

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK KETOASİDOZ TANILI ÇOCUKLARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. OĞUZ EĞİL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK KETOASİDOZ TANILI ÇOCUKLARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. OĞUZ EĞİL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. FATİH ŞAP

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan Sayın Doç. Dr. Fatih Şap'a,

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Resili'ye,

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışması aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Endokrin Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı tüm çalışanlarına,

İstatistik konusundaki yardımlarından dolayı Dr. Reyhan Evcı'ye

Tez sürecindeki yardımlarından dolayı Dr. Ahmet Yasin Güney'eteşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuz Eğil

Haziran 2020

ÖZET

DİYABETİK KETOASİDOZ TANILI ÇOCUKLARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. OĞUZ EĞİL
UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2020

Amaç: Çocuklarda diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosunun oluşturduğu metabolik bozuklukların (hiperglisemi, ketonemi, metabolik asidoz, elektrolit düzensizlikleri vs.) elektrokardiyografi (EKG) üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma Aralık 2018 – Mart 2020 tarihleri arasında yapıldı ve DKA tanılı 39 çocuk ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 40 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Hasta grubundan birincisi DKA anında, ikincisi DKA düzeldikten 3-7 gün sonra ve üçüncüsü taburculuktan yaklaşık 1-2 hafta sonra olmak üzere toplamda üç ve kontrol grubundan ise bir adet EKG kaydı alındı. Tüm olguların demografik özellikleri incelendi, elektrokardiyografik olarak P dispersiyonu (Pd), QT dispersiyonu (QTd), QTc dispersiyonu (QTcd) ve Tp-e intervali ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması $10,50 \pm 4,12$ yıl ve kontrol grubunun ise $10,47 \pm 4,11$ yıl idi. Hasta grubunun %59,0'u kız (n=23) ve %41,0'i erkek (n=16), ve kontrol grubunun %60,0'ı kız (n=24) ve %40,0'ı (n=16) erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda Pd, QTd ve QTcd değerleri açısından birinci EKG ile ikinci ve üçüncü EKG'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0,05$). Ayrıca birinci ile üçüncü EKG karşılaştırıldığında bu parametrelere ilave olarak Tp-e ve Tp-e/QT'de anlamlı artış eklendi. Diyabetik ketoasidoz tedavisi öncesinde çekilen birinci EKG'lerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış Pd, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QT değerlerinin olması dikkat çekmekteydi ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada DKA'lı çocuklarda kardiyak aritmi riski belirteçlerinin arttığı tespit edildi. Bu nedenle, klinisyenler DKA tedavisi sırasında yeni aritmilerin gelişme olasılığı konusunda dikkatli olmalıdır. Ancak büyük serilerle uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, Ekokardiyografi, Elektrokardiyografi, Kardiyak aritmiler

ABSTRACT

EVALUATION OF ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN CHILDREN WITH DIABETIC KETOACIDOSIS

DR. OĞUZ EĞİL

DISSERTATION, KONYA, 2020

Objective: We aimed to study the effects of metabolic disorders (hyperglycemia, ketonemia, metabolic acidosis, electrolyte irregularities, etc.) on electrocardiography (ECG) as a result of the diabetic ketoacidosis in children.

Method: This study was performed between December 2018 and March 2020 and included 39 children with diabetic ketoacidosis (DKA) and age and gender matched 40 healthy children. Three ECGs were obtained from the patient group; first at the moment of DKA, second after the DKA recovered (3-7 days later), and third approximately 1-2 weeks later after discharge from hospital. Demographic characteristics of all cases were examined, and also P dispersion (Pd), QT dispersion (QTd), QTc dispersion (QTcd), Tp-e intervals, and the ratios of Tp-e/QT and Tp-e/QTc were measured electrocardiographically.

Results: The mean age of the patient group was 10.50 ± 4.12 years and of the control group was 10.47 ± 4.11 years. Of the cases: 59.0% were female (n=23) and 41.0% were male (n=16) in patient group, and 60.0% were female (n=24) and 40.0% were male (n=16) in control group. There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender and age ($p > 0.05$). There was a statistically significant increase in Pd, QTd and QTcd in first ECGs compared to second and third ECGs ($p < 0.05$). Also, when the first and third ECGs are compared, a significant increase in Tp-e and Tp-e/QT was added in addition to these parameters. It was noteworthy that there was a significant increase in the values of Pd, QTd, QTcd, Tp-e and Tp-e/QT in the first ECGs, obtained before DKA treatment, compared to control group ECGs ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, cardiac arrhythmia risk markers were detected to be increased in children with DKA. Therefore, clinicians should be careful about the possibility of development of new arrhythmias during DKA treatment. However long term studies with large series are required.

Keywords: Cardiac arrhythmias, Diabetic ketoacidosis, Echocardiography, Electrocardiography

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Tanı kriterleri.....	6
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Patogenez ve Etyoloji	7
2.2.3. Tedavi	9
2.2.4. Komplikasyonlar	10
2.3.4.1. Akut Komplikasyonlar	11
2.3.4.1.1. Hipoglisemi	11
2.3.4.1.2. Hiperglisemi ve Diyabetik Ketoasidoz	13
2.2.4.2. Kronik Komplikasyonlar	21
2.2.4.2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	21
2.2.4.2.2. Diğer Kronik Komplikasyonlar	24
2.3. Kardiyak Aritmi Riski Belirteçleri.....	26
2.3.1. P Dispersiyonu.....	28
2.3.2. QT/QTc Dispersiyonu	29
2.3.3. Tp-e İntervalı.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	33
3.2. Elektrokardiyografik İnceleme.....	34
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	37

3.4. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Olguların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları	39
4.2. Elektrokardiyografi Bulguları	43
4.2.1. Hasta Grubu Elektrokardiyografi Bulguları	43
4.2.2. Hasta Grubundan Belirli Zaman Aralıklarında Çekilen Elektrokardiyografilerin Karşılaştırması	44
4.2.3. Kontrol Grubu Elektrokardiyografi Bulguları	46
4.2.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Elektrokardiyografilerin Karşılaştırması	47
4.3. Ekokardiyografi Bulguları.....	50
4.4. Korelasyon Analizleri.....	51
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR	71

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Kategorik Sınıflandırması	4
Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması	5
Tablo 2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	11
Tablo 2.5. Diyabetik Ketoasidoz için Ciddiyet Değerlendirmesi	14
Tablo 2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tarama Önerileri	25
Tablo 4.1. Olguların Genel Özellikleri.....	41
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları	42
Tablo 4.3. Hasta Grubunun Elektrokardiyografileri Bulguları ve Birbirleri Arasında Karşılaştırılmaları	45
Tablo 4.4. Kontrol Grubunun Elektrokardiyografileri Bulguları.....	46
Tablo 4.5. Hasta Grubu Elektrokardiyografilerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması ..	48
Tablo 4.6. Olguların Ekokardiyografi Bulguları ve Karşılaştırmaları	50
Tablo 4.7. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi Temel Korelasyonları	51
Tablo 4.8. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonları	52
Tablo 4.9. Laboratuvar Bulgularının Kendi Arasındaki Korelasyonları	53

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Osborn Dalgası	23
Şekil 2.2. Elektrokardiyografi Dalgası Şematik Çizimi	27
Şekil 2.3. Elektrokardiyografi Derivasyonları Şematik Çizimi	27
Şekil 2.4. P Dispersiyonu	28
Şekil 2.5. QT ve Tp-e intervali.....	30
Şekil 3.1. Bilgisayar Destekli Elektrokardiyografik Ölçüm	35
Şekil 3.3. QTc ve Tp-e İntervali Ölçümleri ve Tanjant yöntemi	36
Şekil 3.4. Sol Atriyum ve Aort Kökü M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri.....	37
Şekil 3.5. Sol Ventrikül M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri	38
Şekil 4.1. Grupların Cinsiyet Dağılımları	39
Şekil 4.2. Önceden Tanılı T1DM Olguların Diyabetik Olma Süreleri Dağılımı	40
Şekil 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Elektrokardiyografiler Arasında Pd, QTd, QTcd ve Tp-e'nin değişimi	49
Şekil 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Elektrokardiyografiler Arasında Tp-e/QT ve Tp- e/QTc'nin değişimi	49
Şekil 4.5. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi Temel Korelasyonları.....	51
Şekil 4.6. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonları	52
Şekil 4.7. Laboratuvar Bulgularının Kendi Arasındaki Korelasyonları	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

β : Beta

2D: İki boyutlu

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu

AKŞ: Açlık kan şekeri

Ao: Aort kökü

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

Eko: Ekokardiyografi

FS: Fraksiyonel Kısalma

GAD: Glutamik asid dekarboksilaz antikoru

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHD: Hiperglisemik hiperosmolar durum

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IA-2: Adacık antikorları-2 (Anti-tirozin fosfataz ve anti-fogrin)

IAA: İnsülin oto-antikorları

IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı

K: Potasyum

KŞ: Kan şekeri

KTA: kalp tepe atımı

LA: Sol atriyum çapı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı

maks: Maksimum

Mg: Magnezyum

min: Minimum

Na: Sodyum

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

P: Fosfor

Pd: P dispersiyonu

P-maks: Maksimum P dalga süresi

P-min: Minimum P dalga süresi

OGTT: oral glukoz tolerans testi

QTc: Düzeltilmiş QT intervalı

QTcd: QTc dispersiyonu

QTc-maks: Maksimum QTc süresi

QTc-min: Minimum QTc süresi

QTd: QT dispersiyonu

QT-maks: Maksimum QT süresi

QT-min: Minimum QT süresi

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TG: Trigliserit

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

VKI: Vücut kitle indeksi

ZnT8: Çinko transporter antikorları-8

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çocukluk yaş grubunda pankreasın beta hücrelerinin kronik otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle zarar görmesi sonucu gelişen insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olup genetik ve çevresel birçok etken rol oynamaktadır (Böber ve Büyükgebiz, 2007).

Tip 1 DM'de en sık görülen komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve psikiyatrik bozukluklardır. Retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun süreli vasküler sekellerin patogenezi çocukluk çağında başlar, ancak bu komplikasyonların klinik bulguları yetişkinlik öncesinde nadirdir (Levitsky ve Misra 2020). Klinik olarak hiperglisemi (Kan şekeri >200 mg/dl), ketoz (Kan ya da idrarda keton pozitifliği) ve metabolik asidoz (venöz kan gazında pH <7,3 veya plazma bikarbonatı <15 mEq/L) DKA olarak değerlendirilir. Diyabetik ketoasidoz, tip 1 DM'li çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidozun kardiyak komplikasyonları literatürde daha çok potasyum düzeyi ile ilişkilendirilmesine karşın normokalemik olduğu halde bildirilmiş vakalar da mevcuttur (Talebi ve ark, 2016). Literatürde elektrokardiyografi (EKG) ile ilgili olarak QT/QTc uzaması (Youssef ve ark, 2012), patolojik Q ve miyokard psödoinfarktüsü (Bellazzini ve ark, 2010), T dalgası negatifliği (Kale ve ark, 2013) ve osborn dalgaları (Goldberger ve ark, 2008) gibi patolojiler bildirilmiştir.

Tp-e intervali, T dalgasının piki ile T dalgasının sonu arasındaki fark olarak tanımlanır ve transmural repolarizasyon hakkında fikir verir. Literatürde hipertrofik kardiyomiyopati (Castro-Torres ve ark, 2017), akut koroner sendrom (Zehir ve ark, 2015), vasospastik anjina (Xianpei ve ark, 2017), kronik böbrek yetmezliği (Tang ve ark, 2017), hipotiroidizm (Gürdal ve ark, 2017) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) (Ünal ve ark, 2018) ile ilgili çalışmalarda, elektrokardiyografide Tp-e aralığı (T dalgasının tepe noktasından bitimine kadar olan aralık) repolarizasyonun transmural dağılımına karşılık gelebileceği ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Aynı şekilde erişkin yaş grubu tip 2 diyabetli popülasyonda Tp-e, Tp-e/QT üzerine yapılan çalışmalarda da DM'li hastalarda Tp-e

aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranının uzadığı ve ventriküler aritmogenez riskini artırdığı gösterilmiştir (Tokatlı ve ark, 2016).

Tp-e, kalpteki transmural dağılımın yeni tanımlanmış önemli bir göstergesidir. Kardiyak aritmileri tahmin etmede QTc'den ve bazı dispersiyonlardan daha yararlı kabul edilmiştir (Castro-Torres ve ark, 2015). Literatürde diyabetik ketoasidoz ile ilgili birçok EKG değişikliğinden bahsedilmektedir [T dalga değişikliği, J nokta belirginleşmesi, QT, düzeltilmiş QT (QTc) uzaması, uzun QT, QTc dispersiyonu vs.]. Ancak pediatrik popülasyonda diyabetik ketoasidoz tanılı çocuklarda yapılmış “Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc” konusunda literatürde henüz yeterli çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada diyabetik ketoasidoz tanılı çocuklarda standart EKG'deki aritmi riski ölçümlerine ek olarak Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Giriş

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu ve insülinin reseptör düzeyindeki kusurların en az birinden kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. Yetersiz insülin sekresyonu ve/veya azalan doku reseptör yanıtları, hedef dokularda insülin uyarımında azalmaya yol açar. Bu durum karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının anormalliklerine sebep olur. Aynı hastada bozulmuş insülin sekresyonu ve azalmış reseptör yanıtları aynı anda bulunabilir (Mayer-Davis ve ark, 2018).

Diyabetes mellitus, glisemik kontrolün ötesinde çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık, kronik bir hastalıktır. Diyabet özyönetimi eğitimi ve desteği, akut komplikasyonları önlemek ve uzun süreli komplikasyon riskini azaltmak için önemlidir (American Diabetes Association, 2020a).

2.1.2. Sınıflandırma

Tanı sırasında pediyatrik hastalara konulan diyabet tanı türü, tipik olarak başvuru sırasındaki karakteristiklerine dayanmaktadır, ancak doğru tanıyı koymak, tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı gençlerde artan obezite prevalansı ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tanılı gençlerde diyabetik ketoasidoz (DKA) varlığı nedeniyle giderek zorlaşmaktadır. Ayrıca, adölesan çağda hafif ailesel bir DM tipi olan monojenik diyabetlilerin görülme sıklığı da %1-4 arasındadır (Mayer-Davis ve ark, 2018). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterlerine göre temelde 4 genel kategoride incelenir. Bunlar: Tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleridir. İlgili diyabet tipleri Tablo 2.1 ve 2.2'de özetlenmiştir. Tip 1 DM sıklıkla otoimmün bir süreç eşlik ederken T2DM sıklıkla erişkin yaşta başlar ve insülin direnci eşlik eder (American Diabetes Association, 2020b).

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Kategorik Sınıflandırması (American Diabetes Association, 2020b)

-
- 1. Tip 1 Diyabet** (Otoimmün β hücre yıkımına bağlı, genellikle mutlak insülin eksikliği)
 - 2. Tip 2 Diyabet** (Yeterli β hücre insülin sekresyonunun progresif olarak azalması nedeniyle, arka planında sıklıkla insülin direnci bulunur.)
 - 3. Gestasyonel Diyabetes mellitus** (gebelik öncesi bulunmayan ancak ikinci veya üçüncü trimesterde teşhis edilen diyabet)
 - 4. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri:**
 - Monojenik diyabet sendromları [neonatal diyabet ve gençlerin olgunluk başlangıcı diyabeti (MODY) sendromları gibi],
 - Ekzokrin pankreas bozuklukları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve
 - İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (Örneğin: glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası)

Kısaltmalar: MODY: Gençlerin olgunluk başlangıcı diyabeti, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu

Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması (Mayer-Davis ve ark, 2018)

I. Tip 1: β hücre yıkımına bağlı, genellikle mutlak insülin eksikliği

A. İmmün aracılı (bir veya daha fazla otoimmün belirtecin (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) varlığı ile karakterize)

B. İdiyopatik

II. Tip 2: Rölatif insülin eksikliği ve takip eden hiperglisemi ile beraber insülin direnci

III. Diğer spesifik tipler:

A. Yaygın monojenik diyabet formları:

I. Gençlerin olgunluk başlangıcı diyabeti (MODY)

- a) HNF4-A MODY
- b) GCK-MODY
- c) HNF1A-MODY
- d) HNF1B-MODY

II. Neonatal diyabet

- a) KCNJ11
- b) INS
- c) ABCC8
- d) 6q24 (PLAGL1, HYMA1)
- e) GATA6
- f) EIF2AK3
- g) FOXP3

B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar

I. İnsülin Reseptörü geni (INSR)

II. Konjenital jeneralize lipodistrofi

III. Ailesel parsiyel lipodistrofi

IV. PIK3R1 (Short Sendromu)

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

I. Pankreatit

II. Travma/pankreotektomi

III. Neoplazi

IV. Kistik fibroz ile ilişkili diyabet

V. Hemokromatozis

VI. Transfüzyonla ilişkili aşırı demir yükü

D. Endokrinopatiler

I. Akromegali

II. Cushing sendromu

III. Feokromasitoma

IV. Hipertiroidi

V. Glukagonoma

VI. Somatostatinoma

E. İlaç veya kimyasal kaynaklı

I. İnsülin direnci ve eksikliği

- a) Glukokortikoidler
- b) Nikotinic asit
- c) Atipik antipsikotikler
- d) Proteaz inhibitörleri (birinci kuşak)
- e) Statinler

II. İnsülin yetersizliği

- a) β -Blokörler
- b) Kalsinörin inhibitörleri
- c) Diazoksit
- d) Fenitoin
- e) L-asparajinaz

III. İnsülin direnci

- a) β -adrenerjik agonistler
- b) Büyüme hormonu

F. Enfeksiyonlar

I. Konjenital Rubella

II. Enterovirüs

III. Sitomegalovirüs

G. İmmün aracılı diyabetin nadir formları

I. Anti-insülin reseptör antikorları

II. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar tip I ve II

H. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik sendromlar

I. Down Sendromu

II. Klinefelter sendromu

III. Turner sendromu

IV. Friedreich ataksisi

V. Miyotonik distrofi

VI. Porfiriya

VII. Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Kısaltmalar: IAA: İnsülin oto-antikoru, GAD: Glutamik asid dekarboksilaz antikoru, IA-2: Adacık antikoru-2, ZnT8: Çinko transporter antikoru-8, MODY: Gençlerin olgunluk başlangıcı diyabeti

2.1.3.Tanı kriterleri

Çocuklarda ve ergenlerde her türlü diyabet için tanı kriterleri, açlık kan şekeri seviyelerinin (AKŞ) laboratuvar ölçümüne ve semptomların varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Parmak ucu kan şekeri testi diyabet tanısı koymak için tek başına kullanılmamalıdır ve kesin hiperglisemi olmadığında tanı testleri ile doğrulanmalıdır. Kanda veya idrarda keton pozitifliği varsa, tedavi acildir ve çocuk ketoasidoz gelişimini önlemek için aynı gün bir uzmana yönlendirilmelidir (Mayer-Davis ve ark, 2018). Hem Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) hem Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) güncel rehberlerinde diyabet tanı kriterleri aynı şekildedir: $AKŞ \geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L), veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat kan şekeri (KŞ) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L), veya $HbA1c \geq 6,5$ (48 mmol/mol) veya klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele bir KŞ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) (American Diabetes Association, 2020b).

İlgili kriterler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (American Diabetes Association, 2020b)

1) AKŞ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımı olmaması olarak tanımlanır. * VEYA: 2) OGTT sırasında 2. saat kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Test, suda çözülmüş 75 g anhidroz glikoz eşdeğerini içeren bir glikoz yükü kullanılarak DSÖ tarafından tarif edildiği gibi yapılmalıdır. * VEYA: 3) HbA1c $\geq 6,5$ (48 mmol/mol). Test, NGSP sertifikalı ve DCCT testine standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak bir laboratuvar da yapılmalıdır. * VEYA 4) Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele bir kan şekeri ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ise.
--

*Kesin olan hiperglisemi olmadığında tanı, aynı örnekten veya iki ayrı test örneğinden iki anormal test sonucu gerektirir.

Kısaltmalar: AKŞ: Açlık kan şekeri, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Hemogloblin A1c, NGSP: Ulusal Glikohemogloblin Standardizasyon Programı, DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün olduğu düşünülen bir sürece sahiptir. Daha çok çocukluk çağında başlamasına karşın nadiren erişkin yaşta tanı alan vakalar da olmuştur. Doğal seyri 4 farklı aşamadan oluşur: (1) insülin sekresyonunun progresif defekti ile beraber olan prelinik β hücreli otoimmünitesi, (2) klinik diyabetin başlangıcı, (3) geçici remisyon, “balayı dönemi” ve (4) akut ve/veya kronik komplikasyonlar ve azalmış yaşam beklentisi ile beraber ortaya çıkabilen diyabet olarak belirtilmiştir. Hastalık başlangıcı, ağırlıklı olarak çocukluk çağında görülür ve yaş aralığı 7-15 yıl arasında olup herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir (Weber ve Jospe, 2019).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetes mellitus, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve Amerika Birleşik Devletlerinde 3 milyon ve tüm dünyada 15 milyondan fazla insan bu hastalıktan etkilenir. Tip 1 DM insidansı birçok popülasyonda artmaktadır ve bu artış otoimmün hastalık insidansının tarihsel olarak düşük olduğu popülasyonlarda daha belirgindir. Batı Avrupa diyabet merkezlerinden elde edilen veriler, Tip 1 DM insidansındaki yıllık artış oranının %2-5 arasında olduğunu, bazı orta ve doğu Avrupa ülkelerinde ise %9'a kadar yükseldiğini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, okul çağındaki çocuklar arasındaki genel diyabet prevalansı 1,9/1.000'dir. Bu oran 5 yaşında 1/1430, 16 yaşında 1/360'a yükselir. Cinsiyetler arasında insidans ve prevalans açısından fark bildirilmemiştir (Weber ve Jospe, 2019). Türkiyede 2017 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre çocukluk çağı T1DM prevalansı 0,75/1000, insidansı ise 10,8/100.000/yıl olarak saptanmıştır. Kız:erkek oranı dünya ile benzer şekilde 1,05:1 olarak bulunmuştur ve en sık Orta Anadoluda izlenmiştir (Yeşilkaya ve ark, 2017).

2.2.2. Patogenez ve Etyoloji

Tip 1 diyabetes mellitus, kısmi veya çoğu durumda mutlak insülin yetersizliğine yol açan pankreatik β hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterizedir. Vakaların çoğunluğu (tip 1A), değişken bir oranda ortaya çıkan ve pankreatik β hücrelerinin yaklaşık %90'ı yok edildiğinde klinik olarak semptomatik hale gelen otoimmün aracılı pankreatik β hücre yıkımından kaynaklanır (Mayer-Davis ve ark, 2018).

Tip 1 diyabet multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Ancak genetik duyarlılık için spesifik rolleri olan çevresel faktörler, bağışıklık sistemi ve altta yatan patojenik sürecin β hücreleri ve tip 1 diyabet üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır. Otoimmünitinin serolojik belirteçleri olan diyabetle ilişkili otoantikorlar arasında İnsülin oto-antikorları (IAA), Çinko transporter antikorları-8 (ZnT8), Adacık antikorları-2 (IA2) ve Glutamik asid dekarboksilaz antikorları (GAD) bulunur. Bu antikorların ekspresyonu yaşa bağlıdır, IAA ve ZnT8 10 yaşın altındaki çocuklarda daha yaygın olarak ifade edilirken, IA-2 yaşlılık, GAD yaşlılık ve kadın cinsiyet ile ilişkilidir (Verge ve ark, 1996).

HLA genotipi yaklaşık %30-50 oranında hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Kafkas popülasyonunda, HLA DR ve DQ alellerinin spesifik kombinasyonları genetik duyarlılığı belirler. En yüksek riskli haplotipler DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ve DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02'dir. Bu iki genotip ayrıca DR3/DR4 olarak da ifade edilir. En yüksek iki riskli HLA haplotipi (DR3/DR4) için heterozigot olan bireylerde, adacık otoimmünitisi ve T1DM gelişimi için olasılık oranı %30'dur; bununla birlikte, HLA kaynaklı diyabet sensitivitesi olan olanların %10'undan azı klinik hastalık geliştirir (Knip, 2011).

Pankreatik β hücre yıkımını başlatan çevresel tetikleyiciler (enfeksiyon, beslenme ve/veya kimyasal etmenler) büyük ölçüde bilinmemektedir (Mayer-Davis ve ark, 2018). Hamilelik, bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik sırasındaki Enterovirüs enfeksiyonu, birçok popülasyonda hem otoimmünite hem de tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Yeung ve ark, 2011). Konjenital Rubella enfeksiyonu ve Kabakulak da aynı şekilde ilişkilendirilebilmektedir. "Hijyen hipotezine" göre ise enfeksiyöz etkenler T1DM gelişimi açısından koruyucu etkiye sahip olabilir. Hijyen hipotezi, çocukluk çağı enfeksiyonlarına maruz kalmamanın bir bireyin T1DM dâhil otoimmün hastalık geliştirme ihtimalini artırabileceğini belirtir (Weber ve Jospe, 2019).

Gençlerde tip 1 diyabet gelişimi riskine dair yeni görüşler, hastalığın klinik semptomlardan önce belirgin tanımlanabilir aşamalarla ilerleyen bir süreklilik olduğunu göstermektedir. Bu noktada 3 evrede incelenmektedir. Evre 1; β hücre otoimmünitésinin varlığı ile karakterize edilir. Klinik semptomlar olmadan normoglisemi ile aylar hatta yıllar sürebilir. İkinci evrede disglisemiye ilerler, ancak asemptomatik kalır ve 3. evrede semptomatik hastalığın başlangıcı gerçekleşir (Mayer-Davis ve ark, 2018).

2.2.3. Tedavi

Tip 1 DM'nin tedavisi temelde uygun diyet ve insülin enjeksiyonlarına dayanır. Bu çoğunlukla günde birden çok insülin enjeksiyonu veya pompa ile sürekli insülin infüzyonunu ifade eder. Tip 1 DM'nin ayırt edici özelliği neredeyse hiç olmayan β hücre fonksiyonu olduğu için, T1DM'li bireyler için insülin tedavisi şarttır. İnsülin yetersizliği sadece hiperglisemiye değil, aynı zamanda hipertrigliseridemi ve ketoasidoz gibi sistemik metabolik rahatsızlıklara ve ayrıca doku katabolizmasına neden olur (American Diabetes Association, 2019c).

Genel olarak, insülin gereksinimleri ağırlığa göre belirlenir ve 0,4-1,2 ünite/kg/gün arasında değişir. Ergenlik, hamilelik ve medikal hastalıklar sırasında daha yüksek miktarlar gerekebilir. Metabolik olarak stabil prepubertel hastalarda tipik başlangıç dozu 0,4-0,5 ünite/kg/gündür (Weber ve Jospe, 2019). Bunun yarısı (postprandiyal) bolus hızlı etkili insülinler diğer yarısı bazal (uzun etkili) insülinler ile sağlanır (American Diabetes Association, 2019c).

