



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MESUT GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. M.YAVUZ COŞKUN

TEMMUZ 2005

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

TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MESUT GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. M. YAVUZ COŞKUN

TEMMUZ 2005

ÖZ**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ****Dr. Mesut GÜNGÖR**

Uzmanlık tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof.Dr. Yavuz COŞKUN

Temmuz 2005, 51 sayfa

HRV kalbin nöral aktivitesini değerlendiren noninvaziv bir indekstir. Kalp her ne kadar sempatik aktiviteden etkilenmekte ise de HRV esas olarak kalbin vagal sitümülasyonunu belirlemektedir. Diyabetli yetişkinlerde çeşitli HRV anormallikleri tespit edilmiştir. Bununla birlikte diyabetli çocuklarda HRV konusunda az sayıda veri vardır. Bu çalışmada 12 sağlıklı çocuk ve 18 diyabetli çocukta HRV değerlendirildi. HRV ve 24 saatlik holteri içeren bütün standart kardiak otonomik fonksiyon testleri uygulandı. HRV'de 6 zaman bağımlı (ortalama NN intervalleri, NN intervallerinin standart deviasyonu(SDNN), NN intervallerinin standart deviasyonlarının ortalaması(SDANN), SDNN indeksi, RMSSD, pNN50) ve 6 frekans bağımlı değerlendirme yapıldı. Bizim çalışmamızda diabetik ve sağlam çocuklara uyguladığımız HRV analizlerinin istatistiksel değerlendirmelerinde RMSSD, SDNN indeksi ve SDSD parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulduk. Ancak frekans bağımlı analizlerde anlamlı bir fark görmedik. Ancak bu hastalarımızın diyabet sürelerinin az olmasına bağlı olabilir. Sonuç olarak asemptomatik diyabetik otonomik nöropatili çocuklarda HRV kardiak otonomik nöropatiye işaret edebilir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus, Kalp hızı değişkenliği, HbA1C, HRV analizi

ABSTRACT

Dr. Mesut GUNGOR

Residency thesis, Department of Paediatrics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yavuz COSKUN

July 2005, 51 pages

Heart rate variability (HRV) is a noninvasive index of the neural activity of the heart. Although it is also influenced by the sympathetic activity of the heart, HRV is essentially determined by the vagal stimulation of the heart. Several HRV abnormalities have been described in adults with diabetes mellitus. However, there are few data on HRV in children with diabetes mellitus. In the present study, HRV was assessed in 18 diabetic and 12 healthy children. All had normal standard cardiac autonomic function tests, obtained from 24-h Holter tapes. HRV was measured by calculating six time-domain (mean N-N interval (NN), standard deviation of the N-N interval (SDNN), standard deviation of the mean N-N intervals (SDANN), percentage of differences of adjacent N-N intervals of >50 msec for the entire 24 h (pNN50), and the root mean square of successive differences (RMSSD) and three frequency-domain (low frequency [LF], high frequency [HF] and very low frequency(VLF) indexes. In our study we made HRV analysis to diabetic and control population and we found statistically differences in RMSSD, SDNN and SDSD parameter. Our results HRV can be interpreted as evidence of cardiac autonomic neuropathy in diabetic children with asymptomatic diabetic autonomic neuropathy.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Heart rate variability, HbA1c, HRV analysis

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden azami olarak faydalanmamı sağlayan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam sayın Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Metin KILINÇ; Prof. Dr. Ayşe BALAT, Doç. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ercan SIVASLI, Yrd. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Elif GÜLER, Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR ve Yrd. Doç. Dr. Alper DAL'ye sınırsız teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eşim Tuğba GÜNGÖR ile kızlarım Melek ve Melisa'ya yaşadığım tüm yorgunlukları neşe ve huzura dönüştürdükleri için teşekkürlerimi sunarım.

Mesut GÜNGÖR
Gaziantep 2005

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	I
ABSTRACT.....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. TARİHÇE.....	2
2.1.2. SINIFLAMA.....	3
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.4. ETYOPATOGENEZ.....	6
2.1.4.1. Genetik Yatkınlık.....	6
2.1.4.2. Çevresel Faktörler.....	7
2.1.4.3. Otoimmünite	9
2.1.5. FİZYOPATOLOJİ.....	12
2.1.6. KLİNİK BULGULAR	13
2.1.7. TANI.....	15
2.1.8. KOMPLİKASYONLAR	16
2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	23
3. MATERYAL VE METOT.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

APC	:Antigen presenting cell (Antijen sunan hücre)
CD	:Clusters of differentiation
CSF	:Coloni stimulating factor (Koloni stimüle edici faktör)
DKA	:Diyabetik ketoasidoz
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EKG	:Elektrokardiografi
GAD	:Glutamik asit dekarboksilaz
GLUT	:Glukoz taşıyıcı protein
HbA1c	:Glikozile hemoglobin
HF	:High frequency (yüksek frekans)
HLA	:Human leucocyte antigen (insan lökosit antikoru)
HRV	:Heart rate variability (Kalp hızı değişkenliği)
IAA	:Insulin auto anticor (insülin otoantikoru)
IBDM	:İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus
IBODM	:İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus
ICA	:Islet cell antibody
IDF	:International Diabtes Federation (Uluslararası Diabet Federasyonu)
IFN	:Interferon
Ig	:İmmünglobülin
IL	:İnterlokın
ISPAD	:International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
KHD	:Kalp hızı değişkenliği
LF	:Low frequency (düşük frekans)
MHC	:Major Histocompatibility Complex
MODY	:Maturity onset diabetes of young (Gençlerde görülen erişkin diabet)
MRDM	:Malnutrition related diabetes mellitus (Malnütrisyonla ilgili diabet)
NN	:EKG'de iki R dalgası arası mesafe
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
pNN50	:NN50 count divided by the total number of all NN intervals

RIA :Radyoimmuno assay

RMSSD:The square root of the mean of the sum of the squares of differences

RNA :Ribonükleik asit

SDANN:Standard deviation of the averages of NN intervals

SDNN :Standard deviation of all intervals

SDSD :Standard deviation of differences between adjacent NN intervals

TCR :T hücre yüzey reseptörü

WHO :World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

VLF :Very low frequency (çok düşük frekans)

TABLO LİSTESİ

- TABLO I : Çocuk ve adolesanlarda diabetin sınıflaması(ISPAD-IDF-WHO,1995).
- TABLO II : İnsüline bağımlı Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması
- TABLO III : Diabetik hasta ile yakınlık derecesine göre Tip 1 diabet gelişme riski
- TABLO IV : IBDM gelişimindeki risk faktörlerinin etiyopatogenezdeki rolleri
- TABLO V : Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar
- TABLO VI : Yabancı Antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler
- TABLO VII : İnsülinin Metabolik Etkileri
- TABLO VIII : Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri
- TABLO IX : Diabetik ketoasidozda dehidratasyonun derecelendirilmesi ve yaklaşık Kayıp sıvı (defisit) volümleri
- TABLO X : Klinik hipogliseminin derecesine göre semptomlar
- TABLO XI : Diabetes Mellitusta albüminüri
- TABLO XII : Uzun süreli kayıtlardan elde edilen zaman ve frekans-alanlı parametrelerin eşdeğerleri
- TABLO XIII : Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin – metabolik bozukluğu olan Diabetes Mellitus tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji,patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur(1).Hastalığın seyri boyunca nefropati, retinopati, periferik ve otonomik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülür (2) . Makrovasküler komplikasyon olarak da aterosklerotik koroner, serebral ve periferik arter hastalığı görülür. Metabolik kontrolün kötü olduğu hastalarda komplikasyonlar önemini korumakta, morbidite ve erken mortaliteye yol açması nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Diabetik otonomik nöropati, diabette sık rastlanan ve morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. Şu bir gerçektir ki otonomik nöropati glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, 6 zaman bağımlı ve 6 frekans bağımlı HRV analizi, diyabetik çocuk ve ergenlerde kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Bu çalışma ile diabetik otonomik nöropatide HRV analizinin prediktif değerinin anlaşılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus, insülinin mutlak veya fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğuyla karakterize endokrin metabolik hastalıktır(2). Çocuk ve adolesanlarda en sık görülen endokrin metabolik hastalıktır. Diabetes Mellitus genel olarak iki gruba ayrılır. İlk grubu pankreasın adacık hücrelerinin primer hasarına bağlı parsiyel veya komplet insülin eksikliği, ikinci grubu ise doku seviyesinde insülin rezistansı oluşturur. İkinci grupta insülin sentezi ve salınımında bozukluk yoktur veya minimaldir. Diabetin bu iki formu, genetik, patolojik ve klinik yönleri ile birbirinden farklıdır. Klinik seyir ve prognozları da ayrıdır.

1.1. TARİHÇE

Diabetes Mellitus hakkında ilk bilgilere M.Ö. 1550 yılında Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Diabet terimi ilk kez M.S. (130-200) yılları arasında yaşayan Kapadokya'lı Türk Hekim Aretaeus tarafından kullanılmıştır (3). 1674 yılında Thomas Willis, ilk kez diabetik idrarın tatlılığından M.S. 6.yüzyılda yaşayan Hintli Bilginlerin bahsettiğini ifade etmiştir. İdrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus adını vermiştir. 1775 yılında Mattheus Dobson idrarın şekerli tadının şekerden kaynaklandığını ve aynı hastaların serumlarının da tatlı olduğunu göstermiştir.

1500 yıldır böbreğin su tutma yeteneğinin yetersizliğinin diyabete yol açtığına inanılıyordu. Von Mering ve Minkowski 1890 yılında total pankreatominin köpeklerde diyabetes mellitusa yol açtığını göstermiş, bunu izleyen 10 yılda adacık hücre fonksiyonları ortaya çıkarılmış, diyet tedavisi gündeme girmiştir.

1922 yılında Banting ve Best 'in insülini keşfetmesi, insan diabetinin tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Daha sonra kısa ve uzun etkili insülinler çeşitli kimyasal yollarla elde edilmiştir. Hagedor ilk kez NPH insülini keşfetmiştir. Rekombinan DNA tekniği ile E.Coli'den insan insülin molekülü sentez edilmiş ve tedavideki yerini almıştır.

1.2. SINIFLAMA

Daha önceleri diyabet jüvenil ve adult olmak üzere iki tipe ayrılırdı.Ancak bu ayrımın Diabetes Mellitusun daha önemli özelliklerini belirtmede yeterli olmayacağı düşüncesinden hareketle 1979 yılında ABD 'de National Diabetes Data Group diabetin gerçek bir sınıflamasını yaptı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980 ve 1985 yıllarında bu sınıflamayı yeniden düzenledi. Bu sınıflama sayesinde birtakım kavramlar yeniden düzenlenerek bu konudaki terim karmaşasının sonlandırılması amaçlandı. Daha önce kullanılan jüvenil diabet veya jüvenil başlayan diabet ifadesi yerine insüline bağımlı Diabetes Mellitus(İBDM) veya Tip I Diabetes Mellitus terimi kullanılmaya başlandı. Erişkin yaşta ortaya çıkan diabet ise, insüline bağımlı olmayan diabet(İBODM) veya Tip 2 Diabetes Mellitus olarak adlandırıldı. Asemptomatik diabet, kimyasal diabet, borderline diabet veya latent diabet terminolojileri yerine, bozulmuş glukoz toleransı kullanıma girmiştir(4). Internatinal Society for Pediatric and Adolescent Diabetes(İSPAD), Internatinal Diabetes Federation(Europe,İDF) ve World Health Organization(WHO) tarafından 1995 yılında çocuk ve adolesanlarda diabetin sınıflaması yeniden yapılmıştır(4,5).

Tablo-I: Çocuk ve adolesanlarda diabetin sınıflaması(ISPAD-IDF-WHO,1995).

TİP	BAŞLICA ÖZELLİKLER
İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (Insulin dependent diabetes mellitus) , IDDM tip I diabet , otoimmün diabet	Çocuklarda görülen diabetin tamamına yakını bu tiptedir. Ketozis belirgindir.
İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (Non -insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM, tip II diabet, Non insulin dependent diabetes in the young (NIDDY).	Çocuklarda nadirdir. Genellikle obezite ile beraberdir.
Gençlerde görülen erişkin tip diabet (Maturity onset Diabetes of young, MODY)	NIDDM'un dominant geçiş gösteren formudur.
Neonatal diabet	Nadirdir, geçici olabilir.
Pankreas agenezisi veya gelişim anomalisi	Çok nadirdir, bazen genetik olabilir.
Mitokondrial DNA defektlerine bağlı diabet	Sağırılık veya renal anomalilerle birlikte olabilir.
Malnutrisyonla ilgili diabet (Malnutrition related diabetis mellitus ; MRDM)	Tropikal ülkelerde adolesan ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır.
İnsülin rezistan diabet	İnsülin, insülin resptörü veya postreseptör seviyesindeki bozukluklara bağlıdır. Çocuklarda birkaç şekli vardır.
Gestasyonel diabet	Hamilelik esnasında geçici bir durumdur. Bu vakaların bir kısmı IDDM veya NIDDM geliştirir.
Enfeksiyon veya travma esnasında görülen geçici glukoz intoleransı	Prediabetesin bir formu olarak kabul edilir.
Otoimmün nedenli olmayan pankreas Hasarına bağlı gelişen IDDM	Kistik fibrozis, thalasemia
IDDM ve NIIDDM'in diğer hastalık veya sendromlara eşlik etmesi	Genetik sendromlar ,kromozomal bozukluklar, ilaca bağlı (Steroid,diazoxide vs.)diğer otoimmün hastalıklar

Diabetes Mellitus etiyolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Çocuk ve adolesanlarda diabetin etiyolojik sınıflaması Tablo-2 'de verilmiştir.

