



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK R DALGA TEPE ZAMANI İLE
SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet Onur DOĞAN

KARDİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Reşit COŞKUN

ERZİNCAN
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK R DALGA TEPE ZAMANI İLE
SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet Onur DOĞAN

KARDİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Reşit COŞKUN

ERZİNCAN
2024

ETİK BEYAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Diyabetes Mellituslu Hastalarda Elektrokardiyografik R Dalga Tepe Zamanı ile Subklinik Sol Ventrikül Disfonksiyonu Arasındaki İlişki” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 05.10.2023 tarihinde, “17/2” numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mehmet Onur DOĞAN

Tarih: 03.02.2025

İmza:

ÖNSÖZ

Yaklaşık 1 yıldır emek verdiğim tez çalışmamı tamamlamış olmanın haklı gururunu yaşarken, bu sürecin her aşamasında bana destek olan değerli kişilere teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Öncelikle, çalışmamın şekillenmesinde bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her soruma sabırla yanıt vererek beni yönlendiren ve kıymetli zamanını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Reşit Coşkun'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarıma katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan, manevi destekleriyle bana güç veren anneme, babama ve değerli eşim Büşra Gizem Doğan'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1 Diyabetes Mellitus	6
4.1.1 Tanımı	6
4.1.2 Epidemiyolojisi	6
4.1.3 Tanı Kriterleri	6
4.1.4 Etiyopatogenezi ve Sınıflandırılması	8
4.1.5 Diyabetin Komplikasyonları	8
4.2 Diyabetik Kardiyomiyopati	9
4.2.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi	9
4.2.2 Risk Faktörleri	10
4.2.3 Patofizyolojisi	10
4.2.4 Klinik Özellikleri ve Tanısı	19
4.2.5 Diyabetik Kardiyomiyopatide Tedavi	21
5. KARDİYAK YAPI VE FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ	23
5.1 Sol Ventrikül Boyutlarının Ölçümü	23
5.2 Sol Ventrikül Kütlesinin Ölçümü	24
5.3 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	25
5.3.1 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	25
5.3.2 Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri	30
6. ELEKTROKARDİYOĞRAFİK R DALGA TEPE SÜRESİ	32
6.1 Tanımı	32
6.2 R Dalga Tepe Zamanı'nın Uzadığı Durumlar	32
6.3 R Dalga Tepe Zamanı'nın Klinik Önemi	33
7. GEREÇ VE YÖNTEM	35
8. BULGULAR	38
9. TARTIŞMA	46
10. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
11. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE	: İleri Glikasyon Ürünleri
AKT	: Protein Kinaz B
Ca	: Kalsiyum
DEFKY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DM	: Diyabetes Mellitus
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
ECV	: Hücre Dışı Hacim
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EMB	: Endomiyokardiyal Biyopsi
GLUT-4	: Glukoz Taşıyıcı Tip-4
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IVS	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
KEFKY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LAVI	: Sol Atriyum Volüm İndeksi
LV	: Sol Ventrikül
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MAPK	: Mitojen Aktif Protein Kinaz
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OAD	: Oral Antidiyabetik
PWD	: Posterior Duvar Kalınlığı
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RWPT	: R Dalga Tepe Zamanı
RWT	: Rölatif Duvar Kalınlığı
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. T2DM ve İnsülin direnci'nin kardiyomiyositler üzerindeki etkileri	14
Şekil 2. Diyabetik Kardiyomiyopati'nin Patofizyolojisi.....	19
Şekil 3. Parasternal Uzun Eksende Sol Ventrikül Lineer Ölçümleri	23
Şekil 4. Biplanar Disk Yöntemi ile Volümetrik Ölçümler	24
Şekil 5. Diyastol'ün evreleri	26
Şekil 6. Transmitral akımın PW doppler kaydı.	28
Şekil 7. Doku doppler ekokardiyografi ile mitral anulus velositesinin ölçümü	29
Şekil 8. Transtorasik Ekokardiyografide Sol Atriyal Volümün Ölçümü.....	30
Şekil 9. Diyastolik disfonksiyonun evrelendirilmesi	31
Şekil 10. Eksantrik Hipertrofide R Dalga Tepe Zamanı	32
Şekil 11. Sağ dal bloğunda uzamış R dalga tepe zamanı.....	33
Şekil 12. Diyastolik disfonksiyon derecesine göre RWPT'nin dağılımı	42
Şekil 13. RWPT'nin e' ile ilişkisini gösteren saçılım grafiği.	43
Şekil 14. RWPT'nin E/e' ile ilişkisini gösteren saçılım grafiği.....	43
Şekil 15. RWPT'nin diyastolik disfonksiyon tespiti için ROC analizi eğrisi.....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 2. Relatif Duvar Kalınlığı ile LV Geometrisinin Belirlenmesi.....	25
Tablo 3. Uzunmuş RWPT ve Normal RWPT Gruplarının Karşılaştırılması	39
Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyon Derecelerine Göre Grupların Karşılaştırılması .	41
Tablo 5. RWPT ile Korelasyonu İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Değişkenler	42
Tablo 6. RWPT ile Korelasyonu Saptanan Bağımsız Değişkenlerin Univariate Ve Multivariate Lineer Regresyon Analizleri.....	44
Tablo 7. Evre 2 diyastolik disfonksiyon gelişiminde, risk faktörlerinin multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi:	44

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus (DM), insülin salgısındaki veya insülin etkisindeki bozukluklarla karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), bu hastalığın en yaygın formudur ve kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi yan etkiler oluşturmaktadır. Diyabetik kardiyomiyopati, DM'ye bağlı olarak gelişen, koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız bir şekilde miyokardiyal yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterize bir durumdur. Diyabetik kardiyomiyopati genellikle subklinik sol ventrikül disfonksiyonu ile başlar ve hastalığın ilk evresini temsil eder. Subklinik sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ancak ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olduğu bir durumdur ve erken dönemde tespit edilmesi, hastalığın ilerlemesini önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle subklinik sol ventrikül disfonksiyonun tanısında kullanılan parametrelerin geliştirilmesi, diyabetik bireylerde kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine önemli katkılar sağlayabilir. RWPT (R dalga tepe zamanı), elektrokardiyografik (EKG) ölçülebilen ve sol ventrikül miyokardiyal aktivasyonunun süresini yansıtan bir parametredir. Diyabetik kardiyomiyopati hastalarında artan ventrikül kütlesi ve elektriksel aktivitedeki bozulma ile birlikte RWPT'nin uzayabileceği ve bunun subklinik sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği hipotezinden yola çıkarak bir çalışma tasarladık. Bu çalışmanın amacı, diyabetik bireylerde olası uzamış RWPT'nin diyabetik kardiyomiyopati ile ilişkisini araştırmak ve RWPT'nin uzamasının subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında kullanılabilir bir elektrokardiyografik parametre olup olmayacağını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 75 T2DM hastası alındı, katılımcıların demografik bilgileri kaydedildi. Sol ventrikül fonksiyonları konvansiyonel transtorasik ekokardiyografi ve doku doppler ölçümleri ile incelendi. 12 derivasyonlu EKG'de V5-V6 derivasyonlarından R dalga tepe süresi (RWPT) ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya katılan toplam 75 hasta R dalga tepe zamanı (RWPT) ortanca (35 ms) değerden büyük ve küçük olanlar olarak iki grupta incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet, boy-kilo, VKI, HbA1c, ejeksiyon fraksiyonu (EF), LV kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığı (RWT) değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Sol atriyum volüm indeksi (LAVI), uzamış RWPT grubunda ($30.05 \pm 3.19 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) normal RWPT grubuna (27.91 ± 3.86) göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p = 0.01061$). Ayrıca diyastolik disfonksiyonun en önemli göstergelerinden olan mitral anüler e' hızının uzamış RWPT grubunda daha düşük olduğu saptandı ($10.66 \pm 1.29 \text{ cm/s}$ vs $8.71 \pm 1.20 \text{ cm/s}$ $p < 0.0001$). Katılımcılar diyastolik disfonksiyon derecesine göre gruplandırıldığında; diyastolik disfonksiyon derecesi arttıkça

RWPT değerlerinin de anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Diyastolik fonksiyonları normal olan grupta RWPT değeri 32.17 ± 2.79 ms, Evre 1 diyastolik disfonksiyon grubunda 34.33 ± 3.35 ms, ve Evre 2 diyastolik disfonksiyon grubunda 37.44 ± 1.54 ms olarak ölçölmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.00007$). Yaş, HbA1c, diyabet süresi ve LAVI değişkenlerinin univariate regresyon analizinde RWPT ile istatistiksel anlamlı olarak pozitif ilişkili, ortalama mitral anular e' hızı değişkeni ise istatistiksel anlamlı olarak negatif ilişkili bulunmuştur. Evre 2 diyastolik disfonksiyon ile RWPT arasındaki ilişki çok değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendiğinde RWPT'nin güçlü bir öngördürücü olduğu saptanmıştır. RWPT'deki her 1 msn artışın, evre 2 diyastolik disfonksiyon olasılığında (odds) 1.59 kat artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, transtorasik ekokardiyografi ve elektrokardiyografik ölçömler kullanılarak diyabetik hastalarda subklinik seviyedeki sol ventriköl disfonksiyonunun prevalansı ve uzamış RWPT ile ilişkisi değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar, uzamış R dalga tepe zamanının, subklinik sol ventriköl disfonksiyonunun erken tanısında kullanılabilir bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, diyabetik kardiyomiyopatinin erken evrede tanınması ve hastaların prognozunun iyileştirilmesi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak, sonuçların doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. ABSTRACT

Objective: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by defects in insulin secretion or insulin action. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is the most common form of this disease and has significant impacts on the cardiovascular system. Diabetic cardiomyopathy is a condition characterized by myocardial structural and functional abnormalities that develop due to T2DM, irrespective of coronary artery disease and hypertension. Diabetic cardiomyopathy typically begins with subclinical left ventricular dysfunction, representing the early stage of the disease. Subclinical left ventricular dysfunction is a condition in which left ventricular diastolic functions are impaired, but ejection fraction remains preserved. Early detection of this condition is critical to preventing disease progression. Therefore, developing parameters for the diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction could significantly contribute to the prevention of heart failure and other cardiovascular complications in diabetic individuals. RWPT (R wave peak time) is a parameter measurable by electrocardiography (ECG) that reflects the duration of left ventricular myocardial activation. We designed a study to investigate whether RWPT is prolonged in diabetic cardiomyopathy patients as a result of increased ventricular mass and impaired electrical activity to examine its potential association with subclinical left ventricular dysfunction. The aim of this study is to investigate the relationship between prolonged RWPT and diabetic cardiomyopathy in diabetic individuals and to evaluate whether RWPT prolongation can be used as an electrocardiographic parameter for the early diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction.

Materials and Methods: This study included 75 T2DM patients who met the inclusion criteria. Participants' body mass index (BMI), diabetes duration, and HbA1c levels were recorded. Left ventricular functions were evaluated using conventional transthoracic echocardiography and tissue Doppler imaging. R wave peak time (RWPT) was measured in leads V5-V6 of a 12-lead ECG.

Results: The 75 patients were divided into two groups based on the median RWPT value (35 ms): prolonged and normal RWPT groups. No significant differences were found between the groups regarding gender, height, weight, BMI, HbA1c, ejection fraction, LV mass index, and relative wall thickness. However, left atrial volume index (LAVI) was significantly higher in the prolonged RWPT group ($30.05 \pm 3.19 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) compared to the normal RWPT group ($27.91 \pm 3.86 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, $p = 0.01061$). Additionally, the mitral annular e' velocity, a key indicator of diastolic dysfunction, was significantly lower in the prolonged RWPT group (8.71

± 1.20 cm/s vs. 10.66 ± 1.29 cm/s, $p < 0.0001$). When participants were grouped based on the degree of diastolic dysfunction, RWPT values were found to increase significantly with higher grades of dysfunction. The RWPT was measured at 32.17 ± 2.79 ms in the group with normal diastolic function, 34.33 ± 3.35 ms in Grade 1 dysfunction, and 37.44 ± 1.54 ms in Grade 2 dysfunction ($p = 0.00007$). In univariate regression analysis, age, HbA1c, diabetes duration, and LAVI were correlated positively with RWPT, while mean mitral annular e' velocity was correlated negatively. The relationship between grade 2 diastolic dysfunction and RWPT was evaluated using multivariate logistic regression analysis, which identified RWPT as a strong predictor. Each 1 ms increase in RWPT was found to be associated with a 1.59-fold increase in the odds of grade 2 diastolic dysfunction.

Conclusion: This study evaluated the prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients and its association with prolonged RWPT using transthoracic echocardiography and electrocardiographic measurements. The findings suggest that prolonged R wave peak time may serve as a potential marker for the early diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction. These results contribute to the early recognition of diabetic cardiomyopathy and may facilitate the development of new approaches to improve patient prognosis. However, further studies with larger cohorts and longer follow-up periods are needed to validate these findings.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), vücudun insülin üretememesi veya insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan, yüksek kan şekeri düzeyleriyle karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Tip 2 diyabet (T2DM), diyabet vakalarının çoğunluğunu oluşturan en yaygın formudur. Vücut insülinin etkilerine karşı dirençli hale geldiğinde veya normal kan şekeri seviyesini korumak için yeterli insülin üretemediğinde ortaya çıkar. Obezite, sedanter yaşam, sağlıklı beslenme ve genetik yatkınlık gibi yaşam tarzı faktörleri T2DM'nin gelişmesine katkıda bulunur (1)

Epidemiyolojik ve klinik veriler diyabetin; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp yetmezliği riskini artırdığını göstermektedir. Diyabet hastalarında, glisemik kontrol iyi olsa bile zaman içerisinde sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında bozulma, sol atriumda dilatasyon ve hipertansiyon olmaksızın sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gibi subklinik seviyede sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren patolojiler görülebilmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda subklinik sol ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalara göre tüm sebep mortalitede belirgin artış gösterilmiştir (3).

Transtorastik ekokardiyografi'nin doppler uygulamaları ve konvansiyonel ölçümleri ile sol ventrikülün subklinik disfonksiyonunda meydana gelen değişimler ölçülebilmektedir. R dalga tepe noktası zamanı (RWPT), 12 derivasyonlu EKG üzerinde QRS kompleksinin başlangıcından, R dalgasının tepe noktasına kadar geçen sürenin ölçümü ile belirlenmektedir. Fizyolojik olarak, her iki ventrikülün elektriksel aktivasyon süresini göstermektedir. 12 derivasyonlu EKG üzerinde sol ventrikül için V5 ve V6 elektrodları üzerinden ölçümleri yapılmaktadır ve her ne kadar üzerinde yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma ve görüş birliği olmasa da 50 msn ve altındaki değerler literatürde normal olarak kabul edilmektedir (4).

Literatürde diyabet ilişkili subklinik sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyomiyopati ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak RWPT ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında bir korelasyon gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda transtorastik ekokardiyografi ile diyabetik hastalarda subklinik seviyede sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaları saptamayı, subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun prevalansını ve RWPT ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Diyabetes Mellitus

4.1.1 Tanımı

Diabetes Mellitus (DM) terimi, hiperglisemi ile karakterize edilen anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını tanımlar. DM tanı konulduktan sonra hayat boyu süren, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini belirgin şekilde azaltan, kardiyovasküler hastalık ve olayların gelişimine zemin hazırlayan kronik bir metabolik hastalıktır (1).

4.1.2 Epidemiyolojisi

Diyabet prevalansı son yıllarda global olarak artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) son rakamlarına göre 2021 yılında diyabet tanılı hasta sayısı 537 milyon'a ulaşmıştır. 2050 yılına kadar diyabetik hasta sayısının 1.3 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. T2DM, diyabetik hastaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Hastalığın toplumsal farkındalığının artması ve sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşması nedeniyle tanı konulma yaşı giderek düşmektedir. Diyabet prevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, genetik ve etnisite, yaşam tarzı ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile değişkenlik göstermektedir. Diyabetik hastaların %79'u düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkelerde yaşamaktadır.

Türkiye, IDF verilerine göre Avrupa'da diyabet prevalansı en yüksek ülke konumunda iken, diyabetli birey sayısı bakımından Rusya Federasyonu ve Almanya'nın ardından üçüncü sıradadır. Türkiye'de diyabet prevalansı 1998'de %7,2 iken (TURDEP-1 çalışması), bu oran 2010 yılına gelindiğinde %13,7 olarak ortaya konmuştur (TURDEP-2 çalışması) (5).

4.1.3 Tanı Kriterleri

Klinik olarak diyabet tanısı, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından belirlenmiş kriterlerin sağlanması ile konulmaktadır:

1. En az 8 saatlik açlık sonrası yapılan ölçümde plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl ve üzerinde bulunması.
2. 75 gr oral glukoz yükleme testi sonrasında, ikinci saatin sonunda yapılan ölçümde plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması
3. Hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesinin %6.5 ve üzerinde olması

4. Rastgele bir zamanda ölçülmüş plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

Tipik semptomlarla (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, hiperglisemik kriz vs) birlikte, rastgele zamanda ölçülen plazma glukozu 200 mg/dl üzeri olan hastalara DM tanısı konur. Bu kriteri sağlamayan hastalarda ikinci bir test ile doğrulama yapılmalıdır. Test sonuçları çelişkili olan hastalarda, kriteri sağlayan test farklı bir günde tekrarlanmalı ve tekrarlanan test sonucu eşik değerin üzerinde ise DM tanısı kesinleştirilmelidir.

Açlık kan glukoz seviyesi 100-126 mg/dl arasında olan hastalar bozulmuş açlık glukozuna sahiptir. DM açısından riskli olan bu grupta DM varlığı araştırılmalıdır. ADA bu bireyler için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önermektedir. OGTT, 8 saatlik açlık ardından 75 gr anhidroz glukozun suda çözülüp hastaya içirilmesi ve ardından ikinci saat sonunda plazma glukoz seviyesinin ölçülmesi ile yapılır. İkinci saat plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde ise DM tanısı konur. 140-199 mg/dl arası değerler bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanır. 140 mg/dl ve altı değerler normal kabul edilir (6).

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

AÇLIK KAN GLUKOZU	OGTT 2. SAAT PLAZMA GLUKOZU	HbA1c (%)	TANI	
<100 mg/dl	<140 mg/dl	<5,7	NORMAL	
<100 mg/dl	140-199	<6.5	Bozulmuş Glukoz Toleransı	PREDİYABET
<100 mg/dl	>200 mg/dl	Değişken	DİYABET	
100-126 mg/dl	<140 mg/dl	<6.5	Bozulmuş Açlık Glukozu	PREDİYABET
100-126 mg/dl	140-199	<6.5	Bozulmuş Glukoz Toleransı	
100-126 mg/dl	>200 mg/dl	> 6.5	DİYABET	
>126 mg/dl		>6.5	DİYABET	

4.1.4 Etiyopatogenezi ve Sınıflandırılması

Diyabet, etiyopatogenezi göre 4 ana kategoriye sınıflandırılabilir:

- 1- Tip-1 DM, genellikle adölesan çağ ve öncesinde tanı alır. Patogenezinde pankreatik beta hücrelerinin otoimmün mekanizma ile yıkıma uğraması ve insülin eksikliği yer alır.
- 2- Tip-2 DM, genellikle 40 yaş üzerinde tanı alır, ailesel geçiş en az tip-1 DM kadar güçlüdür. Etiyopatogenezi metabolik sendrom ve insülin direnci ile birlikte artan insülin ihtiyacının pankreatik beta hücrelerince karşılanamaması ve beta hücrelerinin progresif, non-otoimmün yıkımı vardır. Olguların %90'ını oluşturmaktadır.
- 3-Spesifik diyabet Tipleri: Diğer nedenlere bağlı olarak monogenik diyabet sendromları (Neonatal Diyabet, gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti vs.), kistik fibrozis ve pankreatit gibi ekzokrin pankreas bozuklukları, glukokortikoid ilaç kullanımı ilişkili diyabet vs.
- 4- Gestasyonel Diyabet: Gebelik öncesinde diyabetik olmayan hastada gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde yeni gelişen diyabet olarak tanımlanır (7).

4.1.5 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak incelenebilir. Akut komplikasyonlar genellikle acil tedavi ve hastaneye yatış gerektirir. Kronik komplikasyonlar ise yıllar içerisinde oluşur ve özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri diyabetik hastalarda mortalitenin önde gelen sebebidir (8)

Diyabetin Akut Komplikasyonları :

1. Hipoglisemi
2. Diyabetik Ketoasidoz
3. Hiperozmolar koma

Diyabetin Kronik Komplikasyonları:

Kronik komplikasyonlar patogenezi göre iki kategoriye ayrılır.

1. Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, retinopati, nöropatiler (periferik simetrik, otonom nöropati)
2. Makrovasküler Komplikasyonları: Serebrovasküler hastalıklar, Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı

4.2 Diyabetik Kardiyomiyopati

4.2.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetli bireylerde diğer kardiyak risk faktörlerinin ve aşık bir kardiyomiyopati etiyolojisinin yokluğunda anormal miyokardiyal yapı ve performansın saptanması, diyabetik kardiyomiyopati olarak tanımlanmaktadır. 2013 yılında Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı, Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği ile birlikte, diyabetik kardiyomiyopatiyi, diyabetli hastalarda koroner ateroskleroz ve hipertansiyon yokluğunda ortaya çıkan ventriküler fonksiyon bozukluğunun klinik bir durumu olarak tanımlamıştır (9).

DM ile kalp yetmezliği (KY) arasındaki ilişki ilk kez 1881 yılında Leyden ve ark. tarafından 'KY'nin DM'nin sık görülen ve dikkate değer bir komplikasyonu olduğu' belirtilerek ortaya konulmuştur. Modern tıpta ise 1972'de Rubler ve ark. Bu durumu diğer kardiyomiyopati türlerinden ayırmak için diyabetik kardiyomiyopati adını vererek literatüre kazandırmıştır (10). Diyabetik kardiyomiyopatinin erken evrelerinde, sol ventriküler (LV) hipertrofisi, fibrozis ve hücre sinyal anormallikleri dahil olmak üzere yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle karakterize gizli bir subklinik dönem görülmektedir. Kardiyak fibrozis ve miyokardiyal sertliğe yol açan patolojik değişiklikler ve buna bağlı ortaya çıkan subklinik diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklıkla normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine ve zaman içerisinde de azalmış ejeksiyon fraksiyonuyla birlikte kalp yetmezliğinin görüldüğü sistolik fonksiyon bozukluğuna dönüşür (9).

Yapılan çalışmalar diyabetin kendisinin kardiyak disfonksiyona yol açtığını göstermektedir. 1974 yılında yayınlanan Framingham Kalp Çalışması, bu ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmalar arasındadır ve yaygın kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 2,4 ve 5 kat daha yüksek bir kalp yetmezliği insidansı bildirmektedir (11).

Ek kardiyovasküler risk faktörü taşımayan diyabetik bireylerde subklinik düzeyde sol ventrikül disfonksiyonunu prevelansının %67'ye ulaşan oranda ve natriüretik peptid seviyelerinin yüksek gösterilebildiği ileri sol ventrikül diastolik disfonksiyonu prevelansının %11 oranında saptanabildiğini göstermiştir (2). Kardiyovasküler hastalıkların ve hipertansiyonun eşlik etmediği diyabet hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların %16'sında kardiyomiyopati olarak tanımlanabilecek en az orta dereceli diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu hastaların 10 yıllık kümülatif kalp yetmezliği ve ölüm riski %31

olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada diyabetik kardiyomiyopati prevalansı toplum genelinde %1.1 seviyelerinde gözlenmektedir (3).

4.2.2 Risk Faktörleri

Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişimi için majör risk faktörler diyabetin süresi ve kontrolsüz hiperglisemidir. Kötü glisemik kontrol ve buna bağlı yüksek HbA1c seviyeleri koroner arter hastalığından bağımsız olarak kalp yetmezliği gelişme riski ile doğrudan ilişkili görünmektedir (12). Yüksek HbA1c seviyeleri, artmış bel çevresi uzunluğu ve diyabet süresi ile subklinik diastolik disfonksiyon prevalansı ve derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (13).

4.2.3 Patofizyolojisi

Diyabetin kardiyak disfonksiyon üzerine patolojik etkisi sistemik, miyokard ve hücresele düzeyde olmak üzere birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır, bu patogeneze ilk tanımından bu yana popüler bir araştırma konusu olmuştur. Diyabet ve kardiyak disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan patofizyolojik mekanizmalar, insan doku örneğine ulaşım kısıtlı olduğundan, çoğunlukla hayvan bazlı deneysel modellemeler üzerinden elde edilmektedir.

Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminin hücresele ve interstisyel değişikliklerin yanı sıra renin-angiotensin aldosteron ekseninin ve adrenerjik sistemlerin aktivasyonunu belirleyen çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde miyokardiyal enerji substratlarındaki dengesizlik, glukotoksisite ve lipotoksisite, değişen insülin sinyali, mitokondriyal kusurlar, endoplazmik retikulum stresi, hücre içi kalsiyum kullanımında dengesizlik, oksidatif stres, endotelial fonksiyon bozukluğu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikmesi ve uygunsuz immün cevap ön plana çıkmaktadır. Bunların her biri, kardiyak gevşeme, kompliyans ve kasılma bozuklukları da dahil olmak üzere, diyabetik miyokarddaki yapısal remodeling ve fonksiyonel kusurlara katkıda bulunur (14).

Lipotoksisite ve Enerji Substratı Değişimi

Sürekli devam etmesi gereken kalp aktivitesi nedeniyle miyokard vücutta en fazla enerji talep eden dokudur. Bu yüksek enerji ihtiyacını karşılayabilmek için başlıca mitokondriyal oksidatif fosforilasyondan oluşan verimli bir metabolik makine ile donatılmıştır. Normal koşullar altında miyokardın enerjisinin çoğu (~%60-90) yağ asidi (FA) oksidasyonu ile sağlanırken enerjinin geri kalan %10-40'ı glikoliz ve laktat oksidasyonu ile eşit miktarlarda

Üretilen piruvatın oksidasyonu ile elde edilir. Enerjinin çok az bir kısmı ise aminoasitlerden ve keton cisimciklerinden sağlanır (15).

Sağlıklı miyokard değişen enerji gereksinimine göre enerji substratı kullanımını değiştirebilir, dinlenim halinde serbest yağ asitleri öncelikli olarak kullanılırken, enerji gereksiniminin arttığı durumlarda denge glukoz lehine değişir. Tip 2 diyabette dolaşımda serbest yağ asidi seviyeleri artmıştır ve enerji gereksiniminden bağımsız olarak miyokardın enerji substratı glukoz yerine, daha da artmış oranda serbest yağ asidi olarak devam eder. Bunun önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir, çünkü glukozun iskemik veya hipoksik koşullarda dahi ATP kaynağı olduğu bilinmektedir. Ayrıca aynı miktarda ATP retimi için, glukozun oksidasyonu, yağ asidi beta oksidasyonuna göre daha az oksijene ihtiyaç duymaktadır. Diyabetik olmayan hayvanlarda ve insanlarda yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, kalpte artmış yağ asidi oksidasyonunun, metabolik verimliliği azalttığını göstermektedir.

Diyabetik kalpte, hem sarkolemmal hem de endozomal membranlarda serbest yağ asidi taşıyıcı CD36'nın ekspresyonunda artış görülürken, endozomlardan plazma membranına doğru hücre içi veziküler geri dönüşüm de artar. Aşırı biriken yağ asitleri, yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan genlerin ekspresyonunu artıran, aynı zamanda glikoz kullanımını da baskılayan peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR)- α 'yı aktive eder. Aşırı yağ asidi oksidasyonu, mitokondriyal ayrıştırıcı protein (UCP) 3'n PPAR-a yoluyla ekspresyonunu arttırır, böylece mitokondriyal proton gradientini ve ATP retim verimliliğini bozar. Sonuç olarak bu değişiklikler oksidatif strese ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olur (16).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi durumunda enerji substratları arasındaki dengesizlik, miyositlerde yağ asitlerinin aşırı birikmesine neden olur. Biriken yağ asitlerinin tamamı oksidasyona uğrayamaz ve, non-oksidatif yolaklar ile miyokard için toksik metabolit olan diaçilgliserol (DAG) ve ceramid birikimi meydana gelir (17).

Bu aşırı lipit birikimi, miyokardiyal insülin direncine ve nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımının azalmasına yol açar. Kardiyomiyositlerde artan DAG seviyeleri, protein kinaz C (PKC) izoformlarını aktive eder, böylece insülin metabolik sinyalinin ve NO üretimini azaltır. Benzer şekilde seramid, atipik PKC'leri doğrudan aktive ederek insülin metabolik Akt sinyal yolağının inhibisyonuna ve endotelial NO sentaz (NOS) aktivasyonunun bozulmasına neden olur (16).

Glukotoksisite ve Hiperglisemi

Yüksek kan glukozu seviyelerinin, çeşitli doku ve hücre tipleri üzerinde zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hücre tipine bakılmaksızın literatürün büyük çoğunluğu hücre içi hipergliseminin, glukozun biyokimyasal olarak yan yollara yönlendirdiğini açıklamaktadır. Bunlar polyol yolağı, AGE oluşumu ve birikimi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve heksozamin biyosentezini içermektedir (18). Glikoz metabolizmasında, hiperglisemi etkisiyle aktive olan polyol yolağının endotel disfonksiyonunda etkisi gösterilmiş olsa da miyositler üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamaktadır (19).

Hiperglisemik durumlarda artan AGE oluşumu, glukoz gibi indirgeyici şekerler ile proteinlerin serbest amino grupları arasındaki fruktozamin türevleri üreten enzimatik olmayan reaksiyondan kaynaklanır. AGE'lerin toksisitesi üç ana yolla açıklanabilir. İlk olarak, AGE eklentileri hücre içi protein yapısını ve fonksiyonunu geri dönülemez şekilde değiştirir. İkincisi, AGE'ler diğer matris bileşenleriyle anormal şekilde etkileşime girer. Üçüncüsü, AGE'lerin RAGE adı verilen model tanıma reseptörlerine bağlanması, artan NADPH oksidaz aracılı ROS üretiminden ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B'nin (NFkB) aktivasyonuna neden olur (20).

AGE'lerin çoğunlukla diyabetle ilişkili retina, böbrek ve sinir komplikasyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir, ancak çeşitli gözlemler bunların diyabetik kardiyomiyopatinin fizyopatolojisindeki potansiyel rolünü göstermektedir. Hem hayvan modelinde hem de insan diyabetik kalplerinde AGE birikimi mevcuttur (21). Ek olarak kardiyomiyositlerde RAGE'nin aşırı ekspresyonunun, diyabetik miyokardda gözlenen kalsiyum ve kasılma fonksiyon bozukluğunu taklit ettiğini göstermektedir (22).

PKC, çok sayıda substratı fosforile ederek sinyal iletiminde ve hücre içi çapraz karışmada merkezi bir rol oynayan 15 izoformdan oluşan bir protein kinaz ailesidir. PKC izoformları çoğunlukla, hiperglisemik durumda kronik olarak yüksek bulunan DAG tarafından aktive edilir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da PKC beta ekspresyonunun genetik olarak artırıldığı diyabetik veya non diyabetik hayvan modellerinde, kardiyomiyositlerde hipertrofi ve nekroz geliştiği gösterilmiştir (23).

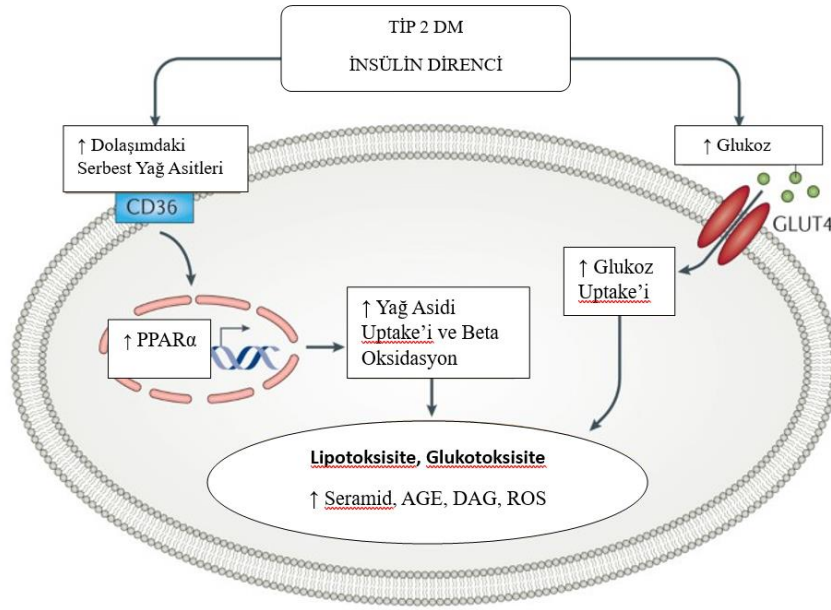
Fizyolojik koşullarda heksozamin yolağı (HBP) glikoz metabolizmasının en fazla %5'ini oluşturmaktadır. Hiperglisemik durumda ise heksozamin yolağına glikoz akışı artar. Heksozamin yolağında O-glikozilasyon sonucu oluşan O-bağı N-asetil-β-D-glikozamin (O-GlcNAc), hücresel proteinlerin serin ve treonin rezidülerine bağlanarak biyolojik aktivitelerini etkiler. HBP'nin akut aktivasyonunun oksidatif strese ve iskemiden koruyuculuğu gösterilse de, diyabetik miyokardda HBP'nin kronik aktivasyonu, Ca²⁺ kullanımını, kontraksiyon

mekanizmalarını ve mitokondriyal fonksiyonu etkiler ve stres sinyalinin destekler. Fosfolamban, CAMKII ve troponin I dahil olmak üzere O-GlcNAçillenmenin birçok doğrudan hedefinin, HBP'nin kronik aktivasyonunun zararlı etkisinde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir (24).

Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROS), hücrel metabolizmanın ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun normal bir yan ürünüdür ve normal fizyolojik durum sırasında bunlar ile hücre içi antioksidan mekanizma arasındaki mevcut denge tarafından üretilir ve uzaklaştırılır. Redoksa duyarlı biyokimyasal yollar, normal kalp fizyolojisi ve homeostazı için gereklidir ve düşük seviyelerdeki reaktif oksijen türleri, eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinin, fizyolojik hipertrofinin ve kalp homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynar. Patoloji, ROS oluşumu dokunun antioksidan kapasitesini aştığında veya antioksidan mekanizmalar bir şekilde baskılandığında ve toksik radikalleri temizleyemediğinde ortaya çıkar. Diyabetli hastaların çoğunda görülen aşırı beslenme veya hareketsiz yaşam tarzı, hücreye enerji substratı maddelerinin kronik olarak artması yoluyla aşırı ROS oluşumunu indükleyebilir, bu da mitokondriyal oksidatif fonksiyonun artmasına yol açarak aşırı elektron üretimine yol açar. Oksidatif stres bir kez geliştiğinde, daha fazla serbest radikal üreten ve stresin tetiklediği çoklu yolların aktivasyonu ve ayrıca hücre içindeki birden fazla bileşen üzerinde zararlı etkilere neden olma yeteneği nedeniyle daha fazla strese neden olan, kendi kendini idame ettiren kısır bir döngüye dönüşür. Bu, mitokondride artan yağ asidi oksidasyonu ile birlikte, elektron transfer zincirinin aktivitesinin artması ve elektronların eksik transferi sonucunda süperoksit gibi serbest radikallerin aşırı üretimine yol açar (17).

Oksidatif stres, sinyal yollarının bozulmasına ve hücrel bileşenlerin oksidatif modifikasyonuna neden olur; bu da daha sonra hücre fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve hatta nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden olabilir. Protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve mikro RNA'lardaki oksidatif değişiklikler hücrel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri ve/veya hidrojen peroksit gibi daha güçlü oksidanlar, bozulmuş kalsiyum kullanımı, kardiyomiyosit hipertrofisi, belirgin interstisyel ve perivasküler miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal apoptoz gibi patolojik süreçlerin aktivasyonuna neden olur. Apoptozun diyabetik miyokardda belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (25).



Şekil 1. T2DM ve İnsülin direnci'nin kardiyomiyositler üzerindeki etkileri. T2DM ve insülin direnci varlığında, dolaşımdaki serbest yağ asidi ve glukoz miktarında artış meydana gelir. Dolaşımdaki glukoz miktarının artması glukotoksitenin ana substratı olan AGE oluşumuna neden olur. Dolaşımda serbest yağ asidi miktarının artışı ise PPAR α aktivasyonunu ve yağ asidi beta oksidasyonunu tetikler. PPAR α aktivasyonu glukoz kullanımını baskılar, biriken yağ asitlerinin tamamı okside olamadığından seramid ve DAG gibi maddelere dönüşerek birikir ve lipotoksosite meydana gelir. (26).

İnsülin Direnci

İnsülin hücre içinde iki ana reseptör yoluyla etki göstermektedir. Bunlardan ilki metabolik yanıtlardan sorumlu olan insülin reseptör substratı (IRS)-1 olup fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) – protein kinaz B (AKT olarak da bilinmektedir) sinyal transdüksiyon yoludur. AKT'nin aktivasyonu glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) reseptörlerinin kardiyomiyositlerin hücre zarına translokasyonunu sağlayarak hücre içine glukoz alımını artırır. PI3K-AKT yolu aynı zamanda NOS'u aktive eder. Biyolojik olarak kullanılabilir nitrik oksit miktarında artışa, koroner vazodilatasyona, miyokardiyal enerji substratı kullanımında esnekliğe ve enerji homeostazisine aracılık eder. İkinci yol, mitojen aktif protein kinaz (MAPK) yoluyla sinyal iletimini içerir. Bu yolak hücre büyümesine ve remodelinge ve bunun sonucunda ortaya çıkan miyokardiyal hipertrofiye, kardiyak fibroza, bozulmuş miyokardiyal-endotelial sinyalleşmeye ve miyokardiyal ve endotelial hücrelerin ölümüne katkıda bulunur. İnsülin direnci varlığında, kritik sinyal faktörü olan IRS1'in serin fosforilasyonunun artması, PI3K etkisinin bozulması, AKT'nin uyarısının azalması neticesinde MAPK yolunun baskın hale gelmesiyle insülin sinyalinin metabolik ve büyüme etkilerinde bir dengesizlik meydana gelir. Oksidatif stres, aşırı beslenme ve renin angiotensin aldosteron (RAAS) sistemindeki aktivasyon ile etkinliği

artan redoks duyarlı serin kinazlar, IRS1 ve/veya IRS2 üzerindeki serin kalıntılarının fosforilasyonu yoluyla IRS ve PI3K'nın bağlanmasını zayıflatır ve insülin direnci etkilerinin artışına katkıda bulunur (26).

Kalsiyum Homeostazında Bozulma

Kardiyomiyositlerdeki bozulmuş kalsiyum (Ca) kullanımı diyabetik kardiyomiyopati mekaniğinin karakteristik özelliğidir. Ca, kardiyomiyositlerin eksitasyon-kasılma eşleşmesinde anahtar bir iyondur. Kalsiyumun taşınması hücre içindeki çeşitli taşıyıcılar tarafından düzenlenir. Ca, hücreye L tipi Ca kanalları yoluyla girer ve kasılmanın ana mekanizması olan ryanodin reseptörleri yoluyla sarkoplazmik retikulum'dan (SR) Ca salınımını indükler. Relaksasyonun gerçekleşmesi için, kalsiyum iyonlarının hücre içinden uzaklaştırılması gerekir. Bunun için, kalsiyum iyonları SR Ca pompası (SERCA) aracılığı ile SR'ye geri taşınırken sarkolemma'da bulunan Na/Ca değişiricisi (NCX) ve sarkolemmal Ca ATPaz ile hücre içindeki kalsiyum iyonları ekstrasellüler boşluğa atılır.

Diyabetik kardiyomiyositlerde, SR membran stabilitesi oksidatif stres nedeniyle bozulmuştur. Bunun sonucu olarak SR'den hücre içinde Ca sızıntısı görülür. SERCA ve NCX'in aktivitesi, bu proteinlerin seviyelerindeki azalma veya enzimatik olmayan glikozilasyon ile bozulur. Daha yavaş Ca geçişleri ve sızdıran Ca salınım kanalı, hücre içi kalsiyumun işlenmesinde birincil organel olan SR'nin kalsiyum yükünün bozulmasına neden olur. Hücre içinden Ca çıkışının azalması nedeniyle kardiyomiyosit gevşemesi bozulur ve aksiyon potansiyeli süresi uzar. Bu da ilk evrelerdeki diyastolik fonksiyon bozukluğunda görülen diyastolik gevşeme süresinin uzamasını açıklamaktadır (17).

Otofaji ve Apoptoz

Lizozomlardaki sitoplazmik bileşenlerin toplu olarak imha edilmesi ve geri dönüşümü için gerekli bir süreç olan otofaji, kardiyomiyositleri oksidatif strese ve AGE oluşumuna karşı, yaşlanmayla ilişkili ve iskemi kaynaklı hipertrofidan korumak için önemli bir homeostatik mekanizmadır (27). Diyabet, kardiyomiyositlerde otofajiyi baskılayarak apoptoza ve hücre ölümüne yol açmaktadır (28). Apoptoz ve hücre nekrozundaki artış hayvan modellerinde ve diyabetik hastalarda gösterilmiştir. Endomiyokardiyal biyopsi ile karşılaştırılan diyabetik ve non diyabetik dilate kardiyomiyopati hastalarda, diyabetik gruptaki örneklerde apoptoz oranı belirgin şekilde fazla bulunmuştur (29).

İnflamasyon

Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetli bireylerde, visseral adipositlerin sitokinler ve kemokinler salgıladığı bilinmektedir. Bu durum düşük dereceli sistemik bir kronik inflamasyon durumunun gelişmesine neden olur. Dolaşımdaki sitokinler insülin direncinin kötüleşmesine katkıda bulunur ve ayrıca miyokardda da inflamasyona yol açar.

Diyabette, miyokardiyal inflamasyon yollarının ortak bir son nokta olan nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) aktivasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu transkripsiyon faktörünün ekspresyonu, sitokin aracılı miyokardiyal ve vasküler hasara neden olur (30).

Deneyisel çalışmalar da interlökin-1-beta (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin kardiyak hipertrofi ve disfonksiyon üzerindeki rolünü vurgulamıştır. TNF- α veya IL-1 β 'nin eksojen uygulaması, kardiyak inflamasyon ve disfonksiyona neden olurken, bu sitokinlerin genetik bozulması veya bloke edilmesi koruyucu etkiler gösterir. Benzer şekilde, IL-6 infüzyonu kardiyak hipertrofi, inflamasyon ve fibrozu indüklerken, genetik olarak IL-6 delesyonu bu etkileri hafifletir. T hücreleri de kronik stres yanıtında kardiyak anormalliklerde rol oynar, T hücresi yokluğu olan farelerde makrofaj infiltrasyonu ve miyokardiyal fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (31).

Endotel disfonksiyonu

T2DM'nin beraberinde getirdiği düşük dereceli sistemik proinflamatuvar durum diastolik disfonksiyona ve restriktif remodelinge yol açar. Koroner mikrovasküler yatakta azalmış NO biyoyararlanımı ile bozulmuş diastolik fonksiyon arasındaki ilişkiye potansiyel katkı sağlayan birçok yolak tanımlanmıştır (32). Mikrovasküler endotel disfonksiyonuyla artan ROS üretimi peroksinitrit (ONOO-) oluşumuna ve NO biyoyararlanımının azalmasına yol açar, kardiyomiyositlerdeki çözünür guanilat siklaz (sGC) aktivitesini azaltır. Düşük sGC aktivitesi, siklik guanozin monofosfat konsantrasyonunu ve protein kinaz G (PKG) aktivitesini azaltır. Düşük PKG aktivitesi, titinin hipofosforilasyonu nedeniyle kardiyomiyositlerin dinlenme gerilimini artırır ve kardiyomiyosit hipertrofisini indükleyen prohipertrofik uyaranlar üzerindeki baskılanmış etkiyi ortadan kaldırır. Böylece sarkomerlerin birbirine paralel eklenmesi yoluyla kardiyomiyositlerde büyüme ile birlikte LV hipertrofisini teşvik eder (33).

Kardiak otonom nöropati

Kardiyovasküler otonom nöropati (KON), diyabet varlığında diğer nedenlerin dışlanmasından sonra kardiyovasküler otonom kontrolün bozulması olarak tanımlanır. Prevalansı %20 civarındadır ve yaş ve diyabet süresiyle birlikte %65'e kadar artmaktadır (34).

KON'lu hastalarda vagal fonksiyondaki bozulma, sempatovagal dengede sempatik aktivitenin göreceli olarak baskın olmasına yol açabilir. Sempatik aşırı aktivite, renin-anjiyotensin aldosteron sistemini uyarır ve kalp atım hızını, atım hacmini ve periferik vasküler direnci artırır, böylece LV fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (35). Artmış sempatik hiperaktivitenin, bölgesel miyokardiyal sempatik denervasyonla birlikte, mikroanjiyopatili diyabetik hastalarda koroner kan akışı rezervinin azalmasına ve diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gözlemlenmiştir (36).

Yapısal Değişiklikler

Tip 2 diyabette zaman içinde ilerleyen bu patofizyolojik mekanizmalar kalpte hipertrofi ve fibrozisi tetikleyerek, subklinik diastolik disfonksiyondan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine (KEFKY) ve sonunda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine (DEFKY) uzanan diyabetik kardiyomiyopati spektrumunu oluşturur (9). KEFKY fenotipinde LV genellikle hipertrofik ve serttir ve normal LV hacmine sahiptir. Hücresel düzeyde, kardiyomiyositler hipertrofik görünür ve sarkomerin normal yapısı ile birlikte interstisyel boşlukta kollajen birikimi artar. DEFKY fenotipi genellikle dilatasyon nedeniyle artan sol ventrikül hacmiyle ilişkilidir ve kardiyomiyositler sarkomer kaybıyla birlikte hasar görmüştür zaman içinde yerini fibrozise bırakır (37).

Hipertrofi

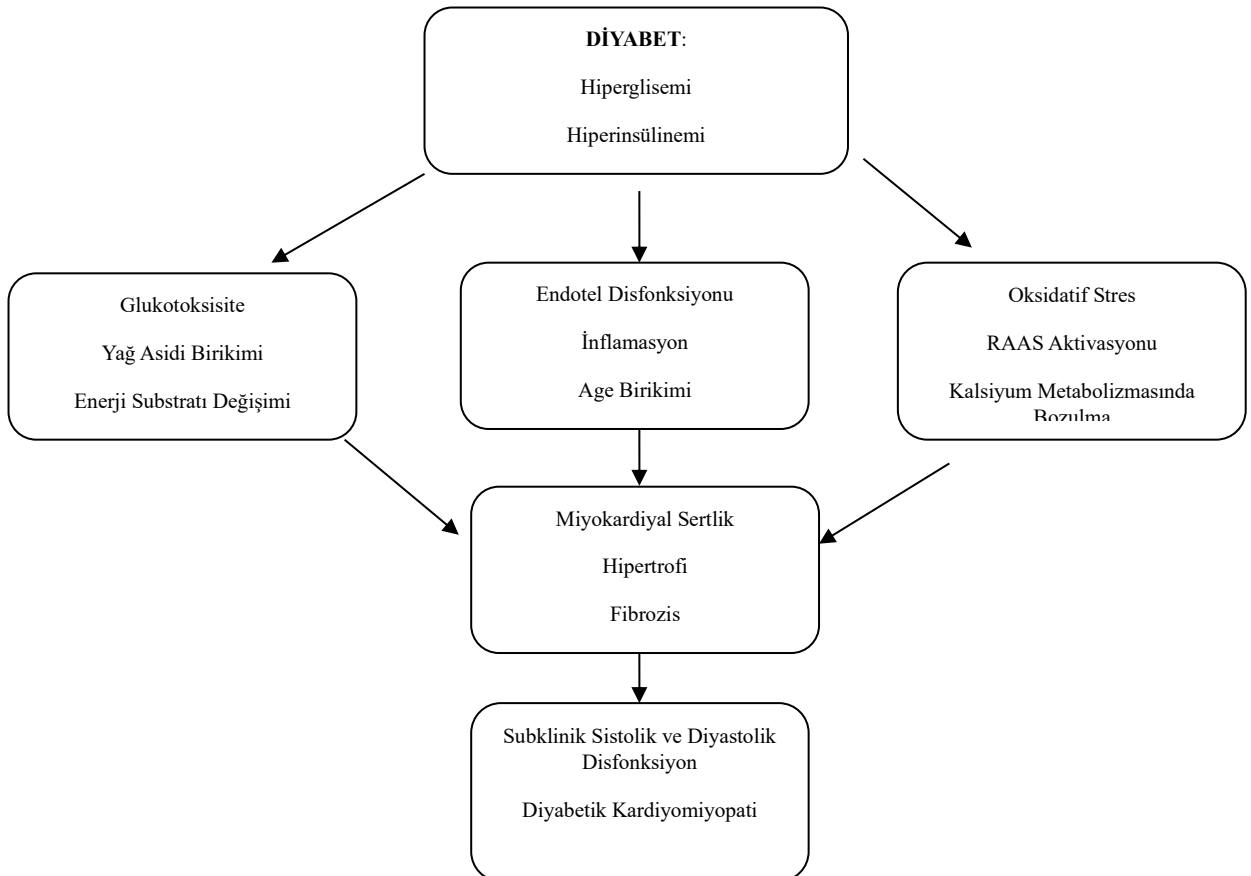
Farklı çalışmalarda T2DM'li hastalarda LVH prevalansı, LVH'yi tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak %32 ila 71 arasında değişmektedir. LVH'nin en sık sebebinin arteriyel hipertansiyon olduğu bilinmektedir. Normotansif diyabetik hastalarda LVH'nin gelişmesinde sistemik inflamasyonun, oksidatif stresin ve insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir (38).

Hipertrofik diyabetik kalplerde ventriküler duvarların artan kalınlığı kısmen hücre dışı matrisin (ECM) büyümesine bağlı olabilir. Buna göre, normal ventriküler kütleyle sahip asemptomatik diyabetik hastalarda, daha çok kollajen birikimiyle ilişkili olan, anormal derecede artmış miyokardiyal eko yoğunluğu tespit edilmiştir (39).

Fibrozis

Miyokardiyal fibrozis, replasman fibrozisi ve interstisyel fibrozis olmak üzere iki türde karşımıza çıkmaktadır. Replasman fibrozisi, genellikle miyokard enfarktüsünü takiben ölü veya hasar görmüş miyokard dokusunun kollajen açısından zengin skar dokusuyla yer değiştirmesini içerir. Diyabetik kardiyomiyopatide HFREF fenotipinde kardiyomiyosit kaybı

ve replasman fibrozisi öncelikli görülmektedir. Hipertansiyon, diyabet ve kalp yetmezliği gibi durumlarda yaygın olan interstisyel fibroz, fibroblastların ve miyofibroblastların aktivasyonuna bağlı olarak miyokard içindeki ECM genişlemesini içerir. Bu tip fibrozis miyokard sertliğini artırır, ventriküler kompliansı azaltır ve özellikle ejeksiyon fraksiyonu korunmuş diyabetik kardiyomiyopatide sol ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine neden olur. Diyabetik kardiyomiyopatide miyokardiyal fibrozisin mekanizmaları karmaşıktır, Hiperглиsemi, oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik değişiklikler fibrozis gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler, esas olarak dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve hiperглиsemiye içeren yollar aracılığıyla kardiyak fibroblastları doğrudan aktive ederek kollajen birikimine ve ECM genişlemesine yol açar. AGE'ler ayrıca kollajen liflerini çapraz bağlayarak fibrozisi teşvik eder. Hiperглиsemisinin hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında, DM ile ilişkili kardiyak fibroze önemli bir katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, kardiyak fibroblastlar yüksek glikozlu bir ortamda kültürlendiklerinde kollajen ve fibronektin gibi ECM proteini sentezlerinde olağan dışı artış görülmüştür (40). Tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayan hastaların endomiyokardiyal biyopsi ile alınan miyokard örneklerinde antikollojen antikolar ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada diyabetik grupta fibrozisin ve tip III kollojen birikiminin anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (41).



Şekil 2. Diyabetik Kardiyomiyopati'nin Patofizyolojisi. Kronik hiperglisemi, hücrelerde glukotoksisteye neden olur. Bu süreçte hücre içi yağ asidi birikimi ve enerji substratı değişimi gerçekleşir. Bu durum, kardiyak enerji metabolizmasını bozarak hücresel düzeyde hasar oluşturur. Hiperglisemi; endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon ve AGE birikimine neden olur. Diyabette hücre içi oksidatif stresin artışı, RAAS aktivasyonu ve kalsiyum metabolizmasında bozulmalar gözlenir. Tüm bu patolojik süreçler miyokardiyal fibrozise ve hipertrofiye yol açar. Miyokardiyal fibrozis ve hipertrofi başlangıçta subklinik sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile kendini gösterirken zaman içerisinde diyabetik kardiyomiyopati olarak bilinen klinik tabloya dönüşerek aşikar kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir.

4.2.4 Klinik Özellikleri ve Tanısı

Gelişen tıbbi teknoloji ve tarama yöntemlerine ulaşımın kolaylaşmasına rağmen diyabet ilişkili kardiyomiyopatinin tanısının konması günümüzde halen zorluk olarak görülmektedir. Günümüzde diyabetik kardiyomiyopati teşhisini doğrulamak için tanımlanmış hiçbir spesifik morfolojik değişiklik, biyokimyasal gösterge veya klinik semptom bulunmamaktadır. Diyabetik kardiyomiyopati başlangıç evrelerinde önemli histolojik ve fonksiyonel değişikliklerin meydana gelebildiği ancak klinik semptomların bulunmadığı uzun bir subklinik döneme sahiptir. Sıklıkla diğer diyabetik komplikasyonlarla örtüşür, bu da kesin tanı koyma sürecini zorlaştırır (42).

İleri yaş, özgeçmişinde uzun süreli diyabet, eşlik eden hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kötü glisemik kontrol gibi kardiyovasküler hastalık riskini artıran durumların saptandığı hastalarda, kalp yetmezliği açısından tarama önerilmektedir. Efor dispnesi, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, çabuk yorulma semptomları görülen veya periferik ödem, santral venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü, üçüncü kalp sesi, akciğer seslerinde ral gibi kalp yetersizliği bulguları saptanan hastalarda serum natriüretik peptid (BNP) düzeylerine bakılmalı, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL veya BNP ≥ 35 pg/mL saptanan hastalarda ileri tanı yöntemlerine başvurulmalıdır (43).

Spesifik olarak diyabetik kardiyomiyopati teşhisine ulaşmanın en uygun yöntemi ise sol ventriküldeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri tanımlamak ve kalp yetersizliğine neden olabilecek diğer koşulları dışlamaktır. Bu amaçla çeşitli invaziv ve non-invaziv testler kullanılabilir (42).

EKG

Elektrokardiyografi (EKG) kolay ulaşılabilir, non-invaziv ve düşük maliyetli oluşuyla klinik kardiyoloji pratiğinde sıklıkla başvuru alan ilk tanısal ve tarama testidir. Güncel pratikte diyabetik kardiyomiyopatiye özgü EKG bulguları bulunmamaktadır. Diyabetik hastalarda

EKG’de LVH’yi destekleyen voltaj artışı, atrial fibrilasyon, QTc’de uzama, ST-T dalgası değişiklikleri (koroner iskemi varlığında), QRS süresinde uzama ve dal blokları, otonom nöropatiye bağlı sinüzal aritmiler görülebilmektedir (44).

Transtorastik Ekokardiyografi

Ekokardiyografi yapısal kalp hastalıklarını tanımlamak için altın standart non invaziv tanı aracıdır. Klasik ekokardiyografik görüntüleme ile sol ventrikül duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu hakkında bilgi edinilirken, doku doppler ve pulsed wave doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilir. Dobutamin stres ekokardiyografi ile koroner iskemi araştırılır, treadmill stres ekokardiyografi ile egzersiz ilişkili diyastolik disfonksiyon teşhis edilebilir (45).

Ekokardiyografi bozulmuş diyastolik fonksiyonlar ve LVH gibi diyabet ilişkili kardiyomiyopatinin erken evrelerinde görülen yapısal anormalliklerin güvenilir bir şekilde tanımlanmasını ve derecelendirilmesini sağlar. Koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları gibi ayırıcı tanıların dışlanmasında ve hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavilerin etkinliğinin gözlemlenmesi için kullanılır (46).

Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi

Bu yöntemde, kardiyak basınçları doğrudan ölçmek için radyal veya femoral arterden sol ventriküle kadar bir kateter ilerletilir. Koroner arter hastalığını dışlamak için aynı seansta olarak koroner anjiyografi yapılabilir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının 16 mmHg’nin üzeri ölçülmesi diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bununla birlikte, bu işlem invazivdir ve endikasyon dahilinde riskleri gözetilerek yapılmalıdır (47).

Kardiyak MR

Kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (KMR), yapısal ve fonksiyonel miyokard hastalıkları hakkında daha fazla patofizyolojik bilgi sağlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. (48) Diyabetik kalp hastalığının tespit edilebilir ilk aşaması, interstisyel fibrozis olarak kabul edilmektedir ve şu anda yalnızca kontrastlı miyokardiyal T1 haritalaması ile teşhis edilebilmektedir ancak ECV'nin (interstisyel fibrozis indeksinin) diyabetli hastalarda sonuç üzerindeki prognostik etkisine ilişkin takip verileri henüz mevcut değildir (49).

4.2.5 Diyabetik Kardiyomiyopatide Tedavi

Güncel pratikte klinik olarak test edilmiş ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavisi mevcut değildir. Tedavi önerileri çoğunlukla çalışmaların alt grup analizlerinden elde edilmektedir. Tedavi yaklaşımı sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo verme gibi yaşam tarzı değişiklikleri, kan basıncının, kan glukozunun ve lipit profilinin optimal seviyelerde tutulması olarak görülmektedir. Hastalığın ileri safhalarında konjesyon bulguları başladığında diüretik tedavi başlanmalıdır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği klinik olarak aşikar hale geldiğinde ise standart olarak RAAS blokerleri, beta blokerler, SGLT-2 inhibitörleri başlanmalı ve kardiyak resenkronizasyon gibi cihaz tedavileri uygulanmaktadır. (50).

Glisemik Kontrol

Kötü glisemik kontrol kötü kardiyovasküler prognoz ile ilişkilidir ancak glisemik kontrolün ventriküler fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur. 2011’de 37.229 hastanın dahil edildiği meta analiz çalışması, normale göre daha sıkı glisemik kontrolün (hedef HbA1c <%6.0), diyabetik hastalarda kalp yetersizliği insidansını azaltmadığını göstermiştir. Bu durum derlenen çalışmalarda diyabet süresi uzun olan ve genellikle mikro veya makrovasküler komplikasyonları olan hastaların prevalansının yüksek olması, bunun da sıkı glisemik kontrolün potansiyel faydasını azaltmış olacağı ile açıklanabilir (51).

Yeni tanı almış diyabetli kişilerde HbA1c'deki her %1'lik azalmanın kalp yetersizliği gelişiminde %16'lık bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Sıkı glisemik kontrol ile HbA1c ve açlık plazma glukoz seviyelerinde hastalarda düşüş sağlanan hastalarda, diyastolik ve sistolik sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşmenin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (53) (54).

Fiziksel Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivitenin diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkları önlediği, kardiyovasküler sebepli mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Yapılan preklinik diyabetik hayvan modeli çalışmalarında düzenli fiziksel egzersizin miyokardiyal kalsiyum metabolizmasını ve mitokondri fonksiyonlarında iyileşmeyi sağladığı, oksidatif stresi ve kardiyak fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (55).

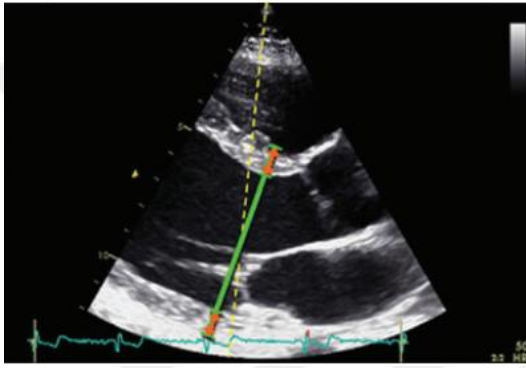
12 haftalık yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz uygulanan diyabetik hastalarda atım hacminde, erken diyastolik doluş oranlarında ve ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış saptanmıştır (56).



5. KARDİYAK YAPI VE FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

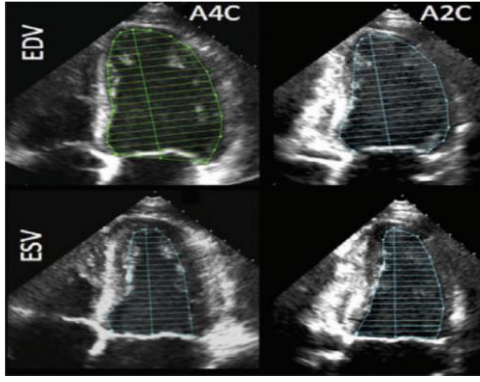
5.1 Sol Ventrikül Boyutlarının Ölçümü

Sol ventrikül (LV) iç çapları ve duvar kalınlığı rutin olarak iki boyutlu (2D) ekokardiyografi kullanılarak ölçülür. Standart bir incelemede, ventrikül boyutları parasternal uzun eksen görünümünde, mitral kapakçık uçları seviyesinde ventrikül uzun eksenine dik olacak şekilde ölçülür. M-mode ekokardiyografi endokard sınırını daha iyi belirlediği için ventrikül uzun eksenine tam dik açı ile görüntü alınabildiğinde standart 2D ölçümlere göre tercih edilmelidir.



Şekil 3. Parasternal Uzun Eksende Sol Ventrikül Lineer Ölçümleri (69).

Sol ventrikül volümlerinin ölçümü için modifiye Simpson yöntemi önerilmektedir. Bu yöntemde için apikal pencereden endokard sınırlarının ayırt edilebildiği yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edildikten sonra endokard sınırları sistol ve diyastol sonunda çizilerek ayrı ayrı volümleri hesaplanmaktadır.



Şekil 4. Biplanar disk yöntemi ile volümetrik ölçümler (69).

5.3.2 Sol Ventrikül Kütlesinin Ölçümü

Sol ventrikül kütlesi (LVK), sol ventrikül miyokardının toplam ağırlığını ifade eder. Artmış LVK, genellikle sol ventrikül hipertrofisini (LVH) gösterir ve diyabet, hipertansiyon, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumlarla ilişkilidir. LVH, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür ve ekokardiyografik olarak tanımlanması klinik olarak önem arz etmektedir.

LVH iki boyutlu ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlıkları ve diyastol sonu çapı santimetre cinsinden ölçülerek hesaplanmaktadır ve vücut yüzey alanına (VYA) oranlanarak LVK indeksinin hesaplanması önerilmektedir. LVK'nın hesaplanması için formül şu şekildedir:

$$\text{LVK (gram)} = 0.8 \times (1.04 \times (((\text{LVEDD} + \text{IVSd} + \text{PWd})^3 - \text{LVEDD}^3))) + 0.6$$

IVSd: Diyastol sonundaki interventriküler septum kalınlığı

LVEDD: Diyastol sonundaki sol ventrikül iç çapı

PWd: Diyastol sonundaki posterior duvar kalınlığı

Bu hesaplama yöntemine göre LV kütlesi için kadınlarda üst sınır 95 g/m², erkeklerde ise 115 g/m² olarak belirlenmiştir.

Relatif Duvar Kalınlığı : $(2 \times \text{PWd})/(\text{LVEDD})$ formülü ile hesaplanır ve LV kütlesindeki artışın kategorize edilmesinde kullanılır (57)

Tablo 2. Relatif Duvar Kalınlığı ile LV Geometrisinin Belirlenmesi

	LV kütle indeksi (g/m ²)	
	≤ 95 (♀) veya ≤ 115 (♂)	> 95 (♀) veya > 115 (♂)
Relatif Duvar Kalınlığı		
≤ 0.42	Normal Geometri	Eksantrik Hipertrofi
> 0.42	Konsantrik Remodeling	Konsantrik Hipertrofi

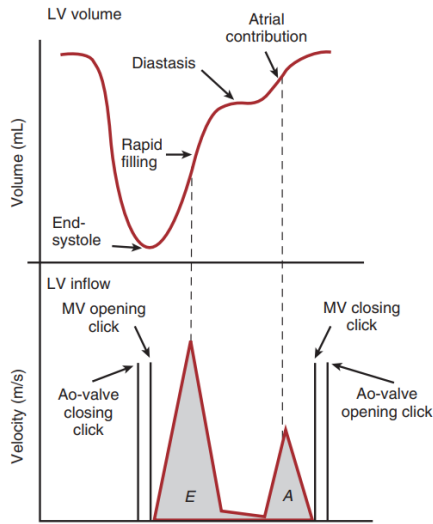
5.3.2 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ejeksiyon Fraksiyonu

Sol ventrikülün sistol sırasında aortaya pompaladığı hacmin, sol ventrikül diyastol sonu hacmine oranı olarak tanımlanır. 2D ekokardiyografide biplanar disk yöntemi (modifiye Simpson yöntemi) veya m-mod ekokardiyografide sistol ve diyastol sonu çaplardan volümetrik hesap yapılarak elde edilebilir (Teicholdz Yöntemi) (57).

5.3.3 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Diyastol kardiyak döngüde, aort kapağın kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. İzovolemik relaksasyonu takiben erken hızlı doluş, diyastaz ve geç diyastolik doluş olmak üzere 4 evreden oluşur. Normal diyastolik fonksiyon, sol ventrikülün diyastol sonu basıncını (ve ortalama sol atriyum basıncını) artırmadan, egzersiz veya istirahat halinde normal bir diyastol sonu hacme ulaşabilmesi, egzersiz sırasında kardiyak debiyi ve diyastol sonu hacmini artırabilmesidir (58).



Şekil 5. Diyastol'ün evreleri, volüm-zaman eğrisi ile doppler-velosite eğrisinin ilişkisi (71).

Diyastolik disfonksiyon, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır. 2D ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon tanısı konulabilmekte, evrelemesi yapılabilmektedir. Güncel pratikte rutin ekokardiyografik incelemede diyastolik fonksiyonların temel parametrelerinin ölçülmesi önerilmektedir (59).

Doppler Ekokardiyografi ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Standart apikal 4 boşluk pencerede mitral kapak uçları arasından Pulse Wave (PW) doppler ile diyastol sırasında sol atriyumdan sol ventriküle geçen kanın akım hızları ve akım süreleri değerlendirilir. Doğru ölçümler için sample volüm mitral kapak uçlarına kursor mitral akıma paralel iken yerleştirilmeli, wall filter düşük olmalı ve akış hızı 100 cm/s olarak seçilmelidir (60).

Pik E Dalga Hızı:

Mitral kapağın açılması ile birlikte sol atriyumdan sol ventriküle kan hızla akar. Bu erken diyastolik akışın normal bireylerde pik hızı 0.6 ila 0.8 m/s arasında değişmektedir ve transmitral PW dopplerde erken diyastolik akım ile oluşan dalga olan E dalgasının tepe noktası olarak ölçülmektedir. Pik E dalga hızı yaşla birlikte azalma eğilimindedir, LV kompliyansının azalması ile atriyum ile ventrikül arasındaki gradiyent azalacağından E dalga hızı azalır, ancak ilerlemiş diyastolik disfonksiyonda kompensatuar olarak artan sol atriyum basıncı ile pik E dalga hızında artış meydana gelir.

Pik A Dalga Hızı

PW doppler'de E dalgasından sonra gelen ve ikinci bir tepe noktası oluşturan A dalgası geç diyastolik doluş evresinde atriyum kontraksiyonu ile oluşur, geç diyastolik doluş normal

fizyolojik koşullarda total doluş hacminin %20'sini oluşturur. Pik A dalga hızı, geç diyastolde sol ventrikül ile atriyum arasındaki basınç gradiyentini yansıtır. Sol ventrikül kompliyansı doluş basınçları ve sol atriyum kontraktil fonksiyonundan etkilenir. Atriyal fibrilasyonda A dalgası görülmez.

E/A oranı

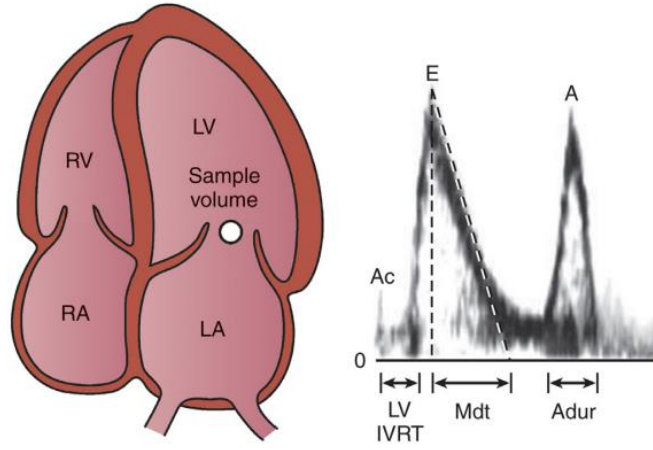
Pik E dalgası hızının pik A dalgası hızına bölünmesi ile elde edilir. Diyastoloji algoritmalarında sıklıkla kullanılmaktadır ve bozulmuş relaksasyon, ps d normal ve restriktif gibi diyastolik doluş paternlerini tanımlamada kullanılır. Taşıkardi, uzun PR intervalı, pacemaker ve sol dal bloğu gibi klinik durumlarda E ve A dalgalarının füzyonu görülebilir. Bu durumda A dalgası pik hızı olduğundan fazla görüneceğinden bu hastaların değerlendirmesinde diğer parametrelerin de göz önüne alınması önerilmektedir.

Mitral Deserelasyon Zamanı

Mitral Deselerasyon Zamanı (DT), mitral E dalgası hızının yavaşlama s residir ve LV basıncının erken diyastolde ne kadar hızlı arttığını gösterir. Mitral E dalgası tepe noktasından e dalgasının bitimine kadar geçen süre olarak ölçülür. Sağlıklı geç bireylerde mitral deselerasyon zamanı 140-160 msn'dir, yaşlanmayla birlikte fizyolojik olarak E dalga hızı düşmekte ve mitral deselerasyon zamanı altıncı dekatta 200 msn'ye kadar uzayabilmektedir. Normalden kısa mitral DT (<140 msn) LV sertliğini ve restriktif diyastolik doluş paternini gösterir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

 zovol mik Relaksasyon Zamanı

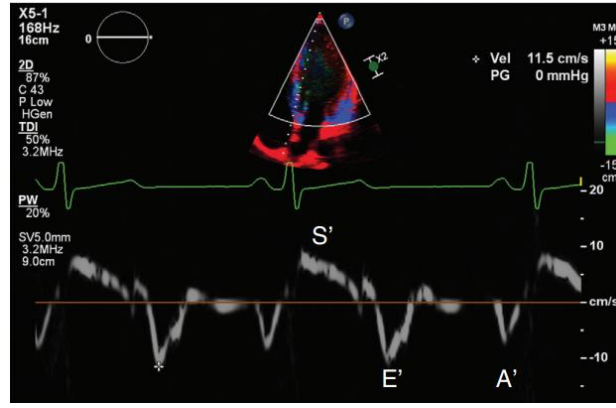
 zovol mik relaksasyon zamanı (IVRT) aort kapağın kapanışı ile mitral kapağın açılması arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. IVRT  l m , pw doppler sample volümünün apikal 5 boşluk görüntüde LV ıkış yolu ile mitral akımı birlikte kapsayacak şekilde yerleştirilmesi ile ölçülür. IVRT geç ve sağlıklı bireylerde LV geşemesinin hızlı olması nedeniyle kısadır ve yaşla birlikte artışa geçer. IVRT diyastolik disfonksiyonun bozulmuş geşeme aşamasında 110 msn'den daha uzunken, psödonormal doluş paterninde 60-100 msn olarak normal aralığa geriler, restriktif doluş paterni gösteren hastalarda ise ventrikül 60 msn'den daha kısa ölçülebilir (61).



Şekil 6. Transmittal akımın PW doppler kaydı. IVRT: Izovolümik relaksasyon Zamanı, Adur : A dalgası süresi, Mdt: mitral deselerasyon zamanı, Ac: aort kapağının kapanması (73).

Doku Doppler ile Mitral Anulus Hareketinin Değerlendirilmesi

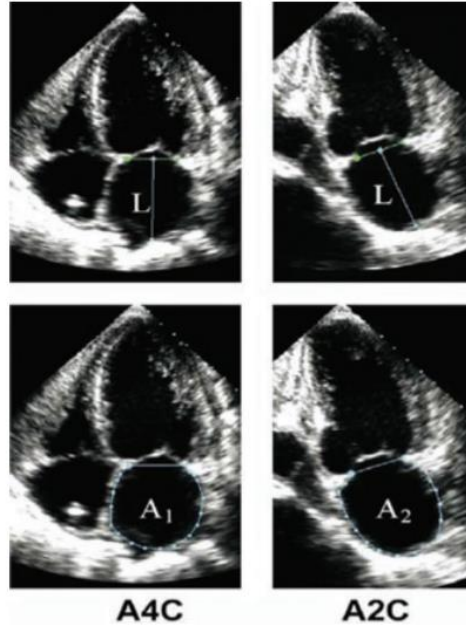
Mitral anulus ve ventrikülün bazal segmentinin apikal 4 boşluk görüntüde diyastol sırasında apeksten bazale doğru longitudinal olarak hareketi doku pw doku doppler tekniği ile ölçülür. Mediyal ve lateral mitral annulus'tan yapılan pw doku doppler ölçümü klasik pw dopplerde mitral akımda görülen E ve A dalgalarının ters simetriği şeklinde patern oluşturur. Erken diyastol sırasında anulusun apekse hareketinin pik hızı e' olarak tanımlanmıştır. Hipertrofiye olmuş kompliyansı azalmış ventrikülde longitudinal hareket belirgin olarak azalırken radyal kasılmanın korunması ile ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda kalmaktadır. E' hızının lateral anulusta 10 cm/s ve mediyal anulusta 7 cm/s'den daha düşük ölçülmesi, longitudinal hareketin azaldığını diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Güncel diyastoloji algoritmalarında E/e' oranı ise sol atriyum basıncının tahmin edilmesinde ve diyastolik disfonksiyonun evrelemesinde önemli bir parametredir (62).



Şekil 7. Doku doppler ekokardiyografi ile mitral anulus velositesinin ölçümü, septal mitral annulusta erken diyastolik velosite 11.5 cm/s ölçülmüştür ve normal aralıktadır (71).

Sol Atriyum Hacim İndeksi

Sol atriyum, diyastolik disfonksiyonun ileri evrelerinde, artmış sol ventrikül doluş basınçları ve azalmış ventriküler kompliyans nedeniyle sol ventrikülden geri yansıyan basınç yüküyle karşılaşır ve buna bağlı olarak zaman içerisinde genişler. 2D ekokardiyografi ile sol atriyumun lineer ölçümleri, sol atriyum alanı ve volümü hesaplanabilir. Parasternal uzun aks görüntüde sol atriyum anterior-posterior çapı sistol sonunda (sol atriyum boyutu en geniş halindeyken) aort köküne dik olarak ölçülür. Apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüde ise sol atriyum alanı ve uzunluğu hesaplanır. Tracing’de pulmoner venler ve atriyal apendiksin alana dahil edilmemesi gereklidir. Sol atriyum hacmi ise alan-uzunluk formülü veya biplanar disk yöntemi ile hesaplanabilir. Sol atriyum hacmi hesaplandıktan sonra, vücut yüzey alanına oranlanmalıdır. Sol atriyum hacmi hesaplandıktan sonra, vücut yüzey alanına (VYA) oranlanarak sol atriyum hacim indeksi (LAVİ) hesaplanır. Sol atriyum hacminde artışa neden olabilecek diğer patolojiler dışlandığında, LAVİ’nin 34 mL/m² üzerinde olması diyastolik disfonksiyon lehine önemli bir bulgudur (57).



Şekil 8. Sol atriyal volüm $0.85 \times (A1 \times A2 / L)$ formülü ile alan birimi cm^2 ve uzunluk birimi mm olmak üzere mL cinsinden hesaplanır. Uzunluk 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüde en kısa mesafe olarak alınmalıdır (69).

5.3.4 Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri

Yukarıda bahsedilen ekokardiyografik parametreler kullanılarak normal sınırlarda diyastolik fonksiyon ve bozulmuş gevşeme, psödonormal ve restriktif doluş olmak üzere sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 3 ayrı evrede tanımlanır.

Normal Diyastolik Fonksiyon

Morfolojik olarak yapısal kalp hastalığı olmayan ve normal sınırlarda diyastolik fonksiyona sahip bireylerde mitral E/A oranı 0.8'den büyük, lateral e' 10 cm/sn ve medial e' hızları 7 cm/sn'nin üzerindedir. Ortalama E/e' oranı <10 , LAVİ $<34 \text{ mL/m}^2$ ve triküspid regürjitan jet velositesi $< 2.8 \text{ m/s}$ olarak ölçülür.

Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon Bozulmuş Gevşeme

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ilk evresi bozulmuş gevşeme olarak adlandırılır. Sol ventrikül diyastol süresi, mitral E deselerasyon zamanı $> 200 \text{ msn}$ ve IVRT $> 110 \text{ msn}$ olarak uzamıştır. E/A oranı <0.8 ve E/e' <10 olarak ölçülür, LAVİ normal veya artmış olarak bulunabilir. Pulmoner ven dalgalarında S dalgası belirgin olarak yüksektir. Diyastolik disfonksiyonun ilk evresinde istirahat halinde iken sol atriyum basıncında artış görülmediğinden hastalar çoğunlukla asemptomatiktir.

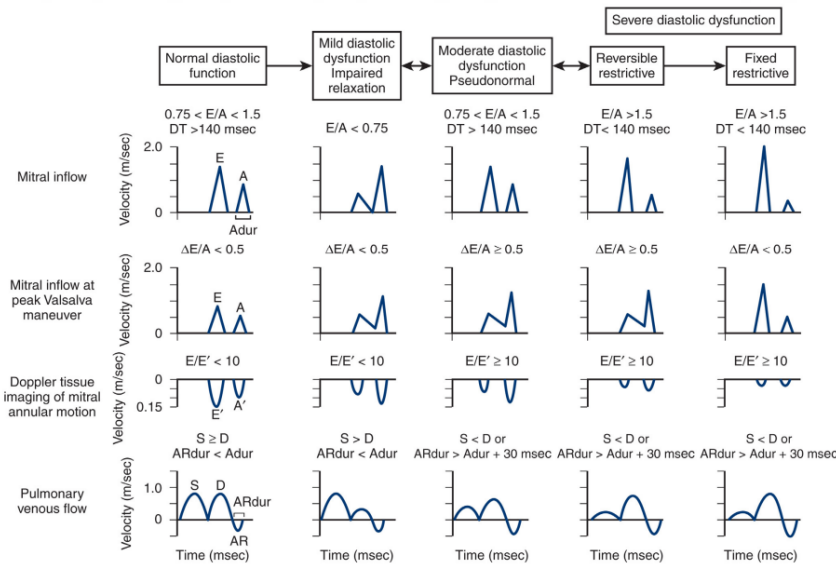
Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Doluş)

Diyastolik disfonksiyon derecesi arttıkça E/A oranı 0.8-2.0 aralığına yükselir, mitral akım paterni, DT ve IVRT normal aralıkta olduğundan bu evre psödo-normalizasyon olarak adlandırılmaktadır. E/e' oranının 10 ve üzerinde, lateral e' hızının <10 ve medial e' hızının < 7 cm/sn ölçülmesi, triküspid regürjitan jet velositesinin 2.8 m/s'den yüksek olması ile normal diyastolik fonksiyondan ayırımı yapılır. Sol atriyum basıncı yükselmiştir, ve sol atriyum genellikle dilate görünür. Valsalva manevrası ile E/A oranı %50'den fazla azalarak bozulmuş gevşeme aşamasındaki mitral akım paternine geri döner. Pulmoner venöz A dalga süresi uzamıştır ve S/D oranı 1'in altındadır.

Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Doluş)

Restriktif doluş paterni ilerlemiş diyastolik fonksiyon bozukluğunda karşımıza çıkmaktadır. Bu evrede E/A oranı 1.5 ve üzerinde, IVRT 60 msn'den DT 140 msn'den kısadır. Mitral anulus hızları (e') belirgin azalmıştır, E/e' oranı 10'un üzerinde ölçülür. Triküspid jet velositesi 2.8'in üzerindedir, sol atriyum genişlemiştir, LAVİ 34 mL/m² ve üzerindedir. Pulmoner venöz A dalga süresi belirgin uzamıştır ve S/D oranı 1'in altındadır.

Valsalva manevrası ile E/A oranı %50'den daha fazla azalır ise reversible, valsalva manevrası ile E/A oranı sabit kalır veya %50'den daha az oranda azalır ise irreversible restriktif olarak tanımlanır (61).



Şekil 9. Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik olarak evrelendirilmesi (73).

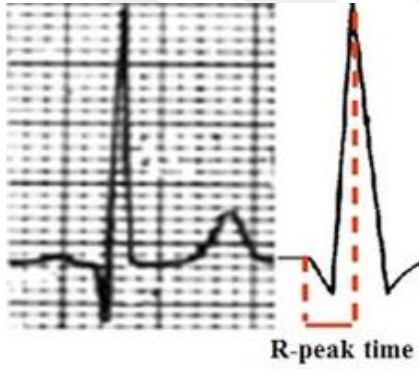
6. ELEKTROKARDİYOĞRAFİK R DALGA TEPE SÜRESİ

6.1 Tanımı

R dalga tepe süresi (RWPT), yüzey elektrokardiyografide QRS kompleksinin başlangıcından, R dalgasının tepe zamanına kadar geçen süre olarak tanımlanır. Bu süre intrinsikoid defleksiyon veya ventriküler aktivasyon zamanı olarak da adlandırılmaktadır. RWPT sol ventrikül için V5 ve V6 elektrotlarından, sağ ventrikül için ise V1 ve V2 elektrotlarından ölçülür. Güncel literatürde henüz üzerinde uzlaşmış olmasa da sağ ventrikül için üst sınır 35 msn, sol ventrikül için üst sınır 50 msn olarak kabul edilmektedir (63).

6.2 R Dalga Tepe Zamanı'nın Uzadığı Durumlar

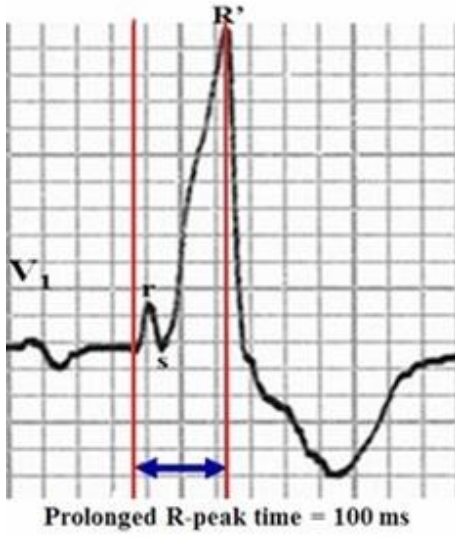
RWPT'nin V5 ve V6 derivasyonlarında ≥ 50 ms olması, kronik mitral yetersizliği ve aort yetersizliği gibi durumlarda görülen diyastolik aşırı volüm yüklenmesi ve buna bağlı gelişen eksantrik sol ventrikül hipertrofisi için önemli bir tanı kriteridir.



Şekil 10. Eksantrik hipertrofide V6 derivasyonunda qR paterni ve uzamış R dalga tepe zamanı

Sağ ventrikül hipertrofinde ise V1 ve V2 derivasyonlarında RWPT 40 msn ve üzerindedir. Bu durum hipertrofiye bağlı olarak depolarizasyonun uzamasının bir göstergesidir. Sağ ventrikül hipertrofinde, bu süre artışı özellikle sağ ventrikülün baskın hale geldiği derivasyonlar olan V1 ve V2'de belirgindir. Ancak, sol ventrikülde bir patoloji olmadığından V6 derivasyonunda RWPT normal sınırlar içerisinde kalır.

Sağ dal bloğunda (RBBB) sağ ventrikülün depolarizasyonundaki gecikmeden dolayı, RWPT V1 ve V2 derivasyonlarında genellikle 50 msn ve üzerinde ölçülür. Eşlik eden sol ventrikül patolojisi yok ise V6 derivasyonunda RWPT normal sınırlar içerisinde kalır. Sol dal bloğu (LBBB) durumunda ise, depolarizasyonun tamamı sağ ventrikülden başlayıp sol ventriküle dolaylı bir yol ile ulaştığı için, bu süreçte belirgin bir gecikme yaşanır. Bunun sonucunda, sol ventriküle özgü derivasyon olan V6'da RWPT 60 msn ve üzerindedir.



Şekil 11. Sağ dal bloğunda uzamış R dalga tepe zamanı

Sol anterior hemiblok (LAFB) varlığında, sol ventrikül depolarizasyonu sol posterior fasikül üzerinden başlar ve ilk 10 ila 20 ms'lik elektriksel vektör inferior ve septuma yönelir bu da inferior derivasyonlarda (II, III, aVF) küçük başlangıç r dalgaları ve I ve aVL'de küçük başlangıç q dalgaları oluşturur.

Depolarizasyonun ana dalgası daha sonra süperiora ve laterale doğru yayılır, bu da sol taraflı derivasyonlarda büyük pozitif voltajlar (uzun R dalgaları) ve inferior derivasyonlarda büyük negatif voltajlar (derin S dalgaları) oluşturur. Bu süreç, her iki fasikül üzerinden eşzamanlı iletiye göre yaklaşık 20 ms daha uzun sürer ve QRS kompleksinde hafif bir genişlemeye neden olur. Uyarı, yüksek lateral taraflı derivasyonlara normalden daha geç ulaşır ve bu da aVL'de RWPT uzamasına (>45 msn) yol açar. İnfero-lateral duvarın aktivasyonunu gösteren V6 derivasyonunda ise RWPT normal aralıktadır.

Sol posterior hemiblok varlığında ise depolarizasyon sol ventrikülün yüksek lateral duvarından başlar, inferior ve posterior duvarlarına doğru geç gelen büyük depolarizasyon dalgası ile biter. Bu nedenle sağ aks sapması oluşur, aVL'de rS, inferior derivasyonlarda ise qR dalga paterni oluşur ve inferior derivasyonlarda RWPT'nin uzadığı gözlenir. (63).

6.3 R Dalga Tepe Zamanı'nın Klinik Önemi

RWPT ventriküler depolarizasyon süresini yansıtır ve ventrikül depolarizasyonunun gecikmesi ventrikül miyokardı ve ileti sistemindeki patolojinin bir göstergesidir. Uzamış RWPT, ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (64). Nefes

darlığı ve ödem gibi semptomlarla hastaneye başvuran ve kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda, uzamış RWPT'nin düşük ejeksiyon fraksiyonu ve akut dekompanseasyonu gösteren yüksek NT-proBNP seviyeleri ile ilişkisi açıktır (65).

Başlangıçta intra-ventriküler ileti gecikmesi veya belirgin yapısal veya aterosklerotik kardiyak hastalığı olmayan 6394 Hastanın 12 yıllık takibiyle yapılan multi-etnik bir çalışmada, uzamış RWPT'nin (>45 ms) kalp yetersizliği gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve intraventriküler ileti gecikmesi ile birlikte görüldüğünde bu ilişki daha da güçlenmektedir (66).

Tüm bu bilgilere dayanarak, elektrokardiyografide uzamış R dalga tepe zamanının, diyabetle ilişkili subklinik sol ventrikül disfonksiyonunu öngörmedeki başarısını test eden bir çalışma tasarladık.



7. GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2023 ile Mart 2023 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran hastalardan daha önceden T2DM tanısı almış olan hastalar çalışmamızın evrenini oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü GPower programı ile hesaplandı, etki büyüklüğü orta derece, gücü %95 olarak hesaplandığında çalışmaya alınması gereken minimum hasta sayısı 64 olarak hesaplandı. Bu örneklem büyüklüğüne ulaşılan kadar, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, dışlama kriterlerinde belirtilen hastalık ve EKG bulguları saptanmayan tüm hastalar çalışmaya kabul edilmiştir.

Tip-1 diyabet hastaları ise bu çalışmada dışlanmıştır. Bunun temel nedeni, Tip-1 diyabetin patofizyolojik mekanizmalarının Tip-2 diyabetten belirgin şekilde farklı olmasıdır. Tip-1 diyabet, otoimmün bir süreç sonucu pankreatik beta hücrelerinin yıkımıyla ortaya çıkar ve genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde teşhis edilir. Bu hastalığın kardiyovasküler etkileri, Tip-2 diyabete kıyasla farklı seyir göstermekte olup, çalışma popülasyonunun yaş aralığı olan 18-65 yaş grubunda Tip-1 diyabetin görülme sıklığı oldukça düşüktür. Tip-1 diyabetli bireylerin sayısının azlığı ve daha genç yaş gruplarında görülme eğilimi, bu bireylerin çalışmada homojen bir örneklem oluşturmasını engellemiştir. Bu nedenle çalışmaya yalnızca Tip-2 diyabetik bireylerin alınması tercih edilmiştir.

Dışlama Kriterleri

- 1- Tip 1 Diyabet
- 2- Hipertansiyon
- 3- Kronik Böbrek Yetmezliği
- 4- Koroner Arter Hastalığı (İnvaziv ve non-invaziv testlerde koroner iskemi bulguları saptanmış hastalar)
- 5- Periferik Arter Hastalığı
- 6- Geçirilmiş İskemik İnme
- 7- Yapısal Kalp Hastalığı ve Kardiyomiyopati
- 8- Konjesyon bulgularının eşlik ettiği aşikar kalp yetersizliği
- 9- Orta ve İleri Derece Kalp Kapak Hastalığı
- 10- Kronik Akciğer Hastalıkları ve Pulmoner Hipertansiyon

- 11- Doğumsal Kalp Hastalığı
- 12- EKG’de Aksesuar İleti
- 13- Atriyal Fibrilasyon
- 14- Uzun ve Kısa QT Aralığı
- 15- Sağ veya Sol Aks Sapması
- 16- Sol Demet Bloğu ve Sağ Demet Bloğu
- 17- Anterior veya Posterior Hemiblok

Antropometrik ve Klinik Ölçümler:

Bireylerin Boy ve Kilo ölçümleri kaydedildi. Vücut yüzey alanları mosteller formülü kullanılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümü ile hesaplandı. Alınan anamnez ile hastanın diyabet süresi yıl olarak kaydedildi.

EKG Ölçümleri

Katılımcıların 12 derivasyonlu EKG’leri gerekli standartlara uygun olarak çekildi (25 mm/sn kâğıt hızı ve 10 mm/mV voltaj kalibrasyonu). EKG’ler Ep Caliper (<https://apps.microsoft.com/detail/9nblggh4xj2h?hl=tr-tr&gl=TR>) uygulamasında dijital ortama aktarıldı ve analizi yapıldı. V5 ve V6 derivasyonlarında R dalgası başlangıcı ve R dalgasının tepesi arasındaki süre milisaniye cinsinden ölçüldü ve ortalama değerleri kaydedildi.

Ekokardiyografik Ölçümler

10 dakikalık dinlenim hali sonrasında hastaların ekokardiyografik ölçümleri eş zamanlı EKG monitörizasyonu yapılarak Philips Epiq 7C ve Philips affinity cihazları ile yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonda parasternal uzun aks pencereden sol ventrikül lineer ölçümleri yapıldı. Sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çapları belirlenerek sol ventrikül kütlesi $0.8 \times (1.04 \times (((LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3))) + 0.6$ formülü ile hesaplandı. Relatif duvar kalınlığı $(2 \times PWd)/(LVEDD)$ formülü ile hesaplandı. Apikal 4 ve 2 boşluk pencereden Simpson’s yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu ölçümü yapıldı. Apikal 4 boşluk pencereden PW doppler ile mitral içe akım hızları ardışık üç atımdaki değerlerin ortalaması olarak ölçüldü. Valsalva manevrası ile mitral içe akım hızlarının değişim oranları değerlendirildi. Doku doppler yöntemi ile mitral anulus hızları lateral ve medial olarak ölçülüp ortalamaları alındı.

Sol atriyal volüm hesaplamaları apikal 4 ve 2 boşluk pencereden sol atriyum alan ve uzunluk ölçümlerini kullanan $0.85 \times (A1 \times A2 / L)$ formülüyle hesaplandı.

Hastaların diyastolik disfonksiyon evreleri şu şekilde belirlenmiştir:

- **Normal:** Ortalama $E/e' > 9$, ortalama $e' < 9$ cm/s, $E/A < 0.8$, $LAVI > 34$ ml/m² ve TY maksimum hız > 2.8 m/sn kriterlerinden hiçbirini karşılamayan hastalar.
- **Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon:** Belirtilen kriterlerin %50'sinden daha azını karşılayan hastalar.
- **Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon:** Belirtilen kriterlerin %50 veya daha fazlasını karşılayan veya valsalva manevrası ile E/A oranında %50'den fazla düşüş olan hastalar.

Laboratuvar Ölçümleri

Rutin olarak laboratuvar analizi yapılmadı, diyabetik bireylerin son bir yıla ait hemoglobin A1c değerlerinin ortalamaları kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma grubunun istatistiksel verileri IBM SPSS Statistics for Windows, version 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) programı ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks Testi ile birlikte çarpıklık ve basıklık değerleri z skorları kullanılarak hesaplandı. Sürekli değişkenler ve parametrik değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, non-parametrik değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kaydedildi. Normal dağılıma uyan veriler için Pearson, normal dağılıma uymayan veriler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki grup arasında karşılaştırmalar yapılırken; normal dağılım gösteren veriler için, Student's t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırılırken; normal dağılım gösteren veriler için One Way Anova testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. RWPT'yi bağımsız olarak etkileyen değişkenler için univariate ve multivariate lineer regresyon analizi kullanıldı. Diyastolik disfonksiyonu öngördürücü parametreleri ortaya koymak için ise RWPT'yi de içeren multivariate lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

8. BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 52.17 ± 8.32 olup 43'ü erkek 32'i kadın olmak üzere toplam 75 hastadan oluşmaktadır.

Tüm grubun VKI ortalaması 29.01 ± 3.21 kg/m², diyabet süreleri ortalama 6.27 ± 4.31 yıl, HbA1c ortalamaları $\%9.39 \pm 2.69$ olarak hesaplandı. Hastaların $\%53.33$ 'ü oral antidiyabetik (oad) tedavi alırken $\%46.67$ 'si oad ve subkutan insülin tedavisi almaktaydı.

Tüm grubun R dalga tepe zamanı (RWPT) ortanca değeri 35 msn olarak saptandı. RWPT'si ortanca değerden büyük ve küçük olanlar olarak iki grupta incelendi. Diyastolik disfonksiyon derecelerine göre ise üç grupta incelendi.

Uzamış RWPT grubu normal RWPT grubu ile kıyaslandığında, iki grup arasında cinsiyet, boy-kilo, VKI, HbA1c, EF, LV kütle indeksi ve RWT değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Normal RWPT grubunun yaş ortalaması 48.22 ± 7.47 , Uzamış RWPT grubununki ise 56.94 ± 6.67 olarak bulunmuştur. T-testi sonuçlarına göre gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.0001$). Normal RWPT grubunda diyabet süresi ortalaması 5.05 ± 3.38 yıl iken, Uzamış RWPT grubunda 7.74 ± 4.86 yıl olarak bulunmuştur. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre iki grup arasında diyabet süresi açısından anlamlı bir fark görüldü ($p = 0.01619$).

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, parametrelerden e', Normal RWPT grubunda ortalama 10.66 ± 1.29 cm/s, Uzamış RWPT grubunda ortalama 8.71 ± 1.20 cm/s olarak ölçüldü. Gruplar arasında e' hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.0001$). Normal RWPT grubunda (1.08 ± 0.18) ölçülen E/A oranının, Uzamış RWPT grubundaki (0.91 ± 0.18) E/A oranına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.00019$). E/e' oranı da Uzamış RWPT grubunda (8.20 ± 1.47 cm/s) Normal RWPT grubuna (7.20 ± 0.83 cm/s) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.00086$).

Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerde IVS kalınlığı Uzamış RWPT grubunda (1.04 ± 0.10 cm) Normal RWPT grubuna (1.00 ± 0.10 cm) göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermektedir ($p = 0.05089$). PWD kalınlığı da Uzamış RWPT grubunda (1.05 ± 0.09 cm) Normal RWPT grubuna (1.00 ± 0.09 cm) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.03810$). Sol atriyum hacim indeksi (LAVI),

Uzamış RWPT grubunda ($30.05 \pm 3.19 \text{ cm}^3/\text{m}^2$), Normal RWPT grubuna ($27.91 \pm 3.86 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ölçülmüştür ($p = 0.01061$).

Tablo 3. Uzamış RWPT ve Normal RWPT Gruplarının Karşılaştırılması

	Normal RWPT Grubu (RWPT < 35 msn) N=43	Uzamış RWPT Grubu (RWPT $\geq$ 35 msn) N=34	Kullanılan Test	P değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	19/22	13/21	Ki-kare	0,637
Yaş (yıl)	48.22 ± 7.47 48 (34-66)	56.94 ± 6.67 56 (39-69)	t-test	0.000001
Kilo (kg)	82.66 ± 11.66 81 (63-110)	81.82 ± 12.88 80 (59-117)	Mann-Whitney U	0.65059
Boy (cm)	168.27 ± 8.32 170 (151-184)	168.21 ± 8.35 168 (152-187)	t-test	0.97434
VKI (m ²)	29.15 ± 3.13 28.98 (22.72-36.20)	28.85 ± 3.35 28.38 (21.67-36.93)	t-test	0.69075
VYA (kg/m ²)	1.96 ± 0.17 19.94 (1.64-2.34)	1.95 ± 0.19 1.93 (1.64-2.43)	t-test	0.78571
HbA1c (%)	8.93 ± 2.54 8.5 (5.9-16.1)	9.95 ± 2.80 9.55 (6.2-14.9)	Mann-Whitney U	0.12526
Diyabet Süresi (yıl)1	5.05 ± 3.38 5 (1-13)	7.74 ± 4.86 8 (1-16)	Mann-Whitney U	0.01619
EF %	61.58 ± 2.06 61.60 (57.10-65.40)	61.22 ± 1.83 60.95 (58.20-66.20)	t-test	0.42549
E (cm/s)	76.07 ± 8.07 75 (58-92)	70.26 ± 8.94 69 (44-88)	Mann-Whitney U	0.00381
A (cm/s)	71.59 ± 9.31 71 (56-94)	78.50 ± 10.95 79 (54-100)	t-test	0.00491
e' (cm/s)	10.66 ± 1.29 10.7 (8.2-13.1)	8.71 ± 1.20 8.6 (7.2-13.1)	Mann-Whitney U	0.000001
E/A	1.08 ± 0.18 1.08 (0.84-1.44)	0.91 ± 0.18 0.89 (0.67-1.44)	Mann-Whitney U	0.00019
E/e'	7.2 ± 0.83 7.2 (5.24-9.03)	8.2 ± 1.47 8.2 (4.78-12.22)	t-test	0.00086
IVS (cm)	1.00 ± 0.10	1.04 ± 0.10	t-test	0.05089
PWD (cm)	1.00 ± 0.09 1.01 (0.85-1.17)	1.05 ± 0.09 1.06 (0.89-1.27)	t-test	0.03810
LVEDD (cm)	4.64 ± 0.48 4.69 (3.65-5.57)	4.68 ± 0.39 4.70 (3.84-5.46)	t-test	0.70357
LV kütlesi (gr)	164.61 ± 41.07	175.63 ± 35.81	t-test	0.21866

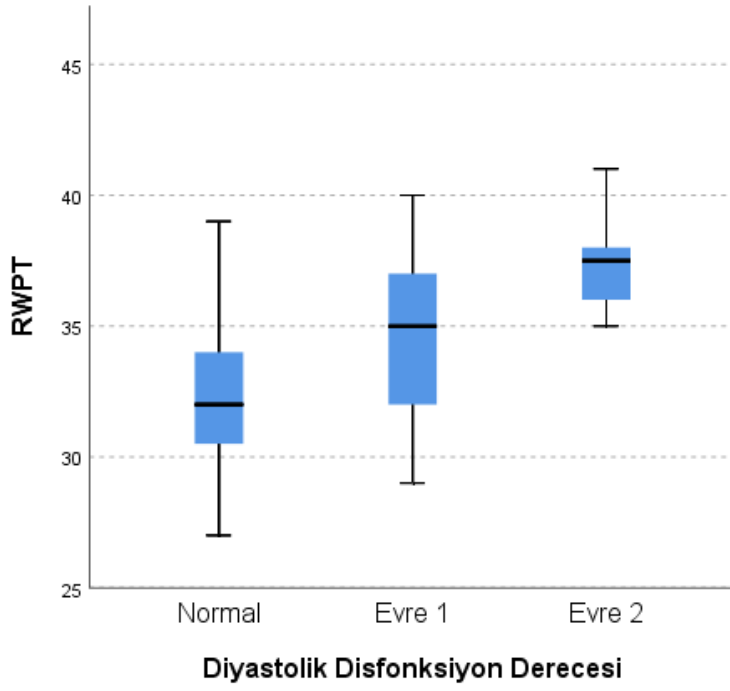
	159.98(85.42-263.79)	165.50(108.53-257.64)		
LV Kütle İndeksi (gr/m ²)	83.09 ± 15.64 80.39 (50.73-113.87)	89.87 ± 14.85 85.64 (63.75-121.43)	t-test	0.05848
LA Hacmi (cm ³)	54.89 ± 9.62 54.00 (32.76-73.00)	58.38 ± 6.91 57.15 (45.50-71.10)	t-test	0.07218
LAVI (cm ² /m ²)	27.91 ± 3.86 28.45 (18.98-34.77)	30.05 ± 3.19 30.18 (24.16-37.36)	t-test	0.01061
RWT	0.4351 ± 0.0448 0.4329 (0.3665–0.5258)	0.4488 ± 0.0463 0.4433 (0.3670–0.5833)	t-test	0.19972
Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerler olarak yazılmıştır.				

Ekokardiyografik parametrelere bakıldığında hastaların %52'sinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Daha önce belirttiğimiz ekokardiyografik parametrelere göre hastalar diyastolik disfonksiyon derecesine göre 3 grupta incelendi. 36 hastada diyastolik fonksiyonlar normal sınırdaki idi. 21 hastada evre 1, 18 hastada ise evre 2 diyastolik disfonksiyon saptandı. Diyastolik disfonksiyon derecesi arttıkça yaş ortalamasında artış olduğu görülmüştür. Normal grupta yaş ortalaması 46,39 ± 6,61, Evre 1'de 55,90 ± 5,86, Evre 2'de 59,39 ± 5,23 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.00001). Benzer şekilde, diyabet süresi de Evre 2 grubunda anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Normal grupta diyabet süresi 5,19 ± 3,77 yıl iken, Evre 1'de 6,05 ± 3,80 yıl ve Evre 2'de 8,67 ± 5,09 yıl olarak saptanmıştır (p = 0.0471). Grupların ikili karşılaştırmalarında (pairwise testlerde) normal ve evre 1 gruplarının birbirine yakın, Evre 2 grubunun ise bu iki gruptan farklı olduğu gösterilmiştir.

RWPT değerleri diyastolik disfonksiyon derecesinin ilerlemesiyle anlamlı şekilde artmıştır. Normal grupta 32,17 ± 2,79 ms olan RWPT, Evre 1'de 34,33 ± 3,35 ms ve Evre 2'de 37,44 ± 1,54 ms olarak ölçülmüştür (p = 0.00007).

Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyon Derecelerine Göre Grupların Karşılaştırılması

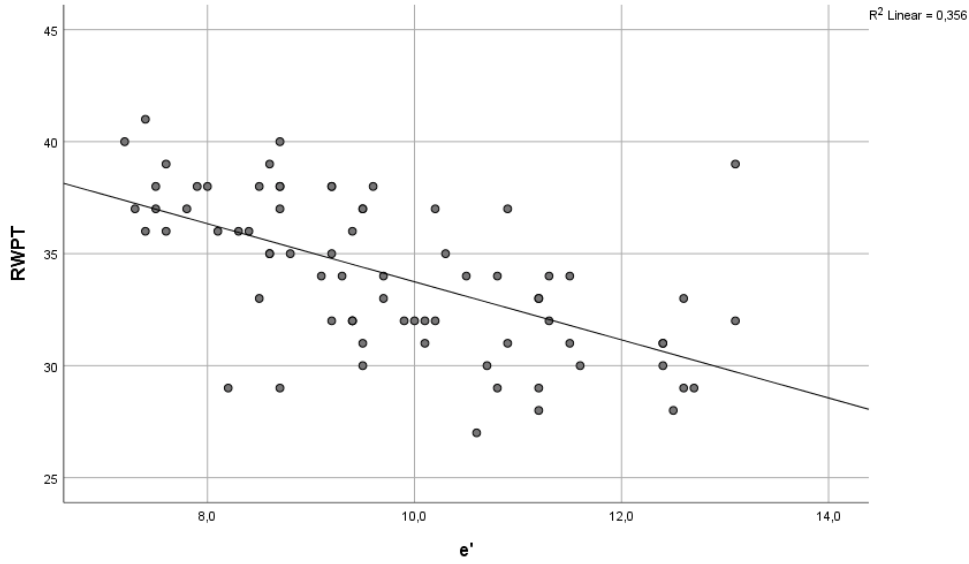
	Diyastolik Disfonksiyon Derecesi			P değeri
	Normal (N:36)	Evre 1 (N: 21)	Evre 2 (N:18)	
YAŞ *	46.39 ± 6.61 45.50 (34-64)	55.90 ± 5.86 56.00 (47-66.)	59.39 ± 5.23 59.00 (51-69)	0.00001
CİNSİYET*** (Kadın/Erkek)	16/20	9/12	7/11	0.926
TEDAVİ*** (OAD/İnsülin)	20/16	13/8	7/11	0.332
BOY (cm)*	169.06 ± 7.97 170 (153-187)	167.95 ± 9.91 170 (151-185)	166.94 ± 6.97 167 (155-181)	0.671
KİLO (kg)**	82.58 ± 11.49 80 (63-110)	84.81 ± 14.45 82 (65-117)	78.72 ± 10.17 79 (59-95)	0.499
VKI (kg/m ²) *	28.88 ± 3.32 28.37 (22.72-36.20)	29.91 ± 2.92 30.44 (24.96-36.93)	28.24 ± 3.25 28.18 (21.67-34.06)	0.256
VYA (m2)***	1.97 ± 0.17 1.94 (1.64-2.34)	1.99 ± 0.22 1.93 (1.69-2.43)	1.91 ± 0.15 1.90 (1.64-2.16)	0.364
DM SÜRESİ (yıl) **	5.19 ± 3.77 4 (1-16)	6.05 ± 3.80 6 (1-13)	8.67 ± 5.09 9 (1-16)	0.047
RWPT**	32.17 ± 2.79 32 (27-39)	34.33 ± 3.35 35 (29-40)	37.44 ± 1.54 37 (35-41)	0.00007
Ejeksiyon Fraksiyonu (%) *	61.69 ± 2.24 61.55 (57.10-66.20)	61.12 ± 1.55 61.30 (58.30-64.20)	61.22 ± 1.77 61.10 (58.20-64.10)	0.607
IVS (cm) *	1.00 ± 0.10 1.00 (0.80-1.20)	1.04 ± 0.10 1.05 (0.82-1.20)	1.05 ± 0.10 1.03 (0.89-1.28)	0.182
PWD (cm) *	0.99 ± 0.08 0.98 (0.85-1.15)	1.04 ± 0.08 1.07 (0.86-1.17)	1.05 ± 0.10 1.04 (0.92-1.27)	0.035
LVEDD (cm) *	4.66 ± 0.47 4.75 (3.65-5.57)	4.73 ± 0.44 4.67 (3.96-5.46)	4.59 ± 0.39 4.56 (3.84-5.23)	0.612
LV Kütlesi (gr) *	164.11 ± 39.65 159.38 (85.42- 257.64)	177.74 ± 38.70 169.78 (100.59- 263.79)	171.10 ± 38.00 158.51 (108.53- 238.22)	0.441
Lv Kütle İndeksi (gr/m2)*	82.77 ± 15.30 79.78 (50.73- 113.39)	89.33 ± 14.81 85.87 (54.23- 115.15)	89.25 ± 16.36 86.09 (63.75-121.43)	0.195
LAVİ (cm3/m2) *	28.36 ± 3.66 28.56 (21.82-34.77)	27.99 ± 3.26 28.90 (18.98-32.69)	30.96 ± 3.70 31.62 (24.16-37.36)	0.02
RWT **	0.4301 ± 0.0445 0.4194 (0.3665- 0.5258)	0.4444 ± 0.0443 0.4394 (0.3710- 0.5213)	0.4600 ± 0.0451 0.4543 (0.3876- 0.5833)	0.123
A1C % **	9.04 ± 2.49 8.50 (5.90-14.50)	9.21 ± 2.96 8.50 (6.10-16.10)	10.31 ± 2.69 10.55 (6.50-14.90)	0.259
* ANOVA testi. **Kruskal Wallis testi *** Ki-kare testi				



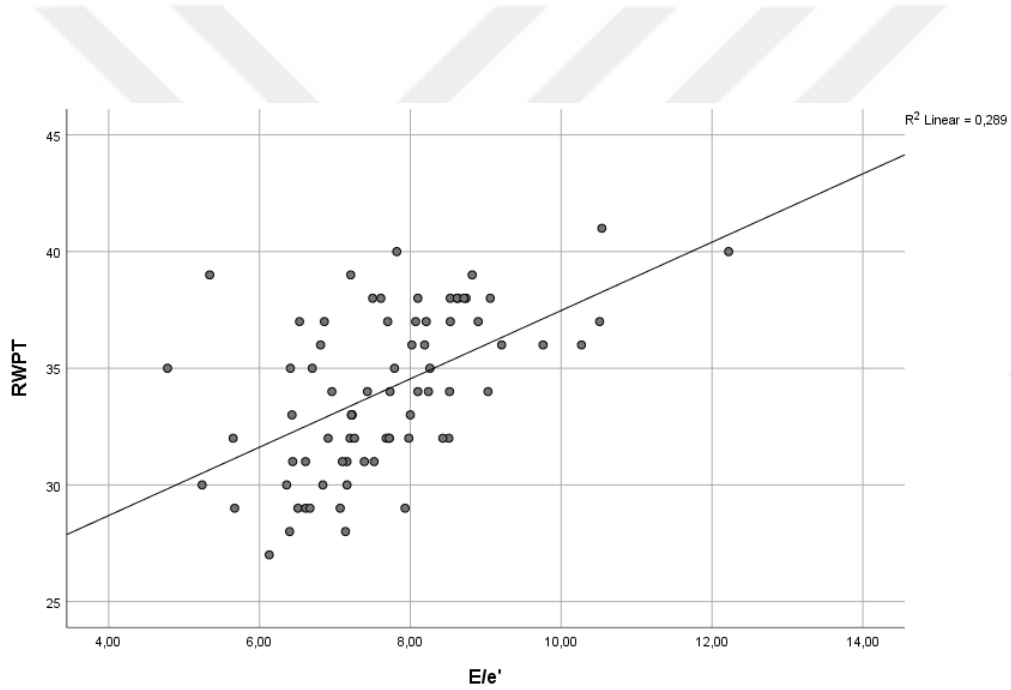
Şekil 12. Diyastolik disfonksiyon derecesine göre RWPT'nin dağılımı

Tablo 5. RWPT ile Korelasyonu İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Değişkenler

RWPT ile İstatistiksel Anlamlı Korelasyonlar			
Değişken	Korelasyon Katsayısı	P değeri	İstatistiksel Yöntem
Yaş	0.438	0.00008	Pearson
HbA1c %	0.25	0.03	Spearman
Diyabet Süresi	0.31	0.0067	Spearman
e'	-0.611	0.00001	Spearman
E/e'	0.571	0.00001	Spearman
LAVI	0.355	0.001	Pearson



Şekil 13. RWPT'nin e' ile ilişkisini gösteren saçılım grafiği.



Şekil 14. RWPT'nin E/e' ile ilişkisini gösteren saçılım grafiği.

Tüm çalışma grubu için RWPT ile anlamlı korelasyonu olan bağımsız değişkenlerin univariate ve multivariate regresyon analizleri yapılarak, RWPT'yi bağımsız olarak öngördüren değişkenler araştırıldı. Yaş, HbA1c, diyabet süresi ve LAVI değişkenlerinin univariate regresyon analizinde RWPT ile anlamlı olarak pozitif ilişkili, ortalama mitral anular e' hızı değişkeni ise anlamlı olarak negatif ilişkili bulunmuştur, bu değişkenlerin çoklu regresyon analizinde ise ortalama mitral anular e' değişkeni tek bağımsız öngördürücü olarak görülmektedir. Buna göre ortalama mitral anular e' hızındaki her 1 cm/s azalma için RWPT'de yaklaşık $1.0017 \approx 1$ ms uzama görülmektedir.

Tablo 6. RWPT ile Korelasyonu Saptanan Bağımsız Değişkenlerin Univariate Ve Multivariate Lineer Regresyon Analizleri

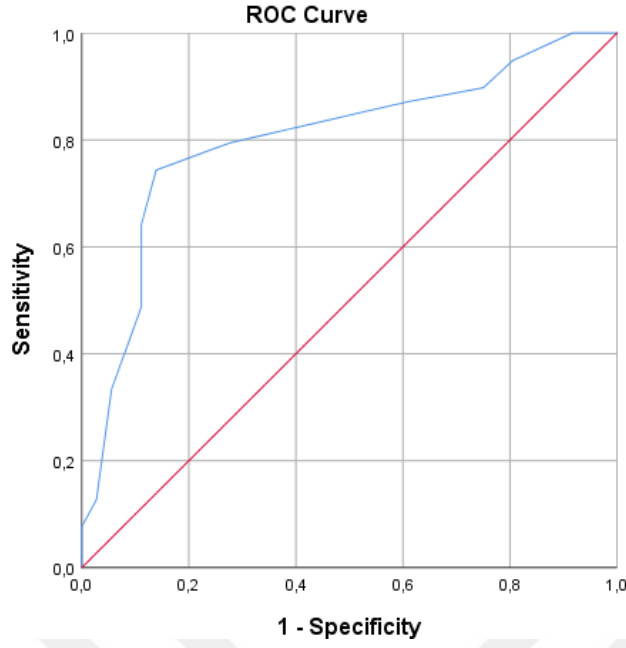
		Univariate Lineer Regresyon			Multivariate Lineer Regresyon	
Prediktör	Beta	95% CI	p	Beta	95% CI	p
Yaş	0.1813	(0.0946, 0.2680)	0.00008	0.0143	(-0.1053, 0.1338)	0.81260
e'	-1.2966	(-1.7035, - 0.8897)	0.00001	-1.0017	(-1.6843, - 0.3191)	0.00460
HbA1c	0.321	(0.0795, 0.5626)	0.02960	0.067	(-0.1907, 0.3247)	0.60550
DM Süresi	0.2712	(0.0960, 0.4463)	0.00290	0.1256	(-0.0314, 0.2827)	0.11500
LAVI	0.3289	(0.1267, 0.5311)	0.00180	0.1345	(-0.0559, 0.3248)	0.16320

Diyastolik disfonksiyon derecelerine göre yapılan kıyaslamada istatistiksel anlamlı olarak farklı saptanan değişkenlerin Evre 2 diyastolik disfonksiyon gelişme riskindeki etkisini araştırmak için multivariate lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Tablo 7. Evre 2 diyastolik disfonksiyon gelişiminde, risk faktörlerinin multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi:

Öngördürücü	Odds Ratio	OR için %95 güven aralığı sınırları	p değeri
RWPT	1.5906	1,1218 - 2.2552	0.00917
Yaş	1.1589	1,0273 – 1,3073	0.01649
Diyabet Süresi	1.08156	0.9211 – 1,2699	0.33864

Yaş, diyabet süresi ve RWPT'den oluşan bu modelde, Evre 2 diyastolik disfonksiyon gelişime riski için RWPT ve yaş değişkenleri anlamlı öngördürücü olarak saptanmıştır. Buna göre RWPT'deki her 1 ms artış, evre 2 diyastolik disfonksiyon olasılığında (odds) 1.59 kat artış ile ilişkilidir. Diyabet süresinin evre 2 diyastolik disfonksiyonu için anlamlı bir öngördürücü olmadığı görülmüştür. Artan her bir yaş ise evre 2 diyastolik disfonksiyon olasılığında 1.15 kat artış meydana getirmektedir.



Şekil 15. RWPT'nin diyastolik disfonksiyon (DD) tespiti için ROC analizi eğrisi. Eğri altındaki alan (AUC) değeri 0.802 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, RWPT'nin DD'yi tespit etmede iyi bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. ROC analizinde RWPT için optimal cut-off değeri 35 msn olarak hesaplanmıştır. Bu cut off değerine göre RWPT'nin diyastolik disfonksiyonu tespit etmedeki duyarlılığı %74.36 ve özgüllüğü %86.11 olarak saptandı.

RWPT'nin herhangi bir evredeki diyastolik disfonksiyonun tespitindeki duyarlılığı için ROC analizi yapıldı. Eğri altındaki alan (AUC) değeri 0.802 olarak hesaplandı. RWPT'nin Optimal cut off değerinin 35 msn olduğu saptandı. Bu cut off değeri için RWPT'nin diyastolik disfonksiyonu tespit etmede duyarlılığı %74.36 özgüllüğü %86.11 olarak hesaplanmıştır.

9. TARTIŞMA

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun sıklığı ve RWPT ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu görülme sıklığı %52 olarak saptanmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında, RWPT ile mitral anüler e' dalga hızı, E/e', LAVİ, yaş, diyabet süresi ve HbA1c parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunduğunu gösterdik. Uzamış RWPT'nin diyabetik hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun önemli bir öngördürücüsü olabileceğini saptadık.

DM'nin kardiyak fonksiyonlar üzerinde yarattığı olumsuz etkiler geniş bir literatür ile desteklenmektedir. Framingham çalışması DM'nin KY insidansını kadınlarda 5 kat, erkeklerde 2,4 kat artırdığını göstermektedir (67).

10,208 hastanın alındığı bir kohort çalışmasında, ek kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan DM hastalarında, subklinik düzeyde sol ventrikül disfonksiyon prevalansı %67 olarak saptanmıştır. Bu sonuç çalışmamızda saptadığımız %52'lik oran ile uyumludur (2).

Çalışmamızda, evre 2 diyastolik disfonksiyon saptanan hastaların, diyastolik fonksiyonların normal olanlar ve evre 1 diyastolik disfonksiyon saptanan hastalara kıyasla diyabet sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın bu sonucu ile uyumlu olarak Habek ve ark.'nın 202 T2DM hastası ile yaptığı çalışmada da diyabet süresi ile diyastolik disfonksiyon derecesi arasında güçlü pozitif ilişki saptanmıştır, diyabet süresi arttıkça ileri evre diyastolik disfonksiyon görülme oranı artmaktadır (68).

Patil ve ark.'nın çalışmasında HbA1c seviyeleri yüksek olan hastalarda diyastolik disfonksiyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. HbA1c <%7.5 olan 89 hastanın 39'unda (%42.82) diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir. Buna karşılık, HbA1c >%7.5 olan 38 hastanın 31'inde (%81.57) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (13). Literatürde sıkça vurgulananın aksine, çalışmamızda HbA1c seviyeleri ile diyastolik disfonksiyonun derecesi ve görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun diyabet kontrolünün daha zayıf olması, ortalama HbA1c seviyesinin (%9.39 ± 2.69) literatürdeki çalışmalarda incelenen popülasyona kıyasla daha yüksek olmasından ileri gelebilir.

Kalçık ve arkadaşlarının (2019) son dönem renal yetmezlik (ESRD) hastaları üzerinde gerçekleştirdiği ve 138 hastanın dahil edildiği çalışmada, ESRD hastalarında RWPT'nin anlamlı şekilde uzadığı ve bunun artmış LVMİ ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ortaya

konmuştur (68). ESRD hastalarında sol ventrikül hipertrofisinin göstergesi olan LVMİ; intravasküler volüm artışı ve volüm yüklenmesi, sol ventrikül artyükünde artış gibi kendine özgü patofizyolojik mekanizmalar sonucu gelişmektedir. Bu durum, ESRD hasta popülasyonunda RWPT'nin uzamasını ve LVMİ artışını açıklamaktadır. Çalışmamızda ise RWPT ile LVMİ arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu farklılığın temel nedeni, örneklem seçimi sırasında hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi LVMİ artışına yol açabilecek hastalıkların dışlanması ve çalışma popülasyonumuzda LVH prevalansının oldukça düşük olması ile açıklanabilmektedir.

Özmen Yıldız ve ark.'nın (2024) hipertansiyon tanısı almış 100 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada da RWPT ile LVMİ istatistiksel anlamlı şekilde korele olduğu ve 40 ms üzerindeki RWPT'nin LVH'nin tespit edilmesinde öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda artan arteriyel basınç ve artyük, sol ventrikül duvarında kalınlaşma ve kronik fibrotik değişikliklere neden olur. Buna eşlik eden elektriksel ileti sistemindeki patolojik yeniden şekillenme de RWPT'nin uzamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda RWPT ile LVMİ arasında bir korelasyonun saptanmamış olması, hipertansif kalp hastalığı ile diyabetik kardiyomiyopati arasındaki fizyopatolojik farklılıklardan kaynaklı olabilir. Diyabetik kardiyomiyopatinin, ventrikül hemodinamisinde belirgin bir bozulma olmaksızın, mikrovasküler değişiklikler, lipotoksisite, glukotoksisite, AGE birikimi ve oksidatif stres gibi kendine özgü patofizyolojik mekanizmaların sonucu olarak gelişmesi, diyabetik popülasyonda RWPT ile LVH arasındaki ilişkinin zayıflamasına neden olmuş olabilir (70).

Yaptığımız lineer regresyon, lojistik regresyon ve roc analizlerinde, RWPT uzamasının mitral anular e' hızı ile güçlü negatif korelasyon gösterdiğini ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespitinde güçlü bir öngördürücü olduğunu gösterdik. Bu bulgular, diyabetik popülasyonda subklinik kardiyak disfonksiyonun erken tespiti için RWPT'nin potansiyel değerini vurgulamaktadır. Literatürde de sonuçlarımızla benzerlik gösteren veriler bulunmaktadır. Boles ve ark.'nın (2010) hipertansiyon tanısı almış 90 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, RWPT'nin mitral anüler e' hızı ile negatif bir korelasyon gösterdiği ve diyastolik disfonksiyon ile güçlü bir ilişki gösterdiği olduğu rapor edilmiştir (70).

Benzer şekilde, O'Neal ve ark.'nın (2016) 11 yıllık takip çalışmasında, kardiyovasküler hastalığı bulunmayan bireylerde RWPT'deki uzamanın kalp yetmezliği gelişimi için güçlü bir öngördürücü olduğu saptanmıştır. Bu geniş kapsamlı kohort çalışması, RWPT'nin sadece subklinik disfonksiyon tespiti için değil, aynı zamanda sol ventrikül disfonksiyonunun daha ileri evreleri için de önemli bir öngördürücü olduğunu göstermektedir (71).

Lojistik regresyon analizimizde, artan her bir yıl için yaşlanmanın evre 2 diyastolik disfonksiyon olasılığında 1.15 kat artış meydana getirdiğini saptadık. Bu olasılık artışı diyabet süresinden bağımsız olarak bulunmuştur. Yaşlanma, fizyolojik olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir. Von Bibra H ve ark.'nın (2015) 204'ü T2DM tanısı almış toplam 409 hasta ile gerçekleştirdiği bir çalışmada fizyolojik olarak her bir yıl yaşlanma için için e' hızında %1'lik bir azalma tespit edilmiştir (72). Giorda ve ark.'nın ve Faden ve ark. T2DM hastalarıyla yaptıkları kapsamlı çalışmalarda, ilerleyen yaşın sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermişlerdir (74) (75). Bu çalışmalardaki diyastolik disfonksiyon derecesiyle yaşlanma arasındaki güçlü ilişkinin bizim bulgularımızla örtüştüğü görülmektedir.

Çalışmamızda, normal RWPT grubunun yaş ortalaması 48.22 ± 7.47 iken, uzamış RWPT grubunun yaş ortalaması 56.94 ± 6.67 olarak saptanmıştır. Uzamış RWPT grubunda yaş ortalamasının belirgin şekilde daha yüksek olması, yaşlanmayla birlikte sol ventrikülün elektriksel ileti sisteminde kollojen ve amiloid birikimi, fibrozis gibi patolojik süreçler sonucu gelişen dejeneratif değişikliklerle açıklanabilir (76). Ancak, literatürde yaptığımız taramada yaşlanmanın RWPT ile ilişkisini ortaya koyan herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim saptadığımız RWPT ile yaş arasındaki pozitif ilişki gelecekte bu konuda yapılacak araştırmalara ışık tutabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız, RWPT'nin subklinik sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkisini diyabetik hastalarda inceleyerek literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır. Özellikle diyabetik popülasyonda bu konunun sınırlı sayıda çalışılmış olması, çalışmayı yenilikçi kılan önemli bir unsurdur. Ayrıca, RWPT'nin subklinik disfonksiyonu belirlemedeki potansiyel rolünü değerlendiren bu çalışma; sol ventrikül disfonksiyonu olan ve klinik olarak aşikar semptom ve bulguları olmayan bireylerde erken tanı ve risk değerlendirmesi için değerli bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönlerinden bir diğeri, regresyon analizleri ile ROC eğrisi gibi çok yönlü istatistiksel yaklaşımlar kullanılarak diyabetik hastalarda uzamış RWPT'nin subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu ve T2DM hastalarında diyastolik disfonksiyon tespiti için optimal cut-off değerini ortaya koymuş olmasıdır.

Çalışmamızın sınırlılıkları incelendiğinde, elde edilen bulguların genele yayılmasını ve derinlemesine yorumlanmasını etkileyebilecek unsurlar göze çarpmaktadır. İlk olarak, çalışmamız tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olup, coğrafi ve demografik çeşitlilik açısından sınırlı bir hasta popülasyonunda yapılmıştır. Bu durum, RWPT'nin farklı bölgelerdeki diyabetik hastalar üzerindeki klinik değerini genelleme konusunda sınırlamalar oluşturabilir.

Farklı etnik gruplardan ve daha geniş coğrafi alanlardan verilerle desteklenen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü ve çeşitliliği, RWPT'nin alt gruplar arasındaki farklılıklarını anlamada yetersiz kalmış olabilir. Özellikle hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi diyabetik hastalarda sık görülen komorbiditelerin RWPT üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için daha geniş ve bu komorbiditelerin dışlama kriterlerinde olmadığı çalışma popülasyona ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için neden-sonuç ilişkisini kesin bir şekilde değerlendirmek mümkün olmamıştır. RWPT'nin sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkisinin zaman içindeki değişimlerini ve uzun dönem sonuçlarla bağlantısını anlamak için prospektif ve uzun vadeli takip çalışmalarına gereksinim vardır. Ayrıca çalışmamızın yalnızca diyabetik bireyler üzerinde gerçekleştirilmiş olması, RWPT'nin genel popülasyondaki prognostik değerini değerlendirme açısından bir sınırlılık oluşturmuştur. Ayrıca, T2DM popülasyonunda, subklinik sol ventrikül disfonksiyonu tespitinde RWPT'nin güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymuş olsak da, bu parametrenin klinik pratiğe entegrasyonunu destekleyecek geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, transtorasik ekokardiyografi ve elektrokardiyografik ölçümler kullanılarak diyabetik hastalarda subklinik seviyedeki sol ventrikül disfonksiyonunun prevalansı ve uzamış RWPT ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında, RWPT ile mitral anüler e' dalga hızı, E/e', LAVİ, yaş, diyabet süresi ve HbA1c parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar, uzamış RWPT'nin subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında kullanılabilir bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, diyabetik kardiyomiyopatinin subklinik evresinde görülen diyastolik fonksiyon bozukluğunun, basit ve non-invaziv bir yöntem olan EKG ile erken dönemde tespit edilebileceğini göstermektedir. Ancak, sonuçların doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-S69.
2. Segar MW, Khan MS, Patel KV, Butler J, Tang WHW, Vaduganathan M, Lam CSP, Verma S, McGuire DK, Pandey A. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 19;78(16):1587-1598.
3. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail*. 2014 May;20(5):304-309.
4. Perfetti R, Shendelman S. Clinical assessment of AT-001, an aldose reductase inhibitor in development for diabetic cardiomyopathy: a 28-day proof of concept study. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A13475-A13475.
5. Öcal EE, Önsüz MF. DİYABET HASTALIĞININ EKONOMİK YÜKÜ. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2018;3(1):24-41.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-S69. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010;33:e57.
8. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254-1264.
9. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624-638.
10. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:138.
11. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 Jul;34(1):29-34.
12. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008 Dec;51(12):2197-2204.

13. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011 Oct;2(4):213-222.
14. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Albanese G, Di Martino A, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Sasso FC. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 30;8:695792.
15. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(3):1093-1129.
16. Bayeva M, Sawicki KT, Ardehali H. Taking diabetes to heart—deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2013 Nov 25;2(6):e000433.
17. Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life Sci.* 2013 Mar 28;92(11):601-608.
18. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010 Oct 29;107(9):1058-1070.
19. Battault S, Renguet E, Van Steenberghe A, Horman S, Beauloye C, Bertrand L. Myocardial glucotoxicity: mechanisms and potential therapeutic targets. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Nov;113(11):736-748.
20. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6):597-605.
21. Nożyński J, Zakliczyński M, Konecka-Mrowka D, Zielinska T, Zakliczynska H, Nikiel B, et al. Advanced glycation end product accumulation in the cardiomyocytes of heart failure patients with and without diabetes. *Ann Transplant.* 2012 Apr-Jun;17(2):53-61.
22. Petrova R, Yamamoto Y, Muraki K, Yonekura H, Sakurai S, Watanabe T, et al. Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2002 Oct;34(10):1425-1431.
23. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, Jirousek MR, Ways DK, Hoit BD, Walsh RA, King GL. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Aug 19;94(17):9320-9325.
24. Ducheix S, Magré J, Cariou B, Prieur X. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Oct 29;9:642.
25. De Geest B, Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 15;11(4):784.
26. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Mar;12(3):144-153.

27. Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Feb;1852(2):243-251.
28. Zou MH, Xie Z. Regulation of interplay between autophagy and apoptosis in the diabetic heart: new role of AMPK. *Autophagy*. 2013 Apr;9(4):624-625.
29. Kuethe F, Sigusch HH, Bornstein SR, Hilbig K, Kamvissi V, Figulla HR. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy. *Horm Metab Res*. 2007 Sep;39(9):672-676.
30. Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, McCann GP. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022 Mar 15;13:20420188221083530.
31. Frati G, Schirone L, Chimenti I, Yee D, Biondi-Zoccai G, Volpe M, Sciarretta S. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2017 Mar 15;113(4):378-388.
32. Gamrat A, Surdacki MA, Chyrchel B, Surdacki A. Endothelial dysfunction: a contributor to adverse cardiovascular remodeling and heart failure development in type 2 diabetes beyond accelerated atherogenesis. *J Clin Med*. 2020 Jul 3;9(7):2090.
33. Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, Pieske B, Vaduganathan M, Burnett JC Jr, et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 11;2(6):e000536.
34. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-653.
35. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):387-397.
36. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 21;44(12):2368-2374.
37. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1718-1727, 1727a-1727c.
38. Mohan M, Dihoum A, Mordi IR, Choy AM, Rena G, Lang CC. Left ventricular hypertrophy in diabetic cardiomyopathy: a target for intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 29;8:746382.
39. Di Bello V, Talarico L, Picano E, Di Muro C, Landini L, Paterni M, et al. Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 May;25(6):1408-1415.

40. Pan KL, Hsu YC, Chang ST, Chung CM, Lin CL. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to clinical diagnostic tools. *Int J Mol Sci.* 2023 May 11;24(10):8604.
41. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, Okada Y, Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *J Clin Pathol.* 1993 Jan;46(1):32-36.
42. Radzioch E, Dąbek B, Balcerczyk-Lis M, Frąk W, Fularski P, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Diabetic cardiomyopathy—from basics through diagnosis to treatment. *Biomedicines.* 2024 Mar 29;12(4):765.
43. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140.
44. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2015;64(Suppl 5):S559-S566.
45. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):272-282.
46. Urlic H, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Dujic G, Vilovic M, et al. Role of echocardiography in diabetic cardiomyopathy: from mechanisms to clinical practice. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Jan 26;10(2):46.
47. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Feb 23;16(1):28.
48. Mordi IR. Non-invasive imaging in diabetic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019 Apr 16;6(2):18.
49. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, Grassi G, Mancia G. Diabetic cardiomyopathy: how can cardiac magnetic resonance help? *Acta Diabetol.* 2020 Sep;57(9):1027-1034.
50. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies beyond glycemic control. *Front Physiol.* 2018 Oct 30;9:1514.
51. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J.* 2011 Nov;162(5):938-948.e2. ,
52. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-412.

53. von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart*. 2004 Dec;90(12):1483-1484.
54. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):e003643.
55. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Dec 3;9:729.
56. Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016 Jan;59(1):56-66.,
57. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. ,
58. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: a current perspective. *Cardiol Clin*. 2000 Aug;18(3):513-46, ix.
59. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310.,
60. Otto CM. Ventricular diastolic filling and function. In: Otto CM, editor. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 178-203.
61. Klein AL, Borlaug BA. Two-dimensional and Doppler evaluation of left ventricular filling, including pulmonary venous flow velocity. In: Klein AL, editor. *Diastology: Clinical Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 106-136.,
62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.,
63. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Nikus KC, Baranchuk A. R-peak time: an electrocardiographic parameter with multiple clinical applications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Jan;21(1):10-9.
 64. Darouian N, Narayanan K, Aro AL, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Delayed intrinsicoid deflection of the QRS complex is associated with sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2016 Apr;13(4):927-32.
 65. Piccirillo G, Moscucci F, Mezzadri M, Caltabiano C, Di Diego I, Carnovale M, et al. Electrocardiographic and other noninvasive hemodynamic markers in decompensated CHF patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Mar 15;10(3):125.
 66. O'Neal WT, Qureshi WT, Nazarian S, Kawel-Boehm N, Bluemke DA, Lima JA, et al. Electrocardiographic time to intrinsicoid deflection and heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2016 Sep;39(9):531-6.
 67. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8-13.
 68. Habek JC, Lakusic N, Kruzliak P, Sikic J, Mahovic D, Vrbancic L. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients: correlation with heart rate and its variability. *Acta Diabetol*. 2014 Dec;51(6):999-1005.
 69. Kalçık M, Yetim M, Doğan T, Eser B, Doğan İ, Bekar L, et al. The relationship between R wave peak time and left ventricular mass index in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2019 Nov;51(11):2045-2053.
 70. Özmen Yıldız P. Association between left ventricular hypertrophy and the peak times of the R and P waves in hypertensive patients. *Cukurova Med J*. 2024;49(3):665-672.
 71. Boles U, Almontaser I, Brown A, Murphy RR, Mahmud A, Feely J. Ventricular activation time as a marker for diastolic dysfunction in early hypertension. *Am J Hypertens*. 2010 Jul;23(7):781-785.
 72. O'Neal WT, Qureshi WT, Nazarian S, Kawel-Boehm N, Bluemke DA, Lima JA, et al. Electrocardiographic time to intrinsicoid deflection and heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2016 Sep;39(9):531-536.
 73. von Bibra H, Paulus WJ, St John Sutton M, Leclerque C, Schuster T, Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function: impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2015;182:368-74.
 74. Faden G, Faganello G, De Feo S, Berlinghieri N, Tarantini L, Di Lenarda A, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2

diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Cult Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(3):309-16.

75. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, Di Lenarda A, Faggiano P, Latini R, et al. Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(3):415-23.

76. Ribeiro ASF, Zerolo BE, López-Espuela F, Sánchez R, Fernandes VS. Cardiac System during the Aging Process. *Aging Dis.* 2023 Aug 1;14(4):1105-1122.



Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Diyabetes Mellituslu Hastalarda Elektrokardiyografik R Dalga Tepe Zamanı ile Subklinik Sol Ventrikül Disfonksiyonu Arasındaki İlişki” başlıklı tıpta uzmanlık tezi Doç.Dr.Reşit Coşkun danışmanlığında Arş.Gör.Dr.Mehmet Onur Doğan tarafından hazırlanmış ve aşağıdaki jüri üyeleri tarafından yapılan tez savunmasında başarılı bulunarak **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 03/02/2025

Prof.Dr.Eftal Murat Bakırcı

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mutlu Büyüklü

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hüsnü Değirmenci

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye