırlık (SDS)	-0,56 – 0,84	0,23 $\pm$ 0,71
Boy (SDS)	-0,39 – 1,73	0,85 $\pm$ 1,10
VKİ (SDS)	0,06 – 2,29	1,30 $\pm$ 1,13
Diyabet yaşı (yıl)	4 – 8	6,0 $\pm$ 2,0
Son Hba1c (%)	6,8 – 8,0	7,2 $\pm$ 0,69
Son 1 yıl Hba1c ortalaması (%)	6,7 – 7,7	7,13 $\pm$ 0,51
TIR (%)	52 - 79	64 $\pm$ 13,74
TAR (%)	13 - 39	28,33 $\pm$ 13,61
TBR (%)	0 - 4	2,33 $\pm$ 2,08
GMI (%)	6,4 – 7,3	6,76 $\pm$ 0,47
CV (%)	36,7 – 41,6	38,9 $\pm$ 2,48
Mikroalbumin/kreatinin(mg/g)	5,7 - 35	20,35 $\pm$ 20,71
Protein/kreatinin(g/g)	0,1 – 0,1	0,1
Aix (%)	3,60 – 21	13,58 $\pm$ 5,65
Standardize PWV (yaşa göre SDS)	0,29 – 0,96	0,56 $\pm$ 0,35
Standardize PWV (boya göre SDS)	0,21 – 0,77	0,42 $\pm$ 0,29

4.5. Korelasyonlar

Hastalarda ağırlık SDS değerleri ile ofis sistolik KB SDS değerleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon mevcuttu ($p=0$, $r=0,785$). Ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin yaşıa göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,01$, $r=0,675$). Ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin boya göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,01$, $r=0,559$). Ağırlık SDS değerleri ile TBR arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,024$, $r=0,489$). Hastalarda

boy SDS değerleri ile PWV'nin yaşıa göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,023$, $r=0,505$). Hastalarda VKİ SDS değerleri ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,037$, $r=0,458$). VKİ SDS değerleri ile ofis diyastolik KB SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,025$, $r=0,485$). VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,669$). VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin yaşıa göre SDS değerleri değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,663$).

Hastaların diyabet yaşıları ile spot idrar protein/kreatinin oranları arasında pozitif, orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,008$, $r=0,574$). Hastaların sensör süresi ile spot idrar protein/kreatinin oranları arasında pozitif, orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,002$, $r=0,643$).

Hastalarda TIR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,002$, $r=-0,632$). TIR ile gündüz sistolik yük arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,031$, $r=-0,471$). TIR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,03$, $r=-0,474$). TIR ile standardize PWV'nin yaşıa göre SDS değerleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=-0,463$). TIR ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,021$, $r=-0,500$). TAR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,592$). TAR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,476$).

Hastaların bakılan son HbA1c değerleri ile ofis diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,011$, $r=0,544$). Son HbA1c değerleri ile gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,669$). Son HbA1c değerleri ile tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,004$, $r=0,598$). Son HbA1c değerleri ile gündüz diyastolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,028$, $r=0,480$). Son HbA1c değerleri ile standardize PWV'nin yaşıa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,045$, $r=0,422$). Son HbA1c değerleri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,585$).

Hastaların bazal/total insülin oranları ile gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,477$). Bazal/total insülin oranları ile gece sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,031$, $r=0,470$). Bazal/total insülin oranları ile gece diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,025$, $r=0,487$). Bazal/total insülin oranları ile tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,014$, $r=0,527$). Bazal/total insülin oranları ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,477$). Bazal/total insülin oranları ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,04$, $r=0,451$).

Hastaların GMİ ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,022$, $r=0,495$). GMİ ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,033$, $r=0,467$). GMİ ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,009$, $r=0,556$).

Hastaların tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,013$, $r=0,533$). Hastaların ofis diyastolik KB SDS değeri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde güçlü düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0$, $r=0,709$).

Hastaların gündüz diyastolik yükleri ile spot idrar protein/kreatinin oranları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,015$, $r=0,517$). Hastaların gündüz diyastolik yükleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,039$, $r=0,454$).

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin salgılanmasında yada insülin etkisinde yetmezlik sonucu meydana gelen, kan şekeri yüksekliği ile karakterize kronik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır. İnsülin pankreasın beta hücrelerinde sentezlenir, enerji homeostazını kontrol eder. İnsülinin yetersiz salınması ya da dokunun insüline azalmış cevabı, hedef dokulardaki etkilerini bozmaktadır. Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında sorunlara neden olmaktadır. İnsülin salgılanmasının bozulmuş olması ya da dokunun insüline azalmış cevabı aynı hastalarda beraber bulunabilir (7). Özellikle glisemik kontrolü kötü olan hastalarda başta göz, kalp, böbrek, sinir, ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlar etkilenir. DN, T1D’de en sık karşılaşılan mikrovasküler komplikasyondur. HT, ilerleyici proteinüri, böbrekfonksiyonlarında bozulmayla karakterizedir (8). Çalışmamızda, T1D tanılı çocuk ve adölesan hastaların glisemik değişkenlik ile T1D’ nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Homhuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma, sürekli glukoz izlem yöntemi ile takip edilen T1D’li çocuklarda YİKBİ ile KB değerlendirmesinin yapılmış olduğu ilk araştırmaydı. Bu çalışmada Homhuan ve ark., T1D tanılı 28 hastaya sürekli glukoz izlemi ve YİKBİ uygulayarak değerlendirdi. 28 hastanın 7’sinde maskeli HT saptandı. Bu çalışmaya göre maskeli HT’li hastaların diyabet süresi daha uzundu ve bu hastalar daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyuyordu. Aynı zamanda maskeli HT grubunda, maskeli HT’si olmayan gruba göre stabil olmayan glisemik kontrolü olan daha fazla sayıda hasta vardı. Ayrıca bu çalışmada maskeli HT ile stabil olmayan glisemik kontrol ($\%CV > 36$) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmişti (172). Bizim çalışmamızda 21 hastanın 1’inde maskeli HT saptandı. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı. Ancak bununla birlikte çalışmamızda, TIR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ($p=0,002$, $r=-0,632$), TIR ile gündüz sistolik yük arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p=0,031$, $r=-0,471$), TIR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde ($p=0,03$, $r=-0,474$), TAR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,005$, $r=0,592$), TAR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,476$). Bu bulgular, glukoz seviyelerinin hedef aralığın üstünde geçen süre yüzdesi arttıkça KB yüksekliği saptanabileceğini düşündürmektedir.

Zwang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Çinli yetişkinlerde uzun vadeli glisemik değişkenlik arter sertliği ile ilişkili bulunmuştur (173). Bizim çalışmamızda da TIR ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,001$, $r=-0,463$), yine standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,021$, $r=-0,500$). Bu bulgular glisemik kontrolün kötü olması ile arteriyel elastisitenin etkilenebileceğini düşündürmektedir.

