



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA ERKEN  
MYOKARDİAL BOZUKLUĞU GÖSTERMEDE BRAİN  
NATRIÜRETİK PEPTİDİN YERİ**

**Dr. Ayşe Nur OTLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE-2012**



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA ERKEN  
MYOKARDİAL BOZUKLUĞU GÖSTERMEDE BRAİN  
NATRIÜRETİK PEPTİDİN YERİ**

**Dr. Ayşe Nur OTLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES**

**DÜZCE-2012**



## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetiŐmemde ve tezimin oluşmasında değerli katkıları bulunan tez danışmanım Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e, tezimin oluşmasında ve hastaların endokrinolojik yönden değerlendirmesinde yardımcı olan ve eğitimime önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, klinik bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, yetiŐmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, Doç. Dr. Hakan UZUN'a, Yrd. Doç. Dr. Mesut OKUR'a, tezin hazırlanması esnasındaki yardımlarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı'na, Biyokimya Anabilim Dalı'na, asistanlığım boyunca dostluklarımı ve yardımlarımı esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizde büyük özveri ile çalışan hemŐirelerimize ve diğer tüm bölüm çalışanları ile personelimize, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman her konuda bana destek olan anneme, babama, eŐime ve kardeŐlerime,

TeŐekkür ederim.

Dr. Ayşe Nur OTLU

## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tip 1 Diyabet	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etiyoloji ve Patogenez	3
2.3.1 Genetik Faktörler	3
2.3.2 Otoimmünite	4
2.3.3 Çevresel Faktörlerin Rolü	5
2.4 Patofizyoloji	6
2.5 Klinik Bulgular	7
2.6 Tanı	8
2.7 Tedavi	9
2.7.1 İnsülin Tedavisi	9
2.7.2 Nutrisyonel Yaklaşım	11
2.8 Tip I Diyabetin Komplikasyonları	12
2.8.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar	13
2.8.2 Makrovasküler Komplikasyonlar	16
2.9 Brain Natriüretik Peptid	17
2.9.1 Brain Natriüretik Peptidin Yapısı	18
2.9.2 NT-proBNP Referans Değerleri	19
2.9.3 Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar	20
2.9.4 Sonuç	21
2.10 Tip 1 Diyabetik Hastalarda Ekokardiyografi ve Doku Doppleri ile Sol Ventrikül Fonksiyonlarının İncelenmesi	22
2.10.1 Ekokardiyografi	22
2.10.2 M-mod İnceleme	22
2.10.3 İki Boyutlu Ekokardiyografi	24

## Sayfa No

2.10.4 Doppler Ekokardiyografi	29
2.10.5 Doku Doppler Ekokardiyografi	31
2.10.6 Giriş	31
2.10.7 Renkli Doku Doppler (RDD)	31
2.10.8 Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1 Olgu Seçimi	35
3.2 Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması	35
3.3 Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeleri	36
3.4 Ekokardiyografik İnceleme	37
3.5 İstatistiksel Yöntem	38
4. BULGULAR	39
4.1 Grupların Demografik Özellikleri	39
4.2 Grupların Laboratuvar Ölçümleri	40
4.3 Grupların Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	57
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	72
11. ÖZGEÇMİŞ	74

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

**A** : geç diyastolik akım  
**ALT** : alanin transaminaz  
**ANP**: atriyal natriüretik peptit  
**AO** : aort  
**Am** : atriyal kontraksiyon ile oluşan dalga  
**AST** : aspartat transaminaz  
**AV** : aort kapağı  
**BKI** : beden kitle indeksi  
**BNP**: brain natriüretik peptit  
**cm** : santimetre  
**CNP**: c tipi natriüretik peptit  
**dk** : dakika  
**DKB** : diyastolik kan basıncı  
**DM**: diyabet mellitus  
**DT** : deselerasyon zamanı  
**E** : erken diyastolik akım  
**ECLIA** : elektrokemilüminesans immünoassay  
**EF** : ejeksiyon fraksiyonu  
**EKG** : elektrokardiyografi  
**EKO**: ekokardiyografi  
**Em** : erken diyastolik dalga  
**HDL** : yüksek dansiteli lipoprotein  
**HLA**: insan lökosit antijeni  
**İVGZ** : izovolemik gevşeme zamanı  
**İVKZ** : izovolemik kasılma zamanı  
**İVSK** : ventriküller arası septum kalınlığı  
**KY**: kalp yetmezliği  
**L** : litre  
**LA** : sol atriyum  
**LCA** : sol koroner arter  
**LDL** : düşük dansiteli lipoprotein  
**LPA** : sol pulmoner arter  
**LV** : sol ventrikül  
**m** : metre  
**m<sup>2</sup>**: metrekare  
**ml** : mililitre  
**mm** : milimetre  
**msn** : milisaniye  
**MPA** : ana pulmoner arter  
**MV** : mitral kapak  
**NT pro BNP**: n terminal pro brain natriüretik peptit  
**PA** : pulmoner arter

**pg:** picogram  
**PMV :** arka mitral kapak  
**PV :** pulmoner kapak  
**PW :** pulsed wave  
**RA :** sağ atriyum  
**RCA :** sağ koroner arter  
**RPA :** sağ pulmoner arter  
**RV :** sağ ventrikül  
**RVOT :** sağ ventrikül çıkışı  
**SA :** sol atriyum  
**Sm :** sistolik miyokardiyal dalga  
**sT4 :** serbest tiroksin  
**SKB :** sistolik kan basıncı  
**Sn :** saniye  
**SV :** atım hacmi  
**SVC :** üst vena cava  
**SVÇY :** sol ventrikül çıkış yolu çapı  
**SVÇYHZİ :** sol ventrikül çıkış yolu hız- zaman integrali  
**SVI :** atım hacmi indeksi  
**SVK :** sol ventrikül kütlesi  
**SVDSV :** sol ventrikül diyastol sonu volümü  
**SVSSV :** sol ventrikül sistol sonu volümü  
**TSH :** tiroid stimulan hormon  
**VKİ :** vücut kütle indeksi  
**VLDL :** çok düşük dansiteli lipoprotein



## 1. GİRİŞ

Tip 1 diyabet çocukluk yaş grubunda görülen ve ileriye yönelik ciddi komplikasyonlar geliştirebilen metabolik bir hastalıktır. Özellikle kötü kontrollü diyabet hastalarında bu komplikasyonlar daha erken yaşta ve ciddi olarak kendini gösterebilmektedir. Kalp etkilenen organlar içinde önemli bir yere sahiptir. Kalp yetmezliği diyabetin ileriye yönelik önemli bir komplikasyonudur. Myokardiyal bozukluğun erken tespit edilmesi bu hastalar için büyük önem arz etmektedir.

Artmış ventriküler duvar gerilimine yanıt olarak ventriküler miyositler tarafından Brain natriüretik peptid (BNP) salıverilir. BNP plazma seviyeleri sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda belirgin şekilde yükselir (1,2). Plazmadaki BNP seviyelerinin belirlenmesi kronik kalp yetmezliği bulunan hastaların tespit edilmesinde, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde, morbidite artışı konusunda öngöründe bulunulmasında ve terapötik yanıtın izlenmesinde faydalı olabilir (3-5). Diyabete bağlı kalp etkilenmesinin erken tespitinde de BNP'nin önemli olduğunu bildiren yayınlar vardır (6).

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde takip edilen diyabet hastalarında yapıldı. Çalışmaya yaklaşık 40 hasta ve 40 kontrol grubu alındı. Hastalarda ekokardiyografi (EKO) ve doku doppleri ile kardiyak fonksiyonlara bakıldı, kan BNP düzeyi ve diyabetin kontrolünü gösteren HbA1c, kan şekeri, idrarda mikroalbümin gibi değişik parametrelerle karşılaştırması yapıldı.

Veri toplama yaklaşık 6 aylık süreçte tamamlandı. Her iki grupta EKO ve doku doppleri bulguları, kan BNP düzeyleri karşılaştırıldı. Diyabet hastalarında erken miyokart bozukluğunu göstermek için kan BNP düzeyindeki artışın ne derece etkili olabileceği saptanmaya çalışıldı. Çalışmanın amacı, Tip 1 diyabetik hastalarda ekokardiyografi ve doku doppleri ile sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olup olmadığının belirlenmesi, varsa diyabet süresi ile ilişkisinin ortaya konulması ve erken miyokardiyal bozukluğu göstermede Brain Natriüretik Peptidin yararlı olup olmadığının gösterilmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tip 1 Diyabet**

Tip 1 diyabet (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, T-hücrelerinin aracılık ettiği, insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen, insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (7-10). Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insülitis tablosudur (11,12).

Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar-yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (10,12). Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır (7).

### **2.2 Epidemiyoloji**

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, Tip 1 DM görülme insidansında ve prevalansında belirgin dramatik değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir (7-14). Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (12,15). İnsidansın bölgeler arasında farklılık göstermesinin en önemli nedeni olarak koruyucu HLA-DQ allellerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesi ve çevresel faktörler düşünülmüştür (7,9).

En sık görülme yaşı 5–7 yaş ve pubertenin başladığı adölesan yaş grubudur. İlk zirve, okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, puberte dönemindeki artış pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonunun artışına

ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (7,13). Artan Tip 1 DM insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve çevresel faktörlerin de Tip 1 DM gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (10,12).

## **2.3 Etiyoloji ve Patogenez**

Etiyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (7-16).

### **2.3.1 Genetik Faktörler**

Birçok ülke tarafından rapor edilen Tip 1 DM insidansının giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (10,15,17,18).

Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, Tip 1 DM’de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (19). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda Tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelyan kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktoriyal olduğu öne sürülmektedir (8,12).

Şu ana kadar Tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır (7,12). HLA genlerinin Tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20’sinde HLA dışındaki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (7,15,20). Tip 1 DM’li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (8,12).

Tip 1 DM’de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, kromozom 6p21’de yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir (7,12,15,21,22). Bu bölgeler Tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60’ından sorumlu tutulmaktadır (12,23). Bu genlerin Tip 1 DM gelişim patogenezindeki

fonksiyonlarının tam olarak rolünün ne olduğu anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA genlerinin Tip 1 DM gelişiminde önemli rolleri olduğu kadar koruyucu rolleri de mevcuttur. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken, HLA-DR3-DR4 pozitifliğinin Tip 1 DM gelişimi için yatkınlaştırıcı genler olduğu öne sürülmüştür (12,21,22).

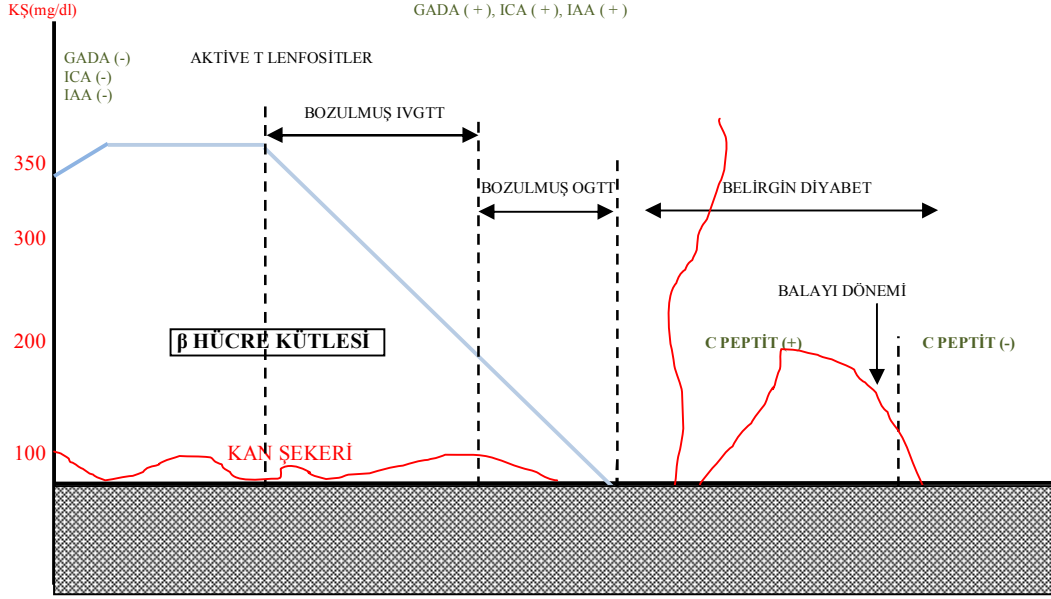
### **2.3.2 Otoimmünite**

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşın otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (7,10,12). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş ilerleyici yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. İnsülin sekresyonundaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (7).

Tip 1 DM hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir. Çevresel faktörlere maruziyet, T hücrelerinin uyarılması, T hücrelerinin farklılaşması ve Beta hücrelerinin haraplanmasıdır (7).

Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (10,12). Bu antikorlardan bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (10,12,14).

Süregelen beta hücre haraplanması pankreasın adacık hücrelerinden insülin sekresyonunun kademeli olarak azalmasına ve intravenöz glukoz tolerans testine 1. faz insülin sekresyon cevabının ve takipte de oral glukoz tolerans testinin bozulmasına neden olmaktadır (Şekil-1) (10-12).



**Şekil -1** Tip 1 DM'nin gelişim evreleri (11)

Tip 1 DM gelişiminden sorumlu antikorların keşfinden sonra, diyabet gelişimi açısından %3.5-5 oranında risk altında olan bireylerde bu antikorlar tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanılmıştır.

Küçük yaşlarda ileri yaşlara göre adacık antikor pozitifliği diyabet gelişme riski açısından daha önemli olduğu bildirilmektedir. Genç yaşta adacık hücre antikorları pozitif olanlarda diyabetin 10 yıllık süreçteki gelişim riski %90 iken 40 yaşta bu riskin %30'a düştüğü saptanmıştır (24,25).

### 2.3.3 Çevresel Faktörlerin Rolü

Çevresel faktörler Tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmunitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmunitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynamaktadır (12,14). Bilinen en önemli olası çevresel faktörler; diyet, hijyen ve toksinlerdir.

Genetik yatkınlığı olan bireylerde Tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyet sıklığına ve süresine de bağlıdır (9). Tip 1 DM çevresel ve irksal faktörlerden etkilenmesinin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın, güney ve kuzey yarım küresine yerleşmiş olan dünya ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında Tip 1 DM epidemilerinin

daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (7,13,14). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmüniteyi tetiklediği öne sürülmektedir (10,14).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmüniteyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popülasyona dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır.

Tip 1 DM gelişiminin immunmodulator etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür (12,26-28). Finlandiya dünyada diyabet insidensinin en sık görüldüğü ülke olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (26).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde haraplanma yaparak Tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır.

## **2.4 Patofizyoloji**

Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir.

İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekere yükselmesine neden olmaktadır (17). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüri oluşmasıyla, osmotik diürez etki ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır (15). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır.

Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden

olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (17).

## 2.5 Klinik Bulgular

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) (11).

Serum glukoz düzeyi renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (7,12,19). Çocuk ve adölesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (7,12-14,19). Diyabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji semptomu çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeni ile sık görülmemektedir (14).

Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvururlardır. Adolesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş ilerleyici olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (24). Tuvalet alışkanlığı kazanmış olgularda poliürinin ilk bulgusu enurezis nokturna olabilmektedir (7,14,17).

Semptomların başlangıç döneminde artmış diyet alımına rağmen olgularda artan katabolizmanın etkisi ve idrarla glukozun kaybı nedeniyle kilo kaybı görülmektedir (12,14,17). Pubertal dönemdeki kız olgularda diyabet tanısında mantar enfeksiyonlarına bağlı vaginit sık görülen bir semptomdur. Bunun dışında piyojenik deri enfeksiyonları ve kandida enfeksiyonları da görülebilmektedir (7,12,14,17).

Yeni tanılı Tip 1 DM olguların %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacının 0.5 IU/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Balayı evresi ortalama 1-2 yıl sürmektedir (29).

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak

uygulanması gerektiği ve uygulanılmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (19).

## 2.6 Tanı

Klinik bulguların yanı sıra rasgele alınan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tanısı koydurur (7,14,17). Ancak obez hastalarda öncelikli olarak tip 2 DM düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (7). Diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve antiperoksidaz) ve çölyak antikollarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) araştırılması önerilmektedir (7,18,30).

Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülopati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fankoni sendromu gibi tübülopatiye neden olan patolojilerden ayırt edilmelidir (14,17).