Regüler (insan) insülini, yavaş etkili insülin olarak da anılır. Postprandiyal 20-30 dk sonra uygulanır. Yarılanma ömrü 6 saat olup beslenmeyle ilişkili olarak 6-12 saatte bir tekrara ihtiyaç duyar. İnhal formu ("*Afrezza*") ayrıca erişkin diyabeti için Amerika Birleşik Devletlerinde onay almıştır. Hızlı etkili insülinler (Aspart, glulisine, lispro), yemekten hemen önce veya yemekle beraber alınmalıdır. Klasik regüler insülinlere üstünlüğü tartışmalı olmakla beraber adölesanlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun etkili insülinler (Glarjin, detemir, degludec) pik yapmazlar ve gün boyu bazal bir insülin düzeyi sağlarlar. Genel olarak tercih edilen tedavi rejimi, bazal etkili insülinlerin hızlı etkili insülinler ile koordine kullanımudur (Danne ve ark, 2018).

Alternatif olarak, insülin pompası sisteminde hem bazal (sürekli infüzyon yoluyla) hem de bolus etki (yemek zamanlarında ve hiperglisemi nedeniyle) sağlamak için hızlı etkili bir insülin kullanılabilir (Weber ve Jospe, 2019).

Optimal insülin dozu, tedavi süreci içinde ampirik olarak belirlenir. Yeni başlayan diyabetli çocukların çoğunda, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ekzojen insülin gereksinimlerinin azalmasıyla ilişkili bazı artık β hücre fonksiyonuna bağlı "balayı dönemi" vardır (Weber ve Jospe, 2019).

İnsülin dışı tedavi seçenekleri olarak: Enjekte edilebilir ve oral glukoz düşürücü ilaçlar, tip 1 diyabetin insülin tedavisine yardımcı olarak etkinliği açısından incelenmiştir. Pramlintide, erişkin T1DM'lilerde kullanıma sahiptir. T1DM'li yetişkinlere metformin eklenmesi de çalışmalarda vücut ağırlığında ve lipit seviyelerinde küçük düşüşler sağlamış, ancak HbA1c'yi azaltamamıştır. Cerrahi tedaviler (pankreas ve adacık hücre transplantasyonu), glikoz seviyelerini normalleştirir, ancak greft reddini ve otoimmün adacık yıkımının tekrarlanmasını önlemek için ömür boyu immünosupresyon gerektirir. (American Diabetes Association, 2019c).

2.2.4. Komplikasyonlar

Tip 1 DM'de komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki bölümde incelenir. En sık görülen komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz ve psikiyatrik bozukluklardır. Retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun süreli vasküler sekellerin patogenezi çocukluk çağında başlar, ancak bu komplikasyonların klinik bulguları yetişkinlik öncesinde nadirdir (Levitsky ve Misra, 2020).

Akut komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Kronik süreçte gelişebilecek komplikasyonlar temel olarak büyüme gelişme geriliği, çölyak gibi eşlik edebilen diğer otoimmün patolojiler, psikiyatrik bozukluklar ve vasküler komplikasyonlar olarak sınıflanabilir. Vasküler komplikasyonlar, tipik olarak yetişkinlikte klinik olarak belirginleşmesine rağmen, patogenezleri hastalık başlangıcında başlar. Vasküler komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar: diyabetik nefropati, retinopati, nöropati, hipertansiyon; makrovasküler komplikasyonlar: dislipidemi, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalık olarak özetlenebilir (Tablo 2.4) (Levitsky ve Misra, 2020).

Tablo 2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları (Levitsky ve Misra, 2020)

I. Akut Komplikasyonlar

- A. Hipoglisemi
- B. Hiperglisemi
- C. Diyabetik ketoasidoz

II. Kronik Komplikasyonlar

- A. Büyüme gelişme geriliği
- B. Otoimmün diğer patolojiler
- C. Psikiyatrik bozukluklar
- D. Vasküler komplikasyonlar

I. Mikrovasküler komplikasyonlar:

- a) Diyabetik nefropati
- b) Diyabetik retinopati
- c) Diyabetik nöropati
- d) Hipertansiyon

II. Makrovasküler komplikasyonlar:

- a) Dislipidemi
 - b) Ateroskleroz
 - c) Kardiyovasküler hastalıklar
 - d) Serebrovasküler hastalık
-

2.2.4.1. Akut Komplikasyonlar

2.2.4.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, çocukluk çağında Tip 1 DM'nin en yaygın komplikasyonudur. Verilen insülin dozunun insülin gereksinimini aştığı durumlarda ortaya çıkabilir. Şiddetli ve rekürren hipoglisemi akut ve kalıcı nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Şiddetli ve rekürren hipoglisemiden kaçınmak diyabet yönetiminin ciddi bir hedefi olup iyi bir glisemik kontrolün sağlanmasında önemli olduğunu bilmek gerekir (Abraham ve ark, 2018).

Tip 1 DM tanılı çocuklarda, hipoglisemi için belirli eşikler önerilmiştir. Kan şekeri 70 mg/dl (3.9 mmol/L)'nin altında iken "klinik hipoglisemik alarm" başlamaktadır. Kan şekerinin 54 mg/dl (3.0 mmol/L)'nin altında olması "klinik önemli veya ciddi hipoglisemi" olarak adlandırılır ve kognitif disfonksiyona neden olabilir. Koma ve nöbet dahil olmak üzere ağır kognitif bozukluk eşlik etmesi "ağır hipoglisemi" olarak adlandırılır (Jones ve ark, 2018).

Uluslararası kayıtlarda şiddetli hipoglisemik koma insidansının son 20 yılda azalarak yıllık %3-7 arasına indiği belirtilmektedir. Önceden düşük HbA1c değerinin ciddi

hipoglisemi için önemli bir risk faktörü olarak bilinmesine karşın güncel tedaviler ile artık böyle bir ilişkinin gözlemlenmediği bildirilmektedir (Abraham ve ark, 2018).

Hipoglisemiye fizyolojik yanıtlar arasında glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu gibi karşı regüle edici hormonların salınması yer alır. Tip 1 DM'li bireylerde, karşı regüle edici hormon yanıtı sıklıkla zamanla körelir, bu nedenle glukagon yanıtı bozulur ve epinefrin dalgalanması zayıflayabilir; bu da kalıcı hipoglisemi riskini artırır. Epinefrin yanıtında bozulma, diyabeti iyi kontrol edilen çocukların ve ergenlerin %30 ve fazlasında görülür (Tsalikian ve ark, 2009).

Hipoglisemik semptomlar, sempatik nöral aktivasyon ve epinefrin salınımına bağlı adrenerjik olarak olabilir veya hipogliseminin santral sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkilerinden (“nöroglikopenik”) kaynaklanabilir. Adrenerjik semptomlar: Tremor, solgunluk, taşikardi, çarpıntı ve terlemedir. Nöroglikopenik semptomlar: Yorgunluk, halsizlik, uyuşukluk, baş ağrısı, davranış değişiklikleri, bilinç kaybı, nöbet veya komadır. Nöroglikopenik semptomların şiddeti, hipogliseminin şiddeti ve santral sinir sisteminin enerji yoksunluğu ile artar. Davranış değişiklikleri arasında sinirlilik, ajitasyon, sessizlik veya öfke nöbetleri bulunur ve küçük çocuklarda en sık görülür (Levitsky ve Misra, 2020).

Hipoglisemi riski hastanın yaşı, glisemik kontrol derecesi, insülin rejimi tercihi, egzersiz, yemeklerin zamanlaması, sıklığı ve karbonhidrat içeriği, akut enfeksiyöz hastalıkların varlığı, hasta eğitimi ve kişisel bakım davranışı gibi psikolojik ve sosyoekonomik faktörler ve öncesinde hipoglisemik atak geçirme hikayesiyle ilişkilidir (Levitsky ve Misra, 2020).

Küçük yaştaki çocuklar, gereksinimlerini iletme yeteneklerinin yetersizliği nedeniyle ciddi hipoglisemi riski altındadır (Abraham ve ark, 2018). Çok merkezli bir çalışmada, 2-6 yaş arasındaki çocukların %9,6'sında, 6-13 yaş arasındaki çocukların %5,2'sinde ve 13-18 yaş arasındaki çocukların % 6,3'ünde şiddetli hipoglisemi izlenmiştir (Cengiz ve ark, 2013).

Konvensiyonel insülin rejiminde insülin gereksiniminin tamamı kısa etkili insülinler ile sağlanır. Yoğun insülin rejimlerinde ise bazal uzun etkili insülinlere ek aralıklı kısa veya hızlı etkili insülinler kullanılır. Yoğun insülin rejimi, artmış glisemik kontrol avantajına sahiptir ve uygun şekilde uygulandığında hipoglisemi riski de daha azdır (Levitsky ve Misra, 2020).

Egzersize kan şekeri üzerine etkisi süre, yoğunluk ve egzersiz türü, egzersizin yapıldığı günün saati, plazma glikoz ve insülin seviyeleri ve depolanmış karbonhidratların kullanılabilirliği gibi birçok faktörden etkilenir (Robertson ve ark, 2014). Hipoglisemi riski, orta yoğunlukta egzersizlerle, egzersizden hemen sonra ve 7-11 saat sonra artar (McMahon ve ark, 2007).

Somogy fenomeni gece yarısı veya sabahın erken saatlerinde oluşan geçici hipoglisemi ve buna bağlı sabah gelişen hiperglisemiye ifade eder. Hipoglisemiye sekonder abartılı karşı düzenleme yanıtından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gece yapılacak kan şekeri ölçümleri, çocuğun belirsiz bir şekilde yükselen sabah KŞ seviyelerinin açıklanmasına yardımcı olabilir (Weber ve Jospe, 2019).

Şiddetli hipoglisemi yaşayan T1DM tanılı çocukların çoğunda ataklar izoledir, ancak bazı durumlarda rekürren ataklar izlenebilir. Rekürren ataklar izlendiğinde subklinik hipotiroidizm, çölyak hastalığı ve Addison hastalığı gibi eşlik eden otoimmün bozukluklar dışlanmalıdır (McAulay ve Frier, 2000; Mohn ve ark, 2001).

Hipoglisemi semptomatik olabilir veya semptomların yokluğunda düşük kan şekeri konsantrasyonu ile tespit edilebilir. Bir hasta semptomatikse, mümkünse kan şekerinin doğrulayıcı ölçümü yapılmalıdır. Bununla birlikte, mümkün değilse, tedavi geciktirilmemelidir. Hafif ve orta derecede hipoglisemisi olan hastalar, oral olarak meyve suyu, küp şeker veya kek gibi konsantre ve hızla emilen basit bir karbonhidratlı gıda kaynağı ile (10-15 gram glukoz) tedavi edilmelidir (Husband ve ark, 2010). Glukoz ve sükroz hipogliseminin tedavisinde ağır nörolojik semptomları olan hastalar, glukagon ve/veya intravenöz dekstroz ile müdahale gerektirir (Levitsky ve Misra, 2020).

2.2.4.1.2. Hiperglisemi ve Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik çocuklarda hiperglisemi, insülin seviyesi postprandiyal glikoz düzeyini azaltmak için yetersiz kaldığında ortaya çıkar. İnsülin eksikliği şiddetliyse ve eksojen yolla yeterince tedavi edilmezse, diyabetik ketoasidoza dönüşebilir (Glaser, 2020).

Şafak fenomeni sabahları olan KŞ yüksekliği ile kendisini gösterir. Esas olarak gece büyüme hormonu salgılanması ve insülin atılımının artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlıklı, diyabeti olmayan bebeklerde de fizyolojik olarak görülebilir. Şafak fenomeni genellikle tekrarlayıcıdır ve çoğu sabah KŞ seviyesini hafifçe yükseltir (Weber ve Jospe, 2019).

Klinik olarak hiperglisemi ($K\check{S}>200$ mg/dl), ketoz (Kan ya da idrarda keton pozitifliği) ve metabolik asidoz (venöz kan gazında pH $<7,3$ veya plazma bikarbonatı <15 mEq/L) DKA olarak değerlendirilir. Diyabetik ketoasidoz, T1DM tanılı çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidoz, hastalık ciddiyetine göre hafif, orta, ağır olmak üzere üçe ayrılır. Kan pH'sı ve bikarbonat düzeyi belirleyici etmenlerdir (von Oettingen ve ark, 2015). İlgili kriterler Tablo 2.5'te özetlenmiştir:

Tablo 2.5. Diyabetik Ketoasidoz için Ciddiyet Değerlendirmesi (von Oettingen ve ark, 2015)

	Venöz pH	Bikarbonat (mEq/L)*
Ağır	$<7,1$	<5
Orta	$7,1 - 7,2$	$5-9$
Hafif	$7,2 - 7,3$	$10-15$

*Sınırlı kaynaklarla yaşıyan veya küçük çocuklar gibi savunmasız hastalar için, daha fazla hassasiyet için bikarbonat eşikleri daha yüksek kullanılabilir, örneğin ağır DKA için bikarbonat <7 mEq/L ve hafif DKA için <18 mEq/L.

Hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD): Tip 1 DM'nin diğer bir akut komplikasyonu olan bu durum, hiperglisemik bir acildir. Diyabetik ketoasidoza göre daha hafif bir formdur. Tanı kriterleri: Belirgin hiperglisemi ($K\check{S}>600$ mg/dl [$>33,3$ mmol/L]), minimal asidoz (venöz pH $>7,25$ veya arteriyel pH $>7,3$ ve serum bikarbonat >15 mmol/L), hafif ketoz ya da ketoz olmaması, serum osmolalitesinde belirgin yükselmedir (etkili osmolalite >320 mOsm/L) (Glaser, 2020).

Epidemiyoloji:

Diyabetik ketoasidoz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, T1DM'li çocuklarda en sık hastanede yatış, mortalite ve morbidite nedenidir ve sıklıkla tanı almalarına sebep olur. Tip 2 DM'li çocuklarda da DKA görülebilir, ancak T1DM ile kıyaslanınca çok daha düşük oranlardadır (Glaser, 2020). Diyabetik ketoasidozda mortalite oranı %0,15-0,30 arasında bulunmuştur (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Tip 1 DM hastalarının DKA ile tanı alma insidansı ülkelere göre değişmektedir ve %14,7-79,8 arasındadır. Aynı metaanalizde Türkiye için oran %65,9 olarak hesaplanmıştır (Große ve ark, 2018). Çocuklarda yaş ne kadar küçülürse, poliüri, polidipsi veya kilo kaybı gibi diyabet bulgularını tanımak da aynı oranda zorlaşmaktadır. (Wolfsdorf ve ark, 2006). Bir çocuğun T1DM'nin tanısı anında DKA'ya sahip olma riskini artıran faktörler şunlardır: Küçük yaş (<5 yıl ve özellikle <2 yıl), düşük sosyoekonomik durum veya sağlık sigortası eksikliği, etnik olarak azınlık olma durumu, gecikmiş diyabet tanısı, T1DM prevalansı düşük olan ülkelerde yaşayan çocuklar (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidoz, çocuklar için tanı almalarına sebep olabileceği gibi tanı T1DM hastalarında da görülebilir. Tip 1 DM tanı çocuklarda tekrarlayan DKA görülme insidansı %6-8 arasındadır. Tip 1 DM tanı çocuklarda DKA riskini artıran faktörler şunlardır: Metabolik kontrolü zayıf olan çocuklar (yüksek HbA1c değerleri ve insülin gereksiniminin artması), kusma ve dehidrasyon ile giden gastroenterit, peripubertal ve ergenlik çağındaki kızlar, psikiyatrik bozukluklar (yeme bozuklukları dahil) veya uygunsuz aile koşulları olan çocuklar, tıbbi bakıma sınırlı erişimi olan (sağlık sigortası olmayan) çocuklar, insülin pompasının arızalanması da dâhil olmak üzere, insülinin yanlışlıkla veya kasıtlı olarak ihmal edilmesi (Rewers ve ark, 2002).

En son çalışmalar, insülin enjeksiyonu yapılan çocukların pompa kullananlara göre daha fazla DKA geçirdiğini göstermiştir (Hanas ve ark, 2009). Tekrarlayan DKA vakalarında insülin atlama, hastalık günlerindeki yanlış doz ayarlamaları ve pompa yönetim hataları (eğitim açısından) akla gelmelidir (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Nadiren de olsa T2DM tanı çocuklarda da DKA görülebilir. Özellikle obez Afro-amerikan adölesan popülasyonda daha sık bildirilmiştir (Pinhas-Hamiel ve ark, 1997). Bir çalışmada DKA ile başvuran 69 hastanın (9-18 yaş) retrospektif incelemesinde, %13'ünde T2DM saptanmıştır. Tanı sürecinde, pH seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiş, T2DM'li hastalarda, başvuru sırasında T1DM olanlardan daha yüksek KŞ seviyeleri tespit edilmiştir (Sapru ve ark, 2005).

Presipitan Faktörler:

Bazı etmenler DKA hastalarında sıklıkla eşlik etmektedir. Tek başına ya da birkaçı beraber izlenebilir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir :

Kötü glisemik kontrol veya kaçırılan insülin dozları: İnsülin ihmali veya diyabetin yanlış yönetimi, diyabet tanılı çocuklarda DKA epizodlarının çoğunu oluşturur. İnsülin enjeksiyonlarının kasıtlı ya da kasıtsız ihmal edilmesi özellikle ergenler arasında siktir.

Hastalık: Özellikle kusma ve dehidratasyon ile ilişkili olduğunda, ara dönemdeki hastalıklar, hepatik glikoz çıkışını arttıran, periferik insülin direncine neden olan ve ketogenezi teşvik eden stres hormon seviyelerini (katekolaminler, kortizol ve glukagon) artırarak DKA'yı hızlandırabilir. Kusmaya sebep olan hastalıklar özellikle sorun oluşturur çünkü oral alımı kesintiye uğratırlar ve sıklıkla uygulanan insülin miktarında bir azalma gerektirirler. Hastalar hipoglisemiden kaçınmak için insülini tamamen atlayabilirler. Aileler hastalık dönemleri ile ilgili olarak bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

İlaçlar: Kortikosteroidler, atipik antipsikotikler, diazoksit ve yüksek doz tiazidler gibi bazı ilaçlar, daha önce T1DM tanısı konmamış kişilerde DKA'yı açığa çıkartabilir. Bilinen diyabetli çocuklarda, kortikosteroidlerin kullanımı da hiperglisemi ve bazen ketoz ile beraber insülin direncine yol açabilir. Renal glikoz atılımını arttıran “sodyum-glukoz kotransporter-2” (SGLT2) ilaçlarının kullanımının da DKA riskini artırdığı yetişkinlerde gözlemlenmiştir. Bu ilaçları kullanan hastalar normoglisemik DKA ile başvurabilirler.

Uyuşturucu ve alkol: T1DM tanılı ergenlerde, yasadışı uyuşturucu ve alkol kullanımı, iyi tıbbi yönetim önerilerine uyulmasını engelleyerek, DKA riskini artırır. Ayrıca, akut alkol alımı, hepatik glukoneogenezi azaltarak hipoglisemiye de (DKA yerine) neden olabilir (Glaser, 2020).

Patofizyoloji:

Diyabetik ketoasidoz, dolaşımdaki insülin eksikliğinden ve karşı regüle edici hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu) artan seviyelerinden kaynaklanır (Foster ve McGarry, 1983). Şiddetli insülin eksikliği, daha önce teşhis edilmemiş T1DM'de ortaya çıkar ve tedavi edilen hastalar kasıtlı olarak veya yanlışlıkla insülin (özellikle uzun etkili bileşeni) almazsa, veya gastroenterit gibi sebeplerle insülin dozlarını ciddi azaltırsa, ortaya çıkar (Hanas ve ark, 2008).

Mutlak veya rölatif insülin eksikliği ile yüksek karşı regüle edici hormon konsantrasyonlarının kombinasyonu, glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla artan glikoz üretimi ile hızlandırılmış katabolik durum, hiperglisemi ve hiperosmolalite ile sonuçlanır. İnsülin hormonunun eksikliği ve karşı dengeleyici hormonlardaki artış, lipoliz ile ketogenezi arttırır ayrıca ketonemi ve metabolik asidozise neden olur (Cox ve ark, 2012). Sıvı ve elektrolit tedavisi ile birlikte eksojen insülin ile bu döngü kırılmazsa, ölümcül dehidratasyon ve metabolik asidoz meydana gelecektir (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidoz, hem hücre içi hem de hücre dışı sıvı kompartımanlardan su ve elektrolitlerin ciddi şekilde kaybedilmesi ile karakterizedir. Dehidratasyonlarına rağmen, hastalar genellikle normal kan basıncını korumaya devam eder veya hatta yüksek plazma katekolamin konsantrasyonları, hiperosmolaliteye sekonder artmış antidiüretik hormon (ADH) salınımına bağlı olarak yüksek tansiyona sebep olurlar (Deeter ve ark, 2011).

Yüksek karbonhidrat içeriğine sahip sıvıların (meyve suları veya şeker içeren alkolsüz içecekler) tüketimi hiperglisemiyi şiddetlendirebilir (McDonnell ve ark, 2005).

Klinik Özellikleri:

Sağlıklı bir çocukta diyabetik ketoasidozun tanısı, yüksek bir şüphe gerektirir. Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları asidoz, hiperglisemi, volüm tükenmesi ve elektrolit kayıplarının sonucudur. Diyabetin en erken belirtileri, hiperglisemi ile ilişkilidir ve daha çok büyük çocuklar ve ergenlerde görülür. Semptomlar arasında poliüri, polidipsi ve yorgunluk bulunur. Diğer bulgular kilo kaybı, noktüri ve enürezidir. Bazen, vajinal veya kutanöz moniliyazis oluşabilir. İnfantlarda, tuvalet eğitimi olmaması ve susuzluğu ifade etme güçlüğü nedeniyle tanı daha zordur. Sonuç olarak, poliüri anlaşılabilir ve

polidipsi belirgin değildir. Huzursuzluk, kilo kaybı ve dehidratasyon bulguları izlenebilir. Kandida diaper dermatiti olması diyabet lehinedir (Glaser, 2020).

Diyabetik ketoasidozun klinik belirtileri: Dehidratasyon, taşikardi, taşipne, Kusmaul solunumu, nefesinde aseton kokusu, bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, bulanık görme, uyuşukluk, bilinç düzeyindeki ilerleyici azalma ve nihayetinde komadır (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidoz tanılı çocuklarda tipik olarak iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı olması itibariyle apandisit veya diğer karın içi patolojilerle ayırıcı tanı gerekebilir. Hiperventilasyon ve derin (Kussmaul) solunumu metabolik asidoz için solunum kompanzasyonu olarak ortaya çıkar. Hiperpne dakika hacmindeki artıştan kaynaklanır ve takipne olmadan tek başına tidal volüm ile artırılabilir. Bebeklerde hiperpne yerine sadece takipne görülebilir (Glaser, 2020).

Laboratuvar Bulguları:

Tanı kriterlerinde de görüldüğü gibi hiperglisemi ($K\text{Ş} > 200$ mg/dl), ketoz (kan ya da idrarda keton pozitifliği) ve metabolik asidoz (venöz kan gazında $\text{pH} < 7,3$ veya plazma bikarbonatı < 15 mEq/L) görülür. Anyon gap düzeyi ketoasidozun ciddiyeti hakkında fikir verir ve genellikle artmıştır (von Oettingen ve ark, 2018).

Serum sodyum konsantrasyonu düşme eğilimindedir çünkü; hiperglisemi, plazma ozmolalitesini artırarak suyun ozmotik kuvvetlerin bir sonucu olarak hücre içinden hücre dışı boşluğa hareket etmesine neden olur. Bu durum sodyumun olduğundan daha düşük değerlerde ölçülmesine neden olur. Kan şekeri konsantrasyonunun 100 mg/dl üzerindeki her 100 mg/dl (5,5 mmol/L) artışında ölçülen serum sodyumu 1,6 mmol/L azalmaktadır (Oh ve ark, 2009). Diğer yandan glukozüri ile indüklenen ozmotik diürez, sodyum ve potasyumu aşan su kaybı nedeniyle serum sodyum konsantrasyonunu arttırma eğilimindedir. Bu etki, hipergliseminin neden olduğu hiponatremiyi kısmen düzeltebilir (Glaser, 2020).

Total vücut açığına rağmen, (tedavisiz süreçte) potasyum iyonlarının hücre içi alandan hücre dışı boşluğa yeniden dağılımı nedeniyle serum potasyum seviyeleri genellikle normal veya hafifçe yüksektir. Başlangıçtaki potasyum seviyesinden bağımsız olarak, insülin ve sıvılarla tedavi sonrası serum potasyum konsantrasyonu düşecektir.

Sonuç olarak, potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi ile potasyum replasmanı esastır (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Serum fosfor düzeyi, DKA'lı çocuklarda, düşük fosfor alımı ve glukozüri ile indüklenen ozmotik diürezden kaynaklanan fosfatüri nedeniyle tipik olarak negatif dengededir. Fosfat tüketimine karşın, pratikte (tedavisiz süreçte) serum fosfat konsantrasyonu genellikle normal hatta hafifçe yüksektir, çünkü hem insülin eksikliği hem de metabolik asidoz, fosforun hücrelerden ekstraselüler aralığa geçişinin artmasına neden olur (Kebler ve ark, 1985). İnsülin tedavisinin başlanması ile beraber fosfor düzeyi de (potasyum gibi) vakaların çoğunda düşme eğilimine girer (Tiwari ve ark, 2017).

Diyabetik ketoasidoz tanılı hastalar genellikle hipovolemi derecesi ile ilişkili olan yüksek kan üre azotu (BUN) konsantrasyonlarına sahiptir. Diyabetik ketoasidozlu birçok çocuğun, akut böbrek hasarını yansıtan, serum kreatinininde akut artışları vardır (Hursh ve ark, 2017).

Tedavi:

Diyabetik ketoasidoz düşünülen bir çocukta, öncelikle hızlı bir şekilde tanı laboratuvar ölçümleriyle doğrulanmalıdır. Hastanın ağırlığı hesaplanmalıdır ve kan gazı ile beraber DKA için ciddiyet değerlendirmesi ve Glasgow skorlaması yapılmalıdır (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Genel yaklaşım ve yönetim ilkeleri, şiddeti ne olursa olsun, DKA'lı tüm çocuklar için aynıdır. Klinisyen tedavi planını çocuğun fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre kişiselleştirmelidir ve tedavinin her çocuk için zaman içinde ayarlanması gerekecektir. Sıvıların yönetimi ve insülin dozu için protokoller yararlıdır, ancak klinik değerlendirmeler ile birlikte kullanılmalıdır. Tedavi sırasında serebral hasar açısından hastalar yakından izlenmelidir. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda, tedavi yönetiminin ana ilkeleri, ketozu çözmek ve hiperglisemiyi azaltmak, intravenöz sıvılarla dehidratasyonu düzeltmek ve elektrolit replasmanı ile elektrolit anormalliklerini düzeltmek için insülin uygulamaktır (Glaser, 2020).