MA ile ilgili olarak T1D hastalarında HT ve MA arasındaki ilişkiye dair birkaç çalışma yapılmıştır. Darcan ve arkadaşları, MA mevcut hastalarda HT sıklığının MA olmayan hastalara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (142). Sochette ve arkadaşları MA olan hastaların normoalbuminürik olanlara göre daha yüksek ortalama 24 saatlik ve gece sistolik KB değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır (117). Ayrıca, Lurbe ve arkadaşları uyku sırasında YİKBİ ile saptanan KB artışının, MA gelişiminden önce meydana geldiğini göstermiştir. Gece KB artışının DN gelişiminde ve daha sonra böbrek fonksiyonunda azalmada anahtar rolü olabileceği sonucuna varmışlardır (150). Ancak, Homhuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MA ile maskeli HT arasında bir ilişki saptanmamıştır ve bunu MA'lı hasta sayısının az olmasına bağlamışlardır (172). Bizim çalışmamızda da 21 hastadan sadece 1'inde MA saptanması nedeniyle HT ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların diyabet süreleri ile YİKBİ'de saptanan HT, nondipper ya da dipper olma durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. MA'lı ve normoalbuminüriili hasta grupları arasında HT, nondipper ya da dipper olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum MA'lı hasta sayısının yetersiz olması ile açıklanabilir.

HbA1c, hemoglobinin enzimatik olmayan yolla glikoz ile birleşmesinden meydana gelmektedir. Ortalama 8-12 haftalık glikoz düzeyini belirlemektedir. HbA1c iyi metabolik kontrolün en iyi gösteren parametre olarak kabul edilmektedir (170). Moayeri ve ark. çalışmasında 118 T1D'li hasta incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların %19,5'unda persistan MA saptanmıştır. T1D süresinin uzunluğu, yaşın artması, yüksek HbA1c düzeyi, yüksek KB gibi etkenlerin mikroalbuminüri ile ilişkili faktörler olduğu belirtmişlerdir (174). Aynı zamanda Raile ve ark. yaşları 5,8-14,3 arasında ve diyabet takip süresi 0,43-5,3 yıl olan 27805 T1D'li hasta ile yaptıkları çalışmada 919 hastada MA, 78 hastada aşikar proteinüri, 203 hastada ise son dönem böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir. HbA1c yüksekliğinin, MA gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (175). Basiratnia ve ark. çalışmasında T1D tanısı olan 81 pediatrik hastada MA prevalansı % 34,6 olarak kaydedilmiştir. Araştırmada MA ile diyabet yaşları arasında korelasyon saptanmamışlardır (176). Svensson ve ark. çalışmasında 0-

14 yaş arasında olan 94 T1D'li pediatrik hastanın %18'inde MA saptanmıştır. MA gelişiminde HbA1c'nin önemli bir gösterge olduğunu kaydetmişlerdir (110). Bizim çalışmamızda MA ile HbA1c arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum MA mevcut hasta sayısının yetersiz olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda 1 hastada (insülin infüzyon pompası kullanan) MA mevcuttu.

Gourgari ve ark.'nın yapmış olduğu T1D'li gençlerde gece KB'nın değerlendirildiği çalışmada gece sistolik ve diyastolik KB ile HbA1c arasında korelasyon saptanmamıştır (177). Bizim çalışmamızda hastaların bakılan son HbA1c değerleri ile gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,001$, $r=0,669$), tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,004$, $r=0,598$), gündüz diyastolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,028$, $r=0,480$) ofis diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,011$, $r=0,544$) saptandı. Sulakova ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada T1D'li pediatrik hastalarda HbA1c ile PWV arasında korelasyon saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda da standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,045$, $r=0,422$), yine standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,585$). Bulgular metabolik kontrolün kötü olması ile KB'nın yükselebileceğini ve arteryal elastisitenin etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Hastaların GMİ ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,022$, $r=0,495$), standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,033$, $r=0,467$), standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,009$, $r=0,556$). Çalışmamızdaki bu bulgular, HbA1c'nin tahmini bir değeri olarak da bilinen GMİ'nin KB yüksekliği ile ilişkili olabileceğini ve arteryal elastisiteyi de etkileyebileceğindüşündürmektedir.

T1D'li hastalarda HT, nefropati oluşumunda en önemli belirteçtir. T1D'li pediatrik hastalarda DN tanıdan hemen sonra ortaya çıkmasa da adölesan dönemde böbrek tutulum oranı artmaktadır. Hastalarda MA olmaması her zaman nefropati varlığını dışlamamaktadır. MA saptanamadığı durumda HT gelişimi, nefropati gelişimini gösteren en önemlibelirteçtir (176). YİKBİ çocuk ve adölesan hastalarda KB'nı değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kardiyovasküler morbidite ile HT'un yol açtığı nefropatinin önlenmesine yardımcı olmaktadır (144). Atabek ve ark. 159 T1D'li ve 100 sağlıklı çocukta yapılan araştırmada T1D'li hastaların %23,2'sinde YİKBİ'de HT saptamışlardır (179). Biz de T1D tanılı, YİKBİ

uygulanmış hastaları inceledik. Hastaların 14'ü (%66) normotansif, 4'ü (%19) prehipertansif, 3'ü (%14) hipertansif (1'i maskeli HT'li) hastalardı. Normotansif hastaların 10'u dipper, 4'ü nondipper, prehipertansif hastaların 4'ü de nondipper, hipertansif hastaların 3'ü de nondipper hastalardı.

Diyabet ve KB arasındaki ilişki daha önce bazı çalışmalarda rapor edilmişti. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında HbA1c düzeyi ve diyabet süresi, gece hipertansif ve hipertansif olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemişti (180). Buna karşılık, Chatterjee ve arkadaşları HT'nin daha yüksek HbA1c düzeyi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı şekilde Kowalewski ve ark.da aynı sonuçları bildirmişlerdir (181,182). Homhuan ve ark.'nın çalışmasında, maskeli HT'li ve maskeli HT'siz hastalar arasında son Hba1c ve son 1 yılda ortalama HbA1c'de hiçbir fark bulmadı (172). Bizim çalışmamızda ise maskeli HT olan hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bununla beraber son Hba1c ve son 1 yıl Hba1c ortalaması açısından; normotansif, prehipertansif ve hipertansif gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,264$, $p=0,668$). Ancak çalışmamızda hastaların bakılan son Hba1c değerleri ile gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,001$, $r=0,669$), tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,004$, $r=0,598$), gündüz diyastolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,028$, $r=0,480$) ofis diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon ($p=0,011$, $r=0,544$) saptandı. Yine Homhuan ve ark.'nın çalışmasında GMI ile maskeli HT arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (172). Bizim çalışmamızda da GMI ile KB arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,510$). Ancak hastalarımızın GMI ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,022$, $r=0,495$).