Stres faktörlerine bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemisi olan olguların insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği düşüncesi ile bu olguların uzun dönem olası persistan hiperglisemi veya diyabet açısından da takip edilmeleri önerilmektedir (14).

Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak da hiperglisemiler görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stres faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya Tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikolların araştırılması da önerilmektedir (14,17). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir (7).



## 2.7 Tedavi

Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati vs.) minimuma indirmektir (31).

İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından çocuğun yaşı uygun ise çocuk da dahil olmak üzere aileye diyabet eğitimi verilmelidir (16,31).

Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır.

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması (12,31,32);

1. İnsülin tedavisi,
2. Nütrisyonel yaklaşım,
3. Egzersiz,
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu,
5. Hastalık durumlarında yaklaşım,
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi,
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme,
8. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması,
9. Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, Gluten enteropatisi vs.),
10. Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi.

### 2.7.1 İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM ağır insülin eksikliği ile giden ve yaşamsal fonksiyonların sürdürülebilmesi için insülin kullanılması zorunlu olan metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM tedavisindeki temel

amaç, diyabetik olmayan bireylerdeki gibi mümkün olduğunca stabil plazma insülin düzeyi sağlamaktır.

Her bir Tip 1 DM olgusunun insülin tedavisi olguya ve aile düzenine göre ayarlanmalıdır (9,16,17,31). Tip 1 DM bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Prepubertal çocukların total günlük insülin ihtiyaçları 0.75 IU/kg/gün iken pubertal yaş grubunda artan insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı 1.0-1.5 IU/kg/gündür (9,31).

Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), “soluble” (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (Tablo-1) (31-33).

Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile “soluble” insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şekere yüksekliklerini karşılayan analog insülinlere (İnsülin aspart, Lispro insülin) bırakma eğilimi göstermektedir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir (Tablo-1).

İnsülin glargin (Lantus Aventis) solubulitesi nötral pH’da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülinidir. İnsülin glargin solubulitesinin ve absorpsiyonunun etkilenmemesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir (34). İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk) insüline 14 karbonlu orta zincirli yağ asidinin eklenmesi ile etkisi uzatılmış olan yeni kuşak bazal insülinidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağlıdır.

İnsülin preparatlarının etkileri belirlenen farmakodinamik özelliklerine rağmen uygulanan doz miktarlarının yanı sıra kişiden kişiye de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle her hastanın insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır.

İnsülin tedavisi “split-mix” rejim ve “bazal-bolus” tedavisi olarak uygulanmaktadır. Split-mix insülin tedavi rejimi kısa etkili “soluble” veya analog insülinlerinin orta veya uzun etkili insülinler ile belirli oranlarda karıştırılarak belirli saatlerde iki doz şeklinde uygulanmasıdır. Günümüzde artık hipoglisemi sıklığı daha az olan, daha esnek yaşam tarzı sunan ve daha fizyolojik olan bazal-bolus tedavi rejimleri kullanılmaya başlanılmıştır (31).

Zaman	Başlama	Pik	Süre
<b>Hızlı etkili insülinler</b>			
Lispro Aspart	15-30 dk 15-30 dk	30-90 dk 30-90 dk	3-5 saat 3-5 saat
<b>Kısa etkili insülinler</b>			
Regüler	30-60 dk	2-4 saat	6-8 saat
<b>Orta etkili insülinler</b>			
NPH Lente	1-4 saat 3-4 saat	5-10 saat 6-12 saat	10-16 saat 12-18 saat
<b>Uzun etkili insülinler</b>			
Ultralente	1-4 saat	8-16 saat	18-22 saat
<b>Pik yapmayan uzun etkili insülinler</b>			
İnsülin Detemir İnsülin Glargin	1-2 saat 1-2 saat	Belirgin pik yok Belirgin pik yok	20 saat 20-24 saat

**Tablo -1** İnsülin tipleri

### 2.7.2 Nutrisyonel Yaklaşım

Diyabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetli hastaların nutrisyonel planlaması önemlidir. Diyabetli çocukların sağlıklı büyüme ve gelişmeleri için özel bir diyet planı yoktur (7,31). Her bir çocuğun diyeti, çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir (7,9,17).

Genel olarak alınan toplam enerjinin %60-70'inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan alınması önerilmektedir (9). Alınan kaloringin %50-60'ını karbonhidratlar, %30'unu yağlar, %15-20'sini proteinler oluşturmalıdır (7,17,31).

Adölesan hastalar başta olmak üzere hastalara iyi bir nutrisyonel eğitim verilmelidir. Günümüzde Tip 1 DM tedavisinde nutrisyonel alanda önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlileri esnek bir yaşam tarzı sunan karbonhidrat sayımı ve bazal-bolus insülin tedavisidir (31).

## 2.8 Tip I Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetes mellitus hiperglisemi ve buna bağlı oluşan komplikasyonlarla karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. Tedavide insülinin kullanılmaya başlanması hastaların yaşam sürelerini uzatırken, metabolik ve vasküler bir çok komplikasyonu birlikte getirmiştir.

Komplikasyonların nedeni yetersiz glikoz kontrolüne bağlı hiperglisemi ve hiperglisemiye eşlik eden risk faktörleridir. İnsülin bağımlı DM'nin komplikasyonları akut, subakut ve kronik olmak üzere üç gruba ayrılır (35-37) (Tablo-2).

<b>Akut komplikasyonlar</b>	Ketoasidoz; dehidratasyon, şok, serebral ödem
	Hipoglisemi
	Kilo kaybı ve kilo alımı
	İnsülin alerjisi
	Enfeksiyona eğilim
<b>Subakut komplikasyonlar</b>	Lipoatrofi, lipohipertrofi
	Kısıtlı eklem hareketleri, Büyüme geriliği
	Osteopeni
	Kognitif fonksiyonlarda bozulma
	Katarakt
	Hiperlipidemi
	Emosyonel bozukluk
<b>Kronik komplikasyonlar</b>	
<b>a- Mikrovasküler</b>	Retinopati, Nefropati, Nöropati
<b>b- Makrovasküler</b>	Koroner arter tutulumu, Miyokard enfarktüsü
	Serebral vasküler hastalıklar ve inme
	Alt ekstremitte ateroskleroza, ülserasyonu

**Tablo -2** Çocukluk ve adölesan diyabetinin komplikasyonları

### **2.8.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar**

IDDM’de mikrovasküler komplikasyonlarda primer patoloji bazal membran kalınlaşması olup, membran permeabilitesinde değişiklik ve kan akımında bozulma da buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler tüm vücut damarlarında olmakla birlikte en çok böbrek, retina ve bir miktarda sinir dokusunda meydana gelir. Bunların dışında daha birçok mekanizma vardır.

#### **Diyabetik Retinopati**

İnsüline bağımlı diyabet hastalarında en sık görülen komplikasyondur ve vakaların ortalama %9’unda gelişir. Görülme sıklığı yaş ve diyabetin süresiyle artmaktadır. Diyabet göz kapakları, kornea, ekstraoküler kaslar, iris, lens ve retina olmak üzere hemen tüm oküler yapılarda komplikasyonlara neden olmaktadır. Komplikasyonların %84’ü retina ile ilgilidir (36).

Non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere iki sınıfa ayrılır (Tablo-3). Diyabetik non-proliferatif retinopati 5 yıldan daha az süredir diyabeti olan adölesan ve çocukların %20’sinde, 5-10 yıl arasında %60, 10 yıldan fazla olanların ise %80’inde görülür. Prevalans gibi retinopatinin şiddeti de yaş ve hastalığın süresiyle artmaktadır. Proliferatif retinopati ise daha çok 20 yıl ve daha fazla süredir diyabeti olan hastalarda görülmektedir.

Kapiller vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı diyabetik retinopatiyi başlatan ilk olaydır. Kanlanmanın bozulmasına bağlı oluşan mikroinfarktlar, sinir lifleri tabakasında iletimi bozar.

Proliferatif retinopati neovaskülarizasyonla karakterizedir. Optik disk yeni damarların en sık oluştuğu yerdir ve prognozu en kötü olandır.

Tanıda retinayı tam olarak görüp değerlendirmek için dilate funduskobik muayene yapmak gerekir. Retina damarları, mikroanevrizmalar, hemoraji ve eksudalar en iyi fluoresein anjiyografi tekniğiyle görülür. Biomikroskopi, indirekt oftalmoskopi diğer tanı yöntemleridir (36,37).

### **1- Non-proliferatif retinopati**

- **Hafif:** En az bir mikroanevrizma veya hemoraji
- **Orta:** Birden çok mikroanevrizma ve hemoraji, sert yumuşak eksudalar, makula ödemi ve venöz değişiklikler
- **Ağır:** 4 kadranda mikroanevrizma ve hemoraji, 2 kadranda venöz lup, 1 kadranda intra retinal mikrovasküler anomali (4-2-1 kuralı)

### **2- Proliferatif retinopati**

- Optik disk neovaskülarizasyonu
- Retina neovaskülarizasyonu
- Pre-retinal hemoraji
- Vitreus hemorajisi
- Traksiyonel retina dekolmanı
- İris ve ön kamara açısı neovaskülarizasyonu

### **Tablo-3** Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Tedavide en etkin yöntem iyi bir glisemik kontroldür. Cerrahi tedavi olarak lazer fotokoagülasyon, vitrektomi, hipofizektomi uygulanır (35).

İlk muayenede fundusta diyabete ait bulgu yok ise yılda 1 kez, non-proliferatif retinopati saptandıysa 6 ayda bir, proliferatif retinopatili hastaları 3 ayda bir kontrol etmek gerekmektedir (35,36).

### **Diyabetik Nöropati**

Hiperglisemi ve buna bağlı olarak oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin değişik kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Hiperlipidemi, sigara, hastanın yaşı ve diyabetin süresi de nöropati oluşumunu artıran faktörlerdir. Çocuklarda klinik olarak nöropati nadir olmasına rağmen subklinik olarak motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliği tanımlanmıştır.

Tanıda EMG, kantitatif duyuşal testler, kan testleri, otonom testler, deri biopsisi, sinir biopsisi kullanılmaktadır.

Primer tedavi lipid düzeyi, kilo ve kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. Kan şekeri kontrolünün iyi sağlanması ile klinik nöropati % 60 azalmaktadır. Aldoş redüktaz inhibitörü (Tolrestat), aminoguanidin (glikozilasyon inhibitörü) tedavide kullanılabilir. Ayrıca tutulan bölgeye göre semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır.

### **Diyabetik Nefropati**

Nefropati prevalansı hastalığın süresiyle birlikte artmaktadır. Diyabetik erkeklerde proteinüri görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır. Tanı yaşı prevalansı etkileyen bir başka faktördür. Puberte öncesi tanı alanlarda ortalama 24 yılda son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkabilirken, 12-20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre ortalama 8 yıla inmektedir (37).

Diyabetik nefropatide tarama idrarda protein tayini ile yapılmaktadır. İdrarda protein tayini için 24 saatlik veya spot idrar örneklerinden yararlanılabilir. Özellikle 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayini altın standarttır. < 30 mg/gün mikroalbumin normal iken, 30-300 mg/gün mikroalbumin mikroalbuminüri, > 300 mg/gün mikroalbumin ise makroalbuminüri olarak değerlendirilir (38).

Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, diyabet süresi, glisemi düzeyi, hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, kısa boylu olmak, siyah ırk, böbrek hastalığı, ailede HT ve KVH öyküsü ile ilişkili olarak artar.

### **Diyabetik Kardiyomiyopati**

Koroner arter hastalığı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği için bağımsız birer risk faktörü olan obezite, dislipidemi ve hipertansiyon diyabette de görülmektedir (39-41).

Diyabette görülen kardiyovasküler mortalite artışının nedeninin makrovasküler hastalıklar olduğu düşünülse de, çok sayıda çalışma hiç vasküler hastalığı olmayan diyabetik hastalarda da sistolik ve diyastolik fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir (42-45). Diyabet, koroner kan akımında endotel bağımlı bozukluklara neden olmaktadır (46,47). Ayrıca, hücre-dışı matriksi de değiştirmekte ve bu değişiklikler sol ventrikülde sertliğe (*stiffness*) neden olmaktadır (48,49). Diyabetik kardiyomiyopatinin bir nedeni olarak mikrovasküler hastalıklar da öne sürülmüştür (50-51). Ancak, deneysel bulgular da diyabetin

miyosit düzeyinde çok sayıda bozukluğa neden olduğunu göstermektedir (42,43,46,47,52-58). Bunların yanısıra, infarkt büyüklüğünden bağımsız olarak, miyokard infarktüs sonrasında diyabetik hastaların hayatta kalma olasılığı diyabetik olmayan hastalara göre daha düşüktür (59,60).

Bu veriler, diyabetin miyokard düzeyinde neden olduğu değişikliklerin bir “diyabetik kardiyomiyopati” tablosunu ortaya çıkardığını göstermektedir. Ne var ki, bu değişikliklerin mekanizmaları hakkında bir görüşbirliği sağlanamamıştır (61). Diyabetin miyositte neden olduğu değişikliklerden kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) alış-verişi ve kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratlar düzeyindeki değişikliklerin, ötekilere kıyasla daha önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (42).

### **2.8.2 Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; koroner arter, serebrovasküler arter ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozudur. Diyabetik hastalarda ateroskleroz en sık ölüm nedenidir. Makrovasküler komplikasyonların gelişimindeki risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve genetik faktörlerdir. Diyabetik hastalardaki aterosklerozdan artmış trombosit agregasyonu, adezyonu ve diğer tromboza yol açan faktörler de sorumludur.

Lipid metabolizma bozuklukları diyabette sık rastlanır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazma serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Plazmadaki fazla VLDL’ler LDL (düşük dansiteli lipoprotein) yapımını artırır. Kontrolsüz diyabetiklerde ateroskleroza karşı koruyucu olan HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) yapımı azalmıştır.

Hipertansiyon diyabetik nefropatiye sekonder olarak gelişebilir ancak renal tutulumu olmayan diyabetik hastalarda da normal populasyona göre hipertansiyon daha sık görülmektedir.

Sigara miyokard enfarktüsü ve periferik vasküler hastalıkların gelişimini artırır. Bunu plazma lipoproteinlerini etkileyerek yapar. HDL seviyesini düşürür (35,36).



## 2.9 Brain Natriüretik Peptid

Natriüretik peptid ailesi (NP), sekiz ve daha fazla birbiriyle ilişkili peptiden oluşmaktadır. Aminoasitlerden oluşan bu peptidler üç değişik prohormonda toplanmaktadır. Bunlar, 126 aminoasitten oluşan atriyal natriüretik peptid (ANP) prohormonu, 108 aminoasitten oluşan beyin natriüretik peptid (BNP) prohormonu, ve 126 aminoasitten oluşan C tipi natriüretik peptid (CNP) prohormonudur (62,63). Natriüretik peptidler, halka şeklinde aminoasitlerdir ve dolaşımda bulunan, hücre dışı sıvı hacminin, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan peptid ailesidir. Bu peptidlerin natriürezis, diürezis ve vazodilatasyon yapma etkileri vardır. Ayrıca renin-angiotensin-aldosteron sisteminin etkilerini baskılamada rol oynamaktadırlar. Bu ailenin, kardiyak üyeleri atriyal veya tip A natriüretik peptid ve tip B natriüretik peptid ya da diğer adı ile beyin natriüretik peptiddir (64,65).

ANP, 126 aminoasitten oluşmaktadır. 1-30 aminoasit arası, uzun etkili natriüretik; 31-67 aminoasit arası vazodilatasyon; 79-98 aminoasit arası kaliüretik etkilidir. ANP, artmış volüm yükünün yol açtığı sol ve sağ atrial basınçların yükselmesine ikincil olarak atriumlardan salgılanmaktadır (66).

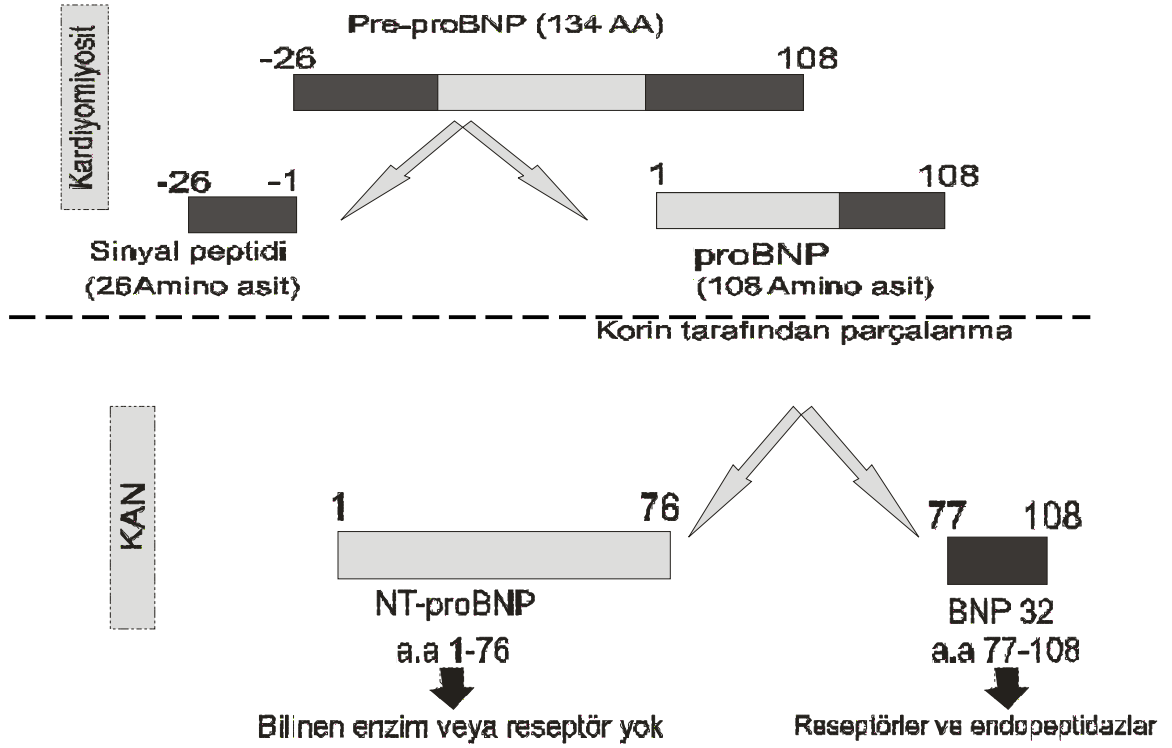
İlk kez 1988'de Sudoh tarafından beyin dokusunda izole edildiğinden dolayı "Brain Natriuretic Peptide" olarak adlandırılan BNP, daha sonraları domuz ve rat kalp dokularından da izole edilmiştir. BNP, esas olarak ventrikül hücrelerinden daha az oranda da atrial kardiyak myositlerden, artmış volüm veya basınca ikincil olarak salgılanmaktadır (67,68).

CNP, orijinal olarak beyinde bulunmaktadır. İnsan koroner arterlerinde ve periferik dolaşımda arter ve venlerin endotelial hücrelerinde de gösterilmiştir. Dolaşımda 22 ve 53 aminoasit uzunluğunda iki molekülü tespit edilmiştir. Yirmi iki aminoasitlik form, plazmada daha fazla bulunmaktadır ve 53 aminoasitlik formdan daha potenttir (69,70).

### 2.9.1 Brain Natriüretik Peptidin Yapısı

İnsan BNP geni 1. kromozomda lokalize olup 134 aminoasitlik preproBNP'yi kodlamaktadır. BNP önce, 134 aminoasitlik bir pre-prohormon olarak salgılanmakta (preproBNP), sonra 108 aminoasitlik proBNP'ye bölünmektedir. ProBNP, (1-76. aminoasite kadar) biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP), ve (77. ve 108. aminoasit arası) biyolojik olarak aktif BNP'den oluşmaktadır. Daha sonra NT-proBNP olarak adlandırılan N-terminal bölümü prohormondan ayrılmakta ve dolaşımdaki biyolojik aktif form olan BNP kalmaktadır (Şekil-2). BNP, 32 aminoasitlik bir polipeptittir. On yedi aminoasitlik halka yapısı tüm natriüretik peptidlerde ortaktır. Vazodilatasyon, natriürezis, diürezisi sağlamakta ve renin-angiotensin sistemini antagonize etmektedir (62).

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kardiyak tutulumu tanımlamak ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan erişkin hastalarda prognozu tahmin etmek için giderek artan oranda kullanılmaktadır. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, günümüzde rutin olarak ölçülebilmekte ve 10-15 dakikada sonuç elde edilebilmektedir (71-73). Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, erişkin hastalarda çok çeşitli kalp hastalıklarında artmaktadır. Örnek olarak; sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları, iskemik kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati ve diğer kalp hastalıkları sayılabilir. Erişkinlerde, ventriküler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidirler ve dispnesi olan hastalarda konjestif kalp hastalığı (KKH) tanısı koymada kullanılmaktadırlar (63,64,74-76).



Şekil -2 B tipi natriüretik peptidin sentezi ve salgılanması

### 2.9.2 NT-proBNP Referans Değerleri

Nir ve arkadaşları (77) 2009 yılında normal infant ve çocuklardaki NT-proBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen önemli dört çalışmayı bir araya getirmiş ve en geniş seriyi oluşturmuşlardır. Bu raporda nonkompetitif ECLIA yöntemini kullanan dört çalışmadaki veriler toplanmış ve doğumdan 18 yaşına kadar dağılım gösteren 690 olgunun değişik yaş grupları için NT-proBNP median değeri, dağılımı, üst ve alt limitleri belirlenmiştir (Tablo-4).

Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-proBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmakta, bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak düşmektedir.

Nir ve arkadaşlarının yaptığı bu en geniş seride, serum NT-proBNP düzeyleri için, 95.persentil değerleri normalin üst sınırı olarak kabul edilmiştir. Bu değerlere göre, hayatın ilk iki günü için (11985 pg/ml), 3-11 günler için (5918 pg/ml), 1 ay-1 yıl için (646 pg/ml), 1-2 yıl için (413 pg/ml), 2-6 yıl için (289 pg/ml) ve 6-18 yıl için (157 pg/ml) üst düzey NT-proBNP sınırlarıdır.

Yaş Aralığı	n*	Median Değer**	Dağılım**	%5	%95	%97
0-2 gün	43	3183	260-13224	321	11987	13222
3-11 gün	84	2210	28-7250	263	5918	6502
1 ay - 1 yıl	50	141	5-1121	37	646	1000
1 yıl - 2 yıl	38	129	31-675	39	413	675
2 yıl - 6 yıl	81	70	5-391	23	289	327
6 yıl - 14 yıl	278	52	5-391	10	157	242
14yıl - 18 yıl	116	34	5-363	6	158	207
* olgu sayısı, ** pg/ml						

**Tablo-4** 0-18 yaş arası normal infant, çocuk ve adölesanlardaki NT-proBNP düzeyleri (77)

### 2.9.3 BNP’de Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar

Brain natriuretik peptid düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aşamasına geldiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP’nin klirens reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı renal atılda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) hem BNP hem de NT-proBNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür (78). Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP’nin normal olduğu birkaç durum vardır. Bunların başında akut akciğer ödeminin erken dönemi gelir. Çünkü BNP’nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. Mitral darlığı ve atriyal miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut KY tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir (Tablo-5) (79).

<b>KY olmadan yüksek BNP</b>	<b>KY varlığında düşük BNP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut koroner sendromlar</li> <li>• Miyokard infarktüsü</li> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Sağ kalp yetersizliğine yol açan akciğer hastalıkları</li> <li>• Pulmoner emboli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut akciğer ödemi</li> <li>• Akut mitral yetersizliği</li> <li>• Atriyal miksoma</li> <li>• Mitral darlığı</li> <li>• Düşük ejeksiyon fraksiyonlu NYHA sınıf 1 hastalar</li> </ul>
<b>BNP: “Brain” natriüretik peptid, KY: Kalp yetersizliği, NYHA: New York Heart Association</b>	

**Tablo-5** BNP de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açan durumlar

#### 2.9.4 Sonuç

NT-proBNP son zamanlarda tanımlanmış olmasına karşın potansiyel klinik öneme sahiptir. Kardiyovasküler fizyolojideki rolü ve önemli özelliklerinden dolayı NT-proBNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısı, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni bir belirleyicidir. Sonuç olarak BNP'nin LV disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini söyleyebiliriz (Tablo-6)(79).

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-Son dönem böbrek yetmezliği</li> <li>-Diyabetik hastalar</li> <li>-Transplant rejeksiyonu</li> <li>-Kardiyotoksik ilaç kullanımı</li> <li>-Kapak hastalığı bulunan hastalarda cerrahi zamanlama</li> <li>-Hipertrofik kardiyomyopati taraması</li> <li>-Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)</li> </ul> |
|--|

**Tablo-6** Sol ventrikül disfonksiyonun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları

## **2.10 Tip I Diyabetik Hastalarda Ekokardiyografi ve Doku Doppleri ile Sol Ventrikül Fonksiyonlarının İncelenmesi**

Diyabetik hastalarda iskemik, valvüler veya hipertansif kalp hastalığı olmaksızın miyokardiyal disfonksiyon bulunması durumunda diyabetik kardiyomiyopati terimi kullanılmaktadır (80). Diyabetik kardiyomiyopati oluşumunun erken göstergesi sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olabilir (81). Bu anormallikler mikroanjyopati, kardiak otonomik nöropati ve asemptomatik koroner arter hastalığına bağlı olabilir (82). Diyastolik disfonksiyon sol ventrikül hipertrofisi, sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve koroner arter hastalığı olan hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğundan önce görülebilir (83).

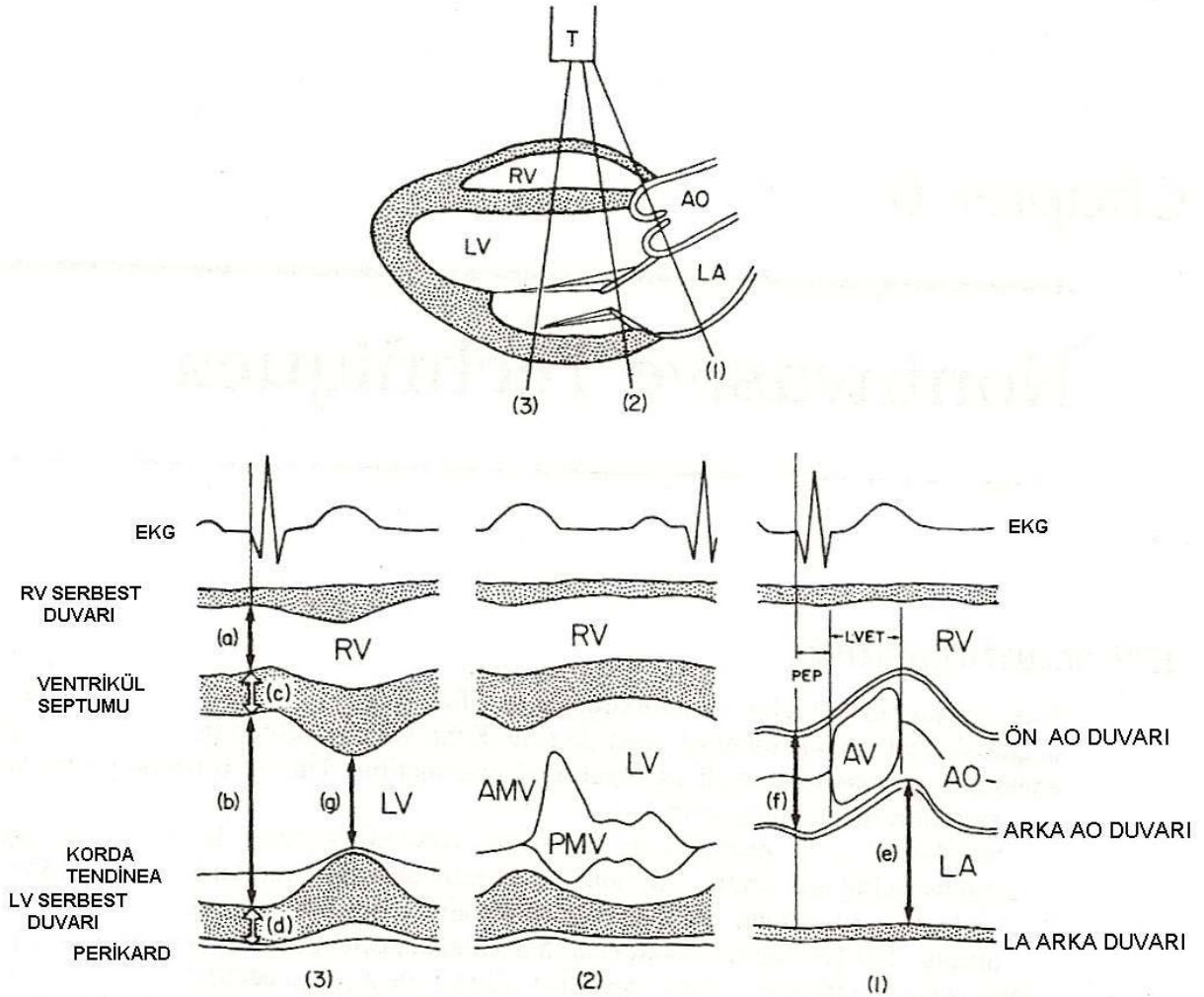
### **2.10.1 Ekokardiyografi**

Kalbin anatomisi, fizyolojisi ve hemodinamisi hakkında detaylı bilgiler edinilebilen girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir (84). Yüksek frekanslı (ultrasonik) dalgalar, vücut dokularını geçer ve bitişik dokuların akustik impedansında bulunan farklılıkları yansıtır. Geri yansıyan sesler, cihazın bilgisayar bölümüne iletilip, geliş zamanlarına göre birbirine eklenip bir resim şekline getirilir ve ekrana yansıtılır. Erişkinlerde ve büyük çocukta 2–3,5 megahertz yeterli iken yenidoğan ve süt çocuğu için 5–7,5 megahertz’lik algılayıcı gereklidir. Ekokardiyografi ile kalbin M-mod, 2 boyutlu ve Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır (85).

### **2.10.2 M-mod İnceleme**

Kardiak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi “M (Motion)-mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı; vertikal (Y) eksen ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Kesitsel olarak kalp yapılarını

gösterir ve kalp yapılarının lineer ölçümlerinin yapılmasında daha çok kullanılan bir yöntemdir (84,85).



**Şekil-3** M-mod incelemede kalbin sol tarafından 3 açıdan yapılan ölçümlerin şematik görünümü

T: Algılayıcı, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, AV: aort kapağı, AMV: ön mitral kapak, LVET: LV ejeksiyon zamanı, PEP: ejeksiyon öncesi dönem, PMV: arka mitral kapak, a: RV çapı, b: LV diyastol sonu çapı, c: entriküllerarası septum kalınlığı, d: LV arka duvar kalınlığı, e: LA çapı, f: aort çapı, g: LV sistol sonu çapı.

Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri doğrultusunda, diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcında ve sistol sonunda sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktada yapılır. Şekil-3’de kalbin sol tarafındaki üç önemli yapıdan kesit alındığında oluşan görüntüler gösterilmektedir.

Birinci kesit aorta ve sol atrium (LA)'dan geçer ve bu yapıların ölçümleri yapılır. İkinci kesit mitral kapaktan geçer. Üçüncü kesit sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) gövdesinden geçer. Bu kesitten sağ ve sol ventrikül boyutları, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları ölçülebilir (Şekil-3) (84).

### **Sol Ventrikül Sistolik İşlevlerinin Değerlendirilmesi**

LV sistolik işlevleri ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistol zaman aralıkları ile değerlendirilir. Ejeksiyon fraksiyonu kalp kasılması ile sol ventrikül volümünde olan değişikliği yansıtır. Normal EF değeri % 55-75 dir (84).

Aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir:

$$EF (\%) = (SVDSÇ)^3 - (SVSSÇ)^3 / (SVDSÇ)^3 \times 100$$

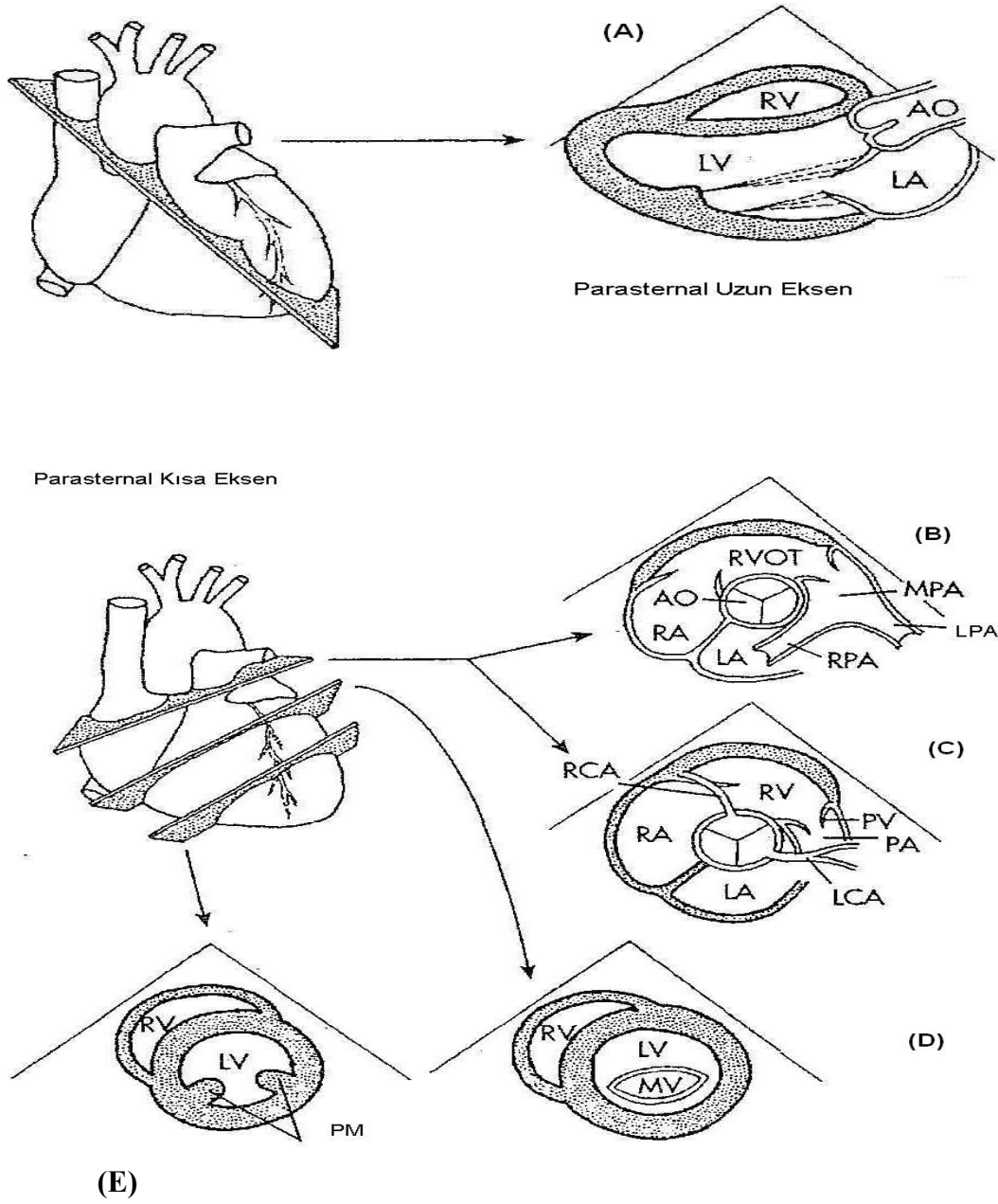
(EF:Ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ:Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ:Sol ventrikül sistol sonu çapı)

### **2.10.3 İki Boyutlu Ekokardiyografi**

En ve boy gibi iki boyut olduğundan iki boyutlu ekokardiyografi denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanır (85). Rutin iki boyutlu ekokardiyografi dört lokalizasyonda uygulanır (84).

**1. Parasternal (uzun ve kısa eksen):** Sol ventrikül girişi ve çıkışı, sağ ventrikül çıkışı, atriyoventriküler kapaklar ve pulmoner arter değerlendirilir. Kısa eksen üç farklı kesitten yapılarak kalp ve büyük damarlar daha iyi olarak değerlendirilmiş olur (Şekil-4) (84).

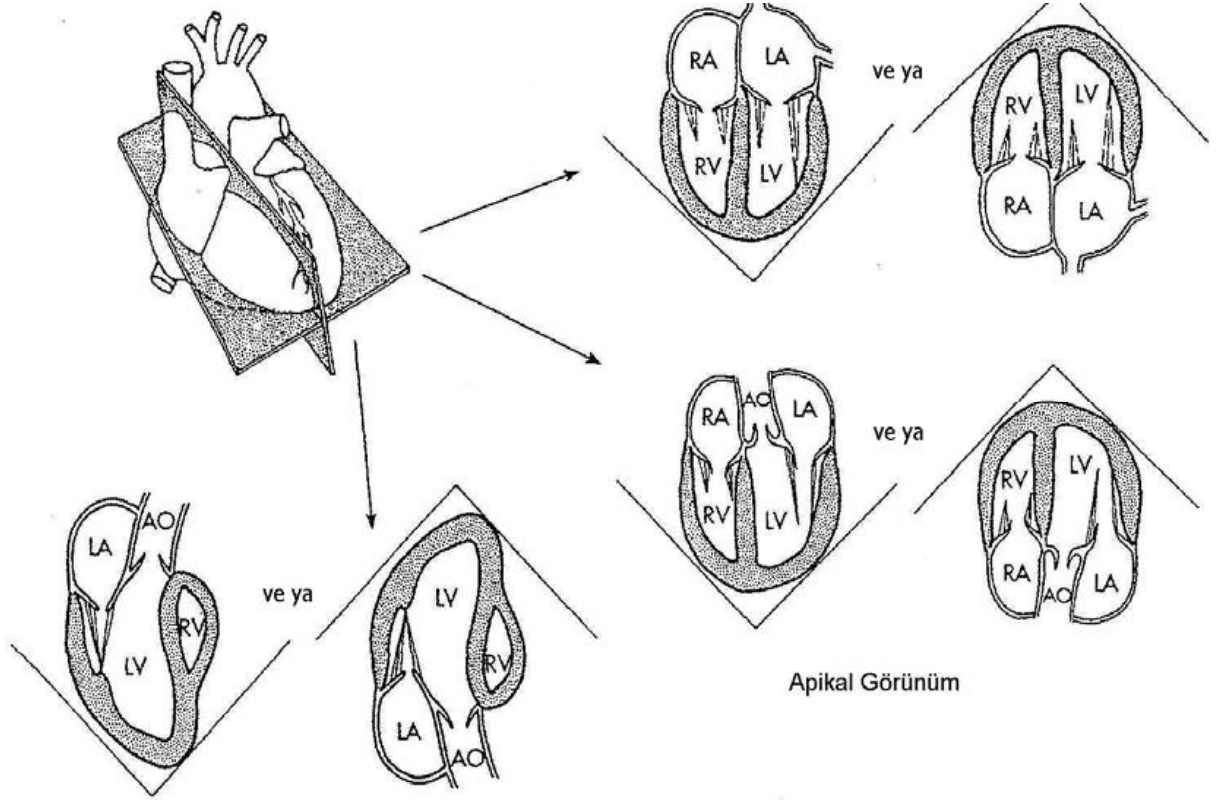




**Şekil-4** Parasternal eksen incelemede izlenebilen kalp yapılarının şematik görünümü

(A): parasternal uzun aks görünümü, (B,C): sırasıyla semilunar kapak ve büyük arter seviyesinden kısa parasternal aks, (D): mitral kapak düzeyi, (E): papiller kas düzeyi. RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, MV: mitral kapak, AO: aort, RPA: sağ pulmoner arter, LPA: sol pulmoner arter, LCA: sol koroner arter, RCA: sağ koroner arter, RVOT: sağ ventrikül çıkışı, PV: pulmoner kapak, PA: pulmoner arter, MPA: ana pulmoner arter.

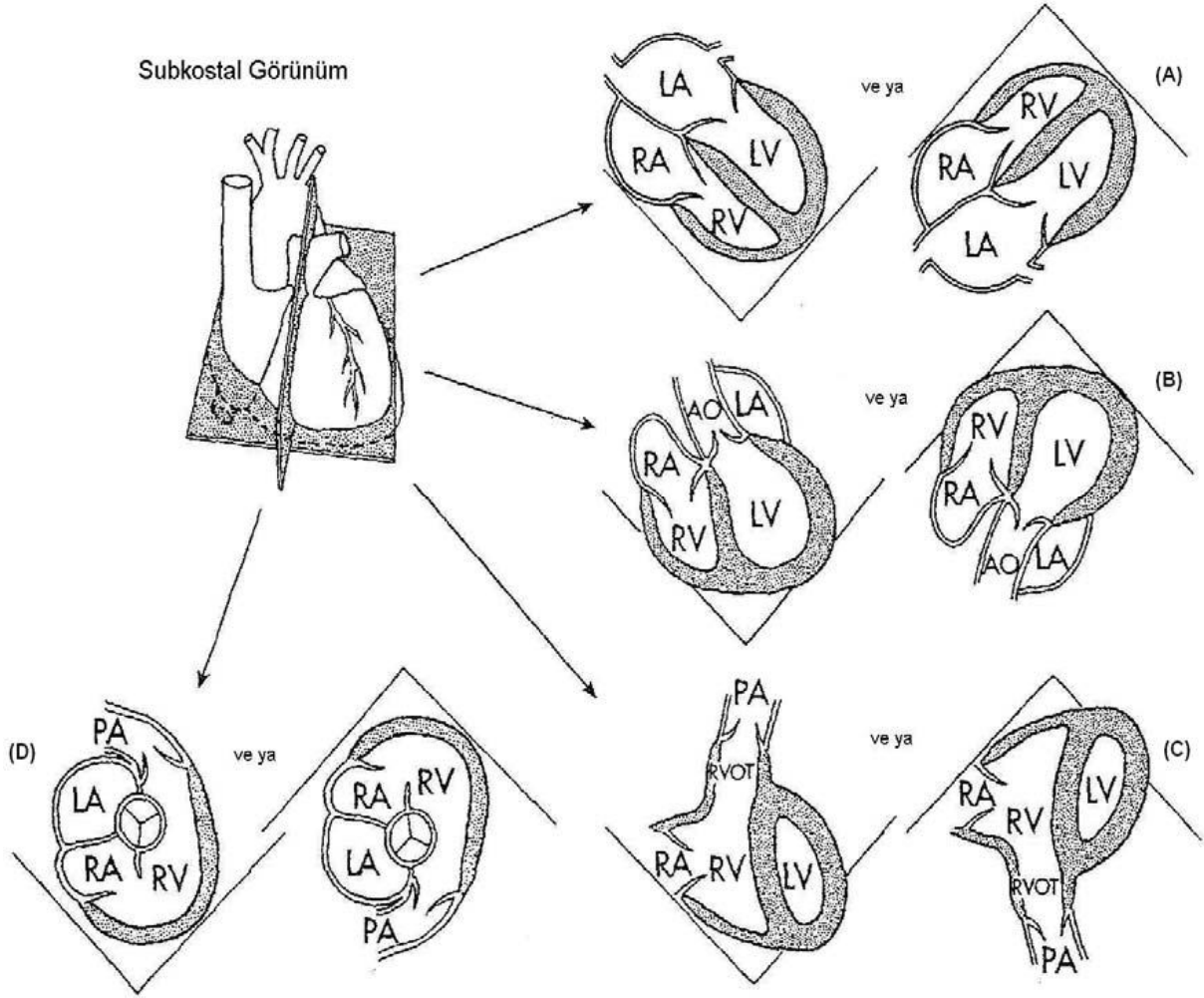
**2. Apikal dört boşluk:** Atriyumlar, ventriküller, atriyovenriküler kapaklar, pulmoner venler değerlendirilir (Şekil-5) (84).



**Şekil -5** Apikal kesitte kalp yapılarının şematik gösterimi.

(A): apikal dört boşluk görünümü, (B): apikal beş boşluk görünümü (LV çıkış yolunu da içeriyor), (C): apikal uzun aks. RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, AO: aorta.

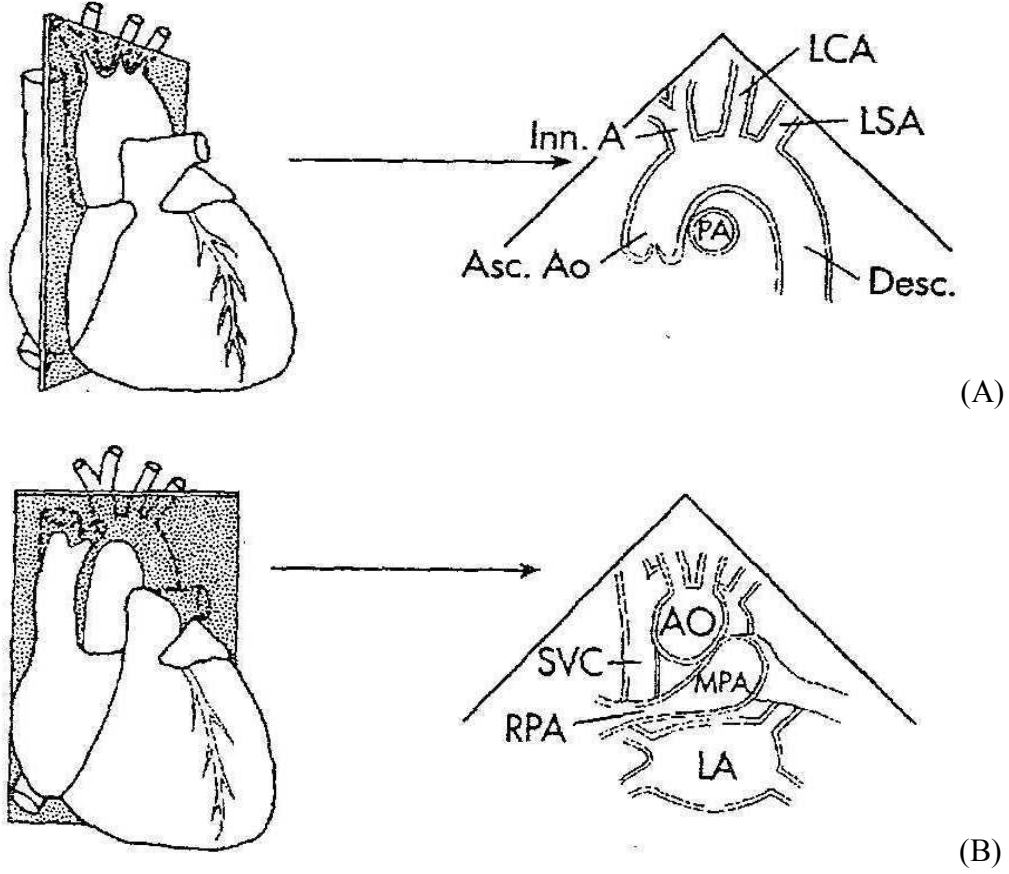
**3. Subkostal dört boşluk:** Atriyal ve ventriküler septum, sistemik ve pulmoner venler değerlendirilir (Şekil-6) (84).



**Şekil -6** Subkostal görünümün şematik gösterimi.

(A): subkostal dört boşluk, (B): LV çıkış yolu ve aortayı içeren görünüm (subkostal beş boşluk), (C): RVOT ve proksimal ana pulmoner arteri içeren görünüm, (D): subkostal kısa aks. RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, AO: aort, RVOT: sağ ventrikül çıkışı, PV: pulmoner kapak, PA: pulmoner arter.

**4. Suprasternal çentik:** Çıkan aorta, arkus aorta ve inen aorta, pulmoner arter ve dalları, vena kava süperior ve pulmoner venler değerlendirilir (Şekil-7) (84).



**Şekil -7** Suprasternal çentikten görülen yapılar.

(A): uzun aks, (B): kısa aks. AO: aorta, Asc Ao: çıkan aorta, Desc Ao: inen aorta, Inn A: innominat arter, PA: pulmoner arter, SVC: üst vena cava, LA: sol atriyum, RPA: sağ pulmoner arter, MPA: ana pulmoner arter, LSA: sol subklaviyan arter, LCA: sol karotis arter

2-D ekokardiyografi ile yapılabilen kalp işlevleri ile ilgili ölçümlerden en sık kullanılanlar ventriküler volüm ve bunun yardımıyla hesaplanan atım volümü ile ejeksiyon fraksiyonudur. Ayrıca sol ventrikül kütlesi de hesaplanabilir.

#### 2.10.4 Doppler Ekokardiyografi

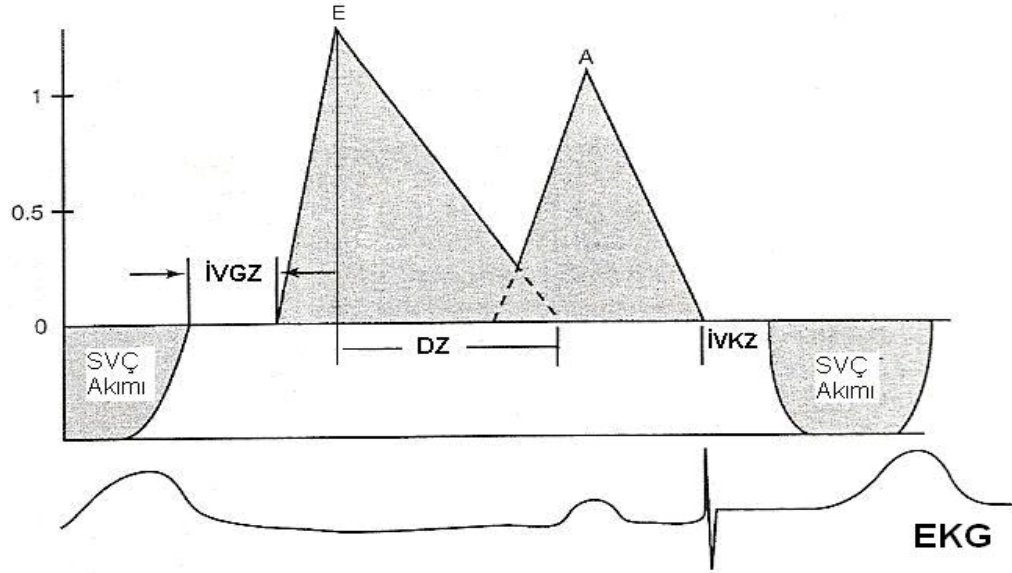
Bu yöntemde belli hızda, kısa aralıklarla (Pulsed Doppler) veya devamlı (Continuous Doppler) gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve böylece eritrositlerin hareket yönü ve hızları belirlenebilmektedir. Böylece ultrason dalgalarından oluşan bir adacık halindeki istediğimiz bölgedeki (Sample Volum) kan akımı tetkik edilmiş olur. Kan akımı algılayıcıdan uzaklaşıyorsa negatif, yaklaşıyorsa pozitif akım trasesi çizmektedir. Renkli Doppler ekokardiyografide ise, algılayıcıya yaklaşan kan akımı kırmızı, uzaklaşan kan akımı mavi renkli olarak görülmektedir. Böylece kalbin sistolik ve diyastolik işlevleri konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (85).

#### Sol Ventrikül Diyastolik İşlevlerinin Değerlendirilmesi

Diyastol, aort kapağının kapanmasından, mitral kapağın kapanmasına kadar olan dönem olarak tanımlanmaktadır. Diyastolik işlev bozuklukları sistolik işlevler bozulmadan önce başlar. Bundan dolayı diyastolik işlev bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar (86-88). Sol ventrikül diyastolünün safhaları dört bölümden oluşur. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ), hızlı doluş safhası, diyastaz (diyastolik akımın kısa bir süre durması) ve yavaş doluş (atriyal kontraksiyon) safhasıdır.

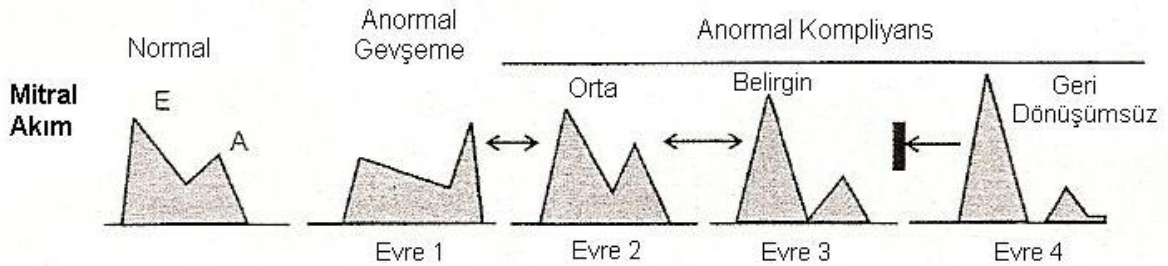
Aort kapağının kapanması ile ventrikül basıncının atriyum basıncının altına düşüp dolma fazının başlamasına kadar geçen süre izovolemik gevşeme (İVGZ) olarak adlandırılır (88). Ventrikül basıncı atriyum basıncı altına düşünce atrioventriküler (AV) kapaklar açılır ve ventriküllerin erken hızlı dolma fazı başlar. Bu faz AV kapakların Doppler ekokardiyografik incelenmesinde 'E' dalgasını oluşturur. Hızlanma zamanı AV kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşılan kadar geçen süredir. Bu dönemde kalp kasının gevşemesi devam ettiği için ventrikül basıncı atriyum basıncından daha hızlı düşmektedir. Bu sırada ventrikül basıncı yavaş, volümü ise hızlı artış gösterir. E akım hızının azalması ile devam eder. Yavaşlama zamanı (DZ) zirve E akım hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. E akımını diyastazis dönemi izlemektedir. Bu dönemde ventrikülün basınç ve volüm artışı minimaldir. Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem ekokardiyografik incelemede A dalgası olarak görülür. Atriyal kontraksiyon süresinde ventriküllerin volümü, diyastazis safhasına göre daha

fazla, hızlı doluş safhasına göre daha az artar. Atriyal kontraksiyonu takiben AV kapakların kapanması ile diyastol sona erer. Semilunar kapakların açılmasına kadar olan dönem, izovolemik kasılma (İVKZ) dönemidir (Şekil-8). Sistolün başlangıcını oluşturan bu dönemde ventrikülde bir volüm değışikliği olmadan basınç sistolik seviyeye kadar yükselir.



Şekil-8 İVGZ ve İVKZ'nin belirlenmesi (85)

Normal diyastolik işlev, genç ve sağlıklı kişilerde E/A oranı >1 olup, nadiren adölesanlarda ve genç yetişkinlerde E/A>2 olabilir. İlerleyen yaş ile birlikte ventrikülün doğal sertleşmesi ile beraber gevşeme gecikmeye başlar. Diyastolik işlev bozukluğu ilerledikçe E dalgasının hızı belirgin azalırken, A dalgasının hızı ise artar (Şekil-9) (85,89,90).



Şekil -9 Transmitral akımda diyastolik bozukluğun evreleri

### **2.10.5 Doku Doppler Ekokardiyografi**

#### **2.10.6 Giriş**

Doku doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar (91). Konvansiyonel doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (91,92).

Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir; renkli doku doppler ve pulsed wave doku dopplerdir.

#### **2.10.7. Renkli Doku Doppler (RDD)**

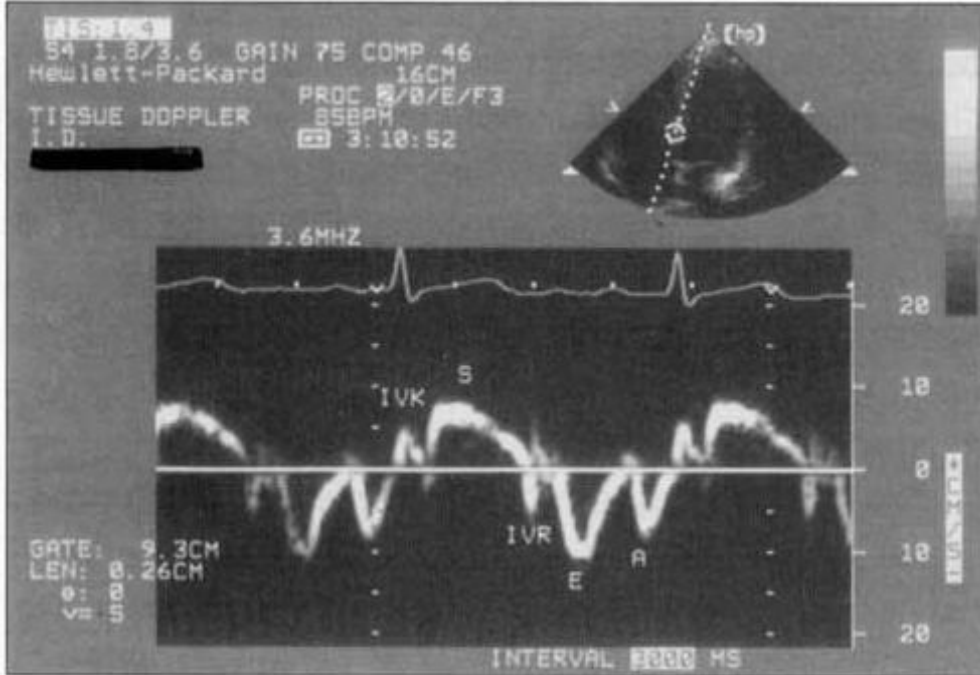
İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Algılayıcıya doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, algılayıcıdan uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır (93). Renkli M-mod doku doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (94).

#### **2.10.8 Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD)**

Pulsed wave doku doppler (PWDD) tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku doppler tekniği de konvansiyonel doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda

değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Bu sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (95).

Şekil-10' da apikal pencereden elde edilen, posterior septum bazal segmentine ait olan normal bir PWDD kaydı görülmektedir.



**Şekil-10** Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posterior septum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği.

IVK: İzovolümik kontraksiyon, S: Sistolik miyokardiyal hız, IVR: İzovolümik relaksasyon, E: Erken diyastolik miyokardiyal hız, A: Geç diyastolik miyokardiyal hız



Sistolde PWDD ile iki dalga kaydedilir;

1- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (96).

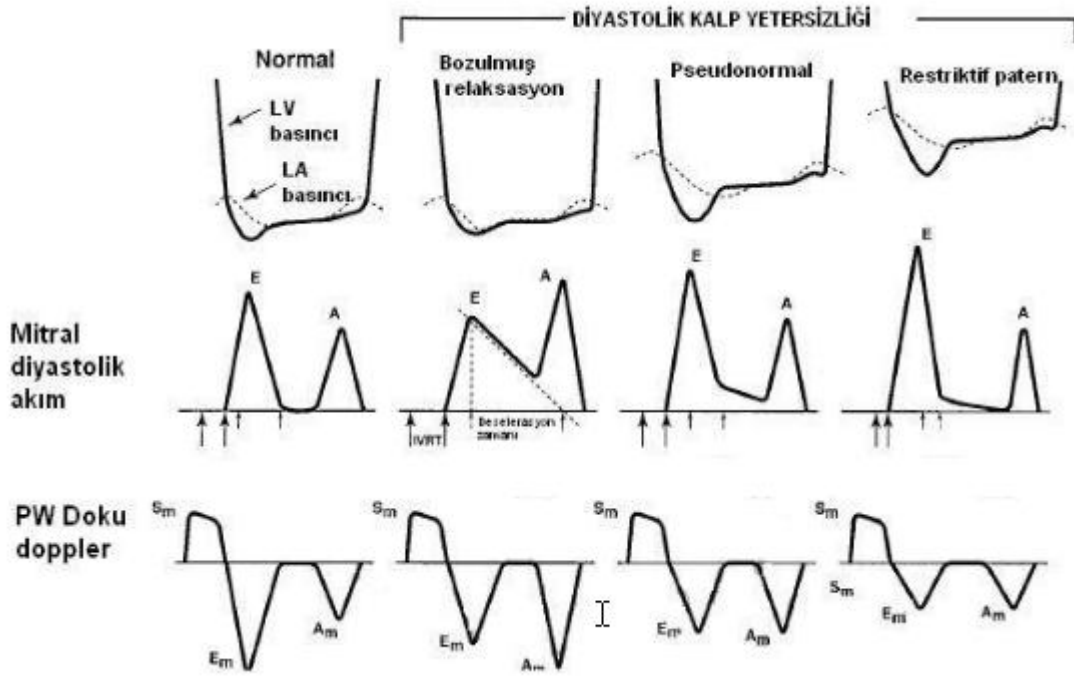
2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde PWDD ile üç dalga kaydedilir; (Şekil-11)

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır (97).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır (98,99).

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (95).



Şekil-11 Diyastolik bozukluğu PW doku doppler ile görüntüleme.

E:Erken LV dolum dalgası, A:Atriyal kontraksiyonla oluşan LV dolum dalgası, IVRT:İzovolümetrik relaksasyon zamanı, Sm:Sistolik miyokardiyal dalga, Em: Erken diyastolik miyokardiyal dalga, Am: Atriyal kontraksiyon ile LV doluşu sırasındaki miyokardiyal dalga, LV: Sol ventrikül, LA:Sol atriyum

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde 2010-2011 yılları arasında yürütülmüştür.

#### **3.1 Olgu Seçimi**

Hasta grubu olarak pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran ve takipli olan, yaşları 6-16 arasında değişen Tip 1 diyabetli 40 çocuk seçildi. Ortalama yaş  $11,4 \pm 2,6$  yıl, ortalama diyabet süresi  $3,6 \pm 2,5$  yıl idi. Bunlardan 13'ü erkek 27'si kızdı. Aynı zamanda hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve sosyodemografik özelliklere sahip 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubundaki sağlıklı çocukların ortalama yaşları  $11,9 \pm 2,6$  yıl olup 20'si erkek 20'si kızdı. Çalışma için Etik Kurul onayı alınarak, olgular bilgilendirildikten ve onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Her iki grubun beden kitle indeksi hesaplandı, ekokardiyografi ve doku dopplerleri yapıldı. Kan NT-proBNP, lipit profili (Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL) düzeyleri incelendi. Tip 1 diyabet olan olguların kontrol grubundan farklı olarak HbA1c düzeyleri, tiroid işlevleri (TSH, fT4), idrar mikroalbümin düzeyi incelendi.

#### **3.2 Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması**

Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra, Microsoft Excel programı kullanılarak VKİ aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{VKİ} = \text{Vücut Ağırlığı} / \text{Boy}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

### 3.3 Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeleri

Tüm tetkikler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında gerçekleştirildi.

**Tiroid İşlevleri:** TSH ve ft4 değerleri olgularda alınan venöz kan örneklerinin elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) metodu ile Roche modular analytics E170 immünoassay cihazıyla ticari kitler kullanılarak yapıldı (Roche E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

**Kan glukozu:** Venöz kan örneğinden glikoz hegzokinaz metodu ile Roche Modular Analytics P800 (Mannheim, Germany) cihazı ile ticari kitler kullanılarak yapıldı.

**Lipid Profili:** Serum trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ve Roche Modular Analytics P800 cihazıyla (Mannheim, Germany) ölçüldü.

**HbA1c:** Hastalardan alınan venöz tam kan numuneleri EDTA'lı tüplere alındı. Elde edilen numuneler roche diagnostik sistemlerine ait a1c-2 isimli ticari HbA1c ölçüm kiti ile Roche Hitachi cobas-c 501 cihazına yüklenerek çalışılmıştır. Testin ölçüm prensibi hemolize tam kan için türbidimetrik inhibisyon immünolojik teste dayanmaktadır.

**İdrar mikroalbümin:** 2-3 cc kadar idrar kuru laboratuvar tüpü ile biyokimya cihazına raklar vasıtası ile yüklenerek çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan reaktif roche diagnostik sistemlerine ait ALBT2 kitidir. Kitler Roche Hitachi cobas-c 501 cihazına raklar ile yüklenerek çalışılmıştır. Testin çalışma prensibi, immünotürbidimetrik ölçümlere dayanmaktadır

**Brain Natriüretik Peptit (BNP):** NT-proBNP değerleri, IMMULITE 2000 NT-proBNP bir katı fazlı, iki bölgeli immünometrik kemilüminesans testi ile çalışıldı. İnkübasyon döngüleri 1 × 30 dakika olup, örnek alma işleminde serum kullanılması uygun değildir. Lipemik örneklerin berraklaştırılması için ultrasantrifüj cihazı kullanıldı. Gerekli olan hacim 50 µl heparinize plazma olması nedeni ile hastalardan 2 cc heparinize tüplere kan alındı.

-20°C’de saklandı, Sonuçlar pg/ml cinsinden gösterildi. Sonuçların tümü jel bariyersiz tüplere alınmış heparinize plazma örneklerinden elde edildi.

### 3.4 Ekokardiyografik İnceleme

Hasta ve kontrol grubunda ki çocuklar muayene edildikten sonra yaş, boy, kilo, beden kitle indeksleri ölçümleri kaydedildi. Her iki grupdan alınan venöz kan örneklerinden lipit profili (Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL), Brain Natriüretik Peptit düzeyleri incelendi. Hasta grubunda ek olarak HbA1c, tiroid işlevleri, idrar mikroalbümin düzeyi de analiz edildi ve her iki gruba eş zamanlı olarak ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Hasta ve Kontrol grubundaki çocukların M-mode, iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik incelemeleri General Electrics Vivid 7 cihazı ile hastanın yaşına uygun prob kullanılarak bir uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografi sessiz bir ortamda, sol yan yatar pozisyonda ve hasta sakin, rahat solunum yapar durumda yapıldı, sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kütlesi ve kütle indeksi Devereux metoduna göre hesaplandı (100).

$$SVK= 1.04 \times [(SVDSÇ + İVSK + ADK)^3 - (SVDSÇ)^3] - 13.6 \text{ gr.}$$

(SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı; ADK: Arka duvar kalınlığı).

$$SVKİ = SVK / \text{vücut yüzey alanı (gr/m}^2\text{)}$$

(SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi, SVK: Sol ventrikül kütlesi)

Sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek “Sol Ventrikül Kütle İndeksi (SVKİ)” hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksinin üst sınırı erkeklerde 134g/m<sup>2</sup>, kızlarda 110g/m<sup>2</sup> olarak kabul edildi (101). Bu rakamların üzerine sahip kişilerde “sol ventrikül hipertrofisi” tanısı kondu.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları için, Pulsed-wave doppler ile transmitral akım velositesinden pik erken diyastolik akım (Evel), pik geç diyastolik akım (Avel) hızları, deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçümleri yapıldı, E/A (Erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı) hesaplandı. Evel 100 ms olması, DT>250 ms diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi (90). Pulse doku doppler ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden ve lateral mitral annular bölgede 5 mm örneklem hacmi kullanılarak elde edilmiştir. Anterior, inferior, lateral, posterior duvar ve septumun sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diastolik (Em) ve geç diastolik (Am) miyokardiyal hızlarını içeren ölçümler yapıldı.

### **3.5 İstatistiksel Yöntem**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.  $p<0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza yaş ortalaması  $11,4\pm 2,6$  yıl olan 40 Tip 1 DM hastası ve yaş ortalaması  $11,9\pm 2,6$  olan 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tip 1 DM hastalarından 13 ü erkek, 27 si kız iken sağlıklı çocuklardan 20 si erkek, 20 si kız idi (Tablo-7).

Değişkenler	DM Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p-değeri
Yaş ortalaması(yıl)	$11,4\pm 2,6$	$11,9\pm 2,6$	0,421
Cinsiyet			0,112
Erkek	13 (%32,5)	20 (%50)	
Kız	27 (%67,5)	20 (%50)	

**Tablo-7** DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

DM: Diyabet Mellitus

Kontrol grubunda ve Tip 1 DM hastası grubundaki BKİ düzeyleri birbirine yakın olup kontrol grubundaki çocukların BKİ  $19,5\pm 2,0$ , Tip 1 DM hastalarının BKİ  $19,4\pm 2,9$  idi. 40 Tip 1 DM hastasının ortalama diyabet süresi  $3,6\pm 2,5$  yıldır (dağılım 1,5 ile 14 yıldır) ve bu hastalardan 3 ünde hipotiroidi mevcuttu (Tablo-8).

Değişkenler	DM Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p-değeri
BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	19,4±2,9	19,5±2,0	0,833
DM Süresi(yıl)	3,6±2,5	-	-
TFT			0,241
Normal	37 (%92,5)	40 (%100)	
Hipotiroidi	3 (%7,5)	-	

**Tablo -8** DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

BKİ: Beden kitle indeksi, DM: Diyabet Mellitus, TFT: Tiroid fonksiyon testleri

#### 4.2 Grupların Laboratuvar Ölçümleri

Hastaların açlık kan şekeri 108-312 mg/dl arasında değişmekteydi, ortalama 206,5 mg/dl saptandı. Tip 1 DM hastalarında HbA1c düzeyi ortalama %8,5±1,2 olup , %6' dan yüksek olması nedeni ile kötü glisemik kontrollü olarak kabul edildi. Hasta grubunda nefropatisi olan hasta yoktu. Kontrol grubunun lipit değerleri normal iken hasta grubunda özellikle total kolesterol değeri ortalama 159,0 mg/dl (±37,25) idi. Her iki grupta da kan NT-proBNP düzeyine bakıldı. Kontrol grubunda NT-proBNP düzeyi ortalama 63,1 pg/ml (±7,42) iken hasta grubunda 79,8 pg/ml (±8,3) olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-9).

Değişkenler	DM Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
NT-proBNP (pg/ml)	79,8 (±8,3)	63,1 (±7,42)	0,279
HbA1c (%)	8,5±1,17	-	-
İdrar mikroalbümin (mg/dl)	3,8 (±1,45)	-	-
Trigliserid (mg/dl)	89,0 (±43,00)	86,0 (±15,00)	0,126
Total Kolesterol (mg/dl)	159,0 (±37,25)	87,0 (±16,00)	<0,001*
HDL (mg/dl)	47,0 (±25,50)	40,0 (±10,00)	0,012*
LDL (mg/dl)	69,5 (±32,25)	61,5 (±19,75)	0,079

\*İstatiksel olarak anlamlı bulundu

**Tablo- 9** DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri



### 4.3 Grupların Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması

Her iki grubun ekokardiyografik incelemelerinde sol ventrikül fonksiyonlarına bakıldı. Tip 1 DM hastalarında sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapında azalma olup kontrol grubunda bu değerler normaldi. EF değerleri kontrol grubunda 66,0 ( $\pm 4,75$ ), Tip 1 DM hastalarında 65,0 ( $\pm 4,00$ ) ( $p > 0,05$ ) idi. Ayrıca her iki grupta sol ventrikül kütlesi ve kütle indeksi hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-10).

Değişkenler	DM Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
LA (cm)	2,6 ( $\pm 0,30$ )	2,6 ( $\pm 0,35$ )	0,200
LVEDD (cm)	3,1 ( $\pm 0,50$ )	3,9 ( $\pm 0,50$ )	0,003*
LVES (cm)	2,2 ( $\pm 0,37$ )	2,9 ( $\pm 0,37$ )	0,019*
EF (%)	65,0 ( $\pm 4,00$ )	66,0 ( $\pm 4,75$ )	0,132
SVK (gr)	69,8 ( $\pm 28,4$ )	73,4 ( $\pm 35,2$ )	0,615
SVKİ (gr/m <sup>2</sup> )	54,6 ( $\pm 16,2$ )	54,4 ( $\pm 22,7$ )	0,974

\*İstatiksel olarak anlamlı bulundu

**Tablo-10** DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Ekokardiyografi Ölçümleri

LA: Sol atriyum, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVES: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SVK: Sol ventrikül kütlesi, SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi

Sol ventrikül diyastolik işlevini göstermek amaçlı her iki gruba da doku doppler ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül septumu, lateral, anterior, posterior, inferior duvar parametreleri ölçüldü. Her iki grupta da belirgin diyastolik disfonksiyon görülmemesine rağmen Tip 1 diyabetik hastalarda septum ve inferior duvar değerlerinde disfonksiyon oluşurabilecek parametrelerde anlamlı farklılık saptandı (Tablo- 11).

Değişkenler	DM Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
<b>Septum</b>			
SST (m/sn)	7 (±2)	6 (±1)	0,191
SET (m/sn)	13 (±3)	13 (±1)	0,807
SAT (m/sn)	6 (±2)	5 (±2)	0,048*
<b>Lateral duvar</b>			
LST (m/sn)	8 (±2)	8 (±2)	0,806
LET (m/sn)	16 (±6)	17 (±4)	0,350
LAT (m/sn)	6 (±2)	6 (±1)	0,271
<b>Anterior duvar</b>			
AST (m/sn)	7 (±2)	8 (±2)	0,227
AET (m/sn)	13 (±3)	14 (±2)	0,219
AAT (m/sn)	6 (±3)	6 (±2)	0,475
<b>İnferior duvar</b>			
IST (m/sn)	7 (±2)	7 (±3)	0,496
IET (m/sn)	15 (±3)	14 (±3)	0,030*
IAT (m/sn)	6 (±2)	6 (±4)	0,369
<b>Posterior duvar</b>			
PST (m/sn)	8 (±2)	7 (±1)	0,976
PET (m/sn)	14 (±4)	14 (±3)	0,491
PAT (m/sn)	5 (±3)	4 (±2)	0,062

\*İstatiksel olarak anlamlı bulundu

**Tablo- 11** DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Doku Doppler Ölçümleri

SST: Septum sistolik miyokart hızı, SET: Septum erken diyastolik miyokardiyal hızı, SAT: Septum geç diyastolik miyokardiyal hızı, LST: Lateral duvar sistolik miyokart hızı, LET: Lateral duvar erken diyastolik miyokardiyal hızı, LAT: Lateral duvar geç diyastolik miyokardiyal hızı, AST: Anterior duvar sistolik miyokart hızı, AET: Anterior duvar erken diyastolik miyokardiyal hızı, AAT: Anterior duvar geç diyastolik miyokardiyal hızı, IST: İnfierior duvar sistolik miyokart hızı, IET: İnfierior duvar erken diyastolik miyokardiyal hızı, IAT: İnfierior duvar geç diyastolik miyokardiyal hızı, PST: Posterior duvar sistolik miyokart hızı, PET: Posterior duvar erken diyastolik miyokardiyal hızı, PAT: Posterior duvar geç diyastolik miyokardiyal hızı.

Sol ventrikül diyastolik işlevleri değerlendirildiğinde Tip 1 diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre sol ventrikül erken ve geç dolum hızı ile E/A oranında, deselerasyon zamanında ve izovolumetrik relaksasyon zamanında kontrol grubuna göre bir fark saptanmadı (Tablo-12).

Değişkenler	DM Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
E (cm/sn)	92 (±15)	100 (±25)	0,119
A (cm/sn)	59 (±21)	60 (±23)	0,827
E/A	1,70 (±0,27)	1,80 (±0,36)	0,151
DT (msn)	152,0 (±41,50)	155,0 (±34,50)	0,627
IVRT (msn)	83,0 (±1,8)	83,5 (±3,5)	0,711

**Tablo- 12** DM ve Kontrol gruplarına göre sol ventrikül diyastolik işlevlerini değerlendirmede doppler ekokardiyografik ölçümleri

E: Pik erken diyastolik akım (Evel), A: Pik geç diyastolik akım (Avel), E/A: Erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, DT: Deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı.

Tip 1 diyabetli tüm olgular içerisinde NT-proBNP düzeyi ile diyabet süresi, HbA1c değeri, lipit profili ve sol ventrikül kütle indeksi karşılaştırıldığında bu parametreler ile NT-proBNP arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Tablo-13).

Değişkenler	İlişki Katsayısı	p-değeri
DM Süresi (yıl)	0,024	0,882
HbA1c (%)	0,062	0,706
Glukoz (mg/dl)	0,137	0,225
HDL (mg/dl)	-0,049	0,663
LDL (mg/dl)	0,003	0,977
Total Kolesterol (mg/dl)	0,081	0,477
Trigliserid (mg/dl)	0,062	0,587
İdrar mikroalbümin (mg/dl)	0,093	0,567
SVKİ (gr/m <sup>2</sup> )	0,017	0,884

**Tablo- 13** Tip 1 diyabetli tüm olguların NT-proBNP düzeyi ile diyabet süresi, HbA1c, glukoz, lipit profili, idrarda mikroalbümin ve SVKİ (sol ventrikül kütle indeksi) arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

## 5.TARTIŞMA

Tip 1 diyabet hiperglisemi ve buna bağlı oluşan komplikasyonlarla karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Komplikasyonların nedeni yetersiz glukoz kontrolüne bağlı hiperglisemi ve hiperglisemiye eşlik eden risk faktörleridir. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri diyabetik kardiyomiyopatidir (102). Özellikle kötü kontrollü diyabetik hastalarda gelişebilecek bir komplikasyon olan kardiyomiyopatinin erken dönemde izleminde BNP, ekokardiyografi ve doku dopplerinin yeri önemlidir.

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri, kardiyak tutulumu tanımlamak ve prognozu tahmin etmek için giderek artan oranda kullanılmaktadır. Brain natriüretik peptid 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NTpro-BNP)'ye parçalanır (62,63). Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlığı ve özgüllüğü daha fazladır (64,65). BNP'nin sentezi için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (66). BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (67). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir.

Pediyatrik olgularda BNP ve NT-proBNP'nin normal değer aralıklarını gösteren değişik çalışmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada doğumdan hemen sonra yüksek BNP ve NT-proBNP değerleri ölçülmüş ve bu değerlerin hayatın üç ve dördüncü günü plato yaptığı, daha sonra düştüğü gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde de bu seviyelerin ilk iki ay içerisinde azaldığı ve sağlıklı erişkinlerle çocuklarda rapor edilen düzeylerle aynı seviyelere ulaştığı saptanmıştır (103-107). Böbrek maturasyonu, sistemik vasküler resistansta artış, pulmoner basınçta azalma gibi faktörler peptid düzeyinde sonradan düşmeye neden olabilmektedir (107).

Mir ve arkadaşları (108) ise prematüre doğmuş olup yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NT-proBNP düzeylerini ölçerek pediatrik olgularda daha yüksek değerler elde etmişler ve 19 yaşın altındakilerde plazma NT-proBNP düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark bulamamışlardır. Bu yüzden pediatrik yaş grubunda BNP ve NT-proBNP değerlerinin referans aralıkları alınırken yaş ile ilişkili değerler kullanılmalıdır. Bizde çalışmamızda NT-pro BNP değerlerini çalışırken referans değerlerinde yaş ile ilişkili değerleri kullandık.

BNP düzeyleri, erişkinlerde KKY'nin prognozunu ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (109). Buna karşılık, özellikle KKY olan çocuk ve adölesanlarda natriüretik peptidlerin kullanımı ve önemi yeni araştırılmaya başlanmıştır. Yapısal kalp hastalığı olan infant ve çocuklarda yapılan bir çalışmada natriüretik peptid düzeyleri yüksek bulunmuştur (110). Kalp hastalığına sekonder solunum sıkıntısı olan infantların plazma NT-proBNP düzeyleri, akciğer problemine sekonder solunum sıkıntısı olanlara veya normal olgulara kıyasla belirgin yüksek saptanmış ve bu araştırma NT-proBNP düzeylerinin, solunum sıkıntısını ortaya çıkaran sisteme göre farklı bulunabileceğini göstermiştir (111). Ventriküler septal defekti olan çocukların plazma BNP düzeyleri; pulmoner-sistemik akım oranı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner-sistemik direnç oranı ile korele bulunmuştur (112).

Tan ve arkadaşları (113) retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, kalp yetmezliği ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen 82 çocukta, BNP düzeyi ile KKY arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, BNP'nin prognozu göstermede etkili olduğunu ve BNP plazma düzeyi 760 pg/ml'den fazla olan olguların yoğun bakım ünitesine yeniden yatışlarının veya ölüm risklerinin daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. İnfant ve çocuklarda kardiyak transplantasyon sonrası gelişebilecek allograft red hastalığının da BNP ile teşhis edilebileceği gösterilmiştir (114).

Akut Kawasaki hastalığı olan olguların plazma BNP düzeyleri; akut viral enfeksiyonu olan veya Kawasaki hastalığının iyileşme dönemindeki olgulardan daha yüksek bulunmuştur (115). Ayrıca BNP ve NT-proBNP'nin obstruktif lezyonlarda, primer pulmoner hipertansiyonda veya pulmoner hipertansiyona sekonder sağ ventrikül disfonksiyonunda, Fontan operasyonundan sonra görülen kompleks tek ventrikül lezyonlarında hastalığın varlığının veya ciddiyetinin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği önerilmektedir (116,117). Persistan pulmoner hipertansiyon gelişen yenidoğanlarda da BNP düzeyi yüksek bulunmuştur (117). Buna ek olarak natriüretik peptidler kardiyak problemi olan çocuklarda artarak,

kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya transplantasyon listesine girmek ya da açık kalp ameliyatı sonrası prognoz gibi konularda bilgi verebilmektedirler (118).

BNP ve NT-proBNP düzeyleri, artmış ventriküler basınçta ve hacim yüklenmesinde yükselmektedir (104). Plazma BNP düzeyi, soldan sağa şantı olan kardiyak lezyonlarda şant volümü ile korele bulunmuştur, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça ve sağ ventrikül sistolik basıncı arttıkça BNP düzeyi artmaktadır (119). NT-proBNP düzeyleri, akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır.

Fried ve arkadaşları (120) yaptıkları bir çalışmada, 10 akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tanısı alan ve 7 stabil kronik dilate kardiyomyopati çocuklarda (kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) plazma NT-proBNP düzeylerini ölçerek, akut grupta NT-proBNP düzeyini ortalama 65600 pg/ml, kronik hasta grubunda ise ortalama 1125 pg/ml olarak tespit etmişlerdir. Bizim de çalışmamızda doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren bazı parametrelerde anlamlı değerler ölçülmesine rağmen bu parametreler ile NT-proBNP arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Davis ve arkadaşları (121) akut dispne ile başvuran 52 çocukta ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşler, plazma BNP düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu ve plazma ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğunu bulmuşlardır.

Dao ve arkadaşlarının (122) dispne ile başvuran 250 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada, kalp yetmezliği bulunan grupta ortalama BNP konsantrasyonu  $1076 \pm 138$  pg/ml iken, kalp yetmezliği olmayan grupta bu değer  $38 \pm 4$  pg/ml bulunmuştur. Brain natriüretik peptid düzeylerinin kalp yetmezliğinde prognoz ve risk değerlendirmesi bakımından güçlü bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür.

Harrison ve arkadaşları (123) dispne ile acil servise başvuran 325 hastayı ilk muayeneden sonra 6 ay boyunca izlemişlerdir. Başvuru anındaki yüksek BNP düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Brain natriüretik peptid değeri 230 pg/ml' den yüksek olan hastalarda kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve rehospitalizasyon sıklığı 24 kat fazla bulunmuştur. Brain natriüretik peptid patofizyolojik değişiklikleri kompanse eden bir peptid olduğu için, kalp yetmezliğinde mortaliteyi öngörmeye daha yararlı olduğu belirtilmiştir.

Berger ve arkadaşlarının (109) ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında olan 452 hastayı üç yıl süreyle izlediği çalışmalarında ani kardiyak ölümün tek bağımsız belirleyicisinin BNP olduğu bulunmuştur. Artmış BNP düzeyleri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda güçlü mortalite göstergelerinden ejeksiyon fraksiyonu, yaş, miyokard infarktüsü öyküsünden ayrı olarak tek başına kardiyovasküler ve total mortalite artışı ile ilişkili

bulunmuştur. Brain natriüretik peptidin, kardiyak açıdan sistolik disfonksiyon, sol ve sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati gibi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (124,125). Brain natriüretik peptid düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda ekokardiyografi, doku doppleri, plazma NT-proBNP değerleri ölçüldü. NT-proBNP değerleri normal olup ekokardiyografi ve doku doppleri parametrelerinde diyastolik disfonksiyon oluşturabilecek bazı parametrelerde yükseklik ölçülmüştür. Fakat hastaların kliniklerinde kardiyak açıdan disfonksiyon semptomları olmayıp uzun dönem takiplerinde gelişebilecek kardiyak semptomlar açısından ekokardiyografi ve doku doppleri ile takipleri yapılabilir. Ayrıca NT-proBNP değerlerinin normal sınırlarda ölçülmesi hastalarda belirgin kardiyak disfonksiyon semptomlarının olmaması ile ilgili olabilir.

Lubien ve ark. (126) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. Brain natriüretik peptid tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar. BNP'nin sol ventrikül disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda ki hastalarda ise sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapında minimal azalma olmasına rağmen belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olmaması BNP değerlerinde anlamlı yükseklik olmamasını etkilemiş olabilir.

Belirgin bir kalp hastalığı olmaksızın diyabetik hastalarda kardiyak fonksiyon anormallikleri olduğu bilinmektedir. Çoğu vakada sistolik disfonksiyon olmaksızın diyastolik anormallikler tespit edilmiştir. Diyabette sarkoplazmik retikulumda kalsiyum transportundaki bozukluktan ötürü ventriküler relaksasyonun değiştiği öne sürülmüştür (127). Miyokardial interstisyumda glikoprotein birikiminin bu olaydan sorumlu olduğu da düşünülmüştür. Son zamanlarda sistolik fonksiyon normal olabildiği halde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı konjestif kalp yetmezliği gelişebileceği üzerinde durulmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinin gelişiminde sistolik anormalliklerin önemi uzun zamandır bilinmektedir. Çoğu vakalarda diyastolik anormallikler sistolik disfonksiyonun habercisi olmaktadır (128).



Riggs ve arkadaşları (129), 10-15 yaşlarındaki Tip 1 diyabetik hastalarda venriküler diyastolik disfonksiyon bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde kan basıncında hafif bir yükselmenin sol ventrikül diyastolik kompliansını değiştirebileceği gösterilmiştir (130). Çalışmamızda ki hastalarda Tip 1 diyabet süresinin kısa olması ve buna bağlı uzun dönem komplikasyonlarının gelişmemesi belirgin ventriküler disfonksiyon oluşmamasında etken teşkil edebilir.

Diyastolik disfonksiyon doppler ekokardiyografi ile tayin edilebilir ve bunun için de mitral akım trasesi temel alınır. Normal mitral akım dalgası iki diyastolik pikten (E ve A dalgalarından) oluşmuştur. E dalgasının amplitütü genellikle daha büyüktür ve erken diyastolik doluş esnasında oluşur. A dalgası ise atriyal kontraksiyonu gösterir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu erken diyastolik doluşta bozulma ile sonuçlanır. Bu durum E dalgasının daha düşük hızda oluşmasına ve E dalgasının altındaki alanın azalmasına sebep olur. Kompansatuar mekanizma olarak da A dalgasında artma ve A dalgasının altındaki alanda artma meydana gelir. Yani E/A oranı diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile orantılı olarak azalır (90). Ayrıca diyastolik işlev için doku ekokardiyografi ile izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) ve deselerasyon zamanı (DZ) parametrelerine de bakılır ve bu parametrelerde ki artış diyastolik disfonksiyon lehinedir. Çalışmamızda Tip 1 diyabet hastalarına ve kontrol grubuna ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonu göstermek amaçlı E, A, E/A, IVRT, DZ parametreleri bakıldı ve bu parametrelerde diyastolik disfonksiyon lehine anlamlı fark yoktu.

Sistolik disfonksiyon ise ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistol zaman aralıkları ile değerlendirilir. Çalışmamızda sistolik disfonksiyonu değerlendirmek amaçlı EF, LA, LVEDD, LVES parametrelerine ekokardiyografi ile bakıldı. Tip 1 diyabet hastalarında LVEDD, LVES değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmasına rağmen her iki grupta da EF değerinin normal olması sistolik disfonksiyon olarak değerlendirilmedi. Ekokardiyografi ile ölçülen parametreler ile sol ventrikül kütle ve kütle indeksi hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Doku doppler ekokardiyografi tekniği ile septum, lateral, anterior, inferior ve posterior duvarda sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diastolik (Em) ve geç diastolik (Am) miyokardiyal hızlar içeren ölçümler yapıldı. Tip 1 diyabetik hasta grubumuzda septum ve inferior duvar ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmasına rağmen bütün duvarlarda miyokardiyal hızın artmış olmaması belirgin disfonksiyon olarak değerlendirilmedi.

Salem ve arkadaşları tarafından (6) Mısır'da yapılan çalışmada Tip 1 diyabet hastalarında erken miyokard disfonksiyonu değerlendirmek amaçlı doku doppler ekokardiyografi görüntülemesinin rolüne ek olarak NT-proBNP nin diagnostik önemini değerlendirmeyi de amaçlamıştır. Yaşları 12-18 arasında değişen 40 diyabetik ve 20 kontrol olmak üzere 60 kişi çalışmaya dahil edilmiş, laboratuvar incelemesinde kan şekeri, HbA1c düzeyi, idrar mikroalbümin ve serum NT-proBNP bakılmıştır. NT-pro BNP değeri diyabet hastalarında yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda ise NT-proBNP değeri her iki grupta da normal saptanmıştır. Ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile çalışmamıza benzer şekilde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri ölçülmüş, Tip 1 diyabet hastaları ve kontrol grubu normal sol ventrikül ölçümlerine, sol ventrikül kütesine ve sol ventrikül kütle indeksine sahip olurken yine her iki grup normal sistolik fonksiyonlara sahip bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da her iki grupta normal sistolik fonksiyon bulunmuştur. Salem ve arkadaşları doku doppler ekokardiyografi ile hasta grubunda miyokardiyal relaksasyon zamanını gecikmiş bulurken E/A oranında düşüklük ile diyastolik disfonksiyon saptamıştır. Çalışmamızda ise miyokardiyal relaksasyon zamanı ve E/A oranı her iki grupta da normal olup Tip 1 diyabetik hastalarda septum ve inferior duvar değerlerinde diyastolik disfonksiyon oluşturabilecek parametrelerde anlamlı farklılık saptanmasına rağmen belirgin diyastolik disfonksiyon gösterilmemiştir. Bozulmuş diyastolik akım hızı yüksek HbA1c ile ilişkili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Tip 1 diyabetli tüm olgular içerisinde NT-proBNP düzeyi ile diyabet süresi, HbA1c değeri, lipid profili ve sol ventrikül kütle indeksi karşılaştırıldığında bu parametreler ile NT-proBNP arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu çalışmada sonuç olarak Tip 1 diyabet hastalarında metabolik kontrolle ilişkili olarak gecikmiş miyokardiyal relaksasyon ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespit edilmiştir. Ventriküler dolumu değerlendirmede doku dopplerinin ek bir değere sahip olduğu ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede NT-proBNP sensitif, spesifik ve prediktif bir marker olarak kabul edilmiştir.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Kaya ve arkadaşlarının (131) yapmış olduğu çalışmada koroner anjiyoplasti yapılan 73 erişkin hastada uzun dönemde oluşan instent restenozda BNP'nin öngördürücü değeri araştırılmıştır. Çalışmada BNP'nin restenozu öngörmediği sonucu elde edilmiştir. Buna benzer çalışmalara göre katılan hasta sayısının ve kontrol anjiyografi yapılan olgu sayısının az olması çalışmanın ana kısıtlayıcı yönü olarak öngörülmüş olup daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da hasta sayısının azlığı, diyabet süresinin

kısalığı ve hastalarda klinik olarak diyabetin komplikasyonlarının bulunmaması ile BNP'nin artmamasını izah edebiliriz.

Ülkemizde Hasçelik ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada kalp yetmezliği tanısı almış 80 hasta ve 54 sağlıklı çocukta NT-pro BNP düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda çocukluk çağı kalp yetmezliği vakalarında NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tanısında güvenilir bir tanı yöntemi olduğu, klinik tablonun şiddeti ile korele olduğu, prognoz kötüleştikçe yükseldiği, sağlıklı çocuklarda ise yenidoğan döneminde en yüksek, adölesan döneminde en düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamız sonrasında da hastaların prognozları takip edilmeli ve daha uzun dönemde prognozları ile ekokardiyografi, doku doppler ve NT-proBNP değerleri korelasyonu takip edilmelidir.

Ayrıca ülkemizde Yeşildağ ve arkadaşlarının (133) yapmış olduğu çalışmada Tip 1 diyabet hastalarında doppler eko ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu incelenmiş olup diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Fakat çalışmada hastalarda hipertansiyon, kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi eşlik eden hastalıklar mevcut olup diyabet süresinden bağımsız olarak diyastolik disfonksiyon oluşturduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızda herhangi bir ek hastalık ve komplikasyon olmaması yeterli düzeyde kardiyak fonksiyon bozukluğu oluşturmaması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak Tip 1 diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun diyabetik kardiyomiyopatinin habercisi olduğu söylenebilir. Doku doppler ekokardiyografi ile klinik semptomlar ortaya çıkmadan Tip 1 diyabetik hastalarda kardiyak durumu seri olarak izlemek, çok hassas ve noninvaziv bir şekilde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek mümkündür. Doku doppler ekokardiyografi parametreleri ile NT-proBNP korelasyonu açısından daha fazla olgu sayısına ve diyabet süresi daha uzun hastalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda NT-pro BNP düzeyleri diyabet hastaları ve kontrol grubunda analiz edildi. Hasta grubunda NT-proBNP düzeyi 79,8 pg/ml ( $\pm 8,3$ ) iken kontrol grubunda ortalama 63,1 pg/ml ( $\pm 7,42$ ) olup her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

2. Çalışmamızda diyabetli hasta ve kontrol grubunda lipit paneli olarak total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri analiz edildi ve diyabetik hasta grubunda total kolesterol düzeyi ortalama 159 mg/dl olup kontrol grubunda 87 mg/dl idi ( $p < 0,05$ ).

3. Sol ventrikül diyastolik işlevleri değerlendirildiğinde Tip 1 diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre sol ventrikül erken ve geç dolum hızı ile E/A oranında kontrol grubuna göre bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

4. Diyabetik hastalara ve kontrol grubuna ekokardiyografi ve doku doppleri yapıldı. Her iki grupta da EF, SVK ve SVKİ arasında anlamlı fark olmamasına rağmen sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapında, doku doppleri parametrelerinde özellikle septum ve inferior duvar değerlerinde diyabetik hastalarda anlamlı farklılık saptandı. Tip 1 diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun diyabetik kardiyomyopatinin habercisi olduğu söylenebilir. Doppler ekokardiyografi ile klinik semptomlar ortaya çıkmadan Tip 1 diyabetik hastalarda kardiyak durumu seri olarak izlemek, çok hassas ve noninvaziv bir şekilde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek olasıdır.

## 7.ÖZET

**Amaç:** Tip 1 DM hastalarında ekokardiyografi ve doku doppleri ile kardiyak işlevler değerlendirilerek NT-proBNP kan düzeyinin erken miyokard fonksiyon bozukluğunu gösterip göstermediğini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Hasta grubu olarak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve uygulama Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve takipli olan, Tip 1 diyabetli 40 çocuk seçildi. Ortalama yaş  $11,4 \pm 2,6$  yıl, ortalama diyabet süresi  $3,6 \pm 2,5$  yıl idi. Aynı zamanda hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve sosyodemografik özelliklere sahip sağlıklı 40 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Her iki grubun ekokardiyografi ve doku doppleri yapıldı, kan NT-proBNP düzeyleri analiz edildi. Tip 1 diyabet olan olguların kontrol grubundan farklı olarak HbA1c düzeyleri, tiroid işlevleri (TSH,FT4), idrar mikroalbümin düzeyleri analiz edildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** 40 Tip 1 DM hastasının diyabet süresi ortalama  $3,6 \pm 2,5$  yıldır ve hastaların açlık kan şekeri 108-312 mg/dl arasında değişmekteydi (ortalama 206,5 mg/dl). Tip 1 DM hastalarında HbA1c düzeyi ortalama  $8,5 \pm 1,17$  olup, %6'nın üzerinde olması nedeni ile kötü glisemik kontrollü olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun lipit değerleri normal iken hasta grubunda özellikle total kolesterol değeri ortalama 159,0 mg/dl ( $\pm 37,25$ ) idi.

Kontrol grubunda NT-proBNP düzeyi ortalama 63,1 pg/ml ( $\pm 7,42$ ) iken hasta grubunda 79,8 pg/ml ( $\pm 8,3$ ) idi ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Her iki grubun ekokardiyografik incelemelerinde; Tip 1 DM hastalarında sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapında minimal azalma olup kontrol grubuna göre önemli bulundu. EF değerleri kontrol grubunda %66,0 ( $\pm 4,75$ ), Tip 1 DM hastalarında 65,0 ( $\pm 4,00$ ) idi. Ayrıca her iki grupta sol ventrikül kütlesi ve kütle indeksi hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sol ventrikül diyastolik işlevini göstermek amaçlı her iki gruba da doppler ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül septumu, lateral, anterior, posterior, inferior duvar parametreleri ölçüldü. Her iki grupta da belirgin diyastolik disfonksiyon görülmedi.

Tip 1 diyabetli tüm olgular içerisinde NT-proBNP düzeyi ile diyabet süresi, HbA1c değeri, lipit profili ve sol ventrikül kütle indeksi karşılaştırıldığında bu parametreler ile NT-proBNP arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

**Sonuç:** Sonuç olarak Tip 1 diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun diyabetik kardiyomyopatinin habercisi olduğu söylenebilir. Doppler ekokardiyografi ile klinik semptomlar ortaya çıkmadan Tip 1 diyabetik hastalarda kardiyak durumu seri olarak izlemek, çok hassas ve noninvaziv bir şekilde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek mümkündür. Erken dönemde NT-proBNP'nin uyarıcı rolü belirlenemedi.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Tip 1 diyabet, Ekokardiyografi, Doku doppleri, NT-proBNP, Diyastolik disfonksiyon, Sistolik disfonksiyon

## 8.ABSTRACT

### INVESTIGATION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTID ON PREDICTION OF EARLY MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN TYPE 1 DIABETIC CHILDREN

**Objective:** To compare the tissue doppler imaging and echocardiography in the assesment of early myocardial dysfunction and in correlation with serum NT-proBNP levels in Type 1 diabetic patients.

**Methods:** The study group included 40 Type 1 diabetic children were admitted to the pediatric endocrinology policlinic of Düzce University Medical School Hospital. 40 healthy children who had the similar age, sex and sociodemographic properties were selected for the control group. In a clinical examination serum NT-proBNP levels were measured, echocardiography and tissue doppler imaging were performed in both groups. In addition to the control group laboratory investigations also included the serum HbA1c level, thyroid function (TSH, Ft4) and urinary microalbumine levels in the study group.

The statistical analysis was performed by Student's t-test, Mann Whitney U test and Spearman's correlation test.  $p < 0,05$  was considered statistically significant.

**Results:** Median age and duration of diabetes in the study and control groups were  $11,4 \pm 2,6$  and  $3,6 \pm 2,5$  years respectively. Median fasting blood glucose was 206,5 (108-312) mg/dl. In type 1 DM patients mean HbA1c level was  $8,5 \pm 1,7\%$  and higher levels of HbA1c of 6% was defined as poor glycaemic controlled. While the lipid levels of control group was normal, mean total cholesterol levels were higher 159 ( $\pm 37,25$ ) mg/dl in the study group.

In control group; median NT-proBNP concentration was 63,1 pg/ml ( $\pm 7,42$ ) and in the diabetic group 79,8 pg/ml ( $\pm 8,3$ ).

Echocardiographic assesment of both groups showed that Type 1 diabetic group had minimal decrease in left ventricule systolic and enddiastolic diameter and controls had normal dimensions.

In controls EF value was 66,0( $\pm$ 4,75)% and 65,0( $\pm$ 4,00)% in the Type 1 diabetic group. While left ventricle mass and mass index were calculated in both groups, there was no statistically significant difference between groups.

Doppler echocardiography was performed to evaluate the left ventricle (LV) diastolic function in both groups. LV septum, lateral, anterior, posterior, inferior wall parameters was measured. Both groups had no significant diastolic dysfunction.

In Type 1 diabetics group; there wasn't a significant correlation between level of NT-proBNP concentration and duration of diabetes, value of HbA1c, lipid profile and left ventricle mass index.

**Conclusion:** This study showed that left ventricle diastolic function were deranged and this might be a predictor of diabetic cardiomyopathy. Diastolic functions can be observed noninvasively by doppler echocardiography before the clinical symptoms and findings appeared in Type 1 diabetic children.

**Key words:** Child, Type 1 diabetes mellitus, Echocardiography, Tissue Doppler, Diastolic dysfunction, Systolic dysfunction, NT- proBNP



## 9.KAYNAKLAR

1. Hunt PJ, et al. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP):a new marker for cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997;47:287-96.
2. Talwar S, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of leftventricular systolic dysfunction in a high risk population. Eur Heart J 1999;20:1736-44.
3. Cardarelli R, et al. B-type Natriuretic Peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. J Am Board Fam Pract. 2003;16:327-33.
4. McCullough PA, et al. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. Rev Cardiovasc Med. 2003;4:13-19.
5. Gardner RS, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. Eur Heart J 2003; 24:1735-43.
6. Salem M, El Behery S, Adly A, Khalil D, El Hadidi E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes 2009; 10: 513–521.
7. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders. 2004; 1947-72.

8. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 403-10.
9. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd. 2005; 436-91.
10. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 411-26.
11. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9.
12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78.
13. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık. 2003; 415-55.
14. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker. 2003;611-51.
15. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11:873-6.
16. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Management of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker; 2003. p.653-67.
17. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science. 2002; 323-66.

18. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:429-37.
19. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000; 23:216-228.
20. Todd JA. From genome to etiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 1999; 21:164-74.
21. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:69-89.
22. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:279-91.
23. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14:111-28.
24. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and insuential factors. *Pediatric Diabetes* 2006; 7:101-7.
25. Winter WE, Haris N, Schatz D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Endocrine Care* 2002; 20:183-91.
26. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-3.
27. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417:77-80.

28. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51-4.
29. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15:246-51.
30. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005; 54:41-8.
31. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.427-49.
32. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients 1. *Am Fam Physician* 2006; 74:971-8.
33. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:26-30.
34. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. *J Postgrad Med* 2005; 51:68-71.
35. Hatun Ş. Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*. H.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını 1997; 18: 92-108.
36. Pala Ö. Tip I DM Epidemiyolojisi, Patogenezi, Klinik, Komplikasyon ve Tedavisi. İstanbul, Turgut yayıncılık ve AŞ, Kanaat basımevi 1997; 1-27.
37. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. *Turk J Pediatric*.1994; 36: 191-95.

38. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 930-937.
39. Donnelly R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity metabolic effects in hypertension, diabetes and heart failure. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 20:38-44
40. Muller D.C, Elahi D, Tobin J.D. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review. *Semin. Nephrol.* 1996; 16:289-98
41. Reaven G.M, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia.* 1994; 37: 948-52
42. Chatham J.C, Forder J.R, Mc Neill JH. *The Heart in Diabetes.* Kluwer Academic Publishers. 1996; 41:123-32
43. Rodrigues B, Mc. Neill J.H. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 1992; 26:913-22
44. Bouchard A, Sanz N, Botvinick E.H, Phillips N, Heilbron D, Schiller B. Noninvasive assessment of cardiomyopathy in normotensive diabetic patients between 20 and 50 years old. *Am. J. Med.* 1989; 87:160-66
45. Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 633-37
46. Koltai M.Z, Hadhazy P, Posa I, Kocsis E, Winkler G, Rosen P. Characteristics of coronary endothelial dysfunction in experimental diabetes. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 157-63

47. Rosen P, Ballhausen T, Stockklauser K. Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart: mechanisms and implications. *Diabetes Res. Clin. Pract.*1996;31:143-55
48. Regan T.J, Wu C.F, Yeh C.K, Oldewurtel H.A, Haider B. Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use. *Circ. Res.*1981; 49: 1268-1277
49. Shanmugam M, Arroyo L, Shehadeh A, Regan T.J. Alterations of cardiac function, composition and rhythm as a consequence of diabetes. *The Heart in Diabetes.*1996;28: 41-65
50. Bell D.S. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease. *Diabetes Care.* 1995;18: 708-14
51. Spector K.S. Diabetic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.*1998; 21: 885-87
52. Chatham J.C, Forder J.F. The relationship between cardiac function and substrate oxidation in hearts of diabetic rats. *Am. J. Physiol.*1997; 273: 52-58
53. Chatham J.C, Gao Z.P, Forder J.R. The impact of 1 wk of diabetes on the regulation of myocardial carbohydrate and fatty acid oxidation. *Am. J. Physiol.*1999; 277: 342-51
54. Chatham J.C, Gao Z.P, Bonen A, Forder J.R. Preferential inhibition of lactate oxidation relative to glucose oxidation in the rat heart following diabetes. *Cardiovasc. Res.*1999; 43: 96-106
55. Dhalla N.S, Golfman L.S, Elimban V, Takeda N. Remodelling of subcellular organelles during the development of diabetic cardiomyopathy. *The Heart in Diabetes.*1996; 23:138-149
56. Randle P.J, Garland P.B, Hales C.N, Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet.* 1963; 1:785-89

57. Ren J, Davidoff A.J. Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes. *Am. J. Physiol.* 1997; 272:148-58
58. Taegtmeier H, Passmore J.M. Defective energy metabolism of the heart in diabetes. *The Lancet.* 1985; 1: 139-41
59. Azzarelli A, Dini F.L, Cristofani R, Giaconi A, Rossi A.M, Volterrani C, Lunardi M, Bernardi D. NIDDM as unfavorable factor to the postinfarctual ventricular function in the elderly: echocardiography study. *Coron. Artery. Dis.* 1995; 6: 629-34
60. Solomon S.D, St John, Sutton M, Lamas G.A, Plappert T, Rouleau J.L, Skali H, Moye L, Braunwald E, Pfeffer M.A. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1251-1255
61. Grundy S.M, Benjamin I.J, Sowers J.R. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146
62. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004; 8:342-9.
63. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacology and therapeutics.* 2004; 102:223-41.
64. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:571-88.
65. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; 339:321-28.
66. Nasser N, Bar-OzB, Nir A. Natriuretic peptides and heart disease in infants and children. *The J Pediatrics.* 2005; 147:248-53.

67. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
68. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-12.
69. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP). A new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *B and B Research*. 1990; 168:863-80.
70. Komatsu Y, Nakao K, Itoh H, Suga S, Ogawa Y, Imura H. Vascular natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1992; 340:622.
71. Maeda K, Tsuramoto T, Wada A, Hisanaga Y, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *American Heart J*. 1998; 135:825-32.
72. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *J Cardiovascular M*. 2006;46:1529-34.
73. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazeneqra R, Clopton P, Gardetto N et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *England J Medicine* 2001;141:367-74.
74. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Progres in Cardiovasculer Diseases* 2002; 44:293-321.



75. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K, Hikosaka T et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1657-63.
76. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
77. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3-8.
78. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-5.
79. Akcan B. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı: Beyin Natriüretik Peptid ve Pediatrik kullanım alanları. *J Current Pediatrics* 2010; 8:67-71
80. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic Cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27:255-70.
81. Paillole C, Dahan M, Paycha F, et al. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler Echocardiography in young type I Diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989; 64:1011-6.
82. Zarich S, Arbuckle B, Cohen L, et al. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *J Am Cardiol* 1988; 12:114-20.
83. Snider AR, Gidding S, Rocchini AP, et al. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56:921-6.
84. Park M, Troxler GR. *Pediatric Cardiology for Practitioners*, 4th ed. Mosby 2002; 15: 67-82.

85. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Echocardiography, Sixth edition. Williams-Wilkins 2005; 21:138-180.
86. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features, Mayo Clin Proc 1989; 64:71-81.
87. Daniel JP. The basis of ventricular function. Cardiol Yuung 1999; 9:210-223.
88. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. Arch Intern Med 1988;148: 99-109.
89. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. Kardiyoloji Derlemeleri. 2000; 31-51.
90. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. JACC 1998; 32: 865-75.
91. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989; 64: 66-75.
92. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7: 441-58.
93. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992; 18: 651-4.
94. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 1143-52.

95. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81:609-14.
96. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14: 85-96.
97. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81:49-57.
98. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
99. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent. *Heart* 2002; 87: 336-9.
100. Devereux RB. Method of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 1995;17:12.
101. Devereux RB, De Simone G, Schussel CY. Echocardiographic left ventricular mass predicts risk of developing subsequent borderline hypertension. *Am Coll Cardiol* 1990;15:210-18.
102. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic Cardiomyopathy, *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:255-70.
103. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.

104. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
105. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Tema S et al. Plasma brain natriuretic concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995;133:207-9.
106. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:76.
107. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003;112:896-9.
108. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr Cardiol* 2006;27:73-7.
109. Berger R, Huelsman H, Strecker K, Bojik A, Moser P, Stanek B et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
110. Westerlind A, Wahlander H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr* 2004;93:340-5.
111. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJJT, Argaman Z et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115:1347-50.

112. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003;45:249-54.
113. Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR et al. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the intensive care unit. *Cardiol Young* 2007;17:397-406.
114. Claudius I, Lan YT, Chang RK, Wetzel GT, Alejos J. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a noninvasive screening tool for cardiac allograft pathology in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2003;92:1368-70.
115. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue Doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007;71:357-62.
116. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.
117. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297-304.
118. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006;148: 372-6.
119. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-6.
120. Fried I, Bar-Oz B, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. *J Pediatr* 2006;149:28-31.

121. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
122. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
123. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.
124. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
125. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
126. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
127. Ruddy TO, Shumak SL, Liu PP, et al. The relationship of cardiac diastolic dysfunction to cocurrent hormonal and metabolic status in type 1 diabetes mellitus. *J Clinical Endocrinology* 1988;66:133
128. Soufer R, Wohlgeanter D, Vita N, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55:1032-6.
129. Riggs T, Transue D. Doppler Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in adolescents with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65:899-902.
130. Sampson MJ, Chambers J, Sprigings C, Durry PL. Abnormal diastolic function in patients with type 1 diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 1990; 64:266-71.

131. Kaya A. Koroner Anjiyoplasti Yapılan Hastalarda BNP Düzeyi ile İntent Restenoz Arasındaki İlişki. A J Cardiovasculer 2007; 13:93-96
132. Haşçelik Ş. Çocukluk çağı kalp yetmezliği olgularında NT -proBNP ölçümü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Katkı pediatri dergisi. 2004; 11:63-74
133. Yeşildağ O. Tip I Diabetik Hastalarda Doppler Ekokardiyografi ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının İncelenmesi. Diabetes Care 1992; 12:173-176

## 10.RESİMLEMELER LİSTESİ

<b><u>TABLolar:</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo -1:</b> İnsülin tipleri	11
<b>Tablo -2:</b> Çocukluk ve adölesan diyabetinin komplikasyonları	12
<b>Tablo-3:</b> Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması	14
<b>Tablo-4:</b> 0-18 yaş arası normal infant, çocuk ve adölesanlardaki NT-proBNP düzeyleri	20
<b>Tablo-5:</b> BNP de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açan durumlar	21
<b>Tablo-6:</b> Sol ventrikül disfonksiyonun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları	21
<b>Tablo-7:</b> DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri	39
<b>Tablo -8:</b> DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri	40
<b>Tablo- 9:</b> DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri	40
<b>Tablo-10:</b> DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Ekokardiyografi Ölçümleri	41
<b>Tablo- 11:</b> DM ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Doku Doppler Ölçümleri	42
<b>Tablo-12:</b> DM ve Kontrol gruplarına göre sol ventrikül diyastolik işlevlerini değerlendirmede doppler ekokardiyografik ölçümleri	43



<b>Tablo-13:</b> Tip 1 diyabetli tüm olguların BNP düzeyi ile diyabet süresi, HbA1c, glukoz, lipid profili, idrar mikroalbümin ve SVKİ (sol ventrikül kütle indeksi) arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	44
---	----

**ŞEKİLLER :**

<b>Şekil -1</b> Tip 1 DM'nin gelişim evreleri	5
<b>Şekil -2</b> B tipi natriüretik peptidin sentezi ve salgılanması	19
<b>Şekil-3</b> M-mod incelemede kalbin sol tarafından 3 açıdan yapılan ölçümlerin şematik görünümü	23
<b>Şekil-4</b> Parasternal eksen incelemede izlenebilen kalp yapılarının şematik görünümü	25
<b>Şekil -5</b> Apikal kesitte kalp yapılarının şematik gösterimi	26
<b>Şekil -6</b> Subkostal görünümün şematik gösterimi	27
<b>Şekil -7</b> Suprasternal çentikten görülen yapılar	28
<b>Şekil-8</b> İVGZ ve İVKZ'nin belirlenmesi	30
<b>Şekil -9</b> Transmitral akımda diyastolik bozukluğun evreleri	30
<b>Şekil-10</b> Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posteriyor setpum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği	32
<b>Şekil-11</b> Diyastolik bozukluğu PW doku doppler ile görüntüleme	34

## 11.ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ' da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamlayarak, 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesin'den mezun oldum. 2 yıl kadar Muş Hasköy Devlet Hastanesin'de pratisyen hekim olarak çalıştım. 2007 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Anabilim Dalın'da uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.