Dehidratasyonun tedavisinde öncelikle damariçi volümü genişletmek amacıyla %0,9 izotonik Sodyum klorür (NaCl) veya Ringer laktat ile 10-20 ml/kg dozuna uygun olarak 1 saatte intravenöz olarak yükleme yapılır. Yükleme sonrası idame ve defisit mayisi,

%0,45-0,9 NaCl kullanılarak ağırlık/metrekaresine uygun olarak 24-48 saatte tamamlanacak şekilde planlanır (Glaser, 2020).

Hiperglisemiyi düzeltmek amacıyla yükleme bittikten sonra düzenli insülin infüzyonu başlanır. Regüler insülin 0,05-0,1 ü/kg/saat dozu ile başlanır. Kan şekeri yakın takip edilmeli ve saatte 90 mg/dl (5 mmol/L) düzeyinden daha hızlı düşmeyecek şekilde dozu ayarlanmalıdır. Kan şekeri 250-300 mg/dl seviyesinin altına düştükten sonra hızlı düşüşü engellemek amacıyla damar içi sıvısına dekstroz eklenmelidir. Ketoz düzeldikten sonra ise subkutan hızlı insülin preparatlarına geçiş yapılır (Wolfsdorf ve ark, 2018).

Diyabetik ketoasidoz teşhisi sırasındaki serum sodyum konsantrasyonu değişiklik gösterebilir, ancak birçok hastada hipergliseminin ozmotik etkileri nedeniyle hafif hiponatremi görülür. Tedavi sırasında, kandaki glukoz azaldıkça su ekstravasküler alana çıktığı için serum sodyum konsantrasyonu kademeli olarak artmalıdır. Bazı klinisyenler, glukozu göre yapılan bir formül yardımıyla “düzeltilmiş” sodyum hesaplanmasını önermiştir (Glaser, 2020). Beyin ödemi önlemek amacıyla 2-4 saatte bir sodyum düzeyi kontrol edilmelidir (Oh ve ark, 2009).

Hipotasemi ve hipofosfatemiyi önlemek amacıyla hastanın mayisine potasyum klorür, potasyum fosfat veya potasyum asetat eklenebilir. 2-4 saatte bir serum potasyum ve fosfor düzeyi kontrolü alınmalıdır (Wolfsdorf ve ark, 2018). Ayrıca nadiren de olsa hipokalsemi ve hipomagnezemi görülebilir; bu nedenle 4-8 saatte bir kalsiyum ve magnezyum düzeyi ölçümü önerilir (Glaser, 2020).

Asidozun temel tedavisi hidrasyonu sağlamaktır. Asidozu düzeltmek amacıyla bikarbonat kullanımı rutin önerilmez. Yaşamı tehdit eden hiperkalemi veya kardiyak kontraktileti bozacak derecede şiddetli asidoz (venöz pH<6.9) olan hastalarda bikarbonat uygulanması yararlı olabilir (Lever ve Jaspán, 1983). Bikarbonat gerekli görülürse, 60 dakikada dikkatli bir şekilde 1-2 mmol/kg dozuna uygun olarak verilir (Wolfsdorf ve ark, 2018).

2.2.4.3. T1DM'nin Kronik Komplikasyonları

2.2.4.3.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık T1DM'li erişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında diyabetli yetişkin erkeklerde majör kardiyovasküler hastalık riskinde 4 kat ve yetişkin kadınlarda 8 kat artış olduğu gösterilmiştir (Soedamah-Muthu ve ark, 2006). Klinik olarak belirgin hastalık çocukluk çağında nadir olmakla birlikte, kardiyak fonksiyondaki anormallikler ve serum lipit profilleri, hastalık sürecinin diyabetin erken döneminde başladığını göstermektedir (Levitsky ve Misra, 2020).

Diyabetik bireylerde görülen kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesi, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca miyokard enfarktüsü, iskemik inme, kalp yetmezliği, gibi hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. (Larsson ve ark, 2018). Fiziksel egzersizin ise kardiyovasküler komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir. (Moser ve ark, 2020).

Tip 1 DM'li ergenler, sağlıklı ergenlere göre genellikle daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncına sahiptir (Theochari ve ark, 1996). Hipertansiyonun diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık üzerinde diyabetik olmayan kişilere göre daha fazla etkisi vardır (Stamler, 1993). Hipertansiyon için risk faktörleri etnik köken (azınlık gruplarına mensup olma), obezite ve zayıf glisemik kontrolü içerir (Rodriguez ve ark, 2010).

Koroner arter hastalığı insidansı çeşitli yayınlarda %2,1-19 arasında bildirilmiştir. Bu da T2DM ile benzerdir. Bazı fare modellerinde miyokardit de ayrıca bildirilmiştir (de Ferranti ve ark, 2014).

Tip 1 DM tanılı hastalarda hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol ve daha az sıklıkla yüksek LDL kolesterol gibi plazma lipidleri bozuklukları görülebilir (Guy ve ark, 2009). İnsülinin glisemi üzerindeki esas olarak GLUT4'ün aracılık ettiği glikozun hücre içine alımı, glikojenoliz ve glukoneogenezin inhibisyonu yoluyla gerçekleştirilir. Lipoprotein metabolizması üzerindeki etkiler, esas olarak trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin ve dokularda depolanan yağların hormona duyarlı lipazın inhibisyonu yoluyla lipolizinde artışıyla uygulanır. İnsülin ile tedavi edilen T1DM hastalarında da dikkat çekici şekilde normal açlık trigliserit seviyeleri görülmüştür. Diyabette, insüline

bağımlı lipoprotein lipazın yetersiz fonksiyonu sadece hipertrigliseridemiye değil, aynı zamanda düşük HDL seviyelerine de yol açabilir. Bu antite “kaldıraç efekti” olarak adlandırılır (Feitosa ve ark, 2013).

Dislipidemi ve damarlardaki aterosklerotik değişiklikler, T1DM’li çocuklarda sağlıklı popülasyondan daha yaygındır ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkilidir (Maahs ve ark, 2013). Kolesterol aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili lipitlerdeki değişiklikler de tip 1 ve tip 2 diyabette santral obezite ile de ilişkilidir (Donaghue ve ark, 2014).

Ateroskleroz, kardiyovasküler komplikasyonların önemli nedenlerinden biridir. Çocukluk çağında ve diyabetli genç erişkinlerde intravasküler ultrason ile ölçülen karotid arter ve aortun intima-media kalınlığı ile değerlendirilebilir. Sessiz koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar, zayıf glisemik kontrol ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kolesterol aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Hastalığın erken döneminde bile endotel disfonksiyonuna bağlı ateroskleroz izlenebilir (Donaghue ve ark, 2014).

Tip 1 DM tanılı hastaların yaklaşık %40’ında kardiyak otonomik nöropati geliştiği bildirilmiştir. Bu durum diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, santral vücut yağ dağılımı, artmış sistolik kan basıncı, dislipidemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve sigara içimi ile artmıştır (Vaulgari ve ark, 2011).

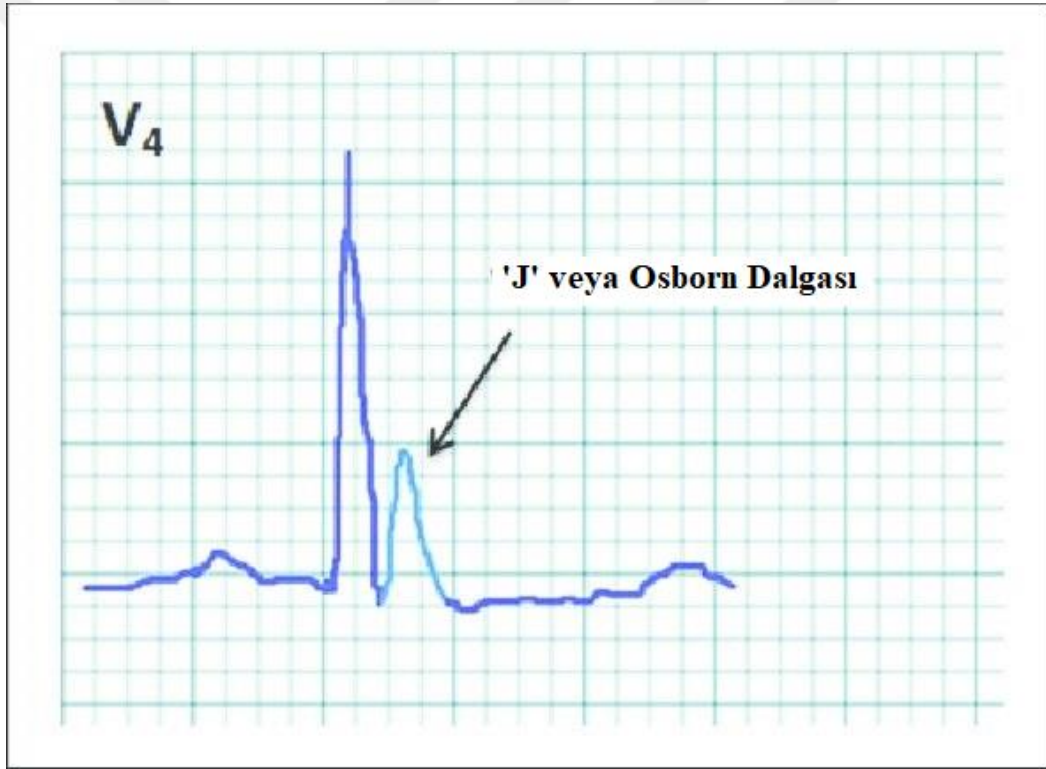
Tip 1 DM tanılı hastalarda yapılan bir metaanalizde hipoglisemi ataklarının düzeltilmiş QT (QTc) uzamasına sebep olduğu gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (Fitzpatrick ve ark, 2018). Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada yapısal kardiyak patolojileri olmayan T1DM tanılı hastalarda hipoglisemi ile QTc uzaması arasında ilişki gösterilememiştir (Lainetti ve ark, 2019).

Diyabetik ketoasidozun kardiyak komplikasyonları literatürde daha çok yüksek potasyum düzeyi ile ilişkilendirilmesine karşın (Petrov ve ark, 2008; Tanel, 2015) normokalemik olduğu halde bildirilmiş vakalar da mevcuttur (Talebi ve ark, 2016; Aksakal ve ark, 2009).

Erişkin T1DM hastalarında yapılan DKA çalışmalarında QTc uzaması, ST düzleşmesi ve belirgin U dalgası (Talebi ve ark, 2016), hiperpotasemiye bağlı patolojik Q

ve miyokard psödoinfarktüsü (Bellazzini ve ark, 2010; Ziakas ve ark, 2010 ve Huang, 2008), normokalemik miyokard psödoinfarktüsü (Aksakal ve ark, 2009), Osborn dalgaları, QT uzamasına eşlik eden J noktası elevasyonunu ifade eder (Şekil 2.1) ve DKA erişkinlerde yapılan 3 çalışmada hipotermi ile beraber oluştuğu saptanmıştır (Sheikh ve ark, 2003; Goldberger ve ark, 2008; Kurisu ve Inoue, 2009).

Literatürde ayrıca çocuk popülasyonda DKA ile ilgili yapılan EKG ile ilgili çalışmalarda ise QT/QTc uzaması (Youssef ve ark, 2012; Kuppermann ve ark, 2008; Tanel 2015 ve Aygün ve ark, 2017), T dalgası negatifliği (Kale ve ark, 2013) gibi patolojiler bildirilmiştir.



Şekil 2.1. Osborn dalgası (Chavez ve ark, 2017)

2.2.4.3.2. Diğer Kronik Komplikasyonlar

Tip 1 DM’li çocuklarda büyüme gelişme geriliği görülebilir. Bu açıdan en az yılda 2 kez boy ve kilo takibi yapılmalıdır. Çölyak gibi diğer otoimmün hastalıklar T1DM ile beraber görülebilir. Tip 1 DM’li çocuklarda (hemen her kronik hastalıkta olduğu gibi) psikiyatrik bozukluklar da izlenebilir. En sık depresyon bildirilmiştir. Anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kullanımı ve kişilik değişiklikleri de görülebilir (Levitsky ve Misra, 2020).

Diğer vasküler komplikasyonlara gelince; diyabetik retinopatinin ergenlerde yetişkin hastalara göre görme tehdit edici retinopatiye ilerleme riski daha yüksektir. İlerleme, özellikle zayıf glisemik kontrolü olanlarda daha hızlı olabilir (Maguire ve ark, 2005). Görmeyi tehdit eden retinopati tespit edildiğinde, tedavi seçenekleri sınırlıdır. Lazer tedavisi hastaların %50’sinde yararlı bulunmuştur (Donaghue ve ark, 2009).

Diyabetik nefropati 24 saatte 500 mg’dan daha fazla proteinüri veya 24 saatte 300 mg’dan daha fazla albüminüri olarak tanımlanır ve genellikle hipertansiyon ve azalan glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezliği yıllar sonra ortaya çıkar ve diyaliz veya böbrek nakli gerekebilir (Mogensen ve ark, 1995). Erken tanı ve zamanında antihipertansif tedavi, son dönem böbrek yetmezliğini önlemede kilit bir role sahiptir (Donaghue ve ark, 2009).

Diyabetik sensörimotor polinöropati kısaca diyabetik nöropati, motor, duyuşsal ve otonomik tüm periferik sinir liflerine verilen yaygın hasar nedeniyle gerçekleşir. Bu tür hasar sinsi ve aşamalı olarak ortaya çıkar ve ilk olarak duyuşsal kayıp olarak karakterize edilir. Daha sonra eldiven çorap tarzı motor fonksiyon kaybı ile ilerler. Otonomik nöropati postural hipotansiyon, kusma, ishal, mesane parezisi, terleme anormallikleri, bozulmuş ışık refleksi, impotans ve retrograd ejakülasyona neden olabilir (Donaghue ve ark, 2009).

İskoçyada yapılan bir çalışmada, ortalama yaşam beklentisinin T1DM tanılı erkeklerde 11,1 yıl kadınlarda 12,9 yıl kısaldığı izlenmiştir (Livingstone ve ark, 2015). Amerikan Diyabet Derneği rehberlerine göre ilgili komplikasyonların önlenmesi adına önerilen tarama programları Tablo 2.6’da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tarama Önerileri (Levitsky ve Misra, 2020)

Değerlendirme	Amaç	Başlangıç zamanı	Minimum sıklık	Anormal Sonuç	Tedavi
Hipoglisemi değerlendirmesi	Glisemik kontrol	Tanı anında	3 ayda bir	Sık hipoglisemi atakları	İnsülin kullanımı kontrolü, eğitim
Psikolojik değerlendirme	Depresyon, yeme bozukluklukları	Tanı anında 10-12 yaşından itibaren yeme bozuklukları açısından	3 ayda bir	Depresyon, yeme bozukluklukları	Psikiyatrik destek, e-sigara kullanımı
Kan basıncı	Hipertansiyon	Tanı anında	3 ayda bir	>2 SDS	Farmakolojik tedavi ve diyet
Polinöropati değerlendirmesi (EMNG)	Polinöropati	10 yaşında (veya puberte başlangıcında) veya tanıdan 5 yıl sonra	Yılda bir	Duyu azalması	Glisemik kontrol ve kan basıncını kontrol etmeye çalış
Spot albumin/kreatinin	Nefropati	10 yaşında (veya puberte başlangıcında) veya tanıdan 5 yıl sonra	Yılda bir	>30 mg/g	ACE inhibitörleri
HbA1c	Glisemik kontrol	Tanı anında	3 ayda bir	Hedef: <%7,5	Glisemik kontrol ve kan basıncını kontrol etmeye çalış
Lipit profili	Dislipidemi	Risk faktörü yoksa 10 yaşında (veya puberte başlangıcında) Varsa 2-10 yaş arasında	Normalse 3-5 yılda bir; anormalse yılda bir	LDL ≥100 mg/dl LDL ≥130 to 159 mg/dl LDL ≥160 mg/dl	Diyet Risk faktörü varsa veya diyet başarısızsa statinler Diyet, başarısızsa statinler
TSH	Hipotiroidi	Tanı anında	Semptom yoksa 1-2 yılda bir	Artmış TSH	L-tiroksin, gerekliyse
Doku transglutaminaz, IgA	Çölyak hastalığı	Tanı anında	Semptom yoksa tanıdan 2 yıl, ardından 5 yıl sonra tekrarlar	Çölyak hastalığı	Diyet
Göz dibi muayenesi	Retinopati	10 yaşında (veya puberte başlangıcında) veya tanıdan 3-5 yıl sonra	Yılda bir (çoğu vakada)	Retinopati bulguları	Glisemik kontrol veya gerekliyse lazer tedavisi

Kısaltmalar: EMNG: Elektromyoneurografi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, HbA1c: Hemogloblin A1c,

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: Tiroit stimüle edici hormon, IgA: Immünglobilin A

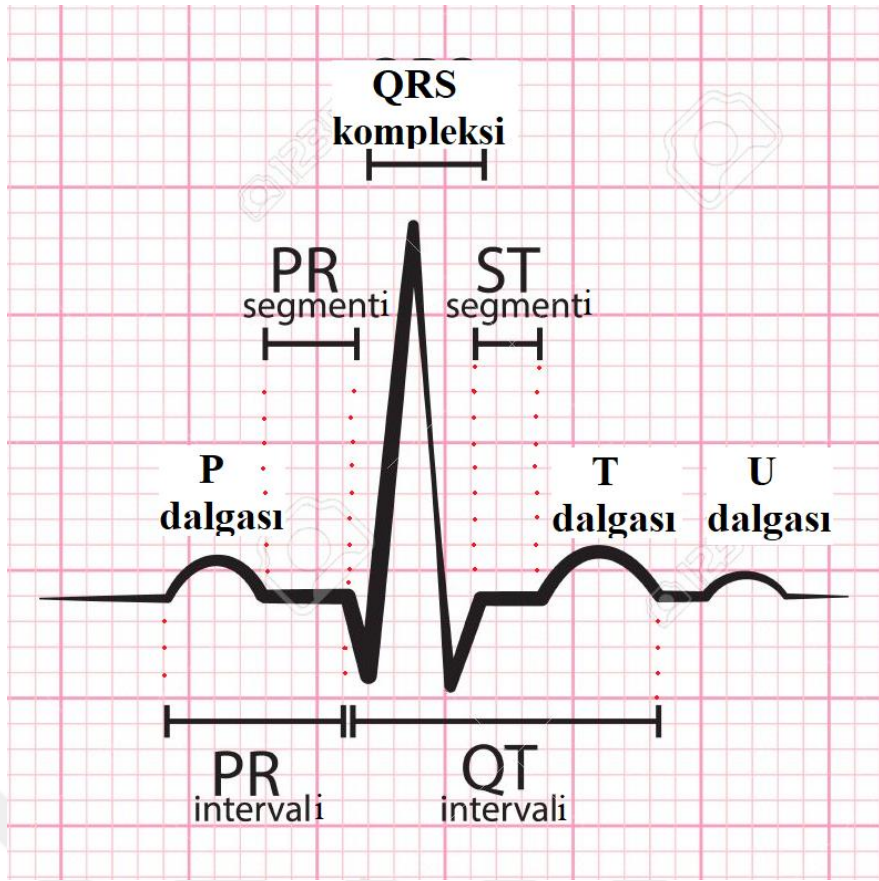
2.3. Kardiyak Aritmi Riski Belirteçleri

Kalp kaslarının kasılması ve gevşemesi, miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonundan ve repolarizasyonundan kaynaklanır. Bu elektriksel değişiklikler elektrokardiyografi (EKG) ile kayıt altına alınır. Kardiyak aritmileri araştırmak için önemli bir araçtır ve ayrıca miyokard enfarktüsü gibi kardiyak patolojilerin teşhisinde de yararlıdır. Sinoatriyal düğüm doğal bir kalp pili görevi görür ve atriyal depolarizasyonu başlatır. İmpuls, atriyoventriküler düğüm tarafından ventriküllere dağıtılır ve His-Purkinje sisteminin iletken dokusu yoluyla ventriküller boyunca koordineli bir şekilde yayılır. Atriyoventriküler noddaki gecikme sayesinde atriyal ve ventriküler kasılma, hızlı ve koordineli bir şekilde birbirini takip eder (Meek ve Morris, 2002).

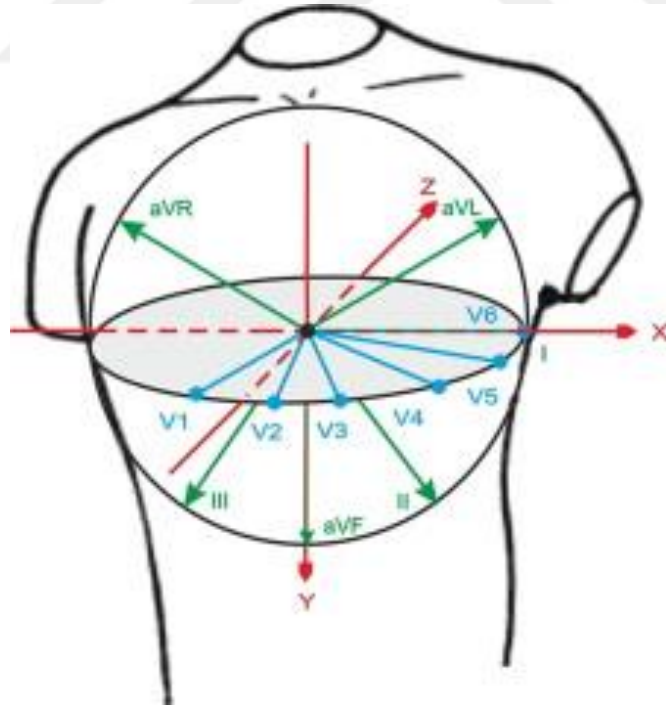
P dalgası sinoatriyal düğümden, QRS kompleksi atriyoventriküler düğümden kaynaklanır. Bu nedenle P dalgası temelde atriyumlar, QRS kompleksi ventriküler depolarizasyon, T dalgası ventriküler repolarizasyon hakkında bilgi vermektedir (Bernstein, 2019).

Standart 12 derivasyonlu EKG'de 6 göğüs derivasyonu (V1-V6) kalbi horizontal düzlemde görüntüler. Ekstremitte elektrotlarından gelen bilgiler, kalbi dikey düzlemde görüntüler ve 6 ekstremitte derivasyonlarını (I, II, III, aVR, aVL ve aVF) üretir (Şekil 2.3). II, III ve aVF derivasyonları anatomik olarak kalbin inferior yüzeyini görüntüler; V1-V4 anterior yüzeyi, I, aVL, V5 ve V6 lateral yüzeyi görüntüler ve V1 ve aVR uçları sağ atriyumdan doğrudan sol ventrikülün boşluğuna bakar (Meek ve Morris, 2002).

Temel EKG dalgalarının şematik çizimi ve derivasyonlar Şekil 2.2 ve 2.3'de gösterilmiştir:



Şekil 2.2. Elektrokardiyografi Dalgası Şematik Çizimi

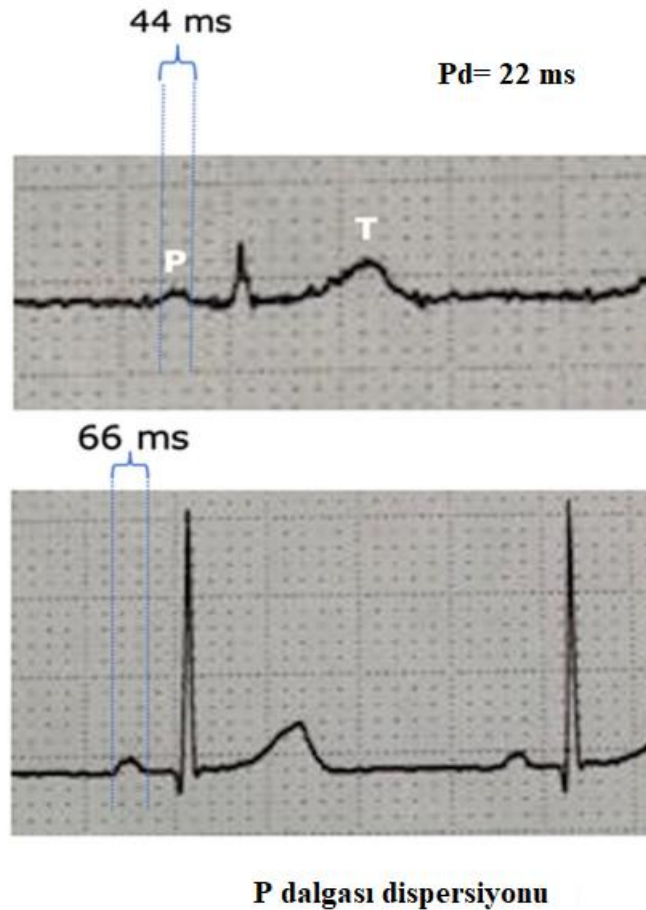


Şekil 2.3. Elektrokardiyografi Derivasyonları Şematik Çizimi (Vozda ve Cerny, 2015)

2.3.1. P Dispersiyonu

P dispersiyonu (Pd), artmışatriyal aritmi riski ile ilişkilendirilmiştir. Artmış Pd, sinüs impulslarının homojen olmayan yayılımını veatriyal aritmiyle ilişkili olabilecekatriyal depolarizasyon anormalliklerini gösterir (İmamoğlu ve ark, 2008). P dispersiyonu, en kısa (P-min) ve en uzun P dalga süresi (P-maks) arasındaki fark olarak ölçülmektedir (Şekil 2.4) (Çetin ve ark, 2020).

Daha önce anjina pektoris (Dilaveris ve ark, 1999), miyokard enfarktüsü ile atrial fibrilasyon (Baykan ve ark, 2003) ve hipertansiyon (Ozer ve ark, 2000) ile ilgili çalışmalarda P dispersiyonunun aritmojenik etkisi gösterilmiştir. Erişkin diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda ayrıca aynı ilişki gösterilmiştir (Yazıcı ve ark, 2007). Diyabet tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda diyabetin P dispersiyonunu artırdığı bildirilmiştir (İmamoğlu ve ark, 2008).



Şekil 2.4. P dispersiyonu (Çetin ve ark, 2020)

2.3.2. QT/QTc Dispersiyonu

QT dispersiyonu (QTd) ve düzeltilmiş QTdispersiyonu (QTcd), artmış malign ventriküler aritmi riski ile ilişkilendirilmiştir. Miyokardın ventriküler elektriksel uyarımındaki heterojeniteyi temsil eder (Psallas ve ark, 2006). QT dispersiyonunun literatürde ventriküler aritmi nedeniyle takip edilen hastalarda (Day ve ark, 1990) ve miyokard enfarktüsü tanılı hastalarda (Higham ve ark, 1995) uzadığı gösterilmiştir. QTc dispersiyonu, ayrıca yaşlılarda kardiyak mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (de Bruyne ve ark, 1998).

