



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SPECKLE- TRACKİNG GÖRÜNTÜLEME İLE ATRİYAL VE
VENTRİKÜLER DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ;
P DİSPERSİYONU, NT-ProBNP (NT-BRAIN NATRİÜRETİK
PEPTİD) DÜZEYLERİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Ayşe ŞİMŞEK

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SPECKLE- TRACKİNG GÖRÜNTÜLEME İLE ATRİYAL VE
VENTRİKÜLER DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ;
P DİSPERSİYONU, NT-ProBNP (NT-BRAIN NATRİÜRETİK
PEPTİD) DÜZEYLERİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Ayşe ŞİMŞEK

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fırat KARDELEN

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2012.04.0103.009 Proje No İle Desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında yan dal uzmanlık eğitimime katkısı bulunan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine

Çocuk Kardiyolojisi yan dal uzmanlık eğitimi almamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Halil ERTUĞ, saygıdeğer hocam Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN'e,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve yardımları ile her zaman destek veren tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç.Dr. Fırat KARDELEN'e,

Yaklaşık 3 yıl birlikte çalıştığımız sevgili arkadaşlarım Dr. Özlem TURAN ve Dr. Murat ÇİFTTEL'e,

Çalışmayı yapmamda emeği geçen Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Erdem DURMAZ'a,

Tezimin yapılması aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Kardiyoloji Anabilim Dalında görevli Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimdeki desteklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarımızdan Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e

Destekleri için Sayın Hakan GENÇ'e

Beni her zaman destekleyen ve başaracağıma inandıran Aileme

Hayatımın her anında yanımda olup bana güç veren eşim Cenk ŞİMŞEK'e

En değerli varlığım, birlikte renkli kalpleri izlediğimiz canım kızım Zeynep Ege ŞİMŞEK' e

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus tanım ve sınıflama	3
2.1.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1D) [insülin bağımlı diyabet (IDDM)]	5
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji ve patogeneze	5
2.1.5. Tip 1 DM klinik bulgular	7
2.1.6. Tip 1 DM tanı ve tedavi	8
2.1.7. Tip 1 DM komplikasyonlar	9
2.1.8. Tip 1 DM kardiyovasküler sistem etkileri	10
2.2. P Dalga Dispersiyonu	12
2.3. Natriüretik Peptidler	13
2.3.1. Natriüretik peptidlerin fizyolojik özellikleri	13
2.3.2. BNP ve NT-Pro BNP	14
2.3.3. BNP'nin fizyolojik etkileri	15
2.3.4. BNP ve NT-pro BNP klinikte kullanımı	15
2.3.5. Çocuklarda NT-proBNP'nin normal plazma düzeyleri	16
2.4. Strain, Strain Rate (SR) ve Speckle –Tracking Görüntüleme	17
2.4.1. Doku Doppler temelli strain	19
2.4.2. Gri skala temelli strain (speckle-tracking)	20
2.4.3. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi	22
2.4.4. Atriyal fonksiyonlar ve strain ekokardiyografik inceleme	24
2.4.5. Doku Doppler ekokardiyografi ile farklılıkları	25
2.4.6. Speckle-Tracking analiz ölçüm tekniği	26

3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Çalışma Grubu	27
3.2. Çalışma Planı	27
3.2.1. Ekokardiyografik inceleme	27
3.2.2. P dispersiyonu	28
3.2.3. NT-ProBNP (N terminal ProBrain natriüretik peptid)	28
3.2.4. Speckle -Tracking ekokardiyografik görüntüleme	28
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AIA	Anti-insülin antikorları
ANP	A tipi natriüretik peptid
Anti-GAD	Glutamik asit dekarboksilaz antikorları
BNP	B tipi natriüretik peptid
CNP	C tipi natriüretik peptid
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DNP	D tipi natriüretik peptid
DM	Diyabetes Mellitus
DZ	Deselerasyon zamanı
EKG	Elektrokardiyografi
HLA	İnsan lökosit antijenleri
ICA	Adacık hücre antikorları
IDDM	İnsülin bağımlı diyabet
MHC	Major histocompatibility complex
MODY	Maturity onset diabetes of young (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
NEP	Nötral endopeptidaz
NP	Natriüretik peptidler
NPR	Natriüretik peptid reseptörleri
NT-ProBNP	N terminal Probrain natriüretik peptid
OGGT	Oral glukoz tolerans testi
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri	3
2.2. Diyabetes Mellitus etyolojik sınıflaması	3
2.3. NT-proBNP düzeylerinin (pg/ml) doğumdan 18 yaşa kadar normal referans aralıkları	16
4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik özellikler	34
4.2. Standart konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları	35
4.3. Sol ventrikül Speckle Tracking strain ekokardiyografi sonuçları	36
4.4. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül strain değerleri	36
4.5. Sol atriyum Speckle Tracking strain ekokardiyografi sonuçları	37
4.6. Hasta ve kontrol grupları arasında sol atriyal strain değerleri	37
4.7. P maksimum, P minimum, P dispersiyonu değerleri	38
4.8. P dispersiyon grafiği	38
4.9. Hasta gruplarında NT-proBNP düzeyi	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. P dispersiyonu hesaplanması	12
2.2. Kardiyak miyositlerde BNP sekresyonu	14
2.3. Belirlenen iki nokta arasında; a ve b noktalarındaki velositelerden strain rate hesaplanması	18
2.4. Sol ventrikülün siklus boyunca deformasyon eksenlerinin şematik gösterimi	19
2.5. Speckle -Tracking görüntünün ekokardiyografik yansıması	21
2.6. Speckle Tracking ekokardiyografik görüntü	21
3.1. Sol ventrikül apikal 4 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü	29
3.2. Sol ventrikül apikal 2 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü	29
3.3. Sol ventrikül apikal 3 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü	30
3.4. Sol ventrikül parasternal kısa eksen görüntü, sirkumferensiyal strain ölçümü	30
3.5. Sol ventrikül parasternal kısa eksen, radial strain ölçümü	31
3.6. Sol atriyum apikal 4 boşluk görüntü, sol atriyal strain ölçümü	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus insülinin yetersiz salınması ve/ veya yetersiz etkisi sonucu hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Çocukluk ve adölesan dönemde en sık olarak otoimmün sürecin tetiklediği Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) görülmekte ve bu dönemlerde en sık görülen endokrin metabolik hastalık grubunu oluşturmaktadır (1).

Diyabetik hastalarda ortaya çıkış zamanlarına göre akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (2,3). Kronik komplikasyonlar arasında kardiyovasküler sistem hastalıkları en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda her yaşta genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha fazla görülmektedir (4).

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının temelinde mikro ve makrovasküler hasarlanma yatmaktadır. Miyokardial mikrovasküler hastalığa bağlı olarak diyabetik kardiyomiyopati gelişmektedir (5,6). Subklinik dönemde endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlikte artış başlamakta ilerleyen zaman içerisinde koroner arter hastalığı gelişimi ve kalp yetmezliğine gidiş olmaktadır (6,7).

Diyabetik hastalarda miyokardiyal disfonksiyona bağlı olarak sol ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişmektedir (8).

Diyabetik hastalarda metabolik stres, koroner mikrosirkulatuvar hastalığa bağlı miyokardiyal iskemi, kronik hiperglisemiye bağlı hücrel değişiklik ve fibrozis gelişimi sonucunda atriyal disfonksiyon gelişmektedir (9). Atriyal disfonksiyon iletim sistemi anormallikleri, aritmiler ve tromboembolik olaylara yatkınlık sağlamaktadır (10).

Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ile global sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken alınan ölçümler kardiyak volüm yükünden ve ventriküler geometriden etkilenmektedir. Ventriküler diyastolik fonksiyon ölçümleride; ventriküler sistolik fonksiyon, atriyal sistolik fonksiyonlar, volüm yükü, intratorasik basınç değişiklikleri, kalp hızı ve kalp ritminden etkilenmektedir. Bu nedenle 2 boyutlu, M mod ve doppler ekokardiyografik inceleme yöntemlerine alternatif yeni yöntemler geliştirilmiştir. Speckle Tracking ekokardiyografik incelemede bunlardan birisidir (11-14).

Speckle Tracking ekokardiyografik yöntemin konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ve doku doppler incelemelere göre bazı avantajları mevcuttur. Kalbin translasyonel hareketinden, komşu yapıların çekme-itme etkisinden ve önyük, ard

yükten etkilenmemesi bunlar arasında sayılabilir. Bu faktörlerin etkisi ile bölgesel miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde daha üstün bir yöntem olarak görünmektedir (15). Speckle tracking analiz miyokardiyal etkilenmenin olduğu hastalıklarda subklinik dönemde fikir verebilmektedir.

Sonuç olarak tip 1 diyabetli çocuk hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu hastalarda kardiyak etkilenmenin erken dönemde tespit edilmesi uzun dönemde kötü prognoz açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmada amacımız Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı ile en az 3, en fazla 10 yıldır takipli komplikasyon gelişmemiş çocuk hastalarda Speckle Tracking ekokardiyografik inceleme, P dispersiyonu ve NT-Pro BNP düzeylerinin ölçümü ile kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi, bunun; hastalığın süresi, hiperglisemi kontrolü ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus tanım ve sınıflama

1997’de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve 1999’da Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) kriterlerine göre normal açlık (8 saatlik) plazma glukozu 110 mg/dl (6,1 mmol/L) altındadır. Açlık plazma glukozu ve oral glukoz tolerans testi (OGGT) değerlerine göre glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diyabetes mellitus tanı kriterleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir (16,17).

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri.

Tanımlama	Plazma glukozu
Açlık değeri - Normal - Bozulmuş açlık glukozu - Diyabet	< 110 mg/dl 110-125 mg/dl > 126 mg/dl
OGGT (2. saat) - Normal - Bozulmuş glukoz toleransı - Diyabet	< 140 mg/dl 140-199 mg/dl > 200 mg/dl
* Diyabet semptomları ile birlikte rasgele değer Diyabet	> 200 mg/dl

Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus etyolojik sınıflaması.

I. Tip 1 diyabet (pankreas β hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği) a. Otoimmün nedenli Tip 1A b. İdiyopatik Tip 1B
II. Tip 2 diyabetes mellitus (değişken derecede insülin direnci, görece insülin eksikliği)
III. Pankreas β hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları a. MODY (Maturity onset diabetes of young-Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet) b. Mitokondrial DNA mutasyonları c. Wolfram sendromu (DIDMOAD sendromu) d. Tiamine cevaplı diyabetes mellitus
IV. İnsülin etkisindeki genetik defektler a. Tip A insülin rezistansı-akantozis b. Leprechaunism c. Rabson-Mendenhall sendromu d. Lipoatrofik diyabet

Tablo 2.2 (Devam). Diyabetes mellitus etyolojik sınıflaması.

- | |
|--|
| <p>V. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">a. Pankreatitisb. Travma / Pankreatektomic. Kistik fibrozisd. Hemokromatozise. Neoplaziler <p>VI. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">a. Akromegalib. Cushing hastalığıc. Glukagonomad. Feokromositomae. Hipertiroidizmf. Somatostatinomag. Aldostrenoma <p>VII. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı</p> <ul style="list-style-type: none">a. Fare zehiri (Vacor)b. Pentamidinc. Nikotinik asitd. Glukokortikoidlere. Diazoksidf. β adrenerjik agonistlerg. Tiazidlerh. Dilantini. Siklosporinj. Takrolimusk. L-asparaginaz <p>VIII. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Konjenital rubellab. Sitomegalovirus <p>IX. Nadir formlar</p> <ul style="list-style-type: none">a. “Stiff-man” sendromub. Anti-insülin reseptör antikorları <p>X. Genetik sendromlara eşlik eden diyabet</p> <ul style="list-style-type: none">a. Down sendromub. Turner sendromuc. Klinefelter sendromud. Prader-Willi sendromue. Bardet- Biedle sendromu <p>XI. Gestasyonel diyabet</p> <p>XII. Neonatal diyabet</p> <ul style="list-style-type: none">a. Geçicib. Kalıcı, pankreas agenezisic. Homozigot glukokinaz eksikliği |
|--|

2.1.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) [insülin bağımlı diyabet (IDDM)]

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile pankreas adacık hücrelerinin ilerleyici otoimmün harabiyeti sonucu gelişen ve çocuklarda en sık görülen tiptir. Çocukluk çağı diyabetlerinin yaklaşık %70-80'ini Tip1A oluşturmakta, Tip II diyabet %20-25, TipIB <%10 ve MODY <%5 oranında görülmektedir (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Son 20 yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM görülme insidansı ve prevalansında belirgin değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında farklılıkların olduğunu göstermiştir. Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (20). Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır (21).

Tip 1 DM insidansı gerek topluluklar arasında gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bölgesel farklılıklar göstermektedir. En sık görülme yaşı 5-7 yaş ve pubertenin başladığı adolesan yaş grubudur.

Tip 1 DM'nin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar gözlenmekte; sıklık ilkbahar, sonbahar ve kış aylarında artış gösterirken, yaz aylarında en düşük düzeye inmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmekte, sosyoekonomik durum ile ilgili belirgin bir bağlantı görülmemektedir (22).

2.1.4. Etyoloji ve patogenezi

Tip 1 diyabet etyolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler rol oynamaktadır.

2.1.4.1. Genetik faktörler

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski yaklaşık %0.4 iken, bu riskin Tip 1 DM'nin kardeşinde %6, biri diyabetli olan tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50 olması DM oluşumunda kalıtımın etkisini kanıtlayan klasik gözlemlerdir (22). Diyabetli anne ve babaların çocuklarında hastalık gelişme riski %2-5 iken, babanın diyabetli olması durumunda risk daha fazladır (anne için %2-3, baba için %5-6) (23).

Diyabetin birden fazla geni içeren (poligenik) kalıtımla aktarıldığı ve insan genomunda 20'den fazla bölgenin Tip 1 diyabete yatkınlık oluşturduğu düşünülmekte,

ancak bunların çoğunun diyabet gelişimine katkılarının hangi oranda olduğu bilinmemektedir (24).

Tip 1 DM'nin kalıtım ile ilgili olduğunun en önemli kanıtı hastalığın 6. kromozom üzerinde yer alan insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkisidir. Altıncı kromozomda yer alan MHC (major histocompatibility complex) bölgesi belirlenen ilk duyarlık bölgesidir ve HLA 2 genleri bilinen en önemli genetik risk faktörleridir (25).

2.1.4.2. Otoimmünite

Otoimmün hastalıklar, immün sistemin otolog antijenlere karşı reaksiyon göstermesi ile oluşan doku hasarı ile karakterli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık grubudur. Genetik yatkınlığı olanlarda çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı başlar. Bu yıkım, daha önce bağışıklık sisteminin karşılaşmadığı birtakım antijenlerin dolaşıma salınmasına ve sonuçta bu antijenlere karşı otoantikörlerin üretimine neden olur (24). Tip 1 diyabetli olguların otopsi incelemelerinde pankreasta lenfosit infiltrasyonunun (insülitis) gösterilmesi, tek yumurta ikizleri ve aile ağaçlarının incelenmesinde klinik olarak hastalık ortaya çıkmadan immunolojik parametrelerin saptanması ve bu hastalarda lenfositik tiroidit, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom 1 ve 2, pernisiyöz anemi, Addison ve Çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların eşliği etyolojide otoimmünite kanıtlarıdır (26). Anti-insülin antikörleri (AIA), adacık hücre antikörleri (ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (anti-GAD) ve tirozin fosfataza karşı antikörler (IA-2 veya ICA512) devam eden otoimmün hastalığın ve insülitisin başlıca göstergeleridir. Yeni tanı alan Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %80-90'ında adacık hücre antikörleri serumda gösterilebilir. Adacık hücrelerindeki harabiyetin ilerlemesi ve beta hücrelerindeki kayıp sonucunda antikör pozitifliği zamanla kaybolur (27).

2.1.4.3. Çevresel Faktörler

Son yıllarda birçok ülkede Tip 1 DM sıklığında gözlenen artış, hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar, beslenmeye bağlı faktörler, toksinler ve stres gibi çevresel etkilerinde önemli rol oynadığının kanıtı olarak kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlerle karşılaşma sıklığına ve süresine de bağlıdır.

Perinatal dönemde veya yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür. Viral enfeksiyonlar direkt sitolitik etki veya otoimmün mekanizmalarla pankreas beta hücre hasarını başlatır (20).

Süt çocukluğu döneminde inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde de durulmaktadır. Yeni tanı konmuş birçok diyabetli çocukta bovin serum albuminine karşı IgG grubu antikorların gösterilmiş olması, anne sütü ile beslenenlerde diyabet insidansının düşük bulunması ve kısa süreli (<3 ay) anne sütü alan ve erken inek sütüne başlanan bireylerde Tip 1 DM sıklığının yaklaşık 1.5 kat arttığına işaret eden araştırmaların varlığı, inek sütü ile erken bebeklik döneminde karşılaşmanın diyabet oluşumunda tetikleyici bir rol oynayabileceği varsayımını destekleyen bulgulardır (28,29).

Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesi, C vitamini, E vitamini, omega 3 yağ asitlerinin düşük alımı, düşük çinko düzeyi ve içme sularında yüksek nitrat içeriği gibi değişik beslenme faktörlerinin de Tip 1 DM ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30-33).

Çeşitli etnik gruplarda immunomodülatör etkisi olduğu bilinen D vitamini reseptör polimorfizminin Tip 1 DM'e yatkınlık yaratabileceği gösterilmiştir. Avrupa'da çok uluslu EURODIAB çalışmasında süt çocukluğunda D vitamini desteğinin ve annenin gebelik esnasında D vitamininden yoğun beslenmesinin daha sonraki çocukluk döneminde Tip 1 DM gelişim riskini azalttığı belirtilmiştir (34,35).