Tablo-II: İnsüline bağımlı Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması(4).

- 1 - Pankreasın beta hücrelerinin idiyoPATİK otoimmün hasarı
- 2 - Poliglandüler otoimmün sendrom tip II (Schmidt sendromu)
- 3 - Viral enfeksiyonların neden olduğu beta hücre hasarı
 - Konjenital rubella
 - Koksaki virus
 - Sitomegalovirus
 - Diğer
- 4 - Pankreas dokusunun azalması
 - Akut pankreatit
 - Kronik pankreatit
 - Konjenital pankreatik hipoplazi
 - Pankreatektomi
- 5 - Beta hücre hasarı yapan kimyasal maddeler
- 6 - Genetik sendromlar
 - Wolfram sendromu
 - Friedrich ataksisi
- 7- Diğer (Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle insülin salgısının azalması)

1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Tip I diabet insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir(4). Tip I DM, cinse ve sosyoekonomik duruma göre farklılık göstermez. Diabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5-7 yaş ve puberte yaşlarıdır. Bu bulgu, okula başlama ile enfeksiyonlara sık maruz kalma, pubertede insülin antagonisti hormonların (gonad hormonları ve büyüme hormonu) artışı ve puberte dönemi streslerinin etkisi olarak açıklanmaktadır(1,2).

ABD'de okul çocuklarında diabet prevalansı 1.9:1000'dur. Sıklık yaş ilerledikçe artmaktadır, örneğin 5 yaşında 1:1430 iken, 16 yaşında 1:360'dir. Çocukluk diabetinin sıklığı çeşitli toplumlarda ve coğrafi bölgelerde farklılıklar göstermektedir. İnsidansın en yüksek olduğu yerler Finlandiya(34.9 yeni vaka:100000/yıl), Sardunya(32.4:100000/yıl), en düşük olduğu yerler ise uzakdoğu ülkeleridir(Japonya'da 1:100000/yıl). Türkiye'de son yıllarda yapılmış sınırlı çalışmalar, insidansın yüksek olmadığı ve komşu ülkelere benzer olduğu izlenimini vermektedir (5,7).

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IBDM) insidansında mevsimsel farklılıklarda vardır. En yüksek insidans ilkbahar ve sonbaharda, en düşük yaz aylarında görülmektedir(9). Mevsimsel değişiklikler puberte döneminde daha belirgindir(2,6,7). Viral enfeksiyonlarla hastalık arasında ilişki olduğu kabul edilmektedir. Kabakulak ve konjenital rubella geçirenlerde risk artmaktadır(6)

1.4. ETİYOPATOGENEZ

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus, genetik yatkınlığı olan bireyde pankreasın adacık hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Kalıtsal olarak belli HLA tiplerini taşıyan ve bu nedenle otoimmün hücre yıkımına yatkınlığı olan bireylerde kesin olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen bir virüs veya toksik ajanın olayı başlattığı düşünülmektedir(8,10). Diabet etiopatogenezinde rol oynayan birden fazla gen tanımlanmıştır. Günümüzde insan genom analizleri ile birbirinden farklı yirmi kromozomal bölgenin ve bu bölgeler üzerindeki genlerin IBDM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(11) .

Hastalığın etiolojisinde rol oynayan faktörler genetik yatkınlık , otoimmünite ve çevresel faktörler olmak üzere üç ana grupta incelenebilir(10).

1.4.1. Genetik yatkınlık

Tip-I Diabetes Mellitus'a yatkınlık polijenik multifaktöryel kalıtımla geçer(12). Bir bireyde diyabet geliştirme riski diyabetik hasta ile akrabalık ilişkisinin derecesine göre belirgin farklılıklar göstermektedir (13) (Tablo 3).

Tablo-III: Diabetik hasta ile yakınlık derecesine göre Tip 1 diabet gelişme riski

Diyabetik hasta ile yakınlık derecesi	RISK(%)
Normal bireyler	0,4
Diabetli hastanın diabetik olmayan akrabaları	
Anne ve baba	3
Çocuğu	6
Baba hasta ise	8
Anne hasta ise	3
Kardeş	5
Aynı yumurta ikizi	33
HLA-benzer kardeş	15

Diabet etiyopatogenezinde rol oynayan birden fazla gen tanımlanmıştır. Günümüzde insan genom analizleriyle birbirinden farklı yirmi kromozomal bölgenin ve bu bölgeler üzerindeki genlerin IBDM ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunların en önemlileri 2., 6., 11., ve 15. kromozomlar ve bunların ilgili lokuslarıdır. Tanımlanan kromozomlardaki diyabetik lokusların aynı kişide bulunması diyabet gelişimini önemli derecede arttırmaktadır. Hastalığa yatkınlık ve rezistans özellikle 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki major histokompatibilite kompleksinin (MHC) polimorfik HLA olarak bilinen kısmı ile yakın ilişkilidir. HLA sınıf II lokus üzerinde bulunan DR ve DQ alellerinin diyabet gelişmesindeki rolü büyüktür. HLA- DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4 'ün tek başına veya bu iki antijenin aynı kişide bulunması hastalık riskini artırmaktadır. HLA-DR1, DR8, DR16 genotipler tip I diabete yatkınlık oluştururken, HLADR11 veya DR15 mevcudiyeti de koruyucu olmaktadır(13,14).

1.4.2. Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün fenomen başlamakta ve sonuçta insüline bağımlı diyabet gelişmektedir(12,15,16,17). Tablo 4'te IBDM gelişiminde bilinen risk faktörleri, etiyopatogenezdeki rolü dikkate alınarak özetlenmiştir(10).

Tablo IV: IBDM gelişimindeki risk faktörlerinin etiyopatogenezdeki rolleri

Başlatıcı faktörler	Viral enfeksiyonlar Anne-çocuk kan uyumsuzluğu İnek sütü proteini Nitrözaminler
Ortaya çıkarıcı ve/veya ilerletici faktörler	Sık enfeksiyonlar Karbonhidrat ve proteinden zengin gıda alımı, Soğuk iklim Artmış büyüme hızı Stresli yaşam tarzı
Sinerjist etki edenler	Nitrözaminler ve enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar direkt sitolitik etki veya otoimmün mekanizmalarla beta hücre hasarını başlatır. Moleküler benzerlik yolu ile virus antijenine karşı gelişen antikor, adacık hücrelerini tahrip ederek insülinitis oluşturur. Bazı virusların (kabakulak, coxsackie B4 ve diğer enteroviruslar) pankreatropik olduğu bilinmektedir. Kabakulak, rubella, coxsackie B4, suçiçeği epidemilerini izleyerek Tip 1 diyabet insidansında artışlar görülmüştür., Reovirus, retrovirus, ensefalomyokardit viruslarının insülinitis yapabildiğine ve IBDM gelişimine katkıda bulduklarına dair kanıtlar vardır (1,10, 18,19,20).

Çeşitli kimyasal ajanların adacık hücrelerini tahrip ederek tip 1 diyabete sebep olduğu bilinmektedir. Streptozotosin, Alloxan, Vacor, Klorozotosin, Siproheptadin, Pentamidin, Siklosporin örnek gösterilebilir(10,13,21,22,23).

Stresler, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkileyerek steroid salgılanmasını ve insülin ihtiyacını artırmakta , diyabetin aşikar hale gelmesini sağlayabilmektedir (10,13,24) .

Özellikle antioksidan etkisi olan C ve E vitamini eksikliklerinde diabet geliştiği gözlenmiştir. Diyetle antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest radikaller adacık hücrelerini tahrip etmektedir. Krom, çinko ve selenyum gibi eser elementlerin eksikliği hem glukoz intoleransına hem de diabetin komplikasyonlarına yol açabilmektedir (10).

1.4.3. Otoimmünite

Hastalığın patogenezinde otoimmünitenin rolünü destekleyen kanıtlar aşağıda özetlenmiştir(10).

1-Adacık hücrelerinde inflamasyonun mevcudiyeti (İnsülitis).

2-Tanı sırasında adacık hücre antikorlarının %80-90 oranında, insülin antikorlarının ise %30-40 oranında pozitif bulunmuş olması.

3-Tanı sırasında adacık hücre komponenti olan 64 kDalton molekül ağırlıklı antijene karşı antikorların %80-90 oranında pozitif bulunmuş olması ve deneysel olarak diabet oluşturulan farelerde aynı bulgunun mevcudiyeti.

4-64kDalton molekül ağırlıklı antijenin glutamik asit dekarboksilaz (GAD)olduğu ve buna karşı gelişen antikorların nadir bir nörolojik hastalık olup sıklıkla diabet gelişen “ Stiff Man “ sendromlu hastalarda gösterilmiş olması.

5-Yeni tanı konan diyabetli hastalarda T-lenfosit bozuklukların gösterilmiş olması (Killer hücrelerinde ve helper/ supresor T hücre oranlarında artış).

6-Genetik yatkınlığın immün cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemi ile ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması

Otoimmünitenin başlaması immün sistemin kendi antijenlerine gösterdiği toleransın kaybedilmesi ve onları yabancı antijen gibi algılamasıyla başlar. Bu toleransın kaybında rol oynayabileceği bildirilen mekanizmalar Tablo 5'de görülmektedir (10).

Tablo V: Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar

ANTİJEN

- Daha önce tecrit edilmiş kendi antijenine maruz kalma
- Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler
- Moleküler benzerlik

ANTİJEN SUNUMU

- Klas I veya Klas II antijen ekspresyonunda artış
- Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler
- Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler

REGÜLASYON

- Supresör / Helper T hücre oranındaki değişiklikler
- Süper antijenlere bağlı genel aktivasyon.

Kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı bir antijen, immün sistemi aktive ederek moleküler benzerlik nedeni ile otoimmün olayı başlatabilir (Tablo 6) (10).

Tablo VI : Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler

Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD	Koksaki virus PC2 proteini
KA 69	Sığır serum albüminin ABBOS proteini
38kDa	Sitomegalovirus

Otoimmün olayın başlamasını takiben humoral ve hücreli immün sistemin komponentleri harekete geçer. Diabetli hastalar ve diabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikorlar adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatabilir (10).Yeni tanı alan vakalarda hassas ve spesifik RIA yöntemi ile ölçülen insülin otoantikorları pozitifliği % 30-40 civarındadır. Bu

vakalarda GAD-65 proteinine karşı antikorların yüksek oranda pozitif olduğu bildirilmektedir(10,12).

Bu üç antikordan başka karboksipeptidaz H, adacık hücresi, insülin sekretuar granül, glukoz taşıyıcı (GLUT-23) proteine ve adacık hücrelerindeki sülfatidlere karşı otoantikolar tespit edilmiştir (10,13).

Viruslar yada toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle (IFN-A, antijenik peptidler) immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada endotelial hücre yüzeyinde ve diğer nükleuslu hücre yüzeyinde bulunan HLA Class I molekülleri hiperekspre olur. CD8+ sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı non-spesifik immün aktivasyonu başlatır(25). CD8+ sitotoksik T hücrelerinin tek başlarına diyabet oluşturma yetenekleri kuşkuludur. Eğer, kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik stimulusla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC Class II molekülleri hipereksprese olur, IL-1 ile uyarılmış CD4+ T hücre yüzey reseptörü (TCR) ile birleşerek spesifik otoimmün reaksiyonun başlamasına neden olurlar(26). Antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki MHC Class II molekülleri ile T lenfosit yüzeyindeki reseptör (TCR) – CD3 birleşmesi aşamasında adezyon molekülleri önemli rol oynar. Aktive makrofaj (veya APC) CD4+ T lenfositlerinin birleşmesi ile T lenfositleri aktive olur (27). Tip I diyabette CD4+, CD45RA+/RO+ işaretli aktive T lenfositleri artmış, CD45RA+ inaktif T lenfositleri oranı azalmış olarak bulunması bunun en önemli kanıtıdır (28). Aktive T lenfositleri IL-1B, TNF-A, sitotoksik makrofajlar ise nitrik oksit (NO), TNF-B ve IFN-G salınımı ile destrüktif insüliniti başlatırlar. IL-1B hücrelere direkt sitotoksik etki yapabilir (29).