QT intervali EKG'de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süre olarak tanımlanır (Şekil 2.5). QT intervalinin süresi kalp hızına göre değişir. Bunun için düzeltilmiş QT intervali (QTc), Bazett formülüne göre ölçülen QT intervalini önceki R-R aralığının kareköküne bölünerek hesaplanır. 1920 yılınca Bazett tarafından bulunan bu formül sıklıkla tercih edilmektedir (Bazett, 1920). Normal bir QTc değeri <450 ms olmalıdır. Genellikle hipokalemi ve hipokalsemi ile uzar (Bernstein, 2019).

QT intervali, hem QRS kompleksini hem de JT aralığını kapsadığı için hem kardiyak depolarizasyonun hem de repolarizasyonun ölçüsüdür. Ventriküler ileti gecikmesi de sıklıkla QT aralığının uzatılması ile ilişkilidir. Sinüs aritmisinde, özellikle (küçük) çocuklarda görülen, değişen RR aralıkları, QTc aralığında çok fazla varyasyonla sonuçlanabilir ve yanlış uzun QT tanısı olasılığı artar (Postema ve Wilde, 2014).

QT dispersiyonu (QTd), en uzun (QT-maks) ve en kısa (QT-min) QT aralıkları arasındaki fark olarak hesaplanır. Aynı şekilde QTc dispersiyonu (QTcd) da en uzun (QTc-maks) ve en kısa (QTc-min) QTc aralıkları arasındaki farktır (Psallas ve ark, 2006). QT dispersiyonu, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini temsil eder. Ventriküler heterojenitedeki artış ise kalbin elektriksel duyarlılığını artırır ve ventriküler aritmi riski açısından predispozandır (Castro-Torres ve ark, 2015).

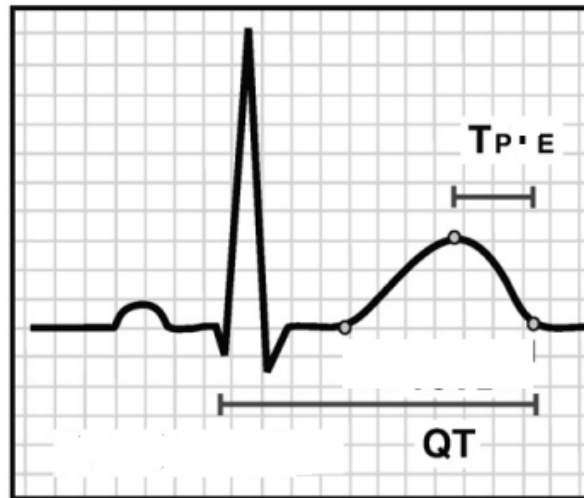
Normal sağlıklı erişkin popülasyonda QTd değerleri tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlar, $10,5 \pm 10,0$ ms ile $71 \pm 7,0$ ms aralığında, 37 ms ortanca ve $33,4 \pm 20,0$ ms'lik ortalama değerlerini ortaya koymaktadır. Cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (Castro-Torres ve ark, 2015). Başka bir çalışmada 40-60 ms'lik bir dispersiyon normal kabul edilir (Bednar ve ark, 2001). 100 milisaniyeden daha yüksek bir dispersiyon veya taban çizgisine göre %100'den fazla bir değişiklik bazı araştırmacılar

tarafından risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (Haverkamp ve ark, 2000; Bednar ve ark, 2001).

Uzun ve kısa QT sendromu, Brugada sendromu gibi malign ventriküler aritmilerin öngörülmesinde bazı EKG değişkenleri faydalı olabilir. Bunlardan bazıları QT, QTc, QTd, Tpeak-Tend aralığı (Tp-e) ve Tp-e/QT oranıdır (Castro-Torres ve ark, 2015). Erişkin T2DM tanılı hasta gruplarında yapılan araştırmalarda, QT uzaması olduğu saptanmıştır (Bednar ve ark, 2001).

Erişkin T2DM tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, QTcd hastaların %3,6'sında yüksek (>80 ms) bulunmuştur. Ancak bu değer sağlıklı genel popülasyondada %0-30 arasındadır. Aynı çalışmada QTcd normal olan hastaların %50'sinde QTc süresi uzamış olarak saptanmıştır (Ninkovic ve ark, 2016). Başka bir erişkin T2DM grubunda yapılan bir kohort çalışmasında ise QTc dispersiyonu, kardiyak ölümlle ilişkili bulunmuştur (Naas ve ark, 1998). Sertbaş ve ark.'nın (2017) QTd ve QTcd ile ilgili benzer bir çalışmasında ise hasta grubunda QTd/QTcd uzaması olan kimse yoktu ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

Tip 1 DM tanılı erişkinlerde (Veglio ve ark, 2002) ve çocuk popülasyonda yapılan çalışmalarda da QTd ve QTcd uzaması ayrıca bildirilmiştir (Suys ve ark, 2002) ve kardiyak komplikasyonlar açısından öngörür bir etmen olarak kabul edilmiştir (Castro-Torres ve ark, 2015). Bir çalışmada da DKA ile başvuran T1DM tanılı çocuklarda QTd uzaması bildirilmiştir (Youssef ve ark, 2012).



Şekil 2.5. QT ve Tp-e İntervali (Haarmark ve ark, 2010)

2.3.3. Tp-e İntervali

Tp-e intervali, repolarizasyondaki transmural dağılımı gösterir ve malign aritmilerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Çetin ve ark, 2020). Nispeten yeni bir ölçüt olup ilk olarak Hevia ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (Hevia ve ark, 2006). Elektrokardiyografide Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının sonu arasındaki süre olarak tanımlanır (Şekil 2.5) (Castro-Torres ve ark, 2015).

Ventriküler repolarizasyonun normal paternindeki dağılımında ve modifikasyonlarında artışı gösterir, kardiyak aritmi gelişimine yakınlıkla ilişkilidir. (Kors ve ark, 2008). Tp-e, kardiyak aritmileri tahmin etmede QTc'den ve bazı dispersiyonlardan daha yararlı kabul edilmiştir. Daha spesifik olduğu gösterilmiş olan prekordiyal derivasyonlarda ölçülmelidir. Sağlıklı erişkin erkeklerde Tp-e'nin V5 derivasyonunda erişkin erkeklerde ortalama 94 ± 10 ms ve kadınlarda 92 ± 11 ms olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Tp-e normal değerleri hakkında bir fikir birliği yoktur (Castro-Torres ve ark, 2015).

Tp-e/QT oranı transmural repolarizasyonun yeni ölçütlerindedir. “Fonksiyonel reentry”, artmış Tp-e/QT oranıyla ilişkili aritmogenezin altında yatan mekanizmadır. Tp-e/QT oranı, ventriküler repolarizasyonun hem transmural (Tp-e) hem de boyutsal dispersiyon (QT) değerlerini içerir. Bir çalışmada sol ventrikülün transmural eksenini en iyi etkileyen derivasyon olan V6'da sağlıklı erişkin kontrol gruplarında Tp-e/QT'nin ortalama değeri $0,21\pm 0,003$ ölçülmüş ve $0,15-0,25$ arasında bir değer aralığı vardır (Gupta ve ark, 2008). Literatürde çocuklarda Tp-e/QT oranının standardize edilmiş bir normal aralığı yoktur. Kalp hızı ile düzeltilmesi gerekmemesi, onu diğer belirteçlerden ayıran önemli bir avantajıdır (Castro-Torres ve ark, 2015).

Literatürde hipertrofik kardiyomyopati (Castro-Torres ve ark, 2017), akut koroner sendrom (Zehir ve ark, 2015), vasospastik anjina (Xianpei ve ark, 2017), kronik böbrek yetmezliği (Tang ve ark, 2017), hipotiroidizm (Gürdal ve ark, 2017) ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) (Ünal ve ark, 2018) ile ilgili çalışmalarda, EKG'de Tp-e aralığının repolarizasyonun transmural dağılımına karşılık gelebileceği ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Aynı şekilde erişkin yaş grubu tip 2 diyabetli popülasyonda Tp-e, Tp-e/QT üzerine yapılan çalışmalarda da Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranının uzadığı ve ventriküler aritmogenez riskini artırdığı gösterilmiştir (Tokatlı ve ark, 2016). Pediyatrik popülasyonda

T1DM olgularında yapılmış Tp-e aralığı ile ilgili yeterli makale bulunmamaktadır. Bir çalışmada T1DM hastaları ile kontrol grubu arasında Tp-e aralığı ve Tp-e/QT açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Ölmez ve ark, 2013).

Diyabetik ketoasidoz sırasında birçok metabolik dengesizlik (pH, bikarbonat düzeyi, kan şekeri, elektrolit imbalansı gibi) olduğu bilinmektedir. Diyabetik ketoasidoz ile Tp-e ilişkisiyle ilgili ise literatür taramasında yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışma Aralık 2018 – Mart 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dallarında prospektif olarak yapılmıştır. Çocuk Endokrinoloji servisinde diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısıyla takip edilen 0-18 yaş arası 40 hasta çocuk ve kontrol olarak yaş ve cinsiyet olarak hasta gruba benzer olan 40 sağlıklı çocuk dahil edilmesi planlandı.

Hasta grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri: Çocuk (0-18 yıl) yaş aralığında olması ve diyabetik ketoasidoz (yeni tanı veya önceden tanı T1DM olguları) bulgularıyla başvurması idi. **Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri:** Diyabetik ketoasidoz kriterlerini tam olarak karşılayamama, edinsel/konjenital kalp hastalığı veya daha önceden tanı disritmisi bulunma, kardiyak komponentin eşlik edebildiği sendrom ve sekanslara (Down, Trizomi 18 vs.) sahip olma ve DM dışı kronik hastalığı olma veya kronik ilaç kullanımı olarak belirlendi. **Kontrol grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri:** Çocuk (0-18 yıl) yaş aralığında olma ve çocuk kardiyoloji polikliniğindeki muayenesinde fizik muayene, EKG ve Ekokardiyografisi ile beraber kardiyolojik açıdan normal olarak saptanmış olması idi. **Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri:** Edinsel/konjenital kalp hastalığı olma, kardiyak komponentin eşlik edebildiği sendrom ve sekanslara (Down, Trizomi 18 vs.) sahip olma ve bunun dışında kronik hastalığı veya kronik ilaç kullanımı bulunma olarak belirlendi.

Hasta grubunda olguların yeni tanı ya da tip 1 DM tanılı olma durumları, T1DM tanı alma yaşları ve takip süreleri, DKA geçirdiği anki yaşları, cinsiyetleri, ağırlık, boy ve [ağırlık/(boy)² kg/m² formülü kullanılarak] vücut kitle indeksleri (VKİ) ve DKA geçirdiği sıradaki kan basınçları incelendi. Diyabetik ketoasidoz anında alınmış olan kan şekeri (KŞ) düzeyleri, son 3 ayda alınmış HbA1c düzeyi, lipit paneli ile ilgili veriler ayrıca çocuk endokrinoloji servis yatışı epikrizlerinden elde edildi. HbA1c ve lipit paneli değerleri, önceden tanı T1DM hastalarda son 3 ayda alınan sonuçlar ile değerlendirilirken yeni tanı T1DM hastalarında DKA başvurusu sırasında alındı. Von Oettingen ve ark. (2015) tarafından bildirilmiş olan kriterler esas alınarak hastalar hafif, orta ve ağır DKA olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 2.5). Çocuk kardiyoloji polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran ancak öykü, muayene ve tetkik sonuçları tamamen normal saptanan çocuklar

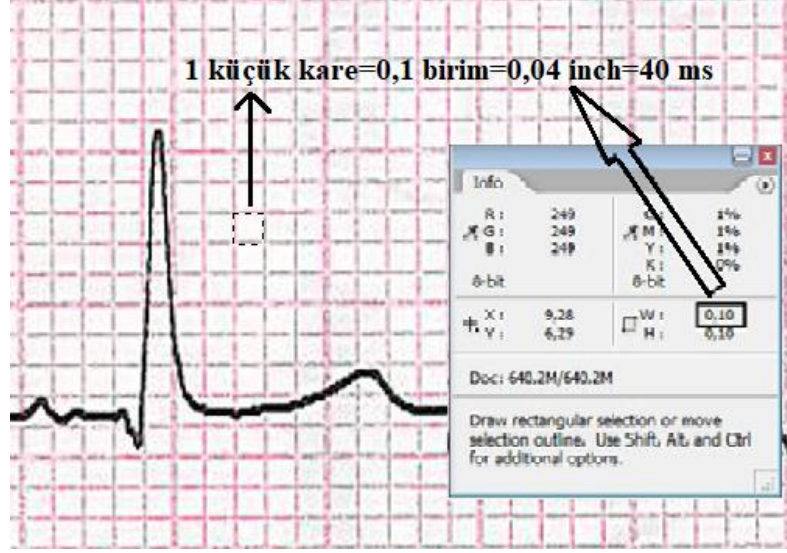
çalışmaya kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksleri ve kan basınçları incelendi. Hasta ve kontrol gruplarının ayrıntılı anamnezleri alındı, rutin fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Kontrol grubundan kan alınmadı. Her iki grubun ailelerinden çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam alındı. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak değerlendirildi, hasta verilerinin gizliliğine özen gösterildi ve hasta verileri çalışma amacı dışında kullanılmadı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi **Etik Kurul** Komisyonundan **03.05.2018 tarih ve 2018/1321 sayılı karar** ile onay alındı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi **Bilimsel Araştırma ve Proje (BAP)** Koordinatörlüğü'nden **05.10.2018 tarih ve 181518017 sayılı karar** ile onay alınarak BAP desteğiyle ilgili EKG cihazı ve ekipmanları temin edildi. Böylece diyabetik ketoasidoz hastalarının tedavi öncesi ve sonrasında elektrokardiyografi çekimleri zamanında yapılabilirdi.

3.2.Elektrokardiyografik İnceleme

Tüm olguların sessiz bir ortamda 10 dakika dinlenme sonrası elektrokardiyografi (EKG) incelemeleri yapıldı. Çalışma için SeaMed ECG 1200G (Qinhuangdao, China) marka 12 kanallı/12 derivasyonlu EKG cihazı kullanılarak 25 mm/s hız ve 10 mm/mV amplitüt ile kayıtlar alındı. Daha sonra EKG'ler 300 dpi çözünürlük ile taranarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Görüntüler bilgisayar ortamında "Adobe Photoshop CS2 Version 9.0" programı ile 1500 dpi çözünürlükte incelendi. Adobe Photoshop programı ile yapılan EKG ölçümlerinde her bir küçük kare 0,10 birim ve 40 milisaniyeye (ms) karşılık geliyordu. Sonuç olarak 4 ms (0,01 birim) hassasiyet ile ölçümler gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Bilgisayar Destekli Elektrokardiyografik Ölçüm

Hasta grubundan farklı zamanlarda toplamda üç EKG kaydı alındı; ilki DKA ile geldiği anda, ikincisi DKA düzeldikten 3-7 gün sonra (taburculuk sırasında) ve üçüncüsü taburculuk sonrası yaklaşık 1-2 hafta sonra. Kontrol grubundan ise çocuk kardiyoloji poliklinik muayenesi sırasında çekilmiş olan bir adet EKG kaydı kontrol amaçlı kullanılmak üzere alındı.

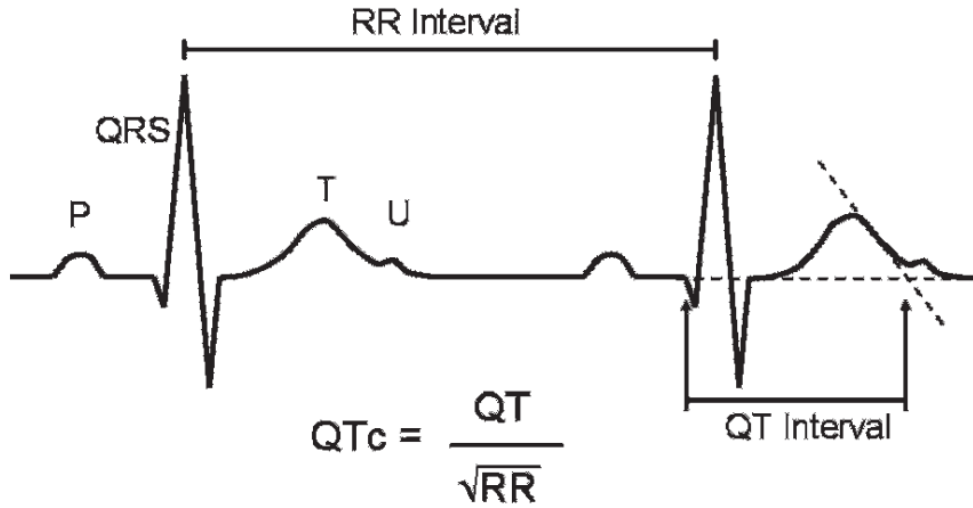
Tüm EKG'lerde kalp tepe atımı (KTA), PR aralığı, P dalga süresi, QT aralığı (QT) ve düzeltilmiş QT aralığı (QTc) gibi standart ölçümler yapıldı ve P dispersiyonu (Pd), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) hesaplandı. Standart ölçüm ve hesaplamalara ek olarak Tp-e intervali (Tp-e) ölçüldü, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplandı.

Tüm EKG'ler aynı hekim tarafından değerlendirildi. Kalp tepe atımı, DII derivasyonundan ardışık üç R-R intervali hesaplanarak ölçüldü. PR süresi için DII derivasyonundanki ardışık üç kalp atımında ölçümün ortalaması alındı. P dalga süresi, P dalgasının izoelektrik hattın ayrılış ve birleşme yerleri arasındaki süre farkı olarak hesaplandı. P dispersiyonu (Pd), P dalga süreleri en az 9 derivasyonda ms olarak ölçülerek en uzun süre (P-maks) ile en kısa süre (P-min) arasındaki fark olarak değerlendirildi (Çetin ve ark, 2020).

QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arasındaki süre olarak değerlendirildi. Atipik T dalgalarının ölçümünde hatalardan kaçınmak için, T dalgasının ve taban çizgisinin son kısmının en dik eğimiyle kesiştiği kabul edildiği "tanjant" yöntemi önerilmektedir. Şekil 3.3'de Lepeschkin ve Surawicz'in tanımladığı tanjant yöntemi gösterilmiştir (Lepeschkin ve Surawicz, 1952). Bu çalışmada

da gerekli durumlarda tanjant yöntemi tercih edildi. QT dispersiyonu (QTd), QT süreleri minimum 9 derivasyonda ms olarak ölçülüp en uzun süre (QT-maks) ile en kısa süre (QT-min) arasındaki fark ölçülerek değerlendirildi. Bazett formülüne göre her derivasyondaki QT ölçümleri kalp hızına göre düzeltilerek, düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı (Bazett, 1920). En uzun QTc (QTc-maks) ile en kısa QTc süresi (QTc-min) arasındaki fark QTc dispersiyonu (QTcd) olarak değerlendirildi (Bernstein, 2019).

Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının izoelektrik hatla birleşme noktası arasındaki sürenin ms olarak değerlendirilmesidir. T dalgasının sonu, T-P segmenti taban çizgisine dönüş olarak tanımlandı ve tanjant yöntemiyle değerlendirildi. Varsa U dalgası Tp-e aralığına dahil edilmedi. Bu çalışmada da V5 derivasyonu üzerinden Tp-e aralığı değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atımında ölçümler yapılarak ortalamaları alındı. V5'in ölçüme uygun olmadığı durumlarda V4 veya V6 derivasyonları ölçüm için kullanıldı. T dalgasının sonunun net olarak seçilemediği durumlarda daha önce bahsedildiği üzere tanjant metodu kullanıldı (Şekil 3.2). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplanırken Tp-e aralığının ölçüldüğü aynı derivasyondan QT ve QTc ölçümü yapıldı (Çetin ve ark, 2020).

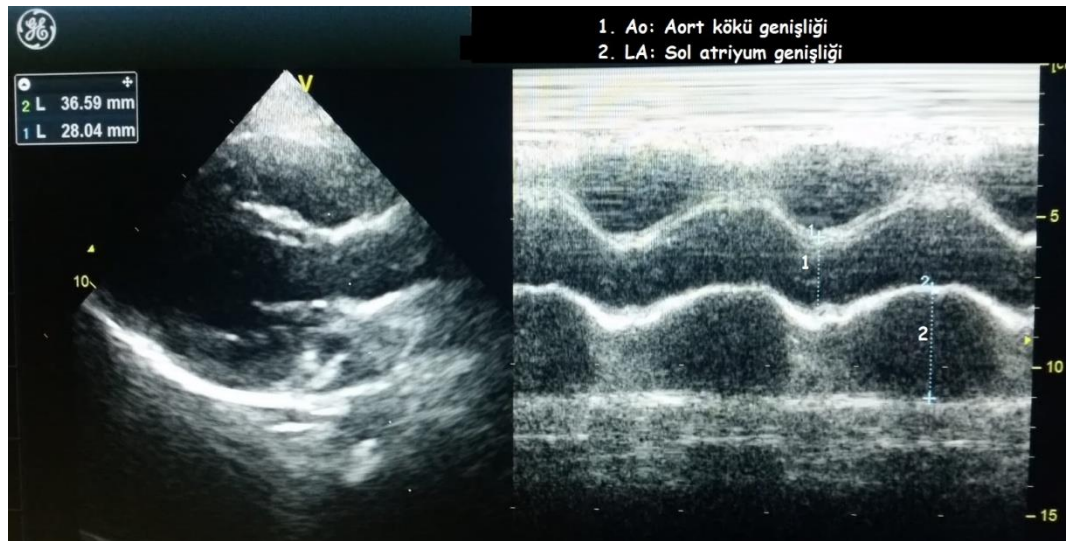


Şekil 3.2. QTc ve Tp-e İntervali Ölçümleri ve Tanjant yöntemi (Johnson ve Ackerman, 2009)

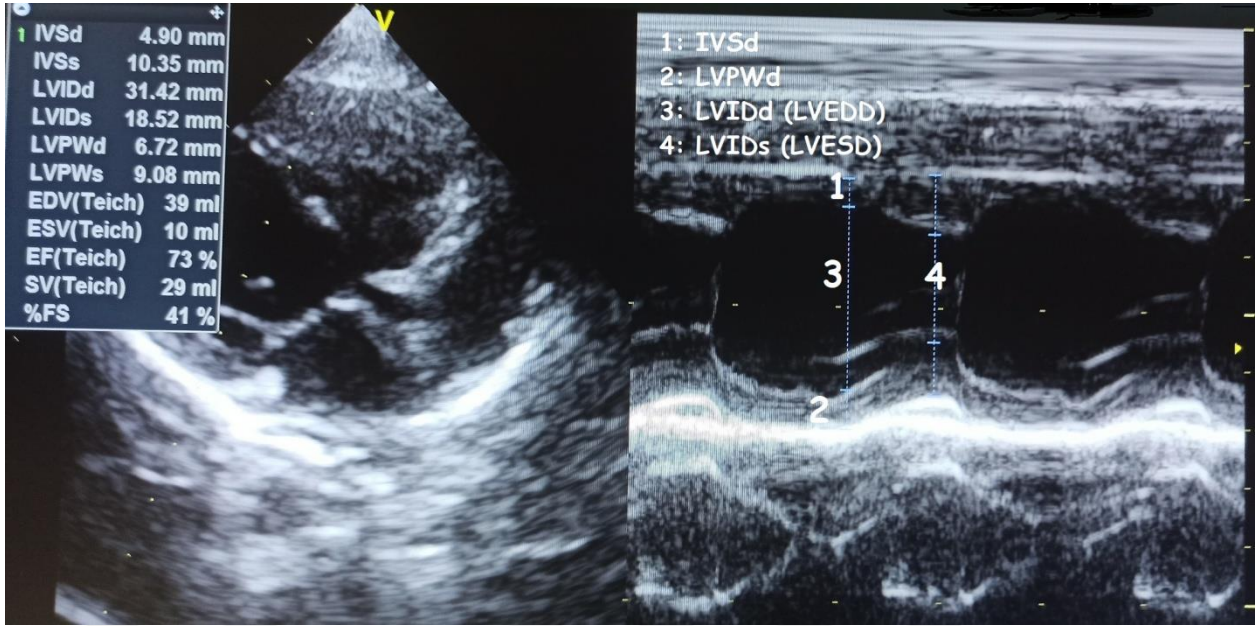
3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Hasta ve kontrol gruplarının Ekokardiyografi (Eko) incelemeleri bu çalışma sırasında ayrıca karşılaştırıldı. Bunun için hasta ve kontrol gruplarında rutin kardiyolojik kontrolleri sırasındaki uygulanan Eko sonuçları kullanıldı. Çalışma gruplarının Eko çekimleri hastanemiz çocuk kardiyoloji polikliniğinde Vivid S5 N (General Electric, Horten, Norway) Eko cihazı ile 3S (2-4 MHz) prob kullanılarak deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından gerçekleştirilmiştir. Klasik Eko incelemeleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (Lopez ve ark, 2010). Ekokardiyografi incelemeleri içinde: sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri yapıldı.

Ejeksiyon fraksiyonu ve FS değerleri M-mode ekokardiyografide sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu genişlik ölçümleri esas alınarak hesaplandı. EF(%) için standart olan “[sol ventrikül diyastol sonu çapı³-sol ventrikül sistol sonu çapı³]/[sol ventrikül diyastol sonu çapı³]*100” formülü; FS(%) için “[sol ventrikül diyastol sonu çapı-sol ventrikül sistol sonu çapı]/[sol ventrikül diyastol sonu çapı]*100” formülü kullanıldı (Armstrong ve Ryan, 2018). Her bir parametre için art arda üç atımda alınan ölçümlerin ortalamaları alındı.



