



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA TP-E ARALIĞI, TP-E/QT
ORANI VE TP-E/QTD ORANI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KARABIYIK YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Güler EROĞLU

İSTANBUL, 2020



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA TP-E ARALIĞI, TP-E/QT
ORANI VE TP-E/QTD ORANI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KARABIYIK YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Güler EROĞLU

İSTANBUL, 2020

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, çalışkanlığıyla bana örnek olan ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Güler EROĞLU'na,

Çalışmayı birlikte gerçekleştirdiğimiz, tecrübe ve bilgilerinin yanında güzel enerjisini de benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım değerli hocam Prof. Dr. Olcay EVLİYAOĞLU'na,

Çalışmanın verilerinin oluşturulmasında katkı sunan Uzm. Dr. Fatih Karagözlü'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgilerini aktaran değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Çalışmanın istatistik incelemelerini yapan Dr. Hazal Cansu ACAR'a,

Cerrahpaşa'nın bana en büyük kazanımı olan eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, sahip olduğum tüm güzellikleri kendilerine borçlu olduğum ve varlığıyla şanslı hissettiğim canım aileme,

Çalışma sürecinde yaşadığım zorlukları aşmamadestek olanve sevgisiyle hep yanımda olan canım eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Esra KARABIYIK YÜKSEL

İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	X
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diyabetes Mellitus	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması	3
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
2.2.1.Epidemiyoloji	5
2.2.2.Etiyoloji	7
a. Genetik Yatkınlık	7
b. Çevresel Etmenler	8
c. Otoimmünite	8
2.2.3.Patofizyoloji	10
2.2.4.Klinik Belirti ve Bulgular	10

2.2.5. Tanı.....	11
Prediyabet	12
2.2.6. Tedavi	13
2.2.7. Diyabetli Hastanın İzlemi	14
2.2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitusa Eşlik Eden Otoimmün ve Diğer Hastalıklar	15
2.2.9. Komplikasyonlar	15
Kalp ve Damar Sistemi Komplikasyonları	15
2.3. Elektrokardiyografi	19
Tp-e Aralığı ve Tp-e/QT oranı	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.Olguların Seçimi	25
3.2. Elektrokardiyografik İnceleme.....	27
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	28
3.4. İstatistiksel Çözümleme	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	37
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	50
EKLER	61
EK.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	61



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün ülkelere göre değişen T1DM insidansı verileri (0-14 yaş) (32).....	6
Şekil 2. Çalışmamızdaki sağlıklı bir çocuğun EKG'sindeki dalgalar ve aralıklar .	20
Şekil 3. EKG'de J dalgasının oluşumu (94)	22
Şekil 4. EKG'de T dalgasının oluşumu (95)	23
Şekil 5. Tp-e aralığı ölçümü	24



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Etiyolojik sınıflandırma (28, 29).....	4
Tablo 2. T1DM'nin gelişim basamakları (27)	11
Tablo 3. ADA 2020 diyabet tanı ölçütleri (27).....	12
Tablo 4. Prediyabet tanımlama ölçütleri (27)	13
Tablo 5. Çocuk ve ergen hastalar için 2018 ISPAD diyabet izlem kılavuzu (8, 60)	16
Tablo 6. T1DM yüksek tansiyon ve kan lipid bozuklukları izlem önerileri (8,62) .	18
Tablo 7. EKG dalgalarının ve aralıklarının temel özellikleri (88-90)	21
Tablo 8. Olguların genel özellikleri ve gruplar arasında karşılaştırılmaları	31
Tablo 9. Olguların EKG ölçümleri ve gruplar arasında karşılaştırılmaları.....	34
Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri	35
Tablo 11. Kontrollerin klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri	36
Tablo 12. EKG ölçümlerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası karşılaştırılmaları	36

KISALTMA LİSTESİ

β : Beta

2D: İki boyutlu

ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör)

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

AKDH: Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

Anti-Tpo: Anti-tiroid peroksidaz

ARB: Anjiyotensin almaç blokerleri

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

cTp-e: Corrected Tp-e

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DIDMOAD: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

dTp-e: Kalp hızına göre düzeltilmiş Tp-e süresi

dQT: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresi

dQTdis: QTd dispersiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EURODIAB: European Diabetes

GADA: Glutamat dekarboksilaz

GDM: Gestational diabetes mellitus (Gebelik diyabeti)

HbA1c: Hemoglobin A1c (Glikolize hemoglobin)

HDL: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

HLA: Human leucocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)

IA-2A: Islet antigen 2 antibody (Adacık antijen 2 antikoru)

IAA: İnsulin auto antibody (İnsülin antikoru)

ICA: Islet cell antibody (Adacık hücre antikoru)

IPEX: İmmün yetmezlik, poliendokrinopati, enteropati, X-geçişli

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği)

KDH: Kalp ve damar hastalığı

LDL: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MHC: Major histocompatibility complex

MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young (Monogenik Diabet)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

QTc: Corrected QT

QTd: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresi

QTdis: QT dispersiyonu

QTmak: En uzun QT süresi

QTmin: En kısa QT süresi

PDF: Portable document format (Taşınabilir belge biçimi)

Pdis: P dispersiyonu

sT4: Serbest tiroksin

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

Te: Tend (T dalgasının sonu)

Tp: Tpeak (T dalgasının sonu)

Tp-e: Tpeak-end (T dalgasının tepe noktasından bitimine kadar olan süre)

Tp-edis: Tp-e dispersiyonu

TSH: Tiroid stimulan hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: Vücut yüzey alanı

ZnT8A: Zinc transporter 8 antibody (Çinko taşıyıcısı 8 antikoru)



ÖZET

Karabiyik Yüksel, E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tp-e Aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTd Oranı.

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM); mutlak insülin eksikliği sonucunda hiperglisemi ile seyreden, önemli kalp ve damar hastalıklarına neden olabilen, çoğunlukla çocukluk çağında tanı alan bir endokrin hastalıktır. Ventriküler aritmiler, bu önemli kalp ve damar hastalıklarından biridir. T dalgasının tepesi ile sonu arasındaki sürenin (Tp-e süresi), ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu gösterdiği ve Tp-e’de uzamanın ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda amacımız, T1DM tanılı çocuklarda Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranlarını ölçerek ventriküler repolarizasyonu değerlendirmek ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmaktır.

Olgular ve Yöntem: Çalışmaya Mart-Eylül 2019 tarihleri arasında, kalp açısından asemptomatik, pediatrik endokrinoloji bilim dalında izlenen T1DM tanılı 35 çocuk ve yaş, cinsiyet ve vücut ölçümleri benzer olan 35 sağlıklı çocuk alındı. Tüm olguların demografik özellikleri incelendi, fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tüm olguların 12-derivasyonlu EKG’leri PDF olarak ‘Adobe Illustrator 2019’ programında incelendi.

Bulgular: Her iki grubun Tp-e, dTp-e , Tp-e/QT, Tp-e/QTd, QT, QTd, QTdis ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hastaların kalp hızı ile QT, QTmak, QTmin ölçümleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken, QTd, Tp-e ve Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Çıkarımlar: Çalışmamızda her ne kadar T1DM’li kalp açısından asemptomatik çocuk hastalar ile sağlıklı çocuklar arasında Tp-e, dTP-e ve Tp-e/QT açısından farklılık saptanmasa da; hastalarda kalp hızı artışı olması, kalp hızı artışına rağmen Tp-e süresinde kısalma olmaması ve kalp hızı artışı ile QTd süresi, dTp-e süresi ve Tp-e/QT oranında artış görülmesi diyabete bağlı otonom nöropati ve repolarizasyon bozukluğu geliştiğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, Tp-e süresi, Tp-e/QT oranı, Tp-e/QTd oranı.

SUMMARY

Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Pediatric Patients with type 1 Diabetes Mellitus.

Background: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is common endocrine disease of childhood which is characterized by insulin deficiency and hyperglycemia and may lead to severe cardiovascular complications. Ventricular arrhythmias is the one of severe cardiovascular complications. Tp-e interval may correspond to the transmural dispersion of repolarization and increased Tp-e interval and Tp-e/QT ratio may be associated with malignant ventricular arrhythmias. The aim of this study was to assess ventricular repolarization in pediatric patients with T1DM by using Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc and compare with healthy children.

Method: Thirty-five children with asymptomatic for cardiovascular diseases T1DM and 35 healthy control subjects, matched by age, gender and anthropometric measurements, were studied in March 2019-September 2019. Demographic characteristics, physical examinations and laboratory findings of all participants were recorded. All electrocardiograms recorded as a PDF and were measured by manually using 'Adobe Illustrator 2019' software.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of Tp-e, cTp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, QT, QTc and QTdis. While there was a significant negative correlation between the heart rates of the patients and QT, QTmax, QTmin measurements, there was a significant positive correlation between QTc, cTp-e and Tp-e/QT measurements in the patient group.

Conclusion: Although there is no difference between patients and healthy children in terms of Tp-e, cTp-e and Tp-e/QT; increased heart rates, no shortening in Tp-e despite increased heart rates, increase QTc, cTp-e, Tp-e/QT measurements with increased heart rates suggested that diabetes-related autonomic neuropathy and repolarization disorder developed in the patients.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, Tp-e/QTc ratio.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), otoimmün ya da diğer nedenler ile pankreas beta (β) hücrelerinin yıkımı ile gelişen; mutlak insülin eksikliği, kan şekeri yüksekliği ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize; çocukluk çağının sık görülen endokrin hastalıklarından biridir (1).

Tedavide, yaşam boyu ekzojen insülin gereklidir. Tedavi hedefleri, eksik olan insülinin pankreastan fizyolojik salınımına benzer şekilde yerine koyulması, iyi bir glukoz kontrolü sağlanması ve akut ve kronik komplikasyonların önlenmesidir (2). Bunun için yoğun insülin tedavisi tercih edilir. Yoğun insülin tedavisinin diyabetin kronik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (3,4).

T1DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak görülebilir. Akut komplikasyonlar; hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz olarak sayılabilir. Kronik komplikasyonlar; mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (kalp ve damar hastalığı, yüksek tansiyon, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar olarak sıralanabilir (1).

Kalp ve damar komplikasyonları, diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (5). Kalp ve damar sisteminde; oksidatif stres, endokard işlev bozukluğu, aterogenez ve damarlarda yeniden biçimlenme yolu ile aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları, miyokard işlev bozukluğu, yüksek tansiyon, kalp kapak hastalığı ve kalp yetersizliği gibi pek çok hastalık gelişebilir (6). Kardiyak otonom nöropati de diyabetin morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli kalp ve damar sistemi komplikasyonlarından biridir, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (7).

Kalp ve damar hastalıkları, daha çok diyabetin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmakta ve çocukluk çağında nadir görülmektedir. Ancak hastalığın başlangıcından sonra birkaç yıl içerisinde yapısal ve işlevsel bozukluklar görülmektedir. Diyabetin bu ciddi komplikasyonlarının erkenden saptanması ve tedavi edilmesi hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (8).

Elektrokardiyografideki; QT aralığı ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTd), ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerini; en kısa ve en uzun QT süreleri

arasındaki fark olan QT dispersiyonu (QTdis) de, miyokardın depolarizasyon ve repolarizasyon süreleri arasındaki farklılıkları ifade eder. Yapılan çalışmalarda QTd süresinde uzama ve QTdis artma ventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmiştir (9, 10). Diyabetes mellitus hastalarında da QTdis arttığını gösteren çalışmalar yapılmış ve ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılmıştır (11-13). Tp-e aralığı; T dalgasının tepe noktasının izoelektrik hatta izdüşümü (Tp) ile T dalgasının inen kısmına teğet olarak çizilen çizginin izoelektrik hat ile kesiştiği nokta (Te) arasındaki aralıktır. Bu aralığın süresi, Tp-e süresinin, ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu gösterdiği ileri sürülmektedir. Tp-e süresinin uzaması, ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıttığı (14,15) ve ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (16-20). Yeni yapılan çalışmalarda Tp-e/QT, Tp-e/QTd oranları da ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılmaktadır (21-23). Tp-e/QT oranı, hem ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu (Tp-e) hem de ventrikülün depolarizasyon ve repolarizasyon (QT) değerlerini içerir. Kalp hızına göre düzeltme gerekmediğinden, diğer belirteçlere göre daha avantajlıdır. Erişkin diyabetli hastalarda yapılan birkaç çalışmada, Tp-e süresinin sağlıklı bireylere göre uzadığı (24) ve Tp-e/QT oranlarının arttığı gösterilmiş ve bunun ventriküler aritmiler ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (25, 26).

T1DM tanılı çocuk hastalarda Tp-e süresini, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranlarını değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak hastalarda ventriküler aritmilerin erken tanınması ve tedavisi ile morbidite ve mortalitenin azaltılacağı düşünüldüğünde, çocuk hastalarda da bu konuda çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Çalışmamızda amacımız, en az 5 yıldır T1DM tanısı ile izlenen kalp açısından asemptomatik çocuklarda Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd ölçerek ventriküler repolarizasyonu değerlendirmek ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1.Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgılanması ya da etkisindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkan, belirgin kan şekeri yüksekliği ile karakterize, çocukluk çağının sık görülen kronik seyirli, endokrin hastalıklarından biridir.

Farklı diyabet türleri vardır (Tablo 1). T1DM, pankreasın β hücrelerinin yıkımına bağlı gelişen insülin salınımındaki yetersizlik ile karakterizedir. T2DM, insülin direnci ve buna bağlı ortaya çıkan göreceli insülin yetersizliği ile karakterizedir.

DM, tek bir hastalık olmayıp genetik, etiyolojik ve patofizyolojik yönden farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur (1).

2.1.2.Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması

Amerikan Diyabet Birliği [American Diabetes Association (ADA)] diyabeti etiyolojik olarak dört ana grupta sınıflandırmıştır: T1DM, T2DM, gebelik diyabeti ve diğer özel tipler (27). Tablo 1’de ADA ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) birlikte geliştirdiği etiyolojik sınıflandırılma gösterilmiştir (28, 29).

Tablo 1. Etiyolojik sınıflandırma (28, 29)

1. T1DM (Beta hücre hasarı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliği)	
a. Otoimmün	b. İdiyopatik
2. T2DM (İnsülin direnci ile birlikte göreceli insülin eksikliği ve sonrasında gelişen hiperglisemi)	
3. Diğer özel tipler	
A. Beta hücre işlevinde genetik defektler (Monogenik diyabetler)	B. İnsülin etkisinde genetik defektler
a. MODY	Tip A insülin direnci
MODY 1 kromozom 20, HNF4A	Donohue sendromu
MODY 2 kromozom 7, GCK	Rabson-Mendenhall sendromu
MODY 3 kromozom 12q24.2, HNF1A, TCF-1	Lipoatrofik diyabet sendromları
MODY 4 kromozom 13q24.2, IPF-1	C. Diğer genetik sendromlar
MODY 5 kromozom 17, HNF1B, TCF-2	Down sendromu
MODY 6 kromozom 2q32, neuro-D1/B2	Turner sendromu
MODY 7 kromozom 2p25, KLF11	Klinefelter sendromu
MODY 8 kromozom 9q34, CEL	Prader-Willi sendromu
MODY 9 kromozom 7q32, PAX4	Bardet-Biedl sendromu
MODY 10 kromozom 11p15.5, INS	Alström sendromu
MODY 11 kromozom 8p23, BLK	Werner sendromu
b. Yenidoğan diyabetleri	D. Diyabetle ilişkili diğer otoimmün sendromlar
Geçici yenidoğan diyabeti	IPEX (immün yetmezlik, poliendokrinopati, enteropati, X-geçişli)
PLAGL1/HYMAI, ZFP57, ABCC8, KCNJ11, HFN1	Otoimmün poliendokrinopati sendromları (APS-1 ve APS-2)
Kahcı yenidoğan diyabeti	Stiff person sendromu
ABCC8, KCNJ11, GCK, IPF1, PTF1A, FOXP3, EIF2AK3, GATA6	İnsülin almaç antikorları
c. Mitokondriyal DNA mutasyonları	E. İlaç ya da kimyasal ilişkili diyabetler
Wolfram sendromunun 1 formu, Pearson sendromu, Kearns-Sayre ve maternal kalıtmı diyabet ve sağırılık	Siklosporin, Sirolimus
d. Wolfram sendromu-DIDMOAD	Glukokortikoidler
WFS1-Wolframin kromozom 4p	L-asparaginaz
Wolfram lokus 2 kromozom 4q22-24	Beta-blokerler
Wolfram (mitokondriyal kalıtmı)	Vacor (rodentisid)
e. Tiamin yanıtı megaloblastik anemi ve diyabet	Fenitoin
F. Ekzokrin pankreas hastalıkları	Alfa-interferon
Pankreatit/İyonize radyasyon	Diazoksit
Travma/Pankreatektomi	Nikotik asid
Kistik fibrozis-ilişkili diyabet	Pentamidin
Hemokromatozis	G. Diyabetle ilişkili endokrinopatiler
Fibrokalküloz pankreatopati	Cushing sendromu
H. Enfeksiyonlar	Akromegali
Doğumsal rubella	Feokromasitoma
Enterovirus	Glukagonoma
Sitomegalovirus	Somatostatinoma
Hemolitik üremik sendrom	Aldosteronoma
4. Gebelik Diyabeti (GDM)	

DIDMOAD: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık; GDM: gestasyonel diyabetes mellitus; IPEX: immün yetmezlik, poliendokrinopati, enteropati, X-geçişli; MODY: maturity-onset diabetes of the young.

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İnsülin bağımlı DM ya da juvenil DM olarak da adlandırılan T1DM çocukluk çağının sık görülen endokrin hastalıklarından biridir (1). Bu hastalıkta pankreas β hücrelerinin otoimmün (%95, tip 1A) ve idiyopatik (%5, tip 1B) olarak yıkımı sonucu, endojen insülinin mutlak eksikliği görülür ve tedavide yaşam boyu ekzojen insülin kullanımı gereklidir (30).