Geç faz immün aktif dönem, inflamatuvar ve inflamasyon dönemi ya da insülinitis olarak değerlendirilir. Adacıklar önce makrofajlar, CD8+ sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4+ helper T lenfositleri, naturel killer (NK) hücreleri ve B lenfositleri tarafından infiltre edilir ve destrüksiyona uğratılır. İnsülinitis beta hücre destrüksiyonu ve diyabetin transferi için CD4+ ve CD8+ lenfositlere gereksinim vardır.

İnsülinitis ve IL-1 gibi sitokinlerle nitrik oksit sentetaz (NOS) hücre içinde nitrik oksit (NO) yapımını hızlandırır. NO, DNA bant kırılmalarına yol açarak hücre ölümüne ve apoptozise neden olur. Tip I diabetin ortaya çıkışı çeşitli evreler şeklinde gösterilebilir. Evre I, genetik yatkınlık evresidir. Evre II'de çevresel tetikleyici etmenler otoimmün olayı başlatır. Sonuçta hücresel immün yanıtla pankreasta inflamatuvar bir reaksiyon başlar(insülitis) ve beta hücre hasarı ortaya çıkar. Evre III'te beta hücre hasarının artışıyla metabolik bozukluk başlar. Evre IV'te oral glukoz tolerans testine

yanıtlar bozulmuş, açlık glukozu yükselmiştir. Klinik diabetin ortaya çıktığı aşama Evre V'tir, bu evrede beta hücre kütlesi veya işlevinin %80'i kaybolmuştur, ancak glukagona C-peptid yanıtlarıyla gösterildiği gibi beta hücre yedeği henüz tümüyle kaybolmamıştır. Evre VI total diabet dönemidir. Beta hücre kütlesi tamamen harap olmuştur ve uyarıya C-peptid yanıtı yoktur. Antikor titreleri azalmış ve sonunda kaybolmuştur(6,9,12).

1.5. FİZYOPATOLOJİ

Tip 1 diabet, insülin eksikliğine bağlı metabolik değişikliklerin en belirgin geliştiği diabet tipidir. İnsülin başlıca anabolik hormon olup eksikliğinde glukojenoliz, lipoliz, proteoliz artar, hücrel glukoz alımı bozulur ve kan şekeri yükselir. Tablo 7'de insülinin metabolik etkileri gösterilmiştir. İnsülin karşıtı hormonların (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol) aktivasyonlarının artmasında ise katabolik olaylar hızlanır. Bu hormonların artışı insülin salgılanmasını daha da bozarak (epinefrin), etkisini antagonize ederek (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu), glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyatarak (glukagon, kortizol, epinefrin, büyüme hormonu), buna karşılık glukoz utilizasyonu ve glukoz klirensini azaltarak (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu) metabolik bozukluğu ağırlaştırır (1,2).

Bu hormonal değişikliklerin sonucu olarak glikoliz ve glikojen sentezinin azalmasıyla birlikte, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezin artması hiperglisemi ile sonuçlanır. Kan glukoz düzeyinin maksimum tübüler reabsorbsiyon düzeyini(180mg/dl) aşması ile glikozüri, osmotik diürez sonucu poliüri ve tuz kayıpları oluşur. Ağır elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon, susama hissi sonucu fazla su içme(polidipsi) ile kısmen kompanse edilebilir. Hasta yeterli sıvı ve elektrolit alamaz ise hipovolemi ve elektrolit eksikliği gelişir. Hipovolemide glomerüler filtrasyon hızının düşmesi glukoz ve elektrolit ekskresyonunun azalmasına neden olur ; buda organizmanın glukoz yükünün daha da artmasına yol açarak hiperozmolarite ve hücrel dehidratasyonla sonuçlanır. Hiperosmolalite sonucu bilinç değişiklikleri meydana gelmektedir.Vücutta total sodyum ve potasyum eksik olmasına karşın serum sodyum ve potasyumu normal veya yüksek bulunabilir. Lipoliz sonucu total lipid, kolesterol ve serbest yağ asitleri artar. Artan serbest yağ asitleri organizma tarafından kullanılamayınca keton cisimciklerine dönüşerek diyabetik keto-asidoz tablosuna yol açmaktadır (30,31).

Tablo VII : İnsülinin Metabolik Etkileri;

	Yüksek plazma insülini (tokluk durumu)	Düşük plazma insülini (açlık durumu)
KARACİĞER	Glukozun hücrelere alımı ve kullanımı	Glukoz üretimi
	Glikojen sentezi	Glikogenolizis
	Lipogenez	Lipogenezin durdurulması
	Ketogenezin önlenmesi	Ketogenez
KAS	Glukozun hücre içine girişi	Glukoz alımının durdurulması
	Glukozun oksidasyonu	Serbest yağ asidi ve keton oksidasyonu
	Glikojen sentezi	Glikogenolizis
YAĞ DOKUSU	Protein sentezi	Proteolizis ve aminoasit serbestleşmesi
	Glukozun hücre içine girişi	Glukoz alımının durdurulması
	Lipit sentezi	Lipoliz ve serbet yağ asitlerinin açığa çıkması
	Trigliserit uptaki	Trigliserit alımının durdurulması

1.6. KLİNİK BULGULAR

Çocuk diabetesinin klinik gidişi, akut başlangıç, remisyon(balayı), şiddetlenme ve total diabetes evreleri olarak belirlenir. Akut başlangıçta poliüri, polidipsi , polifaji ve kilo kaybı gibi klasik semptomlar görülür. Söz konusu semptomların süresi genellikle 1 aydan kısadır. Daha önceden tuvalet terbiyesi kazanmış çocukta enürezisin başlaması diabetesin ilk bulgusu olabilir (4,16) . Sık rastlanan erken bulgular yorgunluk , halsizlik, huzursuzluk, küskünlük, letarji, ekstremite krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemidir. Yeterli diyet alımına karşın kilo kaybı olur. Bazen genç kızlarda monilyal vajinit ve piyojenik cilt enfeksiyonu ilk bulgu olabilir (16). Yeni tanı konmuş diabetesik çocukların bir çoğunda insülin tedavisine başladıktan günler yada haftalar sonra insülin

gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem, insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Hastalığın ortaya çıkışından sonra ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybıyla klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diabet dönemine girer. Bu dönemde insülinin tek bir gün dahi uygulanmaması diabetik hastayı hızla ketoasidoza götürebilir. Hastaların yaklaşık %25'i ketoasidoz tablosunda başvurur. Özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda klasik öykünün dışında daha çok olgu görülür. Erken bulguları , kusma, poliüri ve dehidratasyondur. Ciddi olgularda Kussmaul solunumu ve ağızda aseton kokusu oluşur. Karın ağrısı sıktır. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma görülebilir. Laboratuvar bulguları olarak , glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür (2,6,16,17) .

1.6.1. Tip 1 Diabetin Klinik Dönemleri

1.6.1.1. Preklinik Dönem : Çevresel faktörlerin, genetik olarak yatkın bireylerde, beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden , klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süredir. Bu dönem asemptomatiktir (32). Preklinik dönem üçe ayrılır. Erken preklinik dönem, genetik riski yüksek kişilerde , adacık antijenlerine yönelik humoral otoimmünite işaretlerini (ICA, IAA,anti-GAD vb.) gösteren , ancak erken faz insülin salgısının bozulmamış olduğu dönemdir. Preklinik dönem, genetik riski yüksek kişilerde , humoral otoimmünite işaretlerinin yanında erken faz insülin salgısının kısmen bozulduğu dönemdir. İleri preklinik dönem ise, genetik riski yüksek kişilerde humoral otoimmünite işaretlerinin yanında erken faz insülin salgısının ileri derecede bozulmuş olduğu dönem olarak tanımlanır. Bu dönemde en önemli belirteç adacık otoantikörlerinin varlığıdır. Adacık antikörleri hastalık manifest hale geçtikten sonra 3 yıl içinde azalmaktadır(33) .

1.6.1.2.Erken Klinik Dönem : Klinik semptomların , hiperglisemin (açlık plazma glukozu>140 mg/dl) ve immün belirteçlerin ortaya çıkışından itibaren , beta hücre rezervinin tamamına yakın bölümünün tükenmesine (inisiyal ve stimüle C-peptid düzeylerinin 0,1 ng/ml'nin altına inmesi) kadar geçen süredir(34).

1.6.1.3. Klinik Dönem : Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok düşük olduğu dönemdir(C-peptid < 0,1 ng/ml). Bu dönemde otoantikör titreleri azalmış , hiperglisemiye bağlı glikozillenme ürünleri (Hg A1C , Fruktozamin) artmıştır. Hastalar mutlak ekzojen insülin gereksinimi gösterirler. Bu dönemde ketoasidoz gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır.

1.6.1.4. İleri Klinik Dönem : Endojen C-peptid düzeyinin ileri derecede azaldığı ve kronik komplikasyonların ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde otoimmünite azalmıştır.

1.7. TANI

Klinik bulguların yanı sıra, hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde glukoz>200mg/dl), glukozüri, ketonüri saptanması tanıya götürür ve çoğu kez oral glukoz tolerans testi tanı için gerekli değildir. OGTT açlık kan şekeri bariz olarak artmamış ancak normal değerlerin üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, bazen iştahsızlık, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı düşündürür . Diabetes Mellitus'un 1979 yılında National Diabetes Data Group tarafından belirlenen ve uluslararası kabul edilen tanı kriterleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Diyabetin renal tübüler bozukluklarla seyreden renal glukozürilerden ve birtakım stres sonrası oluşan hiperglisemilerden , kusma , ishal ve yeterli besin alamamaktan dolayı oluşan ketosiz ve ketonüriden ayırıcı tanısı yapılmalıdır(16).

Tip 1 diabetli hastalarda henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması [adacık antikoru (Islet Cell Antibodies=ICA), insülin otoantikoru (Insülin Antibodies=IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru(GADA)] ile prelinik dönemde tanı konabilmesi mümkündür. Ayrıca glikolize hemoglobin (HbA1C) tayini de tanıda yardımcıdır (2,4,9,21).

Tablo-VIII : Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri
*Diabet semptomları + rastgele ölçülen kan şekeri $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) veya
*Açlık plazma glukozu $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl) veya
*Oral glukoz toleans testi sırasında ikinci saat plazma glukozu $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl)

1.8. KOMPLİKASYONLAR

Tip-1 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları(13);

1-Akut Komplikasyonlar

- Diybetik ketoasidoz
- Beyin ödemi
- Serebral tromboz
- Hipoglisemi
- İnsulin allerjisi
- Enfeksiyonlara eğilim

2-Subakut komplikasyonlar

- Lipodistrofi
- Hiperlipidemi
- Pubertal gelişim ve menstrüasyon bozukluğu
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Hepatomegali
- Smogy fenomeni
- Dawn fenomeni
- Diğer komplikasyonlar

3- Kronik komplikasyonlar

- Diabetik retinopati
- Diabetik nefropati
- Diabetik nöropati

1.8.1. Akut Komplikasyonlar;

Akut komplikasyonlar içinde en önemlileri diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemidir.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), mutlak veya rölatif insülin eksikliğine ilaveten stres hormonlarının (ACTH sonucu kortizol, büyüme hormonu, epinefrin ve özellikle glukagon) artması sonucu ortaya çıkan, ketoasidoz , hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren akut bir komplikasyondur. Diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olmasının yanında, çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerinde başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda 1 yılda, DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığı %8.6 bulunurken ölüm oranı %1-2 düzeyine bulunmuştur.(35).

Daha önce insüline bağlı diabet tanısı konulmuş olanlarda semptomların artması; bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, uyku hali ve koma , yeni tanı konulmuş olanlarda ise poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, uyku hali ve komanın görülmesi DKA' u düşündürür.

Fizik muayenede hızlı ve derin solunum (Kussmaul solunumu) nefesin aseton kokması , dehidratasyon , kuru sıcak ve kırmızı cilt, hızlı ve zayıf nabız, hipotansiyon, miyotik pupiller,uyku hali ve koma görülür(2,13,35).

Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (kan şekeri>300mg/dl), ketonemi, asidoz(pH<7,35), düşük bikarbonat düzeyi (<15mEq/L), glukozüri ve ketonüri varlığı diyabetik ketoasidoz tanısına götürür. Serum sodyum düzeyi genellikle normaldir, bununla birlikte hiponatremi veya hipernatremi de saptanabilir. Serum potasyum düzeyleri de düşük normal veya yüksek bulunabilir, ancak tedaviyle düzeyin düşmesi beklendiğinden serum düzeyleri yakından izlenmelidir(1).

Diabetik ketoasidoz sınıflandırması;

- 1- Hafif DKA: arteryel kan Ph 7.35- 7.25 arası veya venöz pH 7.30-7.20 arası
- 2- Orta DKA: arteryel kan Ph 7.24- 7.15 arası veya venöz Ph 7.19–7.10 arası
- 3- Ağır DKA: arteryel kan pH < 7.15 veya venöz pH < 7,10 (36).