Şekil 3.3. Sol Atriyum ve Aort Kökü M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri



Kısaltmalar: LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

Şekil 3.4. Sol Ventrikül M-Mode Ekokardiyografi Ölçümleri

3.4. İstatistiksel Analiz

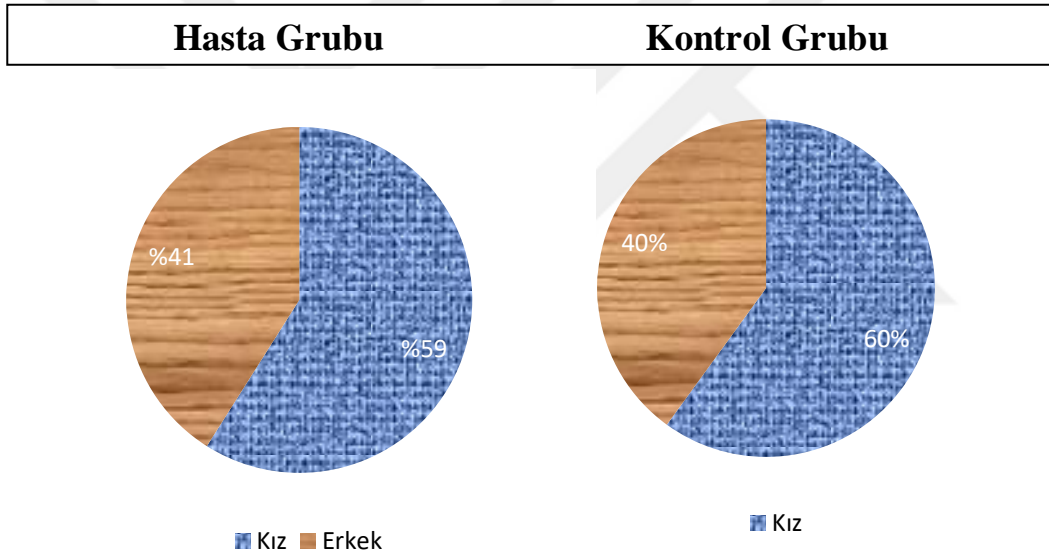
Çalışmanın tüm analizleri “IBM SPSS Statistics Version 22” paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ‘ortalama±standart sapma’ olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı ve sıklığının analizlerinde tanımlayıcı analizler; bağımsız gruplarda kategorik verilerinin değerlendirmesinde Ki-Kare (χ^2) testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını anlamak için Kolmogorov-Smirnov ve Shapira-Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılıma uyulduğu durumlarda bağımsız gruplarda bağımsız örneklem T-testi (Student’s T), bağımlı gruplarda ise bağımlı örneklem T-testi (Paired T) ve iki yönlü ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uyulmadığı durumlarda bağımsız gruplarda Mann-Whitney U, bağımlı gruplarda Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı. Korelasyon analizlerinde sürekli değişkenlerden homojen dağıldığı durumlarda Pearson korelasyon analizi, homojen dağılmadığında ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon incelemeleri sırasında r değeri: 0,00-0,25 arasında çok zayıf, 0,26-0,39 arasında zayıf, 0,40-0,69 arasında orta, 0,70-0,89 arasında yüksek, 0,90-1,0 arasında çok yüksek olarak değerlendirildi (Alpar, 2018). “p” değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmamıza diyabetik ketoasidoz (DKA) kliniği ile çocuk endokrinoloji kliniğinde takip edilen 40 çocuk hasta ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile benzer olan 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmişti; ancak çalışma süresince bir hastanın tanısı başlangıçta DKA olarak düşünülmesine karşın takibinde stres hiperglisemisi olarak değiştiği ve DM kabul edilmediği için çalışmadan çıkarılmıştır.

Hasta grubunun %59,0'u kız (n=23) ve %41,0'i erkek (n=16); kontrol grubunun %60,0'ı kız (n=24) ve %40,0'ı (n=16) erkek idi (Şekil 4.1). Hasta grubu içerisinde kız:erkek oranı tüm gruplarda 1,44 (yeni tanı T1DM hastalarında: 0,83, önceden tanı T1DM hastalarında 3,25) idi.



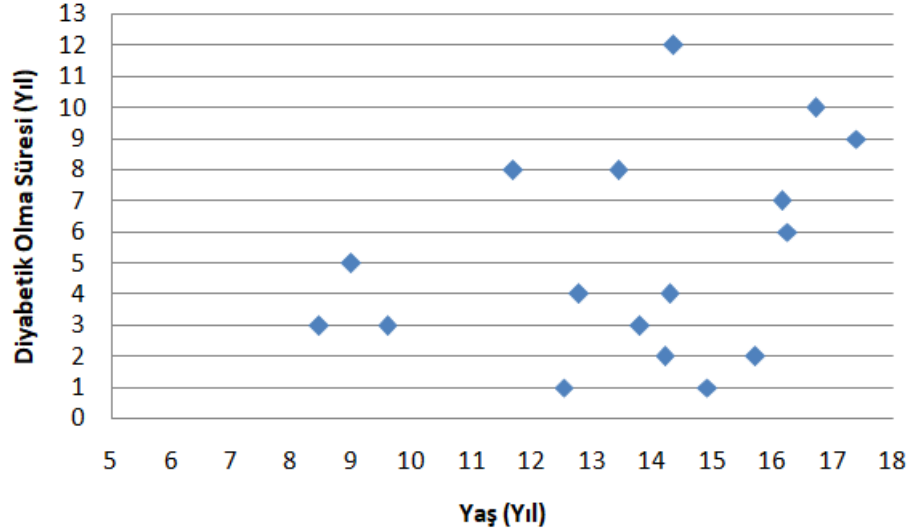
Şekil 4.1. Grupların Cinsiyet Dağılımları

Tüm olguların yaş ortalaması $10,50 \pm 4,19$ yıl [minimum (min): 0,95 ve maksimum (maks): 17,39] idi. Hasta grubun yaş ortalaması $10,50 \pm 4,12$ yıl (min: 0,98 ve maks: 17,39); kontrol grubun $10,47 \pm 4,11$ yıl (min: 0,95 ve maks: 17,10) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların %33,3'ü (n=13) hafif, %20,5'i (n=8) orta, %46,2'si (n=18) ağır ciddiyette DKA ile başvurmuştu. Hastaların cinsiyeti, önceden tanı veya yeni tanı T1DM

olma durumu ve ortalama diyabet süresi, DKA ciddiyeti ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubun %56,4'ü ($n=22$) yeni tanı T1DM hastası iken %43,6'sı ($n=17$) daha önceden tanı T1DM hastası idi. Önceden tanı T1DM hastalarının ortalama diyabet olma süresi $5,18\pm 3,32$ yıl (min: 1 ve maks: 12) idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Önceden Tanılı T1DM Olgularının Diyabetik Olma Süreleri Dağılımı

Hasta grubun ortalama vücut ağırlığı $34,86\pm 14,92$ kg (min: 9,0 ve maks: 66,0), ortalama boyu $138,54\pm 23,53$ cm (min: 76 ve maks: 178) idi ve ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $17,34\pm 4,60$ kg/m² (min: 11,0 ve maks: 38,4) idi. Kontrol grubunun ise ortalama vücut ağırlığı $38,51\pm 18,49$ kg (min: 8,5 ve maks: 90,0), ortalama boyu $143,19\pm 24,16$ cm (min: 92 ve maks: 185) ve ortalama VKİ $17,88\pm 3,74$ kg/m² (min: 10,06 ve maks: 29,73) idi. Ağırlık, boy ve VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda ortalama VKİ yeni tanı T1DM olgularda $16,60\pm 5,7$ kg/m² ve önceden tanı T1DM olgularında $18,30\pm 2,44$ kg/m² idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak fark mevcuttu ($p:0,003$). Tüm hasta grubunda cinsiyetler arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı $101,89\pm 13,69$ mmHg (min: 80 ve maks: 150) ve diyastolik kan basıncı $63,46\pm 6,60$ mmHg (min: 50 ve maks: 80) idi. Kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı $108,79\pm 10,83$ mmHg (min: 90 ve maks: 140) ve diyastolik kan basıncı $68,18\pm 9,51$ mmHg (min: 50 ve maks: 90) idi. Hasta grubunda beklendiği üzere kontrol grubuna göre hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı

açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüklük mevcuttu (sırasıyla p:0,006 ve p:0,04). Olguların genel özellikleri Tablo 4.1 de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Genel Özellikleri

	Hasta Grubu (n:39)	Kontrol Grubu (n:40)	p
Cinsiyet (Kız:Erkek)	23/16	24/16	>0,05
Yaş (yıl)	10,50±4,12	10,47±4,11	>0,05
Ağırlık (kg)	34,86±14,92	38,51±18,49	>0,05
Boy (cm)	138,54±23,53	143,19±24,16	>0,05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	17,34±4,60	17,88±3,74	>0,05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	101,89±13,69	108,79±10,83	0,006*
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	63,46±6,60	68,18±9,51	0,040*

Hasta grubundan diyabetik ketoasidoz anında alınan laboratuvar parametrelerinden; ortalama lökosit sayısı (WBC) 16.857±11.825/mm³, kan şekeri (KŞ) 446,17±133,83 mg/dl, sodyum (Na) 133,82±4,61 mmol/L, potasyum (K) 4,44±0,82 mmol/L, klor (Cl) 99,03±6,79 mmol/L, kalsiyum (Ca) 9,33±0,80 mg/dl, fosfor (P) 3,97±1,35 mg/dl, magnezyum (Mg) 1,98±0,33 mg/dl, pH 7,12±0,12 ve bikarbonat (HCO₃) 7,70±3,88 mmol/L idi. Beklendiği üzere DKA anında alınan WBC ve KŞ laboratuvar referans değerlerine göre normalden yüksek; Na, pH ve bikarbonat düşük idi. Diğer bulgular laboratuvar referanslarına göre normal aralıktaydı. Ancak hasta grubunun %61,54'ünde (n=24) hiponatremi, %2,56'sında (n=1) hipernatremi, %15,38'inde (n=6) hipopotasemi, %15,38'inde (n=6) hiperpotasemi, %17,95'inde (n=7) hipofosfatemi ve %17,95'inde (n=7) hiperfosfatemi, %10,26'sında (n=4) hipokalsemi ve %15,38'inde (n=6) hiperkalsemi mevcuttu.

Hasta grubunda total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve Hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri değerlendirildi. Çalışmamızda hasta olguların lipit düzeyleri değerlendirilirken önceden T1DM tanılı çocuklarda poliklinik şartlarında alınan kan sonuçları, yeni tanı alan T1DM'li çocuklarda ise DKA sırasında alınan kan tahlilleri kullanılmıştır. Hastaların ortalama total kolesterol değeri 167,30±47,30 mg/dl, TG değeri 216,27±183,43 mg/dl, HDL değeri 40,21±13,55 mg/dl, LDL değeri 90,33±35,19 mg/dl ve HbA1c değeri %12,65±2,92 idi. Hasta grubun ortalama lipit değerleri hafif TG yüksekliği dışında normal aralıktaydı. Ortalama HbA1c değerleri beklediği üzere referans aralığın çok üzerinde idi. Hasta

grubunun ortalama HbA1c değerleri açısından önceden tanılı ve yeni tanılı T1DM hastaları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubundan kan alınmadı ve bu nedenle veriler karşılaştırılmalı olarak incelenemedi. Hasta grubunun laboratuvar bulguları Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları

Kan tahlilleri	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	Laboratuvar Referans Aralığı
Lokosit sayısı (/mm ³)	16.857±11.825	3900	57300	4000-10.000
Hemoglobin (g/dl)	14,18±1,40	10,2	18,0	12,1-17,2
Platelet sayısı (/mm ³)	331.143±123.929	33.000	700.000	150.000-400.000
Kan şekeri (mg/dl)	446,17±133,83	225	947	Açlık: 70-105 Tokluk: 80-140
Üre (mg/dl)	33,94±21,28	12,5	125,6	16,6-48,8
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,30	0,40	1,91	0,39-0,87
Sodyum (mmol/L)	133,82±4,61	125	147	136-145
Potasyum (mmol/L)	4,44±0,82	2,6	6,4	3,5-5,1
Klor (mmol/L)	99,03±6,79	82	115	98-107
Kalsiyum (mg/dl)	9,33±0,80	6,88	10,71	8,4-10,2
Fosfor (mg/dl)	3,97±1,35	1,71	7,82	2,9-5,1
Magnezyum (mg/dl)	1,98±0,33	1,56	3,37	1,7-2,2
Albumin (g/dl)	4,56±0,56	3,10	5,56	3,2-4,5
pH	7,12±0,12	6,88	7,29	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	22,53±6,80	10,2	41,2	35-45
HCO ₃ (mmol/L)	7,70±3,88	3	15	21-27
Keton (Kan)	2,08±0,77	1	3	0
Total Kolesterol (mg/dl)	167,30±47,09	70	277	0-200
Trigliserit (mg/dl)	216,27±183,43	42	979	0-150
HDL (mg/dl)	40,21±13,55	10	66	35-70
LDL (mg/dl)	90,33±35,19	32	163	0-100
HbA1c (%)	12,65±2,92	5,5	18,0	4-6

Kısaltmalar: AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, pCO₂: karbon dioksit parsiyel basıncı, HCO₃: bikarbonat konsantrasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HbA1c: Hemoglobin A1c

4.2. Elektrokardiyografi Bulguları

4.2.1. Hasta Grubu Elektrokardiyografi Bulguları

Hasta grubunda birincisi DKA anında, ikincisi yaklaşık 3-7 gün sonra (taburculuk sırasında) ve üçüncüsü taburculuk sonrası yaklaşık 1-2 hafta sonra olmak üzere toplamda 3 EKG kaydı alındı. Tüm EKG'lerde kalp tepe atımı (KTA), PR aralığı, minimum P dalga süresi (P-min), maksimum P dalga süresi (P-maks), P dispersiyonu (Pd), minimum QT aralığı süresi (QT-min), maksimum QT aralığı süresi (QT-maks), QT dispersiyonu (QTd), minimum düzeltilmiş QT aralığı süresi (QTc-min), maksimum düzeltilmiş QT aralığı süresi (QTc-maks), QTc dispersiyonu (QTcd), Tp-e intervali (Tp-e) ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları incelendi.

Hastaların birinci EKG'sinde ortalama KTA $118,12 \pm 23,91$ /dk, ortalama PR aralığı $126,20 \pm 22,09$ ms, ortalama Pd $30,46 \pm 7,56$ ms, ortalama QTd $36,46 \pm 7,87$ ms, ortalama QTcd $50,70 \pm 12,01$ ms, ortalama Tp-e $65,52 \pm 8,48$ ms, ortalama Tp-e/QT $0,21 \pm 0,03$ ve ortalama Tp-e/QTc $0,16 \pm 0,02$ olarak saptandı.

Hastaların ikinci EKG'sinde ortalama KTA $97,52 \pm 25,15$ /dk, ortalama PR aralığı $128,74 \pm 20,38$ ms, ortalama Pd $27,28 \pm 7,16$ ms, ortalama QTd $30,85 \pm 9,61$ ms, ortalama QTcd $38,77 \pm 12,38$ ms, ortalama Tp-e $64,75 \pm 10,05$ ms, ortalama Tp-e/QT $0,21 \pm 0,04$ ve ortalama Tp-e/QTc $0,16 \pm 0,03$ olarak bulundu.

Hastaların üçüncü EKG'sinde ortalama KTA $89,48 \pm 18,48$ /dk, ortalama PR aralığı $125,13 \pm 17,84$ ms, ortalama Pd $26,92 \pm 5,89$ ms, ortalama QTd $31,44 \pm 9,89$ ms, ortalama QTcd $37,85 \pm 11,38$ ms, ortalama Tp-e $61,44 \pm 8,04$ ms, ortalama Tp-e/QT $0,19 \pm 0,03$ ve ortalama Tp-e/QTc $0,16 \pm 0,02$ olarak tespit edildi.

4.2.2. Hasta Grubundan Belirli Zaman Aralıklarında Çekilen Elektrokardiyografilerin Karşılaştırması

Hasta grubun birinci EKG'leri ile ikinci EKG'leri karşılaştırarak incelendiğinde KTA, Pd, QTd ve QTcd açısından istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,05$). PR aralığı, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubun birinci EKG'leri üçüncü EKG'ler ile karşılaştırarak incelendiğinde KTA, Pd, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QT açısından anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,05$). PR aralığı ve Tp-e/QTc arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubun ikinci EKG'leri üçüncü EKG'ler ile karşılaştırarak incelendiğinde Tp-e/QT açısından anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,05$). P dispersiyonu, PR aralığı, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QTc arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Farklı zamanlarda çekilen 3 EKG, iki yönlü ANOVA ve Friedman testleri ile birbirleri arasında karşılaştırıldığında KTA, Pd, QTd, QTcd ve Tp-e/QT açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Tp-e/QT incelendiğinde ise birinci ve ikinci EKG'ler ile üçüncü EKG arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p: 0,04$). Diğer parametreler normal dağılmadığı için ileri inceleme yapılamadı. Tp-e ve Tp-e/QTc arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Genel olarak değerlendirildiğinde DKA anında çekilen yani birinci EKG'nin hem ikinci hem de üçüncü EKG'ye göre anlamlı şekilde daha yüksek KTA, Pd, QTd ve QTcd'ye sahip olduğu görülmektedir. Üçüncü EKG ile karşılaştırıldığında ise sayılan parametrelere ilave olarak Tp-e ve Tp-e/QT'de anlamlı artış eklenmektedir. Birinci EKG'de 9 hastanın QTc-maks değeri yüksek (> 450 ms) iken, ikinci EKG'de bu hastaların 2 tanesinde bu durum devam ettiği ve üçüncü EKG'de ise tamamının düzeldiği gözlemlendi.

Hasta grubunun EKG bulguları ve birbirleri arasında karşılaştırmaları Tablo 4.3'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta Grubunun Elektrokardiyografileri Bulguları ve Birbirleri Arasında Karşılaştırılmaları

Hasta Grup	1.EKG	2. EKG	3. EKG	P değerleri		
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P1	P2	P3
KTA (/dk)	118,12±23,91	97,52±25,15	89,48±18,48	<0,001	>0,05	<0,001
PR (ms)	126,20±22,09	128,74±20,38	125,13±17,84	>0,05	>0,05	>0,05
P-min (ms)	55,08±8,81	56,46±8,82	57,53±7,88	>0,05	>0,05	0,006
P-maks (ms)	85,64±10,53	83,74±10,38	84,44±9,69	>0,05	>0,05	>0,05
Pd (ms)	30,46±7,56	27,28±7,16	26,92±5,89	0,035	>0,05	0,017
QT-min (ms)	280,31±28,41	308,72±38,23	314,39±29,26	<0,001	>0,05	<0,001
QT-maks (ms)	316,77±27,26	339,56±39,17	345,83±30,92	<0,001	>0,05	<0,001
QTd (ms)	36,46±7,87	30,85±9,61	31,44±9,89	0,002	>0,05	0,005
QTc-min (ms)	387,89±22,00	384,92±20,67	379,09±23,33	>0,05	>0,05	>0,05
QTc-maks (ms)	438,60±17,77	423,69±21,28	416,94±22,45	0,001	>0,05	<0,001
QTcd (ms)	50,70±12,01	38,77±12,38	37,85±11,38	<0,001	>0,05	<0,001
Tp-e (ms)	65,52±8,48	64,75±10,05	61,44±8,04	>0,05	>0,05	0,045
Tp-e/QT	0,21±0,03	0,21±0,04	0,19±0,03	>0,05	0,013	<0,001
Tp-e/QTc	0,16±0,02	0,16±0,03	0,16±0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Kısaltmalar: KTA: Kalp tepe atımı, P-min: Minimum P dalga süresi, P-maks: Maksimum P dalga süresi, Pd: P dispersiyonu, QT-min: Minimum QT süresi, QT-maks: Maksimum QT süresi, QTd: QT dispersiyonu, QTc-min: Minimum QTc süresi, QTc-maks: Maksimum QTc süresi, QTcd: QTc dispersiyonu, P1: 1. EKG ile 2. EKG arası p değeri, P2: 2. EKG ile 3. EKG arası p değeri, P3: 1. EKG ile 3. EKG arası p değeri

4.2.2. Kontrol Grubu Elektrokardiyografi Bulguları

Kontrol grubunun EKG'lerinde ortalama KTA $92,20 \pm 27,78$ /dk, ortalama PR aralığı $116,09 \pm 18,15$ ms, ortalama Pd $25,40 \pm 4,40$ ms, ortalama QTd $29,00 \pm 5,26$ ms, ortalama QTcd $35,53 \pm 8,15$ ms, ortalama Tp-e $61,59 \pm 8,29$ ms, ortalama Tp-e/QT $0,20 \pm 0,02$ ve ortalama Tp-e/QTc $0,16 \pm 0,02$ olarak saptandı. Kontrol grubunun EKG bulguları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kontrol Grubunun Elektrokardiyografileri Bulguları

Kontrol grubu	Kontrol Grubu EKG			
	Ortalama \pm SD	Minimum	Maksimum	Ortanca (1.-3.Çeyreklik)
KTA (/dk)	92,20 \pm 27,78	54	168	85 (75-103)
PR (ms)	116,09 \pm 18,15	77	152	N/A
P-min (ms)	52,70 \pm 7,24	40	76	52 (48-56)
P-maks (ms)	78,10 \pm 7,58	64	96	78 (72-84)
Pd (ms)	25,40 \pm 4,40	20	36	24 (22-28)
QT-min (ms)	303,10 \pm 36,05	208	368	314 (278-324)
QT-maks (ms)	332,10 \pm 36,83	236	396	342 (308-354)
QTd (ms)	29,00 \pm 5,26	16	40	28 (26-32)
QTc-min (ms)	367,01 \pm 23,58	319	416	N/A
QTc-maks (ms)	402,54 \pm 25,09	349	447	N/A
QTcd (ms)	35,53 \pm 8,15	23	65	35 (32-38)
Tp-e (ms)	61,59 \pm 8,29	36	77	N/A
Tp-e/QT	0,20 \pm 0,02	0,16	0,26	N/A
Tp-e/QTc	0,16 \pm 0,02	0,12	0,21	N/A

Kısaltmalar: KTA: Kalp tepe atımı, P-min: Minimum P dalga süresi, P-maks: Maksimum P dalga süresi, Pd: P dispersiyonu, QT-min: Minimum QT süresi, QT-maks: Maksimum QT süresi, QTd: QT dispersiyonu, QTc-min: Minimum QTc süresi, QTc-maks: Maksimum QTc süresi, QTcd: QTc dispersiyonu, N/A: belirtilmedi (parametrik)

4.2.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Elektrokardiyograflerinin Karşılaştırması

Hasta grubun ketoasidoz anı yani birinci EKG'si ile kontrol EKG'leri karşılaştırarak incelendiğinde KTA, Pd, PR, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QT'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ($p<0,05$). Tp-e/QTc yönünden birinci EKG ile kontrol arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubun ikinci EKG'si ile kontrol EKG'leri karşılaştırarak incelendiğinde sadece PR parametresinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ($p:0,005$). Kalp hızı, Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında yönünden ikinci EKG ile kontrol arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

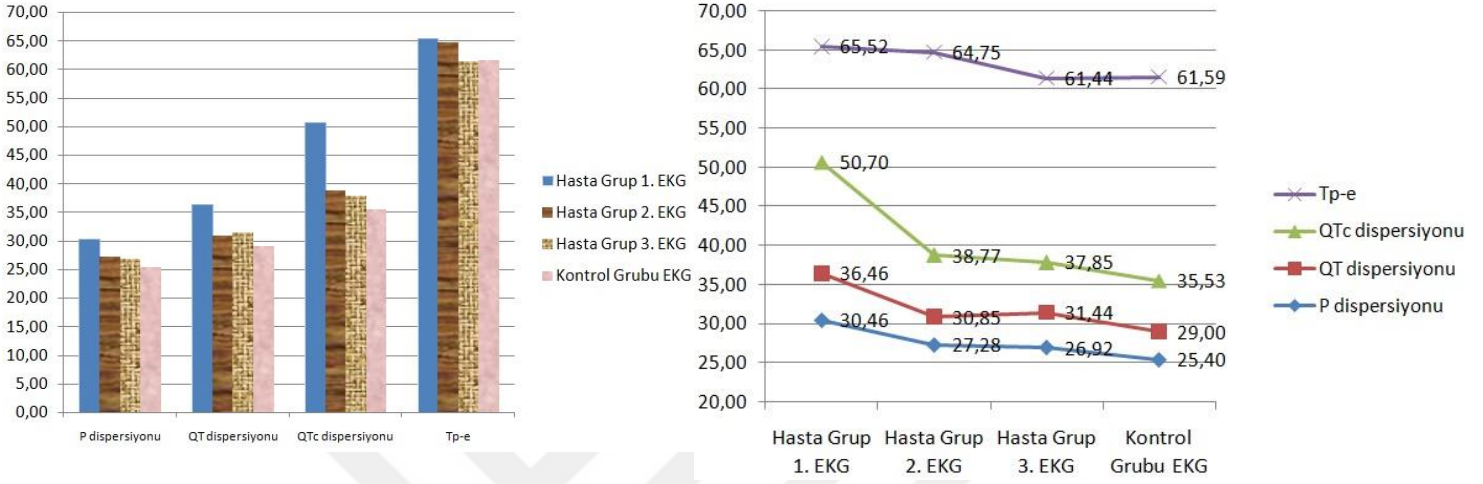
Hasta grubun üçüncü EKG'si ile kontrol EKG'leri karşılaştırarak incelendiğinde de sadece PR parametresinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ($p:0,032$). Kalp hızı, Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc yönünden üçüncü EKG ile kontrol arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Genel olarak değerlendirildiğinde PR aralığı tüm hasta grubu EKG'lerinde anlamlı artışa sahipken, Tp-e/QTc ise her grupta kontrol ile benzerdi. Kalp hızı, Pd, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QT'de sadece DKA anında çekilen ilk EKG'ye özgü olmak üzere anlamlı artış dikkat çekmektedir. Hasta grubu EKG'leri ile kontrol grubu EKG'lerinin karşılaştırılması Tablo 4.5, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

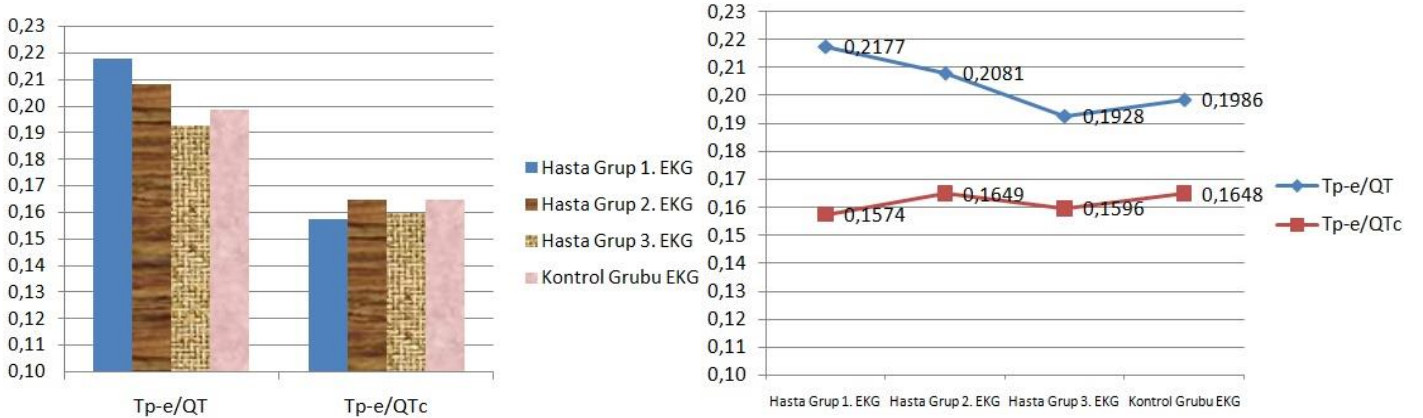
Tablo 4.5. Hasta Grubu Elektrokardiyografilerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

	<i>Ortalama±SD</i>				<i>P değerleri</i>		
	<i>1. EKG</i>	<i>2. EKG</i>	<i>3. EKG</i>	<i>Kontrol EKG</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
KTA (/dk)	118,12±23,91	97,52±25,15	89,48±18,48	92,20±27,78	<0,001	>0,05	>0,05
PR (ms)	126,20±22,09	128,74±20,38	125,13±17,84	116,09±18,15	0,029	0,005	0,032
P-min (ms)	55,08±8,81	56,46±8,82	57,53±7,88	52,70±7,24	>0,05	0,041	0,007
P-maks (ms)	85,64±10,53	83,74±10,38	84,44±9,69	78,10±7,58	0,001	0,008	0,002
Pd (ms)	30,46±7,56	27,28±7,16	26,92±5,89	25,40±4,40	0,003	>0,05	>0,05
QT-min (ms)	280,31±28,41	308,72±38,23	314,39±29,26	303,10±36,05	<0,001	>0,05	>0,05
QT-maks (ms)	316,77±27,26	339,56±39,17	345,83±30,92	332,10±36,83	0,015	>0,05	>0,05
QTd (ms)	36,46±7,87	30,85±9,61	31,44±9,89	29,00±5,26	<0,001	>0,05	>0,05
QTc-min (ms)	387,89±22,00	384,92±20,67	379,09±23,33	367,01±23,58	<0,001	0,001	0,028
QTc-maks (ms)	438,60±17,77	423,69±21,28	416,94±22,45	402,54±25,09	<0,001	<0,001	0,015
QTcd (ms)	50,70±12,01	38,77±12,38	37,85±11,38	35,53±8,15	<0,001	>0,05	>0,05
Tp-e (ms)	65,52±8,48	64,75±10,05	61,44±8,04	61,59±8,29	0,041	>0,05	>0,05
Tp-e/QT	0,21±0,03	0,21±0,04	0,19±0,03	0,20±0,02	0,001	>0,05	>0,05
Tp-e/QTc	0,16±0,02	0,16±0,03	0,16±0,02	0,16±0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Kısaltmalar: KTA: Kalp tepe atımı, P-min: Minimum P dalga süresi, P-maks: Maksimum P dalga süresi, Pd: P dispersiyonu, QT-min: Minimum QT süresi, QT-maks: Maksimum QT süresi, QTd: QT dispersiyonu, QTc-min: Minimum QTc süresi, QTc-maks: Maksimum QTc süresi, QTcd: QTc dispersiyonu, P1: 1. EKG ile kontrol EKG arası p değeri, P2: 2. EKG ile kontrol EKG arası p değeri, P3: 3. EKG ile kontrol EKG arası p değeri.