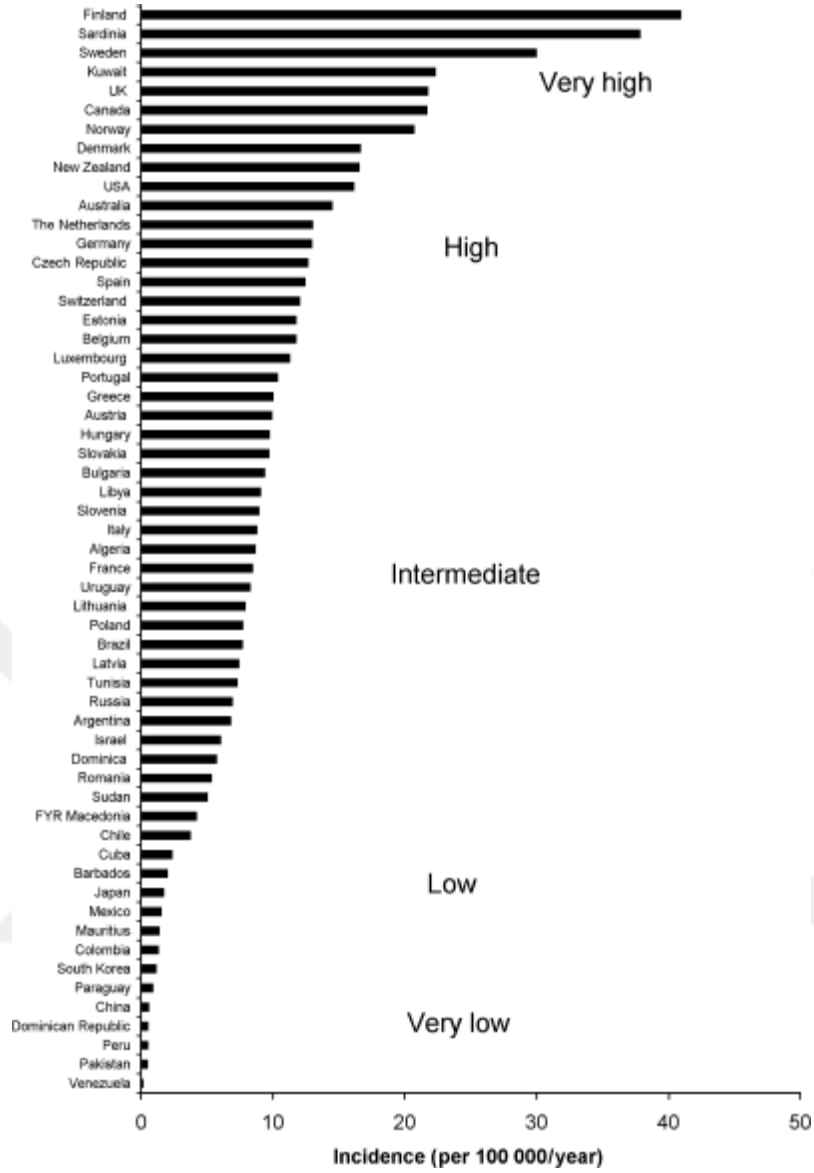
2.2.1.Epidemiyoloji

T1DM dünya çapındaki tüm diyabet olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Çocukluk çağında T2DM sıklığı artsa da, halen T1DM en sık diyabet türüdür (30). Tüm dünyada T1DM tanısı ile izlenen 15 milyondan fazla insan bulunmaktadır (1). Her yıl çocukluk yaş grubunda 15 000 hasta T1DM tanısı almaktadır (1). Ülkemizde yapılan ilk kapsamlı prevalans çalışmasında; T1DM prevalansı 0,75/1 000, insidansı erkeklerde 10,4/100 000, kızlarda 11,3/100 000 saptanmıştır (31).

T1DM çoğunlukla çocukluk çağında başlamakla beraber, hastalığın başlangıcı çocukluk çağı ile sınırlı değildir, olguların yaklaşık %25'i erişkin başlangıçlıdır (29, 30).

T1DM insidansı farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir (Şekil.1) (30, 32). İnsidansın coğrafi yönden değişkenliğine bakıldığında, ekvatoradan uzaklaştıkça insidansın arttığı izlenmiştir (30, 33). Çoğu toplumda da insidans artış göstermektedir (1, 32). T1DM insidansındaki artış özellikle küçük çocuklarda belirgindir. Avrupa'da yapılan çalışmalara göre insidans artış oranları 0-4 yaş grubunda en yüksektir (34-36). İnsidans ergenlik sonrası azalmakta ve genç erişkinlerde (15-29 yaş) dengelenmektedir.

Çocukluk çağında T1DM görülme yaşı iki tepeli dağılım gösterir; 4-6 yaş arasında ilk zirve görülmekteyken, ikinci zirve 10-14 yaş arasında erken ergenlik dönemindedir. İlk zirve okula başlama ile enfeksiyonlara maruz kalmada artışa bağlanırken, ikinci zirve ergenlikte artmış cinsiyet hormonları, büyüme hormonu ve psikolojik strese bağlanmaktadır (30).



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün ülkelere göre değişen T1DM insidansı verileri (0-14 yaş) (32)

Avrupa ülkelerinde insidans, T1DM'ye yatkınlık yaratan HLA genlerinin genel toplumdaki sıklığı ile yakın ilişkili bulunmuştur (37, 38)

Ülkemizde, Hacettepe Tıp Fakültesi'nde yapılan 1969-1991 yılları arasındaki 477 olguyu geriye dönük olarak değerlendiren bir çalışmada, T1DM ortalama tanı yaşının 9,5 yıl olduğu ve tanı yaşının 12 ve 14 yaşları arasında zirve yaptığı saptanmıştır (39). Hacettepe Tıp Fakültesi'nde 1990-2010 yılları arasında tanı alan 354 T1DM olgusunun değerlendirildiği

çalışmada, tanı yaşı ortalamasının 7,7 yıl olduğu saptanmış ve 1969-1991 yılları arasındaki veriler ile karşılaştırıldığında 40 yıl içinde tanı alma yaşının daha erkene geldiği görülmüştür (40). Demir ve arkadaşlarının (41) İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1985-2004 yılları arasında tanı alan 395 T1DM olgusunda yaptığı geriye dönük çalışmada; ortalama tanı yaşının 8,1 yıl olduğu ve tanı yaşının 6-8 yaşları arasında zirve yaptığı gösterilmiştir.

Genel olarak otoimmün hastalıklar kızlarda daha sık görülmektedir ancak çocukluk çağında T1DM kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir (1, 32, 42). T1DM insidansının fazla olduğu Avrupa ülkelerinde T1DM erkeklerde daha sık izlenmiştir (34), T1DM insidansının düşük olduğu toplumlarda ise T1DM kızlarda daha sık görülmektedir (43, 44).

Yeni olguların ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar rol oynamaktadır. Özellikle enfeksiyonların sık olduğu kış aylarında T1DM insidansının pik yaptığı izlenmiştir (30, 36, 38). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da olguların en sık kış aylarında tanı aldığı gösterilmiştir (39, 41).

2.2.2.Etiyoloji

T1DM'nin ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün etmenler rol oynamaktadır (1, 45). Genetik ve çevresel etmenlerin etkisiyle otoimmün ya da idiyopatik pankreas β hücre yıkımı başlar ve sonucunda mutlak insülin eksikliği gelişir (46).

a. Genetik Yatkınlık

T1DM'li olguların %10'unda ailesel geçiş görülmektedir. Henüz belirli bir kalıtım şekli tanımlanmamıştır. T1DM çok etmenli poligenik kalıtım göstermektedir (30). T1DM için genetik yatkınlığa yol açan genler 'major histocompatibility complex (MHC)' ve non-MHC genlerdir (30, 46). Olguların çoğu sporadik olarak gelişse de tanı alan hastanın yakın akrabalarında hastalığın gelişme riski belirgin olarak artmıştır (47).

T1DM'ye yatkınlık ve direnci belirleyen en önemli gen kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijen kompleksidir (HLA) (48). Bu bölge, makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC II moleküllerini kodlayan genleri içerir. Bu MHC moleküllerinin içerdiği alfa (α) ve β zincirlerinin aminoasit içeriğindeki bir ya da iki kritik

bölgedeki değişiklik, otoantijenlerin bağlanmasını arttırarak ya da azaltarak T1DM'ye yatkınlık oluşturur (49).

Bazı HLA allellerinin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı, bazılarının ise diyabete karşı koruyucu etkisi vardır. Özellikle HLA DR3 ve DR4 haplotiplerinin T1DM'ye yatkınlığı arttırdığı (50), HLA DQB1*0602 allelinin ise T1DM gelişimi için koruyucu olduğu bilinmektedir (30).

HLA genlerinin prevalansı etnik kökene bağlı değişmekte ve bu da T1DM'nin İskandinavya ve Sardunya'da sık görölmesini ve Çin'de ise nadir görölmesini açıklamaktadır (30).

b. Çevresel Etmenler

Genetik olarak yatkın bireylerde; viral enfeksiyonlar (doğumsal rubella, koksaki A, koksaki B, su çiçeği, kızamık, rotavirus vb), kimyasal maddeler (alloksan, streptozosin, pentamidin, interferon alfa, takrolimus vb), gıdalar (erken yaşta inek sütüne başlanması ve çok miktarda inek sütü alımı, tahıllar, içme suyundaki nitrat oranı vb), D vitamini eksikliği, perinatal etmenler (anne yaşının 25'ten fazla olması, preeklampsi öyküsü, yenidoğan sarılığı vb), stres gibi bazı çevresel etmenler immün cevabı tetikleyerek pankreasın β hücrelerinin yıkımına yol açabilir (30).

Tip 1A DM'nin insidansındaki hızlı artış, çevresel etmenlerin diyabet etiolojisinde rol oynadığının en önemli göstergesidir (30). İnsidanstaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, etiolojide 'hijyen hipotezi' suçlanmıştır. Hijyen hipotezi; aşırı korunarak, en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin immün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin fazla olduğunu savunur. Çocukların daha az hijyenik ortamlarda büyümesi doğal bağışıklanmanın daha güçlü olmasına neden olarak T1DM gibi immünite ilişkili hastalıkların azalmasına neden olur (51).

c. Otoimmünite

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel etmenlerin etkisiyle, pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün süreç başlar (46). Bu otoimmün süreç yavaş ve ilerleyici biçimde β hücrelerini hasara uğratarak insülin salınımında azalmaya neden olur. Bu otoimmünitenin

başlamasıyla beraber klinik bulgular ortaya çıkmadan önce hastaların serumunda otoantikolar saptanabilir (30).

Yapılan ve devam eden çalışmalara göre, pankreasın β hücrelerinde otoimmün adacık hasarının başlaması ve ilerlemesinde rol oynayan otoantikolar tanımlanmıştır (30). Bu otoantikolar; anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücre antikoru (ICA), insülin antikoru (IAA), tirozin fosfataz ilişkili adacık antijen 2 antikoru (IA-2A), çinko taşıyıcısı ZnT8'e karşı gelişen otoantikolardır. Yeni tanı almış T1DM olgularının %95 ve daha fazlasında en az bir otoantikol pozitif saptanmaktadır (30).

ICA ilk kez 1974'te tanımlanmıştır ve laboratuvarında ilk geliştirilen adacık otoantikoludur. Yeni tanı almış T1DM olgularının %85'inde ICA pozitif saptanır ve bu oran hastalık seyri boyunca azalır (30).

Beta hücrelerine özel tek otoantijen insülinidir. IAA, çocuklarda doğumdan itibaren saptanır ve diyabete ilerlemede rol alır. T1DM'li çocuklarda tanı anında %40-50 oranında pozitif saptanır (30). İnsülin tedavisi başladıktan sonra, tüm bireyler insülin antikoru geliştirir. Bu yüzden tedavi başladıktan yaklaşık 2 hafta sonra otoimmün diyabet göstergesi olarak kullanılmaz.

Glutamik asit dekarboksilaz enzimi adacık hücrelerinde, santral sinir sistemi, testis ve overler, tiroid bezi, pituitar ve adrenal bez gibi birçok endokrin dokuda bulunmaktadır. Anti-GAD otoantikoları, tanı anında T1DM tanılı hastaların %70'inde pozitif saptanır (30).

IA-2 tirozin fosfatazlardan bir nöroendokrin proteindir. Bir çalışmaya göre IA-2'ye karşı gelişen otoantikolar T1DM'li hastaların %58'inde tanı anında pozitif bulunmuştur (52).

İşlevi tam olarak bilinmemekle beraber ZnT8 isimli katyon dışarı atıcı çinko taşıyıcısının çalışması bozulduğunda insülin salgılanması ya/ya da cevabında bozulmanın ortaya çıktığı bilinmektedir. ZnT8'e karşı oluşan otoantikolar yeni tanı almış T1DM hastalarının %60-80'inde pozitif saptanmaktadır ve tanıdan kısa süre sonra kaybolurlar (30).

Otoimmün hastalığı olan bireylerin, diğer otoimmün hastalıklar için yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. T1DM'de, vücuttaki diğer organlara karşı olan antikolar görülebilmektedir. Tip 1A DM'li hastalarda en sık otoimmün tiroid hastalıkları (%25), ikinci

sıklıkta ise çölyak hastalığı (%10) eşlik etmektedir. Eğer hastada anti-tiroid otoantikörler var ise, hipotiroidi gelişme riski belirgin olarak artar (53).

2.2.3.Patofizyoloji

T1DM patofizyolojisinde temel mekanizma, pankreas β hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan mutlak insülin eksikliğidir. İnsülin, beslenmeye yanıt olarak pankreas β hücrelerinden salgılanır ve başta karaciğer, kas ve yağ hücreleri olmak üzere hücrelere glukoz girişini sağlar ve glikojen, yağ ve protein sentezi gibi metabolizmanın anabolik basamaklarını uyarır. Kan şekeri düzenlenmesinde en önemli hormondur. Dokuların glukozu kullanabilmesini sağlar. T1DM hastalarında ise beslenmeye yanıt olarak yeterli insülin salgılanamamakta ve insülin yetersizliği ile metabolizmaya katabolik süreçler hakim olmaktadır (30, 46).

T1DM'de pankreasın adacık hücrelerine olan bu otoimmün saldırıdan hücresel immünite sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın seyrinde, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce ılımlı bir insülin yetersizliği ve toklukta hiperglisemi görülmektedir. Adacık hücrelerinin %80-90'ının yıkıma uğramasıyla beraber, hastalarda mutlak insülin yetersizliği ortaya çıkar ve klinik bulgular görülür. ADA'nın 2020 Diyabet Rehberi'ndeki T1DM'nin gelişim basamakları Tablo 2'de verilmiştir (27, 30).

2.2.4.Klinik Belirti ve Bulgular

T1DM'li olgular çoğunlukla çok su içme, çok idrara çıkma, çok yeme, kilo kaybı gibi klasik yakınmalar ile başvururlar. Bununla beraber hastalar, ağız kuruluğu, gece idrara çıkma, idrar kaçırma, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma gibi özelliiksiz yakınmalar ya da idrar yolu enfeksiyonları, vulvovaginit, mantar enfeksiyonları yakınmaları ile başvurabilirler. Tanı geciktiğinde hastalarda ketoasidoz, stupor, koma gelişebilir.

Bazı hastalar ise -T1DM tanısı ile izlenen birinci dereceden akrabası olanlarda daha sık-klinik bulgular başlamadan, sadece kan şekeri yüksekliği ile de tanı alabilir.

Tablo 2. T1DM'nin gelişim basamakları (27)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Özellikler	Otoimmünite Normal kan şekeri Semptom yok	Otoimmünite Kan şekeri bozuklukları Semptom yok	Yeni başlangıçlı aşikar hiperglisemi Semptomatik
Tanısal özellikler	Otoantikorların varlığı BAG ya da BGT yok	Otoantikorların varlığı <u>Kan şekeri</u> <u>bozuklukları:</u> BAG: AKŞ: 100-125 mg/dl BGT: OGTT 2.saatinde Kan şekeri: 140-199 mg/dl HbA1c: %5,7-6,4	Klinik bulgular Tanı ölçütlerine göre Diyabet tanısı

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu; BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, HbA1c: Hemoglobina1c (glikolize hemoglobin)

2.2.5.Tanı

T1DM tanısı klinik belirti ve bulgular ve biyokimyasal ölçümler ile konulur. Genellikle klasik yakınmalar ile gelen hastaların kan glukoz seviyesinin belirgin yüksek ölçülmesiyle, diyabet tanısı hızlı bir şekilde doğrulanır (38). ADA'nın 2020'de tanımladığı DM tanı ölçütleri Tablo 3'te gösterilmiştir (27).

Hastalar tanı ölçütlerine göre diyabet tanısı aldıktan sonra, T1DM ve T2DM ayrımı yapılır. Hastalığın akut başlangıçlı ve semptomatik olması, ketozisin eşlik etmesi, hastaların zayıf olması, C-peptid düzeyinin düşük olması, otoantikor pozitifliği ve başka otoimmün hastalık eşlik etmesi özelliklerine bakılarak hastalar T2DM'den ayrılır, T1DM tanısı alır (46).

Gelişmiş ülkelerde T1DM'nin en sık başvuru şekli asidoz olmadan hiperglisemidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı sırasında ketoasidoz vardır. Ancak az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde, düşük sosyoekonomik bölge çocuklarında ve altı yaş altındaki çocuklarda bu oran daha yüksek izlenmektedir (30).

Tablo 3. ADA 2020 diyabet tanı ölçütleri (27)

Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) (En az 8 saatlik açlık ile)

Ya da

Oral Glukoz Tolerans Testi'nde (OGTT) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
(OGTT, DSÖ'nün tanımladığı şekilde 75 gr glukoz ve su ile yapılmalıdır.)

Ya da

HbA1c \geq %6,5 (48 mmol/mol)

(Yalnızca uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olabilir. Anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılmaz.)