Diyabetik ketoasidozun tedavisi;

DKA yakın bir izlem ve dinamik bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Hasta komada ise solunum yolu açılır, gerekirse oksijen verilir ve nazogastrik tüp konularak dekompanse edilir, idrar sondası takılır.

Diyabetik ketoasidozdaki tedavi prensiplerini üç madde halinde özetleyebiliriz:

1-Sıvı ve elektrolit tedavisi

2-İnsülin tedavisi

3-Bikarbonat tedavisi (2,13,17).

Sıvı ve Elektrolit Tedavisi : Verilecek sıvı miktarı, hastanın defisiti ve idame ihtiyacını karşılamalıdır. Dehidratasyonun derecesine göre sıvı defisiti hesaplanır(Tablo 9). Dehidratasyonun derecesi ise hastanın daha önceki ağırlığı biliniyor ise buna göre, yoksa klinik bulgulara göre belirlenir.

Tablo IX : Diabetik ketoasidozda dehidratasyonun derecelendirilmesi ve yaklaşık kayıp sıvı (defisit) volümleri;

Dehidratasyonun derecesi			
Klinik Bulgular	Hafif	Orta	Ağır
Nabız	Dolgun	Hafif azalmış	Azalmışve alınmıyor
Kapiller dolum	< 2sn	1-3 sn	> 3 sn
Cilt ısısı	Normal	Normal-hafif soğuk	Soğuk
Kalp hızı	N-hafif artmış	Orta artış	Ağır artma veya azalma
Kan basıncı	Normal	Ortostatik hipotansiyon	Hipo/ Hipertansiyon
BUN (mg/ dl)	< 20	20-30	> 25
Kayıp sıvı miktarı			
2 yaş üzeri (ml/kg)	30	60	90
2 yaş altı (ml/kg)	50	100	150

Diabetik ketoasidozda sıvı elektrolit tedavisinin süresi genellikle 36 saattir. Bunun yarısı ilk 12 saatte kalan yarısı ise 24 saatte verilmektedir. İlk 1-2 saatte 10-20ml/ kg/ saat hesabından sıvı resusitasyonu yapılmaktadır(Bu miktar ilk 8 saatlik toplamdan düşülür). Sıvının cinsi ilk 1-2 saat % 0.9 NaCl daha sonra ise % 0.45 lik NaCl+%2,5 Dekstroz (1 kısım %0,9NaCl ile 1 kısım %5 dekstrozun karıştırılması ile elde edilir) olarak verilmektedir(1,36). Sıvı elektrolit tedavi uygulamalarında başka protokoller de uygulanmaktadır.

Hasta idrar çıkarmaya başladıktan sonra sıvıya K eklenmelidir. Serum K düzeyi 6 mEq/L 'den yüksek ise K eklenmez, ancak bu hastalarda insülin başlandıktan sonra K düzeyi mutlaka düşeceğinden K düzeyi sık olarak takip edilmeli ve yukarıdaki değerlere göre eklenmelidir. Ayrıca düzeltilmiş sodyum ve plazma ozmolalitesi hesaplanarak tedavide gerekli değişiklikler yapılmalıdır(36).

İnsülin tedavisi :Günümüzde en sık kullanılan kısa etkili insülin, kristalize insülin denilen regüler insülinidir. İntravenöz yoldan kullanılabilen insülin preparatı olması nedeni ile gerek yeni tanı döneminde gerekse daha önceden tanı almış hastaların izlemi sırasında ortaya çıkan hiperglisemi, ketozis, ketoasidoz tedavisinde regüler insülin kullanılmaktadır(2,6,13,17).

Bikarbonat tedavisi : Sıvı elektrolit ve insülin tedavisiyle kan bikarbonatı endojen olarak üretileceğinden kan pH'sı 7,1'e kadar düşmedikçe bikarbonat verilmez. Hastaya hızlı ve fazla miktarda bikarbonat verilmesi beyin ödemi ve beyinde paradoksal asidoz oluşturması, hemoglobin disosiyasyonunu bozarak doku hipoksisini artırması nedeniyle önerilmez(1,2,36).

Diabetik ketoasidoz tedavisinin bir komplikasyonu olarak beyin ödemi görülebilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte beyinde idiyojenik osmollerin artışı nedeni ile kan beyin arasındaki osmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır.

Ağır dehidratasyon ve asidoz sonucu perfüzyon bozulması, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları, beyinde tromboz ve hemorajik infarktlara yol açabilir (39).

Akut hipoglisemi yaşamı tehdit eden en önemli metabolik komplikasyondur. Kan glukoz düzeyi 50 mg/dl'nin altındadır. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenerjik semptomlar(çarpıntı,terleme,açlık ve halsizlik hissi), ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak nöroglükopeni semptomları (baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma)

görülür. Hipogliseminin sebepleri arasında ağır egzersiz,yetersiz kalori alımı, ishal yada fazla insülin alımı sayılabilir(2,21,36).

Tedavi nedene yöneliktir. Hafif veya orta derecede olan yakınmalar basit şekerlerin verilmesiyle düzeltilebilir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise intravenöz (IV) glukoz ve gerekirse glukagon verilebilir(40).

Tablo-X : Klinik hipogliseminin derecesine göre semptomlar

Hafif hipoglisemi	Orta hipoglisemi	Ağır hipoglisemi
Terleme	Konsantrasyon güçlüğü	Şuur kaybı
Çarpıntı	Şuur bulanıklığı	Oryantasyon bozukluğu
Titreme	Bulanık görme	Uykudan uyanmamak
Dikkat dağılması		
Baş dönmesi		
Bulanık görme		

İnsülinlerin içinde bulunan protamin ve çinko gibi maddelere karşı insülin allerjileri görülebilir.

Kronik hiperglisemi sonucunda, hastaların immün sistemi baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilim artmaktadır. Enfeksiyonlara karşı direnç azalmıştır. Özellikle idrar yolu ve cilt enfeksiyonlarında sık rastlanmaktadır (1,2).

1.8.2. Subakut Komplikasyonlar:

İnsülin enjeksiyonlarının aynı yere yapılması sonucu enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra lipoatrofi görülebilir. İnsülini dönüşümlü bölgelere yapmakla lipodistrofi önlenir (2).

Diabette lipid metabolizması bozukluklarına sık rastlanır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar, hiperlipidemi görülebilir (41).

Glukoz kontrolü kötü olmadıkça pubertede büyümede yavaşlama olmamaktadır. Ancak metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir(42).

Büyüme geriliği diabetin başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkilidir.Hastalığın püberteden önce ortaya çıktığı vakalarda büyüme geriliği daha belirgin olmaktadır.

Günümüzde iyi metabolik kontrol ile büyüme ve püberte gecikmesi sık görülmemektedir (43,44).

Smogy Fenomeni, gece ve sabah erken saatlerde terleme, gece korkuları, baş ağrıları şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyen hiperglisemi, glüközürü ve ketonüri epizotlarıdır. Bazen asemptomatik olabilir ve kan glukoz izlemiyle ortaya çıkabilir(1).

Dawn(Şafak) Fenomeni, öncesinde hipoglisemi olmadan gelişen sabah hiperglisemileridir. İnsülin kliresinde artış veya büyüme hormonu salgılanmasının geceleri artması sonucu ortaya çıkar. Tedavi, orta etkili insülinin akşamları verilen dozunun %10-15 oranında artırılması veya saatinin geciktirilmesi şeklindedir(1).

Eklem hareketlerinde kısıtlılık , osteopeni ve katarakt çocukluk yaşlarında görülebilen diğer komplikasyonlardır. Eklem hareket kısıtlılığı doku proteinlerinin glikozilasyonu sonucu ortaya çıkar ve diğer mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte olabilir. Katarakt 19 yaşın altındaki diyabetlilerin en az %5'inde görülmektedir. Lenste aşırı sorbitol birikimi kataraktan sorumlu tutulmaktadır.

1.8.3. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler hastalıklar, erişkin diabetiklerin sık görülen sorunlarından. Retina ve böbreğin mikrovasküler hastalıkları, çocukluk yaşlarında da gelişebilen kronik komplikasyonlardandır.. Nöropati mikrovasküler hastalıktan ziyade miyoinozitol metabolizmasındaki bozuklukla ilgilidir. Yoğun insülin tedavisi ile mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışında gecikme ve ilerlemesinde yavaşlama görülmüştür. IBDM'da mikrovasküler komplikasyonlarda primer patoloji bazal membran kalınlaşması olup membran permeabilitesindeki değişiklik ve kan akımında bozulmada buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler tüm vücut damarlarında olmakla birlikte en çok böbrek ve retina, bir miktar da sinir dokusunda meydana gelir(1,45).

İnsüline bağımlı diabet hastalarında en sık görülen mikrovasküler komplikasyon retinopatidir. Diabet başladıktan 10 yıl sonra vakaların % 20'sinde, 20 yıl sonra %45-60'ında görülmektedir. Normal damarlarda perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması ve endotel hücrelerde fonksiyon bozukluğu sonucu mikroanevrizmalar oluşur. Mikroanevrizmalar sonucu kapiller kapanma, hemoraji ve eksudalar ortaya çıkar, hipoksi oluşur ve sonuçta fibrozis görülür. IBDM'li hastaların % 5-10'unda ileri yıllarda körlük oluşmaktadır. Lazer fotokoagülasyonla erken tedavi körlük gelişim oranını azaltır.

Diabet tanısı konduğu zaman ve tanıdan 5 yıl sonra oftalmolojik inceleme yapılmalı ve yıllık aralarla tekrarlanmalıdır.

Nefropati, çocukluk döneminde başlayan IBDM vakalarında, 25 yıl sonra %40 oranında gelişmektedir ve Tip 1 diabetli hastalarda en sık ölüm nedenidir(46).

Diabetik nefropati, persistan proteinüri , glomerül fihrasyon hızında azalma ve kan basıncında artış ile belirlenir. Persistan proteinüri, idrar protein atılımının test çubuklarıyla belirlenen 500 mg'ın üzerinde olmasıdır. Bu dönemden önceki sessiz dönemde albumin atılımı artmıştır, ancak bu durum rutinde kullanılan testlerle saptanamaz(mikroalbuminüri). Mikroalbuminüri, radyoimmünoassay veya diğer duyarlı yöntemlerle belirlenebilir. Tüm IBDM'li hastalarda her kontrolde kan basıncı ölçülmeli ve ilk yıldan sonra en az yılda 1 kez idrar mikroalbumin düzeyi değerlendirilmelidir(1).

Tablo –XI: Diabetes Mellitusta albüminüri (68).

	24 saatlik idrar	Zaman bağılı idrar	Spot idrar
Normal albuminüri	< 30mg / 24saat	< 20mg/dk	<300mg/g kreatinin
Mikroalbuminüri	0-300mg/ 24saat	20-200mg/dk	0-300mg/g kreatinin
Makroalbuminüri	> 300mg/ 24saat	> 200mg/dk	>300mg/g kreatinin

Semptomatik diabetik nöropati (periferik veya otonom) IBDM'li çocuk ve adolesanlarda sık görülmemektedir. Hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. İlk 4-5 yıldan sonra yıllık aralarla sinir iletim hızı değerlendirilmelidir(45).

2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kalp hızı değişkenliği sinus hızında zaman içinde meydana gelen siklik değişiklikler ya da ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir(58,60). Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler aritmojenik substrat, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonustaki dalgalanmalar gibi üç değişik faktörün ortak etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Aritmojenik substrat; aritmiye neden olan odak olarak tanımlanmaktadır. Aritmojenik substratı tanımlamada ekokardiyografi (sol ventrikül fonksiyonları), sinyal ortalamalı EKG, radyonüklid ventrikülografi, koroner anjiyografi kullanılmaktadır. Aritmojenik tetikleme; ilk aritmik vuru olarak tanımlanmaktadır. Aritmojenik tetiklemeyi saptamada Holter kayıtlarından faydalanılmaktadır. Otonomik tonustaki dalgalanmaları belirlemede ise kalp hızı değişkenliği(KHD)'nden yararlanılmaktadır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği analizi kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır(75). Son 20 yılda özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarla kalp nedenli ani ölümlerle otonom sinir sistemi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir(58-60). Diğer bir değişle artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır(81).

Miyokard infarktüsünden sonra ölüm riskinin yüksekliği ile azalmış (baskılanmış) kalp hızı değişkenliği arasında ilişki olduğu ilk kez 1977 yılında Wolf ve arkadaşları (61), tarafından gösterilmiştir. 1980'lerin sonunda kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsünden sonra mortalite riskinin değerlendirilmesinde güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu anlaşılmıştır (62).

2.2.1. Kalp hızı değişkenliğinin ölçüm yöntemleri

Kalp hızı değişkenliği çeşitli yöntemler ile değerlendirilebilir. Kalp hızı değişkenliği için Holter monitorizasyon uygulanmakta, bu kayıtlardan 24 saatlik kalp hızındaki değişiklikler rutin olarak kayda girmektedir. Bu 24 saatlik EKG kayıtlarında her 2 R dalgası arası 1 NN aralığı olarak kabul edilmekte ve milisaniye(ms) cinsinden ölçümler

ile kayıt edilmektedir. Gün içindeki NN aralığı zamanlarındaki değişiklikler kalp hızı değişkenliği olarak tarif edilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ise zaman alanlı ve frekans alanlı ölçümler şeklinde iki kısımda incelenmektedir.

2.2.1.1. Zaman-alanlı (time-domain =nonspektral) ölçümler

Zaman-alanlı yöntemde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. İstatistiksel ölçümlerde sinus ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; her QRS kompleksi, ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre(NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenir, ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır. Değişkenler ve tanımları;

SDNN(Standard deviation of all intervals): Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki süre (NN aralığı) nin standart sapmasıdır. Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde ise yüksek frekanslı değişiklikleri yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup kayıt süresi azaldıkça azalırken, arttıkça artmaktadır. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için uzun ya da kısa süreli standart kayıtlar almak gerekir. SDNN Overall (EKG kaydının başından sonuna kadar olan) kalp hızı değişkenliğini yansıtır.

SDANN(Standard deviation of the averages of NN intervals): Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler.

SDNN indeksi : Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.

SDNN, SDANN, SDNN indeksi gibi parametreler NN aralıklarından doğrudan hesaplanan kaba ve basit ölçümlerdir, diüurnal etkilenmeleri söz konusudur. Bu ölçümlerde solunum, Tilt ve valsalva manevrasına bağlı kalp hızındaki değişiklikler değerlendirilebilir.

RMSSD(The square root of the mean of the sum of the squares of differences) : Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır.

NN50(NN50 count) : Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu aralık sayısıdır.

pNN50(NN50 count divided by the total number of all NN intervals) : NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır(%).

RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Vagal yolda düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtır. Kalp hızındaki diüurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar.

HRV triangular indeks : NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir. NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. Overall kalp hızı değişkenliğini yansıtır. Yüksek frekanslardan çok düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali olmalıdır. Pratik olarak en az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt gerekir. Sonuç olarak zaman alanlı parametrelerin çoğunun arasında yakın ilişki vardır. Zaman-alanlı ölçümler için **SDNN**(“overall”KHD), **SDANN** (uzun süreli değişiklikler), **RMSSD** (kısa süreli değişiklikler), **NN50** ve **pNN50** (kısa süreli değişiklikler), **“HRV triangular” indeks** (“overall” KHD)’nin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunlar içinde RMSSD’nin pNN50 ya da NN50’ye istatistiksel üstünlüğü vardır.

Uzun süreli, kısa süreli ve “overall” KHD’ni belirleyen parametreler birbirinin yerini alamaz. Ayrıca EKG kayıt sürelerinin farklı olduğu hasta gruplarında zaman-alanlı parametrelerin karşılaştırılması (özellikle “overall” KHD parametreleri) doğru değildir.

2.2.1.2. Frekans alanlı (frekans-domain=spektral) ölçümler

Frekans-alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. Analiz için non-parametrik veya parametrik uygun matematiksel yöntemler kullanılmalıdır. Non-parametrik yöntemler algoritmin basit (Fast Forier Transform=FFT) ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilebilir. Bunun yanında parametrik yöntemlerin avantajları, spektral bileşenlerin daha düzenli olması, işlem sonrası yüksek ve düşük frekans bileşenlerinin kolay hesaplanabilir olması ve az sayıdaki örnekle bile daha doğru bir sonuç vermesi olarak özetlenebilir.

Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler : İki-beş dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar; çok düşük frekans (**VLF**), düşük frekans (**LF**) ve yüksek frekans (**HF**) parametreleridir. Otonomik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu parametrelerde farklılıklar gözlenir. Ancak VLF bileşkeninin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu nedenle VLF parametresindeki değişikliklerin yorumlanması

olanaksızdır. LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değer bölünmesinden çıkan sonuca normalized unit (n.u.) denir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmaktadır. VLF, LF ve HF güç bileşkenlerinin birimi ms^2 iken, normalized LF (nLF) ve normalized HF (nHF)'nin birimi normalized unit (n.u.) şeklindedir.

Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler: 24 saatlik kayıtlardan da **ULF** (çok düşük frekans), **VLF**, **LF** ve **HF** parametreleri elde edilebilir. 24 saatlik spektrum eğimi spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logartimik bir skala üzerinde değerlendirilebilir. Uzun süreli kayıtlarda durağanlık (sabitlik, stabillik) problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans-alanlı KHD parametreleri değerlendirilmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıta LF ve HF parametreleri üzerinde etkili fizyolojik mekanizmaların stabil kalması beklenemez(60). 24 saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektrol parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir(60).

2.2.1.3. Teknik gereklilikler ve öneriler

Kalp hızı üzerinde etkili olabilen mekanizmaların, kayıt süresince değişmeden kalması ,örnekleme hızının uygun seçilmesi (optimal aralık 250-500 Hz veya daha üzeri), ektopik atımlar, aritmi, kayıp veriler ve gürültünün uygun düzeltmeler ile (lineer regresyon ya da benzer algoritmilerle) minimuma indirilmesi gerekmektedir. Kalp hızı değişkenliğinde frekans-alanlı parametrelerin değerlendirilmesinde tercihen kayıp verilerin, gürültünün ve ektopik atımların olmadığı kısa süreli kayıtların kullanılması önerilmektedir.

2.2.2. Zaman ve frekans-alanlı ölçümler arasındaki uyum ve farklılıklar

Kısa süreli kayıtlardan elde edilen frekans-alanlı parametreler hakkında zaman- alanlı parametrelere göre daha fazla deneyim ve teorik bilgi vardır.

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen çeşitli zaman ve frekans alanlı parametreler arasında matematiksel ve fizyolojik ilişkilerin sonucu güçlü bir ilişki vardır. Birbirinin yerini alabilecek parametreler Tablo 12'de verilmiştir. Ancak spektral parametrelerin yorumlanması güçtür. Zaman-alanlı analiz, yorumunun daha kolay olması ve frekans alanlı analizden elde edilen sonuçlara eşdeğer olması nedeni ile tercih edilmektedir.

2.2.3. KHD ölçümlerinin stabilliği ve tekrarlanabilirliği

Çeşitli çalışmalar kısa süreli kayıtlardan elde edilmiş KHD parametrelerinin, geçici uyarılar (hafif egzersiz, geçici koroner arter oklüzyonu, kısa etkili vazodilatörler) sonunda hızla bazal değerlerine döndüklerini göstermiştir. Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinin stabilliği konusunda çok az bilgi olmakla birlikte az sayıdaki kişiler (normal, miyokard infarktüsü geçirmiş ve vazodilatör aritmili) üzerindeki çalışmada stabil oldukları gösterilmiştir.

Tablo XII: Uzun süreli kayıtlardan elde edilen zaman ve frekans alanlı parametrelerin eşdeğerleri

Zaman alanlı parametreler	Frekans alanlı parametreler
SDNN	Toplam güç
HRVti	Toplam güç
SDANN	ULF
SDNNi	5 dakikalık toplam gücün ortalaması
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50c	HF
PNN50	HF

ULF: Çok düşük frekanslı güç, HF: Yüksek frekanslı güç(0,15-0,40 Hz), SDNN: Normal RR intervallerinin standart sapması, SDANN: Beşer dakikalık periyotlarla bakılan ortalama NN aralıklarının standart sapması, RMSSD : Ardışık NN aralıkları

arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalaması, SDNNi : 24 saat süresince 5 dakikalık periyotlarla bakılan NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalaması, NN50c : 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren ardışık RR intervalleri sayısı, pNN50 : 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren ardışık RR intervalleri yüzdesi, HRVti : HRV triangular indeksi.

2.2.4. EKG kaydının özellikleri

Cihazın yeterli sinyal/gürültü oranı, band genişliği ve örnekleme hızı (100Hz) uygun olmalı, kayıt süresi standardize edilmelidir.

Kısa süreli kayıtların incelenmesinde frekans-alanlı parametreler zaman-alanlı parametrelere tercih edilmelidir. HF gücü için bir dakikalık kayıt yetebilirken, LF gücü için 2 dakikalık kayıt gerekmektedir. Günümüzde standardizasyon amacıyla daha çok 5 dakikalık EKG kaydı kullanılmaktadır. SDNN ve RMSSD parametreleri kısa süreli kayıtlardan çalışabilmekte ancak bu tür kayıtlarda frekans-alanlı parametrelerin yorumu daha kolay olmaktadır.

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinde gece ve gündüz farklılıkları nedeni ile gece kaydının tamamını kaydedebilen en az 18 saatlik kayıt gerekmektedir. 24 saatlik kayıt sırasında çevresel faktörlerin KHD üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için kayıtların benzer çevrede alınması önerilmektedir. NN aralıklarının belirlenmesinde bir hata yapılması halinde (artefakt ya da aritmiler nedeni ile) zaman ve frekans alanlı istatistiksel sonuçların tamamı etkileneceğinden standart sonuçlar elde edebilmek için NN aralıkları manuel olarak incelenmeli ve bütün QRS'lerin doğru olarak sınıflandırıldığından emin olunmalıdır. Kaydedilen R dalgalarının %85'i veya daha fazlası normal R vurusu ise analiz kabul edilebilir ve değerlendirmeye alınabilir. Otomatik filtreler kullanılarak anormal aralıkların atılması işlemi doğru değildir.

Genel olarak zaman-alanlı parametrelerin analizi için uzun süreli kayıtlar, frekans-alanlı parametrelerin analizi için ise kısa süreli kayıtlar alınmalıdır. Kısa süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar non-parametrik ve parametrik spektral analizleri yapabilmelidir. Uzun süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar ise zaman-alanlı (time-domain) ölçümleri (en azından SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV triangular indeksi) saptayabilmelidir.

2.2.5. Özet ve öneriler

Fizyolojik ve klinik durumu standardize edebilme için iki tip EKG kaydı alınmalıdır. Bunlardan beş dakikalık kayıtlar fizyolojik olarak stabil bir durumda yapılmalı ve bu kayıttan frekans alanlı parametreler incelenmelidir. 24 saatlik kayıtlar ise benzer çevre ve durum altında yapılmalı ve bu kayıttan zaman alanlı parametreler incelenmelidir.

Kayıt cihazları amplitüd ve faz değişikliği yapmaksızın sinyal düzeltilmesine izin vermelidir. Zaman ve frekans alanlı parametrelerin incelemesi sırasında tüm EKG kayıtları, RR aralıkları, QRS kompleksi sınıflaması dikkatle incelenmeli ve hatalar manuel olarak düzeltilmelidir.

2.2.6. Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi

Sinus ritminde olan sağlıklı kişilerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu periyodik değişiklikler başlıca solunum, termoregulasyon ve barorefleks mekanizmaları ile oluşur(58-60). Kardiyak otomatisite intrinsek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritim belirgin olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki vagus siniri aracılığıyla salgılanan asetilkolin ile oluşur, asetilkolin pacemaker akımını inhibe eder. Sinus düğümü asetilkolin estereazdan zengin olduğu için vagus sinirinden salgılanan asetilkolin hızla hidrolize olur ve vagal uyarının etkisi kısa sürer. İstirahat halinde parasempatik sistemin egemenliği vardır ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etkiler büyük olasılıkla iki ayrı mekanizma ile sempatik etkilere baskındırlar. Birincisi; norepinefrin salınımını azaltmak için, ikincisi ise sempatik uyarıya verilecek cevabı zayıflatmaktır.

Sinus noduna yönelmiş parasempatik ve sempatik aktivite daima senkron olarak karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik osilatorler (arteriel basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır. Periferik osilatorler kalp hızında uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olur. Bu ritimlerin analizi santral osilatorler, sempatik ve vagal efferent aktivite, humoral faktörler ve sinus nodu hakkında bilgi verir.

Parasempatik aktivitenin ana belirleyicilerinden biri HF bileşenidir. LF bileşeni daha çok sempatik aktivitenin belirleyicisi olarak kabul edilmekte (özellikle nLF), ancak bazı yazarlar tarafından sempatik ve parasempatik aktivitenin ortak belirleyicisi olarak tanımlanmaktadır(69-78). Farklı görüşlerin ortaya çıkış nedeni sempatik uyarı sırasında

HF bileşeni ile birlikte LF bileşeninde de belirgin bir azalma gözlenebilmesidir. Ayrıca total güçteki bir değişiklik LF(ms^2) ve HF(ms^2) bileşeninde aynı yönde bir değişikliğe neden olmaktadır(82).