Boland ve ark., T1D'li hasta grubunda (75 hasta) yaptığı araştırmada insülin infüzyon pompası kullanan grupta aşırı kilolu hasta sayısının 2,4 kat, çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi alan grupta ise bu artışın 4 kat olduğunu saptamışlardır (183). Alamzadeh ve arkadaşlarının 80 pediatrik hastayı dahil ettiği çalışmalarında, insülin infüzyon pompası ile çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi karşılaştırılmış ve insülin infüzyon pompası kullanan grupta vücut ağırlığının, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan gruba oranla istatistiksel anlamda arttığı bulunmuştur (184). Başka bir çalışmada Weintrop ve ark., 23 pediatrik hastayla insülin infüzyon pompası kullanan grupta VKİ'de azalma, çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi alanlarda artış olduğunu bulmuşlardır (185). Petrovski ve ark.'nın araştırmasında, insülin infüzyon pompa tedavisinin vücut ağırlığında artışa sebep olmadığını

göstermişlerdir (186). Bizim çalışmamızda ise çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastaların VKİ SDS değerleri 0,66 ile 2,6 arasında olup ortalaması $1,55 \pm 0,62$ saptandı. İnsülin infüzyon pompası kullanan hastalarda ise -1,15 ile 2,29 arasında olup ortalama $0,47 \pm 1,0$ saptandı. İki grup arasındaki VKİ SDS değerleri dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,014$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu kullanan hastalarda daha yüksekti.

Heilman ve ark. PWV'nin diyabet hastalık süresinin uzun olması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (154). Ancak bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Springer ve ark.'nın araştırmasında, diyabet hastalık süresinin uzunluğunun glisemik kontrolün kötü olmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (187). Bizim çalışmamızda diyabet yaşları ile glisemik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,582$). Yine aynı çalışmada çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulananların, insülin infüzyon pompası kullananlara göre kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi yöntemi ile glisemik kontrol arasında ilişki saptanmadı ($p=0,534$). Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, günlük kullanılan toplam insülin dozu ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (188). Bizim çalışmamızda ise bir korelasyon saptanmadı ($p=0,911$).

Amin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tanı tarihinden itibaren 10 sene içinde görülen MA oranı % 25,7 olup 19 seneden sonraysa % 50,7 olarak rapor edilmiştir. MA ortaya çıkmasında glisemik kontrolün kuvvetli bir belirleyici etken olduğunu açıklamışlardır (189). Bizim çalışmamızda ise MA oranı % 4,8 (1 hasta) olarak saptandı. CV değerine göre stabil glisemik kontrollü ya da stabil olmayan glisemik kontrollü hastalar olarak ya da HbA1c'ye göre iyi kontrollü, orta kontrollü ve kötü kontrollü şeklinde gruplandırıldığında gruplar arasında MA sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,692$).

Elitok ve ark.'nın çalışmasında bazal insülin düzeyi ile sistolik ve diastolik KB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (190). Bizim çalışmamızda da hastaların bazal/total insülin oranları ile gündüz diastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,029$, $r=0,477$), bazal/total insülin oranları ile gece sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,031$, $r=0,470$) bazal/total insülin oranları ile gece diastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,025$, $r=0,487$), bazal/total insülin oranları ile tam gün diastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,014$, $r=0,527$), bazal/total insülin oranları ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,477$).

Mamilly ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada glisemik değişkenlik ile YİKBİ parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (191). Bizim çalışmamızda da

hastaların 6'sı stabil glisemik kontrollü (CV değeri <36 olanlar), 15'i stabil olmayan glisemik kontrollü idi (CV değeri >36 olanlar). KB ile glisemik kontrol ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,510$).

Gourgari ve ark.'nın yaptığı çalışmada gece KB parametreleri ile arteriyel sertlik parametresi olan PWV arasında ilişki saptanmıştır (176). Bizim çalışmamızda ise hastaların tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,013$, $r=0,533$), hastaların ofis diyastolik KB SDS değeri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde güçlü düzeyde ($p=0$, $r=0,709$), gündüz diyastolik yükleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,039$, $r=0,454$).

Wang ve ark.'nın çalışmasında, VKİ yüksek olan çocukların ergenlik döneminde daha yüksek KB değerlerine sahip oldukları saptanmıştır (192). Bizim çalışmamızda hastalarda VKİ SDS değerleri ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,037$, $r=0,458$), VKİ SDS değerleri ile ofis diyastolik KB SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,025$, $r=0,485$).

Saner ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; obeziteli gençlerin, kilo kontrolünün sağlanması ile daha düşük arteriyel sertlik ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (193). Bizim çalışmamızda da hastalarda ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin yaşa göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,01$, $r=0,675$), ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin boya göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,01$, $r=0,559$), VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p=0,001$, $r=0,669$), VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,663$).

Knerr ve ark.'nın ofis KB kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında, T1D'li pediatrik hastalarda pubertal ve prepubertal evrede HT prevalansı % 4, postpubertal evrede ise %13,9 saptanmıştır (140). Yanhui Li ve ark.'nın, 7-12 yaş arasındaki 4146 pediatrik hastada yapmış oldukları çalışmada, puberte gelişimi ile KB arasında pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (194). Çalışmamızda pubertal hastalarda gündüz diyastolik yük değerleri, prepubertal hastalara göre daha yüksekti ($p=0,002$).

Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastalara insülin infüzyon pompası tedavisi başlandıktan sonra MA ve DN'nin erken evre sorunlarını iyileştirebildiğini bildirmişlerdir (195). Bizim çalışmamızda mikroalbumin/kreatinin ve protein/kreatinin oranı açısından

insülin infüzyon pompası kullanan hastalar ile çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,521$, $p=0,461$).

Karges ve ark.'nın çalışmasında, insülin infüzyon pompası kullanan hastalarda HbA1c düzeyinin, çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha düşük saptandığını bildirmişlerdir (196). Bizim çalışmamızda tedavi yöntemine göre HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,697$). Yine aynı çalışmada günlük toplam insülin dozlarının insülin infüzyon pompası kullananlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (196). Bizim çalışmamızda insülin infüzyon pompası kullananlar ve çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,845$).

Mahmud ve ark.'nın çalışmasında, pubertede daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyulabileceğini saptamışlardır (197). Bizim çalışmamızda pubertal ve prepubertal hastalar arasında toplam insülin dozları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,310$). Bu da hasta sayısının yetersiz olması ile açıklanabilir.