Ya da

Klasik belirti ve bulgular + Rastlantısal plazma glukoz ölçümü ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; HbA1c: Hemoglobin A1c (Glikolize Hemoglobin); OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

Prediyabet

Kan şekeri yüksekliği DM tanısı alacak kadar yüksek olmayan ancak normal aralıkta da olmayan hastalar ADA tarafından prediyabet olarak tanımlanmıştır (Tablo 4) (27). T1DM hastaları da hastalığın gelişim sürecinde (Evre 2) prediyabet olarak izlenebilir.

Tablo 4. Prediyabet tanımlama ölçütleri (27)

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) (BAG)
Ya da
75 gr ile yapılan OGTT testinde 2. Saat plazma glukozu 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L) (BGT)
Ya da
HbA1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu; BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı; HbA1c: Hemogloblin A1c (Glikolize hemogloblin); OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.

2.2.6. Tedavi

T1DM tedavisinde amaç eksik olan insülinin yerine koyulması ve iyi bir glukoz kontrolü sağlanmasıdır. Tedavi, akut ve kronik komplikasyonları önlemeli ve normal büyüme ve gelişmeyi sağlamalıdır (1, 2).

T1DM tedavisinde ideal kan şekeri kontrolünü sağlayacak ve mümkün olduğunca fizyolojik insülin salınımını taklit edecek tedavi planlaması yapılması gerekmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan insülin uygulaması, bazal-bolus insülin tedavisidir. Yoğun insülin tedavisi olarak tanımlanan bu tedavi günlük subkutan çoklu insülin enjeksiyonları ile ya da insülin pompası aracılığı ile devamlı subkutan insülin infüzyonu şeklinde uygulanır (46).

Diyabetli olguların beslenmesi; yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak, normal büyüme-gelişmeyi sağlayacak şekilde ve fiziksel aktivite göz önünde bulundurularak planlanır. Günlük alınan enerjinin %50-55'i karbonhidrat, %30-35'i yağ ve %12-15'i proteinlerden oluşmalıdır. Beslenme tedavisi kültürel, etnik ve aile geleneklerinin yanı sıra çocuğun ve ailenin bilişsel ve psikososyal koşullarına da uyarlanmalıdır (46). Çocukluk çağı diyabetinde deneyime sahip bir çocuk diyetisyeni, tutarlı bir ilişki geliştirmek için tanı sırasında en kısa sürede multidisipliner ekibin bir parçası olarak yer almalıdır (54).

Yoğun insülin rejimlerinde insülin dozunun özellikle alınan besin miktarına göre belirlenmesi beslenme planında esneklik ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır. Diyabetlilere ve ailelerine yaşa uygun beslenme örnekleri anlatılmalı, tüketilen beslenme planına uygun insülin uygulaması yapılabilecek karbonhidrat, yağ ve protein sayım yöntemleri öğretilmelidir (54).

2.2.7. Diyabetli Hastanın İzlemi

Diyabet sağlık ekibinde endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyetisyen dışında çocuk ve ergenlerin davranışsal sorunları için çocuk ruh sağlığı uzmanı ya da psikolog yer almalıdır. Multidisipliner diyabet sağlık ekibi; hastalar ve aileleri ile düzenli, tutarlı ve kesintisiz iletişim kurmaya çalışmalıdır (54, 55).

T1DM tanılı bireyin günlük yaşamını tamamen sağlıklı bir birey olarak sürdürebilmesi için etkin bir şekilde izlenmesi gerekir. Bu izlem hem sağlık çalışanlarının izlemini hem de bireyin ya/ya da ailenin evde izlemini içerir. Hastanın izleminde ailenin ve diyabetli çocuğun tedavi planında aktif olarak yer alması gerekir. Bu süreçte çocuğun ve ailenin sorumlulukları paylaşması önemlidir. Sorumlulukların paylaşımında çocuğun yaşı belirleyicidir. Diyabetli tüm çocukların erişkin yaşa ulaştıklarında diyabet izleminde bağımsız ve başarılı bireyler olmasını sağlamak temel amaçtır. Diyabetli ve ailesinin evdeki izlemi yapabilmesi için gerekli bilgi ve beceriye sahip olması gerekir. Bunun için izleyen ekibin uygun eğitimi vermesi zorunludur. Diyabetli ya/ya da ailesinin evde yapması gereken sorumlulukları; önerilen şekilde kan şekeri ölçümü, ölçüm sonuçlarının kaydedilmesi, önerilen şekilde insülin yapılması, tüketilen karbonhidratların miktarının kaydedilmesidir (30, 56, 57).

Diyabetli bireyin hastanede rutin izlemi üç ayda bir yapılır. Hastanedeki kontrollerde ailenin evdeki izlemine ait bilgi edinilir, kayıtlar incelenir. Açlık ve tokluk glukoz değerlerinin hedef aralığa ne kadar yakın ya da uzak olduğu hakkında bilgi edinilir. Sistemik muayeneleri yapılır. Metabolik kontrolü değerlendirmek için Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)] ve ADA'nın önerdiği rutin laboratuvar tetkikleri yapılır (54, 58, 59).

ADA ve ISPAD kılavuzları, diyabetlilerde glukoz kontrolünü değerlendirmek için yılda en az 4 kez HbA1c ölçümü önermektedir. İyi kontrol için HbA 1c değerinin her yaş grubunda %7,5'in altında olması gerekir, ideal olanı %7'nin altında olmasıdır (58, 59).

2.2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitusa Eşlik Eden Otoimmün ve Diğer Hastalıklar

T1DM hastaları; kronik otoimmün tiroidit , çölyak hastalığı , primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), otoimmün gastrit, otoimmün hepatit, dermatomiyozit, vitiligo, myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklar açısından yüksek risk altındadır (60).

Çocuk ve ergen T1DM hastaları için, 2018'de ISPAD tarafından oluşturulan izlem kılavuzunda eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından izlem önerileri belirtilmiştir (Tablo 5) (8, 60).

2.2.9. Komplikasyonlar

T1DM'nin akut komplikasyonları; hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Mikrovasküler bozukluklara bağlı kronik komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler bozukluklara bağlı olan kronik komplikasyonlar ise; büyük damarların aterosklerotik değişiklikleri, yüksek tansiyon, periferik damar hastalıkları, inme ve erken miyokard enfarktüsüdür (1, 8).

Hastaların kronik komplikasyonlar açısından nasıl izleneceği 2018 ISPAD diyabet izlem kılavuzunda verilmiştir (Tablo 5) (8).

Kalp ve Damar Sistemi Komplikasyonları

Kalp ve damar hastalıkları, T1DM'li hastalarda erken morbidite ve mortalitenin ana nedenidir ve diyabetli hastalarda topluma göre daha sık görülmektedir (5, 61). T1DM'li hastalarda gelişebilecek kalp ve damar hastalıkları; aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları (AKDH), tansiyon yüksekliği, kan lipid bozuklukları, kardiyak otonom nöropati, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve tüm bunların sonucunda gelişebilecek olan kalp yetersizliği olarak sayılabilir. Bu komplikasyonlar hastalığın başlaması ile gelişmeye başlar. Çocuk ve ergenlerde kalp ve damar komplikasyonları klinik olarak nadiren görülse de subklinik bulgular saptanabilir (61).

Tablo 5. Çocuk ve ergen hastalar için 2018 ISPAD diyabet izlem kılavuzu (8, 60)

	Değerlendirme	T1DM	T2DM
Glisemik kontrol	HbA1c	3 ayda bir her kontrolde	
	Glukoz ölçümleri	Her kontrolde ve kontroller arası insülin dozu ayarlamalarında	
KDH risk etmenleri	Kan basıncı	Her kontrolde	
	Sigara içiciliği	Her kontrolde	
	Kan lipid düzeyleri	≥10 yaş başlanarak, anormalse yıllık, LDL<100 ise 5 yılda bir	Tanıda başlanarak her 1-2 yılda bir
Mikrovasküler komplikasyonlar	Nefropati: idrar albümin/kreatinin	Tanıdan 5 yıl sonra, ergenlik başlangıcında ya da ≥ 10 yaş; Her 1-2 yılda bir	Tanıdan itibaren; yıllık
	Retinopati: göz muayenesi		
	Nöropati: kapsamlı ayak muayenesi		
Otoimmün izlem	Tiroid fonksiyonları: TSH, sT4 Tanıda anti-Tpo, anti-Tg	Tanıda ya da tanıya yakın; 2 yılda bir, antikor pozitifliği ya da yakınma varsa daha erken	Öneri yok
	Çölyak taraması: doku transglutaminaz IgA	Tanıda ya da tanıya yakın; 2 yıl içinde tekrar, sonrasında 5 yılda bir ya da yakınma varsa	Öneri yok
	Graves hastalığı, Addison hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, dermatomyozit ve myastenia gravis	Klinik gereklilik halinde	Öneri yok
Psikolojik izlem	Sıkıntı, depresyon, yeme bozukluğu	Tanı ya da tanıya yakın; yıllık	
Geleceğe dönük planlar	Gebelik danışmanlığı	Gebelik düşüncesi içerisindeki kadınlara	
	Riskli davranışlar, erişkin döneme geçiş	Erken ergenlik döneminde ve sonrasında yıllık	

Anti-Tpo: Anti-tiroid peroksidaz; Anti-Tg: Anti-tiroglobulin, LDL: low-density lipoprotein; sT4: Serbest tiroksin; TSH: Tiroid stimulan hormon.

Diyabetli hastalarda hipergliseminin etkisi ile ortaya çıkan endotel işlev bozukluğuna bağlı olarak koroner ve periferik arter hastalıkları görölmektedir (61). Kan lipid bozuklukları ve aterosklerotik değişiklikler diyabetli çocuklarda sağlıklı çocuklardan daha sık görölmektedir ve bu bulgular kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (30, 62). Bu hastalarda bazen eşlik eden kan lipid bozuklukları ve yüksek tansiyon da AKDH gelişme riskini arttırır (8, 61). T1DM’li çocuk ve ergenlerde erken aterosklerotik bulgular görülebilir. Yapılan çalışmalarda T1DM’li çocuklarda aort ve karotis intima-media kalınlığının sağlıklı çocuklara göre arttığı gösterilmiştir (63-68).

Tansiyon yüksekliği, T1DM’li çocuk ve ergenlerde sağlıklı çocuklara göre daha sık görülür (69, 70). AKDH ve mikrovasküler komplikasyonlar için en önemli risk etmenidir (61). Yüksek tansiyon gelişimi hiperglisemi, HbA1c, nefropati ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (69, 71). Yapılan klinik çalışmalarda; yoğun insülin tedavisi ile uzun dönemde yüksek tansiyon riskinin azaldığı ve yüksek tansiyon gelişen hastalarda tansiyonun kontrol altına alınması ile mikrovasküler komplikasyonlar ve AKDH gelişme riskinin azaldığı görölmüştür (72-74). ISPAD ve ADA için yüksek tansiyon izlem önerileri Tablo 6’da görölmektedir (8, 62). Yüksek tansiyon tedavisi öncelikle diyet, egzersiz, iyi bir glisemik kontrol, gerekliyse kilo kontrolü ile yapılır. Eğer tansiyon kontrolü sağlanamıyorsa ilaç tedavisi olarak ACE inhibitörleri (ACEi) ya da anjiyotensin almaç blokerleri (ARB) önerilir (8, 62).

T1DM hastalarında trigliserid yüksekliği, LDL yüksekliği ve HDL düşüküğü gelişebilir (75). Kan lipid bozuklukları kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur (76). ISPAD ve ADA için kan lipid bozuklukları izlem önerileri Tablo 6’da görölmektedir (8, 62). Lipid bozuklukları tedavisi diyet, egzersiz, iyi bir glisemik kontrolü içerir. Eğer kontrol altına alınamıyorsa ilaç tedavisi olarak statinler önerilir (8, 62).

Kardiyak otonom nöropati, diyabetin mortalite ile ilişkili olan ve önemli komplikasyonlarından biridir (77). T1DM’li çocuk ve ergenlerde kardiyak otonom nöropati nadir değildir (78). EURODIAB çalışmasında, 31 merkezden 1 172 erişkin T1DM hasta otonom nöropatiler açısından değerlendirilmiştir; diyabetik otonom nöropati gelişiminin, kötü glukoz kontrolü, trigliserid yüksekliği, VKİ’nin yüksek olması, sigara içme ve yüksek tansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79, 80). Kardiyak otonom nöropati gelişen

Tablo 6. T1DM yüksek tansiyon ve kan lipid bozuklukları izlem önerileri (8,62)

	Nasıl izleyelim?	Nasıl tedavi edelim?
Yüksek tansiyon	Her kontrolde*	Kan basıncı > 90. Persantil ise yaşam tarzı değişiklikleri Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen Kan basıncı > 90. Persantil ya da mikroalbuminüri var ise ACEi/ARB Kan basıncı > 95. Persantil ise Yaşam tarzı değişiklikleri ve ACEi/ARB
	Her kontrolde**	Kan basıncı \geq 90. persantil ya da 13 yaş ve üzeri ergenlerde \geq 120/80 mmHg ise yaşam tarzı değişiklikleri Kan basıncı \geq 95. persantil ya da 13 yaş ve üzeri ergenlerde \geq 140/90 mmHg ise önce yaşam tarzı değişiklikleri Kontrol altına alınamıyorsa ACEi/ARB
Kan lipid bozuklukları	\geq 10 yaş başlanarak (Aile öyküsünde lipid bozukluğu ya da 55 yaş altın geçirilmiş kardiyak olay varsa ya da aile öyküsü bilinmiyorsa daha erken) LDL > 100 mg/dl yıllık, LDL < 100 md/dl ise 5 yılda bir kontrol*	LDL 100-130 mg/d yaşam tarzı değişiklikleri LDL > 130 mg/dl statinler
	Tanıda ya da tanı yaşı daha erkense \geq 2 yaş başlangıç lipid kontrolü, LDL \leq 100 mg/dl ise 9-11 yaşta kontrol LDL < 100 md/dl ise 3 yılda bir kontrol**	Önce yaşam değişiklikleri, LDL > 160 mg/dl ise ya da LDL > 130 mg/dl ve bir ya da daha fazla KDH risk faktörü varsa statinler

ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiotensin II almaç blokerleri, KDH: Kalp ve damar hastalığı; LDL: low density lipoprotein.

* ISPAD izlem önerileri; ** ADA izlem önerileri

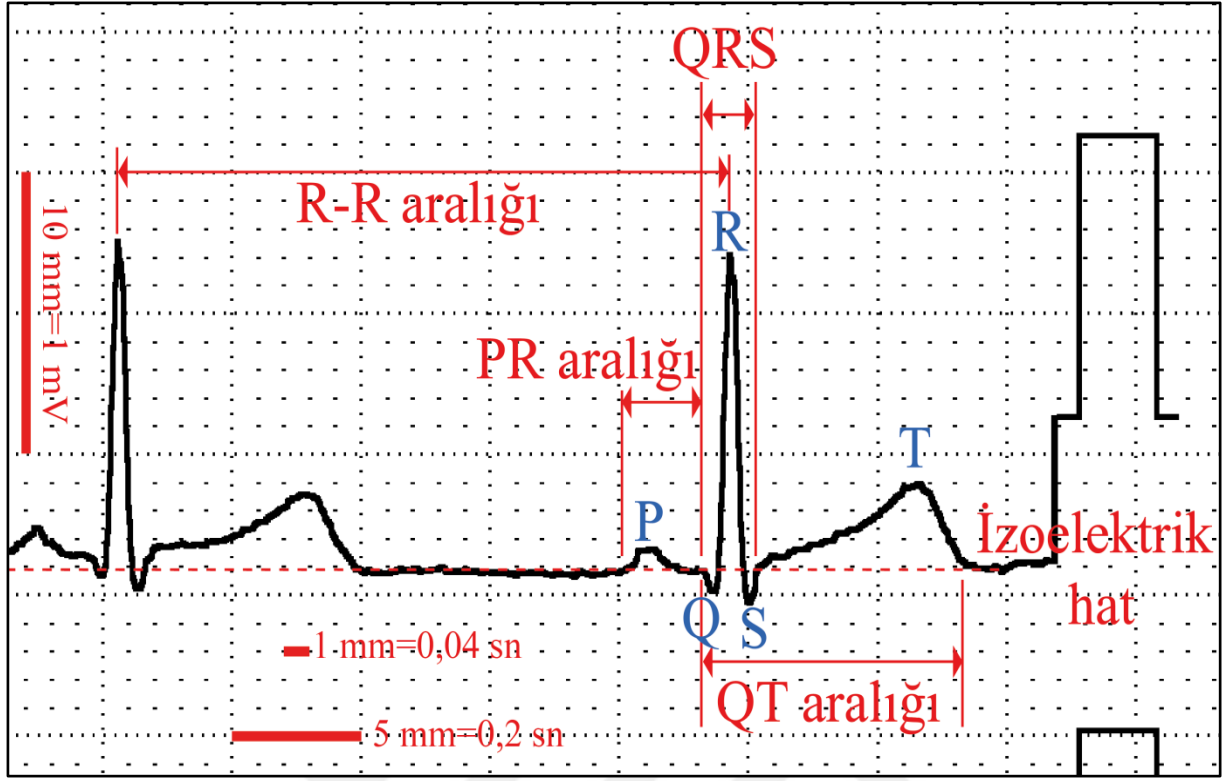
hastalarda klinik olarak; istirahatte kalp hızı artışı, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, ortostatik taşikardi, senkop, ventriküler aritmiler, sessiz miyokard enfarktüsü ve iskemi görülebilir (81). Hastalarda subklinik bulgular için; EKG’de R-R değişkenliği, Valsalva testi, ortostatik test, derin nefes testi ile kalp hızı değişkenliği araştırılabilir. İstirahatte kalp hızı artışı, parasempatik sistem bozukluğu sonucunda sempatik sinir sistemi aktivitesinin dengelenememesine bağlı olarak gelişir ve erken dönem komplikasyonlarından (77, 78). Ortostatik hipotansiyon ise sempatik sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak gelişir ve otonom sinir sisteminin geç dönem komplikasyonlarından (82). DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi ile T1DM’li

hastalarda kardiyak otonom nöropati insidansının %53 azaldığı bildirilmiştir (83). Diyabetli hastalarda, kardiyak otonom nöropati gelişmesi sonucunda mortalitenin arttığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (77). Otonom işlev bozuklukları sonucunda gelişen sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına (81, 84, 85) ve deneysel hayvan çalışmalarında (86, 87) saptanan diyabetle gelişen elektriksel insitabliteye bağlı olarak hastalarda ventriküler aritmilerin gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir.