2.1.5. Tip 1 DM klinik bulgular

Çocukluk çağı diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı dönemi) ve mutlak insülin bağımlılığının olduğu total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (20). Çocuk ve adölesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur. Diyabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji semptomu çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeni ile sık görülmemektedir (36). Semptomların çıkışı ile tanı arasındaki süre genellikle 1 aydan kısadır. Metabolik bozulma hızla ilerleyerek hasta kusma, asidotik solunum, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve koma ile sonlanabilen diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosuyla kliniğe gelebilir.

Diyabetli çocukların yaklaşık %75’inde hastalığın başlangıcından kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasındaki kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesi ile karakterizedir. Bu geçici iyileşme döneminin süresini otoimmün yıkımdan korunmuş pankreas adacık beta hücre rezervi belirler. Otoimmün hasarın ilerlemesi sonucu işlevsel hücre grubunun bütünü ile ortadan kalkması ile hasta insülin tedavisinin yaşamsal olduğu insülin bağımlı total diyabet dönemine girer (36, 37).

2.1.6. Tip 1 DM tanı ve tedavi

Klinik bulguların yanı sıra rastgele alınan iki kan örneğinde kan glukoz düzeyinin >200 mg/dl olması, glukozüri ve ketonemi/ketonürinin saptanması tip 1 DM tanısı koydurur (36,37). Tip 1 DM olguların çoğuna tanı için oral glukoz tolerans testi yapılması şart değildir. Tip 1 DM’de görülen glukozüri renal tubulopati ile giden patolojilerden ayırt edilmelidir. Glukozüri ile birlikte hiperglisemi varlığı araştırılmalıdır. Bazen travma ve enfeksiyona bağlı olarak hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir. Bu vakaların akut hastalık geçtikten, stres faktörleri ortadan kalktıktan sonra diyabet açısından takip edilmeleri önerilmektedir (38). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c’de önemli bir parametredir.

Akut tedavi yaklaşımı asidoz ve hipergliseminin yanı sıra elektrolit dengesizliği ve dehidratasyonun düzeltilmesini, kronik izlem ise kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi, akut ve kronik komplikasyon denetimini içerir. Diyabette temel tedavi insülinin yerine koyulmasıdır. Medikal tedavinin yanında çocuğun yaş, cinsiyet, ağırlık, alışkanlık ve günlük aktivitesine uygun bir beslenme planının oluşturulması, fizik aktivitenin ideal düzeyde tutulması, en iyi büyüme ve gelişmenin sağlanması, ideal vücut ağırlığının korunması, hasta ve ailenin eğitimi başarılı diyabet izleminde önemli unsurlardır.

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

- 1) İnsülin tedavisi
- 2) Nutrisyonel yaklaşım
- 3) Egzersiz
- 4) Glisemik kontrolün monitorizasyonu
- 5) Hastalık durumlarında yaklaşım

- 6) Diyabet konusunda ailenin eğitimi
- 7) Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
- 8) Diyabetle ilişkili komplikasyonların takip ve taraması
- 9) Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, gluten enteropatisi gibi)
- 10) Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi (20,38).

2.1.7. Tip 1 DM komplikasyonlar

Diyabetin uzun dönem izleminde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Neden olan otoimmün bozukluk, tedavi rejimi ve hiperglisemi süresine bağlı olarak endokrin ve endokrin dışı patolojilerin görülme sıklığı yüksektir (2,3).

Tip 1 Diyabetes mellitusa bağlı komplikasyon gelişimindeki temel patojenik faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi varlığında birçok biyokimyasal yolak (oksidatif stres, glikolizasyonda artış, polyol ve protein kinaz C sisteminin aktive olması gibi) aktive olarak komplikasyon gelişimine neden olmaktadır (39,40). Bu kombine etkileşimler sonucunda hücresel, yapısal ve fonksiyonel olarak önemli değişimler meydana gelmekte, bunların neticesinde organlarda hiperperfüzyon, bazal membran ve mezengial tabakalarda kalınlaşma, permeabilite değişiklikleri olmaktadır (39).

Tip 1 DM'de uzun dönemde görülen mikrovasküler hastalıklar; retinopati, nöropati ve nefropatidir (2,41). Prepubertal dönemde özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler hastalıkların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (41). Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol önemli rol oynamasına karşın, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (41).

Diyabetik Retinopati: Tanıdan 20 yıl sonra hastaların %50'inde görüldüğü rapor edilmektedir (42). Hastalığın süresi ve metabolik kontrol ile yakın ilişkilidir. Gelişimindeki risk faktörleri; diyabetin süresi, obezite, yüksek HbA1c, düşük hematokrit, yüksek trigliserid, düşük serum albumin düzeyi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmede azalma olmasıdır. Prepubertal dönemde görülmesi nadirdir (43).

Diyabetik Nöropati: Çocukluk ve adölesan yaş grubunda görülmesi nadirdir. Çocukluk ve adölesan yaş grubunda metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir (3).

Diyabetik Nefropati: Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedenleri arasındadır (42). Adölesan hastalarda tanıdan 2 yıl sonra, prepubertal hastalarda ise tanıdan 5 yıl sonra nefropati açısından tarama önerilmektedir. Nefropatinin klinik olarak erken bulgusu mikroalbuminüridir (44).

Makrovasküler hastalıklar; koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Makrovasküler hastalıklar çocuklarda nadir görülmektedir. Subklinik makrovasküler hastalıkları tespit edebilmek için özelleşmiş testler gerekmektedir. Koroner anjiyografi ve endotelial disfonksiyonu değerlendirebilmek amacı ile karotis intima media kalınlığının bakılması bunlar arasındadır (45).

Diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir (46).

2.1.8. Tip 1 DM kardiyovasküler sistem etkileri

Tip 1 DM'li hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar her yaşta genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha fazla görülmektedir (4).

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının temelinde mikrovasküler ve makrovasküler hasarlanma yatmaktadır. Miyokardiyal mikrovasküler hastalığa bağlı diyabetik kardiyomyopati gelişmektedir. İlerleyen dönemlerde kalp yetmezliği gelişimi; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, renal hastalık, dislipidemi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu hastalarda gliseminin derecesi ile kardiyak hastalıklar yakın ilişkilendirilmiştir (5,6).

Tip 1 DM'li çocuklarda subklinik dönemde karotis intima media kalınlığında artış, endotel bağımlı arteriyel kan akımında azalma ve arteriyel sertlikte artış olduğu gösterilmiştir (7).

Diyabetik vasküler hastalığın başlamasında temel faktör endotelinin modulator rolünün kaybı olup, endotelial hücreler bazal vasküler tonusun düzenlenmesi ve vasküler reaktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Bu görevi endotelden salınan vazodilatör (nitrik oksit, prostasiklin), vazokonstriktör (endotelin-1, anjiotensin-2), antiproliferatif, antitrombotik, protrombotik, permeabiliteyi sağlayan maddeler salgılayarak sağlarlar. Klinik ve deneysel çalışmalarda Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda protrombotik özellikler belirgin hale gelir (47).

Diyabetli hastalarda endotelial disfonksiyonun başlıca sorumlusu hiperglisemidir (48). Hiperglisemi vasküler düzeyde çok sayıda değişikliğe neden olur. Bunlar poliyol yolu aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, inflamatuvar sitokin sekresyonunda artışa neden olma, ileri glikolizasyon son ürünlerinde birikme ve oksidatif strese artış olarak sayılabilir. Bu durumlara bağlı olarak hücresel ve vasküler düzeyde yapısal, fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir (48,49). Antioksidan etkisi olan N-asetilsistein, vitamin E, vitamin C tedavisi ile endotel disfonksiyonu önlenmektedir (50).

Diyabetik hastalarda görülen kardiyak komplikasyonlardan biri de otonomik nöropatidir. Klinik bulguları; postural hipotansiyon, kusma, diyare, mesane parezisi, impotans, terleme anormalliklerini içermektedir. Yetişkin hastalarda semptomatik ve subklinik otonomik nöropati artmış ani ölüm riski ile ilişkilidir. Artmış QT intervali aritmilere yatkınlık sağlamaktadır (51). Otonomik sistemi değerlendirmek için yapılan testler kardiyovasküler ve pupiler fonksiyon testleridir.

Kardiyovasküler testler şunlardır (52);

- 1) İstirahatte kalp hızı
- 2) R-R değişkenliği
- 3) Valsalva manevrası
- 4) Ayağa kalkma ile kan basıncı değişikliği
- 5) QTc intervalinin ölçümü.

Diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliğinde azalma, artmış istirahat kalp hızı, kan basıncının diurnal varyasyonunda bozulma ve nokturnal hipertansiyon gelişebilmektedir (41).

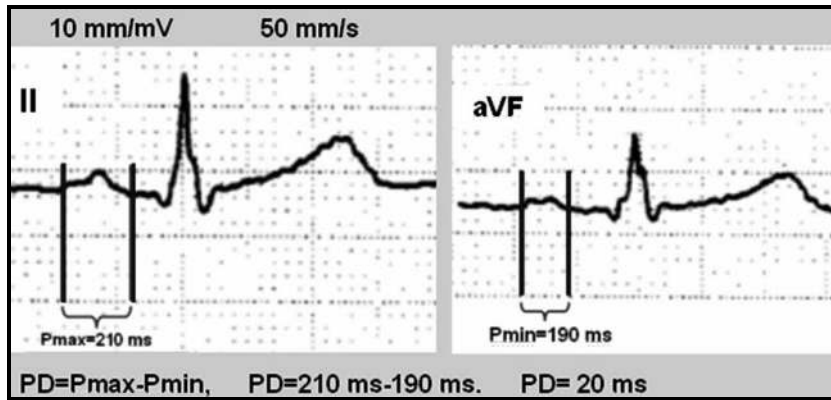
2.2. P Dalga Dispersiyonu

P dalga dispersiyonu standart 12 kanallı elektrokardiyografik incelemede (EKG) en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1). P dalga dispersiyonu ve P maksimum süresi (en uzun P dalga süresi) sinüs uyarısının yayılımı ve atriyal ileti zamanının değerlendirilmesi için kullanılır. Çeşitli hastalıklarda atriyum dokusunda olan değişiklikler atriyum içi ve atriyumlar arası iletinin yavaşlamasına ve düzensizleşmesine yol açar. Bu durum P dispersiyonunda artış şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Uzamış P dispersiyonu ve P dalga süresinin atriyal fibrilasyon için bağımsız bir risk faktörü olarak da kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır (53).

Diyabetik hastalarda P dispersiyonunda artışın mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, diyabetin atriyal miyokardiyumda oluşturduğu yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler bunun sebebi olabilir. Metabolik stres ve koroner mikrosirkulatuar hastalığa bağlı oluşan miyokardiyal iskemi, kronik hiperglisemiye bağlı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, bazal membrandaki değişiklik nedeni ile ekstrasellüler protein birikimi ve interstisyel fibrozis gelişiminin atriyal heterojeniteye yol açan patojenik faktörlerden olduğu düşünülmektedir (9).

Diyabetik hastalarda iletim sistemi anormalliklerinin, atriyal fibrilasyon tromboembolik olaylara yatkınlık geliştirdiği bildirilmektedir. Atriyal fibrilasyon için diyabetes mellitus bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebilir (10).

Deneyssel olarak yapılan bir çalışmada diyabetik ratlarda atriyal fibröz dokuda artış olduğu ve atriyal aktivasyon süresinin uzadığı gösterilmiştir (54).



Şekil 2.1. P dispersiyonu hesaplanması.

2.3. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncı ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde etkin bir hormon sınıfıdır. Bunlar; Atrial / A tipi natriüretik peptid, Brain/ B tipi natriüretik peptid, C tipi natriüretik peptid, D tipi natriüretik peptid olarak sınıflandırılır (55).

Atrial A tipi natriüretik peptid esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilir. Atriyal duvar gerginliği ANP salınımı için birincil uyarıcıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventrikül hipertrofisi durumunda az miktarda ventrikül dokusundan da üretilir. **C tipi natriüretik peptid (CNP)** sinir sistemi ve vasküler endotelyal hücrelerden salınan natriüretik peptiddir. Damar duvarı üzerinde lokal antiproliferatif ve vazodilatatör etkisi olduğu gösterilmiştir. **D tipi natriüretik peptid (DNP)** ise son keşfedilen natriüretik peptid olup, ANP ve BNP benzeri etkileri vardır. İnsan patofizyolojisi üzerindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (55).

Brain / B tipi Natriüretik Peptid (BNP): Otuz iki aminoasit içeren polipeptid yapısında bir nörohormondur. BNP volüm ve basınç yükünün neden olduğu duvar gerilimine yanıt olarak özellikle ventriküllerden az miktarda da atriyumlardan salgılanır. Diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. ANP'ye göre granüllerde depolanması daha az, plazma seviyesi daha fazla, yarılanma ömrü de daha uzundur. Endopeptidazlar ve toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile dolaşımdan uzaklaştırılır (55).

2.3.1. Natriüretik peptidlerin fizyolojik özellikleri

Natriüretik peptidler (NP) natriürez, diürez ve Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Vasküler vazodilatasyon yaparak kan basıncını (ardyük) ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Merkezi ve periferik sempato–inhibitör etkileri de vardır.

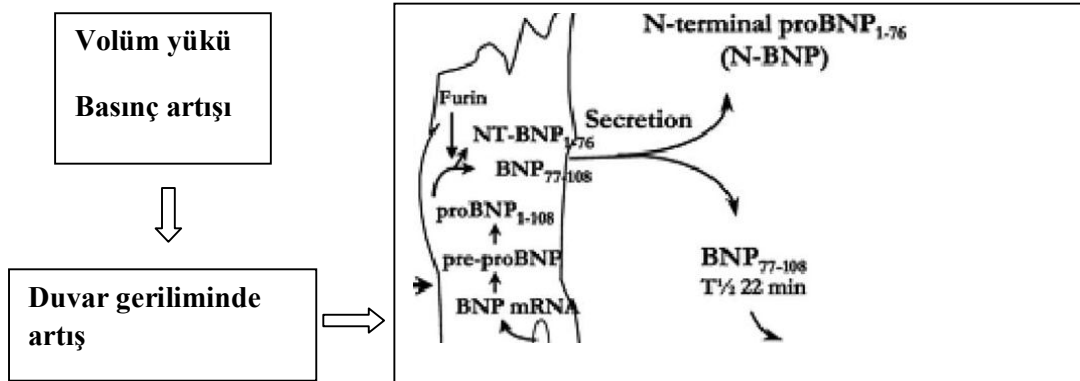
Natriüretik peptidler fizyolojik etkilerini natriüretik peptid reseptörleri (NPR) üzerinden yaparlar. Üç tip NPR tanımlanmıştır. NPR-A, NPR-B natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu iken, NPR-C bu peptidlerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. Her üç tip reseptör böbrek, böbrek üstü bezi, kalp, düz kas ve santral sinir sisteminde bulunur. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya, CNP ise NPR-B'ye bağlanarak etki eder. Natriüretik peptidler NPR-C'den başka nötral

endopeptidaz (NEP) denilen ve transmembranöz yerleşimli enzimler tarafından da yıkılır, bu enzim etkilerini NP'lerdeki bağ yapısını kırarak gösterirler. Vasküler endotel ve düz kas hücreleri, miyositler, renal tübüler epitel, akciğer ve beyin parankimi gibi pek çok dokuda NEP yaygın olarak bulunur. Ancak renal tübüler NEP'ler natriüretik peptid metabolizmasında en önemli role sahiptir. NEP ve NPR-C'ye afinitesi en düşük olan BNP'nin yarı ömrü diğer NP'lerden daha uzundur. ANP 3 dk'da, BNP 20 dk'da yıkılırken inaktif formu olan NT-Pro BNP ise BNP'den farklı olarak nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarı ömrü 2 saattir (56,57).

2.3.2. BNP ve NT-Pro BNP

İlk olarak 1980'li yıllarda domuz beyninden izole edilmiştir. BNP volüm ve basınç yükü sonucunda artmış olan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanır.

BNP'yi kodlayan gen 1. kromozom distal kısmındadır. Bu gen prohormon olan 108 aa'lık ProBNP'yi kodlar. Miyositler içerisinde oluşan pre-pro BNP'den sinyal peptidin ayrılması ile 108 aa'lık proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artması ile ProBNP aktif hormon olan 32 aa'lık BNP ve inaktif metaboliti olan 76 aa'lık NT-Pro BNP'ye parçalanır (58).



Şekil 2.2. Kardiyak miyositlerde BNP sekresyonu.

BNP sentez ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. İlk 60 dakika içerisinde atriyal BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. BNP ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri birbirine paraleldir. Ancak NT-

ProBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun ve ölçümü daha kolaydır. NT-ProBNP düzeyi serumun alındığı andaki şartlardan daha az etkilenir (pozisyon ve egzersiz gibi). Kalp yetmezliği tanı ve takibinde ölçümündeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-ProBNP düzeyleri kullanılmaktadır (59).

BNP ve NT-proBNP diğer natriüretik peptidlere göre hemodinamik durumu yansıtmada daha sensitif ve spesifiktir. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü 2-3 saat, BNP'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 20 dakikadır (59).

2.3.3. BNP'nin fizyolojik etkileri

BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Afferent arteriyoler dilatasyon ve eferent arteriyoler vazokonstrüksiyon ile GFR'yi artırır. Proksimal tubulde Anjiyotensin-II aracılığı ile oluşan su ve sodyum reabsorbsiyonunu toplayıcı kanalda da vazopressin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır (60).

Damar düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ön yük ve ard yük azalır. Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olarak miyokardda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Antimitojenik etkileri ile ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin- I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (61). Koroner vazodilatasyon ile koroner kan akımını artırarak kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler yaparlar. Kalp hızını ve miyokardiyal oksijen tüketimini değiştirmezler.

2.3.4. BNP ve NT-proBNP'nin klinikte kullanımı

Erişkin hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin prognoz ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Pediatrik kardiyolojide de günümüzde giderek önemi artmakta ve çocuk hastalarda aşağıdaki hastalıkların izleminde kullanılmaktadır.