Literatürde, T1D'li pediatrik hastalarda glisemik değişkenlik ile KB ve diyabet komplikasyonları ilişkisini değerlendiren yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda araştırdığımız ilişkilerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli prospektif kohort çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan, 6-18 yaş arasındaki, en az 1 yıldır T1D tanısı olan ve pompa ya da çoklu doz insülin tedavisi alıp sürekli glukoz izlemi yapılan 21 çocuk ve adölesan hasta dahil edildi.
2. Hastaların 10'u (%47,6) erkek, 11'i (%52,4) kızdı.
3. Hastaların yaşları 6 ve 17 arasındaydı. Ortalaması $12,95 \pm 3,5$ yaş olarak saptandı. Hastaların ağırlık SDS değerleri -2,06 ve 2,57 arasında olup ortalamaları ise $0,40 \pm 1,15$ saptandı. Hastaların SDS değerleri -1,9 ve 3,45 arasında olup ortalamaları ise $0,58 \pm 1,35$ saptandı. Ortalamaları ise $20,2 \pm 3,15$ saptandı. Bakılan VKİ SDS değerleri -1,15 ile 2,6 arasında olup, ortalamaları $0,88 \pm 1,01$ saptandı.
4. Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın tümü sürekli glukoz izlem sistemi ile takip edilmekteydi. Hastaların 8'i (%38,1) çoklu doz insülin enjeksiyonu, 13'ü (%61,9) insülin infüzyon pompası kullanmaktaydı.
5. Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulanan hastalar ile insülin infüzyon pompası uygulanan hastaların VKİ SDS değerleri dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,014$). Çoklu doz insülin enjeksiyonu kullanan hastalarda daha yüksekti.
6. Pubertal ve prepubertal hastaların gündüz diyastolik yük değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Pubertal hastalarda daha yüksekti.
7. Pubertal ve prepubertal hastaların PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Prepubertal hastalarda daha yüksekti.
8. Pubertal ve prepubertal hastaların PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Prepubertal hastalarda daha yüksekti.
9. Hastalarda ağırlık SDS değerleri ile ofis sistolik KB SDS değerleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon mevcuttu ($p=0$, $r=0,785$).
10. Hastalarda ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin yaşa göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,01$, $r=0,675$).
11. Hastalarda ağırlık SDS değerleri ile PWV'nin boya göre SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,01$, $r=0,559$).

12. Hastalarda VKİ SDS değerleri ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,037$, $r=0,458$).
13. Hastalarda VKİ SDS değerleri ile gece sistolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,037$, $r=0,458$).
14. Hastalarda VKİ SDS değerleri ile ofis diyastolik KB SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,025$, $r=0,485$).
15. VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,669$).
16. VKİ SDS değerleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,663$). Bu sonuçlar hastaların sedanter yaşam tarzının ve beslenme özelliklerinin KB kontrolü ve arter elastisitesine etki edebileceğini düşündürmektedir.
17. Hastalarda TIR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,002$, $r=-0,632$).
18. TIR ile gündüz sistolik yük arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,031$, $r=-0,471$).
19. TIR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,03$, $r=-0,474$).
20. TIR ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=-0,463$).
21. TIR ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,021$, $r=-0,500$). Bu bulgular, glukoz seviyelerinin hedef aralıkta geçen süre yüzdesi arttıkça KB kontrolünün daha etkin sağlanabileceğini ve arteriyel elastisiteyi korumaya katkı sağlayabileceğini göstermektedir.
22. TAR ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,592$).
23. TAR ile tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,029$, $r=0,476$). Bu bulgular, glukoz seviyelerinin hedef aralığın üstünde geçen süre yüzdesi arttıkça KB'nın yükselebileceğini ve arteriyel elastisitenin etkilenebileceğini göstermektedir.

24. Hastaların bakılan son HbA1c değerleri ile gündüz diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,001$, $r=0,669$).
25. Son HbA1c değerleri ile tam gün diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,004$, $r=0,598$).
26. Son HbA1c değerleri ile gündüz diyastolik yük arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,028$, $r=0,480$).
27. Son HbA1c değerleri ile ofis diyastolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,011$, $r=0,544$). Bu bulgular metabolik kontrolün kötü olması ile KB'nın yükselebileceğini göstermektedir.
28. Son HbA1c değerleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon ($p=0,045$, $r=0,422$), standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,005$, $r=0,585$). Bu bulgular metabolik kontrolün kötü olması ile arteriyel elastisitenin etkilebileceğini göstermektedir.
29. Hastaların GMI ile gündüz sistolik KB ortalaması SDS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,022$, $r=0,495$).
30. GMI ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,033$, $r=0,467$). GMI ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,009$, $r=0,556$).
31. Hastaların gündüz diyastolik yükleri ile spot idrar protein/kreatinin oranları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,015$, $r=0,517$).
32. Hastaların gündüz diyastolik yükleri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,039$, $r=0,454$).
33. Hastaların tam gün sistolik KB ortalaması SDS değeri ile standardize PWV'nin boya göre SDS değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0,013$, $r=0,533$).
34. Hastaların ofis diyastolik KB SDS değeri ile standardize PWV'nin yaşa göre SDS değerleri arasında pozitif yönde güçlü düzeyde bir korelasyon mevcuttu ($p=0$, $r=0,709$).
35. T1D'li pedaitrik hastalarda glisemik kontrolün kötü olması; KB ve arter elastisitesini etkileyebileceği görülmüştür. Diyabet komplikasyonlarının azaltılması için iyi glisemik

kontrol gereklidir. Bununla birlikte çalışmamızda incelediğimiz ilişkilerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli prospektif kohort çalışmaların yapılması gerekmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001 Jul 21;358(9277):221-9.
2. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *British Medical Bulletin* 2010; 94:145-1645.
3. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2010 May;156(5):731-7, 7 e1.
4. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Dec;23(12):1811-5.
5. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):186-212
6. Guntsche Z, Saravi FD, Reynals EA, Rauek B, Rauek M, Guntsche EM. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2002 Mar;17(3):157-64.
7. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–11
9. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):508.
10. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–1057
11. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care*. 2011 Jul;34(7):1628-33

12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. [American Diabetes Association Guidelines]. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
13. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes care*. 2016 Mar;39(3):337-44
14. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*. 2017 Aug 23;17(10):92.
15. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539–553.
16. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2003 Nov;79(937):606-15.
17. Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):8-16.
18. Al-Habeeb QS, Tawfik HA, Al-Eidani HR. Early detection of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Dohuk Medical Journal* 2008; 2(1):91-106.
19. Svoren BM, Jospe N. Type 2 diabetes mellitus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th edition, Philadelphia: Elsevier; 2016: 2783-85.
20. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26:118-124.
21. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T (1983) Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25:496–501
22. . Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd, Frohnert PP, Chu PC, O’Fallon WM, Palumbo PJ (1988) Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 37:405–412
23. Daneman D (2006) Type 1 diabetes. *Lancet* 367:847–858

24. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH (1996) Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 years observational follow up study. *BMJ* 313:779–784
25. Harvey JN, Allagoa B (2004) The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabet Med* 21:26– 31
26. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF (2003) Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 290:1884–1890
27. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg B, Ludvigsson J (1994) Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 330:15–18
28. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows PA (2001) Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 18:998–1002
29. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH (2003) Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1258– 1264
30. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G (2006) Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr Diabetes* 7:239–246
31. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA* 2017;317(8):825- 835
32. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJH. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:436-460.
33. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. The SEARCH for diabetes in youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37: 3336–3344.
34. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:2042018819863226.
35. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: The role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):308-314.
36. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070.

37. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J.* 1999;13(1):23- 30.
38. Drel VR, Pacher P, Ali TK, Shin J, Julius U, El-Remessy AB, Obrosova IG. Aldose reductase inhibitor fidarestat counteracts diabetes-associated cataract formation, retinal oxidativenitrosative stress, glial activation, and apoptosis. *Int J Mol Med.* 2008;21(6):667-676.
39. Newton AC (2003) Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase C as a paradigm. *Biochem J* 370: 361-371.
40. Newton AC (1995) Protein kinase C: structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 270: 28495-28498.
41. Steinberg SF (2008) Structural basis of protein kinase C isoform function. *Physiol Rev* 88: 1341-1378.
42. Nishizuka Y (1995) Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *FASEB J* 9: 484-496.
43. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis.* 2016;7(1):90-110.
44. Dmitriev LF, Dugin SF (2007). Aldehydes and disturbance of carbohydrate metabolism: some consequences and possible approaches to its normalization. *Arch Physiol Biochem,* 113: 87-95
45. Allaman I, Belanger M, Magistretti PJ (2015). Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front Neurosci,* 9: 23
46. Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG (2015). The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clin Sci (Lond),* 128: 839-861
47. Queisser MA, Yao D, Geisler S, Hammes HP, Lochnit G, Schleicher ED, et al. (2010). Hyperglycemia impairs proteasome function by methylglyoxal. *Diabetes,* 59: 670-678
48. Brownlee M (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature,* 414: 813- 820
49. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV (1991). Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med,* 10: 339-352
50. Tomlinson DR, Gardiner NJ (2008). Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci,* 9: 36-45

51. Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K, et al. (2009). Heat shock protein 27 modification is increased in the human diabetic failing heart. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 41: 594-599
52. Schalkwijk CG, van Bezu J, van der Schors RC, Uchida K, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW (2006). Heat-shock protein 27 is a major methylglyoxalmodified protein in endothelial cells. *FEBS Lett*, 580: 1565-1570
53. Khaled A, Ahmed Ikram SSM. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view. *Biomed Res*. 2010;21(2):147-115.
54. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: Simulations of HbA1c variables. *PLoS One*. 2009;4(2):e4412.
55. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* 2013;93:137-188
56. Parmaksız İ. Advanced Glycation End-Products in Complications of Diabetes Mellitus. *Marmara Medical Journal* 2011;24:141-148.
57. Verhulst MJ, Loos BG, Gerdes VE, Teeuw WJ. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2019;10:56.
58. Yang H, Jin X, Kei Lam CW, Yan SK. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(11):1773- 1782.
59. Caramori ML, Mauer M (2003) Diabetes and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 273-282.
60. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P (2002) Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346: 1145-1151.
61. Wolf G, Ritz E (2003) Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol* 14: 1396-1405.
62. Kimmelsteil P, Wilson C (1936) Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12: 83-98.
63. Wolf G (2004) New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 34: 785-796.
64. D. S. Fong, L. Aiello, T. W. Gardner et al., “Diabetic retinopathy,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 1, pp. 226–229, 2003.

65. M. Brownlee, "Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications," *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813–820, 2001.
66. Preedy VR. *Aging: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*, 1st Edition, Cambridge, Academic Press, 2014. p. 3-13.
67. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):884-895.
68. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S (2005) Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 52:1579–1609
69. Singh R, Shaw J, Zimmet P (2004) Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes* 5:154– 168
70. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH (1996) Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 years observational follow up study. *BMJ* 313:779–784
71. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42:263-285.
72. American Diabetes Association 11. Microvascular complications and food care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):124-119.
73. Kopel J, Pena- Hernandez C, Nugent K. Evolving Spectrum of Diabetic Nephropathy. *World J Diabetes* 2019;10(5):269-279.
74. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):65- 74
75. Lind M, Pivodic A, Svensson A, Ólafsdóttir A, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;366:l4894
76. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12), 2032- 2045.
77. Marcovecchio M, Dalton RN, Prevost AT, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4): 658-663.
78. Almeida Salgado PPC, Silva IN, Vieira EC, e Silva ACS. Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010, 23(12):1311-1320.

79. Marcovecchio M, Tossavainen PH, Owen K, et al. Clustering of cardio-metabolic risk factors in parents of adolescents with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes* 2017;18(8):947-954.
80. Costacou T, Orchard TJ. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 years of Type 1 Diabetes: The Effect of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. *Diabetes Care* 2018;41:426-433.
81. d'Annunzio G, Beccaria A, Pistorio A, et al. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications* 2018;32(10):955-960.
82. Forbes JM, Fotheringham AK. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia* 2017;60:2129-2138.
83. Marcovecchio ML, Dalton RN, Daneman D, et al. A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(7):429-435.
84. Donaghue CK, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 262–274.
85. American Diabetes Association 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):148-164
86. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB (1999) Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Study Group. *Diabetes Care* 22:495–502
87. Mortensen HB, Marinelli K, Norgaard K, Main K, Kastrup KW, Ibsen KK, Villumsen J, Parving HH (1990) A nation-wide crosssectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group on Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 7:887–897
88. Chobanian MC, Chevalier RF, Sturgill BC, Bolton WK (1984) Early onset of clinical diabetic nephropathy in children-a new subgroup? *Int J Pediatr Nephrol* 5:23–29
89. Ellis EN, Pysher TJ (1993) Renal disease in adolescents with type I diabetes mellitus: a report of the southwest pediatric nephrology study group. *Am J Kidney Dis* 22:783–790

90. Francis J, Rose SJ, Rafaat F, Milford DV (1997) Early onset of diabetic nephropathy. *Arch Dis Child* 77:524–525
91. Steffes MW, Osterby R, Chavers B, Mauer SM (1989) Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. *Diabetes* 38:1077–1081
92. Osterby R (1992) Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences and prevention. *Diabetologia* 35:803–812
93. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz PC (1984) Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 74:1143–1155
94. Drummond K, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group (2002) The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes. II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 51:1580–1587
95. Ellis EN, Warady BA, Wood EG, Hassanein R, Richardson WP, Lane PH, Howard C, Kemp SF, Aceto T, Garibaldi L, Wiegmann TB, Savin VJ (1997) Renal structural-functional relationships in early diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 11:584–591
96. Mauer M, Drummond K (2002) The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes. I. Study design and baseline characteristics of the study participants. *Diabetes* 51:1572–1579
97. Perrin NE, Torbjornsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB (2004) Follow up of kidney biopsies in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol* 19:1004–1013
98. Schena FP, Gesualdo L (2005) Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16:S30–S33
99. Rich SS (2006) Genetics of diabetes and its complications. *J Am Soc Nephrol* 17:353–360
100. Caramori ML, Mauer M (2003) Diabetes and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:273–282
101. DCCT Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986
102. DCCT Research Group (1994) Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr* 125:177–188