2.3. Elektrokardiyografi

EKG kalpteki elektriksel potansiyel değişikliklerini kaydetmeye dayalı bir yöntemdir. Birçok kalp ve damar hastalığının tanısında birincil olarak kullanılır; invazif olmaması, kolay uygulanması, kısa sürmesi ve ucuz olması nedeniyle öncelikli tercih edilir. Ritim ve ileti bozukluklarında ve miyokard enfarktüsü gibi akut iskemik olayların tanısında çok önemli bir yer tutmaktadır (88).

EKG kaydı için kollara, bacaklara ve göğüs duvarındaki belirli bölgelere metal elektrotlar yerleştirilir. Bu elektrotlar kablolar aracılığıyla EKG aletine bağlanır. EKG aleti elektriksel değişiklikleri kağıda kaydeder. Kağıdın dönme hızı genellikle 25 mm/sn'dir. EKG kağıdının üzerinde 1x1mm'lik küçük ve 5x5mm'lik büyük kareler vardır ve her küçük kutunun süresi 0,04 sn, her büyük kutunun süresi 0,2 sn'dir. EKG sinyali, genellikle 1 mV'luk uyarı 10 mm'ye eşit olacak şekilde kaydedilir (tam standardizasyon). Zaman zaman voltaj yüksekse yarı standardizasyon (1mV=5mm), voltaj düşükse iki kat standardizasyon (1mV=20mm) kullanılabilir (88, 89).



Şekil 2. Çalışmamızdaki sağlıklı bir çocuğun EKG'sindeki dalgalar ve aralıklar

EKG izoelektrik hat üzerinde sıralanan ve P, Q, R, S, T, U ile isimlendirilen dalgalardan oluşur (Şekil 2). Bu dalgaların temel özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir (88-90).

Tablo 7. EKG dalgalarının ve aralıklarının temel özellikleri (88-90)

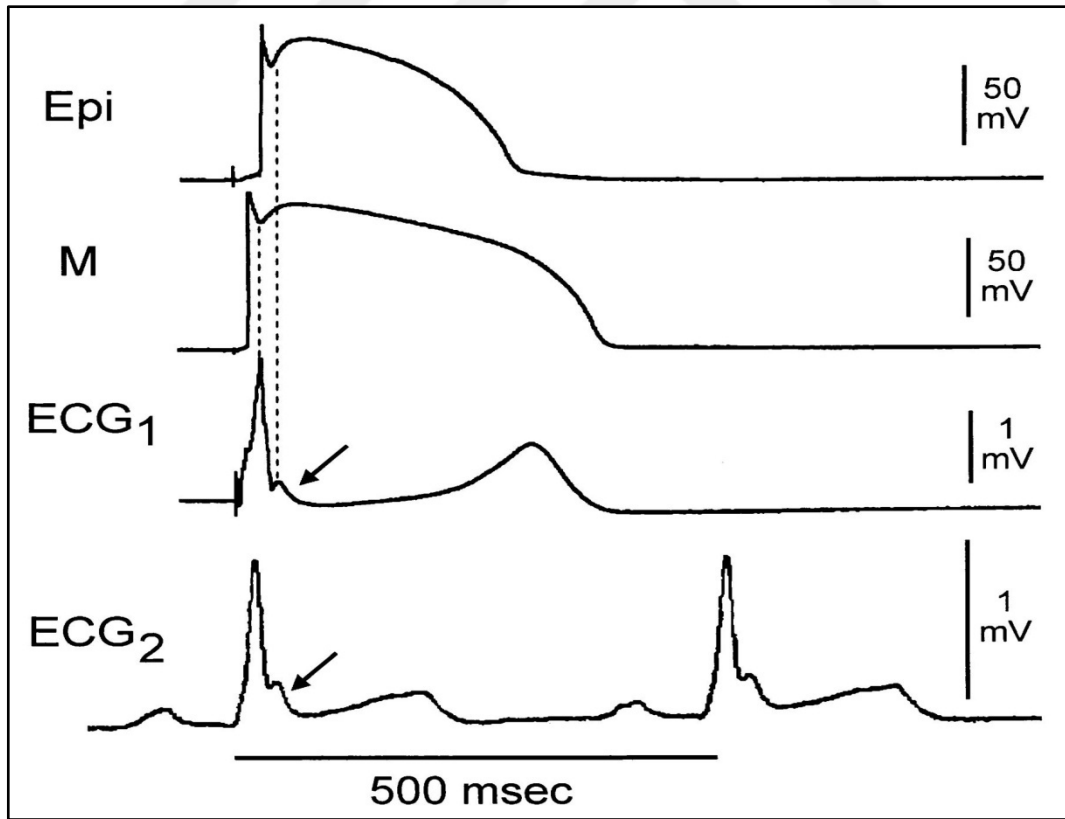
P dalgası	Atriyal depolarizasyonu yansıtır. Çocuklarda yüksekliği DII'de 2,5 mm'den az olmalıdır. Süresi, 12 aydan küçük çocuklarda 0,08 sn'den, büyük çocuklarda 0,1 sn'den fazla olmamalıdır. Eksen 0 ile +90° arasında olmalıdır.
PR aralığı	Atriyumlardan ventriküllere ileti geçişini gösterir. P dalgasının başlangıcından QRS'in ilk sapmasına kadar olan süredir. Yaş ve kalp atış hızıyla değişir. En iyi DII'de değerlendirilir.
QRS kompleksi	Ventriküler depolarizasyonu gösterir. 3 ayrı dalgadan (Q dalgası, R dalgası, S dalgası) oluşur. Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar olan süredir. En iyi V5'te değerlendirilir. Yaşla beraber, kalp hızı azaldığı ve ventrikül kütlesi arttığı için artar.
ST segmenti	Ventrikül depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki süreyi gösterir. S dalgası ve T dalgası arasındaki süredir.
T dalgası	Ventriküler repolarizasyonu gösterir. En iyi lateral göğüs derivasyonlarında değerlendirilir (V4-V6). V1'deki T dalgası yaşamın ilk birkaç gününde pozitifdir, yaşamın ilk haftasından sonra 7 yaşına kadar negatif olur, sonra giderek pozitifleşir.
QT aralığı	Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon zamanını gösterir. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süredir. En iyi DII ve V5'te ölçülür. Yaşa ve kalp hızına göre değişir. Bazett formülü ($QTd = QT / \sqrt{RR}$) ile kalp hızına göre düzeltilir (QTd). QTd < 0,45 sn olmalıdır.
JT aralığı	Ventriküler repolarizasyonu değerlendirmek için QT'den daha uygun bir ölçümdür. J noktasından T dalgasının sonuna kadar olan süredir. Bazett formülü ile kalp hızına göre düzeltilerek ($JTd = JT / \sqrt{RR}$) değerlendirilir. Normal süresi $0,32 \pm 0,02$ sn'dir.
U dalgası	T dalgasından sonra bir sonraki atriyal depolarizasyona kadar görülen pozitif sapmalardır. Normal U dalgası yüksekliği T dalgasının genliğinin yarısından daha azdır. QT aralığının ölçümünde dışlanır.

Tp-e Aralığı ve Tp-e/QT oranı

Venrikül miyokardı elektrofizyolojik olarak homojen değildir. Miyokard, yapı olarak benzer, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak farklı özelliklere sahip en az üç hücre tipinden oluşmaktadır; epikardiyal, endokardiyal ve miyokardiyal M hücreleri (16, 91, 92).

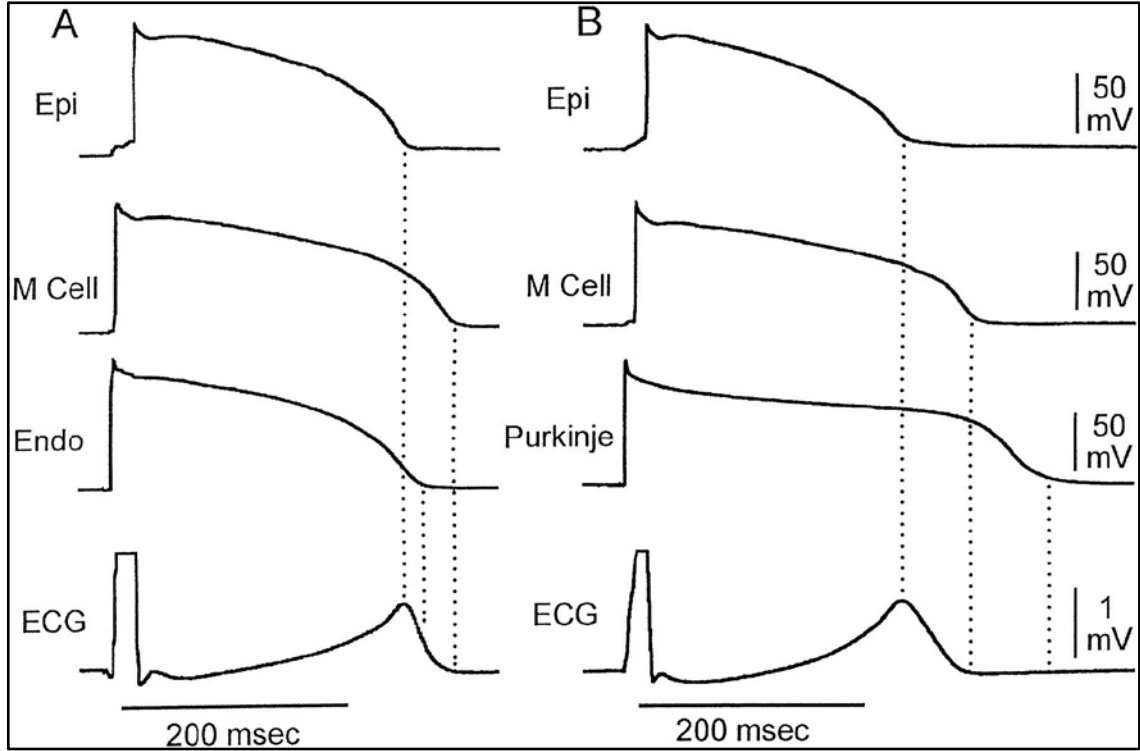
Kardiyak transmembran potansiyeli 5 fazdan oluşur: faz-0, hızlı depolarizasyon; faz-1, erken hızlı repolarizasyon; faz-2, plato; faz-3, geç hızlı repolarizasyon; faz-4, istirahat membran potansiyeli. Bu fazlar aktif iyon pompaları ve pasif iyon akımları sonucu gelişmektedir (93).

Kalbin miyokardındaki hücrelerin aksiyon potansiyellerinin faz-1 ve faz-3 repolarizasyonları farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar EKG’de J ve T dalgalarını oluşturur (94, 95) (Şekil 3). Epikardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli en erken sonlanır ve aksiyon potansiyelinin sonu EKG’de T dalgasının tepe noktasına denk gelir. Midmiyokardiyal M



Şekil 3. EKG'de J dalgasının oluşumu (94)

hücreleri en uzun aksiyon potansiyeli süresine sahiptir ve aksiyon potansiyelinin sonu EKG'de T dalgasının sonuna denk gelir (Şekil 4) (95).Yapılan çalışmalarda T dalgasının tepesi ile sonlanım noktası arasındaki Tpeak-Tend (Tp-e) süresi transmural repolarizasyon dispersiyonunu gösterir (96).

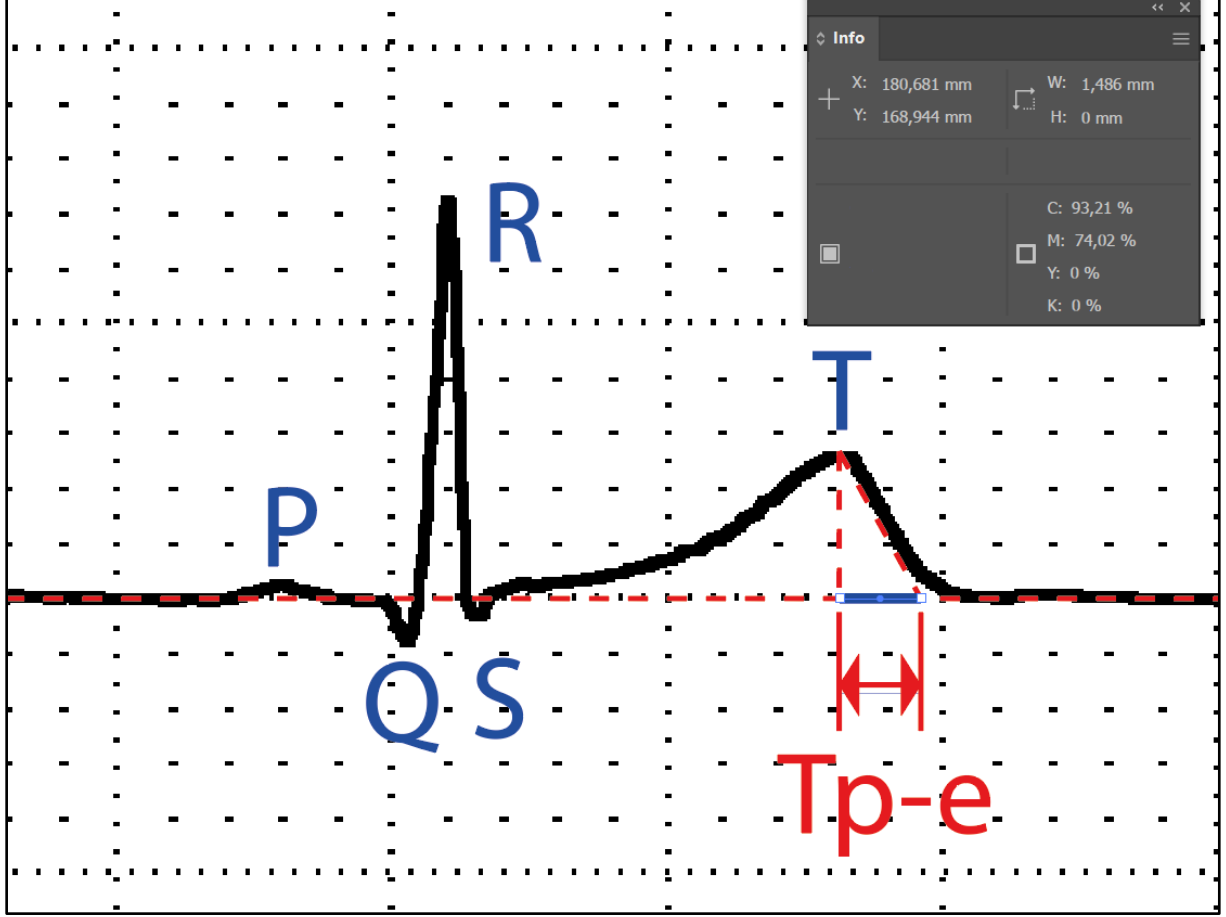


Şekil 4. EKG'de T dalgasının oluşumu (95)

Subendokardiyal tabakada yerleşen M hücreleri, diğer hücrelerden daha uzun aksiyon potansiyeline sahiptir; bununla beraber aksiyon potansiyelini uzatan bir neden olduğunda yalnızca M hücreleri etkilenir. Bu durumda hücrelerin aksiyon potansiyelleri arasındaki farkla beraber ventriküler repolarizasyon dispersiyonu da artacaktır ve Tp-e uzayacaktır (21). Ventriküler repolarizasyonunun dispersiyonunun artması ventriküler aritmilere yol açar (16-20).

Tp-e aralığı; T dalgasının tepe noktasının izoelektrik hatta izdüşümü (Tp) ile T dalgasının inen kısmına teğet olarak çizilen çizginin izoelektrik hat ile kesiştiği nokta (Te)

(maksimum eğim kesişim yöntemi ile) arasındaki aralıktır. Şekil 5'te Tp-e aralığı ölçümü görülmektedir.



Şekil 5. Tp-e aralığı ölçümü

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olguların Seçimi

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen, ADA tanı ölçütlerine göre tanı almış ve en az 5 yıl süre ile izlenmiş kalp açısından asemptomatik T1DM hastaları ve benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kontroller çalışma grubu olarak seçildi. Çalışma Mart-Eylül 2019 tarihleri arasında ileriye dönük kesitsel olarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü; G*power programı üzerinden hasta ve kontrol grupları 1/1 alınarak, etki büyüklüğü 0,50 (orta) ve 0,80 (büyük) arasında hesaplandığında 26-64 olması planlandı.

Çalışmaya 55 T1DM tanılı hasta ve 48 sağlıklı kontrol alındı.

Hastalar için çalışmaya alınma ölçütleri; en az 5 yıl süre ile T1DM tanısıyla izlenmek ve 21 yaşından küçük olmak olarak belirlendi.

Hasta grubunda aşağıdaki özelliklere sahip olanlar çalışma dışında bırakıldı;

- T1DM dışında herhangi bir kronik hastalığa sahip olmak
- Doğumsal/edinsel kalp hastalığına sahip olmak
- Tip 1 diyabetin akut ya da kronik komplikasyonlarından birine sahip olmak
- İnsülin dışında düzenli başka bir ilaç kullanıyor olmak
- Obez olmak (VKİ Z skor>+2 SDS)

Kontrol grubu Çocuk Adolesan Polikliniği ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne spor öncesi değerlendirme için başvurup, muayene ve tetkikleri normal olarak saptanan, 21 yaşın altında olan sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Kontrol grubunda aşağıdaki özelliklere sahip olanlar çalışma dışında bırakıldı;

- Herhangi bir kalp ve damar, endokrin, enfeksiyöz, immünolojik, hematolojik, böbrek, nöropsikiyatrik ya da romatolojik primer kronik hastalığı olmak
- Doğumsal/edinsel kalp hastalığına sahip olmak
- Düzenli ilaç kullanımını öyküsü olmak
- Obez olmak (VKİ Z skor>+2 SDS)

Çalışmaya başlamadan önce tüm hasta ve kontroller, çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirilerek, kendilerinden ve ebeveynlerinden yazılı onayları alındı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm olguların ayrıntılı öyküsü alındı, antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneleri yapıldı.