Şekil 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Elektrokardiyografiler Arasında Pd, QTd, QTcd ve Tp-e'nin değişimi



Şekil 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Elektrokardiyografiler Arasında Tp-e/QT ve Tp-e/QTc'nin değişimi

4.3. Ekokardiyografi Bulguları

Hasta ve kontrol gruplarının Ekokardiyografi (Eko) incelemeleri çalışmamız sırasında ayrıca karşılaştırıldı. Ekokardiyografi incelemeleri içinde: sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), sol atriyum çapının aort köküne oranı (LA/Ao), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri yapıldı. Hasta grubunda EF değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak saptandı (p:0,035). Ancak her iki grubun EF değerleri normal düzeyde idi. Diğer parametreler iki grup arasında benzer idi (p>0,05). Olguların Eko incelemelerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Olguların Ekokardiyografi Bulguları ve Karşılaştırmaları

Eko Bulguları	Hasta Grubu (n:39)	Kontrol Grubu (n:40)	P
LA (mm) ortalama±SD	24,38±4,10	24,47±4,15	>0,05
Ao (mm) ortalama±SD	20,38±3,59	20,43±2,98	>0,05
LA/Ao ortalama±SD	1,20±0,10	1,20±0,13	>0,05
LVESD (mm) ortalama±SD	21,95±3,88	23,63±4,51	>0,05
LVEDD (mm) ortalama±SD	37,42±6,22	39,46±6,69	>0,05
IVSd (mm) ortalama±SD	6,66±1,10	7,03±1,18	>0,05
LVPWd (mm) ortalama±SD	6,74±1,09	6,94±1,30	>0,05
EF (%) ortalama±SD	72,79±3,82	71,00±3,60	0,035
FS (%) ortalama±SD	40,72±4,62	40,03±3,44	>0,05

Kısaltmalar: LA: Sol atrium çapı, Ao: Aort kökü, LA/Ao: Sol atriyum çapının aort köküne oranı, LVESD:

Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVPWd: Diyastol sonu solventrikül arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

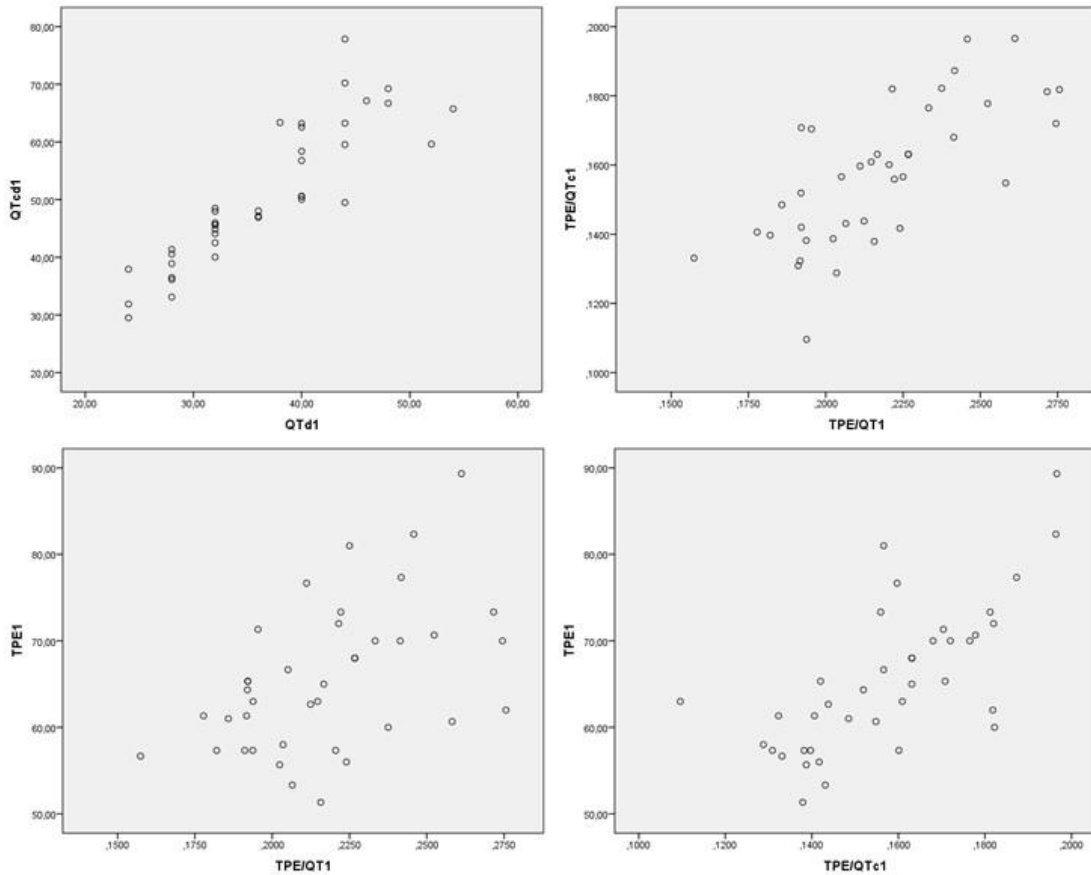
4.4. Korelasyon Analizleri

Hasta grubu diyabetik ketoasidoz anında çekilen birinci EKG'lerinde Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc parametrelerinde birbirleri arasında korelasyon analizleri çalışıldı. Beklendiği üzere Tp-e ile Tp-e/QT arasında orta düzey pozitif korelasyon ($r:0,486$; $p: 0,002$), QTd ile QTcd, Tp-e ile Tp-e/QTc ve Tp-e/QT ile Tpe/QTc arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:0,879$, $0,699$ ve $0,717$; $p<0,001$). Diğer korelasyon parametreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Korelasyon analizleri Tablo 4.7 ve Şekil 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.7. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi Temel Korelasyonları

Parametre-1	Parametre-2	r değeri	p değeri
QTd	QTcd	0,879	<0,001
Tp-e	Tp-e/QT	0,486	0,002
Tp-e	Tp-e/QTc	0,699	<0,001
Tp-e/QT	Tp-e/QTc	0,717	<0,001

Kısaltmalar: QTd: QT dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu



Şekil 4.5. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi Temel Korelasyonları

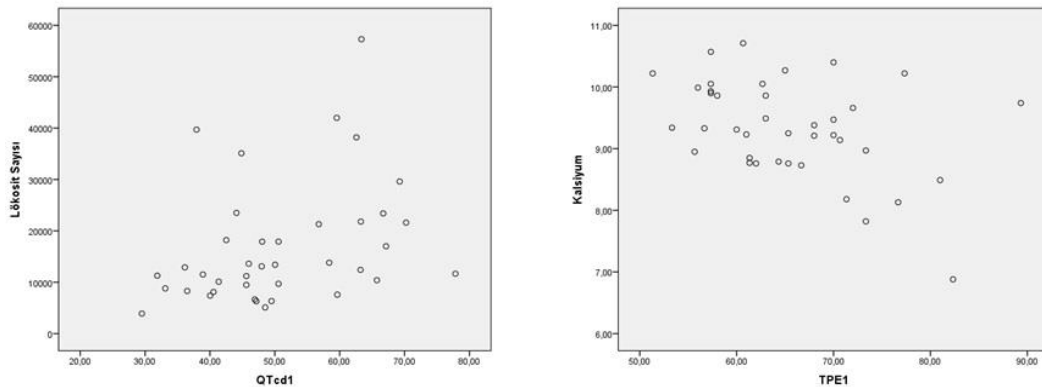
Birinci elektrokardiyografideki Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri ile DKA anında alınan temel hemogram biyokimya ve kan gazı değerleri arasında ayrıca korelasyon çalışıldı.

Düzeltilmiş QT dispersiyonu ile WBC arasında zayıf pozitif korelasyon ($r:0,393$; $p:0,013$) ve Tp-e ve Ca arasında orta düzey negatif korelasyon ($r:-0,435$; $p:0,006$) mevcuttu. Diğer bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). P dispersiyonu, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ile hastaların uzun dönem glisemik kontrol düzeyleri (HbA1c) arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$). Korelasyon analizleri Tablo 4.8 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonları

	KŞ	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	WBC	pH	HCO ₃	HbA1c
Pd	r: 0,202 p>0,05	r: -0,181 p>0,05	r: 0,202 p>0,05	r: -0,77 p>0,05	r: -0,078 p>0,05	r: -0,092 p>0,05	r: -0,125 p>0,05	r: -0,118 p>0,05	r: -0,010 p>0,05	r: 0,002 p>0,05	r: -0,073 p>0,05
QTd	r: 0,157 p>0,05	r: 0,037 p>0,05	r: 0,049 p>0,05	r: 0,119 p>0,05	r: -0,095 p>0,05	r: -0,078 p>0,05	r: -0,045 p>0,05	r: 0,393 p>0,05	r: -0,193 p>0,05	r: -0,117 p>0,05	r: 0,100 p>0,05
QTcd	r: 0,255 p>0,05	r: 0,026 p>0,05	r: 0,181 p>0,05	r: 0,124 p>0,05	r: 0,081 p>0,05	r: 0,023 p>0,05	r: 0,016 p>0,05	r: 0,393 p: 0,013	r: -0,268 p>0,05	r: -0,246 p>0,05	r: -0,088 p>0,05
Tp-e	r: 0,174 p>0,05	r: -0,398 p>0,05	r: -0,219 p>0,05	r: -0,375 p>0,05	r: -0,435 p:0,006	r: -0,214 p>0,05	r: -0,305 p>0,05	r: -0,189 p>0,05	r: 0,026 p>0,05	r: 0,128 p>0,05	r: -0,092 p>0,05
Tp-e/QT	r: 0,233 p>0,05	r: -0,167 p>0,05	r: -0,004 p>0,05	r: -0,085 p>0,05	r: 0,021 p>0,05	r: -0,117 p>0,05	r: -0,012 p>0,05	r: 0,166 p>0,05	r: -0,151 p>0,05	r: -0,145 p>0,05	r: -0,288 p>0,05
Tp-e/QTc	r: 0,017 p>0,05	r: -0,184 p>0,05	r: -0,241 p>0,05	r: -0,148 p>0,05	r: -0,294 p>0,05	r: -0,285 p>0,05	r: -0,191 p>0,05	r: -0,203 p>0,05	r: 0,033 p>0,05	r: 0,136 p>0,05	r: -0,004 p>0,05

Kısaltmalar: Pd: P dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu, KŞ: Kan şekeri, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, WBC: Lökosit sayısı, HCO₃:Bikarbonat, HbA1c: Hemoglobin A1c



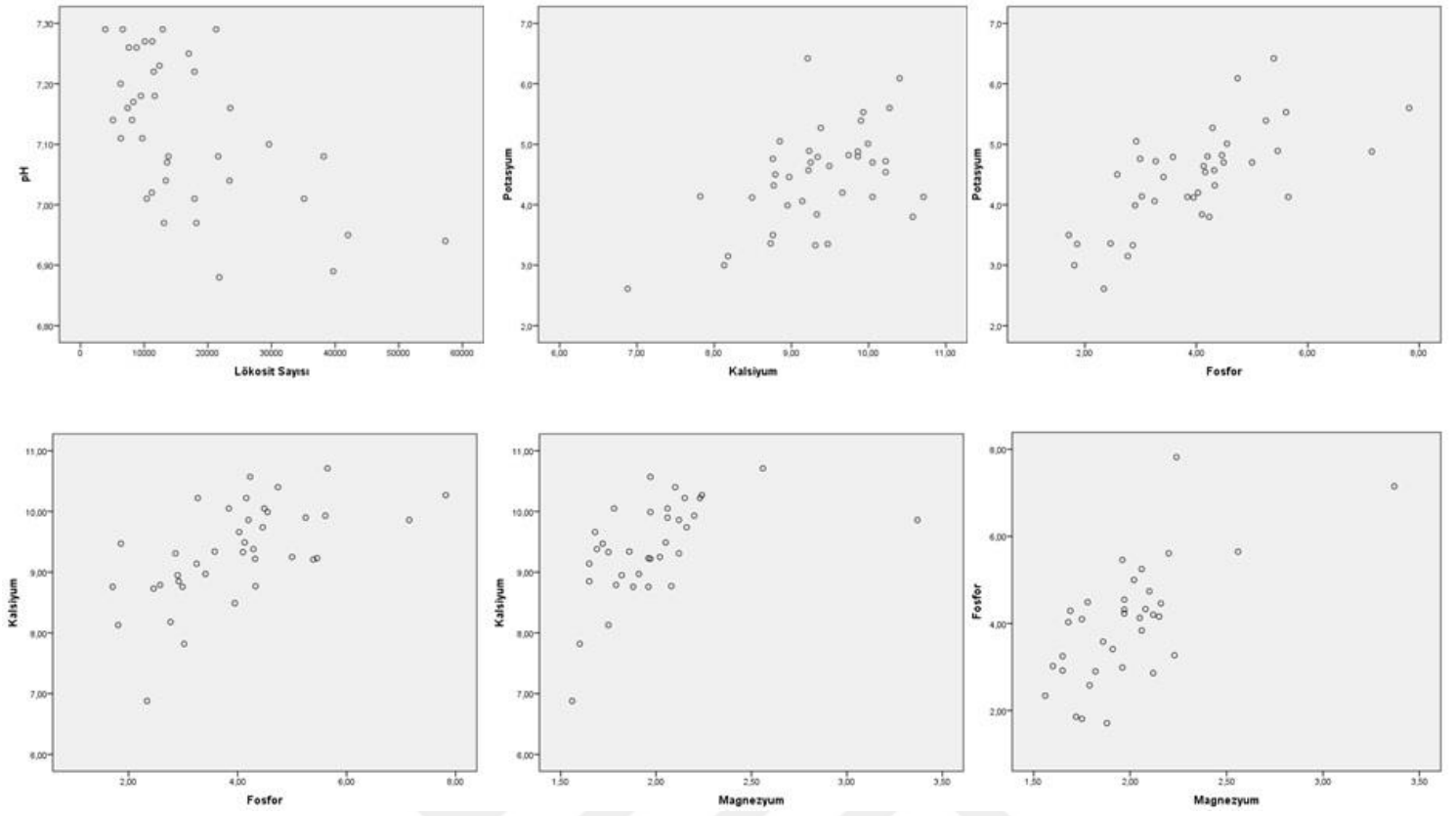
Şekil 4.6. Hasta Grubunun Birinci Elektrokardiyografi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonları

Diyabetik ketoasidoz anında alınan kan değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon verilerine göre; Na ile Cl arasında yüksek pozitif (r: 0,747; p<0,001); K ile P, K ile WBC, Ca ile P, Ca ile Mg, P ile Mg, P ile WBC, Mg ile WBC arasında orta düzey pozitif (r aralığı: 0,436-0,684; p<0,05) ve KŞ ile Na, pH ile WBC, K ile Ca, Cl ile P arasında orta düzey negatif korelasyon [r aralığı:(-0,555)-(-0,441); p<0,05] saptandı. Potasyum ile Mg, Ca ile WBC arasında zayıf pozitif (sırasıyla r: 0,395 ve r:0,363; p<0,05) ve KŞ ile Cl, pH ile P arasında ise zayıf negatif korelasyon izlendi (sırasıyla r:-0,372 ve r:-0,369; p<0,05). Diğer bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). Ayrıntılı korelasyon analizleri Tablo 4.9 ve Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Laboratuvar Bulgularının Kendi Arasındaki Korelasyonları

	Kan Şekeri	pH	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	WBC
Kan Şekeri	-	r:-0,159	r: -0,441	r: 0,204	r: -0,372	r: 0,144	r: -0,125	r: -0,023	r: 0,240
	-	p>0,05	p: 0,005	p>0,05	p: 0,020	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
pH	r: -0,159	-	r: -0,011	r: -0,207	r: 0,041	r: 0,090	r: -0,369	r: -0,233	r: -0,555
	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p:0,021	p>0,05	p<0,001
Na	r: -0,441	r: -0,011	-	r: -0,289	r: 0,747	r: 0,189	r: -0,174	r: ,076	r: -0,172
	p: 0,005	p>0,05	-	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
K	r: 0,204	r: -0,207	r: -0,289	-	r: -0,260	r: -0,524	r: 0,684	r: 0,395	r: 0,441
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	p>0,05	p: 0,001	p<0,001	p:0,019	p:0,005
Cl	r: -0,372	r: 0,041	r: 0,747	r: -0,260	-	r: 0,046	r: -0,442	r: -0,140	r: -0,243
	p: 0,020	p>0,05	p<0,001	p>0,05	-	p>0,05	p:0,005	p>0,05	p>0,05
Ca	r: 0,144	r: 0,090	r: 0,189	r: -0,524	r: 0,046	-	r: 0,598	r: 0,637	r: 0,363
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p: 0,001	p>0,05	-	p<0,001	p<0,001	p:0,023
P	r: -0,125	r: -0,369	r: -0,174	r: 0,684	r: -0,442	r: 0,598	-	r: 0,615	r: 0,513
	p>0,05	p:0,021	p>0,05	p<0,001	p:0,005	p<0,001	-	p<0,001	p:0,001
Mg	r: -0,023	r: -0,233	r: ,076	r: 0,395	r: -0,140	r: 0,637	r: 0,615	-	r: 0,436
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p:0,019	p>0,05	p<0,001	p<0,001	-	p: 0,009
WBC	r: 0,240	r:-0,555	r: -0,172	r: 0,441	r: -0,243	r: 0,363	r: 0,513	r: 0,436	-
	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p:0,005	p>0,05	p:0,023	p:0,001	p: 0,009	-

Kısaltmalar: Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, WBC: Lökosit sayısı



Şekil 4.7. Laboratuvar Bulgularının Kendi Arasındaki Korelasyonları

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu ve insülinin reseptör düzeyindeki kusurların en az birinden kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. Yetersiz insülin sekresyonu ve/veya azalan doku insülin reseptör yanıtları, hedef dokularda insülin uyarımında azalmaya yol açar. Bu durum karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının anormalliklerine sebep olur (Mayer-Davis ve ark, 2018). Çalışmamızda diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısıyla takip edilen 39 hasta çocuk ve kontrol olarak yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu benzer olan 40 sağlıklı çocuğun elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri değerlendirildi.

Tip 1 DM'de kadın ve erkekler neredeyse eşit derecede etkilemektedir. Bazı popülasyonlarda (Batı Avrupa/Amerika Birleşik Devletleri) hafif bir erkek hakimiyeti ve bazı toplumlarda (Japonya) ise kadın hakimiyeti bulunmaktadır (Weber ve Jospe, 2019). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların %51,3'ü kız, %48,7'si erkek (kız/erkek: 1,05) idi (Yeşilkaya ve ark, 2017). Literatürde çocuklarda DKA görülme sıklığının cinsiyet ile değişmediği (Wolfsdorf ve ark, 2006); DKA ile yeni tanı Tip 1 DM (T1DM) görülme insidansının erkek cinsiyette daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kız:erkek: 0,51) (Dabelea ve ark, 2014). Çalışmamızda hasta grubu içerisinde kız:erkek oranı tüm gruplarda 1,44 (yeni tanı T1DM hastalarında: 0,83, önceden tanılı T1DM hastalarında 3,25) idi. Çalışmamızda yeni tanı T1DM hastalarda literatürle uyumlu şekilde erkek cinsiyet daha fazla iken tüm T1DM hasta grubunda kız:erkek oranı önceki çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bu durumun, çalışmadaki toplam hasta sayımızın ve hasta toplama süremizin sınırlılığıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 1 DM görülme oranı iki ayrı yaş grubunda (5-7 yaş arası ve puberte) zirve yapar. Birinci zirve; okulun başlangıç dönemine rastladığı için enfeksiyöz ajanlara maruz kalma süresinin artmasından ve ikincisi ise; gonadal steroidlerin neden olduğu pubertal büyüme sıçraması ve büyüme hormonu artışından (insülini antagonize eden) kaynaklanabilir (Weber ve Jospe, 2019). Hastaların %90'ından fazlası çocuk veya ergenlik çağında tanı alır (Mayer-Davis ve ark, 2018). Patterson ve ark. (2009) çok merkezli çalışmasına göre Avrupa'da görülen yeni vakaların yaş gruplarına göre oranı; 0-4, 5-9, 10-14 yaş aralığında sırasıyla %24, %35 ve %41 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada T1DM'li çocukların en sık 10-14 yaş aralığında tanı aldıkları izlenmiştir (Yeşilkaya ve ark, 2017). Okul çocuklarında (6-18 yaş) yapılan başka bir

çalışmada ise 6-11, 11-14 ve 15-18 yaş aralığındaki tip 1 DM prevalansı sırasıyla binde 0,57, 0,69 ve 0,92 olarak tespit edilmiştir (Akesen ve ark, 2011). Tip 1 DM tanılı çocuklarda yaş küçüldükçe (<5 yıl; özellikle <2 yıl) DKA ile tanı alma sıklığının arttığı bildirilmiştir (Wolfsdorf ve ark, 2018). Çocuklarda DKA ile ilgili çalışmalarda net bir yaş aralığı verilen çalışma sayısı oldukça azdır. Aygün ve ark. (2017) DKA ile başvuran çocukları derlediği çalışmada ortalama yaşı $9,21 \pm 4,71$ yıl olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda DKA ile başvuran hasta grubunun yaş ortalamasının Aygün ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olduğu görülmüştür.

Tip 1 DM tanı anında vücut kitle indeksinin (VKİ) normal olması ile bilirse de insülin başlanmasıyla beraber adölesan çağdan genç erişkinliğe geçişte kilo alımı başlar ve VKİ artar. Ergenlik çağında kızlar, genç erişkinlikte ise her iki cinsiyet sağlıklı popülasyona göre daha kilolu tespit edilmiştir (Neumark-Sztainer ve ark, 2002). Bu da ergenlik çağından itibaren daha çok kızlarda olmak üzere yeme bozuklukları ve kilo kontrolü amacıyla yetersiz insülin kullanımına sebep olduğu bildirilmiştir (Bryden ve ark, 1999). Neumark-Sztainer ve ark. (2002) çalışmasında T1DM tanılı 143 adölesan (Kız:erkek: 0,49) incelenmiş; kızların %37,9'u ve erkeklerin %15,9'unda sağlıksız kilo kontrol uygulamaları gösterilmiştir. Aynı çalışmada ortalama VKİ $23,8 \pm 6$ kg/m² olup olguların %41'inde VKİ'nin arttığı izlenmiştir. Yaş ortalamalarının 15,2 yıl olduğu T1DM'lu olgularda yapılan başka bir çalışmada ise ortalama VKİ kızlarda $22,7 \pm 3,7$ kg/m² ve erkeklerde $20,1 \pm 2,4$ kg/m² olarak tespit edilmiştir (Bryden ve ark, 1999). Çalışmamızda DKA tanısı ile gelen çocuklarda yeni tanı T1DM olan olgularımızın ortalama VKİ'si önceden tanılı T1DM hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (sırasıyla $16,60 \pm 5,7$ kg/m² ve $18,30 \pm 2,44$ kg/m²; p:0,003). Verilerimize göre; çocuklarda T1DM tanısı aldıktan sonra takipleri sırasında zamanla ortalama VKİ'lerinin artıyor izlenimi verdiği görülmektedir.