Sempatik aktivasyon ile ortaya çıkan taşikardi sırasında kalp hızı değişkenliğinin toplam gücünde belirgin bir azalma gözlenirken parasempatik aktivasyon sırasında bunun tersi olmaktadır. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün sadece yaklaşık %5'ini oluşturur. ULF ve VLF bileşenleri ise total gücün yaklaşık %95'ini oluşturmasına karşın bunların fizyolojik ilişkileri net olarak bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır. Yirmi dört saatlik kayıtların spektral analizi, nLF (n.u.) ve nHF(n.u.) değerlerinin değişken (sirkadian) bir paterni olduğunu ve gündüz LF bileşeni daha yüksek iken gece HF bileşeninin daha yüksek seyrettiğini göstermiştir.

2.2.7. KHD parametrelerinin değerlendirilmesi

Frekans-alanlı parametrelerden HF parasempatik aktivite için başlıca belirleyicidir. LF bileşeni için tam bir ortak görüş sağlanabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda nLF (n.u.) bileşeninin sempatik aktivitenin iyi bir belirleyicisi olduğunu vurgulamakla birlikte diğerlerinde LF bileşenin hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi belirlediği bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar ise LF/HF oranının sempatik / parasempatik dengenin göstergesi olduğunu iddia etmişler ve bu orandaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamışlardır(60). VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir.

Zaman-alanlı parametrelerden "ortalama RR", SDNN ve toplam varyans toplam KHD'ni, SDDSD ve RMSSD ise daha çok vagal tonusu göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği ölçümleri otonomik sinir sisteminden kalbe gelen uyarıların ortalama düzeyini değil değişiklikleri ölçmektedir.

2.2.8. Bazı özel patolojilerde KHD

Miyokard infarktüsünden sonra baskılanmış kalp hızı değişkenliği parasempatik aktivitedeki azalmayı göstermekte, sonuç olarak sempatik aktivitenin egemen olmasına ve kardiyak elektriksel instabiliteye yol açmakta ve ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürmektedir. Hipotezlerden ilki; nekroze olmuş ya da kasılmayan kalp kası bölgelerinin anormal kasılmasının sempatik afferent lifleri uyardığı ve sempatik aktivasyonun ortaya çıkarak sinus düğümü üzerinde parasempatik aktivitenin zayıflamasına yol açtığı, diğeri ise sinus düğümünün nöral mekanizmalara olan

duyarlılığında azalma olabileceğidir. Akut miyokard infarktüsünde spektral KHD analizi sonrası (kısa ve uzun kayıt) toplam güç ve tek tek bütün bileşenlerde azalma gözlenirken LF (n.u.)'nin yükseldiği ve HF (n.u.)'nin azaldığı saptanmıştır. Bu değişiklikler sempatik /parasempatik dengede sempatik aktivite lehine doğru yer değiştirme olduğunu düşündürmektedir. Belirgin derecede baskılanmış KHD'nin olduğu hastalarda kalan enerjinin 0,03Hz'den daha düşük frekanslardaki VLF bölgesinde dağıldığı gösterilmiştir. Benzer değişiklikler ağır kalp yetmezliğinde ve kalp naklinden sonra gözlenmektedir. Sonuç olarak bu bulgular büyük olasılıkla hedef organın nöral uyarılara duyarlılığındaki bir azalmayı ya da sinus düğümünün artmış sempatik aktivitenin etkisi altında kaldığını göstermektedir. Kardiyak mortalite KHD'i baskılanmış miyokard infarktüslü hastalarda daha yüksektir(60) ve aritmik olaylar (örneğin sustaint ventriküler taşikardi) için güçlü bir belirleyicidir. Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliği miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkabilecek mortaliteyi tahmin etmekte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile benzer bir güce sahipken, aritmiler ile birlikte değerlendirildiğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre daha güçlü bir belirleyicidir. Zaman-alanlı yapılan prospektif çalışmalar sonucunda bazı "cut-off" değerler elde edilmiştir(62):

Uzun süreli (24 saat) kayıtların incelenmesinde ağır ya da orta derecede baskılanmış KHD sınırları aşağıdaki şekildedir;

SDNN <50 ms	}	ileri derecede baskılanmış KHD
HRV "triangular" indeks <15		
SDNN <100 ms	}	orta derecede baskılanmış KHD
HRV "triangular" indeks <20		

Sonuç olarak KHD parametreleri kalbin otonomik düzenlenmesinde önemli bir göstergedir. Klinik kullanımı günümüzde daha çok miyokard infarktüsü sonrası risk değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin erken tanısı ile sınırlıdır. Gelecekte KHD'nin kardiyovasküler alanda erken tanı risk belirleme ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir non-invasiv metod olarak kullanılacağı sanılmaktadır(58-60).

3.MATERYAL VE METOD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniği'nde takip edilen, yaşları 2 ile 17 arasında değişen 18 Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuk ve adölesan çalışmaya alındı. Bu hastaların tümü WHO tanı kriterlerine göre Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almış hastalardı. Daha sonra ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına, tiroid fonksiyon testlerine ve HbA1C düzeylerine bakıldı. Tüm hastaların EKG'leri ve telekardiyografileri çekildi. Tüm vakaların istirahat 12 kanallı elektrokardiyogramları yapıldı. İstirahat elektrokardiyogramlarında sağ dal bloğu, sol dal bloğu, Wolf Parkinson White sendromu bulguları, intraventriküler ileti defekti olmamasına dikkat edildi. Yine atriyal fibrilasyon, tiroid hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar hastalığı olmamasına dikkat edildi. KHD parametrelerini etkileyebilen ilaç kullanımı açısından hastalardan ayrıntılı ilaç anamnezi alındı.

Hastalardan açlık kan şekeri ve HbA1C parametreleri bir gecelik açlık veya en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kandan çalışıldı. Tüm bu değerlendirmelerden sonra hastalar hasta grubuna kaydedilerek çalışmaya alındı. Toplam 18 hasta belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek için 24 saatlik Holter elektrokardiyografi izlemi uygulandı. Holter izleminde 'Holter WIN-PV plus' yazılımı kullanıldı. KHD analizi için bütün olguların Holter kayıtları artefaktların değerlendirme dışı bırakılması için manuel olarak değerlendirildi ve ardından otomatik olarak zaman alanlı ve frekans alanlı KHD parametreleri belirlendi. . HRV analizi hem zaman alanlı hem de frekans alanlı ölçümler şeklinde gerçekleştirildi. Değerlendirmeler için sırasıyla 24 saatlik SDNN (tüm normal R-R intervallerinin standart sapması), SDNN5 (kayıtlardaki 5 dakikalık segmentlerdeki bütün R-R intervallerinin standart sapmasının ortalaması), SDANN (kayıtlardaki tüm 5 dakikalık segmentlerde R-R intervallerinin ortalamasının standart sapması), pNN50 (50 ms'den uzun farklılık gösteren bitişik R-R intervallerinin oranı), RMSSD (ardışık R-R intervalleri arasındaki farkların karekökü) parametreleri seçildi. Tüm kayıtlar Rozinn marka scanner S4 versiyonu ile analiz edildi.Tüm QRS kompleksleri bilgisayar tarafından analiz edildikten sonra dosyalandı ve doktor tarafından tekrar gözden geçirildi. Daha sonra bu QRS kompleksleri ana belleğe dosyalanarak kaydedildi. 24 saatlik HRV hesaplandı ve 20

saatin üstündeki kayıtlar analiz edilebilir veriler varlığında ölçümler olarak kabul edildi. Tüm kayıt ve veriler deneyimli bir pediatrik kardiyolog tarafından R-R intervalinin doğru seçildiğini göstermek amacıyla son bir kez tekrar kontrol edildi.

Ayrıca, bilinen bir kardiak rahatsızlığı olmayan ve belirgin başka bir rahatsızlığı olmayan genel sağlık taraması gibi nedenlerle kliniğe başvuran 12 hasta, kontrol grubu olarak alındı. Bu gruptaki kişilerin kardiyak probleminin olmadığını göstermek için önce ekokardiyografik muayeneleri yapıldı, ondan sonra kalp hızı değişkenliği için Holter monitorizasyon uygulandı ve ardından bu kayıtlardan HRV analizi yapıldı.

Rozinn marka Laser Holter SXP analiz sistemi ile devamlı ambulator EKG monitorizasyonu yapıldı. Ayrıca çocuk ailelerine uyku, aktivite ve diğer durumlarda kayıt yapmaları tavsiye edildi.

R-R interval analizinde ektopik atımların intervalleri hesaplanmadı, R-R intervalinin standart derivasyonu SDRR olarak hesaplandı. R-R intervallerindeki değişim yüzdesi 24 saatlik hesaplandı (pNN50).

R-R intervalinin güç spektral analizinde sıklık komponentini çözmek için R-R interval oranı zaman serileri ve Fast Fourier Transforms düzenlemeleri yapıldı. Spektral ölçümler güç ölçümleri altında incelendi.

İstatistiksel Analiz:

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS For Windows 8.0 (Microsoft, USA) istatistik programı kullanıldı. Kruskal Wallis, one way Anova ve alt testlerde de ki-kare testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Alt grupların karşılaştırılmasında independent sample T testi uygulandı.

İstatistiksel analizlerin tümünde 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, yaşları 2 ile 17 arasında değişen 18 WHO tanı kriterlerine göre tanı konulmuş Tip I diabetik çocuk ve adolesan ile, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nce genel sağlık taraması nedeniyle takip edilen, 12 çocuk ve adolesan dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu ile birlikte toplam 30 kişi çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan 18 diabetli hastanın ortalama yaşı $9,056 \pm 3,7$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise ortalama yaş $8,5 \pm 4,5$ olarak bulunmuştur. Diabetik hasta popülasyonunda minimum yaş 2 yıl; maksimum yaş ise 17 yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise minimum yaş 3yıl; maksimum yaş ise 15 yıl olarak bulunmuştur. Hasta grupları ile kontrol grubunun ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diabetik hastaların ortalama diabet süreleri $3,33 \pm 2,77$ yıl olarak bulunmuştur. Minimum diabet süresi 1 yıl; maksimum diabet süresi ise 10 yıl olarak bulunmuştur.

Diabetik hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri düzeyi 227; standart deviasyonu ise 38 olarak bulunmuştur.

Diabetli hastaların ortalama HbA1C düzeyleri 10,2 bulunmuş ve standart deviasyonu 3,0 olarak bulunmuştur. Minimum HbA1C düzeyi 5,8; maksimum HbA1C düzeyi ise 15,6 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda HbA1C düzeyinin yüksek olmasından dolayı diabetik hasta popülasyonunun iyi kontrollü grup ve kötü kontrollü grup olarak alt gruplara ayrılması ve bunların da HRV analizleri ile karşılaştırılması sağlanamamıştır.

Diabetik hasta popülasyonu ve kontrol grubundaki tüm hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuştur.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tiroid fonksiyon testleri bakılmış ve tümü normal olarak değerlendirilmiştir.

24 saatlik Holter monitorizasyon kayıtlarından elde edilen HRV analizlerinde diabetik hasta popülasyonundaki toplam vuru sayısı ortalaması 138220 ± 22257 olarak bulunmuştur. Diabetik hasta popülasyonunda minimum vuru sayısı 89172; maksimum vuru sayısı ise 183765 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki HRV analizlerinde ise

toplam vuru sayısı ortalaması 129448 ± 22807 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda minimum vuru sayısı 94567; maksimum vuru sayısı ise 167439 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki toplam vuru sayısı analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,304$)

Normal çocuklar ile diabetik hastaların HRV analizlerinin karşılaştırmasında; zaman bağımlı ölçümlerde SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN İNDEKS, SDSD, NN50 ve pNN50 parametreleri değerlendirilmiş ve zaman bağımlı ölçümlerde RMSDD değeri için $p=0,023$; SDNN indeksi için $p= 0,045$; SDSD için $p=0,023$ çıkmış ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Frekans bağımlı ölçümlerde VLF, LF, TOTAL, LF(nu) VE HF(nu) parametreleri değerlendirilmiş ve frekans bağımlı analizlerde p değerlerinin tümü $0,05$ 'in üzerinde bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo XIII: Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta ort.	Kontrol ort.	P değeri
SAYI	18	12	
YAŞ	9,0 ±3,7	8,5±4,5	0,758
VURU	138220,6 ±22257,9	129448,42±22807,4	0,304
HbA1C	10,2±3,0	-	
Açlık kan şekeri	227±38	-	
<i>Zaman Bağımlı Ölçümler</i>			
SDNN	119,72±41,6	151,25±64,6	0,114
SDANN	24,72±9,41	34,75±17,4	0,051
RMSDD	47,83±23,6	77,75±44,3	0,023*
SDNN indeks	55,22±23,08	77,58±35,3	0,045*
SDSD	47,83±23,6	77,75±44,3	0,023*
N50	19353,39±11578, 4	26851,08±15447,01	0,140
PNN50	15,7128±19,9	19,0425±15,8	0,633
<i>Frekans Bağımlı Ölçümler</i>			
VLF	3496,9561±3950, 6	1598,5342±2640,9	0,156
LF	591,3167±755,4	2180,6442±5230,8	0,211
HF	59216,388±10538 1,2	82013,583±161677,4	0,643
TOTAL	5775,1456±7673, 8	3447,3458±5105,1	0,365
LF(nu)	107,4089±144,3	101,0467±158,4	0,910
HF(nu)	32,5783±47,08	24,2317±40,4	0,619

* P≤0,05 İstatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin – metabolik bozukluğu olan Diabetes Mellitus tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Hastalığın seyri boyunca nefropati, retinopati, periferik ve otonomik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar görülür(77). Makrovasküler komplikasyon olarak da aterosklerotik koroner, serebral ve periferik arter hastalığı görülür. Metabolik kontrolün kötü olduğu hastalarda komplikasyonlar önemini korumakta , morbidite ve erken mortaliteye yol açması nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Kalp hızı değişkenliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarından etkilenmektedir. Bu nedenle tüm hastalarımızda bu testleri yaptık ve tümünde normal sınırlarda bulduk.

Kalp hızı değişkenliği, hipertiroidide artmakta; hipotiroidide ise azalmaktadır. Bu nedenle otonomik nöropati için HRV analizi yapılacak diabetik hastaların öncesinde tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Çünkü diabetes mellitus otoimmün kökeni de olan endokrin bir hastalık olduğundan diğer endokrin ve otoimmün hastalıkların olması ihtimali normal popülasyona göre daha yüksektir(67-69). Biz, HRV analizi öncesinde tüm hastalarımızın tiroid fonksiyon testlerini değerlendirdik ve hepsini normal sınırlarda bulduk.

Biz diabetik hasta popülasyonumuzda ortalama HbA1C düzeyini $10,3\pm 3,0$ bulduk. Hastalarımız genelde takiplerine gelmeyen hastalar olduğundan HbA1C düzeylerine bakılarak tümünün kötü takipli hastalar olduğunu kabul ettik. Bundan dolayı diabetik hasta popülasyonumuzu iyi ve kötü takipli grup olarak alt sınıflara ayıramadık. Kötü takipli hasta popülasyonu ile yaptığımız bu HRV analiz çalışması, çalışmanın başında bize kısa sürede kardiak otonomik nöropati için bir ipucu verebilir diye düşündük, ancak HRV analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlayamadık. Diabetik hasta popülasyonumuzun ortalama diabet sürelerine bakıldığında kötü takipli olsa dahi diabetik otonomik nöropati için daha uzun diabet süreleri gerektiği sonucuna vardık.

Zaman içerisinde sinus nod hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), sempatetik ve parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda azalmış kardiyovasküler otonomik fonksiyonlar mortalite artışıyla ilişkilidir. Otonomik nöropati tip 1 ve tip 2 Diabetes Mellitus'ta (DM) oldukça sıktır ve hastaların %60'tan fazlasını etkilemektedir. Diabetin ciddi komplikasyonlarından en çok gözardı edilen komplikasyonu kardiyak otonomik nöropatidir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun en erken belirtisidir(86) . Otonomik nöropati diabetin sıklıkla çok az semptom veren, klinik araştırmalarla tespit edilmesi güç ölümcül bir komplikasyondur(69) . Kardiyak otonomik nöropati kalbi ve kan damarlarını innerve eden otonomik sinir liflerinin hasarlanması sonucu oluşmaktadır ve vasküler dinamik ve kalp hızı kontrolünde anomalilere neden olmaktadır(87). Stockholm Diabetes Intervention Study'de (SDIS) mortalite, çalışma başlangıcında otonomik disfonksiyonun subklinik semptomlarıyla korele bulunmuştur(71,77). Kardiyak otonomik nöropatinin sessiz iskemi, miyokard infarktüsü ve ventriküler aritmilere neden olduğu düşünülmektedir(85). Otonomik nöropatinin klinik semptomları genellikle diabetin başlangıcından uzun süre sonrasına kadar oluşmaz. Kardiyak otonomik nöropatiye atfedilen kötü prognoz subklinik durumda bile oluşmakta ve mortalite artışı esas olarak kardiyovasküler olaylara bağlanmaktadır. Bununla birlikte subklinik otonomik disfonksiyon tip 2 diyabetli hastalarda bir yıl içerisinde, tip 1 diyabetik hastalarda 2 yıl içerisinde oluşabilir (70). Periferik sinir fonksiyonları üzerine intensif diabet tedavisinin farklı etkileri Diabetes Control and Complication Trial'de (DCCT) (72) gösterilmesine rağmen etkin metabolik kontrol yoluyla Kardiyak otonomik nöropatinin seyrinin durdurulması veya geri çevirilmesi genellikle yeterince başarılı bulunmamıştır (72,73). Azalmış KHD ve subklinik inflamasyonla ilişkili kalp hızı artışı orta ve ileri yaştaki belirgin kalp hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde gösterilmiştir(75). Diabetes Mellitusta kardiyak otonomik aktivitenin değerlendirilmesinde KHD'nin yararı ispatlanmış olup (73) bununla birlikte bazı inflamatuvar ve biyokimyasal belirteçlerin de kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu bilinmektedir.

Diyabetik otonomik nöropati, diyabette sık rastlanan ve morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. Şu bir gerçektir ki otonomik nöropati glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, 6 zaman bağımlı ve 6 frekans bağımlı HRV analizi, diyabetik çocuk ve ergenlerde kontrol grubu ile karşılaştırmalı

olarak yapılmıştır. Bu çalışma ile diyabetik otonomik nöropatide HRV analizinin prediktif değerinin anlaşılması amaçlanmıştır.

Normal çocuk ve diyabetik olup iyi glisemik kontrolü olan çocuklarda frekans bağımlı analizde daha büyük HRV ölçümleri tespit edilmektedir. Frekans bağımlı HRV analizlerinde çok daha az varyasyon ve değişim gözlenmektedir(85).

Bu çalışmada zaman ve frekans bağımlı metotlar ile diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda HRV analizleri araştırılmıştır. Zaman bağımlı ölçümler bu çalışmada 6 parametre içermektedir. R-R intervali ve R-R intervalinin standart deviasyonu tüm değişimlerin temelini oluşturmaktadır. Birçok çalışmada HRV'nin bu iki parametresinin kardiyak otonomik fonksiyon ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. 24 saatlik periyotta 5 dakikalık segmentler halinde R-R intervalinin standart deviasyonu(SDANN) vagal tonüs için bir indeks olduğu ve postür ve aktivite ile kalp hızı değişimlerini oluşturduğu rapor edilmiştir. Martin ve arkadaşları SDANN ile ölçülen HRV'nin ani gelişen ölümlerde normal vakalardan daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak bizim çalışmamızda SDANN değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu hastalarımızın diabet süresinin yeterince uzun olmamasına bağlı olabilir.

Çeşitli çalışmalarda düşük SD oranı ile ani kardiyak ölüm arasında ilişki tespit edilmiştir. SD vagal aktivitede güçlü bir indikatör olmasına rağmen, vagal nöropatide diyabetik glisemik kontrolün kötü olmasının çok daha etkili rolü olduğu üzerinde durulmaktadır.

pNN50 diyabetik hastalarda kardiyak parasempatik aktivite ölçümünde sensitif bir metottur. BU çalışmada pNN50 değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

HRV analizleri tüm dünyada subklinik kardiyak nöropati tespitinde kullanılabilir(72,73). Ayrıca zaman bağımlı HRV değerleri rutin testlerde daha sensitif olarak kabul edilmektedir. Vagal sinirlerin kardiyak sinirlerden deha önce etkilendiği düşünüldüğünde bu test yöntemleri ile belirgin kardiyovasküler hasar oluşmadan erken tanı ile diyabetik hastaların bu testler ile kardiyak otonomik nöropati tespiti mümkün görünmektedir.

KHD analizi kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler birçok hastalıkta otonomik sinir sisteminin fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan yaygın ve güvenilir bir metottur. KHD analizi iki yöntemle yapılır: time domain ve frekans domain analiz. Time domain analizde RR intervallerinin standart sapmasını gösteren SDNN otonomik sinir sistemi dengesinin genel bir ölçümüdür, kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark

olan komşu RR intervali sayısının toplam tüm RR sayısına bölümüyle hesaplanan pNN50 ise özellikle parasempatik aktiviteyi yansıtır. Frekans domain analizinde RR intervallerinin spektral analizi iki yolla yapılır: yüksek frekans (HF, 0.16 ile 0.5 Hz arasındaki spectral komponent) ve düşük frekans (LF, 0.04 ile 0.15 Hz arasındaki spectral komponent). HF dominant olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilir, LF ise hem sempatik hemde parasempatik sistemin kontrolü altındadır. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin bir göstergesidir (64). Anormal otonomik fonksiyonun bir çok klinik ve deneysel durumda aritmilere zemin hazırladığı bilinmektedir. Sempatovagal dengesizliğin (sempatik aktivitenin artması veya vagal aktivitenin azalması) kalp yetmezliği, diyabetik nöropati ve infarkt sonrası mortaliteyi gösteren güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (77). Tersine vagal aktivitenin artması koruyucu ve etkilidir (78).

Kalp hızının nörohormonal mekanizmasının tespiti için spektral analiz yöntemi ile hayvan, sağlıklı insan, neonatal, çocuk ve diyabetes mellituslu hastalarda ani ölümden sonra resüsitasyon sonrasında HRV ölçümleri yapılmıştır. HRV kardiyak transplantasyondan sonra azalma göstermiştir ve rejeksiyonu predikte edebileceği düşünülmektedir. LF özellikle ayakta durma ile ilişkili olarak sempatik aktivitenin bir indeksi olarak kabul edilmektedir. Ancak supin pozisyonda LF fluktuasyonları parasempatik aktivite ile ilişkilidir. HF ise parasempatik sistem ile ilişkilidir. Pomeranz ve arkadaşları respirasyon ile oluşan HF fluktuasyonlarının ayakta durma ile azaldığını göstermiştir.

Çocuklarda HRV ölçümlerini içeren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ani ölüm sendromlu çocuklarda anormal HRV paterni gösterilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası düşük LF değerlerinin kritik durumdaki çocuklarda ani kardiyak ölüme otonomik regülasyonu bozarak sebep olduğu üzerinde durulmaktadır.

Çocuklarda diyabetik otonomik nöropati hakkında az yayın mevcut olup bu çalışmalarda otonomik nöropati gelişimi ile HRV'nin azaldığı tespit edilmiştir. Diyabetik çocuklarda otonomik nöropati ve kalp hızı güç spektrumu incelemesi hakkında çok az yayın mevcut olup diyabetik çocuklarda HRV'nin normal olduğunu göstermeye çalışmıştır.

Bizim çalışmamızda da diyabetik çocuklarda normal popülasyona göre HRV analizinin belirgin bir fark içermediğini gözledik. Ancak frekans bağımlı HRV analizlerinde RMSDD, SDNN indeksi ve SDDSD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözledik.

Otonomik nöropati Diabetes Mellitusun sık ve ciddi bir komplikasyonudur. Otonomik nöropatinin kalbi etkilemesi sonucu gelişen kardiyak otonomik nöropati sıklıkla mikroanjiyopatik belirtilerden önce oluşmaktadır(68). Kardiyak otonomik nöropatinin yol açtığı artmış kardiyovasküler mortalitenin mekanizmaları hala tam olarak aydınlanmamıştır (66,67). Fakat bu mortalite artışında en çok otonomik denge bozukluğu tarafından presipite edilen fatal ventriküler aritmiler suçlanmaktadır (60). Daha önce yapılan çalışmalarda klinik otonom nöropatik belirtileri olmayan diabetik hastalarda beklendiği gibi KHD zaman alanlı parametrelerinin diabetik olmayan sağlıklı kişilere göre belirgin azaldığı gösterilmiştir(73). Daha önce yapılmış birçok çalışmada tip 1 diyabetik hastalarda diabetik olmayanlara oranla kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiştir. Valensi ve arkadaşlarının çalışmasında da glisemik kontrol ile kardiyak otonomik fonksiyon testleri arasında ilişki gösterilememiştir (65). Diabetik periferik nöropatili hastalarda glisemik kontrolün yararlı etkileri açık olarak gösterilmiştir (72,73). Fakat otonomik fonksiyon bozukluğu normoglisemiye dirençli gibi görünmektedir(28). Önceki çalışmaların çoğu metabolik kontrolle otonomik fonksiyonlarda iyileşmeden çok bozulmanın yavaşladığını göstermektedir (63). Yeni tanı konmuş tip 1 DM hastalarının kardiyak otonomik fonksiyon testlerindeki bozukluk otoimmün sürecin bir sonucu olabilir. Tip 1 diabetik hastalarda postural test sırasında plazmada beklenen katekolamin salınımını engelleyen antisempatik ganglion antikoru gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda DM hastalarında KHD parametrelerinin düşük olması ve Diabetes Mellitusun süresi ile KHD arasında korelasyon olmaması önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği ile Diabetes Mellitusunun süresi arasında korelasyon olmamasının sebebi, bizim hastaların kardiyak otonomik nöropati gelişimi için diabet sürelerinin düşük olmasına bağlı olabilir. Sonuç olarak HRV analizi tip 1 diabetes mellituslu hastalarda kardiyak otonomik nöropatinin erken tanısında önemli bir göstergedir. Tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip edilen hastalarda uzun dönem komplikasyonların izlenmesinde HRV analizinin otonom nöropati gelişiminde erken tanı için önemli bir test olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmaya alınan diabetik hastaların ortalama diabet süresinin 3,3 yıl olduğunu bulduk.
- 2- Diabetik hasta popülasyonunda ortalama HbA1C düzeyinin $10,2\pm 3,0$ olduğunu, dolayısıyla bu hastaların diabet yönünden takiplerinin iyi olmadığını gördük.
- 3- Diabetik hasta popülasyonunda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğunu ve bu yönde bir komplikasyon gelişmediğini gördük.
- 4- Diabetik hastalarla kontrol grubuna yaptığımız HRV analizinin karşılaştırılmasında, diabetik hasta popülasyonunda kontrol grubuna göre zaman bağımlı ölçümlerden RMSSD, SDNN indeksi, SDSD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk; ancak SDANN, N50, pNN50 ölçümlerinde istatistiksel olarak bir fark bulmadık. Frekans bağımlı ölçümlerde ise VLF, LF, HF, TOTAL, LF(nu) ve HF(nu) değerlerine baktık; ancak istatistiksel olarak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.
- 5- Zaman ve frekans bağımlı HRV analizleri diabetik çocuklarda kardiyak otonomik fonksiyon tespitinde kullanılabilir. HRV analizleri çocuklarda subklinik otonomik nöropati ile korelasyonlu olarak test amaçlı kullanılabilir. Özellikle vagal nöropati olmak üzere düşük parametreler otonomik nöropati ile ilişkili bulunmuştur. Daha ileri çalışmalar ile HRV değişimleri daha net açıklanacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Saka N, Diabetes Mellitus. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002:1306-1321.
2. Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics.(16th Edition). Philadelphia, WB Saunders.2000:1767-1786
3. Compbell A.G.M,McIntosh Neil. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 5th Edition. Churchill Livingstone, 1998;1072.
4. Yordam N,Alikaşifoğlu A, Diyabetes Mellitus, Katkı Pediatri Dergisi, 1997;18:17-29
5. Charles M, Clarck JR:Report of the expert committe on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1999;22:5-19
6. Korkmaz A, Dilber E, Gönç N, Güler E, Çocukluk Çağında Diyabet Epidemiyolojisi, Katkı Pediatri Dergisi. 1997;18:1-3
7. Karvonen M, Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Incidence of Childhood Type I Diabetes Worldwide. Diabetes Care, 2000;23:1516-1526.
8. Lernmark A, Type 1 Diabetes Clinical Chemistiry ,1999 ; 45:8(B) 1331-1338
9. Lebovitz HE Etiology and Pathogenezis of D.M. Juvenil Diabetes(Symposium on) The Pediatrics Clinics of North America 1984;31:3:521-651.
10. Kandemir N, İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Etiyopatogenzi, Katkı Pediatri Dergisi, 1997:4-16.
11. Davies JL, Kavaguchi Y, Benneth SI, et al.A Genome Wide Search for Human Type-1 Diabetes Suceptibility Gene. Nature 1994 ;371:130

12. Atkinson MA, Maclaren NK;The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine 1994;331:1428-1436
13. Teziç T. Ulusal Diabet Programı Çocuk ve Adolesan Çağı Diyabeti Grubu. Çocukluk ve adolesan çağı diyabeti tip-1 diyabetes mellitus.1997:1-89.
14. Nepom GT. A Unified hypothesis for the complex genetic of HCA association with IDDM. Diabetes ,1990;39:1153.
15. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J,Salmela P, Knip M,Genetic, Autoimmune, and Clinical Characteristics of Childhood and Adult Onset Type I Diabetes. Diabetes Care ,2000;23:1326-1332.
16. Sperling MA. Diabetes Mellitus .Pediatric Endocrinology USA.1993;241-248.
17. Plotnick LP.Type 1Diabetes Mellitus.In McMillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB.(eds).Oski's Pediatrics.3rd Edition Philadelphia: Kluwer Company.1999;1793-1803.
18. Forrest JM, Menser MA, Burges JA; High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. Lancet 1971;2:332-335.
19. Telmke K, Otten A, Williams W. Islet cell antibodies in children with mumps infection .Lancet , 1980;2:211.
20. Fohlman J, Friman G: Is juvenile diabetes viral disease?Ann Med.1993;23:437.
21. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş.eds.Diabetes Mellitus 2000. İstanbul 2000.
22. Rossini AA, Appel MC, Williams RM, Genetic influence of the streptozotocin induced insulinitis and hyperglycemia .Diabetes,1980;29:271.

23. Parving HH, Tarnow L, Nielsen F, Rossing P, Poulsen T, Osterby R, Nerup J. Cyclosporine Nephrotoxicity in Type I Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 1999;22:478-483.
24. Surmit RS, Schneider MS. Role of stress in the etiology and treatment of diabetes mellitus. *Psychosom Med*.1993;55:380.
25. Katz J, Benoist C, Mathis D. Major Histocompatibility Complex Class I Molecules are required for the development of Insulinitis in Non Obese Diabetic Mice.*Eur J.Immunol*.23:3358-3360(1993).
26. Doyle C, Strominger JL. Interaction between CD4 and Class II MHC molecules mediates cell adhesions. *Nature* 330:256-259(1987).
27. Hanninen A, Ilkonen S, Salmi M, Toikannen S, Nikoloros G, Simell O. Macrophages, T Cell Receptor Usage and Endothelial Cell Activation in the Pancreas at the Onset of Insulin Dependent Diabetes Mellitus .*J.Clin.Invent*.90:1901-1910(1992).
28. Bell EB, Sparshott SM. Interconversion of CD45R subsets of CD4T Cells In-Vivo.*nature*,348:163-166(1991).
29. Mandrup-Paulsen T. The role of Interleukin -1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* ,39:1005-1029(1996).
30. Menon RK, Sperling MA. Childhood Diabetes .*Med Clin North America* 1988;15:65.
31. Schade DS, Eaton RP: The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones metabolic decompensation in diabetic man.*J Clin Endocrinol Metab*.1980;50:131.
32. Büyükdevrim SA. Preklinik dönemin tanısında metabolik ve immünolojik kriterler. *Diyabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim SA., Yılmaz M.T., Satman I., Dinççağ N., Karşıdağ K., Altuntaş Y., Fatih Ofset Matbaası, İstanbul.2. Baskı (1996).

33. Maccuish AC, Barnes EW, Irwine WJ, Duncan LJP. Antibodies to Islet Cells in Insulin Dependent Diabetics with Coexisted Autoimmüne Disease Lancet ,1974;2:1529-1531
34. Yılmaz MT: Diyabetes Mllitusta Erken Dönem Tanımı, Tanı ve İzleme Kriterleri. Diyabetolojiye Giriş. Editörler: Büyükdevrim S.A., Yılmaz M.T., Satman I., Dinççağ N.,Karşıdağ K., Altuntaş Y.,Fatih Ofset Matbaası, İstanbul,1996;160-174.
35. Euorodiab IDDM Complications Study. Diabetologia 1994;37:278-285.
36. Bereket A,Yordam N. Tip I Diyabetin Akut Komplikasyonları, Katkı Pediatri Dergisi, 1997;18:30-48
37. Bello FA, Sotos JF: Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet;1990:336:64.
38. Roger B, Sills I, Cohen M, et al. Diabetic ketoacidosis, neurologic collpse during treatmaent followed by severe developmental morbidity. Clinical Peditry 1990;29:241-256.
39. Bilginturan N, Şimşek E. Tip I Diyabetin uzun süreli tedavi ve takibi esnasında görülen problemler. Katkı Pediatri Dergisi, 1997;18:69-75.
40. Bhatia V, Wolsdorf J: Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and rausative factors.Pediatrics 1991;88:1187-1193.
41. Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J, et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in diabetic patients with fasting hyperglisemia. Diabetology ,1980;18:441-446.
42. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicpla S, Filippo G, Tenore A.Pubertal Growth, Sexual Maturation, and Final Height in Children with IDDM. Diabetes Care, 1997;20(5);721-724.

43. Gunczler P, Lanes R. Poor Metabolic Control Decreases the Growth Velocity of Diabetic Children, *Diabetes Care*, 1996;22(6);1012.
44. Boggetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth Changes in Children and Adolescents with Short-term Diabetes. *Diabetes Care*, 1998;21(8);1226-1229.
45. Güler E, Korkmaz A, Gönç N, Dilber E. Diabetin kronik komplikasyonlarının etiopatogenezi; Retinopati, Nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi*; 1997;18:92-106.
46. Aydın m. Diabetik Nefropati, *katkı Pediatri Dergisi*,1997;18:108-113.
47. Vick GW Server GA. Echocardiographic evaluation of the postoperatif tetralogy of . Fallot patient. *Circulation* 1978; 58: 842-849
48. Graham TP, Cordell d,Atwood GF,Boucek RJ,Boerth RC,Bender HW,Nelson JH,Vaughn VK. Right ventricular volume characteristics before and after palliative and reparative operation in tetralogy of Fallot. *Circulation* 1976; 54:417-423.
49. Oku H, Shirotani H, Sunakawa A, Yokoyama T. Post-operative longterm in total correction of tetralogy of Fallot: hemodynamics and cardiac function. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 413-418.
50. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD, Kavey RW, Sondheimer HM, Blackman MS, Parker FB. The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot: evaluation using radionuclide ventriculography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 691-696.
51. Kobayashi J, Hirose H, Nakano S, et al. Ambulatory electrocardiographic study of the frequency and cause of ventricular arrhythmia after correction of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1310-1313.

52. Redington An, Oldershaw PJ, Shinebourne EA, Rigby ML. A new technique for the assessment of pulmonary regurgitation and its application to the right ventricular function before and after repair of tetralogy of Fallot. *Br. Heart J* 1988; 60: 57-65.
53. Denfield SW, Kearny DL, Michael L, et al. Growth in cardiac surgical scars with age a canine model. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 176A.
54. Janousek J, Paul T, Bartakova H. Role of late potentials identifying patients at risk for ventricular tachycardia after surgical correction of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 146-150.
55. Stelling JA, Danford DA, Kugler JD, et al. Late potentials and inducible ventricular tachycardia in surgically repaired congenital heart disease. *Circulation* 1990; 82:1690-1696.
56. Garson A Jr. Ventricular arrhythmias after repair of congenital heart disease: who needs treatment? *Cardiol Young* 1991; 1: 177-181.
57. Daliento L, Rizzoli G, Metni L, et al. Accuracy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart* 1999; 81: 650-655.
58. Malik M. Heart Rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; 13: 36-44.
59. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
60. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
61. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-53.

62. Kleiger RG, Miller Jp, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
63. Heragu NP, Scott WA. heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1654-1657.
64. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'death in bed' syndrome revised. *Diabet Med* 1999;16:626-631.
65. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: Influence of Diabetes Duration, Obesity, and Microangiopathic Complications- The French Multicenter Study. *Metabolism* 2003;52:815-820.
66. Lombardi F. Sympathetic activation and sub-clinical inflammation: a new combination to identify high risk subjects. *Eur Heart J* 2004;25:359-360.
67. Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1078-1079.
68. Burger AJ, Aronson D. Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *PACE* 2001;24:53-59.
69. Valensi P, Huart JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its complications* 1997;11:180-187.
70. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177-1181.
71. Richard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complication of insulin

dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholms Diabetes Intervention Study(SIDS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-108.

72. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial(DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-423.

73. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122:101-108.

74. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-453.

75. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med.* 1980;49:95-108.

76. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of Glisemik kontrol on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol.* 1999;84:687-691.

77. Reichard P, Pihl M. Mortality and side effects during long term intensified conventional treatment in the Stocholm Diabetes Intervention Study(SDIS). *Diabetes* 1994;43:313-317.

78. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998;11:227-231.

79. Reichard P, Jensen-Urstad K, Ericson M, Jersen-Urstad M, Lindblad LE. Autonomic neuropathy- a complication less pronounced in patients with Type 1 diabetes mellitus who have lower blood glucose levels. *Diabetic Medicine* 2000;17:860-866.

80. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Rev.* 1994;10:339-383.

81. Vinik AI, Maser RE, Michell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
82. Torry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996;45:308-315.
83. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:633-640.
84. Daliento L, Caneve F, Turrini P, et al. Clinical significance of high frequency low amplitude electrocardiographic signals and QT dispersion in patients operated on for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1995; 76: 408-411.
85. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1793-1798.
86. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: Similar rates but different risk factor in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol* 1998;27:976-983.
87. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:246-249.