- _ Kalp yetersizliği tanısı ve takibinde
- _ Dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanı ve izleminde
- _ Konjenital kalp hastalıklarının takibinde

- _ Obstrüktif kalp hastalıklarının tanı ve takibinde
- _ Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayrımında
- _ Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde
- _ Sağ kalp hastalıklarında
- _ Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde.

Kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliği ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeyinin ejeksiyon fraksiyonu ile negatif, kalp yetmezliği klinik skorlaması ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (62).

2.3.5. Çocuklarda NT-proBNP'nin normal plazma düzeyleri

Pediyatrik olgularda BNP ve NT-pro BNP'nin normal değer aralıklarını gösteren değişik çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda genel olarak NT-proBNP'nin yaş, cinsiyet ve ölçüm yönteminden etkilendiği bildirilmektedir (63). Ayrıca birçok çalışmada BNP ve NT-pro BNP'nin doğumdan hemen sonra yüksek değerlerde olduğu ve hayatın ilk haftasında azalmaya başladığı gösterilmiştir (64,65).

Bu konuda yapılmış en geniş çalışmada NT-proBNP'nin hayatın ilk günlerinde yüksek değerlerde olduğu ve giderek hızla azaldığı, kız çocuklarında puberte döneminde hafif düzeyde arttığı bildirilmiştir. Kullanılan referans aralığı Tablo 2.3'de belirtilmiştir (63). Buna göre %95 persentil üzerindeki değerler üst sınır olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.3. NT-proBNP düzeylerinin (pg/ml) doğumdan 18 yaşa kadar normal referans aralıkları.

Yaş	Olgu sayısı	Median	Dağılım	%5	%95	%97.5
0-2 gün	43	3.183	260-13,224	321	11,987	13,222
3-11 gün	84	2.210	28-7250	263	5,918	6,502
1 ay-1 yıl	50	141	5-1.121	37	646	1,000
1-2 yaş	38	129	31-675	39	413	675
2-6 yaş	81	70	5-391	23	289	327
6-14 yaş	278	52	5-391	10	157	242
14-18 yaş	116	116	5-363	6	158	207

2.4. Strain, Strain Rate (SR) ve Speckle-Tracking Görüntüleme

Son dönemlerde kardiyak fonksiyonların ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak veren yeni ekokardiyografik yöntemler geliştirilmiştir. Doku doppler ve speckle-tracking temelli strain görüntüleme geometriden bağımsız miyokardiyal hareket ve deformasyonun değerlendirilmesinde direkt kantitatif bilgi veren, miyokardiyal mekanikleri daha iyi değerlendirerek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rehberlik yapan tetkiklerdendir.

Strain ve Strain Rate (SR) ekokardiyografi, doku doppler prensibine dayalı noninvaziv kardiyak bir görüntüleme yöntemidir. Strain ve SR ekokardiyografi ilk kez Mirsky ve Parmley tarafından miyokardın mekanik özelliklerini göstermek amacı ile tanımlanmış (66), Heimdal ve arkadaşları da 1982’de longitudinal gerçek zamanlı strain rate ölçümünü tanıtmışlardır (67).

Farklı ekokardiyografik tetkikler göz önüne alındığında hareket ve deformasyon ayrımını yapmak önemlidir. Yer değiştirme ve hız “hareketi”, strain ve strain rate ise “deformasyonu” gösterir. Hareket genel anlamda bir cismin zaman içerisinde yer değiştirmesidir. Hareket eden bir cisim deforme olmadığı sürece her bir noktasının hareket hızı aynıdır. Hız kalp dokuları için cm/sn veya m/sn olarak ifade edilir. Normal kasılan sol ventrikülün uzun eksenini boyunca en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilir ve 15-20 cm/sn dolayındadır. Bazal segmentlerden apekse doğru hareket hızları azalır ve apeks göreceli olarak sabittir. Bu bilgi bizi aynı siklus içerisinde bazaldan apekse doğru kalp kası segmentlerinin farklı miktarlarda yer değiştirdiği doğal sonucuna götürür (68).

Sol ventrikül duvar hareketlerinin komşu segmentlerde farklı hızlarda ve miktarlarda oluşu, sol ventrikülün kasılıp gevşerken “deforme” olduğunu göstermektedir. Deforme olmadan hareket eden bir cismin her noktasının hızı sabittir. Bir başka deyişle kalp kasında olduğu gibi intakt bir dokunun hareketi sırasında iki ucu arasında bir hız farkı varsa bu doku deforme olarak hareket etmektedir (69).

Strain bir cismin normal şekle oranla deformasyonunu ifade eder. Bu nedenle bölgesel strain hesaplamaları ile sadece boyutsal değişiklikler ölçülebilir, duvar kalınlıkları değerlendirilemez. Strain bir cismin önceki boyutuna göre değişimini ifade ettiğinden birimsizdir ve genellikle % olarak ifade edilir. Tek boyutlu bir objede oluşan deformasyon longitudinal planda uzama-kısalma, radyal planda ise kalınlaşma ve

incelme şeklindedir. Objenin orijinal haline göre uzaması pozitif, kışalması ise negatif strain olarak tanımlanır. Strain sembolü olarak S veya epsilon (Σ) kullanılır (70,71).

Objenin ilk uzunluğu biliniyor ve deformasyon doğrusal ise strain lagrangian formülle hesaplanır ve “Lagrangian strain” adını alır (71).

$$S = L - L_0 / L_0 = \Delta L / L_0$$

S: Strain (göreceli deformasyon miktarı)

L_0 : başlangıç boyut,

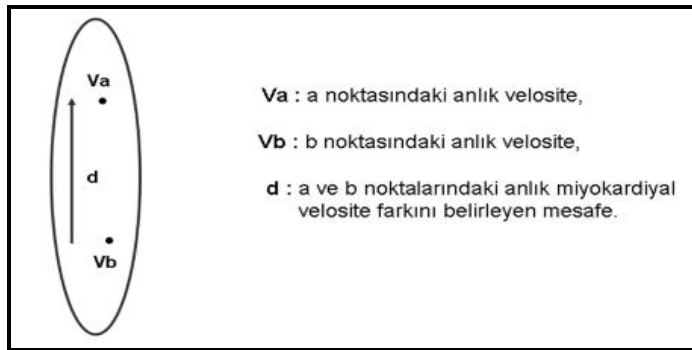
L: deformasyon sonu boyut,

ΔL : boyuttaki değişim.

Objenin ilk uzunluğunun bilinmediği durumlarda (kalp kası deformasyonunda olduğu gibi) belli zaman aralığında (t_0 - t) objenin boyutlarında meydana gelen anlık değişim oranı hesaplanır ve “Eularian yada natural strain” olarak adlandırılır. Natural strain Σ_N şeklinde sembolize edilir (71,72).

Langrangian strain ve Natural strain arasındaki ilişki sabit (non-lineer)dir. Küçük strain değerlerinde (%5-10) Lagrangian ve Naturel strain değerleri birbirine yakındır. Ancak, kardiyak ejeksiyon veya hızlı dolum sırasında meydana gelen büyük deformasyonlar için ikisi arasında önemli farklar bulunur. Kardiyak ölçümlerde, başlangıç boyutuna daha az bağımlı olan naturel strain ölçümleri tercih edilir (71).

Strain rate ise lokal deformasyon hızını gösterir. Strain rate değerleri ultrason ışını yönünde sabit mesafedeki 2 nokta arasında doku velositelerinden hesaplanır. Strain rate'nin sembolü SR veya ϵ' , birimi ise s^{-1} dir (67,70).



Şekil 2.3. Belirlenen iki nokta arasında; a ve b noktalarındaki velositelerden strain rate hesaplanması.

$$SR = V_a - V_b / d$$

SR: strain rate,

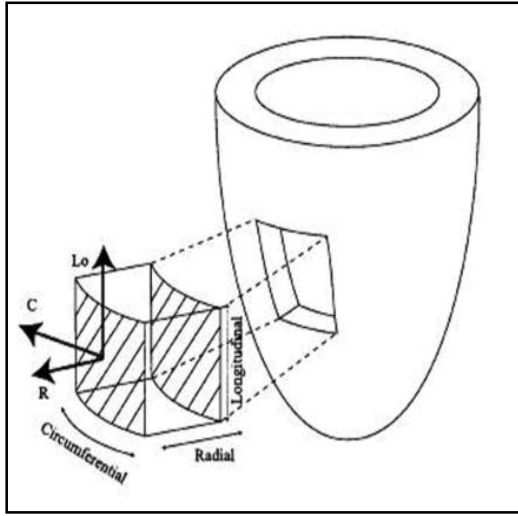
d: a ve b noktalarında ki anlık miyokardiyal hız farkını belirleyen mesafe.

V_a : a noktasında ki anlık hız,

V_b : b noktasında ki anlık hız,

Bir boyutlu iki cismin başlangıç yani “Langrangian strain” değerleri eşit olmasına karşın strain rate değerleri farklı olabilir (73).

Normal sol ventrikül miyokardında siklus boyunca longitudinal, radyal ve sirkumferansiyal olmak üzere üç düzlemde deformasyon (strain) tanımlanmıştır. Uzun ekseninde (longitudinal) sistolde kısalma, diyastolde uzama, transvers ekseninde (radyal) sistolde kalınlaşma, diyastolde incelme olurken, sirkumferansiyel ekseninde sistolde kısalma, diyastolde uzama olur. Her üç boyuttaki deformasyon birbiri ile ilişkilidir (71).



Şekil 2.4. Sol ventrikülün siklus boyunca deformasyon eksenlerinin şematik gösterimi.

Günümüzde Strain ve Strain rate görüntüleme, Renkli doku doppler görüntü içeriğinin işlenmesine veya 2D gri skala görüntülerde “speckle tracking” yöntemiyle kasılma ve gevşeme süresince doku yansımalarının takip edilmesine dayalı iki şekilde klinik kullanımı vardır (74).

2.4.1. Doku Doppler temelli strain

Miyokardın hareket hızı doku doppler teknikleri ile kaydedilebilir ve daha önceden kaydedilmiş renkli doku doppler görüntüleri üzerinden diğer görüntü çeşitlerinin üretilmesi esasına dayanır.

Bu yöntemde temelde iki boyutlu gri-skala görüntüleri ile eş zamanlı kaydedilmiş doku doppler görüntüleri incelenir. Strain rate görüntü elde etmek için renkli doku doppler tekniği ile iki boyutlu görüntü alanındaki her bir pikselin hız ve vektör bilgisi kullanılarak sabit uzunluktaki iki nokta arasındaki velosite gradienti hesaplanır. Ölçülen velosite gradienti farklı bir renk haritası ile kodlanarak SR görüntü oluşturulmaktadır.

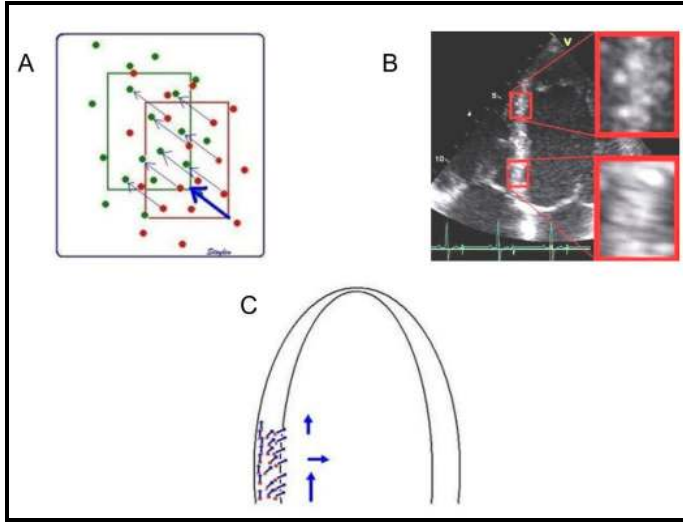
Burada sarı renk spektrumu negatif deformasyon (kısalma-incelme), mavi ise pozitif deformasyon hızı (uzama-kalınlaşma'yı) göstermektedir. Deformasyon olmayan miyokard bölümleri ve/veya zaman aralıkları yeşil renk ile gösterilir.

Renkli doku doppler temelli strain rate verilerinin zaman integrali alındığında strain değerleri elde edilir (72).

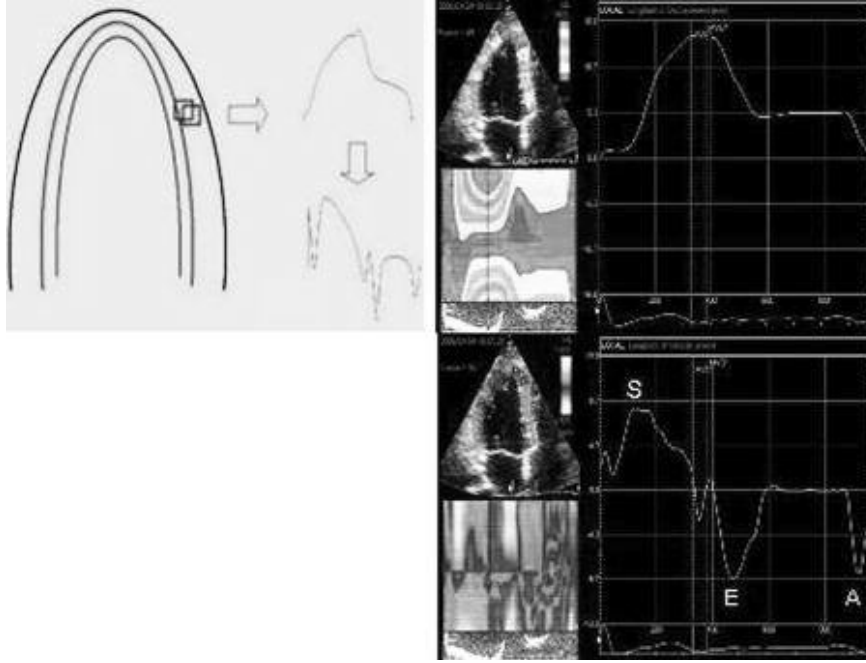
Normal kasılma paterni gösteren bir sol ventrikülün uzun eksen boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, strain rate ve strain eğrileri birbirinden farklıdır. Sistol boyunca sol ventrikül apeksi göreceli olarak sabit kaldığı, bazalden apekse doğru uzun ekseninde miyokard segmentleri kısalarak deforme olduğu için bazalden apekse doğru miyokard segmentlerinin hız ve hareket miktarları azalırken deformasyon hızları (SR) ve miktarları (strain) ise göreceli olarak sabittir (75).

2.4.2. Gri skala temelli strain (Speckle-Tracking)

Kalp kasından yansıyan ultrason dalgalarının interferansı 2D gri skala görüntüde her bir bölgesinde diğerinden farklı rastgele ve düzensiz parlak noktalar (speckle) oluşturur. Bu parlak noktalar miyokardın hareketi ile kısmen şekillerini koruyarak farklı konumlara geçerler. Bu nedenle bir siklus boyunca parlaklıkların takip edilmesi ile hareket-zaman eğrisi oluşturulur. Buradan ilgi alanının hızı, hareket eğrisinin zaman türevi alınarak veya hareket miktarının frame zaman aralıklarına bölünmesiyle bulunabilir. Segment sınırlarına otomatik olarak yerleştirilen ilgi alanları sayesinde, istenilen segmentin deformasyonu ve böylece strain değeri hesaplanabilir. Bu yöntem açı bağımlı değildir ve aynı uzun eksen görüntüde hem longitudinal hareketi hem de transvers hareketi gösterebilir. Ancak bu yöntem kullanılırken bazı teknik ayrıntılara dikkat edilmelidir. Yöntemin lateral rezolüsyonu düşüktür ve kare hızı arttıkça bu durum belirginleşir. Lateral çözünürlüğü arttırmak için düşük frame hızı kullanıldığında ise özellikle yüksek kalp hızlarında ilgi alanlarının takibi zordur. Bu nedenle, teknik günümüzde en iyi 50-70 kare/sn hızlarında kullanılabilmektedir ancak bu da tekniğin temporal rezolüsyonunu kısıtlamaktadır. Bir ilgi alanı doğru takip edilemediğinde o segmentin strain ve SR değerleri olduğundan düşük ölçülürken doğru takip edilen komşu segmentte ise olduğundan yüksek bulunur (72,76).



Şekil 2.5. Speckle -Tracking görüntünün ekokardiyografik yansıması.



Şekil 2.6. Speckle Tracking ekokardiyografik görüntü.

Solda bir miyokard alanı 2D gri skala parlaklık paternlerinin takip edilmesi ile elde edilen hareket-zaman eğrisi ve hız-zaman eğrisinin şematik gösterimi, sağda bu yöntemle normal bir sol ventrikülde apikal septumun uzunlamasına hareket (üstte) ve hız (altta) eğrileri görülmektedir. 2D gri skala parlaklık takibi ile elde edilen bölgesel hareket ve hız eğrileri doku doppler eğrilerine benzer olup karakteristik sistolik pozitif S, erken diyastolik negatif E ve atriyal sistolde negatif A dalgaları izlenmektedir.

2.4.3. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, sol ventrikülün ejeksiyon kapasitesi olarak tanımlanabilir. Ejeksiyon kapasitesi, ventrikül miyokardının kontraktıl kapasitesi dışında ön yük, ard yük ve kalp hızından etkilenir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirilirken esas değerlendirilmek istenen ventrikülün kontraktıl özellikleri olsa da ölçümde kullanılan birçok yöntem kontraktılite dışındaki bu faktörlerden belirgin olarak etkilenmektedir. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları global veya segmenter olarak değerlendirilebilir.

Global olarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken alınan ölçümler volüm bağımlı olup, geometrik öngörülere dayanır, segmenter duvar hareket değerlendirilmesi ise görüntü kalitesi ve değerlendiricinin tecrübesi ile yakından ilişkilidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan ölçümler aşağıda belirtilmiştir.