Tüm olguların öyküsünde; cinsiyet, doğum tarihi, tanı tarihi, T1DM dışında hastalık varlığı, diyabetin komplikasyonlarının varlığı ve insülin dışında düzenli ilaç kullanımı sorgulandı, eksik bilgiler hastaların dosyasından tamamlandı.

Fizik muayenede; kilo, boy, VKİ [VKİ; kilogram cinsinden ağırlığın , metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı], VYA (VYA; Haycock formülü [VYA= $0.024265 \times \text{height (cm)}^{0.3964} \times \text{weight (kg)}^{0.5378}$] ile hesaplandı.

İstirahat kan basıncı ve ayakta kan basıncı değerleri kaydedildi. İstirahat sırasındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları; aynı AND UA-1020 digital ölçüm cihazı ile (A&N Medical, Tokyo Japan, MA China) aynı kişi tarafından sol kolun $\frac{2}{3}$ 'ünü kaplayan manşon ile 10 dakikalık dinlenme ardından, benzer zaman aralıkları ile 10 dk süresince yapılan 3 ayrı ölçümün ortalamaları alınarak kaydedildi. Ayakta kan basıncı ölçümleri; hasta ayağa kalktıktan hemen sonra, 3. dakikada ve 10. dakikada olmak üzere 3 ayrı ölçümle değerlendirildi. Ortostatik hipotansiyon varlığı; istirahat sistolik kan basıncına göre ayakta sistolik kan basıncı ölçümünde 20 mmHg ve daha fazla düşme olduğunda ya da istirahat diyastolik kan basıncına göre ayakta diyastolik kan basıncı ölçümünde 10 mmHg ve daha fazla düşme olduğunda kabul edildi.

Laboratuvar incelemelerinde; hastaların endokrin poliklinik izleminde rutin bakılan en son hemogram, açlık kan şekeri, HgA1c, kan lipid düzeyleri, üre, kreatinin, AST, ALT, TSH,

sT4 düzeyleri değerlendirildi. Kontroller için de kan örneği alınarak aynı laboratuvar değerlerinin normal aralıkta olup olmadığına bakıldı.

Bu ölçütlere göre çalışmaya gönüllü olarak katılan 55 T1DM hastasından 6 tanesi hipotiroidisi olduğu için, 1 tanesi hipotiroidisi ve yüksek tansiyonu olduğu için, 2 tanesi proteinürisi olduğu için, 1 tanesi proteinürisi ve yüksek tansiyonu olduğu için, 3 hasta sendromik olduğu için, 1 hasta fazla kilolu olduğu için, 1 hasta da aritmisi olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan 48 gönüllü kontrollerin de 6 tanesi prediyabet olduğu için, 2 tanesi kan örneği vermek istemediği için çalışma dışı bırakıldı. Ölçütlere uygun 40 T1DM hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile çalışıldı.

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.05.2018 tarihinde A-47 karar numaralı etik kurul onayı alındı.

3.2. Elektrokardiyografik İnceleme

Tüm olguların EKG kayıtları; 10 dakikalık istirahatin ardından, 12-derivasyonlu Nihon Kohden Cardiox C ECG-1250 (Tokyo, Japan) marka EKG cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitütte PDF olarak kaydedildi. Kayıtlar "Adobe Illustrator 2019" programı ile 1200 dpi çözünürlükte incelendi.

Kalp hızı, PR süresi, P dalga süresi, QRS süresi, QT süresi, en uzun QT süresi (QT_{mak}), en kısa QT süresi (QT_{min}), Tp-e süresi ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden QT_d süresi, dTp-e süresi, QT_{dis} süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QT_d oranları hesaplandı.

Kalp hızı; DII derivasyonundan ardışık üç R-R süresi hesaplanarak ölçüldü. PR süresi; DII derivasyonundan ardışık üç kalp atımında ölçülerek ortalaması alındı. P dalga süresi; P dalgasının izoelektrik hattın ayrılış ve birleşme yerleri arasındaki süre olarak hesaplandı.

QT süresi; QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. T dalgasının sonunun net olarak seçilemediği atımlarda QT aralığı ölçülmedi. En az 9 derivasyonda QT süreleri milisaniye olarak ölçülüp QT_{mak} ile

QTmin arasındaki fark QTdis olarak değerlendirildi. DII derivasyonundaki QT ölçümleri Bazett formülüyle ($QTd = QT / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilerek, QTd hesaplandı.

Tp-e süresi; sol ventriküle karşılık gelen göğüs derivasyonlarından V5 ve V6'da T dalgasının tepe noktası ile tepe noktasından teğet inen çizginin izoelektrik hatla birleşme noktası arasındaki süre milisaniye olarak ölçülerek hesaplandı. T dalgasının sonunun net seçilemediği atımlarda ve T dalgasının yüksekliği 1,5 mm'den daha düşük olduğunda Tp-e süresi hesaplanmadı. Tp-e süresinin ölçüldüğü aynı derivasyonlardan QT ve QTd hesaplamaları da yapılarak, her atım için ayrı Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranları hesaplandı. Yine Tp-e süresinin ölçüldüğü aynı derivasyondan Bazett formülüyle ($dTp-e = Tp-e / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilerek, dTp-e hesaplandı.

Tüm EKG ölçümleri iki ayrı hekim tarafından yapıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası bulgular karşılaştırıldı ve uyumlu bulundu.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Transtorasik ekokardiyografi (EKO) incelemeleri Philips IE 33 ultrason cihazı (Philips Healthcare, Inc., Andover, MA) ile ve uygun prob kullanılarak yapıldı. Bütün hastalar ve kontroller iki boyutlu, M-mod, renkli akım Doppler, PW Doppler ve CW Doppler ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzuna göre deneyimli bir çocuk kardiyolog u tarafından değerlendirildi (97).

3.4. İstatistiksel Çözümleme

Çalışmanın tüm çözümlenmeleri "SPSS V.21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler 'ortalama \pm standart sapma' ya da 'ortanca (25.-75. persentil=çeyrekler açıklığı) olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon çözümlenmelerinde sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon çözümlenmesi kullanıldı. Tüm istatistik çözümlenmelerinde anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'in altında olması olarak kabul edildi.

Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun belirlenmesi için 'intraclass correlation analysis (ICC)' kullanıldı.



4.BULGULAR

Çalışmamız gereç ve yöntem bölümünde tanımlanan ölçütlere uyan 40 T1DM hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Her iki grubun yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ ve VYA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Kalp hızı, hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu ($p 0,008$; 80 ± 11 atım/dk vs 72 ± 12 atım/dk). Kalp hızının EKG ölçümlerini etkileyeceği düşünülerek çalışmadan 5 hasta ve 5 kontrol dışlandı ve kalp hızları benzer yeni çalışma grupları oluşturuldu. Sonuçta çalışmada 15 erkek, 20 kız toplam 35 T1DM hastası ve 17 erkek, 18 kız toplam 35 sağlıklı kontrol incelendi. Grupların cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p 0,631$).

Hasta grubunun yaş ortalaması $15,3 \pm 2,8$ yıl, yaş dağılımları 8,5 yıl ile 20,3 yıl arasında; kontrol grubunun yaş ortalaması $15,6 \pm 2,3$ yıl, yaş dağılımları 11,0 yıl ile 19,7 yıl arasında saptandı. Grupların yaş dağılımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p 0,606$).

Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerine bakıldığında; hastaların vücut ağırlıklarının ortalaması $55,4 \pm 13,0$ kg (min:27 kg, mak:77 kg), boylarının ortalaması $162,3 \pm 12,1$ cm (min:133 cm, mak:184 cm), VKİ'lerinin ortalaması $20,7 \pm 3,1$ kg/m² (min:14,8 kg/m², mak:27,1 kg/m²), VYA'larının ortalaması $1,6 \pm 0,2$ m² (min:1,0 m², mak:1,97 m²); kontrollerin vücut ağırlıklarının ortalaması $56,1 \pm 11,0$ kg (min:34 kg, mak:91 kg), boylarının ortalaması $163,9 \pm 9,7$ cm (min:142 cm, mak:188 cm), VKİ'lerinin ortalaması $20,7 \pm 2,8$ kg/m² (min:15,6 kg/m², mak:27,6 kg/m²), VYA'larının ortalaması $1,6 \pm 0,2$ m² (min:1,15 m², mak:2,19 m²) bulundu. Her iki grubun kilo, boy, VKİ ve VYA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

T1DM hastalarının ortalama tanı yaşı $6,6 \pm 2,9$ yıl (min:1,66 yıl, mak:13,83 yıl), ortalama hastalık süresi $8,7 \pm 2,3$ yıl (min: 5,34 yıl, mak:13,32 yıl) olarak bulundu.

Kalp hızlarının ortalaması, hastalarda 76 ± 9 atım/dk, kontrollerde 74 ± 11 atım/dk bulundu; kalp hızı ölçümlerinin dağılımı benzerdi ($p > 0,05$).

Hastaların sistolik kan basınçlarının ortalaması $109,2 \pm 10,1$ mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortancası 66 (çeyrekler açıklığı 63–70) mmHg ve kontrollerin sistolik kan

basınçlarının ortalaması $107,1 \pm 8,7$ mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortancası 63 (çeyrekler açıklığı 61–67) mmHg bulundu. Her iki grupta kan basıncı ölçümleri yaşa göre normal aralıkta saptandı.

Hasta grubunda 1, kontrol grubunda 1 kişide ortostatik hipotansiyon saptandı (Frekans %2,9, p 1,000).

Olguların genel özellikleri ve bu özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılmaları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Olguların genel özellikleri ve gruplar arasında karşılaştırılmaları

	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	P
Yaş (Yıl)	15,3 ± 2,8	15,6 ± 2,3	0,606 ^b
Cinsiyet (Erkek)	15 (42,9%)	17 (48,6%)	0,631 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	55,4 ± 13,0	56,1 ± 11,0	0,812 ^b
Boy (cm)	162,3 ± 12,1	163,9 ± 9,7	0,529 ^b
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	20,7 ± 3,1	20,7 ± 2,8	0,990 ^b
Vücut yüzey alanı (m²)	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,723 ^b
Kalp hızı (atım/dk)	76 ± 9	74 ± 11	0,387 ^b
Ortostatik hipotansiyon (Var)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1,000 ^d
LV EF (%)	61,9 (60,6-62,6)	62,0 (61,0-63,0)	0,658 ^c
HbA1c (%)	%8,3 (7,6-8,8)	5,4 (5,3-5,5)	<0,001 ^{c**}
Tanı yaşı (yıl)	6,6 ± 2,9	–	
Diyabetin süresi (yıl)	8,7 ± 2,3	–	

Sürekli değişkenler ortalama+SD ya da ortanca [25–75. persentil], Frekans (%)

a Chi-square, b Student t-test, c Mann Whitney U testi, d Fisher Kesin test

*: p değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı; **: p < 0,01 istatistiksel olarak anlamlı

HbA1c değerleri; ortanca olarak hastalarda %8,3 (ęeyrekler açıklığı 7,6-8,8), kontrollerde %5,4 (ęeyrekler açıklığı 5,3-5,5) saptandı (p < 0,001). Açlık kan şekeri düzeyleri hastalarda ortanca 183,9 ± 76,5 (ęeyrekler açıklığı 54-362) mg/dL, kontrollerde ortalama 92,3 ± 6,2 mg/dL izlendi (p < 0,001). Hasta grubunda, HbA1c < %7 olan hiç hasta yoktu, HbA1c < %7,5 olan 6 hasta (%17), HbA1c > %9 olan 7 hasta (%20) vardı.

Her iki grubun kan lipid düzeyleri incelendiğinde; hastaların trigliserid düzeyleri ortancası 74 (ęeyrekler açıklığı 52-91) mg/dL ve HDL düzeyleri ortancası 55 (ęeyrekler açıklığı 47-66) mg/dL bulundu; trigliserid yüksekliği ya da HDL düşüklüğü olan hasta yoktu. Hastaların total kolesterol değerlerinin ortalaması 159,7 ± 29,4 mg/dL ve LDL değerlerinin ortalaması 96,7 ± 27,9mg/dL bulundu; 2 hastanın total kolesterol > 200 mg/dL ve LDL > 100 mg/dL (Frekans %5,7), 12 hastanın LDL > 100 mg/dL (Frekans %34,3) idi. Kontrollerin trigliserid [ortanca 71 (ęeyrekler açıklığı 56-95) mg/dL], total kolesterol (ortalama 143,3 ± 25,5 mg/dL), HDL [ortanca 52 (ęeyrekler açıklığı 46-58) mg/dL], LDL (ortalama 91,2 ± 23,5 mg/dL) sonuçları yaşa göre normal referans aralığında izlendi.

Her iki grubun biyokimyasal özellikleri incelendiğinde; hastaların üre (ortalama 21,8 ± 6,9 mg/dL), kreatinin (ortalama 0,64 ± 0,10 mg/dL), AST [ortanca 15 (ęeyrekler açıklığı 12-18) IU/L] ve ALT [ortanca 11 (ęeyrekler açıklığı 8-14) IU/L] sonuçları ve kontrollerin üre (ortalama 22,9 ± 5,9 mg/dL), kreatinin (ortalama 0,75 ± 0,15 mg/dL), AST [ortanca 17 (ęeyrekler açıklığı 15-20) IU/L], ALT [ortanca 11 (ęeyrekler açıklığı 9-14) IU/L] sonuçları yaşa göre normal referans aralığında izlendi.

Tüm hasta ve kontrollerin hemoglobin (ortalama 13,6 ± 1,3 g/l vs 13,5 ± 1,2 g/l), beyaz küre (ortalama 6.751 ± 1.518/μl vs 6.871 ± 1.265/μl) ve trombosit (ortalama 277.971 ± 53.376/μl vs 273.000 ± 62.112/μl) sayıları normal referans aralığında izlendi.

Tüm hasta ve kontrollerin rutin iki boyutlu EKO incelemeleri normal sınırlarda olup; LVEF açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu [ortancalar %61,9 (60,6-62,6) vs %62,0 (61,0-63,0), p 0,658].

Tp-e süreleri incelendiğinde; hastaların ortalaması 51,5 ± 6,7 ms, kontrollerin ortalaması 51,9 ± 6,9 ms idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,815).

dTp-e süreleri incelendiğinde; hastaların ortanca değeri 56,3 (çeyrekler açıklığı 52,6–63,7) ms ve kontrollerin ortanca değeri 58,4 (çeyrekler açıklığı 51,9–61,9) ms idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,883).

Tp-e/QT oranı ortalaması hastalarda $0,14 \pm 0,018$, kontrollerde $0,14 \pm 0,017$ bulundu; Tp-e/QTd oranı ortancası hastalarda 0,13 (çeyrekler açıklığı 0,11–0,14), kontrollerde 0,12 (çeyrekler açıklığı 0,11–0,14) bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p 0,678 ve p 0,569).

QT süreleri incelendiğinde; hastaların ortalaması $363,0 \pm 20,2$ ms, kontrollerin ortalaması $370,1 \pm 24,6$ ms bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,191).

QTd süreleri incelendiğinde; hastaların ortalaması $413,2 \pm 17,6$ ms ve kontrollerin ortalaması $416,3 \pm 18,9$ ms bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,469).

QTmin, QTmak, ve QTdis ölçümlerine bakıldığında; hastaların ortalama QTmin süreleri $343,0 \pm 20,7$ ms, ortalama QTmak süreleri $390,6 \pm 19,6$ ms, ortanca QTdis süreleri 43,7 (çeyrekler açıklığı 39,4–56,8) ms, kontrollerin ortalama QTmin süreleri $350,3 \pm 22,9$ ms, ortalama QTmak süreleri $400,3 \pm 24,7$ ms, ortanca QTdis süreleri 47,8 (çeyrekler açıklığı 40,0–55,2) ms bulundu. Bu ölçümler için de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p 0,170, p 0,073, p 0,589).

Olguların EKG ölçümleri ve bu ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmaları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların EKG ölçümleri ve gruplar arasında karşılaştırılmaları

	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	P
Tp-e (ms)	51,5 ± 6,7	51,9 ± 6,9	0,815 ^a
dTp-e (ms)	56,3 [52,6–63,7]	58,4 [51,9–61,9]	0,883 ^b
Tp-e/QT	0,14 ± 0,018	0,14 ± 0,017	0,678 ^a
Tp-e/QTd	0,13 [0,11–0,14]	0,12 [0,11–0,14]	0,569 ^b
QT (ms)	363,0 ± 20,2	370,1 ± 24,6	0,191 ^a
QTd (ms)	413,2 ± 17,6	416,3 ± 18,9	0,469 ^a
QTmin (ms)	343,0 ± 20,7	350,3 ± 22,9	0,170 ^a
QTmak (ms)	390,6 ± 19,6	400,3 ± 24,7	0,073 ^a
QTdis (ms)	43,7 [39,4–56,8]	47,8 [40,0–55,2]	0,589 ^b

Sürekli değişkenler ortalama±SD ya da ortanca [25–75. persentil].

a Student t-test, b Mann Whitney U

*: p değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı; **: p < 0,01 istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastaların yaş, kilo, VKİ'leri ile Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd ölçümleri arasında ve VYA'ları ile Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü.