- 103.**DCCT Research Group (1995) The effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 47:1703–1720
- 104.**Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH (1990) Prevalence of complications in IDDM by sex and duration: Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study II. *Diabetes* 39:1116–1124
- 105.**Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre J (2003) Factors predictive of nephropathy in DCCT type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabet Med* 20:580–585
- 106.**Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, Hughes DA, Smith C (1998) Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 78:518–523
- 107.**Davies AG, Price DA, Postlethwaite RJ, Addison GM, Burn JL, Fielding BA (1985) Renal function in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 60:299–304
- 108.**Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G (1993) Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria - a longitudinal study in children with type-1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36:1309–1314
- 109.**Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB; Danish Study Group of Diabetes in Childhood (2004) The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Compl* 18:160–164
- 110.**Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004; 27(4):955-62.
- 111.**Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B (2001) Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients—Wessex diabetic nephropathy project. *Diabet Med* 18:402–408 ular complications in childhood-onset type diabetes. *Diabetes Care* 27:955–962
- 112.**Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH (2004) Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 328:1105–1109

- 113.**Microalbuminuria Collaborative Study Group (1999) Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 16:918–925
- 114.**Virdis R, Vanelli M, Street M, Zampolli M, De Fanti A, Cantoni S, Vittorangeli R, Pezzarossa A, Giovannelli G, Terzi C (1994) Blood pressure tracking in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 8:313–317
- 115.**Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska BT, Dunger DB (2001) Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 24:555–560
- 116.**Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB (1992) Ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 41:1035–1041
- 117.**Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D (1998) Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 12:18–23
- 118.**Holl W, Pavlovic M, Heinze E, Thon A (1999) Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1151–1157
- 119.**Lopes CA, Lerario AC, Mion D Jr, Koch V, Wajchenberg BL, Rosenbloom AL (2002) Ambulatory blood pressure monitoring (ABPMA) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 3:31–36
- 120.**Lafferty AR, Werther GA, Clarke CF (2000) Ambulatory blood pressure, microalbuminuria, and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:533–538
- 121.**Hargrave DR, Mc Master C, O'Hare MM, Carson DJ (1999) Tobacco smoke exposure in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:31–34
- 122.**Holl RW, Grabert M, Heinze E, Debatin KM (1998) Objective assessment of smoking habits by urinary cotinine measurement in adolescents and young adults with type I diabetes: Reliability of cigarette consumption and relationship to urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 21:787–791
- 123.**Chase HP, Marshall G, Garg SK, Harris S, Osberg I (1991) Borderline increases in albumin excretion rate and the relation to glycaemic control in subjects with type 1 diabetes. *Clin Chem* 37:2048–2052

124. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH (1995) The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB Complications Study. *Diabetes Care* 18:785–792
125. Orth SR (2002) Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 13:1663–1672
126. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M (2006) Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17:339–352
127. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL; DCCT/EDIC Research Group (2003) Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: association with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 64:817–828
128. Parving H, Oxenball B, Svendsen P, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100:550–555.
129. Viberti G, Jarrett R, Mahmud U, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; I:1430–1432.
130. Mogensen C. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356–360.
131. Gerstein H, Mann J, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
132. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Close CF, Deckert T, Hommel E, Kastrup J, Lefebvre P, Mathiesen EF, Feldt Rasmussen B, Schmitz A, Viberti GC (1985) Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 9:85–95
133. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC (1995) Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346:1080–1084
134. Steinke J, Sinaiko A, Kramer M, et al. The early natural history of nephropathy in Type 1 diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005; 54:2164–2171.
135. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 2: 555-576

- 136.** Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: e20171904.
- 137.** O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013; 31: 1731–1768.
- 138.** Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension* 2002; 20(10):1995-2007.
- 139.** Soergel M, Kirschstein M, Busch CH. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130(2):178-184.
- 140.** Knerr I, Dost A, Lepler R. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes. A multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care* 2008; 31:726-727.
- 141.** Dost A, Klinkert CH, Kapellen T. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles. Contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:720-725.
- 142.** Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroğlu E. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:672-676.
- 143.** Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated causal blood pressure. *J Pediatr.* 2000;137:493-7.
- 144.** Sulakova T, Janda J, Cerna J, Janstova V, Sulakova A, Slany J, Feber J. Arterial HTN in children with T1DM-frequent and not easy to diagnose. *Pediatric Diabetes* 2009; 10:441-448.
- 145.** Jones HE, Sinha MD. The definition of daytime and nighttime influences the interpretation of ABPM in children. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:775-781.
- 146.** Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Hypertension* 2014;63(5):1116-35.

- 147.Flynn JT, Kaelber D, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3): 1904-1978.
- 148.Bayrakçı US, Bakkaloğlu A. Çocuklarda ayakta kan basıncı monitörizasyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2007; 50: 270-274
- 149.Ness P, Ornsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. The course of diabetic glomerulopathy in patients with type 1 diabetes: A 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney International* 2006; 69: 699-705.
- 150.Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347(11):797-805
- 151.Yıldız M, Gül Ç. Arteriyel nabız dalgı hızı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:504-515
- 152.Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezoelectronic methods. *J Hypertens* 2008;26(3):523-8.
- 153.Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kotsis VT, Pitiriga VA, Tsitsirikos MD, Stamatelopoulos KS, Papamichael CM, Mavrikakis ME. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *International Journal of Cardiology* 2005; 102:391-395.
- 154.Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, Tillmann V. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice* 2009; 84:168-173.
- 155.Panchangam C, Merrill ED, Raghuveer G, Review Article Utility of arterial stiffness assessment in children, 2018;362–76.
- 156.Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, et al, Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers, *Hypertension* 2010; 56: 217–224.
- 157.Hidvegi EV, Illyes M, Benczur B, et al, Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years, *J Hypertens* 2012; 30: 2314–2321.

158. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592-6.
159. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 1970; 4:405-17.
160. Asmar R, Arterial Pulse Wave, In: Asmar R, editor, *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity*, Clinical Applications, Paris: Elsevier; p, 17-19, 1999.
161. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al, Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation, *J Hypertens*; 22:511–517, 2004.
162. Brown M, Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness, *QJM* 1999;92(10):595-600.
163. Hidvegi EV, Illyes M, Molnar FT, et al, Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood, *J Human Hypertens* 2015;29: 495– 501
164. Maran A, Crepaldi C, Avogaro A, Catuogno S, Burlina A, Poscia A, Tiengo A. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 Nov-Dec;20 Suppl 2:S50-5.
165. Johny Jose Kannampilly. Continuous Glucose Monitoring System. In: *Association of Physician of India, Medicine Update Section 5: Diabetology* 2013; pp:198-200
166. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102:86- 95.
167. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:810-815.
168. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275-2280.
169. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation:

Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.

170. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic Control Targets and Glucose Monitoring for Children, Adolescents, and Young Adults with Diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27): 105–14
171. Schwartz GJ and Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J Am Soc Nephrol*. 2009; Nov; 4(11): 1832-643.
172. Homhuan W, Poomthavorn P, Paksi W, Khlairit P, Nongnuch A, Pirojsakul K. Masked hypertension and its associations with glycemic variability metrics in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2021 Feb;36(2):379-386.
173. Zhang Y, Wu S, Li M, Wang T, Xu M, Lu J, Wang S, Zhang J, Bi Y, Wang W, Ning G, Xu Y, Chen Y. Long-Term Glycemic Variability Is Associated With Arterial Stiffness in Chinese Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 16;12:711540.
174. Moayeri H, Dalili H. Prevalance of the microalbuminuria in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Acta Medica Iranica* 2006; 44(2):105-110.
175. Raile K. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30:2523- 2528.
176. Basiratnia M, Abadi SF, Amirhakimi GH, Karamizadeh Z, Karamifar H. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus and its relation to diabetic control and microalbuminuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(2):311-315.
177. Gourgari E, Mete M, Dimatulac M, Cogen F, Brady T. Blood pressure during sleep is associated with arterial stiffness and urine microalbumin to creatinine ratio in youth with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020 Nov;34(11):107678.
178. Šuláková T, Strnadel J, Pavlíček J, Poláková R, Seeman T, Feber J. Early Vascular Aging in Children With Type 1 Diabetes and Ambulatory Normotension. *Front Pediatr*. 2021 Dec 20;9:764004.
179. Atabek A, Akyürek N, Eklioglu BS, Alp H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima–media thickness in type 1 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2014; 28: 51-55.

- 180.** Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH (2011) Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34:2180–2185
- 181.** Kowalewski M, Peczynska J, Glowinska B, Urban M, Urban B, Florys B (2006) The assessment of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), microalbuminuria and diabetic autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes and hypertension. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 12: 103–106
- 182.** Chatterjee M, Speiser PW, Pellizzarri M, Carey DE, Fort P, Kreitzer PM, Frank GR (2009) Poor glycemic control is associated with abnormal changes in 24-hour ambulatory blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:1061–1067
- 183.** Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779–84
- 184.** Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2004;114(1):91–5
- 185.** Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):559–64
- 186.** Petrovski G, Dimitrovski C, Milenkovic T. Insulin pump therapy with continuous glucose monitoring improves metabolic control in brittle type 1 diabetes. *Prilozi*. 2007;28(1):129–35
- 187.** Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. *J Pediatr* 2006;149:227-32.
- 188.** Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998;15:752-9.

- 189.**Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2008;336:697-701.
- 190.**Elitok GK, Duru NS, Elevli M, Sağlam ZA, Karşıdağ K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle School Children and Evaluation of Components of Metabolic Syndrome. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019 Nov 21;53(4):403-408.
- 191.**Mamilly L, Mastrandrea LD, Mosquera Vasquez C, Klamer B, Kallash M, Aldughiem A. Evidence of Early Diabetic Nephropathy in Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 28;12:669954.
- 192.**Wang X, Dong B, Huang S, Ma Y, Zou Z, Ma J, Yang Z, Wang Z. Body Mass Index Trajectory and Incident Hypertension: Results From a Longitudinal Cohort of Chinese Children and Adolescents, 2006-2016. *Am J Public Health.* 2020 Nov;110(11):1689-1695.
- 193.**Saner C, Laitinen TT, Nuotio J, Arnup SJ, Harcourt BE, Bekkering S, McCallum Z, Kao KT, Janner M, Magnussen CG, Sabin MA, Juonala M, Burgner DP. Modest decrease in severity of obesity in adolescence associates with low arterial stiffness. *Atherosclerosis.* 2021 Oct;335:23-30.
- 194.**Li Y, Dong Y, Zou Z, Gao D, Wang X, Yang Z, Dong B, Ma J. Association between pubertal development and elevated blood pressure in children. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 Aug;23(8):1498-1505.
- 195.**Zhang XG, Zhang YQ, Cheng QP, Cao Y, Sun JM, Lv XF. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *Eur J Med Res.* 2018 Feb 12;23(1):7. doi: 10.1186/s40001-018-0304-2.
- 196.**Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1358-1366.
- 197.**Mahmud FH, Elbarbary NS, Froehlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):275- 286

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adolesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Süleyman Caner KABASAKAL				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç. Dr. Seçil CONKAR TUNÇAY Prof. Dr. Damla GÖKŞEN Uzm. Dr. Hanife Gül BALKI Dr. Burak Erdem KÖSALİ				
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMA TİPİ	Retrospektif				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	☒				
	BİLGİLENDİRME FORMU	☒				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☒				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	DİĞER	☒				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 22-3.1T/55	Tarih: 24.03.2022				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun olduğuna toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Güzide AKSU				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (***)
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye (Raportör)	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczaçılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Onay Belgesi						
Belge Kodu		Revizyon / No.su		Sayfa		
22		28.09.2011/05		1/1		



T.C.
Ege Üniversitesi
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adolesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 22-3.1T/55				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Doç. Dr. Banu SARSIK KUMBARACI Üye	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Gülbün RUDARLI NALÇAKAN Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ Üye	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (***)

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıya Katılmadı
*** İznil

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olan Kurul Üyesi sorumlu araştırmacı olduğunda, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c bendi gereğince araştırma ile ilişkili bulunmayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı tarafından araştırmanın değerlendirilmesi için Kurul tarafından atanmıştır.

Kurul üyesi olarak kadim olarak kadın hastalıkları ve doğum uzmanı bir hekim, dosyanın değerlendirilmesi için

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu

Rev. Tarihi / No.su:

Sayfa

22

28.09.2011/05

2/2

Ek 2. Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/Ebeveyn)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adölesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmada ABPM ile 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan tip 1 DM tanılı hastalarda ofis kan basıncı ölçümü ile karşılaştırılması , maskeli hipertansiyon araştırılması , böbrek fonksiyonları ve mikroalbüminürinin gece-gündüz kan basınçlarıyla ilişkisi , yine glisemik değişkenliğin ve diyabet kontrolünün(1 yıllık ortalama hba1c , sensör olan hastalarda TIR ,TAR ,TBR yüzdesi gibi) nefropati , endotel fonksiyonu, kan basıncı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Çocuğunuza herhangi bir uygulama yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 6 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 12. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 70
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Çocuğunuzdan herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan

devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak çocuğunuzun geçmişteki verileri üzerinden yürütüleceği için çocuğunuza herhangi bir katkısı olmayacaktır. Çocuğunuz için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında çocuğunuzdan alınacak herhangi bir materyal, uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Çocuğunuzun bilgileri gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Çocuğunuza şu anda hastalığa yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda çocuğunuza ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış

bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/ 6-9 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adölesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmada ABPM ile 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan tip 1 DM tanılı hastalarda ofis kan basıncı ölçümü ile karşılaştırılması , maskeli hipertansiyon araştırılması , böbrek fonksiyonları ve mikroalbüminürinin gece-gündüz kan basınçlarıyla ilişkisi , yine glisemik değişkenliğin ve diyabet kontrolünün(1 yıllık ortalama hba1c sensör olan hastalarda TIR ,TAR ,TBR yüzdesi gibi) nefropati , endotel fonksiyonu, kan basıncı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Size herhangi bir uygulama yapılmayacak.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacak? Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 6 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 12. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 70
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1- Adı, soyadı:

2- Ulaşılabilir telefon numarası:

3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli

zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/ 9-12 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adölesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmada ABPM ile 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan tip 1 DM tanılı hastalarda ofis kan basıncı ölçümü ile karşılaştırılması , maskeli hipertansiyon araştırılması , böbrek fonksiyonları ve mikroalbuminürinin gece-gündüz kan basınçlarıyla ilişkisi , yine glisemik değişkenliğin ve diyabet kontrolünün(1 yıllık ortalama hba1c sensör olan hastalarda TIR ,TAR ,TBR yüzdesi gibi) nefropati , endotel fonksiyonu, kan basıncı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Size herhangi bir uygulama yapılmayacak.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacak? Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 6 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 12. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 70
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1- Adı, soyadı:

2- Ulaşılabilir telefon numarası:

3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli

zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (FORM-6/ 12-18 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) Tanılı Çocuk ve Adölesan Hastalarda Glisemik Değişkenliğin Nefropati, Endotel Fonksiyonu ve Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmada ABPM ile 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan tip 1 DM tanılı hastalarda ofis kan basıncı ölçümü ile karşılaştırılması , maskeli hipertansiyon araştırılması , böbrek fonksiyonları ve mikroalbuminürinin gece-gündüz kan basınçlarıyla ilişkisi , yine glisemik değişkenliğin ve diyabet kontrolünün(1 yıllık ortalama HbA1c sensör olan hastalarda TIR ,TAR ,TBR yüzdesi gibi) nefropati , endotel fonksiyonu, kan basıncı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 6 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 12. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 70
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan

devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Prof. Dr. Süleyman Caner KABASAKAL 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya

sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Ek 3. Olgu Rapor Formu

Hasta No:	
Doğum Tarihi/Yaş:	
Cinsiyet:	
Ağırlık/ Z-score:	
Boy/ Z-score:	
VKI/ Z-score:	
SİSTOLİK KB (Office ölçüm) / Z-score:	
DİASTOLİK KB (Office ölçüm) / Z-score:	
Nabız	
MAP (SBP+2xDBP)/3.	
Tanı/Tedavi:	
Kaç yıldır Tip 1 DM :	
Spot idrar mikroalbumin/kreatinin	
Spot idrarda protein/kreatinin	
Son bakılan HbA1C:	
Son 1 yıldaki HbA1C (%) ortalaması	
Toplam insülin dozu (ünite/kg/gün)	
Bazal İnsülin/Total İnsülin Oranı	
eGFR (bedside swart göre)	
Sensör Kullanan Hastalarda TIR yüzdesi	
Sensör Kullanan Hastalarda TAR yüzdesi	
Sensör Kullanan Hastalarda TBR yüzdesi	
Sensör Kullanan Hastalarda Ortalama Glukoz Değeri	
Sensör Kullanan Hastalarda GMI	
Sensör Kullanan Hastalarda CV değeri	
Gündüz sistolik BP mean Z-score:	
Gündüz diastolic BP mean Z-score:	
Gece sistolik BP mean Z-score:	
Gece diastolic BP mean Z-score:	
Tam gün sistolik BP mean Z-score:	
Tam gün diastolik BP mean Z-score:	
Gündüz sistolik yük (%)	
Gündüz diastolik yük (%)	
Gece sistolik yük (%)	
Gece diastolik yük (%)	
Sistolik dip (%)	
Diastolik dip (%)	
Agumentasyon indeksi (%)	
PWV(m/s)	
Retinopati +/-	
Nöropati +/-	

Ek 4.Tez Çalışması Orjinallik Raporu

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUK VE ADÖLESAN HASTALARDA GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN NEFROPATİ, ENDOTEL FONKSİYONU VE KAN BASINCI KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 7	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	tipdergisi.bozok.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.uroturk.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9	uhsk.org İnternet Kaynağı	<% 1
10	dosyaism.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	diabetesjournals.org İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<% 1
13	"Abstracts of the 49th Annual Meeting of the EASD", Diabetologia, 2013 Yayın	<% 1
14	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	Saadet ÇELİK, Rifat BÜLBÜL. "Comparison of BioRad D-10TM and Adams HA-8180T HPLC Instrumnets for the Detection of HbA2", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2018 Yayın	<% 1
16	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	dagensdiabetes.se İnternet Kaynağı	<% 1
18	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

19	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
20	Elizabeth J. Mayer-Davis, Anna R. Kahkoska, Craig Jefferies, Dana Dabelea et al. "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents", Pediatric Diabetes, 2018 Yayın	<% 1
21	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	SUVAK, Burak, BEYAZİT, Yavuz, SAYILIR, Abdurrahim, KURT, Mevlüt, TORUN, Serkan, YEŞİL, Yusuf, PURNAK, Tuğrul, SUVAK, Özlem, KEKİLİ, Murat and ŞAŞMAZ, Nurgül. "Özofagusta yabancı cisim saptanan olgularımızın retrospektif analizi", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
24	Submitted to Aspen University Öğrenci Ödevi	<% 1
25	nevskyi-hostel.ru İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

26	openaccess.hku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
28	acikerisim.karabuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
29	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
30	www.gamefarmuk.co.uk İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.journalstudiesanthropology.ro İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.sid.ir İnternet Kaynağı	<% 1
33	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.kongre.info İnternet Kaynağı	<% 1
35	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
36	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
37	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

38	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
39	"Abstracts of the 51st Annual ESPN Meeting, Antalya, October 2018", Pediatric Nephrology, 2018 Yayın	<% 1
40	"Poster Tours", Pediatric Diabetes, 2016 Yayın	<% 1
41	"ePoster Sessions", Pediatric Diabetes, 2017 Yayın	<% 1
42	"Abstracts", Hormone Research in Paediatrics, 2019 Yayın	<% 1
43	Sevil Alkan Çeviker, Özgür Günel, Süleyman Sırrı Kılıç. "Investigation of Risk Factors in the Development of Cellulitis of the Lower Limb", Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2019 Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart Kapat Eşleşmeleri çıkar < 5 words
 Bibliyografyayı Çıkart Üzerinde

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.