- 1) Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları
- 2) Fraksiyonel kısalma
- 3) Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri
- 4) Ejeksiyon fraksiyonu
- 5) Kardiyak debi

Kalbin miyokard lifleri birbirine sarmal şekilde sarılmış üç tabakadan oluşur. Subendokardiyal ve subepikardiyal lifler sol ventrikülü uzun ekseninde sararlar ve sistol sırasında %10-12 kısalarak sol ventrikülün ejeksiyon görevini yerine getirirler (longitudinal hareket). Sirkumferansiyel lifler orta tabakada bulunur ve sistol sırasında kasılarak ventrikül içi basıncı artırır (radial hareket). Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını etkileyen birçok hastalık süreci ilk önce ventrikülün longitudinal hareketini bozar. Dolayısıyla sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde longitudinal hareketin değerlendirilmesi hastalık süreci hakkında önemli bilgiler verir (11,12).

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının incelenmesinde; sol ventrikül diyastolik doluşunun iki temel belirleyicisi ventriküler gevşeme ve efektif boşluk kompliyansıdır. Miyokardial duvar gevşemesi izovolemik gevşeme döneminde intrakaviter basınç azalmasının zaman sabiti ile miyokard duvarının kompliyans ve katılığı ise daha çok basınç / hacim eğrisinin lokal eğilimi ile ilişkilidir.

Diyastol birbirini izleyen 4 ayrı fazdan oluşur:

- 1) **İzovolemik gevşeme:** Sistolün devamıdır ve bu nedenle hem ventrikül sistolünden, hem de diyastolik gevşemeden etkilenir.
- 2) **Erken diyastolik hızlı doluş:** Sol ventrikül gevşeme ve kompliyansından etkilenir (doppler ekokardiyografik incelemede AV kapak E dalga velositesi).
- 3) **Yavaş diyastolik doluş:** Diyastazis de denilir. Kalp hızı ve kompliyansından etkilenir.
- 4) **Atriyal kontraksiyon:** Sol atriyal fonksiyon, kompliyans ve kalbin elektriksel iletim sistemine bağlıdır (doppler ekokardiyografik incelemede AV kapak A dalga velositesi).

Ventriküler diyastolik fonksiyon çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Bu faktörler; ventriküler sistolik fonksiyon, atriyoventriküler kapak fonksiyonları, ventriküler gevşeme, atriyal sistolik fonksiyonlar, volüm yükü, intratorasik basınç değişiklikleri, kalp hızı ve ritmi olarak sayılabilir.

Ancak bunların arasında ventrikül gevşemesi ve kompliyansı temel olan iki değişkendir (13).

Diyastolik fonksiyonlar günümüzde doppler ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemler mitral kapak akım velositesi, triküspit kapak akım velositesi, pulmoner ven ve sistemik venöz sistem akım velosite ölçümleridir (13).

Mitral kapak ve pulmoner ven akım velositeleri sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, triküspit kapak ve sistemik venöz akım velositeleri sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. Transmitral akım örneğinde erken diyastolik akım pik velositesi (E dalgası), geç diyastolik akım pik velositesi (A dalgası) ve erken doluş deselerasyon zamanı (DZ) değişkenleri ölçülebilir. Deselerasyon zamanı; E velositesinin tepe noktasından E'nin sonuna kadar geçen süredir. Doppler akım ölçümleri kullanılarak her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplanabilir. MPI ölçüm sonuçlarının ventrikül geometrisinden ve kalp hızından etkilenmediği bildirilmektedir (14).

2.4.4. Atriyal fonksiyonlar ve strain ekokardiyografik inceleme

Normal kalp işlevlerinin devamı açısından atriyal işlevler oldukça önemli olmasına rağmen atriyal fonksiyonların değerlendirilmesi ventriküllerin değerlendirilmesi kadar önem kazanmamıştır. Atriyal fonksiyonlar; 2 boyutlu ekokardiyografik inceleme ile atriyal volüm ölçümü, doppler ekokardiyografik inceleme ile mitral ve pulmoner ven kapak velosite ölçümleri, doku doppler inceleme ile de atriyum duvar görüntülemesi yapılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikler ile atriyal işlevlerin özellikle de atriyal kasılmanın değerlendirilebilmesi yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle günümüzde strain ekokardiyografi gibi yeni teknikler ile atriyal işlevlerin değerlendirilmeye başlandığı ve öneminin giderek arttığı görülmektedir (77,78).

Genel olarak atriyal işlevlerin değerlendirilmesinde strain ve strain hızı global kardiyak hareketten etkilenmediği için doku doppler yöntemlerine göre daha iyi sensitivite ve spesifiteye sahiptir (79).

Sol atriyumun (LA) çeşitli fonksiyonları mevcuttur;

- 1) Sol ventrikül sistolü sırasında rezervuar fonksiyonu
- 2) Sol ventrikül erken diyastolde pulmoner venlerden gelen kan akımı için kondüi fonksiyonu
- 3) Sol ventrikül dolumu sırasında geç diyastolde aktif kontraktıl görevi gibi (80).

Erken diyastoldeki atriyal işlevler sol ventrikül kompliyansından çok etkilenir. Atriyumlarda yalnızca, geç ventriküler diyastole denk gelen zaman sürecinde aktif atriyal kasılma olarak (atriyal sistol) ventrikül doluşu tamamlanır. Ventriküler sistol esnasında rezervuar fonksiyonu gösteren atriyumlar bu evrede de atriyal relaksasyon, ventrikül kontraksiyonu ve atriyal sertlikten etkilenir. Strain ve strain rate görüntüleme ile bu 3 fazı değerlendirmek mümkündür (79).

Sol atriyum kontraktıl periyodu A dalgasının süresi, LA rezervuar periyod mitral kapak kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süre, LA kondüi süresi ise mitral kapak açılımı ile A dalgasının başlangıcı arasındaki süre olarak tanımlanır. Strain ve strain hız profilleri sol atriyum fizyolojisi ile oldukça benzerdir. LA duvarı LA kontraksiyonu sırasında kısalır bu kısalma kanın sol ventrikül ve pulmoner venlere boşalmasını sağlar. LA rezervuar döneminde iki faz gözlenir; erken (izovolemik kontraksiyon dönemi) ve geç (ejeksiyon ve izovolemik relaksasyon süresi) dönem. Her iki dönemde pulmoner venlerden LA'ya dolumu gösteren LA'da uzama görülür. LA

kondüi döneminde LA'dan sol ventriküle dolumla beraber LA duvarında kısılma gözlenir. Atriyumların değerlendirilmesi için strain hızı kullanıldığında da ventrikül sistole gelen sistolik atriyal strain hızı (S hızı), ventriküler erken diyastole gelen erken diyastolik atriyal strain hızı (E hızı) ve atriyal kasılmayı temsil eden geç diyastolik atriyal strain hızı (A hızı) birbirinden mükemmel olarak ayrılır. Böylece ventriküler sistolik, erken diyastolik ve atriyal sistolik özellikleri hakkında ayrı ayrı bilgi edinilebilir (78).

Sol atriyal volüm kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar için biomarker olarak kullanılabilir. Konvansiyonel tetkikler ile sol atriyal volüm ölçümleri yapılabilir. Sol atriyal volüm 2 patofizyolojik durum karşısında cevap olarak artar. Bunlar basınç ve volüm yüklenmesidir. Sol atriyal basınç yüklenmesi; mitral stenoz, sol ventrikül dolum basıncında artış (sistolik veya diyastolik dsifonksiyona bağlı olarak) durumlarında, sol atriyal volüm yüklenmesi ise: mitral kapakta yetmezlik, yüksek kardiyak output durumları veya soldan sağa şantlı hastalıklar, arteriyovenöz fistül durumlarında artar. Sol atriyal genişleme arttıkça sol atriyum kompliyansında azalma, atriyum rezervuar ve kontraktıl fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda atriyal aritmilerin sıklığının artmasına neden olmaktadır (81).

Sağlıklı bireylerde sol atriyum fonksiyonları total stroke volüme %15-30 oranında katkı sağlamaktadır. Özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olması durumunda bu katkının önemi artmaktadır (82).

Sol atriyum boyutu kuvvetli olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkilidir. Sol atriyumdan aynı zamanda artmış volüm yüküne cevap olarak natriüretik peptid salınımında olmaktadır. İlerleyici atriyal genişleme şiddetli ve kronik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu durumunda gelişmektedir (83).

2.4.5. Doku doppler ekokardiyografi ile farklılıkları

Doku doppler ekokardiyografi, yüksek frekanslı kan elemanlarının hareketini filtre ederek, düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü miyokardiyal dokunun hareketinin elde edilmesi temeline dayanan bir tetkikdir (84). Doku doppler ekokardiyografi tekniğinin birkaç kısıtlaması vardır. Bunlar; ölçülen hızların kalbin translasyonel hareketinden etkilenmesi, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı pulse wave doku doppler ile yeterince değerlendirilememesi, itme çekme etkisi ile komşu segmentlerin birbirini etkilemesi, açığa bağımlı olması ve ön yükten etkilenmesi olarak sayılabilir (85,86).

Yeni gelişmekte olan strain ve strain rate gibi ekokardiyografik tetkikler doku doppler ekokardiyografide bahsettiğimiz miyokardiyal komşu segmentlerin translasyon ve gerilmesinden etkilenmediğinden bölgesel miyokardiyal işlevlerin değerlendirilmesinde daha üstün bir yöntemdir. Aynı zamanda doku doppler ekokardiyografi’de görüntülenen bölgedeki miyokardiyal segmentin ölçülen hızı açıya bağımlı olması ve maksimal hızların kesin belirlenmesini zorlaştırması da strain ve strain rate ekokardiyografinin bölgesel duvar hareketlerinin nicel olarak incelenmesinde daha ön planda olmasını sağlayan bir tetkik olarak görünmektedir (15).

2.4.6. Speckle tracking analiz ölçüm tekniği

Optimal strain, strain rate ve Speckle- tracking analiz ölçümü için miyokardiyal duvarlar açık olarak belirlenmeli, miyokard ve çevre yapılar ayırt edilmelidir. Speckle tracking yönteminde segment sınırları arasına otomatik olarak yerleştirilen ilgi alanları sayesinde segment uzunluklarındaki değişim ölçülerek her bir segmentin ayrı ayrı ve tüm segmentlerin ortalama straini hesaplanabilir. Bu yöntem ile ultrason ışını geliş yönünde değil, iki boyutta duvar hareketi yönü boyunca doku takip edildiği için açı bağımsız gerçek segmenter strain ve strain rate hesaplanmaktadır. Ayrıca bu uygulama otomatik segmentasyon olanağı sağlayarak elle tespit edilen ilgi alanlarına göre sonuçların daha tekrarlanabilir olmasını sağlar.

Prensipte speckle tracking tekniği hareket yönünden bağımsız ve çapraz yönlü hareketide takip edebilir. Bu teknik optimal olarak 50-70 f/sn hızında işlenmektedir.

Düzenli ritimlerde ardışık 4, aritmilerde 8 kardiyak siklus kaydedilir (71).

Apikal 2-3-4 boşluk görüntüler kullanılarak longitudinal S, parasternal kısa aks görüntülerde posterior duvar kullanılarak radyal S, lateral duvar kullanılarak sirkumferansiyel S değerlendirilebilir (87).

Strain kayıtlarının alınması ve ölçüm yapılması geleneksel ekokardiyografik incelemelere göre daha fazla zaman almaktadır. Teknik olarak eş zamanlı ölçüm yapılamamaktadır. Bu nedenle, görüntüler optimize edilir ve digital ortamda (cineloop formatında) depolanır. Strain ve SR ile elde edilen dalga formları DDE’de elde edilen dalga formlarına benzerlik gösterir. Strain eğrilerinde pik sistolik strain oluşan ana dalgadır ve değerlendirmede bu dalga incelenir. Diyastolik dalgalar ise ihmal edilir. Strain rate için ise sistolik ve diyastolik dalgalar negatif ve pozitif değer alabilirler (88).

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde Tip 1 DM tanısı ile takip edilen mikro ve makrovasküler komplikasyonu olmayan 69 hasta kabul edildi. Hasta grubunun tamamında insülin tedavisi kullanılmaktaydı. Kardiyak disfonksiyonu işaret eden klinik semptomları yoktu. Hasta grubu; 5 yaş üzeri 3–5 yıl arası Tip 1 DM tanısı ile takipli (Grup 1), 6-10 yıl arası Tip 1 DM tanısı ile izlenmekte olan (Grup 2) hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubu; hasta grubu ile yaş ve BMI açısından uyumlu göğüs ağrısı yada üfürüm şikayeti ile başvurmuş, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal, başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalardan seçildi.

Hasta grubu yaş aralığı (7-18 yaş) kontrol grubunda yaş aralığı (6-17 yaş) olarak belirlendi.

Hastaların kilo, boy, VKİ ve son 1 yıl içerisinde ölçülen HgbA1c düzeylerinin ortalaması kaydedildi.

VKİ; $\text{kg/boy (m}^2\text{)}$ olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve ailelerine bilgi verilerek yazılı onam alındı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Çalışma Planı

3.2.1. Ekokardiyografik inceleme

Tüm hastalara 3 Mhz probe kullanarak GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, M-Mode ve doppler ekokardiyografik inceleme ‘American Society of Echocardiography’ kılavuzuna göre yapıldı (89,90). Bu incelemede hastaların sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sol atriyum çapları, mitral kapak E (erken diyastolik akım), A (atriyal kontraksiyon dalgası) dalga velositeleri görüntülendi. Bunlardan da E/A oranı hesaplandı.

3.2.2. P dispersiyonu

Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastaların 10 mm/mv amplitüd, 50 mm/sn hızda standart 12 kanallı yüzey elektrokardiyogramları çekildi. EKG kayıtları Nihon–Kohden Cardiofax-gem 12 kanallı kayıt cihazı kullanılarak yapıldı. EKG incelemesinde her derivasyondaki P dalga süreleri hesaplanarak en uzun ve en kısa dalga süreleri milisaniye olarak belirlendi. P dalga süresi izoelektrik hatta P dalga defleksiyonunun başladığı nokta ile izoelektrik hatta defleksiyonun sona erdiği nokta arasındaki süre olarak belirlendi. Pmaximum- Pminimum dalga süresi P dispersiyonu olarak tanımlandı.

3.2.3. NT–ProBNP (N terminal ProBrain natriüretik peptid)

Tip 1 DM tanılı hasta grubundan jelli kuru biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Örnekler 15 dk içerisinde oda ısısında 3000 devirde 5 dk süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri ölçüm yapılana kadar -80°C’de saklandı.

Serum örnekleri Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında Cobas 8000 otoanalizöründe ECLIA yöntemi kullanılarak çalışıldı.

3.2.4. Speckle -Tracking ekokardiyografik görüntüleme

Standart ekokardiyografik inceleme ardından hasta ve kontrol grubu tüm hastalara elektrokardiyografi sinyalleri eşliğinde “speckle tracking” ekokardiyografik inceleme yapıldı.

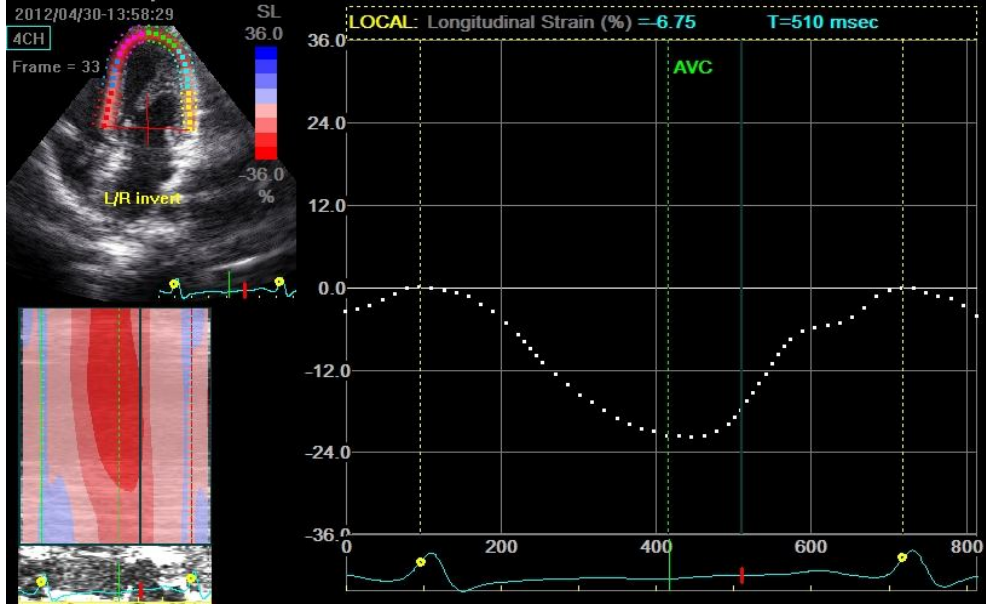
Görüntü kayıtları 60-80 çerçeve/sn hızında ve en az 4 kardiyak siklus içerecek şekilde alındı. Kayıtlarda sol ventrikül için apikal 4 boşluk, 3 boşluk, 2 boşluk ve parasternal kısa eksen kesitler görüntülendi. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve 3 boşluk kayıtlardan longitudinal strain ölçümü, parasternal kısa eksen kayıtlarda da sirkumferensiyel strain ve radial strain ölçümleri yapıldı.

Atrial strain ölçümleri apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntü kayıtlarından yapıldı.

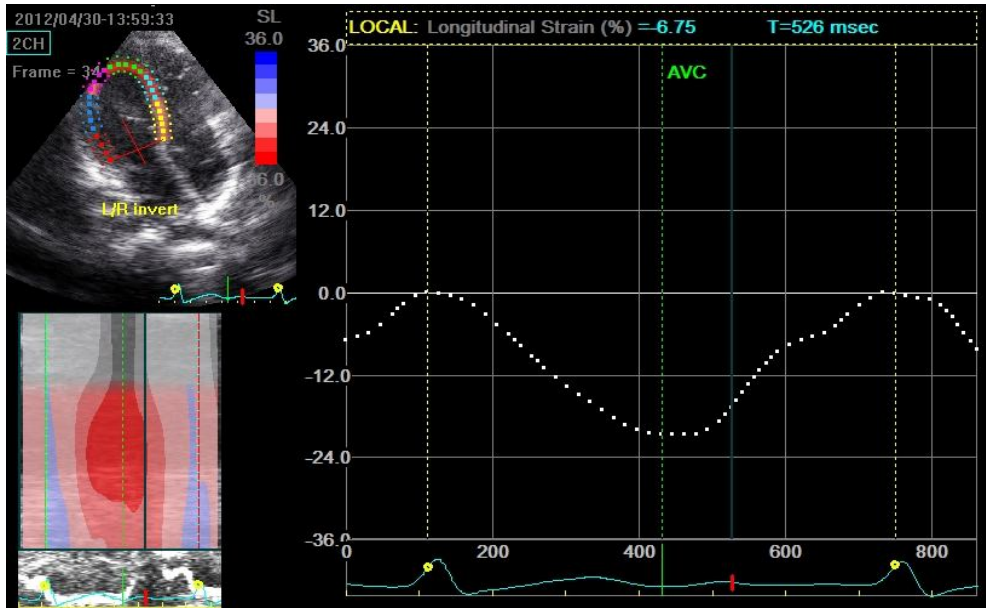
Alınan görüntüler cine loop formatında CD’ye kaydedildi. Echo Pac (software version 8, GE, Healthcare) programı ile analiz edildi.

Görüntü kayıtları analiz edilirken endokardiyal sınır aynı uygulayıcı tarafından tek frame üzerinde birbirini izleyen noktalar üzerinden belirlendi.

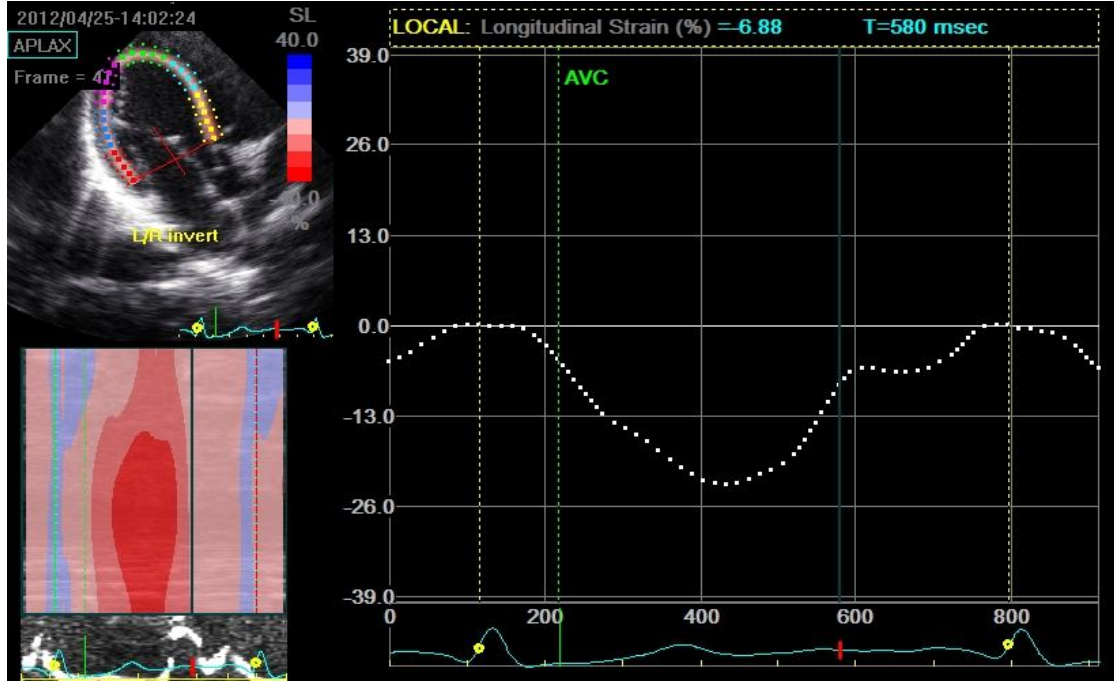
Apikal 4, 3, 2 boşluk görüntülemelerde longitudinal strain Peak S değerleri ölçülerek 3 boşluğun ortalaması alındı ve global longitudinal strain değeri belirlendi. Parasternal kısa eksen kayıtlarda papiller kas seviyesinde ölçüm yapılarak sirkumferensiyal Peak G, radial Peak G ölçümlerinin ortalama değerleri alınarak global sirkumferensiyal strain değeri ve global radial strain değerleri belirlendi.



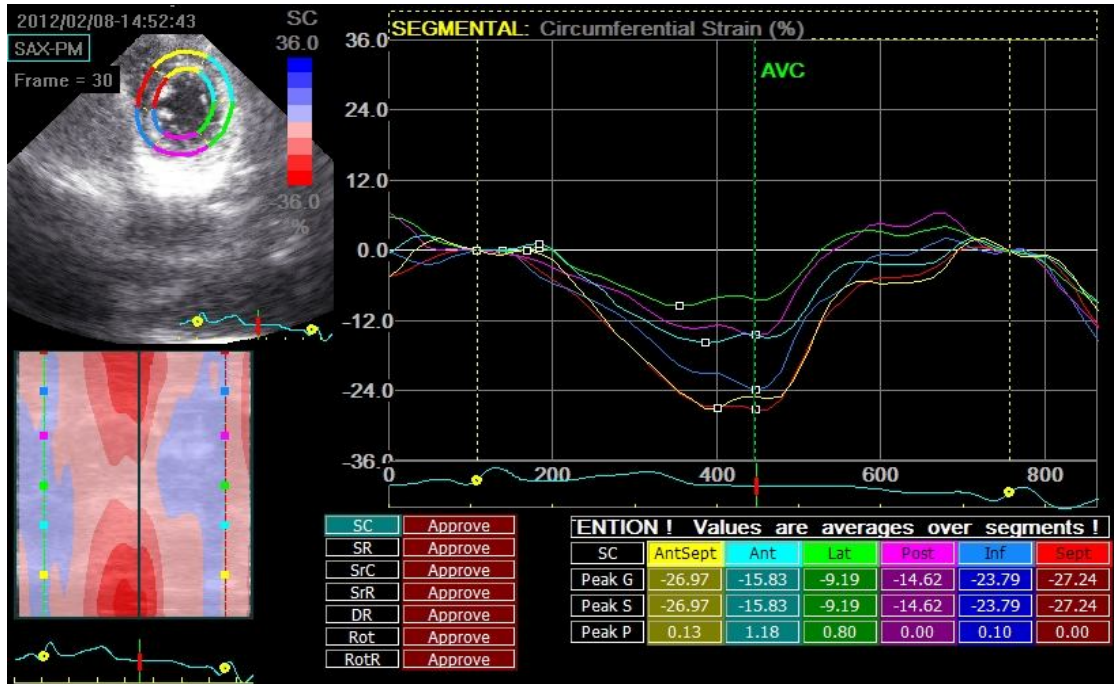
Şekil 3.1. Sol ventrikül apikal 4 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü.



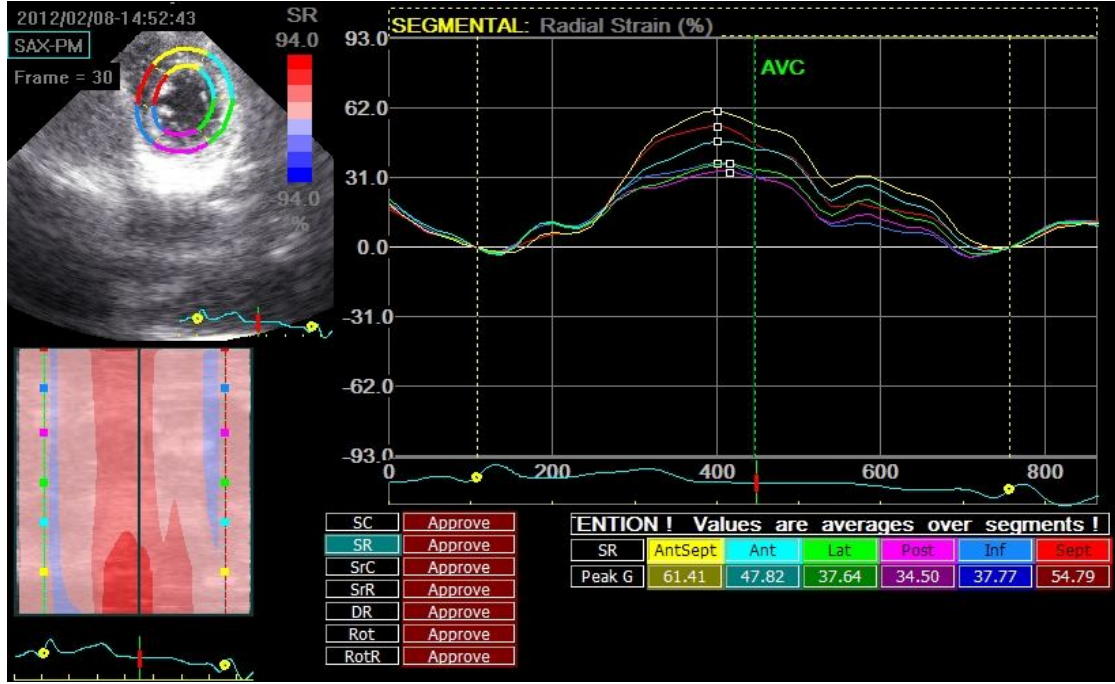
Şekil 3.2. Sol ventrikül apikal 2 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü.



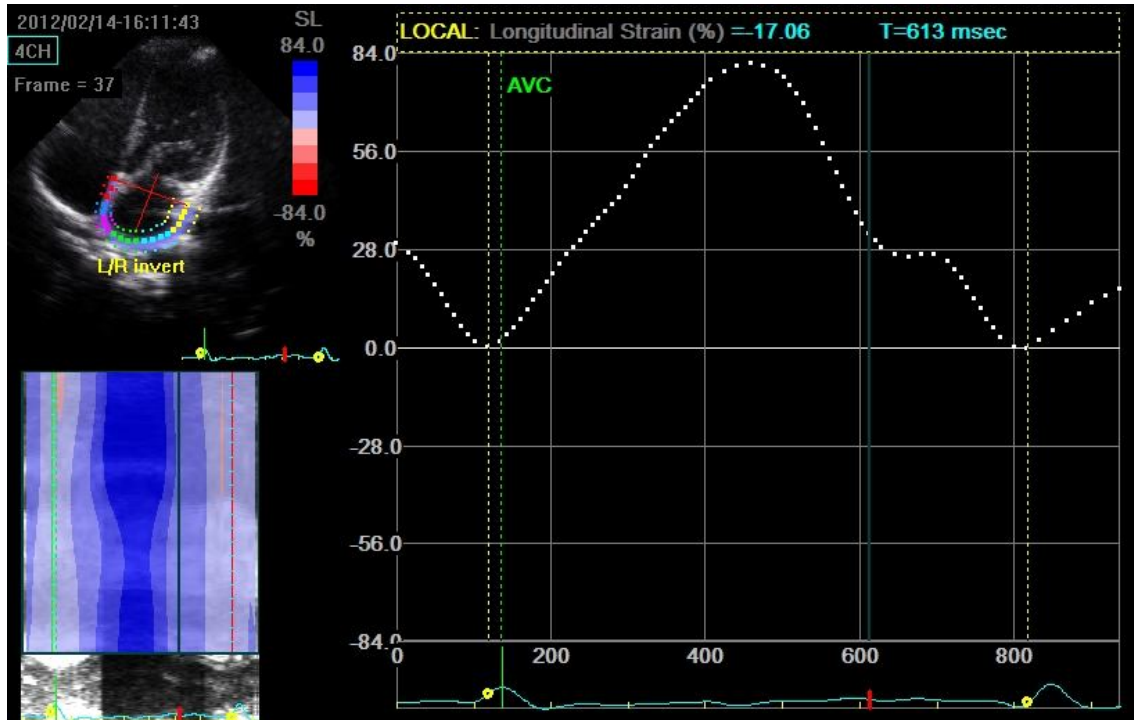
Şekil 3.3. Sol ventrikül apikal 3 boşluk görüntü, longitudinal strain ölçümü.



Şekil 3.4. Sol ventrikül parasternal kısa eksen görüntü, sirkumferensiyel strain ölçümü.



Şekil 3.5. Sol ventrikül parasternal kısa eksen, radial strain ölçümü.



Şekil 3.6. Sol atriyum apikal 4 boşluk görüntü, sol atriyal strain ölçümü.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 18.0, SPSS Inc, Chicago, USA) Windows programı kullanılarak yapıldı. Önce hasta ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı veriler belirlendi. Verilerin normallik dağılımları kontrol edilerek normal dağılıma uyan parametrelere T testi, uymayanlara ise Mann Witney-U testi yapıldı. Değişkenler arasında Pearson ve Spearman korelasyon testi uygulandı. Ekokardiyografik veriler ortalama değer± SD olarak belirtildi. P değeri < 0,05 olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 69 hastadan 6'sının görüntülerinin speckle-tracking ekokardiyografik analiz için uygun olmaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan Tip 1 DM'li hastalar izlem süresine göre 2 gruba ayrıldı.

Grup 1; 3-5 yıl arası Tip 1 DM tanısı ile takipli 32 hasta,

Grup 2; 6-10 yıl arası Tip 1 DM tanısı ile takipli 31 hastadan oluşturuldu.

Kontrol grubunda 36 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması $13,81 \pm 2,91$ (7-18 yaş), 30 erkek (%48), 33 kız (%52), kontrol grubunun yaş ortalaması $12,42 \pm 3,45$ (6-17 yaş arası) 17 erkek (%47), 19 kız (%53) idi.

VKİ'lerine bakıldığı zaman hasta grubunda ortalama $20,54 \pm 3,81$, kontrol grubunda $19,18 \pm 3,87$ olarak belirlendi. Hastaların HgbA1C düzeyleri ortalama $9,59 \pm 1,97$ idi.

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ'leri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. İzlem süresine göre ayrılan hasta grupları; grup 1 ve grup 2 arasında HgbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Tablo 4.1'de grupların klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik özellikler.

Değişkenler	Tip 1 DM'li Hasta Grupları		
	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=31)	Kontrol (n=36)
İzlem süresi (yıl)	3-5	6-10	-
Yaş (yıl)	13,53±2,95	14,10±2,89	12,42±3,45
Kız / Erkek	17 / 15	16 / 15	17 / 19
VKİ	19,52±3,58	21,59±3,8	19,18±3,87
HgbA1c (%)	9,80±2,04	9,38±1,9	-

* p değeri< 0.05

Konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları

Hasta ve kontrol grubu arasında konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz; ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, fraksiyonel kısalma değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. İzlem süresine göre 2 gruba ayrılan hasta grupları grup 1 ve grup 2 arasında da istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerden mitral kapak E dalga hızı (erken diyastolik akım), A dalga hızı (atriyal kontraksiyon dalgası) ve E/A oranları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. E dalga hızı diyabetik hastalarda düşük, A dalga hızı diyabetik hastalarda yüksek, E/A oranı diyabetik hastalarda düşük olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak E/A oranında ve A dalga hızında anlamlı farklılık görüldü. Hasta grupları Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Diyastolik disfonksiyon açısından hasta ve kontrol grubunda E dalgası, A dalgası ve E/A değerleri yaşa göre normal referans aralığındaydı.

Sol atriyum çapları; hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçları Tablo 4.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.2. Standart konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
EF (%)	75±4,7	72 ±4,9	75,05 ±5,09
FS (%)	43,7±4,5	41,6±4,16	43,66±4,8
LVIDd (cm)	4,16±0,45	4,26±0,43	4,08±0,47
LVIDs (cm)	2,34±0,28	2,48±0,27	2,18±0,26
E (m/sn)	0,99±0,13	0,98±0,15	1,04±0,17
A (m/sn)	0,59±0,16	0,57±0,12	0,50±0,11*
E / A	1,77±0,42	1,76±0,31	2,11±0,34*
LA (cm)	2,2±0,38	2,2±0,39	2,11±0,26

EF(%): Ejeksiyon fraksiyonu, **FS (%):** Fraksiyonel kısalma **LVIDd (cm):** Sol ventrikül diyastol sonu çapı cm. **LVIDs (cm):** Sol ventrikül sistol sonu çapı cm. **E (m/sn):** Mitral kapak erken diyastolik akım velositesi. **A(m/sn)** Mitral kapak geç diyastolik akım velosite dalgası, **E/A:** E dalga / A dalgası oranı; **LA(cm):** sol atriyum çapı

* hasta ve kontrol grupları arasında p değeri < 0,05

Speckle- Tracking eokardiyografik analiz sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda yapılan Speckle- Tracking ekokardiyografik inceleme sonuçları karşılaştırıldığında;

Atriyal strain ölçümleri **Peak S;** hasta grubunda ortalama 39,91±9,08, kontrol grubunda 45,88±8,85, **Strain A;** hasta grubunda 13,43±4,68, kontrol grubunda 15,82±5,02, **Strain E;** hasta grubunda 26,86±7,54, kontrol grubunda 29,77±7,65 idi. Ventriküler strain ölçüm sonuçlarında **Longitudinal strain;** hasta grubunda 17,28±2,24, kontrol grubunda 19,49±2,22, **Radial strain;** hasta grubunda 36,74±16,75, kontrol grubunda 42,86±13,31, **Sirkumferensiyel strain;** hasta grubunda 12,86±3,19, kontrol grubunda 17,71±4,62 idi.

Atriyal peak S (atriyal rezervuar fonksiyonu) hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük, **Strain E** (atriyal kondüi fonksiyonu) hasta grubunda düşük ancak istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. **Strain A** (atriyum aktif pompa fonksiyonu) hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük olarak bulundu.

Ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren longitudinal strain hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük, sirkumferensiyel strain hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Radial strain hasta grubunda düşük ancak istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

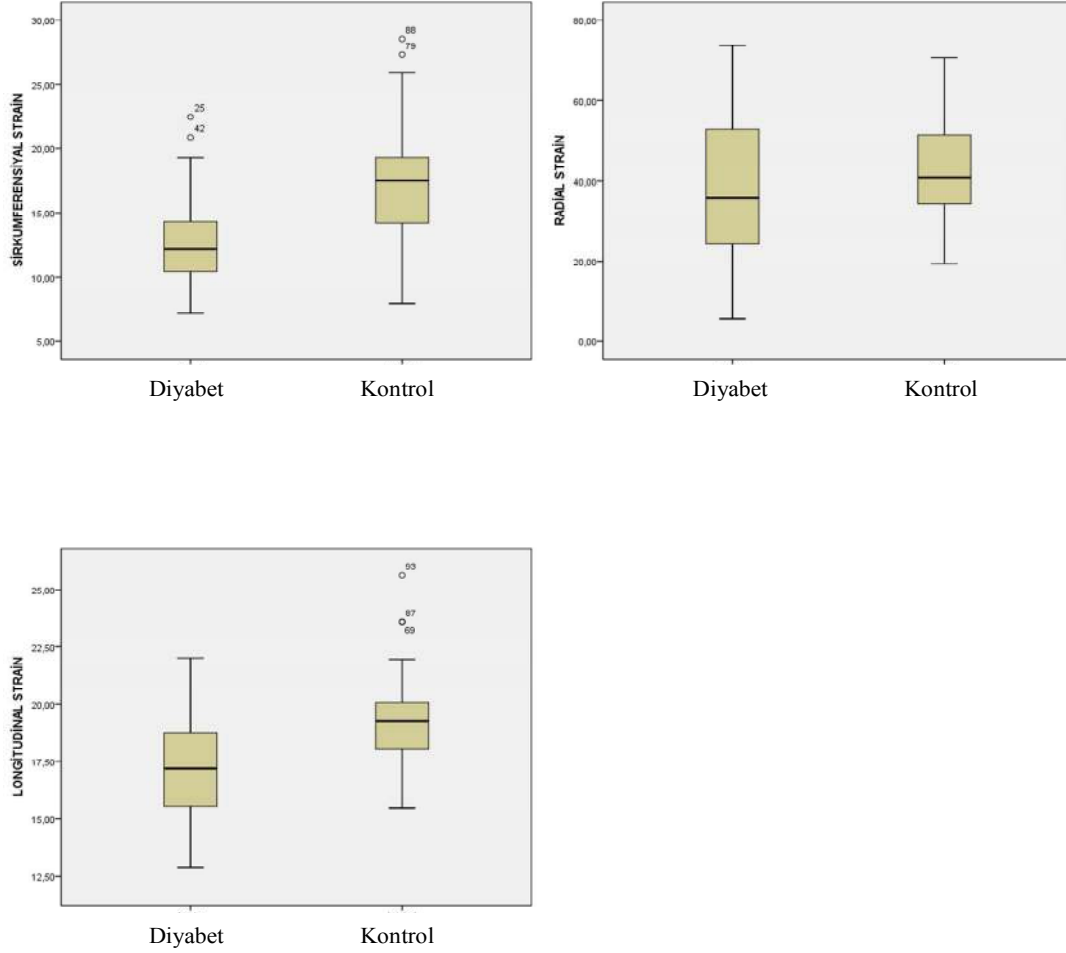
Tablo 4.3. Sol ventrikül Speckle-Tracking strain ekokardiyografi sonuçları.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
Longitudinal S (%)	- 17,19±2,26	- 17,37±2,26	- 19,49±2,22*
Radial S (%)	34,64±13,89	38,90±19,26	42,86±13,31
Sirkumferensiyel S (%)	-12,63±2,94	- 13,10±3,46	- 17,71±4,62*

Longitudinal Strain (%), Radial Strain (%), Sirkumferensiyel Strain (%): Sol ventrikül global sistolik fonksiyonları.

*hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül strain değerleri.



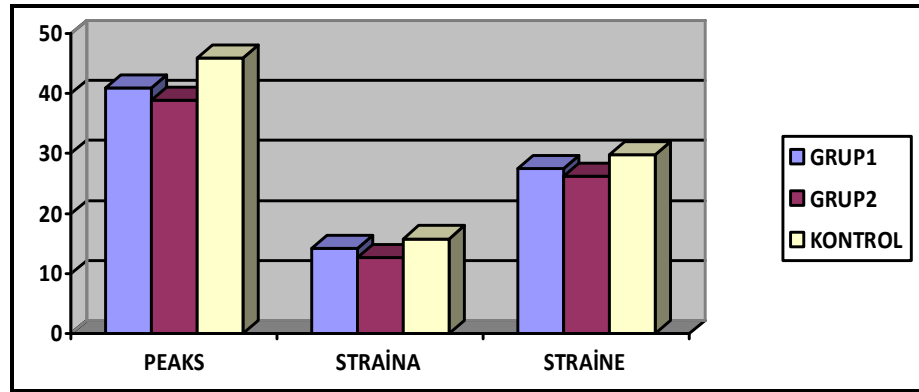
Tablo 4.5. Sol atriyum Speckle Tracking strain ekokardiyografi sonuçları.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
Peak S (%)	40,94±9,7	38,85±8,41	45,88±8,85*
Strain A (%)	14,19±5,67	12,65±3,27	15,82±5,02*
Strain E (%)	27,52±7,12	26,17±8,0	29,77±7,65

Peak S(%) : Sol atriyum strain değeri (sol atriyum rezervuar fonksiyonu), **Strain A (%)**: Sol atriyum geç diyastolik dalga (sol atriyum aktif pompa fonksiyonu), **Strain E(%)**: Sol atriyum erken diyastolik dalga (sol atriyum kondiu fonksiyonu)

*hasta ve kontrol grubu arasında p< 0,05

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupları arasında sol atriyal strain değerleri.



P Dalga dispersiyonu sonuçları

63 Tip 1 DM'li, 36 kontrol grubunda olan hastaların 12 kanallı EKG incelemesi yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında Pmax, Pmin, Pdis değerleri ortalaması sırası ile; 95,71±14,44 / 86,25±10,30, 40,95±10,73 / 44,16±8,74, 54,76±16,44 / 42,08±8,05 idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında P maximum değeri hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek, P dispersiyon değeri hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek olarak bulundu.

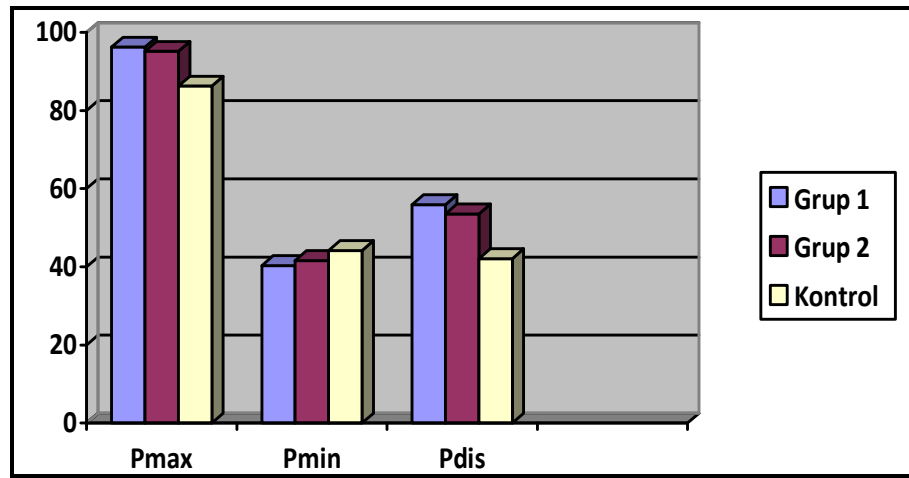
Hasta grupları grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 4.7. P maximum, P minimum, P dispersiyonu değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
Pmaximum (msn)	96,25±16,41	95,16±12,34	86,25±10,30*
Pminimum (msn)	40,31±11,49	41,61±10,03	44,16±8,74
Pdispersiyonu (msn)	55,93±18,29	53,54±14,5	42,08±8,05*

*: P değeri < 0.05 anlamlı farklılık (hasta ve kontrol grupları arasında)

Tablo 4.8. P dispersiyon grafiği.

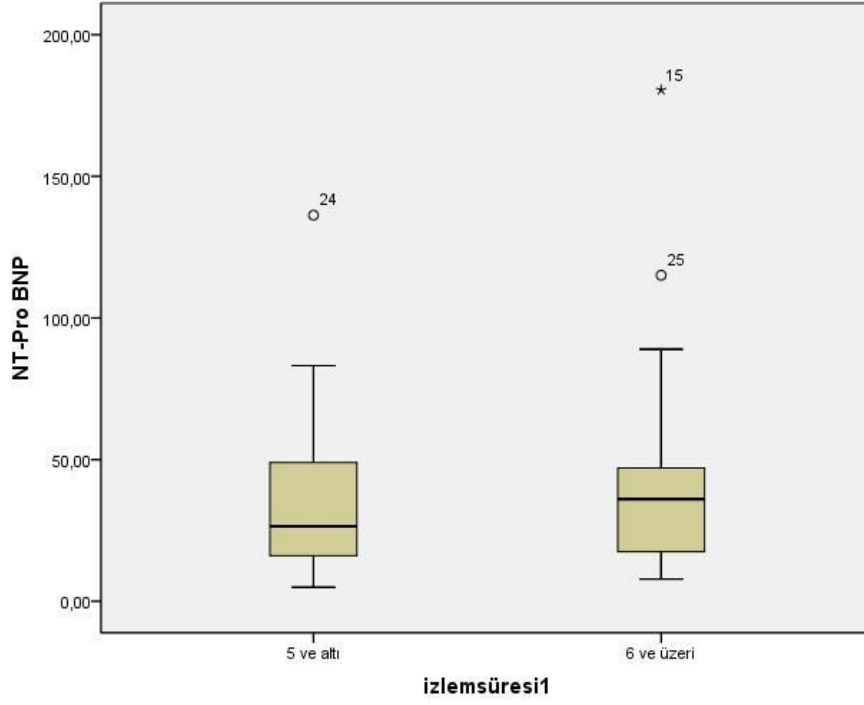


NT-Pro BNP (N terminal Pro Brain natriüretik peptid) sonuçları

63 Tip 1 DM’li hasta grubunda çalışıldı. Diyabet izlem süresi 3-5 yıl arasında olan hastalarda referans aralığının üzerinde olan hasta tespit edilmedi. 6-10 yıl arası takipli olan hasta grubunda 1 hastada yaşa göre yüksek düzeyde tespit edildi (180 pg/ ml). Bu hastanın HgbA1c değeri 8,59, ventriküler strain değerleri; longitudinal strain - %17,11, radial strain değeri %15,13, sirkumferensiyal strain değeri ise - %9,7 olup, çalışmadaki hasta gruplarının ortalama değerlerinden daha düşüktü. Pdispersiyonunda artış olduğu görüldü (Pdis=70 msn).

Hasta grupları arasında NT-ProBNP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, ancak izlem süresi fazla olan grupta ortalama değer daha yüksek tespit edildi.

Tablo 4.9. Hasta gruplarında NT-ProBNP düzeyleri.



Grup 1: ort 34,43±27,7 pg/ml (5-136)

Grup 2: ort 41,65±36,42 pg/ ml (7-180)

Korelasyon Analizleri

- 1) Tip 1 DM'li hastalarda metabolik kontrolü yansıtan HgbA1C ile, EKG bulguları arasında korelasyona bakıldığında Pmax, Pdis, A dalga velositesi ile pozitif korelasyon, Strain E, E/A oranı ile negatif korelasyon olduğu görüldü.
- 2) NT-ProBNP düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon, atriyal peak S, strain E, ventriküler longitudinal strain ve sirkumferensiyel strain arasında negatif korelasyon izlendi.
- 3) Yine NT-proBNP düzeyi ile LVIDd, LVIDs çapları, sol atriyum çapı arasında pozitif korelasyon, mitral kapak E dalga velositesi arasında negatif korelasyon izlendi.
- 4) Diabetik hastalarda izlem süresi ejeksiyon fraksiyonu (EF%) ve fraksiyonel kısalma (FS) ile negatif korelasyon göstermekte.
- 5) Ventriküler longitudinal strain mitral kapak E dalgası, atriyal peak S, Strain E değerleri ile pozitif korelasyon, LVIDd, LVIDs ölçümleri ile negatif korelasyon göstermektedir.
- 6) Ventriküler radial strain LVIDs ile, sol atriyum çapı ile negatif korelasyon, E dalga ile pozitif korelasyon göstermekte.
- 7) Ventriküler sirkumferensiyel strain LVIDd, sol atriyum çapı ile negatif korelasyon E dalgası ve longitudinal strain ve radial strain değerleri ile pozitif korelasyon göstermekte.

5. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu hiperglisemi ile seyreden sistemik, kronik bir hastalıktır. Çocukluk ve adölesan dönemde en sık otoimmün sürecin tetiklediği Tip 1 DM görülmektedir.

Tip 1 DM yol açtığı komplikasyonlar nedeni ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu komplikasyonlar arasında kardiyovasküler sistem hastalıkları çok önemli bir yer tutmaktadır (4).

Diyabete bağlı kardiyak komplikasyonların temelinde mikrovasküler ve makrovasküler hasarlanma yatmakta, miyokardiyal mikrovasküler hastalığa bağlı diyabetik kardiyomiyopati gelişmektedir. İlerleyen yaşlarda bu patolojik durum kalp yetmezliğine kadar ilerlemektedir (5,6).

Literatürde diyabetli hastalarda diyabetik kardiyomiyopatinin değerlendirilmesi ve özellikle çocuk hastalarda erken dönemde tespit edilmesi ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda geçmişten günümüze daha ileri tekniklerin gelişmesi ile yöntemlerde değişiklik olduğunu görmekteyiz. Literatürde ilk kez 1990 yılında doppler ekokardiyografik inceleme kullanılarak yapılan çalışmada diyabetli çocuk hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Yaşları 10-15 arasında olan Tip 1 DM'li hastalarda mitral kapak E, A, E/A oranına bakılmış ve E dalga hızı, E/A oranı diyabetik hastalarda düşük olarak tespit edilmiştir (91). İlerleyen zaman içerisinde doku doppler ekokardiyografisi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, strain, strain rate gibi ekokardiyografik incelemeler kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılmaya başlanmıştır (92-95).

Suys BE ve arkadaşları diyabetli hastalarda kardiyomiyopatinin erken dönemde tespit edilmesi amacı ile doku doppler ekokardiyografik inceleme yaparak araştırma yapmışlardır. Yaş ortalaması 15, 80 tip 1 DM'li, 52 kontrol grubu hasta çalışmaya alınmıştır. Sonuç olarak Tip 1 diyabetli hasta grubunda konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol ventrikül duvar kalınlığında artış olduğu, A dalga hızının hasta grubunda yüksek olduğu, E/A oranında hasta grubunda anlamlı düşüklük olduğunu, doku doppler ekokardiyografik incelemede de izovolemik gevşeme zamanında artış olduğunu bildirmişlerdir (92).

Bizim çalışmamızda da konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında tüm hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda, kontrol ve hasta

grupları arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Diyastolik fonksiyon değerlendirildiğinde ise yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak transmitral kapak A dalgasında hasta grubunda anlamlı yükseklik, E/A oranında anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür. E dalga velositesinde hasta grubunda düşüklük vardı ancak istatistiksel anlamlı değildi.

Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede global olarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken alınan ölçümler volüm bağımlı olup geometrik öngörülere dayanır. Segmenter duvar hareket değerlendirilmesi ise görüntü kalitesi ve değerlendiricinin tecrübesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle iki boyutlu ekokardiyografi ventrikülün gerçek kontraktıl yeteneğini değerlendirmek açısından birçok dezavantaja sahiptir (11,12). Bu teknik problemlerin giderilmesi için ileri incelemelere gerek duyulmuş ve yeni teknikler geliştirilmiştir. Strain, Strain rate ekokardiyografi ve bunların alt türü olan Speckle tracking analiz de bunlardan birisidir.

Strain ve Strain Rate (SR) ekokardiyografi, doku doppler prensibine dayalı noninvaziv kardiyak bir görüntüleme yöntemidir. Strain ekokardiyografinin bir formu olan speckle-tracking temelli strain görüntüleme geometriden bağımsız, miyokardiyal hareket ve deformasyonun değerlendirilmesinde direkt kantitatif bilgi veren, miyokardiyal mekanikleri daha iyi değerlendirerek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rehberlik yapan tetkiklerdendir. Günümüzde Strain ekokardiyografi miyokardiyal etkilenmenin olduğu hastalıklarda subklinik dönemde etkilenmenin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu hastalıklara örnek olarak; sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, sistemik sklerozis, amiloidozis, Kawasaki hastalığı verilebilir (96-99).

Biz de çalışmamız da Tip 1 diyabetli çocuk hastalarda kardiyovasküler sistem ile ilgili klinik olarak herhangi bir bulgusu olmayan, diyabete ait komplikasyon tespit edilmeyen hastalarda bu yeni yöntem ile erken dönemde disfonksiyonun varlığını araştırmayı hedefledik ve sonucunda da gördük ki konvansiyonel ekokardiyografik incelemelerin normal olduğu subklinik dönemde kardiyak etkilenme başlamıştır. Çalışmamızda Speckle tracking analiz sonuçlarında sol ventrikül strain değerlerinde diyabetik hastalarda azalma olduğunu sistolik disfonksiyon olduğunu gördük. Sistolik disfonksiyonun öncelikle longitudinal fonksiyonları bozarak başladığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (100,101). Bu çalışmaları destekler nitelikte bizim çalışmamızda da longitudinal strainin hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak da

azaldığını gördük. Bu da göstermektedir ki Diyabetes mellitus gibi miyokardiyal disfonksiyon yapan hastalıklarda kardiyak etkilenme çocukluk döneminde başlamaktadır.

Strain ekokardiyografinin normal referans aralıklarının belirlenmesi ile ilgili olarak yetişkinlerde yapılan bir metaanalizde 24 çalışma incelenmiş ve 2597 örnek incelenmiştir. Literatürde global strain değerlerinin normal referans aralığını bildiren ilk çalışma olan bu yayında global longitudinal strain değeri ortalama $-19,7$ ($-18,9/-20,4$ aralığında), global radial strain değeri ortalama $\%47,3$ ($\%43,6-\%51$ aralığında), global sirkumferensiyal strain değeri ise ortalama $-23,3$ ($-22,1/-24,6$) olarak bildirilmiştir. Çalışmada ortalama değerler arasında varyasyonların fazla olmasının nedeni sistolik kan basınçlarının farklı olması, cinsiyet, yaş gibi nedenlerin etken olabileceğine bağlanmıştır (102).

Çocuklarda strain ekokardiyografinin referans değerlerinin belirlenmesi ile ilgili literatürde az sayıda yayın bulunmaktadır. Bussadori ve arkadaşları tarafından genç adultlarda ve çocuklarda strain değerlerinin referans aralıklarının belirlenmesi ile ilgili bir çalışma yapılmıştır. Yaş ortalaması 37 olan 30 sağlıklı yetişkin, yaş ortalaması 8 olan 15 sağlıklı çocuk çalışmaya alınarak incelenmiştir. Çocuklarda global longitudinal strain değeri ortalama $-22,18 \pm 3,06$, global sirkumferensiyal strain değeri ortalama $-25,60 \pm 7,08$ olarak bildirilmiştir (103).

Bizim hastalarımızda sağlıklı kontrol grubunda global longitudinal strain değeri ortalama $-19,49 \pm 2,22$, global sirkumferensiyal strain değeri ortalama $-17,71 \pm 4,62$, global radial strain ortalaması ise $42,86 \pm 13,31$ olarak bulunmuştur. Yukarıdaki iki yayın ile sonuçlarımızı karşılaştırır isek; bizim ortalama değerlerimizin erişkinlerde yapılan çalışmadaki ortalama değerlere daha yakın olduğunu görmekteyiz. Bunun nedeni olarak da Bussadori ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sol atriyumun; sol ventrikül sistolü sırasında rezervuar, sol ventrikül erken diyastolde pulmoner venlerden gelen kan akımı için kondüi ve sol ventrikül dolumu sırasında geç diyastolde aktif kontraktıl görev gibi fonksiyonları vardır (80). Sol atriyal volüm artışı birçok kardiyak ve serebrovasküler hastalık için belirteç olarak kullanılabilir. Sol atriyal volümü artıran nedenlerden birisi de sol ventrikül dolum basıncında artıştır (sistolik veya diyastolik disfonksiyona bağlı olarak). Sol atriyal genişleme arttıkça; sol atriyum kompliyansında azalma, atriyum rezervuar ve kontraktıl

fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Volüm artışı aynı zamanda atriyal aritmilerin sıklığının artmasına neden olmaktadır (81).

Literatürde erişkin hastalarda Diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon gibi hastalıklara bağlı olarak sol atriyal morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin olduğunu sol atriyal volümün arttığını gösteren çalışmalar vardır (77,104).

Bizim çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol atriyal volümler normal sınırlarda tespit edildi aynı zamanda kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Genel olarak atriyal işlevlerin değerlendirilmesinde strain ve strain hızı global kardiyak hareketten etkilenmediği için doku doppler yöntemlerine göre daha iyi sensitivite ve spesifiteye sahip olarak bildirilmektedir (79).

Yetişkinlerde sol atriyal boyutların henüz normal olduğu dönemde de sol atriyal morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler olduğunu atriyal strain çalışması ile değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Sergio Mondillo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif ve diyabetik erişkin hastalarda sol atriyal anormallikler strain ekokardiyografi ile araştırılmıştır. Atriyal volüm normal olmasına rağmen diyabetik ve hipertansif hastalarda peak atriyal longitudinal strain düşük bulunmuştur (77). Bu etkilenmenin klinik olarak erken dönemde tespit edilmesi de sol atriyal mekanikler hakkında bilgi sahibi olunmasından dolayı önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızda da atriyal strain ölçümlerinde ventriküler sistole denk gelen atriyal diyastol (Peak S = atriyal rezervuar fonksiyonunda) Tip 1 DM'li hastalarda azalma olduğu görülmektedir. Atriyal kondüi fonksiyonunu gösteren Strain E değerlerinde de yine diyabetik hastalarda düşüş olduğu görülmüştür. Bu durum işaret etmektedir ki konvansiyonel tetkikler ile henüz normal sınırlarda olsa bile yeni gelişen teknik yöntemler ile subklinik dönemde etkilenme tespit edilebilmektedir.

Literatüre baktığımız zaman Tip 1DM'li çocuk ve adolesan hastalarda erken dönemde atriyal morfolojik değişiklikleri atriyal strain ekokardiyografik inceleme ile değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Muranaka A. ve arkadaşları tarafından erişkin yaş grubunda hipertansif olan ve olmayan diyabetik hastalarda sol atriyum ve sol ventrikül fonksiyonları strain rate ekokardiyografi ile değerlendirilmiş sonucunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon, sol atriyum rezervuar ve kondüi fonksiyonunda azalma olduğunu tespit

etmişlerdir (105).Bizim hastalarımızda hipertansiyon bulunmamaktaydı ancak ekokardiyografik sonuçlar benzer özellikte bulundu.

Erişkinlerde sol ventrikül longitudinal fonksiyonu ile atriyal rezervuar fonksiyonu ve sol atriyum volümü arasında korelasyon olup olmadığı akut myokard infarktüsü geçirmiş hastalarda araştırılmıştır.. Sonucunda atriyal rezervuar fonksiyonda azalma olmasının kalp yetmezliği, ani ölüm ile yakın ilişkili olduğu, sol ventrikül global longitudinal strain ile korele olduğu bildirilmiştir. (106).Bizim çalışmamızda da sol ventrikül global longitudinal strain değeri atriyal peak S (atriyum rezervuar fonksiyonu) ile pozitif korele olarak bulunmuştur.

P dalga dispersiyonu ve P maksimum süresi (en uzun P dalga süresi) sinüs uyarısının yayılımı ve atriyal ileti zamanının değerlendirilmesi için kullanılan tetkiklerdendir (53). P dalga dispersiyonunda artış olması intraatrial ve interatrial iletim dokusundaki heterojeniteyi yansıtan bir parametredir.

Yazıcı M ve arkadaşları tarafından erişkin diyabetik hastalarda yapılan çalışmada; Tip 2 diyabetli hastalarda P dispersiyonu ve P maksimum değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Bunun da intra atrial ileti dokusunda bozukluk olduğunun gösterilmesi açısından bağımsız bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (9).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 14 olan Tip 1 diyabetli çocuklarda P dispersiyon değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda Pdispersiyon değerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. (107).

Bizim çalışmamızda da diyabetik hasta grubunda P dispersiyonu ve P maksimum süresinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu görülmektedir.

Morris DA ve arkadaşları tarafından yetişkinlerde yapılan bir çalışmada atriyal diyastolik disfonksiyonu olanlarda (atriyal peak S düşük olanlar) paroksizmal atriyal fibrilasyonun daha sık geliştiği ve tekrarladığı bildirilmektedir (108). Bizim olgularımızda da atriyal diyastolik disfonksiyon olduğu, Peak S değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Bu da hastalarımızda aritmiye yatkınlık olabileceğini göstermektedir.

BNP volüm ve basınç yükü sonucunda artmış olan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı myositlerden salgılanan polipeptid yapısında bir nörohormondur (55). Salınan BNP miktarının ventriküler volüm ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BNP ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri birbirine paralel olmasına rağmen, NT-ProBNP nötral

endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun ve ölçümü daha kolaydır. NT-ProBNP düzeyi serumun alındığı andaki şartlardan daha az etkilenir (pozisyon ve egzersiz gibi). Bu nedenle kalp yetmezliği tanı ve takibinde ölçümündeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-ProBNP düzeyleri daha çok kullanılmaktadır (59).

Kurt M ve arkadaşları tarafından; sol ventrikül end diyastolik basınç ile (LVEDP) ile NT-proBNP düzeylerinin sol atriyal fonksiyonlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların kateterizasyon ile elde edilen sol ventrikül end diyastolik basınç düzeyleri atriyal strain Peak S ve Strain A düzeyleri ile anlamlı düzeyde ilişkili, sol atriyal strain parametrelerinin de NT- proBNP düzeyi ile ılımlı korele olduğu bildirilmiştir (109).

Bizim hastalarımızda NT proBNP düzeyleri normal referans aralığında idi. Ancak NT Pro BNP düzeyi ile atriyal diyastolik fonksiyonu yansıtan (atriyal peak S), atriyal kondüi fonksiyonunu gösteren (strain E) değerleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi.

Ersboll M ve arkadaşları tarafından yetişkin akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda NT- ProBNP düzeyinin sol ventrikül global longitudinal strain ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Speckle tracking analiz ile elde edilen global longitudinal strain değerinin NT-ProBNP düzeyi ile korelasyonuna bakıldığında önemli düzeyde korele olduğu, ejeksiyon fraksiyonu ile de ılımlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (110).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte NT-proBNP düzeyinin sol ventrikül global longitudinal strain ve sirkumferensiyel strain değerleri ile negatif korelasyon gösterdiği izlendi.

Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda sol ventrikülde sistolik (özellikle long axis) (100,111) ve diyastolik disfonksiyon gelişiminden sorumlu faktörün glikolizasyon ürünlerinde birikim olduğu düşünülmekte ve bu ürünlerin birikimi ile sol ventrikülde diyastolik sertlik oluşup, kompliyans ve relaksasyonda azalma, kardiyak fibrozis ile sonuçlanabildiği bildirilmektedir (112,113,114).

Erişkin Tip 1DM'li hastalarda kötü metabolik kontrolün kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada glisemik kontrol ile sol ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişki doku doppler inceleme ve strain rate ekokardiyografi uygulanarak değerlendirilmiş, insülin pompa tedavisi ile metabolik kontrolü düzeltilen olgularda sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (115).

İmamoğlu EY ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada P dispersiyon değerinin glisemik kontrol ile ilişkisi araştırılmış. HgbA1c düzeyi 7'nin altında olan grup ile 7'nin üzerinde olan grup arasında P dis değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiş aynı zamanda P dis değerleri diyabet izlem süresi ile de ilişkili bulunmamıştır.(107). Bizim hastalarımızda diyabetik izlem süresi ile p dispersiyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, bu çalışmadan farklı olarak p dispersiyon değerlerinin HgbA1c düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da kötü metabolik kontrolün (HgbA1C düzeyinde yükseklik) atriyal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olduğunu, kötü metabolik kontrolün atriyal heterojeniteyi arttırdığını söyleyebiliriz. Aynı zamanda HgbA1c düzeyinin diyastolik disfonksiyon göstergelerinden E/A oranı ile de negatif korelasyon gösterdiğini gördük.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda diyabet izlem süresinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bunlara örnek verecek olursak;

Eun Ha Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li pediatrik yaş grubunda diyabet süresi ile hipergliseminin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılmış, hastalar diyabet süresine göre 3 yıl altında izlem ve 4 yıl üzeri izlem olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Konvansiyonel ekokardiyografi, doku doppler ve VVI (vector velocity imaging) ekokardiyografi uygulanan çalışmada sonuç olarak diyabet süresi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmamış, glisemik kontrolü gösteren HgbA1c ile diyastolik disfonksiyon arasında korelasyon görülmüştür (112).

Yetişkinlerde diyabetik izlem süresi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada da asemptomatik Tip 2 diyabetli hastalarda subklinik sol ventrikül disfonksiyonu ile diyabet izlem süresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sistolik fonksiyonları normal olan diyabetli hastalarda speckle tracking analiz ile global longitudinal strain, radial strain ve sirkumferensiyal strain inceleme yapılmış, diyabetik hastalarda strain değerlerinde anlamlı düşüklük ve diyabet süresi arttıkça özellikle longitudinal strain değerlerinde bozulma olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak diyastolik disfonksiyon olmadan sistolik fonksiyon bozukluğu ilk bulgu olabilmektedir (95). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile diyabet süresi arasında ilişki bulunmuştur (116).

Çalışmamızda 3 ile 5 yıl arasında izlemi olan hasta grubu ile 5 ile 10 yıl arası izlenen hasta grupları arasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, atriyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Biz bu sonucun hasta gruplarımızda HgbA1c düzeylerinin ortalamalarının birbirine yakın düzeylerde olması ile ilişkili olduğunu, kardiyak disfonksiyonun sadece izlem süresi ile ilişkili olmayıp, glisemik düzeyinde etkili bir faktör olduğunu destekleyen bir bulgu olarak yorumlamaktayız. Ayrıca Tip 1 DM’li hasta gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörler; glisemik kontrol, hipertansiyon, beslenme, yaşam tarzı, diyabetin süresi, puberte dönemi ve genetik etkiler şeklinde sıralanabilir (117).

Sonuç olarak Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalabilmektedir. Daha ileri düzeyde değerlendirebilmek için ileri tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Speckle Tracking ekokardiyografik görüntüleme de bu tekniklerdendir. Bizim çalışmamızda en az 3 yıldır en fazla 10 yıldır takipli henüz diyabete ait komplikasyon gelişmemiş Tip 1 diyabetli hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma olduğunu, atriyal fonksiyonlarda bozulma olduğunu speckle tracking ekokardiyografik yöntem ile belirledik. Aynı zamanda bu hastalarda atriyal heterojenitenin arttığını gösterdik. Diyabetin erken evrelerinde geç komplikasyonların geliştiği hedef organlarda etkilenmelerin erken tespit edilmesi geri dönüşsüz hasar gelişimini engelleyebilir. Komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması morbidite ve mortalitenin önlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya alınan Tip 1 DM'li hasta grubunun yaş ortalaması $13,81 \pm 2,91$, 30 erkek (%48), 33 kız (%52), kontrol grubunun yaş ortalaması $12,42 \pm 3,45$, 17 erkek (%47), 19 kız (%53) idi.
- 2) Hasta grubunda VKİ ortalama $20,54 \pm 3,81$, kontrol grubunda $19,18 \pm 3,87$ olarak belirlendi.
- 3) Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.
- 4) Çalışmaya alınan Tip 1 DM'li hastaların ortalama HgbA1C düzeyleri $9,59 \pm 1,97$ idi. İzlem süresine göre 2 gruba ayrılan hasta grupları; grup 1 ve grup 2 arasında HgbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.
- 5) Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında sol ventrikül sistolik fonksiyonları; hasta grupları grup 1 ve grup 2 arasında farklılık görülmedi. Kontrol grubu ve hasta grubu arasında karşılaştırmada farklılık görülmedi.
- 6) Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldı. Hasta grupları grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hasta ve kontrol grubu arasında A dalga velositesi diyabetik hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek, E/A oranı diyabetik hastalarda istatistiksel anlamlı düşük olarak bulundu.
- 7) Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında sol atriyum çaplarına bakıldığında; hasta grupları arasında ve hasta kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.
- 8) Speckle- tracking ekokardiyografik analiz sonuçlarında atriyal strain ölçümlerinde **atriyal PeakS** (atriyal rezervuar fonksiyonu) hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük, hasta grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. **Strain A** (atriyum aktif pompa fonksiyonu) hasta grubunda istatistiksel anlamlı düşük, hasta grupları arasında farklılık görülmedi. **Strain E** (atriyal kondüi fonksiyonu) hasta grubunda düşük ancak istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Hasta grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi.
- 9) Speckle Tracking ekokardiyografik analiz sol ventrikül strain ölçüm sonuçlarında; **sol ventrikül global longitudinal strain** hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük, hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık

görülmedi. **Sol ventrikül global radial strain** hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük ancak istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. **Sol ventrikül global sirkumferensiyal strain** hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı düşük, hasta grupları arasında farklılık görülmedi.

- 10) P maximum süresi ve P dispersiyonu değerleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında Pmax hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek, Pdis değeri hasta grubunda anlamlı yüksek olarak tespit edildi. Hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.
- 11) NT-Pro BNP düzeyleri hasta grubunda çalışıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık görülmedi. Ancak izlem süresi daha kısa olan Grup 1’de ortalama düzey daha düşük tespit edildi.
- 12) Tip 1 DM’li hastalarda metabolik kontrolü yansıtan HgbA1C ile, Pmax, Pdis, A dalga hızı ile pozitif korelasyon, Strain E, E/A oranı ile negatif korelasyon olduğu görüldü.
- 13) Diyabetik hastalarda izlem süresinin ejeksiyon fraksiyonu (EF%) ve fraksiyonel kısalma (FS) ile negatif korelasyon gösterdiği izlendi.
- 14) Ventriküler longitudinal strainin mitral kapak E dalgası, atriyal peak S, Strain E değerleri ile pozitif korelasyon, LVIDd, LVIDs ölçümleri ile negatif korelasyon gösterdiği izlendi.
- 15) Ventriküler radial strainin LVIDs ile, sol atriyum çapı ile negatif korelasyon, E dalga ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi.
- 16) Ventriküler sirkumferensiyal strainin LVIDd, sol atriyum çapı ile negatif korelasyon E dalgası ve longitudinal strain ve radial strain değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi.
- 17) NT-ProBNP düzeyinin yaş ile negatif korelasyon, atriyal peak S, strain E, ventriküler longitudinal strain ve sirkumferensiyal strain arasında negatif korelasyon izlendi.
- 18) Yine NT-proBNP düzeyi ile LVIDd, LVIDs çapları, sol atriyum çapı arasında pozitif korelasyon, mitral kapak E dalga hızı arasında negatif korelasyon izlendi.

7. ÖZET

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SPECKLE- TRACKİNG GÖRÜNTÜLEME İLE ATRİYAL VE VENTRİKÜLER DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ; P DİSPERSİYONU, NT-ProBNP (N-TERMINAL ProBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD) DÜZEYLERİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Diyabetes Mellitus insülinin yetersiz salınması ve/ veya yetersiz etkisi sonucu hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Çocukluk ve adölesan dönemde en sık görülen endokrin metabolik hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Tip 1 DM’li hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir.

Amacımız henüz mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş en az 3, en fazla 10 yıldır Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı ile takipli çocuk hastalarda Speckle Tracking ekokardiyografik inceleme, P dispersiyonu ve NT-Pro BNP düzeylerinin ölçümü ile kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi ve bunun; hastalığın süresi, hiperglisemi kontrolü ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmamıza Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde Tip 1 DM tanısı ile takipli 63 hasta kabul edildi. Hastalar izlem süresine göre 2 gruba ayrıldı. 5 yaş üzeri 3–5 yıldır Tip 1 DM tanısı ile takipli hastalar (Grup 1), 6-10 yıldır Tip 1 DM tanısı ile takipli hastalar (Grup 2). Kontrol grubu üfürüm nedeniyle refere edilen ekokardiyografik incelemesi normal, akut veya kronik bir hastalığı olmayan 36 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve VKİ açısından hasta grubu ile uyumluydu. Tüm hastalara konvansiyonel transtorasik ekokardiyografi, sol ventrikül ve sol atriyal Speckle Tracking ekokardiyografik inceleme yapıldı. 12 kanallı elektrokardiyogram çekilerek hasta grubundan NT- proBNP çalışılmak üzere kan alındı.

Hasta ve kontrol gruplarında konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında tüm gruplar arasında sistolik fonksiyonlar açısından farklılık görülmedi. Grup 1 ve Grup 2 hasta grubunda mitral kapak A dalga hızı kontrol grubuna göre yüksek (sırası ile $0,59\pm0,16$ / $0,57\pm0,12$ / $0,50\pm0,11$), E/A dalga oranı grup 1 ve grup 2 hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu (sırası ile $1,77\pm0,42$ /

1,76±0,31/ 2,11±0,34) .Sol atriyum volümleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Strain ekokardiyografik değerlendirmede; Hasta ve kontrol gruplarında sırası ile Atriyal peak S (39,91±9,08 / 45,88±8,85), Strain A; (13,43±4,68 / 15,82±5,02), Strain E; (26,86±7,54 / 29,77±7,65) idi. Hasta gruplarında Peak S ve Strain A istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sol ventrikül global longitudinal strain (-17,28±2,24/-19,49±2,22), global radial strain (36,74±16,75/ 42,86±13,31) global sirkumferensiyel strain (-12,86±3,19/-17,71±4,62) hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu. P maximum ve P dispersiyon değerleri hasta grubunda yüksek olarak bulundu. Hasta grupları arasında NT-ProBNP düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

İzlem süresine göre 2 gruba ayrılan hasta grupları arasında metabolik kontrol açısından HgbA1C düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. HgbA1c düzeyi ile Pmax, Pdis, A dalga velositesi pozitif korelasyon, Strain E ve E/A arasında negatif korelasyon bulundu. İzlem süresi ile atriyal ve ventriküler strain arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermekte yetersiz kalabilmektedir. Bizim çalışmamızda Tip 1 diyabetli hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler normal sınırlarda iken sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma, sol atriyal fonksiyonlarda bozulma olduğunu speckle tracking ekokardiyografik yöntem ile belirledik. Aynı zamanda bu hastalarda atriyal heterojenitenin arttığını gösterdik. Diyabetin erken evrelerinde geç komplikasyonların geliştiği hedef organlarda etkilenmelerin erken tespit edilmesi geri dönüşsüz hasar gelişimini engelleyebilir. Komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması morbidite ve mortalitenin önlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, Speckle Tracking ekokardiyografi, P dispersiyonu, NT-Pro BNP.

8. ABSTRACT

ATRIAL AND VENTRICULAR DYSFUNCTION EVALUATION, WITH SPECKLE-TRACKING IMAGING IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND THE RELATION SHIP WITH P DISPERSION, NT-proBNP (N-TERMINAL-ProBRAIN NATRIURETIC PEPTIDE) LEVELS

Type 1 Diabetes Mellitus is a systemic disease characterized by hyperglycemia, resulting from inadequate insulin secretion and/or insufficient effect. It is the most common endocrine metabolic disease group in childhood and adolescence.

The cardiovascular system diseases are the most common cause of morbidity and mortality in Type 1 Diabetes Mellitus patients.

Aim of this study is the evaluation of cardiac dysfunction with Speckle-tracking echocardiography, P wave dispersion and measurement of NT-Pro-BNP levels in pediatric patients with Type 1 Diabetes Mellitus who did not yet develop micro and macro vascular complications, at least 3 years at last 10 years followed up and evaluation of relationship between this and disease duration, hyperglycemia control.

63 patients with Type 1 Diabetes Mellitus in pediatric endocrinology outpatient clinic were accepted to our study. Patients were divided into 2 groups according to the duration of follow up [Over 5 years old, 3-5 years follow up with Type 1 DM (Group 1), 6-10 years follow up with type 1 DM (Group 2)]. The control consisted of 36 subjects who were routinely referred for echocardiographic evaluation of an asymptomatic, innocent heart murmur and found to have no structural heart disease or acute/chronic illness. The control group is compatible with the patient group in age, gender, BMI.

Conventional transthoracic echocardiography, left ventricular and left atrial speckle tracking echocardiography were performed in all patients. 12 lead electrocardiogram was recorded and blood was taken for evaluating NT-ProBNP.

There were no statistical significant difference in systolic function with conventional echocardiographic examinations in patient and control groups. Mitral valve A wave velocity was higher than control group ($0,59 \pm 0,16$ / $0,57 \pm 0,12$ / $0,50 \pm 0,11$), E/A wave ratio is lower in Group 1 and Group 2 patient group than control group ($1,77 \pm 0,42$ / $1,76 \pm 0,31$ / $2,11 \pm 0,34$). Left atrial diameter did not differ

significantly between the groups. In strain echocardiographic evaluation; Atrial peak S ($39,91 \pm 9,08$ / $45,88 \pm 8,85$), Strain A; ($13,43 \pm 4,68$ / $15,82 \pm 5,02$), Strain E; ($26,86 \pm 7,54$ / $29,77 \pm 7,65$) in patient and control group, respectively. Peak S and Strain A values were statistically significantly lower in patient group. Left ventricular global longitudinal strain ($-17,28 \pm 2,24$ / $-19,49 \pm 2,22$), global radial strain ($36,74 \pm 16,75$ / $42,86 \pm 13,31$), global circumferential strain ($-12,86 \pm 3,19$ / $17,71 \pm 4,62$) values were lower in patient groups. P maximum and P dispersion values were higher in the patient group. NT-ProBNP levels did not differ significantly in the patient group 1 and group 2.

There were no significant difference in HbA1c levels between the two patient groups which differs with the duration of follow up. Positive correlation between HbA1c levels and P max, P dis, A wave velocity and negative correlation between Strain E and E/A was found. There was no correlation between the duration of the follow up and ventricular strain parameters.

As a result, conventional echocardiography may be insufficient on showing cardiac dysfunction in early stage in Type 1 DM patients. We found deterioration in left ventricular systolic functions and atrial functions with speckle tracking echocardiography methods in Type 1 DM patients while the conventional echocardiographic examinations were in normal range. Also these patients showed increased left atrial heterogeneity in the early stages of diabetes. Early detection of effects on target organs may prevent the irreversible damage and taking preventive measures are important in terms of improving the quality of life.

Key words: Type 1 Diabetes Mellitus, Speckle-tracking echocardiography, P wave dispersion, NT-ProBNP

9. KAYNAKLAR

- 1- Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage MO (eds). Clinical Pediatric Endocrinology edition. Massachusetts (USA) Blackwell Publishing Ltd 2005; 436-91.
- 2- Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. USA, Blackwell Publishing 2005; 436-73.
- 3- Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). Pediatric Endocrinology. 4th edition. New York (USA) Marcel Decker 2003; 611-51.
- 4- Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2007; 30(8): 2107-12. Epub 2007 Apr 27.
- 5- Shivu GN, Abozguia K, Phan TT. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type 1 diabetic patients: the role of coronary microvascular function. Diabetes Care 2009; 32(9): 1710-2. doi: 10.2337/dc09-0408. Epub 2009 Jun 9.
- 6- Erqou S, Lee CTC. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. European Journal of Heart Failure 2013; 15: 185-93.
- 7- Krantz JS, Mack WJ. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. J Pediatr 2004; 145(4): 452-7.
- 8- DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2011; 124(16): 1737-46.
- 9- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB. The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. Circ J 2007; 71(6): 880-3.
- 10- Acar G, Akcay A, Sokmen A. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(6): 732-8.
- 11- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. J Am Coll Cardiol 2006; 48(10): 1988-2001.
- 12- Sanderson JE, Fraser AG. Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: echo-Doppler measurements. Prog Cardiovasc Dis 2006; 49(3): 196-206.
- 13- Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult 2009; 95-115.
- 14- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection

- fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2539-50. Epub 2007 Apr 11.
- 15- Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography* 2013; 30(1): 88-105.
 - 16- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183-97.
 - 17- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
 - 18- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 1: 4-19.
 - 19- Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2): 391-410.
 - 20- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1553-78.
 - 21- Pediatrik Endokrinoloji. *Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003; 415-55.
 - 22- Willis JA, Scott RS. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(5): 645-7.
 - 23- Warram JH, Krolewski AS. Differences in Risk of Insulin-Dependent Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers and Diabetic Fathers. *N Engl J Med* 1984; 311(3): 149-52.
 - 24- Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In *Sperling Clin Ped Endoc 3. Edition*, Philadelphia, WB Saunders Company 2008; 374-415.
 - 25- Günöz H. Çocuklarda Diabetes Mellitus. *Temel Pediatri, Güneş Tıp Kitabevi* 2010; 1172-85.
 - 26- Gilliam LK, Lernmark A Type 1 (Insulin – dependent) Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis and Natural History. In: Degroot LJ, Jameson JL, (eds): *Endocrinology*, 4. Ed. Elsevier Saunders Company, Philadelphia 2006; 1073-91.
 - 27- Cooke A. Regulation of the Immune Response, Roitt I, Brosstoff I, Male D (ed). *Immunology* 5. ed. Mosby 1998; 28: 367-80.
 - 28- Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group [No authors listed]. *Lancet* 2000; 355(9207): 873-6.
 - 29- Scott FW, Norris JM, Kolb H. Milk and type 1 diabetes: examining the incidence and broadening the focus. *Diabetes Care* 1996; 19: 379-83.

- 30- Haglund B, Ryckenberg K. Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19(8): 873-5.
- 31- Mac Failane AT and Scott FW. Environmental agents and type 1 diabetes, in *Textbook of Diabetes 1* (eds JC Pickup and G Williams) 3 (rd) ed Blackwell Publishing 2003; 17: 1-16.
- 32- TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 1–13.
- 33- Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012; 42(10): 269-91.
- 34- Stene LC, Ulriksen J. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000; 43(9): 1093-8.
- 35- Kocabas A. Tip 1 Diyabetli Olguların Antropometrik ve Metabolik verilerinin geriye dönük değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.
- 36- Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2004; 1947-72.
- 37- Norris WA, Wolfsdorf JL. Diabetes Mellitus. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th ed. Blackwell Science Ltd, Paris 2009; 458-504.
- 38- Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *Am Fam Physician*. 2006; 74(6): 971-8.
- 39- Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1735-53.
- 40- Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: 26-30.
- 41- Glastras SJ, Mohsin F. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1735-53.
- 42- Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41(4): 513-30.
- 43- Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5(1): 3-7.
- 44- Chiarelli F, Mohn A. Screening for vascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1: 113-6.
- 45- Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2599-602. Epub 2007 Jul 20.
- 46- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem izlemi. Yıl: 2008 Ay: 12 Cilt: 6 Sayı 3. *Güncel Pediatri Dergisi*.

- 47- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105(5): 546-9.
- 48- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008; 45: 1-16
- 49- Hadi HA, Carr CS. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1(3): 183-98.
- 50- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J. Endothelial dysfunction in diabetes. *J Pharmacol* 2000; 130(5): 963-74.
- 51- Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34(3): 182-5.
- 52- Kardelen F. Diyabetik otonomik nöropatinin belirlenmesinde kalp hızı değişkenliği. Üst İhtisas Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Antalya 2001.
- 53- Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Evaluation with simultaneous endocardial recordings from both atria. *J Electrocardiol* 2002; 35(3): 227-34.
- 54- Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(8): 890-4. Epub 2006 Jun 6.
- 55- Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004; 99(2):71-5. Epub 2004 Jan 23.
- 56- Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108(1): 23-36.
- 57- Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167(2): 239-46.
- 58- Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92(6): 843-9.
- 59- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24(3): 341-56.
- 60- Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2140-9.
- 61- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 321-8.
- 62- Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2003; 108(19): 2368-76. Epub 2003 Nov 3.
- 63- Nir A, Lindinger A NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(1): 3-8.

- 64- Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89(8): 875-8.
- 65- Nir A, Bar-Oz B, Perles ZN. Terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004; 93(5): 603-7.
- 66- Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33(2): 233-43.
- 67- Heimdal A, Støylen A. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(11): 1013-9.
- 68- Wilkenshoff UM, Sovany A. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(7): 683-92.
- 69- Pan C, Hoffmann R, Kühl H. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2(3): 197-202.
- 70- Bussadori C, Moreo A. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 13: 7-8.
- 71- D'hooge J, Heimdal A, Jamal F. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1(3): 154-70.
- 72- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7): 1313-27. Epub 2006 Mar 20.
- 73- Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 249-58.
- 74- Yılmaz MS. Strain ve strain rate görüntüleme ve speckle tracking ekokardiyografi. *Türkiye Klinikleri*.
- 75- Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(7): 723-30.
- 76- Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991; 38(3): 280-6.
- 77- Mondillo S, Cameli M, Caputo ML. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(8): 898-908.
- 78- Özer N. Atrial İşlevlerin Değerlendirilmesinde Doku Doppler, Strain ve Strain Rate. *Türkiye Klinikleri* 2008; 1(3): 67-70.

- 79- Sirbu C, Herbots L, D'hooge J. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(3): 199-208. Epub 2005 Jul 28.
- 80- Leung DY, Boyd A. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 156(6): 1056-64.
- 81- Pagel PS, Kehl F, Gare M. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003; 98(4): 975-94.
- 82- Altekin RE, Yanikoglu A. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(6): 403-13.
- 83- Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90(12): 1284-9.
- 84- Sutherland GR, Stewart MJ. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7(5): 441-58.
- 85- Garcia MJ, Rodriguez L. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996; 132(3): 648-56.
- 86- Oğuzhan A, Arinç H, Abaci A. Preload dependence of Doppler tissue imaging derived indexes of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2005; 22(4): 320-5.
- 87- Gilman G, Khandheria BK. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(9): 1011-20.
- 88- Goebel B, Arnold R, Koletzki E. Exercise tissue Doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: feasibility, normal values and reproducibility. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(2):149-55. Epub 2006 Jul 26.
- 89- Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3): 212-21.
- 90- Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5): 358-67.
- 91- Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65(13): 899-902.
- 92- Suys BE, Katier N, Romain RP. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1947-53.

- 93- Turkbey EB, Backlund JY, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PA, et al. DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2011; 124(16): 1737-46.
- 94- Gul K, Celebi AS, Kacmaz F. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(7): 841-6.
- 95- Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(8): 926-32.
- 96- D'Andrea A, Stisi S, Caso P. Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: Noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Echocardiography* 2007; 24: 587-97.
- 97- Galderisi M, de Simone G, Innelli P. Impaired inotropic response in type 2 diabetes mellitus: A strain rate imaging study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 548-55.
- 98- Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1194-202.
- 99- Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007; 24: 598-608.
- 100- Andersen NH, Poulsen SH. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(1): 59-66.
- 101- Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function. *Heart* 1999; 81(2): 111-3.
- 102- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(2): 185-91.
- 103- Bussadori C, Moreo A, Di Donato M. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 8.
- 104- Adebayo AK, Oladapo OO, Adebisi AA. Changes in left atrial dimension and function and left ventricular geometry in newly diagnosed untreated hypertensive subjects. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9(6): 561-9.
- 105- Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K. Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiography* 2009; 26(3): 262-71.

- 106- Ersbøll M, Andersen MJ, Valeur N. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(1): 26-33.
- 107- Imamoglu EY, Oztunc F, Eroglu AG. Dispersion of the P wave as a test for cardiac autonomic function in diabetic children. *Cardiol Young* 2008; 18(6): 581-5.
- 108- Morris DA, Parwani A, Huemer M. Clinical Significance of the Assessment of the Systolic and Diastolic Myocardial Function of the Left Atrium in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Low CHADS2 Index Treated With Catheter Ablation Therapy. *Am J Cardiol* 2013; 111(7): 1002-11.
- 109- Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(6): 524-30.
- 110- Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM. Global left ventricular longitudinal strain is closely associated with increased neurohormonal activation after acute myocardial infarction in patients with both reduced and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(10): 1121-9. Epub 2012 Jun 28.
- 111- Fang ZY, Schull-Meade R. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 2005; 48(2): 394-402.
- 112- Kim EH, Kim YH. Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Korean Circ J* 2010; 40(3): 125-30.
- 113- Van Heerebeek L, Hamdani N. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008; 117(1): 43-51.
- 114- Van Heerebeek L, Somsen A. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. *Curr Diab Rep* 2009; 9(1): 79-86.
- 115- Andersen NH, Hansen TK, Christiansen JS. Changes in glycaemic control are related to the systolic function in type 1 diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41(2): 85-8.
- 116- Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99(1): 84-90.
- 117- Marcovecchio ML, Tossavainen PH. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2010; 94: 145-64.