Boy, cinsiyet, diyabetin süresi, HbA1c ve LV EF ölçümleri ile Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Kalp hızı ile QT, QTmak, QTmin arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken, QTd, Tp-e ve Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri

		QT	QTd	QTmak	QTmin	QTdis	Tp-e	dTp-e	Tp-e/QT	Tp-e/QTd
Çalışma yaşı	R	-0,054	-0,298	-0,091	-0,220	0,222	,502**	,473**	,534**	,548**
	P değeri	0,759	0,082	0,605	0,203	0,201	0,002	0,004	0,001	0,001
Cinsiyet^a	R	-0,079	0,127	-0,187	-0,165	-0,019	-0,014	0,104	0,022	-0,131
	P değeri	0,650	0,467	0,283	0,343	0,914	0,937	0,551	0,901	0,453
Diyabet süresi	R	-0,012	0,162	-0,144	0,036	-0,283	0,131	0,198	0,136	0,106
	P değeri	0,944	0,352	0,410	0,839	0,100	0,453	0,255	0,437	0,545
Boy	R	0,190	-0,216	0,297	0,175	0,174	0,238	0,129	0,164	0,296
	P değeri	0,274	0,213	0,083	0,314	0,317	0,168	0,461	0,347	0,084
Kilo	R	0,287	-0,155	0,284	0,112	0,258	,490**	,352*	,374*	,510**
	P değeri	0,095	0,375	0,098	0,521	0,134	0,003	0,038	0,027	0,002
VKİ	R	0,245	-0,039	0,146	-0,023	0,266	,602**	,506**	,505**	,572**
	P değeri	0,155	0,824	0,401	0,894	0,122	0,000	0,002	0,002	0,000
VYA	R	0,268	-0,170	0,291	0,124	0,250	,452**	0,321	,345*	,479**
	P değeri	0,119	0,328	0,090	0,478	0,148	0,006	0,060	0,042	0,004
HbA1c^b	R	-0,009	-0,174	0,001	0,095	-0,131	0,045	0,029	0,073	-0,026
	P değeri	0,960	0,318	0,996	0,586	0,454	0,798	0,869	0,678	0,884
LV EF	R	0,010	-0,137	0,089	0,002	0,078	-0,119	-0,166	-0,150	-0,102
	P değeri	0,955	0,432	0,611	0,991	0,656	0,497	0,341	0,390	0,560
Kalp hızı	R	-,756**	,437**	-,752**	-,696**	-0,025	0,051	,404*	,367*	-0,086
	P değeri	0,000	0,009	0,000	0,000	0,886	0,771	0,016	0,030	0,624

*: 0,05 seviyesinde korelasyon anlamlı; **: 0,01 seviyesinde korelasyon anlamlı

r = korelasyon katsayısı

a = Nokta çift serili korelasyon, b = Spearman korelasyon, diğerleri Pearson korelasyon

Kontrollerin klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri Tablo 11’de verilmiştir.

Kontrollerin yaş, kilo, boy ve VKİ’leri ile Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kalp hızı ile QT, QTmak, QTmin ve Tp-e ölçümleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken, QTd, QTdis, dTp-e ve Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 11. Kontrollerin klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemeleri

		QT	QTd	QTmak	QTmin	QTdis	Tp-e	dTp-e	Tp-e/ QT	Tp-e/ QTd
Çalışma yaşı	R	0,050	-0,389*	0,123	0,137	0,043	0,106	-0,024	0,090	0,159
	P değeri	0,776	0,021	0,481	0,431	0,808	0,545	0,890	0,608	0,362
Boy	R	-0,175	-0,346*	-0,043	-0,026	0,020	0,081	0,123	0,189	0,245
	P değeri	0,315	0,042	0,805	0,884	0,911	0,642	0,481	0,278	0,156
Kilo	R	0,084	-0,150	0,182	0,158	0,151	0,268	0,196	0,247	0,383*
	P değeri	0,633	0,390	0,295	0,364	0,386	0,119	0,260	0,153	0,023
VKİ	R	0,199	0,049	0,241	0,177	0,124	0,278	0,110	0,193	0,292
	P değeri	0,252	0,780	0,164	0,309	0,477	0,106	0,528	0,266	0,088
VYA	R	0,025	-0,210	0,140	0,118	0,126	0,238	0,202	0,247	0,394*
	P değeri	0,888	0,225	0,421	0,499	0,470	0,168	0,244	0,152	0,019
Kalp hızı	R	-,672**	0,314	-,711**	-,764**	-0,031	-,361*	-0,052	-0,011	-0,422*
	P değeri	0,000	0,066	0,000	0,000	0,859	0,033	0,769	0,952	0,011

*: 0,05 seviyesinde korelasyon anlamlı; **: 0,01 seviyesinde korelasyon anlamlı
r = korelasyon katsayısı

EKG verilerinin, gözlemci içi ve gözlemciler arası ölçümleri aralarında anlamlı fark yoktu. Tablo 12’de gözlemci içi ve gözlemciler arası ölçümlerin karşılaştırılmaları sunulmuştur.

Tablo 12. EKG ölçümlerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası karşılaştırılmaları

	Gözlemci içi	%95 GA	Gözlemciler arası	%95 GA
QT	0,98	0,722-0,994	0,989	0,982-0,993
Tp-e	0,918	0,779-0,961	0,951	0,868-0,977
dTpe	0,922	0,850-0,956	0,934	0,837-0,968
Tp-e/QT	0,927	0,876-0,956	0,943	0,831-0,974
Tp-e/QTd	0,926	0,867-0,957	0,937	0,889-0,963

5.TARTIŞMA

T1DM, mutlak insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklarla seyreden ve ilerleyen dönemlerde ciddi kalp ve damar komplikasyonlarına neden olabilen, çocukluk çağının en yaygın görülen endokrin hastalıklarından biridir. Hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak uzun dönemde önemli kalp ve damar hastalıkları ortaya çıkabilir. Ventriküler aritmiler, bu önemli kalp ve damar hastalıklarından biridir. Çalışmamızda Mart-Eylül 2019 tarihleri arasında T1DM tanısı ile 5 yıldan uzun süreli izlenen, belirti ve bulgusu olmayan, kronik komplikasyon gelişmemiş 35 çocuk hasta ve demografik özellikleri benzer 35 sağlıklı çocuğun EKG'leri yeni tanımlanan ventriküler aritmi belirteçleri olan Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT açısından incelenmiştir.

Çalışmamızdaki T1DM olgularının tanı yaşı ortalaması $6,6 \pm 2,9$ yıl idi. Hacettepe Üniversitesi'nde 1969-1991 yılları arasında başvuran 477 olgunun geriye dönük olarak incelendiği çalışmada olguların tanı yaşı ortalaması 9,5 yıl bulunmuştur (39). Hacettepe Üniversitesi'nde daha sonra yapılan, 1990-2010 yılları arasında yeni tanı alan 354 olgunun geriye dönük incelendiği çalışmada tanı yaşı 7,7 yıl saptanmış ve 1969-1991 yılları arasındaki olguların sonuçları ile karşılaştırıldığında, tanı alma yaşının daha erkene kaydığı görülmüştür (40). Demir ve arkadaşlarının (41) İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1985-2004 yılları arasındaki 395 yeni olgunun geriye dönük inceledikleri çalışmalarında tanı yaşı ortalaması $8,1 \pm 4,1$ yıl bulunmuştur. Dünya genelinde yapılan birçok çalışmada, T1DM insidansının çocukluk çağında giderek arttığı ve insidanstaki bu artışın 5 yaş altı çocuklarda en çok olduğu izlenmiştir (32, 34, 36, 98). Çalışmamızda da; dünyadaki ve ülkemizdeki T1DM'deki bu gidişata uygun olarak tanı yaşı daha erken bulunmuştur.

T1DM çocukluk çağında kızları ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemektedir (1, 32, 42). Yeşilkaya ve ark (31) tarafından 2017'de yapılan 17 175 T1DM olgusunun incelendiği kapsamlı bir çalışmada; olguların %50,6'sı kız, %49,4'ü erkek bulunmuştur. Hacettepe Üniversitesi'nde 1969-1991 yılları arasında başvuran 477 olgunun geriye dönük olarak incelendiği çalışmada, hastaların %49,7'si kız, %50,3'ü erkek saptanmıştır (39). İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1985-2004 yılları arasındaki 395 yeni olgunun geriye dönük incelendiği bir çalışmada, olguların %49,6'sı kız, %50,4'ü erkek bulunmuştur (41). Birçok farklı şehirden

hastanın başvurduğu iki büyük merkezin çalışmalarının (39, 40) ve Türkiye genelinde daha büyük ölçekte yapılan bir çalışmanın (31) sonucunda görülüyor ki; T1DM ülkemizde çocukluk çağında kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Çalışmamızda; T1DM olgularının %57,1'i kız, %42,9'u erkek olarak saptandı ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamız kesitsel olmasına rağmen, bu çalışmada da cinsiyet dağılımı Türkiye'de yapılan çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

Diyabetin en erken kardiyak komplikasyonlarından biri otonom sinir sistemi bozukluğudur (7). Diyabetli hastalarda kardiyak otonom nöropatinin ve diğer komplikasyonların gelişmesi için risk faktörlerinden birinin hastalık süresi olduğu bildirilmiştir (30, 99). DCCT grubunun yaş ortalaması 27 yıl ve izlem süresi ortalaması 4 yıl olan 1 441 erişkin T1DM hastasında yaptığı çalışmada, ortalama 23 yıllık bir izlem süresinin sonunda hastalarda kardiyak otonom nöropati görülme yüzdesi başlangıçta %4 iken izlem süresi sonunda %44'e yükselmiştir (99). Çalışmamızdaki T1DM'li hastaların hastalık süreleri $8,7 \pm 2,3$ yıl (min:5,34 yıl, mak:13,32 yıl) olarak bulundu. Çalışmamız ile DCCT çalışması ve devamında aktaracağımız T1DM'li hastalarda yapılan komplikasyon çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde; hastalarımızın otonom sinir sistemi komplikasyonlarının gelişmesi beklenen bir izlem süresine sahip olduğu düşünüldü.

Otonom sinir sistemi bozukluğunun erken döneminde, parasempatik sinir sistemi bozukluğu sonucu sempatik sinir sisteminin aktivitesinin dengelenememesine bağlı olarak istirahat kalp hızı artmaktadır. Kardiyak otonom sinir sistemi bozukluklarından biri olan ve hastalarda sıklıkla görülen istirahatte kalp hızı artışı çok sayıda çalışmada incelenmiştir (7, 78, 100). Barkai ve Madacsy'nin çalışmasında (78), 110 T1DM tanılı çocuk hasta ve 130 sağlıklı çocuk incelenmiş ve ortalama diyabet süresi $6 \pm 3,8$ yıl olan hastaların istirahat kalp hızı sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada hastalara diğer otonom testler (derin nefes testi, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, el sıkma testi) de uygulanmış ve hastaların %42'sinde en az bir test pozitif bulunmuştur. Ortostatik hipotansiyon varlığı açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. Otonom testleri bozulan hastaların yaşı daha büyük, diyabet süreleri daha uzun ve HbA1c düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın başlangıcında incelenen hasta ve kontrol gruplarına (40 hasta, 40 kontrol) bakıldığında; izlem süresi $8,6 \pm 2,2$ yıl olan T1DM tanılı çocuklarda Barkai ve Madacsy'nin çalışmasına (78) benzer şekilde istirahat kalp hızı sağlıklı

çocuklara göre anlamlı olarak artmış saptandı ve ortostatik hipotansiyon varlığı açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi. Barkai ve Madacsy'nin çalışmasında (78) bizim çalışmamıza göre izlem süresi daha kısa ve HbA1c değeri daha yüksek idi; onların çalışmasında yapılan diğer otonomik testlerde de bozukluklar saptanmıştı. Barkai ve Madacsy'nin çalışmasındaki hastaların izlem süresi daha kısa olmasına rağmen glisemik kontrolleri daha kötü olduğu için çalışmamızda saptanan otonom bozukluklar ile benzer bulunduğu düşünüldü.

T1DM'li çocuk ve ergenlerde yüksek tansiyon sağlıklı çocuklara göre daha sık görülür (69, 70). Hastalarda uzun sürede hiperglisemi ve artmış oksidatif stres ile beraber yüksek tansiyonunun geliştiği bilinmektedir. Çalışmamızda kalp açısından kalp açısından asemptomatik T1DM'li çocuklar incelendiği için yüksek tansiyonu olan iki hasta çalışma dışı bırakıldı, Çalışma grubundaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları yaşa göre normal aralıktaydı.

Diyabetli hastalarda HbA1c tedavi başarısının izleminde kullanılan güvenilir bir ölçümdür. HbA1c, glukozun kan dolaşımı sırasında enzimatik olmayan yolla hemoglobine bağlanması sonucu gelişir (1). 8-10 haftalık glukozu yansıtır, ADA'nın 2020 (58) ve ISPAD'ın 2018 izlem kılavuzlarında (59) yılda en az dört kez HbA1c kontrolü önerilir. Türkiye Diyabet Vakfı'nın 2019 tanı tedavi rehberi (2) ve ISPAD'ın 2018 izlem klavuzuna (59) göre diyabet tedavisinde hedef HbA1c düzeyi $<7\%$ olmalıdır. ADA 2020 izlem kılavuzuna (58) göre ise hedef HbA1c düzeyinin $<7,5\%$ olması önerilmiştir. Ülkemizde; Hatun ve arkadaşları (101) Ekim 2012-Temmuz 2013 arasında, T1DM'li çocuk hastalarda tedavi yönetimi ve glisemik kontrol sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan, yaş ortalaması $11,3 \pm 3,8$ yıl olan 498 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışma yapmış ve hastaların üç ayda bir ölçülen HbA1c düzeylerinin ortalamaları ve insülin tedavi rejimlerini karşılaştırmıştır. İzlem süresi $3,7 \pm 3,1$ yıl olan hastaların 29% 'unda HbA1c ortalaması $<7,5\%$ bulunmuş ve sosyoekonomik durumu iyi olan ve karbonhidrat sayımına göre insülin tedavisi planlanan hastalarda daha iyi glisemik kontrol görülmüştür. Dünya geneline baktığımızda; yine T1DM'li çocuk ve ergen hastaların tedavi yönetimi ve glisemik kontrol sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan, 18 ülkeden 22 çocuk kliniğinin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, Mart-Ağustos 1995'te 2 873 hasta değerlendirilmiş (102). On bir yaş altındaki hastaların HbA1c ortalamaları $8,3 \pm 1,3$ iken 12-18 yaş arasındaki hastaların HbA1c

ortalamları $8,9 \pm 1,8$ olarak bulunmuş ve özellikle kız hastalarda ergenlik yıllarıyla beraber insülin gereksiniminde anlamlı bir artış izlenmiştir. ISPAD'ın ergen diyabet hastaları için oluşturduğu, ergen diyabetlilere özel durumları araştıran birçok çalışmayı değerlendirdiği kılavuzda (103); ergenlik döneminde, hastaların dengesiz beslenme, yeme alışkanlıklarının değişmesi, ders yoğunluğu ve sınavlar nedeniyle fiziksel aktivitede azalma, tedaviye uyumun azalması, riskli davranışlara eğilimin artması, psikolojik sorunlar, ergenlikle ortaya çıkan hormonal değişimler ve katabolizmanın hızlanması nedenleri ile glisemik kontrolde bozulmalar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların HbA1c ortanca değeri $8,3$ (çeyrekler aralığı 7,6-8,8) saptandı ve HbA1c düzeyi < 7 olan hasta yoktu, $< 7,5$ olan ise 6 hasta vardı (%17). Çalışmamızda; tüm hastalar karbonhidrat sayımına göre insülin tedavisi alıyor olmasına rağmen, hastaların çoğu kötü glisemik kontrollü idi. Bunun nedeninin hastaların çoğunun ergenlik döneminde olması, tedaviye uyumunun daha zayıf olması ve hormonal değişimle beraber artan katabolizma hızından kaynaklanabileceği düşünüldü. Buna rağmen Hatun ve arkadaşlarının (101) Türkiye'de yaptığı çok merkezli çalışmada hastaların glisemik kontrolü daha iyi bulunmakla beraber, yaşları çalışmamızdan belirgin şekilde daha düşüktü. Dünyada 18 ülkenin katıldığı çok merkezli çalışmada (102), benzer yaş grubundaki hastalarda glisemik kontrol bizim çalışmamızdan daha kötü bulunmuştur.

T1DM hastalarında kan lipid bozuklukları olarak trigliserid yüksekliği, LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü gelişebilir ve bu komplikasyonlar AKDH gelişme riskini arttırdığı için önemlidir (62). Guy ve arkadaşlarının (104) yaptığı SEARCH çalışmasında, 10-22 yaşlarında ortalama izlem süresi 4,22 yıl olan 512 T1DM hastası ve 188 sağlıklı kontrolün kan lipid düzeyleri karşılaştırılmıştır. HbA1c düzeyi $> 7,5$ olan T1DM hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek total kolesterol, LDL ve non-HDL kolesterol düzeyleri bulunmuştur. HbA1c $< 7,5$ olan T1DM hastalarının kan lipid düzeyleri ise kontrollerle benzer saptanmıştır. Kısa izlem süresine rağmen kötü glisemik kontrol ile T1DM hastalarında kan lipid bozuklukları daha yüksek bulunmuş ve ateroskleroz riskinin arttığı görülmüştür. Maahs ve arkadaşlarının (105) 1994-2004 arasında izlediği yaş ortalaması 13,6 yıl ve izlem süresi 4,5 yıl olan 360 T1DM hastasını geriye dönük incelediği çalışmasında; ortalama HbA1c düzeyi $8,8 \pm 1,6$ saptanmıştır. Hastaların %16,9'unda total kolesterol yüksek, %3,3'ünde HDL düşük, %41,7'sinde non-HDL yüksek bulunmuştur. Önceki çalışma ile benzer olarak; total kolesterol ve non-HDL yükseklikleri ile HbA1c yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Homma ve arkadaşlarının (106) 1998-2012 arasında izlediği yaş ortalaması 15,7

yıl ve izlem süresi 7,3 yıl olan 239 T1DM hastasını geriye dönük incelediği çalışmada ise 32 hastanın (%13,4) HbA1c düzeyi $< \%7,5$ bulunmuştur. Hastaların %56,7'sinde yüksek total kolesterol, %21,7'sinde HDL düşüklüğü, %44'ünde LDL yüksekliği ve %11,8'inde trigliserid yüksekliği saptanmıştır. Çalışmamızda kalp açısından asemptomatik T1DM'li çocuklar incelendiği için bilinen lipid bozukluğu olan hastamız yoktu. Ancak hastaların %5,7'sinde total kolesterol yüksekliği, %34,3'ünde LDL yüksekliği saptandı. Hastalarımız yaş, izlem süresi ve iyi glikemik kontrollü hasta oranı açısından Homma ve arkadaşlarının (106) çalışması ile HbA1c düzeyleri ve lipid sonuçları açısından ise Maahs ve arkadaşlarının (105) çalışması ile benzerdi.

Diyabetli hastalarda QT ve QTd sürelerinde uzama ve QTdis artış saptanmış ve bu hastalardaki ani kardiyak ölüm ve aritmiler ile ilişkili bulunmuştur (107-112). Kardiyak otonom nöropati, diyabetin mortalite ile ilişkili olan ve önemli komplikasyonlarından biridir (77). EURODIAB IDDM komplikasyon çalışmaları grubu tarafından 16 Avrupa ülkesinden 31 merkezin katıldığı 3 250 çocuk ve erişkin hastanın değerlendirildiği çalışmada (107), T1DM hastalarında OTd uzamasının kardiyak otonom nöropati ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda ani kardiyak ölüm ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Yine aynı grup tarafından yapılan 3 042 çocuk ve erişkin T1DM hastasının değerlendirildiği çalışmada, T1DM hastalarında artmış QTdis prevalansı %7 saptanmış ve QTdis iskemik kalp hastalıkları, diyastolik kan basıncı ile ilişkili bulunmuş, ancak otonom nöropati ile ilişki saptanmamıştır (110). Suys ve arkadaşlarının (111) Haziran 2009-Haziran 2010'da yaş ortalaması 14 yıl ve HbA1c ortalaması %8,4 olan 60 T1DM tanılı çocuk ve 63 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, hastaların kalp hızı, QT süresi, QTd, QTd dispersiyonu (dQTdis) ölçümleri yapılmış, hastalarda QTd ve dQTdis kontrollere göre daha fazla bulunmuştur. Hastaların %23'ünde ve kontrollerin %3'ünde QTd > 440 ms saptanmış ve çocuk T1DM'li hastalarda da QTd uzamasının önemli oranda görülebileceği düşünülmüştür. Ülkemizde Uysal ve arkadaşlarının (112) Haziran 2009-Haziran 2010'da yaş ortalaması $11,61 \pm 3,72$ yıl olan T1DM tanılı asemptomatik 150 hasta ve 100 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada, olguların kalp hızı, QT süresi, QTd, P dispersiyonu (Pdis), QTdis, dQTdis ölçümleri yapılmış, hastalarda QT süresi, QTd ve dQTdis kontrollere göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile hastalar asemptomatik olduğunda da kardiyak otonom nöropati bulgularının saptanabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların ve kontrollerin QT süresi ($363,0 \pm 20,2$ ms vs $370,1 \pm 24,6$ ms), QTd süresi ($413,2 \pm 17,6$ ms vs $416,3 \pm 18,9$ ms), QTmin süresi ($343,0 \pm$

20,7 ms vs $350,3 \pm 22,9$ ms), QTmak süresi ($390,6 \pm 19,6$ ms vs $400,3 \pm 24,7$ ms) ve QTdis [$43,7$ ($39,4$ – $56,8$) ms vs $47,8$ ($40,0$ – $55,2$) ms] arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer yaş ve glisemik kontrole sahip Suys ve arkadaşlarının (111) çalışmasının ve daha küçük yaş ve benzer glisemik kontrole sahip Uysal ve arkadaşlarının (112) çalışmasının aksine çalışmamızda bu sürelerde farklılık olmaması ve her iki çalışmada da ölçümlerin nasıl yapıldığı bilgisinin belirtilmemesi, farklılığın ölçüm tekniklerine bağlı olabileceğini düşündürdü.

Tp-e aralığı, T dalgasının tepe noktası ile inen kısmına teğet olarak çizilen çizginin izoelektrik hat ile kesiştiği nokta arasındaki süredir ve ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu yansıttığı ileri sürülmektedir (96). Tp-e süresinin uzaması, ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıtır (14-16). Uzun QT sendromu, Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomyopati, ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsü ve stabil koroner arter hastalarında hastalarında Tp-e süresinin uzadığı ve ventriküler aritmilerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (16-20, 113). Yeni yapılan çalışmalarda Tp-e/QT, Tp-e/QTd oranları da ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılmaktadır (21-23). Tp-e/QT oranı, ventriküler repolarizasyonun hem transmural (Tp-e) hem de ventrikülün depolarizasyon ve repolarizasyon (QT) değerlerini içerir. Kalp hızına göre düzeltme gerekmediğinden, diğer belirteçlere göre daha avantajlıdır (21). Diyabetin ventriküler aritmiler ile ilişkisini araştıran çalışmalara göre kardiyak otonom nöropati ve elektriksel insitabilite nedeni ile diyabetli hastalarda ventriküler aritmi riski artmıştır (81, 84-87). Tüm bunlar ventriküler aritmilerin erken belirteci olarak görülen Tp-e süresi, dTp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranlarının diyabet hastalarında da yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Japonya’da Miki ve arkadaşlarının (24) 44 erişkin T2DM’li hasta ve 44 sağlıklı birey ile yaptığı çalışmada, her iki grupta QTc süreleri arasında anlamlı fark görülmez iken, QTdis ve Tp-e süreleri hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla saptanmıştır. Bu hastaların izlem süresi $12,5 \pm 12,0$ yıl ve HbA1c ortalaması $\%10,0 \pm 1,6$ idi; ayrıca sağlıklı bireylere göre VKİ, trigliserid düzeyleri daha yüksek ve HDL düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların 36’sı ortalama 787 ± 301 gün izlenmiş, HbA1c düzeyleri $\%7,3 \pm 1,6$ ’ya kadar gerilemiştir; ancak Tp-e ve QTdis değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Diyabete bağlı oluşan repolarizasyon bozukluklarının düzelmesi için birkaç yıldan daha fazla zamana gereksinim olduğu ileri sürülmüştür. Tokatlı ve arkadaşları (25) izlem süresi 12 ± 9 yıl, ortalama HbA1c düzeyi $\%7 \pm 1,2$ olan 43 erişkin T2DM’li hasta

ve 43 sağlıklı birey ile ülkemizde benzer bir çalışma yapmıştır. Her iki grupta QT ve QTc süreleri benzer iken; Tp-e süreleri ve Tp-e/QT, Tp-e/QTd oranları hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Hastaların Tp-e süreleri, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranları ile HbA1c ve açlık kan şekeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine ülkemizde Kuzu (26) 100 erişkin T2DM hastası ve 100 sağlıklı bireyde P dispersiyonu (Pdis), QT süresi, QTd, QTdis, QTd dispersiyonu (dQTdis), Tp-e süresi, Tp-e dispersiyonu (Tp-edis), Tp-e/QT, Tp-e/QTd oranlarını incelemiş ve Tp-e, Tp-edis dışındaki tüm ölçümler diyabetli hastalarda daha yüksek saptanmıştır. HbA1c ile Tp-edis, QTdis, dQTdis, Pdis, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu üç çalışma (24-26) erişkin T2DM hastalarında yapılmış ve Tp-e/QT, Tp-e/QTd oranları diyabetlilerde daha yüksek bulunmuştur, Miki ve arkadaşları (24) ile Tokatlı ve arkadaşlarının (25) çalışmalarında Tp-e süresi de diyabetlilerde daha uzun bulunmuştur. Her üç çalışmada T2DM'li erişkin hastalarda Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd ölçümlerinin ventriküler aritmilerin değerlendirilmesi açısından değerli olduğu ileri sürülmüştür (24-26). Ancak T1DM'li ya da çocuk diyabet hastaları ile ilgili yapılan yeterli çalışma yoktur. Olmez ve arkadaşları (114) yaş ortalaması $19,7 \pm 6,6$ yıl, izlem süresi $73,8 \pm 63,2$ ay, ortalama HbA1c düzeyi $7,5 \pm 2,0$ olan 50 T1DM hastası ve 35 sağlıklı bireyde Tp-e süresini ve Tp-e/QT oranını değerlendiren bir çalışmayı poster olarak sunmuşlar ve çalışmada her iki grupta Tp-e süreleri ve Tp-e/QT oranları benzer bulunmuştur. Çalışmamızda; hasta ve kontrollerin Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki hastaların yaşları Olmez ve arkadaşlarının (114) çalışmasına göre daha küçük, izlem süreleri daha uzun olmakla beraber, sonuçlarımız benzer bulunmuştur.

Her ne kadar Tp-e'nin patolojik özellikleri ile ilgili daha çok sayıda çalışma yapılmış olsa da; normal Tp-e süresi, Tp-e'nin fizyolojik değişkenleri ve yaşamın özellikli dönemleri olan çocukluk ve ergenlik dönemlerindeki Tp-e süresi ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır (21, 115, 116).Gupta ve arkadaşlarının (21) farklı sağlıklı hayvan türlerinde yaptıkları çalışmada, türlerin ventriküler aksiyon potansiyelleri ve QT, Tp-e süreleri incelendiğinde, türlerin kilosu arttıkça Tp-e ve QT sürelerinin uzadığı, ancak Tp-e/QT oranının ise kilodan etkilenmediği görülmüştür. Benatar ve arkadaşlarının (115) yaşları 4 gün ve 16,7 yıl arasında değişen 400 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada; Tp-e süresinin yaş, cinsiyet, kalp hızı ile ilişkisi incelenmiştir. Yaş ile Tp-e süresinin arttığı, kalp hızı ile arasında negatif korelasyon olduğu ve cinsiyete göre Tp-e'de farklılık olmadığı gösterilmiştir. Yaş ile Tp-e/QT oranı arasında

negatif korelasyon olma nedeninin kalp hızı artışı ile QT'de daha fazla kısalma olduğu ileri sürülmüştür. Bieganowska ve arkadaşlarının (116) yaşları 2,3 yıl ile 18,5 yıl arasında değişen 131 sağlıklı çocuk ve ergenlerde Tp-e sürelerini inceledikleri çalışmada, yaş ile kalp hızı azaldığı için Tp-e süresinin uzadığı görülmüş ve erkeklerde Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızdaki sağlıklı çocukların klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemelerinde; yaş ve boy arttıkça yalnızca QTd'de kısalma; kilo ve VYA arttıkça yalnızca Tp-e/QTd oranında artış saptandı. Diğer EKG ölçümleri ile yaş, kilo, boy, VKİ, VYA arasında ilişki yoktu. Yaş ve boy ile QTd'de kısalma konusunda daha fazla sağlıklı çocukta yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Kilo ve VYA ile Tp-e/QTd ilişkisi değerlendirildiğinde ise; her ne kadar bu çalışmada Tp-e/QTd oranına bakılsa da, ölçülen bir aralığın süresi ile ölçülen başka bir aralığın kalp hızına göre düzeltilmiş süresinin oranı olduğu için anlamlı bulunmadı. Sağlıklı çocukların kalp hızı ile EKG ölçümlerinin ilişkisine bakıldığında kalp hızı artışı ile QT, QTmak, QTmin, Tp-e beklenildiği üzere kısalıyor iken; QTd, QTdis, dTp-e ve Tp-e/QT arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak; çalışmamızda sağlıklı çocuklarda yaş, kilo, VKİ, VYA ve kalp hızı ile QTdis, dTp-e ve Tp-e/QT arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastalarımızın klinik özellikleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon incelemelerinde; yaş, kilo, VKİ arttıkça; Tp-e, dTp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd ölçümlerinin arttığı saptandı. Boy, cinsiyet, diyabetin süresi, açlık kan şekeri ve HbA1c ile EKG ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kalp hızı artışı ile QT, QTmak, QTmin beklenildiği üzere kısalıyor iken; Tp-e'de kısalma görülmedi. Kalp hızı artışı ile QTdis arasında anlamlı ilişki yok iken, QTd, dTp-e ve Tp-e/QT'nin arttığı görüldü. Çalışmamızda her ne kadar hastalar ve sağlıklı çocuklar arasında QTd, Tp-e, dTP-e ve Tp-e/QT açısından farklılık saptanmasa da; hastalarda kalp hızı artışı olması, kalp hızı artışına rağmen Tp-e süresinde kısalma olmaması ve kalp hızı artışı ile QTd süresi, dTp-e süresi ve Tp-e/QT oranında artış görülmesi diyabete bağlı otonom nöropati ve repolarizasyon bozukluğu geliştiğini düşündürdü. Olmez ve arkadaşlarının (114) çalışmasında korelasyon incelemesi belirtilmediğinden ve çalışmamızı karşılaştırabileceğimiz benzer çalışma grubuna sahip başka bir çalışma olmadığından, korelasyon incelemeleri diğer çalışmalar ile karşılaştırılmadı.

EKG ölçümlerinin yapılmasında temel iki yöntem vardır : bilgisayara dayalı ölçümler ve el ile yapılan ölçümler . Hatalardan kaçınmak açısından el ile yapılan ölçümlerin bilgisayara

dayalı ölçümlerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (117). Çalışmamızda; EKG ölçümleri dijital ortamda yüksek çözünürlükte el ile yapılmış olup, sonuçlarımızın güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumluluğun iyi olması da, bu düşüncemizi desteklemektedir. Ayrıca çalışmanın henüz yeterince araştırılmayan T1DM'li çocuk hastalarda yapılması, tüm hastalarda aynı yöntemlerin kullanılması ve ölçümlerin aynı kişilerce yapılmış olması araştırmanın güçlü yönleridir.

Bu çalışmanın sınırlamaları da bulunmaktadır. Öncelikle çalışmaya alınan hastalar üçüncü basamak sağlık kuruluşuna yönlendirilen hastalardan oluşmaktadır ve örneklem sayısı düşüktür. Bu nedenle, elde edilen bilgilerin daha geniş katılımlı bir çalışma ile doğrulanması gerekmektedir. İkinci olarak bu çalışma, kesitsel bir çalışmadır, izlem çalışması değildir. Hastaların tanı anından itibaren EKG ile izleminin ve uzun dönem izlem sonrası elde edilen bulguların değerlendirmesinin daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, kalp açısından asemptomatik T1DM'li çocuk hastalar ile benzer özelliklere sahip sağlıklı çocuklar incelenmiş; klinik ve laboratuvar bulguları, EKG'de repolarizasyon bozukluklarını gösteren ölçümler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; hastalarla sağlıklı çocukların QTd, Tp-e, dTP-e ve Tp-e/QT benzer bulunmuş, ancak hastalarda kalp hızı artışı olması, kalp hızı artışına rağmen Tp-e süresinde kısalma olmaması ve kalp hızı artışı ile QTd süresi, dTp-e süresi ve Tp-e/QT oranında artış görülmesi diyabete bağlı otonom nöropati geliştiğini düşündürmüştür.

SONUÇLAR

1. Çalışmamız gereç ve yöntem bölümünde tanımlanan ölçütlere uyan 40 T1DM hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Her iki grubun yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanı ölçümleriarasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ancak kalp hızı, hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu (**p 0,008**; 80 ± 11 vs 72 ± 12). Kalp hızınınEKG ölçümlerini etkileyeceği düşünülerek çalışmadan 5 hasta ve 5 kontrol dışlandı ve kalp hızları benzer yeni çalışma grupları oluşturuldu.
2. İzlem süresi en az 5 yıl olan T1DM tanılı kalp açısından asemptomatik 35 çocuk hasta ve 35 sağlıklı kontrolün katıldığı bu çalışmada; hastaların 15'i (%42,9) erkek, 20'si (%57,1) kız ve yaşları ortalama $15,3 \pm 2,8$ yıl idi. Kontrollerin 17'si (48,6) erkek, 18'i (%51,4) kız ve yaşları ortalama $15,6 \pm 2,3$ yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).
3. Hasta grubunun vücut ağırlıkları ortalama $55,4 \pm 13,0$ kg, boyları ortalama $162,3 \pm 12,1$ cm, VKİ'leri ortalama $20,7 \pm 3,1$ kg/m² bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlıkları ortalama $56,1 \pm 11,0$ kg, boyları ortalama $163,9 \pm 9,7$ cm, VKİ'leri ortalama $20,7 \pm 2,8$ kg/m² saptandı. Hasta ve kontrol grubunun kilo, boy ve VKİ ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).
4. Hasta grubunun tanı yaşı ortalama $6,6 \pm 2,9$ yıl ve hastalık süresi ortalama $8,7 \pm 2,3$ yıl olarak bulundu.
5. Hastaların sistolik kan basınçları ortalama $109,2 \pm 10,1$ mmHg, diyastolik kan basınçları ortanca 66 (çeyrekler açıklığı 63–70) mmHg ve kontrollerin sistolik kan basınçları ortalama $107,1 \pm 8,7$ mmHg, diyastolik kan basınçları ortanca 63 (çeyrekler açıklığı 61–67) mmHg bulundu. Her iki grupta kan basıncı ölçümleri yaşa göre normal aralıkta saptandı.
6. Kalp hızı hastalarda ortalama 76 ± 9 atım/dk, kontrollerde ortalama 74 ± 11 atım/dk bulundu; her iki grubun kalp hızları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p 0,387$). Hasta grubunda 1, kontrol grubunda 1 kişide ortostatik hipotansiyon saptandı (Frekans %2,9, p 1,000).