Tip 1 DM tanılı hastalarda daha sık hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol olmak üzere plazma lipit bozuklukları görülebileceği bildirilmiştir (O'Brien ve ark, 1993). Dislipidemi bazı çalışmalarda zayıf glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir (Maahs ve ark, 2013). Feitosa ve ark.'nın (2013) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 26 ± 7 yıl olan T1DM'li olgularda lipit düzeylerinde anlamlı artış izlememişler ve ayrıca lipit düzeyleri ile HbA1c arasında da herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Guy ve ark.'nın (2009) çalışmasında HbA1c'si normal aralıkta olan ve olmayan T1DM tanılı adölesanlar ile

kontrol grubu karşılaştırılmış ve iki hasta grubu arasında anlamlı fark olmayıp kontrol grubuna göre T1DM'li gençlerde HbA1c'den bağımsız olarak daha yüksek LDL ve apoprotein B düzeyi ölçüldüğünü bildirmişlerdir. Diyabetik ketoasidozda hiperlipidemi görüldüğüne dair çalışmalar literatürde nadir olarak görülmektedir (Blackett ve ark, 1986; Gianfrate ve Ferraris, 1998). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubumuzda bakılan lipit profilinde laboratuvar referans değerlerine göre hipertrigliseridemi dışında diğer lipit düzeyleri normal saptanmıştır. Ancak kontrol grubundan kan alınmadığı için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Hemoglobin A1c (HbA1c), hemoglobinin glikozillenmiş formu olup uzun süreli glisemik kontrolün güvenilir bir indeksidir. Diyabetsiz bireylerde HbA1c genellikle %6'dan azdır. Önerilen HbA1c hedefinin diyabetli çocuklar için $<7,5$; erişkinler için ise $\leq 7,0$ olduğu bildirilmiştir (Weber ve Jospe, 2019). Wood ve ark.'nın (2013) çalışmasında 13316 T1DM tanılı çocuk ile genç erişkin değerlendirilmiş ve hastaların ancak %23-27'sinde HbA1c hedeflerine ulaşılabildiği görülmüştür. Turton ve ark.'nın (2018) yaptığı çok merkezli çalışmada T1DM'li hastalarda ortalama HbA1c %6,8-11,1 arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Tip 1 DM tanılı çocuklarda yaş gruplarına göre yapılan başka bir çalışmada ortalama HbA1c: 0-5 yaş arasında $7,59 \pm 1,34$, 6-12 yaş arasında $7,61 \pm 1,32$, 13-18 yaş arasında $8,46 \pm 1,85$ olarak bulunmuştur (Ziegler ve ark, 2011). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama HbA1c değeri laboratuvar referans değerlerine göre yüksek ($12,65 \pm 2,92$) saptanmıştır. Hasta grubunun ortalama HbA1c değerleri açısından önceden tanılı ve yeni tanı T1DM hastaları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Tip 1 DM tanılı çocuklarda glisemik kontrolü kötü olanların DKA tablosu ile daha sık başvurduğu literatürde daha önce bildirilmiştir (Glaser, 2020). Hasta grubumuzun DKA'lı çocuklardan oluşması ve dahası yarısından fazlasının yeni tanı T1DM olması nedeniyle önceden yapılan çalışmalara göre HbA1c değerinin çok daha yüksek çıkmış olduğunu düşünmekteyiz.

Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut olarak hipoglisemi, hiperglisemi ve DKA görülebilir. Kardiyovasküler hastalık gibi kronik vasküler sekellerin patogenezi çocukluk çağında başlar, ancak bu komplikasyonların klinik bulgularının gözlenmesi yetişkinlik öncesinde nadirdir (Levitsky ve Misra, 2020). Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetes mellitusun akut komplikasyonları içinde çocuklarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir (Glaser, 2020). Tip 1 DM'li çocuklarda

DKA oranı, yaş ile ters orantılıdır. 5 yaş altında %36 olan DKA prevalansı 14 yaşından büyüklerde %16'ya geriler (Wolfsdorf ve ark, 2006). Tip 1 DM hastalarının DKA ile tanı alma insidansı ülkelere göre %14,7-79,8 arasında değişmektedir (Große ve ark, 2018; Dabelea ve ark, 2014). Große ve ark.'nın (2018) yaptığı metaanalize göre Türkiye için bu oranın %65,9 olduğu bildirilmiştir. Aygün ve ark.'nın (2017) DKA tanılı çocukları derlediği çalışmada hastaların %90'ı (n=36) yeni tanı T1DM, %10'u (n=4) önceden tanılı T1DM hastası olarak bulunmuştur. Çalışmamızda DKA hastalarımızın %56,4'ü (n=22) yeni tanı T1DM ve %43,6'sı (n=17) önceden tanılı T1DM hastası idi. Große ve ark.'nın (2018) çalışmada ekvatora daha yakın veya diyabet semptomları konusundaki duyarlılığın daha yüksek olduğu ülkelerde, DKA ile tanı alma oranının arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların yeni tanı T1DM oranının, diğer ülkelerden yapılmış verilerle benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Diyabetik ketoasidozda serum sodyumu (Na), temelde birbirine zıt iki faktörden etkilenmektedir. Bunlar sodyum konsantrasyonunu azaltan hiperglisemi ve artıran osmotik diürezdir (Glaser, 2020). Bu nedenle bazı çalışmalarda hiponatremi (Oh ve ark, 2009; Liamis ve ark, 2015), bazılarında hipernatremi (McDonnell ve ark, 2005; Bhowmick ve ark, 2007) bildirilmiştir. Serum potasyum (K) düzeyi ise, DKA başlangıcında genelde normal olmasına karşın insülin başlanması ile beraber hücre içine taşınır ve düşme eğilimine girdiği bildirilmektedir (Wolfsdorf ve ark, 2018). Serum fosfor (P) düzeyi, başlangıçta normal hatta hafif yüksek olmasına karşın glukozüri ile indüklenen osmotik diürez ve fosfatüri sebebiyle tedavi sürecinde azalma eğilimine girmektedir (Kebler ve ark, 1985). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda DKA hastalarının başvuru sırasındaki ortalama Na değeri laboratuvar normallerine göre düşük, ortalama K ve P düzeyi laboratuvar referanslarına göre normal aralıkta saptanmıştır. Hastalarımızın klinik durumlarına göre uygun şekilde sıvı ve elektrolit replasmanı yapıldığı için tedavinin devamında da elektrolit imbalansı oluşmasının ayrıca engellendiğini düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalarda insülin kullanımı diyabetik ketoasidoza bağlı mortalite riskini büyük ölçüde azaltmıştır, ancak kronik süreçte kardiyovasküler disfonksiyon önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Hiperglisemi, uzun dönemde sinirlerde, kalp kası ve düz kaslarda ve ayrıca endotel hücrelerinde kalsiyum metabolizması anormalliklerine sebep olabilmekte ve bu durum kardiyak otonomik nöropati, primer kardiyomiopati, mikroanjyopati ve ateroskleroz gelişimine yol açabildiği bildirilmiştir

(Dhalla ve ark, 1985; de Ferranti ve ark, 2014). Ayrıca diyabet, atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmi gibi ritim bozuklukları ile sıklıkla ilişkili olan kardiyovasküler morbidite ve mortalite için güçlü ve bağımsız risk faktörlerinden biridir (Koektuerk ve ark, 2016). Tip 1 DM'nin etyolojisinde bulunabilen otoimmün mekanizmalar kardiyak otoimmünitenin etyopatogenezinde de ayrıca yer alabildiği bildirilmiştir (Frostegård, 2002). Lipit profili bozukluklarının da T1DM'li hastalarda ateroskerozu artırarak bu sürece katkı sağladığı gösterilmiştir (Feitosa ve ark, 2013). De Ferranti ve ark. (2014) T1DM'li bireylerde kardiyovasküler riskin sağlıklı popülasyona göre 10 kat arttığını bildirmişlerdir. Kalp kasının kasılması (sistol) ve gevşemesi (diastol), miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu sayesinde meydana gelmektedir. Kalbin iletisel aktivitesini gösteren elektrokardiyografi (EKG) ile T1DM tanılı hastalarda aritmi riski belirteçlerinden olan P dispersiyonu (Yazıcı ve ark, 2007), QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı çalışılmış ve kardiyak aritmiyle ilişkili olabileceği literatürde bildirilmiştir (Castro-Torres ve ark, 2015). Ancak DKA kliniği sırasında çocuklarda aritmi riski belirteçlerine yönelik yapılmış olan kısıtlı sayıda literatüre rastlanmaktadır.

P dispersiyonu (Pd), en kısa ve en uzun P dalga süresi arasındaki fark olarak ölçülmektedir (Çetin ve ark, 2020). P dispersiyonundaki artış, intraatriyal ve interatriyal düzgün olmayan iletimi gösterir (Yazıcı ve ark, 2007). Daha önce yapılmış çalışmalarda anjina pectoris (Dilaveris ve ark, 1999), miyokard enfarktüsü (Baykan ve ark, 2003) ve hipertansiyon (Özer ve ark, 2000) olan hastalarda artmış Pd'nin atrial aritmi riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erişkin T2DM (Kuzu, 2018) ve T1DM (Yazıcı ve ark, 2007) tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda Pd kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğu bildirilmiştir. Çocukluk yaş grubunda T1DM tanılı hastalarda yapılmış çalışmalarda da aynı şekilde Pd uzaması bildirilmiştir (İmamoğlu ve ark, 2008; Uysal ve ark, 2014; Güney ve ark, 2020). Erişkin DKA tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmada; DKA tedavi öncesi ve sonrası EKG'leri karşılaştırıldığında Pd'nin tedavi öncesinde, sonrasına göre anlamlı derecede arttığı izlenmiştir (Fidan ve ark, 2016). Literatürde pediatrik popülasyonda DKA ile Pd ilişkisini araştıran çalışmaya bilginiz dahilinde rastlanmadı. Aygün ve ark.'nın (2017) çalışmasında T1DM'li 40 çocuk hastanın DKA anındaki ortalama P dalga süresinin tedavi sonrasına göre anlamlı derecede artmış olduğunu bildirmişlerdir ancak bu çalışmada Pd değerlendirmesi yapılmamıştır. Çalışmamızda DKA anında çekilen birinci EKG'deki Pd, hem ikinci ve üçüncü EKG hem de kontrol grubu EKG'lerine göre anlamlı olarak daha

yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hasta grubumuzun DKA anında çekilen EKG'leri ile DKA geçtikten kısa ve uzun süre sonraki EKG'leri ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama Pd değerinin anlamlı derecede artmış olması T1DM'li çocuk hastalarda DKA anında artmış atriyal aritmi riskini düşündürmektedir. Ancak literatürde T1DM'li hastalarda da Pd'nin artmış olduğu bildirilmektedir (İmamoğlu ve ark, 2008; Güney ve ark, 2020). Çalışmamızda DKA geçtikten sonraki EKG'lerde hastalarımızın kontrol grubuyla Pd açısından benzer çıkma nedeninin hasta grubumuzun yarıdan fazlasının yeni tanı T1DM olması ve/veya çalışma grubumuzun sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

“QT(c) dispersiyonu” (QTd; QTcd), en uzun ve en kısa QT(c) aralıkları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Miyokardın ventriküler elektriksel uyarımındaki heterojeniteyi temsil eden QTd ve QTcd, artmış malign ventriküler aritmi riski ile ilişkilendirilmiştir (Psallas ve ark, 2006). Literatürde, sağlıklı bireylerde QTd>58 ms'nin üzerindeki değerlerin kardiyovasküler mortalite riskini 3,2 kat; QTd≥80 ms olduğunda ise 4 kat artırdığı bildirilmiştir (Castro-Torres ve ark, 2015). Erişkin tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak QTd ve QTcd artmış olduğu bildirilse de etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kuzu'nun (2018) erişkin T2DM tanılı hastalarda yapılan çalışmasında QTd ve QTcd kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada hastaların %44,1'inde QTc süresinde uzama, %3,6'sında QTcd yüksekliği (>80 ms) saptanmıştır. Yine aynı çalışmada QTc süresi ve QTcd, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir, dahası QTcd değeri normal olan hastaların %50'sinde QTc süresinin uzamış olduğu yetişkin hastalarda zayıf glisemik kontrol ile QTcd arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (Ninkovic ve ark, 2016). Naas ve ark.'nın (1998) erişkin T2DM kohort çalışmasında QTcd yüksekliğinin kardiyak mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tam tersi olarak Sertbaş ve ark. (2017) benzer bir çalışmada hasta grubunun %21'inde QTc süresinde uzama olmasına rağmen QTd ve QTcd değerlerindeki kontrol grubuna göre herhangi bir fark saptamamışlardır. Tip 1 DM tanılı erişkinlerde yapılan bir çalışmada 3042 hasta değerlendirilmiş; ortalama QTcd 44 ms olup hastaların %7'sinde QTcd artmış olarak bulunmuştur (Veglio ve ark, 2002). Inanır ve ark.'nın (2020) erişkin T1DM hastalarında yaptıkları başka bir çalışmada QTd ve QTcd kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu göstermişlerdir. Tip 1 DM tanılı çocuklarda artmış QTd ve QTcd'nin malign aritmilerin bir belirteci olduğu kabul edilmiştir

(Castro-Torres ve ark, 2015). Suys ve ark.'nın (2002) çalışmasında yaş ortalaması 14 yıl olan 60 T1DM'li çocuk hastanın ortalama QTcd değeri 58 ms olarak bulunmuş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 41 T1DM tanılı çocuk değerlendirilmiş; QTd ve QTcd'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak arttığı bulunmuştur (Güney ve ark, 2020). Tip 1 DM tanısıyla takip edilen ve DKA kliniğiyle başvuran erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada 61 hastanın 38'inde (%62,3) potasyum düzeyinden bağımsız olarak QTc uzamış (>450 ms) olarak bulunmuştur (Talebi ve ark, 2016). Tip 1 DM tanılı çocuklarda DKA sırasında bakılan QTd/QTcd'nin sağlıklı popülasyona göre arttığı ayrıca bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Youssef ve ark.'nın (2012) çalışmasında yaş ortalaması 9,59±2,21 yıl olan 30 DKA tanılı çocuk dahil edilmiştir. Ortalama QTd tedavi öncesi 48,77±6,36 ms, tedavi sonrası 41,97±8,1 ms olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (p<0,05). İlgili çalışmada 16 hastanın tedavi öncesi EKG'sinde QTc ve QTd uzaması tespit edilmiştir; 3 hastada QTd uzaması, DKA tedavisi sonrasında devam etmiştir. Bu çalışmanın hasta grubunda potasyum dahil herhangi bir elektrolit imbalansı bulunmamaktaydı (Youssef ve ark, 2012). Kuppermann ve ark.'nın (2007) çalışmasında yaş ortalaması 11,4 yıl olan 30 DKA tanılı çocuğun tedavi öncesi ve sonrası EKG'leri değerlendirilmiş; 14 hastanın tedavi öncesi EKG'sinde QTc'nin uzamış olduğu gösterilmiş ve bunların 4'ünde DKA tedavisi sonrasında da devam etmiştir. Aynı çalışmada elektrolit dengesizliği olmamasına rağmen ortalama QTc tedavi öncesinde 450 ms, tedavi sonrasında 407 ms bulunmuş olup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda birinci EKG'deki (tedavi öncesi) QTd ve QTcd, hem ikinci ve üçüncü EKG (tedavi sonrası) hem de kontrol grubu EKG'lerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzun DKA tedavisi öncesi ile tedavi sonrası EKG'leri ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama QTd ve QTcd değerlerinin anlamlı derecede artmış olması, T1DM'li çocuk hastalarda ventriküler aritmi riskinin DKA anına özgü olarak arttığını düşündürmektedir. QT dispersiyonu ve QTcd değerlerinin T1DM'li hastalarda da artmış olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmesine karşın (Castro-Torres ve ark, 2015; Ninkovic ve ark, 2016), çalışmamızda QTd ve QTcd değerlerinin DKA tedavisi sonrası EKG'ler ile kontrol grubu EKG'si arasında benzer çıkması, hasta grubumuzun daha ziyade yeni tanı T1DM olması ve çalışma grubumuzun sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığı kanaatini oluşturmuştur. Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda daha önce yapılan çalışmalarda (Kuppermann ve ark, 2007, Youssef ve ark, 2012) da bildirildiği gibi DKA ile başvuran T1DM tanılı çocuklarda

QTd ve QTcd'nin uzadığı ve bu durumun artmış ventriküler aritmi riskiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının sonu arasındaki süre olarak tanımlanır. Tp-e, kardiyak aritmileri tahmin etmede QTc'den ve bazı dispersiyonlardan daha yararlı kabul edilmiştir. Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı transmural repolarizasyonun yeni ölçütlerindedir (Castro-Torres ve ark, 2015). Tp-e intervali uzaması, ventriküler repolarizasyonun normal paternindeki dağılımında ve modifikasyonlarında artışı gösterir (Kors ve ark, 2008), ve bunun malign aritmilerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Çetin ve ark, 2020). Literatürde hipertrofik kardiyomiyopati (Castro-Torres ve ark, 2017), akut koroner sendrom (Zehir ve ark, 2015), vasospastik anjina (Xianpei ve ark, 2017), kronik böbrek yetmezliği (Tang ve ark, 2017), hipotiroidizm (Gürdal ve ark, 2017) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) (Ünal ve ark, 2018) ile ilgili çalışmalarda artan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda erişkin tip 2 diyabetli popülasyonda Tp-e ve Tp-e/QT'nin kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir (Tokatlı ve ark, 2016; Kuzu, 2018). Erişkin T1DM hastalarında yapılan İnanır ve ark.'nın (2020) çalışmasında Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. Ölmez ve ark.'nın (2013) çalışmasında, kardiyak hastalığı olmayan yaş ortalaması 19,7±6,6 yıl olan T1DM tanılı 50 adolesan ve genç erişkin hasta ile kontrol grubu arasında Tp-e aralığı ve Tp-e/QT açısından anlamlı fark izlenmediğini bildirmişlerdir. Pediyatrik popülasyonda T1DM olgularında yapılmış Tp-e aralığı ile ilgili yeterli makale bulunmamaktadır. Güney ve ark.'nın (2020) T1DM tanılı çocuklarda yapılan çalışmasında Tp-e kontrol grubuna göre artmış, ancak Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları kontrol ile benzer bulunmuştur. Çocuklarda DKA anında hasta EKG'lerinden bakılan Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ile ilgili literatürde bilginiz dahilinde bir veriye rastlanmadı. Çalışmamızda DKA tedavi öncesi çekilen birinci EKG ile kontrol grubu EKG'leri karşılaştırıldığında Tp-e ve Tp-e/QT'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu. Birinci EKG'deki Tp-e ve Tp-e/QT üçüncü EKG'ye kıyasla anlamlı artmış olarak bulundu, ayrıca DKA tedavi öncesi (birinci EKG) ve kısa süre sonrası EKG'ler (ikinci EKG) karşılaştırıldığında Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri birbirine benzer bulundu. Tp-e ve Tp-e/QT'deki artış literatürdeki erişkin hasta verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak Tp-e/QTc yönünden benzer bulunmasının; kalp hızı arttıkça QTc değerinin, QT'ye göre daha yüksek bir değere sahip olması ve bu durumun Tp-e/QT'de istatistiksel anlamlı bir ilişki bulmamıza karşın, Tp-e/QTc'de

bulamayışımızı açıklanabileceğini düşünüyöruz. Tp-e ve Tp-e/QT değerleri DKA anında artmış görölürken kısa dönem sonra (ikinci EKG) anlamlı olarak azalma göstermediği, ancak uzun dönem (üçüncü EKG) sonra normale geldiği gözlenmiştir. Bu verilerimize göre DKA bağlı repolarizasyon anormalliği tedavi sonrasında hemen düzelmeyip 2-3 haftaya kadar bu anormalliğin devam ettiği kanaatine varılmıştır. Bu nedenle DKA kliniği düzeldikten 2-3 haftaya kadar gelişebilecek aritmiler yönünden dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda DKA geçtikten sonraki EKG'lerde hastalarımızın kontrol grubuyla Tp-e ve Tp-e/QT açısından benzer çıkma nedeninin hasta grubumuzun çoğunluğunun yeni tanı T1DM olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Diyabetik ketoasidozla ilgili yayımlanan erişkin yaş grubundaki olgu sunumları incelendiğinde; aritmojenik değişkenler daha çok yüksek potasyum düzeyi ile ilişkilendirilmesine karşın normokalemik olduğu halde bildirilmiş DKA ile ilgili aritmi vakaları da mevcuttur. Huang ve ark.'nın (2008) çalışmasında 28 yaş hiperkalemik kadın olguda, Bellazzini ve ark.'nın (2010) çalışmasında 40 yaş erkek hiperpotasemik hastada, Ziakas ve ark.'nın (2010) çalışmasında 33 yaş kadın hiperpotasemik hastadapatolojik Q, ST elevasyonu ve DKA'ya bağlı miyokard psödoinfarktüsü olduğu bildirilmiştir. Önceki vakalardan farklı olarak Aksakal ve ark. (2009) tarafından 58 yaş erkek T2DM hastasında normokalemik olmasına karşın DKA'ya bağlı miyokard psödoinfarktüsü bildirilmiştir. Osborn dalgaları, QT uzamasına eşlik eden J noktası elevasyonunu ifade eder ve DKA kliniğinde olan erişkinlerde yapılan 3 çalışmada hipotermi ile beraber bu dalgaların olduğu saptanmıştır (Sheikh ve ark, 2003, Goldberger ve ark, 2008, Kurisu ve Inoue 2009). Pedyatrik popülasyonda bildirilen bazı olgu sunumları incelendiğinde ise; Petrov ve ark.'nın (2008) çalışmasında 18 yaş erkek T1DM'li hastada hiperkalemiye sekonder D1, aVL ve V1-V3'te P dalgası yokluğu, QRS kompleksinde dalgalanma, sivri uzun T dalgaları bildirilmiştir. Tanel ve ark.'nın (2015) çalışmasında 16 yaş kız T1DM'li hastada hiperkalemiye sekonder PR uzunluğu (150 ms), QTc uzunluğu (470 ms) ve sivri uzun T dalgaları bildirilmiştir. Kale ve ark.'nın (2012) vaka sunumunda 17 yaş erkek T1DM'li hastada normokalemik olmasına karşın sinüs taşikardisi, D2, D3, aVF, V4-V6'da inferior ve lateral duvar iskemisini taklit eden negatif T dalgaları izlenmiştir. Çalışmamızda olgularımızın ortalama potasyum düzeyi normaldi, ve miyokard psödoinfarktüsü veya Osborn dalgasına rastlanmadı. Ancak kontrol grubuna göre hafif bir sinüzal taşikardi ve

PR uzaması mevcuttu. Bu durumun DKA ve/veya T1DM meydana getirdiği metabolik değişikliklere bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Diyabetes mellitusun kalp yetmezliği riskini artırdığı bildirilmiştir (Boudina ve Abel, 2007). İşkemik olaylar, diyabetin kardiyak komplikasyon riskini artırmasına karşın, diyabetin hipertansiyon ve miyokardiyal iskemiden bağımsız olarak da kalp yetmezliği riskini artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (Bugger ve Abel, 2014). Kannel ve ark.'nın (1974) alışmasında diyabetiklerde konjestif kalp yetmezliği riskinin erkeklerde 2,4 kat ve kadınlarda ise 5,1 kat arttığını göstermişlerdir. Diyastolik disfonksiyon iyi kontrollü diyabetlilerde ve hatta hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetlilerde de görülebilmektedir (Fang ve ark, 2004). Tip 1 DM tanılı erişkinlerde (Schannwell ve ark, 2002) ve adölesanlarda (Kimball ve ark, 1994; Gusso ve ark, 2012) yapılan çalışmalarda diyastolik disfonksiyon gösterilmiştir. Diyabetes mellitus, bazı çalışmalarda (Friedman ve ark, 1984; Boudina ve Abel 2007) sistolik disfonksiyon ve sol ventrkl hipertrofisiyle ilişkili bulunurken, bazılarında (Parikh ve ark, 2000; Yavuz ve ark, 2002) sistolik fonksiyon kontrol grubuyla benzer saptanmıştır. Takotsubo kardiyomiyopatisi, diğer adıyla stres kardiyomiyopatisi, ilk defa Japonya'da tanımlanmış olup fiziksel ve emosyonel stres, serebrovasküler olay, gastrointestinal kanama, akut astım krizi ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma ile birlikte görülebileceği daha önce bildirilmiştir (Nanda ve ark, 2009). Diyabetik ketoasidoz tanılı erişkinlerde (Nanda ve ark, 2009) ve çocuklarda da (Japitana ve ark, 2013; Halloum ve Al Neyadi, 2019) DKA'ya sekonder stres kardiyomiyopatisi vakaları bildirmiştir. Bizim alışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında boşluk genişlikleri ve fraksiyonel kısalma (FS) değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Ancak hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artış olsa da her iki grubun EF ve FS değerleri normal aralıkta idi. Yaptığımız ekokardiyografi çalışmasına göre kalp boşlukları ve sistolik fonksiyonlar DKA hastalarında etkilenmemiş olarak görünse de çalışmamızda yapılan Eko çekimleri genelde DKA tedavisinden 24-48 saat sonra çekildiği için ve ayrıca detaylı sistolik ve diyastolik fonksiyon değerlendirmelerini içermediği için DKA'nın kalp fonksiyonlarına etkisi açısından sağlıklı bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu konuda DKA kliniği anında çekilecek ayrıntılı kalp fonksiyonlarını içeren ekokardiyografi çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Literatürde bazı çalışmalar zayıf glisemik kontrolün QT dispersiyonunu artırdığını bildirirken (Ninkovic ve ark, 2016), bazıları ise böyle bir ilişkinin olmadığını göstermişlerdir (Sertbaş ve ark, 2017). Enfeksiyonlar, DKA için presipitan bir faktördür (Wolfsdorf ve ark, 2018). Slovis ve ark.'nın (1987) çalışmasında DKA sırasında lökositozu olan hastaların %50'sinde enfeksiyon olduğu gösterilmiştir. Diyabetik ketoasidoz sırasında yapılan başka bir çalışmada ise lökositozun enfeksiyon varlığından çok DKA'nın ciddiyetini gösterdiği bildirilmiştir (Flood ve Chiang, 2001). Çalışmamızda korelasyon analizleri hasta grubunun DKA anındaki kan değerleri ve ilk EKG'lerinde yapılmıştır. Bunlara göre; lökosit sayısı ile QTcd'nin beraber arttığı, kardiyak aritmi belirteçlerinden hiçbirinin glisemik kontrol düzeyinden etkilenmediği, elektrolitlerin genel olarak birbiriyle ilişkili olduğu, enfeksiyonların genel bir göstergesi olan lökositozun ise asidoz derinliği ve P düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yine hasta grubumuzda Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri birbirleri arasında orta ve yüksek düzeyde pozitif korele idi. Ancak Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ile hastaların uzun dönem glisemik kontrol düzeyleri (HbA1c) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmamızdaki ilk EKG'lerde yüksek çıkan aritmi riski belirteçlerinin HbA1c ile korele çıkmaması hastaların çoğunun yeni tanı T1DM olması ve beklendiği üzere yüksek HbA1c seviyelerine sahip olmalarının neden olmuş olabileceği kanaatindeyiz. Yüksek olan aritmi riski belirteçlerinin zayıf glisemik kontrolden ziyade DKA kliniğinin getirdiği bir sonuç olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız DKA ile ilgili olarak literatürde pediatrik popülasyondaki Pd, Tp-e ve Tpe/QT belirteçleri konusunda bilgimiz dahilindeki ilk; QTd ve QTcd konusundaki nadir çalışmalardan birisi olup bu nedenle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; diyabetik ketoasidoz tedavisi sonrası takip süresinin ve toplam hasta sayımızın daha fazla olması durumunda daha değerli sonuçların olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle bu çalışma sırasında yeni tanı T1DM ve önceden T1DM tanılı çocuklar değerlendirme sırasında birbirinden ayrılmamıştır. Ekokardiyografi incelemeleri DKA anına (tedavi öncesinde) gelecek şekilde standartize edilmemiş olup daha çok EKG belirteçlerine odaklanılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız diyabetik ketoasidozlu çocuklarda yapılmış prospektif ve gözlemsel bir araştırmadır. Çalışmamızda DKA tedavi öncesinde çekilen birinci EKG, hem ikinci hem de üçüncü EKG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek

KTA, Pd, QTd ve QTcd'ye değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca birinci EKG ile nc EKG karşılaştırıldığında ise bu parametrelere ilave olarak Tp-e ve Tp-e/QT'de anlamlı artış eklenmektedir. Birinci EKG ile kontrol grubu EKG'leri karşılaştırıldığında ise KTA, PR, Pd, QTd, QTcd, Tp-e ve Tp-e/QT'de anlamlı artış dikkat çekmektedir. Çocuklarda diyabetik ketoasidoz sırasında bakılan atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçlerinde yüksekliğin ketoasidoz kliniği geçtikten hemen sonra bir miktar daha devam ettiği, ancak 2-3 hafta sonra kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle DKA takip ve tedavisi sırasında gelişebilecek atriyal ve/veya ventriküler aritmiler yönünden dikkatli olunmasının istenmeyen kardiyak olaylarla karşılaşmamak için önemli olduğu kanaatindeyiz. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla hasta sayısını içeren ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya hasta grubu olarak ortalama yaşları $10,50 \pm 4,12$ yıl olan DKA tanılı 39 çocuk hastanın %59,0'u kız (n=23) ve %41,0'i erkekti (n=16). Kontrol grubu olarak alınan 40 sağlıklı gönüllünün %60,0'ı kız (n=24), %40,0'ı (n=16) erkekti ve ortalama yaşları $10,47 \pm 4,11$ yıldır. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

2. Hasta grubun %56,4'ü (n=22) yeni tanı DM hastası iken %43,6'sı (n=17) daha önceden tanı T1DM hastası idi. Önceden tanı T1DM olan olguların ortalama DM olmasüresi $5,18 \pm 3,32$ yıl idi. Hastaların %33,3'ü (n=13) hafif, %20,5'i (n=8) orta, %46,2'si (n=18) ağır ciddiyette DKA ile başvurmuştu. Hastaların cinsiyeti, önceden tanı veya yeni tanı T1DM olma durumu ve ortalama diyabet süresi, DKA ciddiyeti ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

3. Hasta grubun ortalama vücut ağırlığı $34,86 \pm 14,92$ kg, ortalama boyu $138,54 \pm 23,53$ cm idi ve ortalama VKİ $17,34 \pm 4,60$ kg/m² idi. Kontrol grubunun ise ortalama vücut ağırlığı $38,51 \pm 18,49$ kg, ortalama boyu $143,19 \pm 24,16$ cm ve ortalama VKİ $17,88 \pm 3,74$ kg/m² idi. Ağırlık, boy ve VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Çalışmamızda ortalama VKİ yeni tanı T1DM olgularda $16,60 \pm 5,7$ kg/m² iken önceden tanı T1DM olgularında $18,30 \pm 2,44$ kg/m² idi. İki grup arasında literatürle uyumlu şekilde anlamlı fark mevcuttu ($p: 0,003$). Tüm hasta grubunda cinsiyetler arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

4. Hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı $101,89 \pm 13,69$ mmHg ve diyastolik kan basıncı $63,46 \pm 6,60$ mmHg idi. Kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı $108,79 \pm 10,83$ mmHg ve diyastolik kan basıncı $68,18 \pm 9,51$ mmHg idi. Hasta grubunda beklendiği üzere kontrol grubuna göre sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüklük mevcuttu (sırasıyla $p: 0,006$ ve $p: 0,04$).

5. Hasta grubundan diyabetik ketoasidoz anında alınan laboratuvar parametrelerinden; WBC 16.857 ± 11.825 /mm³, KŞ $446,17 \pm 133,83$ mg/dl, Na $133,82 \pm 4,61$ mmol/L, K $4,44 \pm 0,82$ mmol/L, Cl $99,03 \pm 6,79$ mmol/L, Ca $9,33 \pm 0,80$ mg/dl, P $3,97 \pm 1,35$ mg/dl, Mg $1,98 \pm 0,33$ mg/dl, pH $7,12 \pm 0,12$ ve HCO₃ $7,70 \pm 3,88$ mmol/L idi. Beklendiği üzere DKA anında alınan WBC ve KŞ laboratuvar referans değerlerine göre normalden yüksek; Na, pH ve bikarbonat düşük idi. Diğer bulgular laboratuvar referanslarına göre

normal aralıktaydı. Hasta grubunun %61,54'ünde (n=24) hiponatremi, %2,56'sında (n=1) hipernatremi, %15,38'inde (n=6) hipopotasemi, %15,38'inde (n=6) hiperpotasemi, %17,95'inde (n=7) hipofosfatemi, %17,95'inde (n=7) hiperfosfatemi, %10,26'sında (n=4) hipokalsemi ve %15,38'inde (n=6) hiperkalsemi mevcuttu. Kontrol grubundan kan tahlili alınmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

6. Hastaların ortalama total kolesterol değeri 167,30±47,30 mg/dl, TG değeri 216,27±183,43 mg/dl, HDL değeri 40,21±13,55 mg/dl, LDL değeri 90,33±35,19 mg/dl ve HbA1c değeri %12,65±2,92 idi. Laboratuvarın referans aralıklarına göre hasta grubunun ortalama HbA1c'si yüksek; ortalama lipit değerleri ise hafif TG yüksekliği dışında normal aralıktaydı. Kontrol grubundan kan tahlili alınmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

7. Ortalama kalp hızı (KTA), DKA tedavisi öncesinde çekilen birinci EKG'de: 118,12±23,91/dk, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG'lerde sırasıyla 97,52±25,15/dk ve 89,48±18,48/dk, kontrol grubu EKG'lerinde 92,20±27,78/dk idi. Ortalama kalp hızı açısından birinci EKG'de (tedavi öncesi) ölçülen değer, hem tedavi sonrası EKG'ler ile hem de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı (p<0,001).

8. Ortalama PR aralığı, birinci EKG'de 126,20±22,09 ms, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG'lerde sırasıyla 128,74±20,38 ms ve 125,13±17,84 ms, ve kontrol grubu EKG'lerinde ise 116,09±18,15 ms idi. PR aralığı, DKA tedavisi öncesi ve sonrası EKG'ler arasında istatistiksel olarak benzer (p>0,05) iken, hasta grubunun tüm EKG'lerinde kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu (p<0,05).

9. Ortalama P dispersiyonu (Pd), birinci EKG'de 30,46±7,56 ms, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG'lerde sırasıyla 27,28±7,16 ms ve 26,92±5,89 ms, ve kontrol grubu EKG'lerinde ise 25,40±4,40 ms idi. Diyabetik ketoasidoz tedavisi öncesi EKG'lerde Pd açısından tedavi sonrası ve kontrol grubu EKG'lere göre anlamlı artış saptandı (p<0,05).

10. Ortalama QT dispersiyonu (QTd), birinci EKG'de 36,46±7,87 ms iken, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG'lerde sırasıyla 30,85±9,61 ms ve 31,44±9,89 ms, ve kontrol grubu EKG'lerinde 29,00±5,26 ms idi. QT dispersiyonunun DKA tedavi öncesinde, tedavi sonrası ve kontrol grubu EKG'lerine göre anlamlı olarak artmış olduğu tespit edildi (p<0,05).

11. Ortalama QTc dispersiyonu (QTcd), birinci EKG’de $50,70 \pm 12,01$ ms, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG’lerde sırasıyla $38,77 \pm 12,38$ ms ve $37,85 \pm 11,38$ ms, ve kontrol grubu EKG’lerinde ise $35,53 \pm 8,15$ ms idi. Aynı şekilde QTcd değeri DKA tedavisi öncesi EKG’ler ile tedavi sonrası ve kontrol grubu EKG’ler karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde anlamlı artmış olduğu saptandı ($p < 0,001$).

12. Ortalama Tp-e, birinci EKG’de $65,52 \pm 8,48$ ms, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG’lerde sırasıyla $64,75 \pm 10,05$ ms ve $61,44 \pm 8,04$ ms, ve kontrol grubu EKG’lerinde ise $61,59 \pm 8,29$ ms idi. Birinci EKG ile üçüncü ve kontrol grubu EKG’leri karşılatırıldığında birinci EKG’de Tp-e açısından istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu (sırasıyla $p: 0,045$ ve $p: 0,041$).

13. Ortalama Tp-e/QT, birinci EKG’de $0,21 \pm 0,03$, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG’lerde sırasıyla $0,21 \pm 0,04$ ve $0,19 \pm 0,03$, ve kontrol grubu EKG’lerinde ise $0,20 \pm 0,02$ idi. Tp-e/QT, birinci ve ikinci EKG’lerde üçüncü EKG’ye göre artmış olarak bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p: 0,013$). Ayrıca bu oran birinci EKG’de kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ($p: 0,001$).

14. Ortalama Tp-e/QTc, birinci EKG’de $0,16 \pm 0,02$, tedavi sonrası ikinci ve üçüncü EKG’lerde sırasıyla $0,16 \pm 0,03$ ve $0,16 \pm 0,02$, ve kontrol grubu EKG’lerinde ise $0,16 \pm 0,02$ idi. Tp-e/QTc, tüm hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulundu ($p > 0,05$).

15. Hasta Grubunda birinci EKG’de dokuz hastanın QTc-maks değeri yüksek (> 450 ms) iken ikinci EKG’de bunlardan sadece iki tanesinde bu durumun devam ettiği ve üçüncü EKG’de ise tamamının düzeldiği gözlenmiştir.

16. Hasta ve kontrol grupları ekokardiyografileri arasında LA, Ao, LA/Ao, LVESD, LVEDD, IVSd, LVPWd ve FS ölçüm değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0,05$). Hasta grubunda EF değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış ($p: 0,035$) olsa da her iki grubun EF değerleri normal düzeyde saptandı.

17. Hasta grubu DKA anında çekilen birinci EKG’lerinde Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc parametrelerinde birbirleri arasında korelasyon analizleri çalışıldı. Tp-e ile Tp-e/QT arasında orta düzey pozitif korelasyon ($r: 0,486$; $p: 0,002$), ve QTd ile QTcd, Tp-e ile Tp-e/QTc ve Tp-e/QT ile Tpe/QTc arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r: 0,879$, $0,699$ ve $0,717$; $p < 0,001$). Diğer korelasyon parametreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

18. Hasta grubu birinci EKG’de bakılan Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri ile DKA anında alınan temel hemogram biyokimya ve kan gazı değerleri arasında korelasyon çalışıldı. Düzeltilmiş QT dispersiyonu ile WBC arasında zayıf pozitif korelasyon ($r:0,393$; $p:0,013$) ve Tp-e ve Ca arasında orta düzey negatif korelasyon ($r:-0,435$; $p:0,006$) mevcuttu. Diğer korelasyon bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). P dispersiyonu, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ile hastaların uzun dönem glisemik kontrol düzeyleri (HbA1c) arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$).

19. Diyabetik ketoasidoz anında alınan kan değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon verilerine göre; Na ile Cl arasında yüksek pozitif ($r: 0,747$; $p<0,001$); K ile P, K ile WBC, Ca ile P, Ca ile Mg, P ile Mg, P ile WBC, Mg ile WBC arasında orta düzey pozitif (r aralığı: $0,436-0,684$; $p<0,05$) ve Kş ile Na, pH ile WBC, K ile Ca, Cl ile P arasında orta düzey negatif korelasyon [r aralığı: $(-0,555)-(-0,441)$; $p<0,05$] saptandı. Potasyum ile Mg, Ca ile WBC arasında zayıf pozitif (sırasıyla $r: 0,395$ ve $r:0,363$; $p<0,05$) ve Kş ile Cl, pH ile P arasında ise zayıf negatif korelasyon izlendi (sırasıyla $r:-0,372$ ve $r:-0,369$; $p<0,05$). Diğer bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Diğer korelasyon bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

20. Çalışmamız, DKA konusunda literatürde pediyatrik popülasyondaki Pd, Tp-e ve Tp-e/QT konusunda bilgimiz dahilindeki ilk; QTd ve QTcd konusundaki nadir çalışmalardan birisi olup bu nedenle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

21. Çocuklarda diyabetik ketoasidoz kliniğinin atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçlerinde artışa neden olabildiği görülmektedir. Bu nedenle DKA sırasında hasta takibinin daha başarılı olabilmesi için ortaya çıkabilecek aritmiler yönünden klinisyenlerin dikkatli olması gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda uzun süreli ve geniş serilerin olduğu çalışmaların gerekli olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D4, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19(27):178-92.
- Akesen E, Turan S, Güran T, Atay Z, Save D, Bereket A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes*. 2011 Sep;12(6):567-71.
- Aksakal E, Duman H, Ulus T, Bayram E. Acute inferior pseudoinfarction pattern in a patient with normokalemia and diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2009 Feb;27(2):251.e3-5.doi: 10.1016/j.ajem.2008.06.024.
- Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlilik-Güvenilirlik. 5th ed. Ankara; 2018. p. 409
- American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(1):1-2.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(1):14-31.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019 Jan;42(1):90-102.
- Armstrong WF, Ryan T. Evaluation of Systolic Function of the Left Ventricle. In: Zinner S, Fischer A, editors. *Feigenbaum's Echocardiography*. 8th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2018. p. 369.
- Aygün D, Aygün F, Nişli K, Baş F, Çıtak A. Electrocardiographic changes in children with diabetic ketoacidosis and ketosis. *Turk Pediatri Ars*. 2017 Dec;52(4):194-201.
- Baykan M, Celik S, Erdöl C, DurmuşI, Orem C, Küçükosmanoğlu M, et al. Effects of P-wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Apr;8(2):101-6.
- Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43(5-1):1-45.
- Bellazzini MA, Meyer T. Pseudo-myocardial infarction in diabetic ketoacidosis with hyperkalemia. *J Emerg Med*. 2010 Oct;39(4):139-41.
- Bernstein D. Electrocardiography. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 9292-305.

- Bhowmick SK, Hundley OT, Rettig KR. Severe Hyponatremia and Hyperosmolality Exacerbated by an Herbal Preparation in a Patient With Diabetic Ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Nov;46(9):831-4
- Blackett PR, Holcombe JH, Alaupovic P, Fesmire JD. Plasma Lipids and Apolipoproteins in a 13-year-old Boy With Diabetic Ketoacidosis and Extreme Hyperlipidemia. *Am J Med Sci*. 1986 May;291(5):342-6.
- Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. 2007 Jun; 115(25):3213-23.
- Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet – Derleme. *J Curr Pediatr*. 2007;5:1-10.
- Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):1956-60.
- Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014 Jan;57(4):660-71.
- Castro-Torres Y. Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio: new choices for risk stratification of arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. 2017 Jun;17(6):493.
- Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705-20.
- Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013 Sep;14(6):447-54.
- Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Editor's Choice- Inside the cold heart: A review of therapeutic hypothermia cardioprotection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017 Mar;6(2):130-41.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-37.
- Çetin M, Yavuz İH, Gümüştas M, Yavuz GÖ. P wave dispersion, Tpeak-Tend interval, and Tp-e/QT ratio in children with psoriasis. *Cardiol Young*. 2020 Jan;8:1-5.
- Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19(27):115-135.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):938-45.

- Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. 1990 Jun; 63(6): 342–44.
- Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Metaxas G, Richter DJ, Avgeropoulou CK, Androulakis AM, et al. Effects of ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous anginal episodes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999 Nov;22(11):1640-7.
- de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):467-72.
- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110-30.
- Deeter KH, Roberts JS, Bradford H, Richards T, Shaw D, Marro K, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4-1):295-301.
- Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE. Pathogenesis of Cardiac Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Can J Cardiol*. Jul-Aug 1985;1(4):263-81.
- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10(12):195-203.
- Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):257-69.
- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
- Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2169-78.
- Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis*. 2013 Feb;11(12):15.
- Flood RG, Chiang VW. Rate and Prediction of Infection in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2001 Jul;19(4):270-3.
- Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiemmongkoltip P. Echocardiographic Evidence for Impaired Myocardial Performance in Children With Type I Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 1982 Dec;73(6):846-50.

- Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983;309(3):159-69.
- Fidan C, Bünyamin Yavuz B, Şen Ö, Ertuğrul DT, Yaşar Nazlıgül Y. Increased P Wave Dispersion In Patients With Diabetic Ketoacidosis. *TJFM&PC*, 2016;10(2):63-8.
- Frostedgård J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. In: Shoenfeld Y, editors. *Autoimmunity Reviews*. Volume 1, Issue 4. Solna: Elsevier 2002. p233-37
- Glaser N. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. In: *UpToDate*, Wolfsdorf JI (Ed), *UpToDate*, California, 2020.
- Goldberger ZD. Severe hypothermia with Osborn waves in diabetic ketoacidosis. *Respir Care.* 2008 Apr;53(4):500-2.
- Gianfrate L, Ferraris L. Am J Gastroenterol. Acute Pancreatitis, Hyperlipidemia, and Diabetic Ketoacidosis: Who Comes First? *Am J Gastroenterol.* 1998 Aug;93(8):1393-4.
- Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):209-22.
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567-74.
- Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, Robinson E, Cutfield WS, Hofman PL. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2089-94.
- Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care.* 2009 ;32(3):416-20.
- Güney AY, Şap F, Selver Eklioğlu B, Oflaz MB, Atabek ME, Baysal T. Investigation of the Effect of Epicardial Adipose Tissue Thickness on Cardiac Conduction System in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 May;33(6):713-20.
- Gürdal A, Eroğlu H, Helvacı F, Sümerkan MÇ, Kasalı K, Çetin Ş, et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with subclinical hypothyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Mar;8(3):25-32.
- Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):31-9.

- Halloum A, Al Neyadi S. Myocardial dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in a 5-year-old girl. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019; 7: 2050313X19847797.
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):33-7
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000 Aug;21(15):1216-31.
- Hevia JC, Antzelevitch C, Bárzaga FH, Sánchez MD, Balea FD, Molina RZ, et al. Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1828-34.
- Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1995 Jan; 73(1): 32-6.
- Huang D, Jiang FY, Hang JY, Lu ZG, Wei M. Nonischemic Anterior and Inferior Wall Stunning in the Setting of Severe Diabetic Ketoacidosis. *Tex Heart Inst J.* 2008 ;35(1):86.
- Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute Kidney Injury in Children With Type 1 Diabetes Hospitalized for Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):170020.
- Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2010 May;11(3):154-8.
- Imamoglu EY, Oztunc F, Eroglu AG, Onal H, Guzeltas A. Dispersion of the P wave as a test for cardiac autonomic function in diabetic children. *Cardiol Young.* 2008;18(6):581-5.
- Inanir M, Gunes Y, Sincer I, Erdal E. Evaluation of Electrocardiographic Ventricular Depolarization and Repolarization Variables in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Feb; 114(2): 275–80.
- Japitana MG, Abdeljaber AH, Basnet S. Stress cardiomyopathy in pediatric diabetic ketoacidosis. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism.* 2013 Jun;2(2) :31-4.
- Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: How long is too long? *Br J Sports Med.* 2009 Sep;43(9):657-62.
- Jones TW; ISPAD Hypoglycemia Guidelines Writing Group. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018 May;19(3):354-5.

- Kale T, Agrawal H, Pandit R, Naheed Z. T-wave inversion in diabetic ketoacidosis with normokalemia in an adolescent. *Pediatr Cardiol.* 2013 Aug;34(6):1508-10.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974 Jul;34(1):29-34
- Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1985;79(5):571.
- Kimball TR, Daniels SR, Khoury PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM. Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1994;90(1):357-61.
- Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidencetrends. *Horm Res Paediatr.* 2011 ;76(1):57-64.
- Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes.* 2016;7(3):45-9.
- Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 Jun;162(6):544-9.
- Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008 Nov-Dec;41(6):575-80.
- Kurisu S and Inoue I. Electrocardiogram showing both tachycardia and prominent J wave. *Clin Cardiol.* 2009 Sep;32(9):67.
- Kuzu F. The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pak J Med Sci.* 2018 May-Jun; 34(3): 626-32
- Lainettia KR, Pimenta J, Vendramini MF. Can hypoglycemic episodes in type 1 diabetics trigger cardiac arrhythmias. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 ;158:107878. ISSN 0168-8227. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107878.
- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:66-70.
- Lepeschkin E, Surawicz B. The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram. *Circulation.* 1952 Sep;6(3):378-88.
- Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1983;75(2):263-8.
- Levitsky LL, Misra M. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. In: *UpToDate, Wolfsdorf JI (Ed), UpToDate, Harvard, 2020.*

- Liamis G, Tsimihodimos V, Elisaf M. Hyponatremia in Diabetes Mellitus: Clues to Diagnosis and Treatment. *J Diabetes Metab* 2015;6(1):6
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465-95.
- Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Andrews JS, Shah AS, Crimmins N, et al. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2013 Jan;162(1):101-7.
- Maguire A, Chan A, Cusumano J, Hing S, Craig M, Silink M, et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):509-13.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, diagnosis and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 (27):7-19.
- McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000 Apr;76(894):230-2.
- McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes*. 2005 Jun;6(2):90-4.
- McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 ;92:963-8.
- Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002 Feb 16;324(7334):415-8.
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1080-4.
- Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Jan;32(1):37-40.

- Moser O, Eckstein ML, West DJ, Goswami N, Sourij H, Hofmann P. Type 1 Diabetes and Physical Exercise: Moving (forward) as an Adjuvant Therapy. *Curr Pharm Des.* 2020 ;26(9):946-57
- Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ.* 1998 Mar 7;316(7133):745-6.
- Nanda S, Longo S, Bhatt SP, Pamula J, Sharma SG, Dale TH. Stress cardiomyopathy – a unique presentation of diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Biochem.* 2009 May;46(3):257-60.
- Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016; 53(5):737–44.
- Neumark-Sztainer D, Patterson J, Mellin A, Ackard DM, Utter J, Story M, et al. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care.* 2002 Aug;25(8):1289-96.
- O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 1998 Oct;73(10):969-76.
- Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Aug;163(8):771-2.
- Olmez S, Akkoyun M, Sahin M, Namli AR, Akgungor M, Dirnak I, et al. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *JACC.* 2013 Oct;62(18-2):147.
- Ozer N, Aytemir K, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Nov;23(11 Pt 2):1859-62.
- Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, Dipchand A, Daneman A, Daneman D. Carotid Artery Distensibility and Cardiac Function in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Pediatr.* 2000 Oct;137(4):465-9
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009 Jun 13;373(9680):2027-33.
- Petrov D and Petrov M. Widening of the QRS complex due to severe hyperkalemia as an acute complication of diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med.* 2008 May;34(4):459-61.

- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):484-6.
- Postema PG, Wilde AAM. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014 Aug; 10(3):287-94.
- Psallas M, Tentolouris N, Cokkinos A, Papadogiannis D, Cokkinos DV, Katsilambros N. QT dispersion: comparison between diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006 Sep-Oct;47(5):255-62.
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2511-8.
- Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 ;15(20):203-23.
- Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Liu L, et al. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr*. 2010 Aug; 157(2):245-51.
- Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, Dubin RF, Newman TB, Flori H. Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Sep;18(9):865-72.
- Sertbas Y, Ozdemir A, Sertbas M, Dayan A, Sancak S, Uyan C. The Effect of Glucose Variability on QTc Duration and Dispersion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2017 Jan-Feb; 33(1): 22-6.
- Sheikh AM, Hurst JW. Osborn waves in the electrocardiogram, hypothermia not due to exposure, and death due to diabetic ketoacidosis. *Clin Cardiol*. 2003 Dec;26(12):555-60.
- Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, G Plehn G, Strauer BE. Left Ventricular Diastolic Dysfunction as an Early Manifestation of Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2002;98(1-2):33-9.
- Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic Ketoacidosis and Infection: Leukocyte Count and Differential as Early Predictors of Serious Infection. *Am J Emerg Med*. 1987 Jan;5(1):1-5.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):798-804.

- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):434-44.
- Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002 Jul;141(1):59-63.
- Talebi S, Ghobadi F, Cacacho A, Olatunde O, DeRobertis A, Pekler G, et al. Looking at diabetic ketoacidosis through electrocardiogram window. *Am J Emerg Med*. 2016 Feb;34(2):263-5.
- Tanel RE. ECGs in the ED. *Pediatr Emerg Care*. 2015 Jan;31(1):81-2.
- Tang X, Shi L, Cui X, Yu Y, Qi T, Chen C, et al. Renal denervation decreases susceptibility of the heart to ventricular fibrillation in a canine model of chronic kidney disease. *Exp Physiol*. 2017 Nov 1;102(11):1414-23.
- Theochari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Bartsocas CS. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1996 Nov;129(5):667-70.
- Tiwari RK, Gokhroo A, Phepale K, Jain R, Pavan Kumar V. Dynamic changes in serum phosphorus level during treatment of diabetic ketoacidosis and predicted by degree of metabolic acidosis on presentation. *JIACM*. 2017 Jan;18(1):26-8.
- Tokatli A, Kilicaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Mar;31(1):105-12.
- Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, Becker DM, Mauras N, Fiallo-Scharer R, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1954-9.
- Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate Diets for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *PLoS One*. 2018 Mar 29;13(3):e0194987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194987>.
- Uysal F, Ozboyaci E, Bostan O, Saglam H, Semizel E, Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 2014 Oct;56(5):675-80.
- Ünal S, Yayla Ç, Açar B, Ertem AG, Akboğa MK, Gökaslan S, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Public Health*. 2018 Jan - Feb;11(1):35-8.

- Xianpei W, Sha W, Chuanyu G, Juanjuan Y, Chong C, Yongen S et al. Tpeak-Tend dispersion as a predictor for malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2017 Dec 15;249:61-5.
- Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2011 May-Jun;25(3):159-67.
- Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia : the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care.* 2002 Apr;25(4):702-7.
- Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996 Jul;45(7):926-33.
- von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JJ. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jan;135:76-84.
- von Oettingen JE, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of serum bicarbonate to substitute for venous pH in new-onset diabetes. *Pediatrics.* 2015 Aug;136(2):371-7.
- Vozda M, Cerny M. Methods for derivation of orthogonal leads from 12-lead electrocardiogram: A review. In: Kyriacou PA, editors. *Biomedical Signal Processing and Control.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.23-34.
- Weber DR, Jospe N. Diabetes mellitus. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 11814-935.
- Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19(27):155-77.
- Wolfsdorf JJ, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 May;29(5):1150-9.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2035-7
- Yavuz T, Akçay A, Ömeroğlu RE, Bundak R, Şükür M. Ultrasonic Evaluation of Early Atherosclerosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Sep; 15(8):1131-6.

- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, Kayrak M, Duzenli MA, Vatankulu MA, et al. The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. *Circ J*. 2007 Jun;71(6):880-3.
- Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017 Mar;34(3):405-10.
- Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ*. 2011 Feb;3(342):35.
- Youssef OI, Farid SM. QTc and QTd in Children with Type 1 Diabetes Mellitus during Diabetic Ketoacidosis. *ISRN Pediatrics* 2012 (2012): 1–4. <https://doi.org/10.5402/2012/619107>.
- Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kıрма C. Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anatol J Cardiol*. 2015 Jun;15(6):463-7.
- Ziakas A, Basagiannis C, Stiliadis I. Pseudoinfarction pattern in a patient with hyperkalemia, diabetic ketoacidosis and normal coronary vessels: a case report. *J Med Case Rep*. 2010 Apr;26(4):115.
- Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; for the DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2011 (12): 11–7.