7. Hastaların HbA1c ortancaları %8,3 (çeyrekler açıklığı 7,6-8,8), kontrollerin ise %5,4 (çeyrekler açıklığı 5,3-5,5) saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubunda, HbA1c $< \%7$ olan hiç hasta yoktu, HbA1c $< \%7,5$ olan 6 hasta (%17) vardı. Bu bulgular hastalarımızın çoğunun kötü glisemik kontrollü olduğunu gösterdi. Bu durumun hastalarımızın ergenlik döneminde olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.
8. Hastaların kan trigliserid düzeyi ortanca 74 (çeyrekler açıklığı 52-91) mg/dL ve HDL düzeyi ortanca 55 (çeyrekler açıklığı 47-66) mg/dL bulundu; trigliserid yüksekliği ya da HDL düşüklüğü olan hasta yoktu. Hastaların kan total kolesterol düzeyi ortalama $159,7 \pm 29,4$ mg/dL ve LDL düzeyi ortalama $96,7 \pm 27,9$ mg/dL bulundu; 2 hastanın total kolesterol > 200 mg/dL ve LDL > 100 mg/dL (Frekans %5,7), 12 hastanın LDL > 100 mg/dL (Frekans %34,3) idi. Kontrollerin trigliserid [ortanca 71 (çeyrekler açıklığı 56-95) mg/dL], total kolesterol (ortalama $143,3 \pm 25,5$ mg/dL), HDL [ortanca 52 (çeyrekler açıklığı 46-58) mg/dL], LDL (ortalama $91,2 \pm 23,5$ mg/dL) sonuçları yaşa göre normal referans aralığında izlendi. Bu bulgular hastalarda diyabetin bir komplikasyonu olarak kan lipid bozukluklarının geliştiğini gösterdi.
9. Her iki grubun biyokimyasal özellikleri incelendiğinde; hastaların üre (ortalama $21,8 \pm 6,9$ mg/dL), kreatinin (ortalama $0,64 \pm 0,10$ mg/dL), AST [ortanca 15 (çeyrekler açıklığı 12-18) IU/L] ve ALT [ortanca 11 (çeyrekler açıklığı 8-14) IU/L] sonuçları ve kontrollerin üre (ortalama $22,9 \pm 5,9$ mg/dL), kreatinin (ortalama $0,75 \pm 0,15$ mg/dL), AST [ortanca 17 (çeyrekler açıklığı 15-20) IU/L], ALT [ortanca 11 (çeyrekler açıklığı 9-14) IU/L] sonuçları yaşa göre normal referans aralığında izlendi. Tüm hasta ve kontrollerin hemoglobin (ortalamalar $13,6 \pm 1,3$ g/dl vs $13,5 \pm 1,2$ g/dl), beyaz küre (ortalamalar $6.751 \pm 1.518/\mu$ vs $6.871 \pm 1.265/\mu$) ve trombosit (ortalamalar $277.971 \pm 53.376/\mu$ vs $273.000 \pm 62.112/\mu$) sayıları normal referans aralığında izlendi.
10. Tüm hasta ve kontrollerin rutin iki boyutlu EKO incelemeleri normal sınırlarda olup; LVEF açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu [ortancalar %61,9 (60,6-62,6) vs %62,0 (61,0-63,0), $p 0,658$].
11. EKG verilerinin, gözlemci içi ve gözlemciler arası ölçümleri aralarında anlamlı fark yoktu.

12. Hastaların Tp-e süresi ortalama $51,5 \pm 6,7$ ms, kontrollerin Tp-e süresi ortalama $51,9 \pm 6,9$ ms saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,815). Hastaların dTp-e süresi ortanca 56,3 (çeyrekler açıklığı 52,6–63,7) ms ve kontrollerin dTp-e süresi ortanca 58,4 (çeyrekler açıklığı 51,9–61,9) ms bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,883). Tp-e/QT oranı hastalarda ortalama $0,14 \pm 0,018$, kontrollerde ortalama $0,14 \pm 0,017$ bulundu; Tp-e/QTd oranı hastalarda ortanca 0,13 (çeyrekler açıklığı 0,11–0,14), kontrollerde ortanca 0,12 (çeyrekler açıklığı 0,11–0,14) bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p 0,678 ve p 0,569).
13. Hastaların QT süresi ortalama $363,0 \pm 20,2$ ms, QTd süresi ortalama $413,2 \pm 17,6$ ms ve kontrollerin QT süresi ortalama $370,1 \pm 24,6$ ms, QTd süresi ortalama $416,3 \pm 18,9$ ms saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p 0,191 ve p 0,469).
14. Hastaların QTmin süresi ortalama $343,0 \pm 20,7$ ms, QTmak süresi ortalama $390,6 \pm 19,6$ ms ve QT dis ortanca 43,7 (çeyrekler açıklığı 39,4–56,8) ms, kontrollerin QTmin süresi ortalama $350,3 \pm 22,9$ ms, QTmak süresi ortalama $400,3 \pm 24,7$ ms ve QT dis ortanca 47,8 (çeyrekler açıklığı 40,0–55,2) ms bulundu. Her iki grubun QTmin, QTmak, QTdis değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p 0,170, p 0,073, p 0,589).
15. Kontrollerin yaş, kilo, boy ve VKİ ölçümleri ile Tp-e süresi, dTp-e süresi, Tp-e/QT oranları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kalp hızı ile QT, QTmak, QTmin ve Tp-e süreleri arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken, QTd, QTdis, dTp-e ve Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
16. Hastaların yaş, kilo, VKİ ölçümleri ile Tp-e süreleri, dTp-e süreleri, Tp-e/QT süreleri, Tp-e/QTd oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunur iken; boy, cinsiyet, diyabetin süresi, HbA1c düzeyleri ve LV EF ölçümleri ile Tp-e süreleri, dTp-e süreleri, Tp-e/QT süreleri, Tp-e/QTd oranları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kalp hızı ile QT, QTmak, QTmin arasında anlamlı negatif korelasyon izlenirken, QTd, Tp-e ve Tp-e/QT ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

17. Hastalarla sağlıklı çocukların QTd, Tp-e, dTP-e ve Tp-e/QT benzer bulunmuş, ancak hastalarda kalp hızı artışı olması, kalp hızı artışına rağmen Tp-e süresinde kısalma olmaması ve kalp hızı artışı ile QTd süresi, dTp-e süresi ve Tp-e/QT oranında artış görölmesi diyabete bağlı otonom nöropati ve repolarizasyon bozukluğu geliştiğini düşündürdü.



KAYNAKLAR

1. Weber DR, Jospe N. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, Edition 21. Philadelphia: Elsevier; 2019: 2760-83.
2. TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019. Türkiye Diyabet Vakfı.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1993; 329(14): 977-86.
4. 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(4): 416-23.
5. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia, 2003; 46(6): 760-5.
6. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev, 2004. 25(4): 543-67.
7. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol, 2014. 126: 63-79.
8. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes, 2018. 19 Suppl 27: 262-74.
9. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: How to measure it and what is "normal". J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. 17(3): 333-6.
10. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J, 1990. 63(6):342-4.
11. Aytemir K, Aksöyek S, Ozer N, Gürlek A, Oto A. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. Int J Cardiol, 1998. 65(1): 45-50.

12. Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Cardiol*, 1999. 71(3): 235-42.
13. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*, 2001. 79(2-3): 253-62.
14. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*, 2001. 31(7): 555-7.
15. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*, 2008. 41(6): 575-80.
16. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res*, 1991. 68(6): 1729-41.
17. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*, 2003. 105(6): 671-6.
18. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tomes Barzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(9): 1828-34.
19. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than Qt dispersion. *Clin Cardiol*, 2002. 25(7): 335-9.
20. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 2009. 42(6): 555-60.
21. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*, 2008. 41(6): 567-74.
22. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*, 2010. 12(2): 271-4.

23. Barbhaiya C, Po JR, Hanon S, Schweitzer P. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013. 36(1): 103-8.
24. Miki T, Tobisawa T, Sato T, et al. Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes? *Cardiovasc Diabetol*, 2014. 13:125.
25. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016. 31(1): 105-12.
26. Kuzu F. The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pak J Med Sci*, 2018. 34(3): 626-32.
27. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020. 43 Suppl 1: 14-31.
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014. 37 Suppl 1: 81-90.
29. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: 7-19.
30. Vurallı D, Kandemir N. Çocuk ve Adolesanlarda Diabetes Mellitus. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, editörler. *Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 397-472.
31. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*, 2017. 34(3): 405-10.
32. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*, 2006. 23(8): 857-66.
33. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 Diabetes. *Lancet*, 2014. 383(9911): 69-82.
34. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*, 2008. 371: 1777-1782.

35. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of Type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 1999. 42(9): 1055-9.
36. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, 2000. 355(9207): 873-6.
37. Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev*, 2000. 22(2): 218-27.
38. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2009. 10 Suppl 12: 3-12.
39. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr*, 1994. 36(3): 191-5.
40. Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N. Clinical Characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014. 27(7-8): 635-41.
41. Demir F, Günöz H, Saka N, et al. Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015. 7(1): 49-56.
42. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 2014. 311(17): 1778-86.
43. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*, 1992. 339(8798): 905-9.
44. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*, 2001. 44(1): 3-15.
45. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: systematic review. *BMC Public Health*, 2015. 15:255.
46. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği.
47. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*, 1987. 36(1): 93-9.

48. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 1994. 371(6493): 130-6.
49. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes*, 1994. 43(1): 87-94.
50. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull*, 2008. 88(1): 115-29.
51. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002. 347(12): 911-20.
52. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990. 347(6289): 151-6.
53. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 2003. 26(4):1181-5.
54. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: 136-54.
55. Olgun N, Yalin H, Gülyüz Demir H. Diyabetli birey nasıl izlenmelidir. *Family Physician*, 2011. 2(3): 8.
56. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: 84-104.
57. Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: 75-83.
58. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020. *Diabetes Care*, 2020. 43 Suppl 1: 66-76.
59. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children,

- adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19 Suppl 27: 105-14.
60. Mahmud FH, Elbarbay NS, Frohlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018;19 Suppl 27: 275-86.
61. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020: *Diabetes Care*, 2020. 43(Suppl 1): 111-34.
62. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020. *Diabetes Care*, 2020: 43(Suppl 1): 163-82.
63. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2002: 51(2): 493-8.
64. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Amesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*, 2002: 51(8): 2637-41.
65. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*, 2010: 156(5): 731-7.
66. Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2010: 156(2): 237-41.
67. Terlemez S, Bulut Y, Ünüvar T, Tokgöz Y, Eryılmaz U, Çelik B. Evaluation of arterial stiffness in children with type 1 diabetes using the oscillometric method. *J Diabetes Complications*, 2016: 30(5): 864-7.
68. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, et al. Inflammation, adiposity, and progression of arterial stiffness in adolescents with type 1 diabetes: The SEARCH CVD Study. *J Diabetes Complications*, 2018: 32(11): 995-9.
69. Guntsche Z, Saravi FD, Reynals EA, Rauek B, Rauek M, Guntsche EM. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2002: 17(3): 157-64.

70. Theochari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Bartsocas CS. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, 1996; 129(5): 667-70.
71. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, et al; SEARCH Study Group. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr*, 2010; 157(2): 245-51.
72. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017; 40(9): 1273-84.
73. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 2016; 352: i717.
74. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016; 387(10022): 957-67.
75. Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhao RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis*, 2013; 12: 15.
76. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al; DCC/EDIC Research Group. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*, 2003; 26(3): 810-8.
77. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AL, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003. 26(6). 1895-901.
78. Barkai L, Madacsy L. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Arch Dis Child*, 1995. 73(6): 515-8.
79. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005. 352(4): 341-50.

80. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005; 48(1): 164-71.
81. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*, 2013; 117: 279-94.
82. Imamoglu EY, Oztunc F, Eroglu AG, Onal H, Guzeltas A. Dispersion of the P wave as a test for cardiac autonomic function in diabetic children. *Cardiol Young*, 2008. 18(6):581-5.
83. The 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(4):416-23.
84. Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci*, 2017; 205: 1-11.
85. Jungen C, Scherschel K, Flenner F, et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019; 317(6): H1328-H1341.
86. Magyar J, Rusznak Z, Szentesi P, Szucs G, Kovacs L. Action potentials and potassium currents in rat ventricular muscle during experimental diabetes. *J Mol Cell Cardiol*, 1992; 24(8): 841-53.
87. Shimoni Y, Firek L, Severson D, Giles W. Short-term diabetes alters K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Circ Res*, 1994; 74(4): 620-8.
88. İlerigelen B, Mutlu H. EKG Kursu Kitapçığı.
89. Kula S. Normal Elektrokardiyogram. In: Abdulla R, Bonney W, Khalid O, Awad S, editors. *Pediyatrik EKG*. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık; 2019: 1-11.
90. Özbarlas N. Elektrokardiyografi. In: Park MK, editor. *Pediyatrik Kardiyoloji*. Adana: Adana Nobel Kitabevi; 2009. 40-65.

91. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res*, 1991. 69(6):1427-49.
92. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(1):185-92.
93. Kula S. Hücresel Elektrofizyoloji ve Elektrokardiyografi. In: Abdulla R, Bonney W, Khalid O, Awad S, editors. *Pediatric EKG*. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık; 2019. 13-18.
94. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, 1996. 93(2): 372-9.
95. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*, 1998. 98(18): 1928-36.
96. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. 10(8): 1124-52.
97. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC et al (2010) Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 465–495
98. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltesz G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009. 373(9680): 2027-33.
99. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al; DCCT/EDIC Study Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*, 2020. pii: db191046.

100. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet*, 1981. 1(8213): 183-6.
101. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, et al. Evaluation of therapeutics management patterns and glyceimic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016; 119: 32-40.
102. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*, 1998; 15(9): 752-9.
103. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*, 2018; 19 Suppl 27: 250-61.
104. Guy J, Ogden L, Wadwa rP, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*, 2009; 32(3): 416-20.
105. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2007. 150(2): 146-50.
106. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*, 2015; 59(3): 215-9.
107. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*, 1999; 42(1): 68-75.
108. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2004; 27(2): 175-81.
109. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med*, 1993; 10(10):920-4.

110. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*, 2002; 25(4): 702-7.
111. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2002; 141(1): 59-63.
112. Uysal F, Ozboyacı E, Bostan O, Saglam H, Semizel E, Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*, 2014; 56(5): 675-80.
113. Taşolar H, Ballı M, Çetin M, Otlu YÖ, Altun B, Bayramoğlu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2015; 20(1): 53-61.
114. Olmez S, Akkoyun M, Sahin M, et al. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *JACC*, 2013; 62(18): C147.
115. Benatar A, Carbonez K. Behavior of the electrocardiographic T peak to end interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010; 15(1): 11-6.
116. Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J. Tpeak - tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak - tend interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013; 18(4):344-51.
117. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: ST segment, T and U waves, and QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53(11): 982-91.

EKLER

EK.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Tip 1 diyabet hastalarında kan şekeri yüksekliği nedeniyle pek çok sistem etkilenecek işlevlerinde bozulma görülebilir. Tip 1 diyabet; kalp ve damar sisteminde koroner kalp hastalığı, kalp kası işlev bozukluğu, yüksek tansiyon, kalp kapak hastalığı ve kalp yetersizliği gibi pek çok hastalığa yol açabilmektedir. Ayrıca otonom nöropati gelişimi ile ventrikülerritm bozukluklarına neden olabilir. Bunların erken saptanması ve önlenmesi çok önemlidir.

Bu çalışmada amacımız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nden izlenen tip 1 diyabet hastalarında kalbin işlevlerini değerlendirmek ve gelişebilecek ventrikülerritm bozukluklarının erken habercisi olabilen EKG bulgularını araştırmaktır.

Bu çalışmanın, diyabet hastalarında gelişebilecek ventrikülerritm bozukluklarını EKG gibi ucuz, kolay uygulanabilir ve zararsız bir yöntemle, erkenden saptamaya katkı sağlayacağını öngörmekteyiz.

Bu çalışmaya katıldığınızda maruz kalacağınız herhangi bir risk veya çalışmaya katılmanın yol açacağı bir rahatsızlık olmayacaktır. Çalışmada, poliklinik kontrolü sırasında hastalardan bir defa kan ve idrar alınacak, EKG çekilecek, ekokardiyografi yapılacak ve kan alma işlemi dışında herhangi bir girişimsel işlem yapılmayacaktır. Alınan kan örneklerinden, HbA1c ile kan şekeri düzeyi değerlendirilecek ve kan lipid düzeylerine bakılacaktır.

Sizin herhangi bir sorumluluğunuz olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret istenmeyecek, çalışmaya katıldığınız için ek ödeme de yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan rutin tetkiklerin dışında herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Çalışmamıza yaklaşık 40 hasta alınması planlanmıştır. Çalışma süresi 1 yıl olarak planlanmıştır.

Araştırmaya katılmak sizin isteğinize bağlıdır. İsteddiğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmamıza katılmamanız veya çekilmeniz durumunda klinik izleminiz tarafımızdan yapılmaya devam edilecektir.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunacaktır. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz ve yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi, Dr. Esra Karabıyık'tır. Kişinin 05437465919 numaralı telefonundan kendisine ulaşabilirsiniz.

'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.'

'Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.'

'Elde edilen bilgi ve materyallerin gelecekte başka araştırmalarda kullanılmasını kabul ediyorum.'

Gönüllünün;

Adı soyadı:

Tarih:

İmza:

Yasal temsilcisinin;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştımacının;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

EK2. Etik Kurul Onayı

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 1 Diyabetes mellituslu çocuklarda Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTd oranı		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Öğr.Dr. Esra KARABIYIK		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATORÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Ayşe Güler EROĞLU		
	KOORDİNATORÜN UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Pediatrik Kardiyoloji		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>	YANDAL UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	<input type="checkbox"/> Anket çalışması <input type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması DİĞER <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DİĞER				Açıklama:

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel: +90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300.
İnternet adresi: www.ctf.edu.tr/etikkurul E-posta: ctfetik@istanbul.edu.tr Form revizyon tarihi: 20.10.2017

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A -47	Tarih: 08 MAYIS 2018
	Prof.Dr.Ayşe Güler EROĞLU'nun danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Esra KARABIYIK'ın yürütücülüğünde Prof.Dr.Olcay EVLİLYAOĞLU'nun yardımcılığında yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	----------------------------------

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvani/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.)	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)	İç Hastalıkları Hematoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN	Kardiyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner SÜZER	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nurten Uzun ADATEPE	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakkı Oktay SEYMEN	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oktay DEMİRKİRAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülten DİNÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İstanbul Bilim Üniversitesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zeynep Hande TURNA	İç Hastalıkları Medikal Onkoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu NİYAZOĞLU	İç Hastalıkları End./Metb./Diabet	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma