



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA P DALGA DİSPERSİYONU VE
ATRİYAL İLETİ SÜRESİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZAFER KÖK

BOLU 2019



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA P DALGA DİSPERSİYONU VE
ATRIYAL İLETİ SÜRESİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zafer KÖK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsa SİNCER

BOLU 2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bilimsel gelişimim için her türlü fırsatı bize sunan değerli hocalarım Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yılmaz Güneş, Prof. Dr. Sait Alan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenen değerli hocam Doç. Dr. İsa Sincer'e;

Asistanlık eğitimim boyunca mütevazılığı, gülyüzü ve samimiyetiyle her daim yanımda olduğunu gösteren değerli hocam Dr Öğretim Üyesi Mehmet Coşgun'a;

Tez sürecimde destek veren Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünden Doç. Dr. Ülkü Mete Ural, Dr. Ömür Albayrak ve Dr. Ecem Albayrak'a;

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, anjiyo, eko, koroner yoğun bakım, servis, efor, holter ve poliklinikte beraber çalıştığımız hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellere;

Koroner anjiyografi bölümü sorumlumuz Cüneyt Bilgin'e, tüm anjiyo teknisyenleri, hemşireleri ve diğer personellere;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli Huriye Alkın'a, anneme ve babama;

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Elif Vuslat KÖK'e; teşekkürü borç bilirim.

Dr. Zafer KÖK

2019



Aileme...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.1. Gestasyonel diyabetes mellitus'un sıklığı	4
2.1.2. Gestasyonel diyabetes mellitus için risk faktörleri.....	4
2.1.3. Gestasyonel diyabetes mellitus patogenezi	5
2.1.4. Gestasyonel diyabetes mellitus taraması	6
2.1.5. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı.....	9
2.1.5.1. Üç saatlik 100 gr OGTT.....	10
2.1.5.2. İki saatlik75 Gr OGTT	11
2.1.6. Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisi	12
2.1.6.1. İzlem.....	13
2.1.6.2. Medikal Beslenme Tedavisi	13
2.1.6.3. Egzersiz	14
2.1.6.4. Farmakolojik Tedavi	15
2.1.6.5. İnsülin.....	15
2.1.6.6. Oral Antidiyabetikler	16
2.2. Hipergliseminin Atriyal Fonksiyonlarla İlişkisi	17
2.3. Atriyal Fibrilasyon	18
2.3.1. Tanım.....	18
2.3.2. Epidemiyoloji	19
2.3.3. Etiyoloji	19
2.3.4. Patofizyoloji	20

2.3.4.1. Atriyal Yeniden Şekillenme (remodelling) ve İyon Kanallarının Fonksiyonu	21
2.3.4.2. Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Mekanizmaları.....	22
2.3.5. Sınıflama	22
2.3.6. Klinik Belirti ve Bulgular	24
2.3.7. Tanısal Değerlendirme	25
2.3.8. Klinik önemi ve prognoz	26
2.3.9. Diyabet ve AF	26
2.3.10. Atrial fibrilasyonun değerlendirilmesi	27
2.3.10.1. On-iki Derivasyonlu EKGde P Dalgasının Değerlendirilmesi	27
2.3.10.2. Ekokardiyografik Olarak Atriyal Elektromekanik Gecikmenin Değerlendirilmesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	31
3.2. Elektrokardiyografi ile Atriyal İletim Sürelerini Değerlendirme	32
3.3. Ekokardiyografi ile Atriyal İletim Sürelerini Değerlendirme.....	33
3.4. İstatiksel analiz	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler	36
4.2. EKG bulguları.....	37
4.3. Ekokardiyografi bulguları.....	39
4.4. Pulse Wave Doku doppler ekokardiyografi.....	40
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Gestasyonel diyabetes mellitus taramasında klinik riskin değeriendirilmesi7	7
Tablo 2. GDM tanısı için önerilen OGTT ve eşik değeri10	10
Tablo 3. 75 gr OGTT ile GDM tanısı için Ölçütler 11	11
Tablo 4. TEMD Gestasyonel diyabet tanı kriterleri12	12
Tablo 5. GDM Tedavisinde Glisemik Hedefler[69].13	13
Tablo 6. AF ilişkili semptomların modifiye EHRA skoru[124].25	25
Tablo 7. Sosyodemografik özellikler37	37
Tablo 8. EKG bulguları38	38
Tablo 9. Ekokardiyografi bulguları40	40
Tablo 10. Ekokardiyografi Pulsed Wave Doku Doppler bulguları41	41
Tablo 11. Gruplar arasında atrial ileti sürelerinin karşılaştırılması42	42
Tablo 12. P dalga dispersiyonu ile sosyodemografik faktörlerin korelasyonu43	43
Tablo 13. P dalga dispersiyonu ile atrial ileti sürelerinin korelasyonu45	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. EKG de Atrial Fibrilasyon Ritmi	18
Şekil 2. Atrial Fibrilasyona yol açan mekanizmalar[100].	21
Şekil 3. Doku doppler ve eş zamanlı EKG kaydı ile atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) süresinin hesaplanması	34
Şekil 4. Gruplar arasında Pmax, Pmin ve PWD dağılımı	38
Şekil 5. GDM hastalarında P dalga dispersiyonu ile yaş korelasyonu	44



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACOG** : Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birliği
- ADA** : Amerikan Diyabet Birliği
- AEMG** : Atriyal Elektromekanik Gecikme
- AF** : Atriyal Fibrilasyon
- AKG** : Açlık Kan şekeri
- AV** : Atriyovenriküler
- CRP** : C-Reaktif Protein
- CV** : Kardiyoversiyon
- DDG** : Doku Doppler Görüntüleme
- DM** : Diyabetes Mellitus
- DT** : Deselerasyon Zamanı
- EF** : Ejeksiyon Fraksiyonu
- EHRA** : Avrupa Kalp Ritim Cemiyeti
- EKG** : Elektrokardiyogram
- EKO** : Ekokardiyografi
- ESC** : Avrupa Kardiyoloji Derneği
- FMF** : Ailevi Akdeniz Ateşi
- GDM** : Gestasyonel Diabetes Mellitus
- HB** : Hemoglobin
- HbA1C** : Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
- HPL** : Human Plasental Laktojen
- HT** : Hipertansiyon
- IADPSG** : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği
- IVS** : Interventriküler Septum
- KAH** : Koroner Arter Hastalığı
- KB** : Kan Basıncı
- KBH** : Kronik Böbrek Hastalığı
- KBY** : Kronik Böbrek Yetersizliği
- KKY** : Konjestif Kalp Yetmezliği
- KOAH** : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LBBB : Left Bundle Branch Block (Sol Dal Bloğu)
LV: Sol Ventrikül
NIH : Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS : Obstrüktif Sleep Apne Sendromu (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)
PAB : Pulmoner Arter Basıncı
PAF : Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
PCOS : Polikistik over sendromu
PDD : P Dalga Dispersiyonu
PG : Plazma Glukozu
PW : Posterior Duvar (Arka Duvar)
SA : Sol Atriyum
SVDSÇ : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVSSÇ : Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
TAPSE : Triküspid Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyon
TEMĐ : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
VES : Ventriküler Ekstra Sistol
VKİ : Vücut Kitle indeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus hastalarında p-dalga dispersiyonu ve atrial ileti süresi değerlendirilmesi.

Dr.Zafer KÖK

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,

Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

Amaç: Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte başlayan veya gebelikle farkına varılan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur. GDM'li kadınlarda uzun dönem takiplerde tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. DM'li hastalar atriyal fibrilasyon gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları gibi atriyal fibrilasyonlu hastaların önemli bir kısmı da diyabetiktir. Uzamış P dalga dispersiyonu ve doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilebilen elektromekanik gecikme sürelerinin atriyal fibrilasyon gelişiminin noninvaziv prediktörleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca atriyal fibrilasyonu gelişimini de öngörebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda, GDM hastalarında atriyal ileti süresi ve P dalga dispersiyonu değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 30 GDM hastası ve 30 sağlıklı gebe gönüllü dahil edildi. Atriyal elektromekanik süre (PA) doku doppler ile lateral mitral anulus (PA lateral), septal mitral anulus (PA septum) ve sağ ventrikül trikuspid anulus (PA trikuspid) ölçüldü. P dalga dispersiyonu (PDD) on iki derivasyonlu elektrokardiyografide ölçülebilen maksimum P (Pmax) dalga süresinden minimum P (Pmin) süresinin çıkartılmasıyla elde edildi. Sonuçlar GDM ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, gestasyon haftası ve demografik özellikler açısından fark saptanmadı. P dalga dispersiyonu GDM grubunda $52,7 \pm 5,1$ ms, kontrol grubunda $28,9 \pm 4,2$ ms'ydi ($p<0,001$). GDM grubunda PA lateral $65,7 \pm 4,2$ ms, kontrol grubunda $47,7 \pm 4,7$ ms'ydi ($p<0,001$). GDM grubunda PA septal $56,1 \pm 3,4$ ms, kontrol grubunda $40,8 \pm 3,7$ ms'ydi ($p<0,001$). GDM grubunda PA triküspid $48,4 \pm$

3,9 ms, kontrol grubunda $36,0 \pm 3,6$ ms'ydi ($p<0,001$). İnteratrial, intraatrial ve intraleft atrial gecikme süreleri GDM grubunda anlamı oranda yükseldi (median değerler sırayla, 18 ms karşın 12ms, ($p<0,001$; 10ms karşın 7,5ms, $p<0,001$; 8 ms karşın 4 ms, $p<0,001$). GDM grubunda intraatrial gecikme süresi ile P dalga dispersiyonu arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($r:0,39$ $p=0,033$).

Sonuç: Çalışmamızın başlıca bulgusu GDM grubunda kontrollere kıyasla maksimum P dalga süresi, minimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun daha uzun olmasıydı. Ek olarak GDM grubunda atriyal ileti süreleri daha uzundu. GDM hastaları, kan şekeri ve gestasyon takibine ek olarak, atriyal aritmiler açısından da izlenmelidir. Atriyal fibrilasyon gelişimi açısından yüksek riskli hastalar önceden belirlenerek, en korkulan komplikasyon olan inme gibi hastalıkların oluşumu önceden engellenebilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, Atrial ileti süresi, P dalga dispersiyonu, Elektromekanik gecikme

SUMMARY

Assessment of atrial conduction time and P wave dispersion in patient with Gestational Diabetes Mellitus.

Dr.Zafer KÖK

Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Cardiology Department,

Thesis about Expertness, Bolu, 2019.

Aim: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a glucose tolerance disorder at any level that starts with pregnancy or is noticed during pregnancy. The risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease has increased in women with GDM during long-term follow-up. DM patients are at high risk for atrial fibrillation, and a significant proportion of patients with atrial fibrillation are diabetic. It is known that prolonged P wave dispersion and electromechanical delay times obtained by tissue Doppler echocardiography are noninvasive predictors of atrial fibrillation development. It is also known that it can predict the development of atrial fibrillation. In our study we aimed to assess atrial conduction time and P wave dispersion in GDM patients.

Materials and Methods: 30 patients with GDM and 30 healthy pregnant women were included in the study. Atrial electromechanical time (PA) was measured by tissue doppler lateral mitral annulus (PA lateral), septal mitral annulus (PA septum) and right ventricular tricuspid annulus (PA tricuspid). P-wave dispersion (PDD) was obtained by subtracting the minimum P (Pmin) time from the maximum P (Pmax) wave time that can be measured in twelve-lead electrocardiography. The results were compared with GDM and control groups.

Results: No difference was found between the two groups in terms of age, gestational week and demographic characteristics. P wave dispersion was 52.7 ± 5.1 ms in the GDM group and 28.9 ± 4.2 ms in the control group ($p < 0.001$). In the GDM group, PA lateral was 65.7 ± 4.2 ms and in the control group 47.7 ± 4.7 ms ($p < 0.001$). In the GDM group, PA septal was 56.1 ± 3.4 ms and in the control group was 40.8 ± 3.7

ms ($p < 0.001$). In the GDM group, PA tricuspid was 48.4 ± 3.9 ms in the control group and 36.0 ± 3.6 ms in the control group ($p < 0.001$). Interatrial, intraatrial and intraleft atrial delay times were significantly higher in the GDM group (median values, respectively, 18ms versus 12ms, ($p < 0.001$); 10ms versus 7.5ms, ($p < 0.001$); 4 ms versus 4 ms, ($p < 0.001$). There was a positive correlation between intraatrial delay time and P wave dispersion in GDM group ($r:0,39$, $p = 0.033$).

Conclusion: The main finding of our study was the maximum P wave duration, minimum P wave duration and longer P wave dispersion in the GDM group compared to the controls. In addition, atrial conduction times were longer in GDM group. GDM patients should be monitored for atrial arrhythmias, in addition to blood sugar and gestational follow-up. Patients with high risk for the development of atrial fibrillation can be pre-determined and the formation of diseases, such as stroke, which is the most feared complication, can be prevented in advance.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Atrial conduction time, P wave dispersion, Electromechanical delay

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus(DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur.[1]DM, akut ve kronik komplikasyonlarıyla önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Akut komplikasyonlarını hipoglisemi, hiperglisemik krizler (Diyabetik ketoasidoz, Hiperglisemik hiperozmolar durum, Laktik asidoz), oluşturmaktadır. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati, nöropatilerden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalardan çok iyi bilindiği gibi artık sadece diyabet değil, glikoz metabolizması bozukluklarının tüm basamakları hem diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk oluşturmaktadır[2]. Diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite kaynağı kardiyovasküler hastalıklardır ve bu hastalar normal popülasyona göre 2-4 kat kardiyovasküler olay gelişme riskine sahiptirler [3].

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte başlayan veya gebelikle farkına varılan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur[4]. Kompleks metabolik ve fizyolojik bir durum olan gebelik insülin direncinin daha erken saptanabildiği biyolojik bir tolerans testi olarak sayılabilir[5]. GDM'li kadınlarda uzun dönem takiplerde tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır[6]. GDM öyküsü bulunan anne ve çocuklarında uzun dönem takiplerde obezite ve metabolik sendrom gelişme riski bulunmaktadır[6-8]. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda GDM öyküsü olan kadınlarda subklinik ateroskleroz[9], endotelial disfonksiyon[10, 11] ve artmış kardiyovasküler hastalık riski gösterilmiştir[12-15].

Diyabet artmış aritmojenik substratlar aracılığıyla otonomik tonusta dengesizliğe, sessiz iskemiye, atriyal ve ventriküler repolarizasyondaki heterojeniteye ve doğrudan miyokardiyal hasara sebep olarak aritmik olayları da artırmaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF) diyabetik bireylerde sık gözlenen bir aritmidir. Mekanizması net olarak ortaya konamamasına rağmen gözlemsel çalışmalarda diyabetin atriyal fonksiyonları bozduğu ve hatta AF gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir[16].

Birçok kardiyovasküler hastalıkla olduğu gibi AF ile DM iç içedir. DM' nin atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir[17]. AF gelişme sıklığı DM olmayanlara göre, DM hastalarında 1,4-2,1 kat daha fazladır[17, 18]. Diğer açıdan AF olan hastalarda DM sıklığının, yüksek olduğu da gösterilmiştir. AF gelişimi için risk tahmini diyabetin tüm aşamalarında önemlidir[19]. AF riskine yönelik önlemler ve tarama testleri bu risk tahminine göre planlanabilir.

İntra-atriyal ve inter-atriyal iletim bozukluklarından kaynaklanan elektrofizyolojik ve elektromekanik gecikmeler artmış AF riski ile ilişkilidir[20, 21]. Oniki derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramından (EKG) noninvaziv olarak ölçülen maksimum P dalga süresi (P maks) ve minimum P dalga süresi (P min) arasındaki farka P dalga dispersiyonu (PDD) denir ve paroksizmal AF gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir[22, 23]. Son yıllarda doku doppler yöntemi intra-atriyal ve inter-atriyal iletim zamanlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntem ile ölçülen atriyal elektromekanik gecikme sürelerinin (AEMG), paroksizmal AF'li hastalarda uzadığı gösterilmiştir[20, 24]. Diyabetik hastalarda atriyal ileti zamanında bozukluklar geliştiği gösterilmiştir[25]. Bununla birlikte, GDM hastalarında atrial ileti süreleri net bilinmemektedir.

Çalışmamızın temel amacı gestasyonel diabetes mellitus hastalarda p-dalga dispersiyonu ve atrial ileti sürelerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte başlayan veya gebelikte farkına varılan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur [4]. Gebelikte fizyolojik olarak fetusun ihtiyacı olan enerji ve besin desteğini sağlamak amacıyla hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. Anne tarafından salgılanan insülin bu fizyolojik insülin direncini yenemezse GDM ortaya çıkar. Olguların çoğunda bu glukoz tolerans bozukluğu gebelik esnasında ortaya çıkmıştır. Küçük miktar bir hastada ise daha önceden fark edilmemiş Tip 2 diyabet mellitus (DM) mevcuttur. Yaklaşık %10 kadar GDM'li vakasında adacık hücre antikorları saptanmıştır ancak bu olgularda Tip 1 DM gelişme riski bilinmemektedir [26].

Gestasyonel diyabet tanımını tipik olarak gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkan diyabet için kullanırken, insülin direncinin baskın olmadığı gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan ve standart DM kriterlerine göre tanı konulan diyabet için “aşikar diyabet” ya da “ gebelikte tanı konulan diyabetes mellitus” terimlerini kullanmaktadır. “Gestasyonel diyabet” terimi ayrıca gebeliğin erken dönemlerinde standart DM tanısı karşılamayan ancak gestasyonel diyabet kriterlerine uyan glukoz değerleri için de kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın kusuru gebeliğin erken dönemleri için kesinleşmiş gestasyonel diyabet tanı kriterlerinin yokluğu ve geç ikinci ve erken üçüncü trimester datalarına dayanmasıdır[27].

Gestasyonel diyabetes mellitus komplikasyonları olarak; annede preeklampsi, sezaryenle doğum, fetusta ise polihidramniyos, makrozomi, doğum travması, doğum öncesi ve sonrası mortalite, neonatal dönemde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi gelişmesi gibi anne ve fetusta çeşitli komplikasyonlar olabilmektedir[28, 29]. Bunlarla birlikte uzun dönemde çocukluk DM'si, motor gelişim bozukluğu, infantil obezite veya hiperaktivite gelişebilir[30, 31]. GDM'li kadınlarda uzun dönem takiplerde tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır[6]. GDM'li anne çocuklarında da uzun dönem takiplerde obezite ve metabolik sendrom gelişme riski bulunmaktadır[6]. Bu nedenle GDM taraması ve zamanında önlem alınması anne ve bebeğin komplikasyonlardan korunmasında büyük önem arz etmektedir.

2.1.1. Gestasyonel diyabetes mellitus'un sıklığı

Gestasyonel diyabetes mellitus sıklığı ırklara ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. ABD'de Güney Amerika kökenliler ve Amerikan yerliler'de GDM görülme sıklığı yüksek iken, beyazlarda daha düşük saptanmıştır[32].

ABD'de GDM yaklaşık tüm gebelerin %4-14'ünde tespit edilmiştir ve bu sıklığın gün geçtikçe arttığı bilinmektedir[33]. Bu durum ortalama maternal yaşın ve maternal obezitenin artışı ile paralellik göstermektedir.[34, 35] Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği (IADPSG) tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir.[36, 37]

Her ne kadar GDM sıklığı tarama yöntemlerine göre farklılıklar gösterse de ortalama anne yaşı ve kilosu bu farklılığı belirleyen önemli faktörlerdendir[34]. Prevalansı kullanılan yöntem ve taranan topluluklara göre değişmekle birlikte kabaca tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde GDM bulunmaktadır[38]. Ülkemizde gebeliklerin yaklaşık %6'ında GDM görülmektedir.[39]

2.1.2. Gestasyonel diyabetes mellitus için risk faktörleri

Gestasyonel diyabetes mellitus gelişme riskini arttırdığı bildirilen birçok faktör mevcuttur. Bunların bazıları aşağıda belirtilmiştir: birden fazla risk faktörü varlığında risk daha da yüksektir [40].

○Ailede (özellikle birinci derece akrabalarda) DM öyküsü,

○Tip2 DM prevalansının yüksek olduğu bir etnik guruba mensup olma (Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, yerli Amerikan, güney ya da doğu Asya, Pasifik adaları)

○Gebelik öncesi ağırlığının ideal vücut ağırlığından %10 daha fazla olması veya beden kitle indeksinin 30 kg/m²'den fazla olması veya erken erişkin dönemde ya da gebelikler arasında belirgin kilo alımı,

○Yaşın 25'ten fazla olması,

- Daha önce 4,0 kg'dan daha ağır bebek doğurmuş olmak,
- Anormal glukoz toleransı öyküsünün varlığı,
- Tip 2 DM gelişmesi açısından riskli bir etnik gruptan olmak,
- Daha önce nedeni açıklanamamış perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurma hikâyesi,
- Annenin doğum ağırlığının 4,0 kg'dan fazla veya 2,7 kg'dan az olması,
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması,
- Polikistik over sendromu (PCOS),
- Glukokortikoid kullanıyor olmak,
- Esansiyel hipertansiyon (HT) veya gebelik HT'sinin mevcut olması [40].

Çeşitli kesitsel ve retrospektif çalışmalar, hamilelik sırasında diyetin makrobesin bileşenlerinin tüketiminin GDM gelişimi açısından risk faktörü olabileceği gösterilmiştir[41]. Wang ve arkadaşları[42], az miktarda çoklu doymamış yağ alımı ve GDM gelişimi arasında bağımsız ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. D vitamini düzeyinin GDM üzerine etkisi araştırılmış ve GDM tanısı alanların % 33'ünde maternal plazma 25- hidroksivitamin D <20 ng / mL nin altında, kontrol grubunda% 14 oranında bulunmuştur. 25-hidroksivitamin D <20 ng / mL'lik bir maternal düzey, kontrol grubuna kıyasla GDM için 2.66 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur[43].

2.1.3. Gestasyonel diyabetes mellitus patogenezi

Gebelik kompleks metabolik ve fizyolojik bir durumdur[5]. Gebelikte insülin direnci, değişen derecelerde adipositokin üretimiyle maternal obezitenin veya diyabetojenik plasental hormonların artmış üretiminin sonucu olabilir.

Gebelikte fizyolojik olarak çeşitli plasental hormonlar nedeniyle insülin direnci meydana getirir. Plasentadan salgılanan bu diyabetojenik hormonların en başında plasental laktojen (hPL) gelmektedir. Büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon diğer diyabetojenik hormonlar arasındadır. Bu hormonlar fetusa besin sağlamak amacıyla karbonhidrat ve lipit metabolizmasına etki ederler[44, 45]. Gebeliğin erken döneminde pankreas beta hücreleri hiperplazisi olur ve insülin salgılanmasında ve

sensitivitesinde artış meydana gelir. Gebeliğin ileri dönemlerindediyabetojenik plasental hormonların ve progesteron miktarındaki artış ile insülin direnci gelişmektedir. HPL, 30. haftasında en yüksek düzeylerine ulaşır ve gebelikte gelişen insülin direncinde primer rol oynamaktadır. Tüm bu hormonların düzeyleri ile ilişkili olarak annede oluşan insülin direncinin ikinci trimesterde başladığı ve üçüncü trimesterde ise en belirgin duruma ulaştığı saptanmıştır[46].

Gebelikte ortaya çıkan insülin direnci durumu, gebelik öncesi diyabetik olan olgularda glukoz intoleransını arttırırken, diyabetik olmayan fakat yetersiz insülin rezervi olan olgularda artmış insülin ihtiyacı karşılanamadığından GDM gelişebilir. Esas olarak gebe pankreasının meydana gelen diyabetojenik etkileri yenememesi sonucunda GDM gelişir. İnsülin yetersizliğinin muhtemel nedenleri; otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğudur, ancak kesin nedeni tam olarak saptanamamıştır[47].

2.1.4. Gestasyonel diyabetes mellitus taraması

Gestasyonel diyabetes mellitus açısından kimlerin taranması gerektiği ile ilgili farklı öneriler bulunmaktadır ve halen fikir birliği oluşturulamamıştır. Bazı kaynaklar belirli risk gruplarına tarama önerirler de bazıları tüm gebeleri taramayı daha akılcı bulmaktadır[26].

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) önerilerine göre gebeleri düşük, orta ve yüksek risk şeklinde gruplamakta (Tablo 1) ve sadece orta ve yüksek risk gruplarını taramayı önermektedir. Düşük risk grubundaki tüm nitelikleri taşıyan kadınlarda tarama yapmaya gerek yoktur[48]. Ancak GDM tanısı almış kadınların yaklaşık %20sinde GDM risk faktörlerinin hiç biri bulunmamaktadır[49, 50]. Bu nedenle tüm gebelere tarama yapılmasında yarar vardır. İlk prenatal muayneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir[1]. Prediyabetik sınırlarda (100-125 mg/dl) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır[1].

Tablo 1. Gestasyonel diyabetes mellitus taramasında klinik riskin değerlendirilmesi

Risk Kategorisi	Klinik Özellikler	Tarama Önerisi
Yüksek Risk (herhangi bir özellik)	Belirgin obezite Birinci derece akrabalarda Diyabet Glukoz tolerans bozukluğu Öyküsü Daha önce makrozomik bebek Doğurmak Glukozüri varlığı	İlk prenatal vizitte tarama Eğer diyabet tanısı almadıysa 24-28. Haftada tekrarı
Orta Risk	Ne alt ne de üst gruba uymayan olgular	Tarama 24-28. Haftalar arası
Düşük Risk	Yaş <25 Düşük riskli etnik grup * Birinci derece akrabada diyabet olmaması Daha önce anormal glukoz ölçümü olmaması Daha önceki gebelikte komplikasyon olmaması	Tarama gerekmez

*Hispanik, Afrika kökenli Amerikalı, Yerli, Güney veya Doğu Asyalı, Avusturalya Yerlisi olmamak

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birliği (ACOG) GDM açısından herkesi taramanın en pratik ve duyarlı yol olduğunu bildirmiştir[51].

IADPSG çok merkezli 25.000 civarında gebe ile yapılan HAPO çalışmasının sonuçlarını gözden geçirerek 2010 yılında yayınlamış olduğu ortak görüş bildirgesinde ilk yapılması gerekenin daha önceden tanısı almamış veya hamilelik dışında tedavi edilmemiş aşikâr diyabetli kadınların tespiti olduğunu bildirmiştir[29]. Bu amaçla açlık plazma glukozu (APG) ölçülmeli, APG yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde HbA1C bakılmalıdır. Eğer HbA1C de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir[1].

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)' nün yapmış olduğu "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome" (HAPO) çalışmasında, glukoz düzeylerindeki yüksekliğin fetal makrozomi riski ile ilişkili olduğu ve açlık plazma glukoz (APG) düzeylerinin 75 mg/dl'yi geçtiğinde ortaya çıktığı bildirilmiştir[29].

Aynı çalışmada gebeliğin olumlu sonlanmasına etki eden faktör olarak tüm GDM lere tarama yapmayı önermiştir.

GDM taraması için en uygun zaman 24-28. gebelik haftalarıdır [52]. Ancak gebede yüksek risk faktörleri varsa; belirgin obezite, daha önceki gebeliklerinde GDM, glukozüri, ailede güçlü DM öyküsü gibi, taramanın ilk prenatal vizitte yapılması önerilir[48].

Bir gebede rastgele ölçülen kan şekeri değeri 200 mg/dl üzerinde ya da açlık glukozu değeri 126 mg/dl üzerinde ise yani kabul edilen DM tanı kriterlerini karşılıyorsa GDM taraması yapmaya gerek yoktur.

50 gr oral glukoz yükleme testi hem ADA hem de ACOG tarafından önerilen tarama testidir. [48, 53]. Bu test için açlık şartı yoktur. Yüklemeden 1 saat sonra ölçülen plazma glukozu (PG) için kullanılacak eşik değer için iki öneri bulunmaktadır. 130 mg/dl ya da 140 mg/dl olarak alınabilmektedir[48, 53].

Sınır olarak 130 mg/dL alındığında, gebelerin %20-25'inde test pozitif çıkmaktadır. Bu sınır değer ile tüm GDM vakalarının %90'nı yakalayabilmektedir. Eğer sınır olarak 140 mg/dL olarak alınırsa, tüm gebe kadınların %14-18'inde test pozitif çıkmaktadır ve GDM vakalarının %80'i yakalayabilmektedir.[54]. Önemli bir nokta olarak testin kapiller ölçüm ile değil venöz kandan yapılması gerektiğidir. Tarama sırasında anormal sonuçları olan olgulara 100 gr glukoz yükleme ve sonrasında 3 saatlik glukoz ölçümü yapılması önerilmektedir [55]. Tek basamaklı yaklaşımda tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT uygulanır.

IADPSG ortak konsensus bildirgesi, HAPO çalışmasının sonuçlarının değerlendirilerek oluşturulduğu bir bildirge ve tek basamaklı yaklaşım önermektedir.

ADA nın 2011'de yayınlanan Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda IADPSG nin tek basamaklı önerilerini desteklediğini bildirmiştir[56]. Ancak 2015 te ise tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG nin tek aşamalı önerisine alternatif olarak

NDDG(Ulusal Diyabet Veri Grubu) ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanıs aloritm seçilmiş toplum özellikleri göz önünde bulundurularak kullanılabileceği önerilmektedir[57].

ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği), 2013'de yayınlanan kılavuzunda 2 basamaklı test yaklaşımını uygulanmasını önermektedir[58].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) önerisi ise 24-28. haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını ve 1. saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmaksızın GDM izlenmesi ve tedavi edilmesi önermektedir. 1. saat PG: 140-180 mg/dl arasında olanlar kuşkuludur. İki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, nedeniyle, alternatif olarak, 75 gr glukozlu OGTT'nin de GDM hem taramasında hemde tanısında kullanılabileceğini önermektedir[1].

2.1.5. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı

Tarama testi pozitif saptanan gebelere 3 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanarak GDM tanısı konur. Tarama testi sonucunda 1 saatlik glukoz >200 mg/dL, açlık glukozu >105 mg/dL saptanan olgularda GDM riski çok yüksek olduğundan ve aşırı glukoz yüksekliğinin fetusta oluşturacağı zararlı etkiler oluşturabileceğinden 3 saatlik OGTT önerilmemektedir[59, 60]. Bu durumda gebeyi GDM olarak değerlendirip, hastanın takip ve tedavisini ona göre düzenlemek gerekmektedir[26]. Tek basamaklı yaklaşımda tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT uygulanır

Tablo 2. GDM tanısı için önerilen OGTT ve eşik değerler

	O'Sullivan ve Mahan (1964)	NDDG (1979)	Carpenter ve Couston (1982)	IADPSG (2010)	WHO (2013)
Önerilen OGTT	100 gr	100 gr	100 gr	75 gr	75 gr
Açlık PG	90	105	95	92	92-126
1.Saat	165	190	180	180	-
2.Saat	145	165	155	153	153-199
3.Saat	125	145	140	-	-
Tanı için	≥2	≥2	≥2	≥1	≥1
Sağlanması gereken kriter sayısı					

2.1.5.1. Üç saatlik 100 gr OGTT

50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Bu testte 4 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 kesim noktası yüksek olan gebeler '*gestasyonel glukoz intoleransı*' olarak kabul edilir ve GDM gibi yakın takibi önerilir[1]. (NDGG) ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen eşik değerler kullanılır[4, 61-63].

Üç saatlik OGTT değerlendirmesinde sıkça karşılaşılan sonuçlardan biri de tek anormal glukoz değeri saptanmasıdır. Tek anormal glukoz değeri saptanan gebelerin glukoz toleranslarının GDM olgularına yakın olduğu ancak açlık insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır[64]. Dikkat çekici olarak bu olgularda fetal makrozomi riskinin GDM olmayan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böyle olguları GDM olarak kabul ve takip etme konusunda fikir birliğine varılmamıştır. Bu olguları GDM gibi takip etmek ve ideal glisemi düzeylerine ulaşım ulaşmadıklarını yakın takip etmek en doğru yaklaşım gibi gözükmektedir[1, 26].

2.1.5.2. İki saatlik 75Gr OGTT

İki saatlik 75 gr OGTT hem tarama hem de tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Tek bir yüksek değer GDM tanısı için yeterlidir. Hem hasta için daha az zahmetli olması, hem daha pratik olması ve daha duyarlı olması nedeniyle üç saatlik 100 gr OGTT'ye göre daha avantajlı olabilir [54]. Duyarlılığın daha yüksek olmasının sebebi testin pozitif olması için tek bir yüksek değer yeterli olmasıdır[65]. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) tek basamaklı 75 gr OGTT'nin yaygın kullanımını önermiştir. Her ne kadar pozitiflik kriterleri farklılıklar gösterse de (Tablo 3) ADA ve DSÖ, GDM tanısında 2 saatlik 75 gr OGTT kullanımını kabul etmişlerdir [48, 64].

Tablo 3. 75 gr OGTT ile GDM tanısı için Ölçütler

Venöz Glukoz (mg/dl)	ADA 75 gr OGTT	DSÖ 75 gr OGTT	TEMD 75 gr OGTT
Açlık	95	126	92
1.saat	180	-	180
2.saat	155	140	153

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü,

TEMD:Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

Tablo 4. TEMD Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG Kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği,

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus,

OGTT: Oral glukoz tolerans testi,

APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu,

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

2.1.6. Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitus hem maternal hem de fetal komplikasyon insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle GDM'li gebelerin uygun tanı ve tedavisi yenidoğan ve anne mortalite ve morbidite oranlarını azaltmaktadır[33]. GDM'nin uygun yönetimi ile preeklampsi, makrozomi ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu saptanmıştır ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik sonuçlar üzerine etki görülmemiştir[66]. Gestasyonel Diyabetlilerde %70-85 vakada

yaşam tarzı düzenlenmesi yeterliyken geri kalan %15-30 hastada diğer tedavi alternatifleri gündeme gelmektedir[1].

2.1.6.1. İzlem

Gebelikte eritrosit döngü hızı artmış olduğundan HbA1c düzeyleri olduğundan daha düşük saptanmaktadır[67]. Çalışmalarda GDM'li gebelerde HbA1c'nin glisemik kontrol değerlendirmesinde yetersiz olduğu ve birinci saat postprandial PG değerlerinin makrozomi riski açısından daha korele olduğu gösterilmiştir[29, 68]. GDM'li gebelerde optimal glisemik kontrol için kendi kendine açlık ve postprandiyal (1. veya 2. saat) devamlı glukoz izlemi önerilmektedir [67].

Tablo 5. GDM Tedavisinde Glisemik Hedefler[69].

GDM Tedavisinde Glisemik Hedefler	
Açlık PG	≤95 mg/dl
1.Saat PG	≤140 mg/dl
2.Saat PG	≤120 mg/dl

Temd tarafından önerilen Glisemik hedefler ise;

APG ve öğün öncesi PG <95 mg/dl,

Gece yatmadan önceki PG 80-100 mg/dl,

Öğün sonrası 1. st PG <140 mg/dl ve 2.st PG <120 mg/dl

A1C %6-6.5 (42-48 mmol/mol) olması hedeflenmelidir[1].

2.1.6.2. Medikal Beslenme Tedavisi

Tüm GDM'li olgular tanı alır almaz uygun bir medikal beslenme tedavisi planlanmalıdır. Araştırmalar GDM tanısı alan kadınların % 70-85'inin GDM'yi yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile kontrol edebileceğini öne sürmektedir[69]. Medikal beslenme tedavisinin amaçları; normoglisemiye sağlamak, ketozisi önlemek, annenin vücut kitle indeksine göre yeterli kilo artışı sağlamak, fetal iyileşmeye katkıda bulunmaktır[70].

Medikal beslenme tedavisinin üç ana ve iki-dört ara öğünden oluşması gereklidir ve kendi kendine glukoz izlemi ile takip edilmelidir. Kalorinin ortalama %33-40' ı karbonhidrat, %20' si protein ve %35-40' ı yağdan oluşmalıdır. Klinik pratikte gebelerin günlük toplam kalori ihtiyacı 1800-2500kcal/gün arasında değişmektedir. Normal vücut ağırlığındaki kadınlarda kalori ihtiyacı 30 kcal/kg/gün; fazla kilolu kadınlarda kalori ihtiyacı 22-25 kcal/kg/gün; morbit obezlerde 12-14 kcal/kg/gün ve düşük kilolu kadınlarda 40 kcal/kg/gün'dür[71]. İlk olarak kalori ihtiyacı hesaplanır. Sonra postprandiyal hiperglisemileri engellemek için karbonhidrat alımı ana ve ara öğünlere göre dağıtılır[72]. Günlük kalori ihtiyacının; % 10-20'si kahvaltıda, % 20-30'u öğlen, % 30-40'ı akşam ve % 20-30'u ara öğünlerde olacak şekilde dağıtılarak verilmelidir[56]. Gece açlık ketonemisini engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi önerilmektedir[71].

Kilo alma hızı ilk trimesterde ayda 1-2 kg, 2. trimesterden itibaren haftada 250-500 gr olmalı, gebelik boyunca toplam kilo artışı 10-12 kg'ı geçmemelidir. Diyabetli gebeye mikrobesein ögeleri olarak; demir (18 mg/gün), folik asit (0,4-1 mg/gün), kalsiyum(1200 mg/gün), iyot 100-150 µg/gün ve 25OH-D vit (1000 U/gün) verilmelidir[1].

2.1.6.3. Egzersiz

Egzersiz glisemik kontrolü düzenler ve dokuların insülin duyarlılığını artırır. Sonuç olarak egzersiz açlık ve tokluk PG'nda azalma sağlar. Gestasyonel diabetes mellitus riski olan veya gestasyonel diabetli olan gebelere, gebelikleri öncesinde ve gebelik sırasında tolere edildiği kadarıyla düzenli ve ılımlı bir fiziksel aktivite göstermeleri önerilmektedir[73]. Gebelikte üst ekstremitte kaslarını çalıştıran ve gövdeye mekanik stesi az olan egzersizler tercih edilmelidir. GDM'li olgulara uterin kontraksiyona neden olmayan, fetüsü strese sokmayan bir egzersiz programı belirlenmelidir. Fetal hipoksiye yol açabileceğinden sırt üstü pozisyonda yapılan egzersizlerden kaçınılmalıdır[74]. ADA, herhangi bir medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa GDM tedavisi içinde orta düzeyde bir egzersiz programını (haftada 5-7 gün en az 30 dakika süreli, yürüyüş, yüzme, bisiklet gibi aerobik egzersiz) desteklemektedir[75].

2.1.6.4. Farmakolojik Tedavi

Medikal beslenme tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan olgulara farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Ancak farmakolojik tedaviye başlamak için herhangi bir sınır değeri yoktur[76]. İki haftalık medikal beslenme tedavisi altında APG > 95 mg/dl, 1. saat PG > 140mg/dl ve 2. saat PG > 120mg/dl ise farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir[77]. Glisemik hedef değerlere ulaşamaması dışında, gestasyonunun 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir[78].

Farmakolojik tedavi için farklı kılavuzlarda seçilmiş bazı oral anti diyabetiklerin kullanılabilirliği belirtilmekte olup GDM'li olgularda en sık insülin tercih edilmektedir[76, 79].

2.1.6.5. İnsülin

GDM tedavisinde en yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajan insülin dir. İnsülin tedavisi ile makrozomi, fetal metabolik komplikasyonlar, neonatal solunum problemleri, sezaryen oranı ve maternal komplikasyonlarda azalma gösterilmiştir[80].

Gebelikte kullanımı onaylı olan insülinler;

- kısa etkili;** human regüler insülin ve analog insülin olan insülin aspart ve lispro
- orta etkili;** human NPH
- uzun etkili;** analog insülin detemirdir[77, 81, 82].

İnsan insülinleri en az immünojenik reaksiyon gösteren, düşük antijeniteli insülin preparatlarıdır ve gebelikte güvenle kullanılabilirler [79]. Hızlı etkili insülin analoglarından olan lispro ve aspart gebelikte güvenli görünmektedir (gebelik kategorisi B), ve gebelikte kullanılabilirler ancak az da olsa plasental geçişleri vardır. Uzun etkili insülin analogu olan glarjinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle gebelikte kullanımı henüz

onaylanmamıştır[83, 84]. Benzer şekilde glulisin ve karışım analog insülinlerin ise henüz gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Gebeliğin erken dönemlerinde insülin ihtiyacı daha azdır, 2. trimesterden itibaren ihtiyaç artar. 20-32.haftalarda insülin dozunda başlangıca göre %50'ye çıkabilen artışlar görülür ve doz kadar yükseltilmesi gerekebilir. Total insülin ihtiyacı ortalama olarak ilk trimesterde 0.7 Ü/kg, ikinci trimesterde 0.8 Ü/kg, üçüncü trimesterde 0.9 Ü/kg, termde (36-40h) 1.0 Ü/kg, ciddi obez kadınlarda 1.5-2.0 Ü/kg'dır. Total dozun % 50'si bazal insülin nötral protamin hagedorn (NPH)] geri kalan % 50' si eşit olarak öğün öncesi kısa veya hızlı etkili insülin olarak başlanabilir[76]. Kılavuzlarda bazal insülin olarak detemir ya da NPH; bolus insülin olarak da regüler insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro, aspart) kullanılması tavsiye edilmektedir[1].

2.1.6.6. Oral Antidiyabetikler

Gebelikte OAD kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan deneylerinde fetal anomali ve diğer komplikasyonlarla ilişkili bulunduğu için gebelikte OAD'lerin kullanımı güçlü şekilde önerilmemektedir. İnsan insülinleri, insülin aspart, insülin lispro ve metforminin gebelik kategorisi B olup; meglitinidler, sülfonilüreler, DPP-4 inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri gibi diğer OAD ların birçoğu C kategorisindedir. Metformin gebelik kategorisi B olup, plasentayı geçişi vardır. Yapılan çalışmalarda metforminin konjenital anomali etkisi bildirilmemiştir. Metforminin GDM tedavisinde insülin ile benzer gebelik sonuçları (prematürite, makrozomi) sağladığı gösterilmiştir ve metformin tedavisinin gebelerde kullanılabileceği bildirilmektedir[85, 86].

İkinci kuşak Sülfonilüre grubu ilaç olan gliburidin ise plasentadan çok az geçer. Gebelikte kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmakta olup, yeterli sayıda uzun süreli çalışma olmadığından için gebelikte rutin olarak kullanımı önerilmemektedir[87, 88].

Akarboz minimal sistemik emilime sahip olup, plasentadan geçişiyle ilgili yeterli veri bulunmadığından gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Fetal hayatta OAD ajanlara maruz kalan çocukların uzun süreli takip verilerinin az olması nedeniyle, ADA GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını önermektedir. ACOG önerisi ise metformin ve gliburidin tedavide kullanılabileceği yönündedir[61, 82].

TEMD ise OAD'lerin gebelikte kullanımının emniyetli olup olmadığına dair yeterli veri olmadığından gebelikte kullanımını önermemektedir ve gebe kalmayı planlayan kadınlarda konsepsiyon öncesinde OAD'ler kesilip insülin e geçilmesini önermektedir[1].

2.2.Hipergliseminin Atriyal Fonksiyonlarla İlişkisi

Birçok epidemiyolojik çalışmada DM nin atriyal fibrilasyon gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Movahed ve ark. 845,748 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; DM ile AF arasında güçlü korelasyon olduğunu görmüştür[17].

Johansen ve ark.2008 yılında yaptıkları çalışmada; 5 yıldan fazla AF'si olan hastalarda tanı almamış disglisemi insidansının yüksek olduğunu gösterdiler[89].

Diyabetik ve benzer özelliklere sahip diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldığında; AF gelişimi 1,4-2,1 kat daha fazla gözlenmiştir[17, 90, 91].

Diğer taraftan atriyal fibrilasyonlu hastalarda DM oranları yaklaşık olarak %10 ila %25 arasında değişmektedir[17, 90, 91]. AF ile DM birlikteliği özel bir önem taşımaktadır. Bilindiği üzere bu hastalarda DM mevcudiyeti CHA₂DS₂-VASc skorunda ek bir puan almasına ve inme açısından diğer risk faktörlerine göre ayarlandığı zaman inme hızını yıllık %2,8'e yükseltmektedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda agresif şeker regulasyonunun inmeyi engellediğini gösterilmiştir[92].

Karabağ ve ark.ları prediyabetik bireylerde, (ek hastalıkları dışlanmış; koroner arter hastalığı, hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi) P dalga dispersiyonunda uzama olduğunu tespit ettiler[93].

Diyabetik bireylerde atriyal fonksiyonların bozulduğunu gösteren doku dopler ekokardiyografi çalışmaları da mevcuttur. Acar ve ark. Tip 1 DM'de elektromekanik

fonksiyonların bozulduğunu (inter ve intra atriyal ileti gecikmesi) ve diyastolik disfonksiyonun geliştiğini göstermiştir[94].

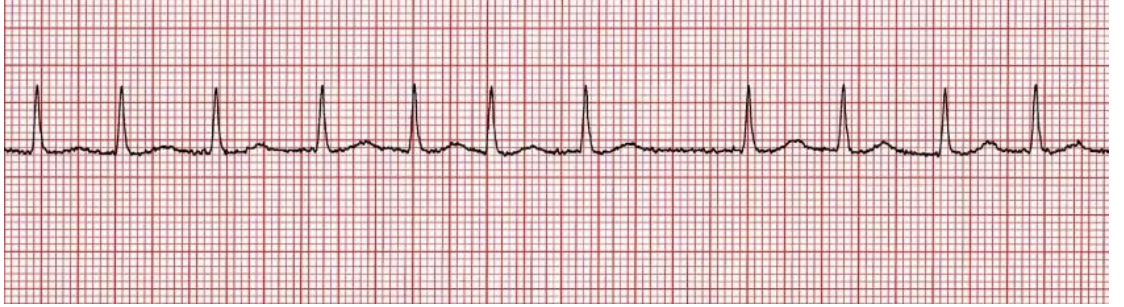
Bazı çalışmalarda kronik hipergliseminin net ortaya konulamayan mekanizmalarla aşikâr diyabet gelişmeden önce atriyal fibrilasyonu tetiklediği gösterilmiştir[89]. Hayvan deneylerinde DM nin atriyal dokuda intersitisyel fibrozise ve atriyal yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeye neden olduğu ve intraatriyal kasılma zamanının uzamasıyla ilişkili olduğu gösterildi[95, 96].

2.3. Atriyal Fibrilasyon

2.3.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon (AF), genel popülasyonun % 1-2'sinde ortaya çıkan ve en sık sürekli kardiyak aritmidir[97].

Elektrokardiyogramda (EKG) R-R aralıkları düzensiz, P dalgaları yokluğu, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları (300-600 vuru/dk) görülür.



Şekil 1. EKG de Atrial Fibrilasyon Ritmi

2.3.2. Epidemiyoloji

AF, kalp yetmezliği ve MI gibi klinikte çok sık karşılaşılan bir ritm bozukluğu, önemli bir halk sağlığı problemidir[98]. Atrial fibrilasyon; aritmi nedeniyle hastaneye yatışa neden olan en sık aritmidir. AF inme riskinde yaklaşık 5 kat, mortalitede yaklaşık 2 kat artış ile ilişkilidir[99].

2010 yılında hesaplanan AF hasta sayısı, gelişmiş olan ülkelerde insidansı ve prevalansı daha fazla olmakla birlikte: 12,6 milyon kadın ve 20,9 milyon erkektir. Yeni tanı alan 120 bin-215 bin hasta ile birlikte 2030 yılına kadar Avrupa’da 14-17 milyon AF hastası olması beklenmektedir[100].

Atrial fibrilasyon insidansı yaş ve cinsiyetle ilişkili olup; 40 yaşından önce %0,1/yıl iken 80 yaşının üzerindeki bayanlarda %1,5/yıl’dan erkeklerde %2/yıl’a kadar değişir[101].

Ülkemizde AF’nin epidemiyolojisine yönelik en önemli bilgiler TEKHARF(Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) alışmasında elde edilmiştir[102].Bu alışmada Türkiye’de AF prevalansı % 1,25 bulunmuş olup, AF’li hastaların ortalama yaşı 67 dir.[103].

Ek hastalıkları olan bireylerde; hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, obezite, diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastarda AF prevalansı artmıştır[104, 105].

2.3.3. Etiyoloji

Atriyum dokusunda değişikliğe yol açan basınç ve volüm yükü, iskemi, inflamasyon, infiltrasyon, dejenerasyon, hormonal, metabolik, nörojenik ve konjenital kalp hastalıkları gibi birçok patoloji AF gelişimine sebep olabilmektedir.

Atrial fibrilasyonlu hastaların çoğunda yapısal bir kalp hastalığı mevcuttur. Hipertansif kalp hastalığı ile birliktelik sık görülür. AF ile ilişkili bulunan diğer en sık kardiyak patolojiler iskemik kalp hastalığı, mitral kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopatidir. Atrial fibrilasyon ile ilişkili daha seyrek görülen kardiyak nedenler ise amiloidoz, restriktif kardiyomiyopatiler, konstriktif perikardit ve kardiyak tümörlerdir.

Kalp dışı AF ile birlikteliği sık olan nedenler arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), uyku apnesi, obezite, tiroid işlev bozukluğu, diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) sayılabilir[104].

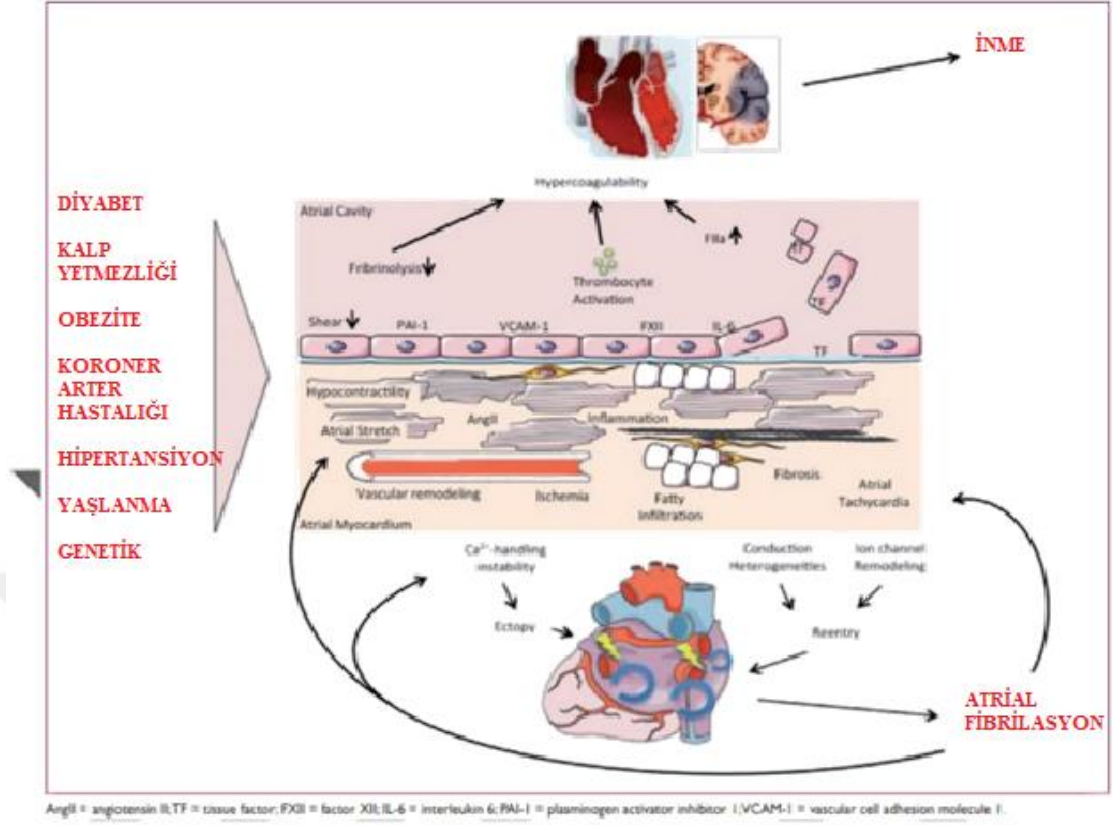
Obezite ve obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) her ikisinde birbirinden bağımsız olarak AF riskini arttırdığı gösterilmiştir[106]. Obezite ile AF birlikteliğinden atriyal dilatasyon ve sistemik inflamatuvar faktörlerdeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uyku apnesi olan hastalarda sorumlu faktörler ise hipoksi, otonomik tonus artışı ve hipertansiyondur.

Atriyal fibrilasyon geçici veya düzeltilebilir nedenlere de bağlı ortaya çıkabilir. En sık nedenler; aşırı alkol alımı, kalp cerrahisi, miyokard infarktüsü, perikardit, miyokardit ve pulmoner embolidir. Düzeltilebilir en sık neden ise hipertiroididir[101].

Atriyal fibrilasyon, bazen altta yatan başka bir taşikardi mekanizması tarafından indüklenir. Taşikardi ile indüklenen AF'de en sık atriyoventriküler nodal reentran taşikardi ya da Wolf Parkinson White sendromudur. İlişkili taşikardinin AF'ye dejenerasyonu söz konusudur. AF'yi indükleyen taşikardinin kaldırılması genellikle AF rekürrensini engeller.

2.3.4. Patofizyoloji

Atrial fibrilasyonun patofizyolojisi, iç içe geçmiş karmaşık mekanizmalara sahiptir. AF yapısal ve elektriksel remodelling ve başlatıcı atriyal ekstra atım-ektopik atımdan meydana gelen 3 temel faktörün bir araya gelmesiyle başlar. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili yapısal anormallikler ve değişikliklik; atriyal fibrozis, hipokontraktilite, miyositlerde oluşan (apoptozis, nekroz, hipertrofi), yağ infiltrasyonu, inflamasyon, vasküler yeniden şekillenme, endomiyokardiyal fibrozis, iskemi, iyon kanal işlev bozukluğu ve Ca^{+2} Emilimi gibi atriyumda meydana gelen değişiklikler dizisidir. Bu değişiklikler hem başlatıcı ektopik odak hem de aritminin sürmesini sağlayacak iletim bozukluklarını arttırarak atriyumun AF gelişimi veya sürdürme eğilimini arttırır. Bu değişikliklerden bazıları, AF ile ilişkili hiperkoagulopati gelişimine neden olmaktadır. Atriyal fibrilasyon, oluşan mekanizmaların çoğunu ağırlaştırır, bu da aritminin ilerleyici özellikte olmasını açıklayabilir. Şekil 2'de AF'ye yol açan mekanizmalar özetlenmiştir.



Şekil 2. Atriyal Fibrilasyona yol açan mekanizmalar[100].

2.3.4.1. Atriyal Yeniden Şekillenme (remodelling) ve İyon Kanallarının Fonksiyonu

Atriyumlarda fibroblastların aktivasyonu, bağ dokusu birikimi ve fibrozis artışı bu sürecin karakteristik özellikleridir[107-109]. Ek olarak atriyal yağ infiltrasyonu, inflamatuvar infiltratlar, miyositer değişiklikler ve amiloidoz AF hastalarında AF'ye yatkınlık gösteren koşullarla birlikte bulunur[110-112].

Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel disosiyasyona yol açarak AF'nin başlaması, reentri oluşumuna ve süreklilik kazanmasına imkan verir[113, 114]. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir[114]. Çoğu hastada, yapısal yeniden şekillendirme süreci AF başlangıcından önce görülür[107]. Yapısal yeniden yapılanmanın bazı nedenleri geri döndürülebilir olduğundan, nedenin bilinmesi ve nedene yönelik tedavinin erken başlaması arzu edilen durum gibi gözükmemektedir[115].

AF, aritminin ilk günlerinde atriyal refraktör periyodun ve AF döngüsünün kısılmasına neden olur. Nedeni ise Hücreye Ca²⁺ giriş akımını azalır, K⁺ girişi artar. Yapısal kalp hastalığında ise tam tersine atrial refraktör periyod uzar. Ca²⁺ hiperfosforilasyonu ile spontan Ca²⁺ salınımı yapabilir ve tetiklenmiş aktiviteye yol açar. Buda ektopi ve AF yi kolaylaştırır[116].

2.3.4.2. Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Mekanizmaları

Haissaguerre ve ark.[117] pulmoner venlerdeki odaklardan kaynaklanan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF patofizyolojisini ortaya koymada ve tedavide dönüm noktalarından biri olmuştur. Atriyal fibrilasyon mekanizması oldukça komplekstir. Fokal tetikleyici mekanizmaların; artmış otomatisite ya da çoklu yeniden giriş (reentran) dalgacıklarının AF başlamasında sorumlu olduğu düşünülmektedir[118, 119]. Atriyal fibrilasyonu başlatan hızlı aktivitelerin esas kaynağı % 94 hastada pulmoner venler olup, vena cava superior, Marshall ligamanı, krista terminalis, sol posterior serbest duvar ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar saptanmıştır[117].

Atriyal fibrilasyon patogenezindeki diğer bir mekanizma ise çoklu dalgacık hipotezidir. Moe and Abildskov[120] ortaya koymuştur. Çoklu dalgacık hipotezinin temelini „reentri“ oluşturmaktadır. Çoklu dalgacık hipotezine göre, AF atriyal kaslar boyunca iletilip dağılan birbirinden bağımsız birçok dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalga cepheleri sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açmaktadır.

Dalga sayısı kritik bir seviyenin altına düşmediği sürece aritmiyi devam ettirmektedir.

2.3.5. Sınıflama

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından AF için; prezentasyon, süre ve AF atağının spontan sonlanmasına göre 5 tip tanımlanmıştır[100].

1. Yeni tanı AF: hastada ilk kez gösterilen AF olup semptomların varlığından, şiddetinden ve aritminin süresinden bağımsızdır.

2. Paroksizmal AF: genellikle 48 saat içinde kendiliğinden sonlanır. Bazı AF paroksizmleri 7 güne kadar sürebilir. 48 saat sonrası spontan sinüs ritmi konversiyon olasılığının düşük olması ve antikoagülasyon gerekliliği nedeniyle 48 saat sınırı önemlidir.

3. Israrcı (persistan) AF: yedi günden uzun süren veya kardiyoversiyon (CV) ile sonlandırılması gereken AF epizodudur. Medikal veya elektriksel CV yapılabilir.

4. Uzun süreli persistan AF: ritim kontrol stratejisi kararı alındığında en az 1 yıldır veya daha fazla süredir mevcut olan AF dir.

5. Kalıcı AF: hasta ve doktoru tarafından aritminin varlığı artık kabullenilmiş, ritim kontrolüne yönelik tedavilerin denenmediği, hız düzenleyici veya komplikasyonları önlemeye yönelik tedavilerin başlandığı AF dir. Bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesi durumunda, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılır.

AF'ye zemin hazırlayan mekanizmalar hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir; bu nedenle ESC 2016 AF kılavuzunda 7 klinik tip tanımlanmıştır:

1. Yapısal kalp hastalığına ikincil AF: Sistolik veya diyastolik sol

ventrikül (LV) disfonksiyonu ya da LV hipertrofisi ile birlikteliği olan uzun süreli hipertansiyon veya diğer yapısal kalp hastağı bulunan hastalardaki AF'dir. Bu hastalarda AF başlaması sık hastaneye yatış nedeni ve kötü prognoz göstergesidir.

2. Fokal AF: Sık tekrar eden atriyal erken atımları olan ve kısa süreli PAF ataklarıyla karakterize klinik AF tablosudur. Bu hastalar genelde daha genç ve daha semptomatiktir.

3. Poligenik AF: Erken dönem başlangıçlı AF'ye eşlik eden yaygın gen varyantlarını taşıyan hastalardaki AF'dir.

4. Postoperatif AF: Operasyon öncesi sinüs ritminde olan ve daha önce AF öyküsü bulunmayan hastalarda sıklıkla majör cerrahi(özellikle kardiyak) sonrası gelişen AF'dir. Genelde spontan sonlanır.

5. Mitral stenoz veya protez kalp kapağı hastalarında AF: Mitral darlığı olan hastalarda ya da mitral kapak cerrahisinden sonra ortaya çıkan AF'dir. Sol atriyal basınç ve volüm yükünün artması atrial genişleme ve yeniden şekillenmenin ana nedenidir.

6. Atletlerde AF: Genellikle paroksizmal olarak görülen ve egzersiz süresi ve yoğunluğuyla ilişkili AF'dir. Vagal tonus ve atrial volüm artışının sorumlu olduğu düşünülür[121].

7.Monogenik AF: Kanalopatilerinde bulunduğu kalıtsal kardiyomyopatilerde görülen AF'dir[100]

2.3.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Atriyal fibrilasyon semptomlarının çok geniş bir spektrumu vardır. Ciddi ve fonksiyonel olarak kısıtlayıcı semptomlardan hiç semptom olmamasına kadar değişen bir skalada karşımıza çıkabilir.

Atriyal fibrilasyon hastalarında en sık yorgunluk ve nefes darlığı veya daha az sıklıkta çarpıntı ve göğüs ağrısı görülür[100]. Bunun yanında efor intoleransı, baş dönmesi, uyku problemleri ve psikososyal stres gözlenir[122]. Atriyal fibrilasyon hastalarının yaklaşık dörtte birinin asemptomatik olduğu bildirilmektedir[123].

ESC 2016 kılavuzunda AF hastalarında semptom ciddiyetini tanımlayabilmek için modifiye Avrupa Kalp Ritim Cemiyeti (EHRA) skorunun kullanılmasını önermiştir.

Tablo 6. AF ilişkili semptomların modifiye EHRA skoru[124].

Modifiye EHRA Skoru	Semptomlar	Tanım
1	Yok	AF semptomu neden olmamaktadır
2a	Hafif	AF ilişkili semptomlar normal günlük aktiviteyi etkilememektedir
2b	Orta	AF ilişkili semptomlar normal günlük aktiviteyi etkilememektedir, fakat hasta semptomlardan rahatsızlık duymaktadır
3	Ciddi	AF ilişkili semptomlar normal günlük aktiviteyi etkilemektedir
4	Alıkoyan	Normal günlük aktivite sürdürülememektedir

AF= Atriyal Fibrilasyon, EHRA= Avrupa Kalp Ritmi Derneği

Atriyal fibrilasyonun fizik muayenedeki bulgusu nabız düzensizliğinin palpasyon ile tespit edilmesidir. Atriyal fibrilasyon LV diyastol dolumu için yeterli zaman tanımaz ve bu düşük atım hacmine bağlı periferik nabızın oluşmamasına neden olur. Bu da periferik nabızın apikal nabızdan farklı olmasıyla karakterize pulsus deficit ile sonuçlanır[101].

2.3.7. Tanısal Değerlendirme

AF tanısı, EKG ile düzensiz RR aralığı ve P dalgasının olmamasını içeren ritim dökümante edilmelidir. Genel olarak ambulator ritim monitörizasyonu hastalara tanı konulur. Semptom sıklığına göre 24 saatlik Holter kaydı veya semptomları nadir olan hastalarda mobil, implante edilebilir telemetrier daha uygun bir yaklaşımdır.

Uzun süreli EKG takibinin tanı konulmamış AF saptanmasını artırdığını gösteren pek çok veri vardır[125]. En son yayınlanan ESC AF klavuzunda, implante edilen aygıtı olan hastalarda, en az 5-6 dakika ve atriyal hız 180 atım/dakikanın üzerindeyse 'atriyal high rate episode' (AHRE) olarak tanımlanmıştır. İmplant edilebilir cihazları olan hastalar, AHRE açısından incelenmelidir. AHRE tespit edilen hastalarda, bu ataklar başka bir yöntem ile (normal EKG, holter EKG, event recorder) doğrulanmalı ve takibine alınmalıdır.

Laboratuvar testlerinden glukoz, tirod fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri bakılmalıdır. Ekokardiyografi ile tüm AF hastalarının sol atriyal boyutu, LV hipertrofisi, konjenital kalp hastalığı, LV fonksiyonları ve kalp kapak hastalığı değerlendirilmelidir. İskemik kalp hastalığı açısından riskli hastalar iskemi testleri açısından ve koroner anjiyografi açısından değerlendirilmelidir.

2.3.8. Klinik önemi ve prognoz

AF, mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak artırmaktadır. Sık hastaneye yatış, hemodinamik anormallikler, AF ye bağlı tromboembolik olaylarbaşlıca mortalite ve morbidite nedenleridir. AF 5 kat artmış inme riski ile ilişkilidir[90]. İnme riski yaşla birlikte artar[126]. AF ile ilişkili inme olması, AF ile ilişkili olmayan inmeden daha şiddetlidir[127]. AF de 3 kat kalp yetersizliği riski [128-130] ve 2 kat artmış demans[131] ve 2 kat artmış mortalite ile ilişkilidir[90].

ALFA çalışmasında(Activite Liberale surle Fibrillation Auriculaire), yıllara indirgenmiş %5' lik mortalitenin yaklaşık üçte biri kardiyovasküler nedenlerle ilişkilendirilmektedir[132]. Kalp yetersizliği çalışmalarında (COMET [Carvedilol Or Metoprolol European Trial], Val-HeFT [Valsartan Heart Failure Trial]), AF'nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir[133, 134]. Kalp yetersizliği AF' ye zemin hazırlamakta, AF kalp yetersizliğini ağırlaştırmakta ve AF veya kalp yetersizliği durumlardan herhangi biri olan ve sonradan diğeri de gelişen kişilerin hepsinde prognoz olumsuz olmaktadır.

2.3.9. Diyabet ve AF

Diyabet ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler artmış sol atrium boyutunu ve yüksek C-Reaktif Protein (CRP) düzeyidir. Her iki bulgu AF oluşumu ile ilişkilendirilir[135].

Çalışmalarda AF"si olan hastaların %13"ünde diyabet olduğu saptanmıştır. Diyabet; AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (RR 1.4–1.8)[94]. Bu ilişkiyi ortaya koyacak patofizyolojik mekanizmalar net değildir. Fakat eşlik eden KAH, HT

ve otonomik disfonksiyon ve diyabetin direkt olarak atriyal dokuda oluşturduğu değişiklikler (yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeler) muhtemel etyolojik nedenler olarak öne sürülmüştür[136]. Diğer bir taraftanda atrial dokunun mikrovasküler düzeyde dolaşımının etkilenmesi ile iskemik veya metabolik stres ile ilişkili olabilir. Ayrıca, DM de sık görülen sistemik hastalıkların pekçoğu (enfeksiyon, elektrolit bozuklukları veya KBY gibi) atriyumların uyarılmasına neden olarak AF'yi tetikleyebilir[16].

AF'de diyabetin varlığı ölüm ve kardiyovasküler olaylarda artış ile birlikte AF nin olumsuz prognozunu daha da kötüleştirmektedir.

2.3.10. Atrial fibrilasyonun değerlendirilmesi

2.3.10.1. On-iki Derivasyonlu EKGde P Dalgasının Değerlendirilmesi

12 derivasyonlu EKG'de P dalga süresi atriyal depolarizasyonun ölçümüdür. Uzamış bir P dalga süresi gecikmiş interatriyal ve intraatriyal ileti ile ilişkilidir[137].

P dalga dispersiyonu (PDD) yüzeyel elektrokardiyogramda (EKG) farklı leadlerden kaydedilen en uzun ile en kısa P dalga süresinin farkıdır, atriyal heterojenitesinin ve elektriksel yeniden biçimlenmenin noninvaziv bir işareti olduğu düşünülmektedir. PDD'nin ≥ 40 ms olması sinüs impuls dağılımının bozukluğunu gösterir[138]. PDD'de belirgin artışın AF gelişmesini öngören bir belirteç olduğu gösterilmiştir[139, 140].

P dalga süresi en iyi D II derivasyonunda değerlendirilmekte ve 120 ms'nin üzerinde olması anormal olarak kabul edilmektedir. P dalgası maksimum süresini >110 ms olması inter-atriyal iletinin, PDD'nin ≥ 40 ms olması sinüs uyarısı dağılımının bozuk olduğunu gösterir[138]. Uzamış P dalga süresi ve artmış PDD'nin AF için risk faktör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[139, 141]. Standart 12-kanallı EKG'de P dalgası süresi ve PDD'nin AF'nin ve paroksizmal AF'nin persistan AF'ye dönüşümünün klinik olarak yardımcı bir göstergesidir[142].

Dilaveris ve arkadaşları paroksizmal AF'li 60 hastayla 40 sağlıklı hastayı P dalga dispersiyonu açısından kıyaslamış, paroksizmal AF'li grupta PDD anlamlı

derecede yüksek çıkmıştır[143]. Aynı çalışmaya göre P dalga dispersiyonunun ≥ 40 ms olmasının %83 sensitivite, %85 spesifite ve paroksizmal lone AF öyküsü olan hastaları tespit etmede %89 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir[143].

Yoshizawa ve arkadaşları yeni başlangıçlı 68 AF hastasının son 1 yıl içerisindeki sinüs ritmindeki bir EKG'sini 68 kontrol grubunun EKG'siyle karşılaştırmıştır[144]. D2 ve V1 derivasyonunda P dalga amplitüdü AF grubunda anlamlı derecede daha fazla, maksimum P dalga süresi AF grubunda daha uzun ve P dalga dispersiyonunun AF grubunda daha uzun olduğu tespit edilmiş, P dalga dispersiyonunun cut off değeri >50 ms hesaplanmıştır. Bu değerin AF'nin taranmasında %76,5 sensitivitesi ve %79,4 spesifitesi olduğu gösterilmiştir[144].

P dalgası dispersiyonunun (PDD) AF gelişme riski ve/veya nüksü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hem aşikar diyabet hem de pre-DM hastalarına uzamış PDD gösterilmiştir[25, 145].

2.3.10.2. Ekokardiyografik Olarak Atriyal Elektromekanik Gecikmenin Değerlendirilmesi

Atriyal elektromekanik gecikme süresi, P dalga başlangıcından M mod ekokardiyografi ile elde edilen atriyal defleksiyon başlangıcına kadar geçen süre olarak belirlenebileceği gibi, P dalgasından atriyoventriküler (AV) kapak akımı Doppler a' dalgası başlangıcına kadar geçen süre olarak da ölçülebilir[146-148].

İlk olarak 1989 yılında tarif edilen[149]doku Doppler görüntüleme tekniği konvansiyonel pulsed dopplerin modifiye şeklidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar[150]. Doku doppler tekniği ile atriyumların herhangi bir yerinden atriyal mekanik aktivite yüksek zamansal çözünürlük ile saptanabilmektedir. Doku doppler görüntüleme miyokardın longitudinal hareketlerini değerlendirme amacıyla apikal kesitlerden ve anulus seviyesinden yapılır[150]. Kardiyak siklus boyunca doku doppler görüntüleme ile bir pozitif sistolik ve iki negatif diyastolik olmak üzere toplam üç adet dalga kaydedilir[150]. Erken diyastolik doluşla gözlenen negatif dalga (e' vektörü, E_a veya E_m); izovolümik relaksasyonu takiben başlar, erken diyastolik miyokardiyal relaksasyonu ifade eder. Geç diyastolde elektrokardiyografideki P dalgasından sonra

başlayan negatif dalga (a` vektörü, Aa veya Am) geç diyastolde atriyal kasılmayı temsil eder. a` vektörü, atriyal fonksiyonunun global göstergesidir, yaşla birlikte artar. Doku Doppler görüntülemeye a` vektörü segmental atriyal fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Pozitif sistolik dalga ise (s` vektörü, Sa veya Sm), miyokardiyal kontraksiyonu temsil eder[150].

Atriyal ileti süresi; sinüs nodundan başlayan atriyal depolarizasyonun lateral sol atriyum duvarında sonlanıncaya kadar geçen süredir[151]. Atriyal ileti süresinin uzaması, artmış atriyum boyutundan ya da azalmış ileti hızından kaynaklanır[151].

Atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) süresinin belirlenmesi için, genellikle EKG deki P dalgasının başlangıcından doku doppler ile ölçülen Am dalgası (geç diyastolik akım) başlangıcına kadar geçen süre kullanılır. Doku doppler ekokardiyografinin atriyal iletim sürelerini değerlendirme olanağı vermesi, AF' nin süreklilik kazanmasını sağlayan aritmojenik yapı değişiklikleri hakkında bize fikir verebilir.

Daha önce yayınlanan çalışmalarda paroksizmal AF'de ve mitral stenozlu hastalarda inter-atrilyal ve intra-atrilyal iletilerde uzama gözlenmiştir. Ayrıca romatizmal kapak hastalığı, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, astım, koah, Parkinson, Behçet, ailesel akdeniz ateşi, skleroderma gibi birçok hastalıklarda da AEMG süresinin uzamış olduğu tespit edilmiş ve bu uzamanın AF'nin öngörücüsü olduğu ileri sürülmüştür[152-157].

Deniz ve ark. yaptıkları bir çalışmada paroksizmal AF'si olan ve olmayan hastalar arasında paroksizmal AF'yi belirleyici bağımsız tek değişkenin intra sol atriyal iletim gecikmesi olduğu ve 25 mslik sol atriyum içi iletim gecikmesini %79 duyarlılık, %66 özgüllük, %69 pozitif öngörü değeri, %76 negatif öngörü değeri ile kesim noktası olarak saptamıştır[152].

Omi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise paroksizmal AF'li hastalarda lateral mitral anulus (LMA) ve lateral triküspit anulus (LTA) üzerinden elde ettikleri AEMG'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzadığını göstermişlerdir[158].

Cui ve arkadaşları da, benzer şekilde paroksizmal AF'li hastalarda, interventriküler septum atriyoventriküler anulus (İVSAVA), LMA ve LTA üzerinden

ölçtükleri AEMG'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunduğunu bildirmişlerdir[21].

Atriyal elektromekanik gecikme süresi (AEMG); farklı hastalık gruplarında değerlendirilmiştir. Van Beeumen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 29 kalp yetmezliği hastası, 29 kalp yetmezliğinin eşlik etmediği yapısal kalp hastası ve 23 sağlıklı birey atriyal elektromekanik gecikme süreleri açısından kıyas edilmiştir[159]. Septum ve sağ atriyum arasındaki elektromekanik gecikme süre farkı sağ atriyum asenkronisi, lateral duvar septum arasındaki elektromekanik gecikme süre farkı sol atriyum asenkronisi ve lateral duvar ile sağ atriyum arasındaki elektromekanik gecikme süre farkı interatriyal asenkroni olarak kabul edilmiştir. Kalp yetmezliği hastalarında sağ atriyum ve interatriyal asenkronisinde anlamlı artış tespit etmişlerdir[159].

Yine daha önce bir çalışmada tip 1 DM tanılı hastalarda da inter-atriyal ve intra-atriyal elektromekanik gecikme gösterilmiştir[94].

Literatür incelememizde Tip 1 dm, Pre- dm, akut romatizmal ateş, Behçet, Hipertansiyon, FMF hastalığı gibi farklı birçok hastalıkta AF'ye yatkınlığın değerlendirilmesinde DDG ile AEMG ölçümünün karşılaştırıldığı çalışmalar olmasına karşın GDM olgularında DDG ile AEMG nin değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Prospektif olarak planlanan bu çalışma, Kasım 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde ve Gebe polikliniğinde gerçekleştirildi. Gebe polikliniğine başvuran 18-45 yaş arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 60 gebe alındı. GDM saptanan 30 gebe vaka grubu olarak, GDM saptanmayan 30 gebe ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.11.2018 tarih, 2018/177 karar nolu onayı alındı.

Hasta Grubu Seçimi

Araştırmaya hastanemiz rutin gebelik takibinde yapılan oral glukoz tolerans testi sonucunda gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir. Testlerdeki kesim değerleri Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2018 yılında yayınlanan "Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Kılavuzu" ndaki değerlere göre belirlenmiştir[1]. Buna göre;

1) 50 gr glukozlu tarama testinde 1.saat açlık plazma glukozu 180 mg/dl ve üzerinde bulunan gebeler

2)100 gr glukozlu 3 saatlik oral glukoz tolerans testinde 4 kesim noktasından 2'sinin aşıldığı gebeler (açlık plazma glukozu >95 mg/dl, 1.saat plazma glukozu >180mg/dl, 2.saat plazma glukozu >155 mg/dl, 3.saat plazma glukozu >140 mg/dl)

3)75 gr glukozlu 2 saatlik oral glukoz tolerans testinde 3.kesim noktasından birinin aşıldığı gebeler (açlık plazma glukozu >92 mg/dl, 1.saat plazma glukozu >180 mg/dl, 2.saat plazma glukozu >153 mg/dl) çalışmaya dâhil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri

- Önceden bilinen kronik hastalık (HT, pre-GDM)
- Pre-eklampsi, Eklampsi
- Sinüs ritmi dışında olanlar(AF, atrial flutter, a-v blok, sık ves, komplet dal bloğu)
- MI (miyokart enfarktüsü) hikayesi olanlar
- KOAHA (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, OSAS(Obstrüktif Uyku Apne Sendromu), astım, kor pulmonale olanlar
- Kalp yetmezliği olanlar (iskemik, dilate, hipertrofik)
- Belirgin kapak hastalığı olanlar (orta, ileri derecede yetmezlik, darlık)
- Geçirilmiş PAF (paroksizmal atriyal fibrilasyon) atakları olanlar
- Geçirilmiş koroner perkütan girişimi olan hastalar
- Kardiyak ileti sistemini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olanlar
- KBY tanısı olan hastalar
- Romatolojik ve diğer endokrin hastalığı olanlar
- EKO'da yeterli görüntü ve ölçüm elde edilemeyenler

3.2. Elektrokardiyografi ile Atriyal İletim Sürelerini Değerlendirme

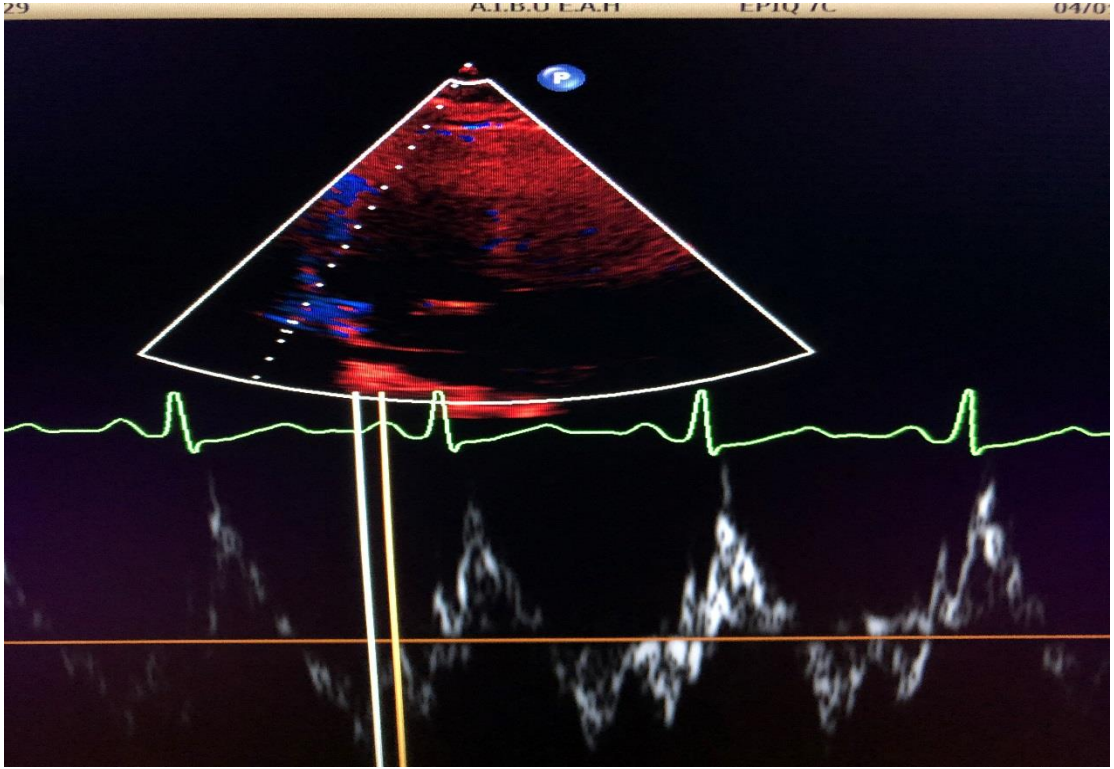
Hastaların EKG'leri kayıt hızı 50 mm/sn ve 20 mm/mV amplitud standardizasyonunda kaydedildi. Kayıtlar alınırken olguların normal nefes alıp vermelerine izin verilip, nefestutma ve konuşmalarına izin verilmedi. Ölçümler Tomax dijital kumpa (menşei:Çin) çelik 150 mm dijital göstergeli EKG ölçüm cihazı ile yapıldı. Ölçüm değerleri her bir derivasyonda incelenen 3 dalganın ortalaması alınarak hesaplandı. P dalga başlangıcı olarak P dalgasının ilk defleksiyonun izoelektrik hattan ayrılışı, sonu olarakta izoelektrik hat ile tekrar kesiştiği nokta kabul edildi. PDD 12 derivasyonda en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı. EKG ölçümleri tek ve aynı işlemci tarafından ölçüldü.

3.3. Ekokardiyografi ile Atriyal İletim Sürelerini Değerlendirme

Tüm hastalara ve kontrol grubuna ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Philips EPIQ 7 cihaz ile (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) ekokardiyografi uygulandı. Hastalar sol supin pozisyonda yatırılarak inceleme yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, 2-D, continuous wave Doppler, pulsed wave Doppler ve doku Doppler yöntemi ile değerlendirme Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre yapıldı[160]. Tüm ekokardiyografik işlemler tek bir işlemci tarafından yapıldı. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. PW (posterior duvar) kalınlığı, IVS (interventriküler septum) kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül sistol sonu çapının (SVSSÇ) hesaplanmasında M-mode yöntemi kullanıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanmasında ise modifiye Simpson yöntemi kullanıldı. Diğer konvansiyonel ekokardiyografik parametreler SA (Sol atrium) çapı, aort velositesi, pulmoner velosite, mitral E ve A dalgaları, E DT (E dalga deselerasyon zamanı) ölçüldü. Triküspit yetersizliği jetinden Bernoulli denklemiyle ($P = 4V_2$) sağ ventrikül-sağ atriyum basınç gradienti hesaplandı. Bu değere vena cava inferior çapına ve kollapsibilitesine bakılarak değerlendirilen tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) hesaplandı ve kaydedildi. Triküspid Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyon (TAPSE) apikal 4 boşluk görüntülemeyen ölçüldü. Ekokardiyografi işlemi sırasında tek lead EKG kaydı sürekli alındı

Doku Doppler ekokardiyografi: 2,5 MHZ frekans ile transduser kullanılarak yapıldı. Apikal 4 boşluk görüntüde pulsed Doppler örnek volüm lateral mitral annulusa, septal mitral annulusa ve sağ ventrikül triküspit annulusa yerleştirildi. Sistolik dalga (Sm) amplitüdü, erken diyastolik dalga (Em) amplitüdü, geç diyastolik dalga (Am) amplitüdü olarak belirlendi. EKG deki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (Am dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali (atriyal elektromekanik birleşme olarak adlandırılır, PA) lateral mitral annulus, septal mitral annulus ve sağ ventrikül triküspit annulusundan elde edildi ve PA lateral, PA septum ve PA triküspit olarak adlandırıldı. PA lateral ve PA triküspit arasındaki fark (PA lateral- PA triküspit) interatriyal ileti gecikmesi olarak tanımlandı, PA septum ile PA triküspit arasındaki fark (PA septum-PA triküspit) intraatriyal ileti

gecikmesi ve PA lateral ile PA septal arasındaki fark (PA lateral-PA septal) intraleft atrial ileti gecikmesi olarak tanımlandı. EKGdeki P dalgası başlangıcından doku doppler trasesindeki A dalgası başlangıcına kadar geçen süre (PA) AEMG olarak tanımlandı.



Şekil 3. Doku doppler ve eş zamanlı EKG kaydı ile atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) süresinin hesaplanması

3.4. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda yaş, VKİ, Pmin, Pmax, PWD, Hb, sistolik ve diastolik KB, LA, LV diastol, LV sistol, Aort, IVS, PW, aort velositesi, pulmoner arter velositesi, E ve A dalgası, DT, EF, TAPSE, LAT e ve a, SEP e ve a, TRI e ve a, S dalgası, lateral (LAT), septal (SEP), triküspid (TRI) gecikme ve PAB değerinin normal dağıldığı, gravite, parite, abortus sayıları, gestasyon haftası, glukoz,

LAT-TRI, LAT-SEP, SEP-TRI gecikme farklarının normal dağılmadığı görüldü. Veriler normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde median ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde ifade edildi. Nominal veriler ise sayı ve yüzde şeklinde gösterildi.

Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde spearman (normal dağılmayan veriler) ve pearson korelasyon testi (normal dağılan veriler) kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

Tüm katılımcıların yaş ortalaması $30,9 \pm 5,0$ yılı. GDM grubunun yaş ortalaması $30,9 \pm 4,7$ yıl, kontrol grubunun $30,8 \pm 5,3$ yılı. GDM grubunun VKİ'si $30,9 \pm 4,5$ kg/m², kontrol grubunun $28,0 \pm 4,1$ kg/m²'ydi. GDM grubunun VKİ'si, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p=0,011$). GDM hastalarının %43,3'ü ($n=13$) insülinle regüleyken, %56,7'si ($n=17$) diyet modifikasyonu ile kontrol altındaydı. GDM grubunda median gravite 2, parite 1, abortus 0, kontrol grubunda median gravite 2, parite 0, abortus 0'dı. GDM grubunun %33,3'ü ($n=10$) nullipar, %36,7'si ($n=11$) primipar, %30'u ($n=9$) multipardı. Median gestasyon süresi GDM hastalarında 29,5 hafta, kontrol grubunda 30,5 haftaydı. Sigara kullanımı GDM hastalarının %13,3'ünde, kontrol grubunun %3,3'ünde vardı. GDM grubunda median açlık glukoz seviyesi 95 mg/dl, kontrol grubunda 84 mg/dl'ydı. GDM grubunda glukoz seviyesi beklendiği üzere kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Sistolik kan basıncı GDM grubunda 115 ± 7 mmHg, kontrol grubunda 109 ± 8 mmHg'ydı. Sistolik kan basıncı GDM grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,006$). Diastolik kan basıncı GDM grubunda 73 ± 6 mmHg, kontrol grubunda 71 ± 5 mmHg'ydı.

GDM ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0,939$), gravite sayısı ($p=0,096$), parite sayısı ($p=0,156$), abortus sayısı ($p=0,601$), parite grubu ($p=0,293$), gestasyon süresi ($p=0,864$), sigara kullanım sıklığı ($p=0,161$), hemogloblin seviyesi ($p=0,057$), diastolik kan basıncı ($p=0,132$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Sosyodemografik özellikler

		GDM (n=30)	Kontrol (n=30)	Test	P
Yaş (yıl)	<i>Ort ± SS</i>	30,9 ± 4,7	30,8 ± 5,3	<i>t=0,07</i>	0,939
VKİ (kg/m²)	<i>Ort ± SS</i>	30,9 ± 4,5	28,0 ± 4,1	<i>t=2,62</i>	0,011
Gravite	<i>Median (IQR)</i>	2 (1)	2 (2)	<i>Z=-1,66</i>	0,096
Parite	<i>Median (IQR)</i>	1 (2)	0 (1)	<i>Z=-1,41</i>	0,156
Abortus	<i>Median (IQR)</i>	0 (1)	0 (1)	<i>Z=-0,52</i>	0,601
Parite grubu	<i>N(%)</i>			<i>X²=2,45</i>	0,293
Nullipar		10 (33,3)	16 (53,3)		
Primipar		11 (36,7)	8 (26,7)		
Multipar		9 (30)	6 (20)		
Gestasyon süresi (hft)	<i>Median (IQR)</i>	29,5 (6,2)	30,5 (8,0)	<i>Z=-0,17</i>	0,864
Sigara (+)	<i>N(%)</i>	4 (13,3)	1 (3,3)	<i>X²=1,96</i>	0,161
Glukoz (mg/dl)	<i>Median (IQR)</i>	95 (15)	84 (8)	<i>Z=-5,55</i>	<0,001
Hb (g/dl)	<i>Ort ± SS</i>	12,1 ± 1,2	11,5 ± 1,1	<i>t=1,94</i>	0,057
Sistolik KB (mmHg)	<i>Ort ± SS</i>	115 ± 7	109 ± 8	<i>t=2,84</i>	0,006
Diastolik KB (mmHg)	<i>Ort ± SS</i>	73 ± 6	71 ± 5	<i>t=1,52</i>	0,132

*Hb; hemoglobin, KB; kan basıncı

4.2. EKG bulguları

GDM grubunda maksimum P dalga süresi $119,0 \pm 6,6$ ms, kontrol grubunda $99,2 \pm 4,1$ ms'ydi. Maksimum P dalga süresi GDM grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0,001$).

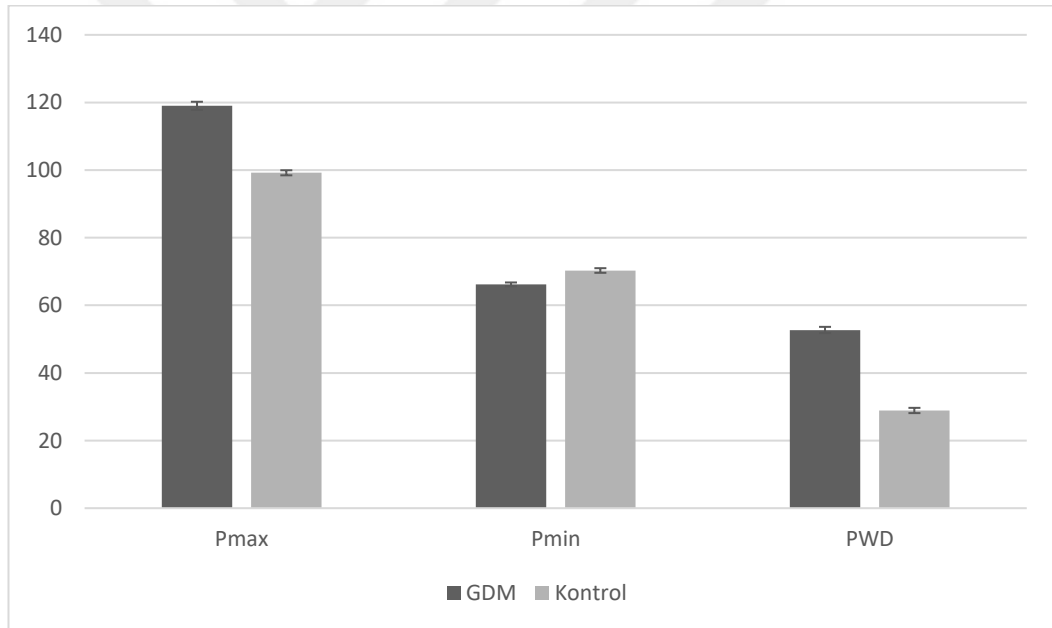
Minimum P dalga süresi GDM grubunda $66,2 \pm 3,1$ ms, kontrol grubunda $70,3 \pm 3,7$ ms'ydi. Minimum P dalga süresi kontrol grubunda GDM grubundan daha yüksekti ($p < 0,001$).

P dalga dispersiyonu GDM grubunda $52,7 \pm 5,1$ ms, kontrol grubunda $28,9 \pm 4,2$ ms'ydi. P dalga dispersiyonu GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo 8. EKG bulguları

	GDM (n=30)	Kontrol (n=30)	Test	P
P max (ms)	119,0 ± 6,6	99,2 ± 4,1	<i>t=-4,54</i>	<0,001
P min (ms)	66,2 ± 3,1	70,3 ± 3,7	<i>t=13,78</i>	<0,001
PWD (ms)	52,7 ± 5,1	28,9 ± 4,2	<i>t=19,49</i>	<0,001

**Veriler Ort ± SS şeklinde ifade edilmiştir.*



Şekil 4. Gruplar arasında Pmax, Pmin ve PWD dağılımı

4.3. Ekokardiyografi bulguları

GDM grubunda LA çapı $3,6 \pm 0,3$ cm, kontrol grubunda $3,4 \pm 0,4$ cm'di. LA çapı açısından gruplar benzerdi ($p=0,202$).

GDM grubunda LV diastol çapı $4,5 \pm 0,3$ cm, kontrol grubunda $4,3 \pm 0,3$ cm'di. LV diastol çapı açısından gruplar benzerdi ($p=0,082$).

GDM grubunda LV sistol çapı $2,4 \pm 0,2$ cm, kontrol grubunda $2,4 \pm 0,2$ cm'di. LV sistol çapı açısından gruplar benzerdi ($p=0,802$).

GDM grubunda aort çapı $2,8 \pm 0,3$ cm ,kontrol grubunda $2,6 \pm 0,3$ cm'di. Aort çapı GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,026$).

GDM grubunda İVS çapı $9,9 \pm 0,8$ mm, kontrol grubunda $9,2 \pm 0,8$ mm'di. İVS uzunluğu GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,001$).

GDM grubunda PW kalınlığı $9,3 \pm 0,8$ mm, kontrol grubunda $8,6 \pm 1,0$ mm'di. PW kalınlığı GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,003$).

GDM grubunda aort velositesi 145 ± 18 cm/sn, kontrol grubunda 133 ± 13 cm/sn'ydı. Aort velositesi GDM grubunda kontrol grubundan daha fazlaydı ($p=0,005$). GDM grubunda pulmoner arter velositesi 103 ± 19 cm/sn, kontrol grubunda 101 ± 16 cm/sn'ydı. Pulmoner arter velositesi açısından gruplar benzerdi ($p=0,756$).

GDM grubunda E dalgası hızı 94 ± 17 m/sn, kontrol grubunda 93 ± 18 m/sn'ydı. E dalgası hızı gruplar arasında benzerdi ($p=0,960$). GDM grubunda A dalgası hızı 71 ± 10 m/sn, kontrol grubunda 69 ± 13 m/sn'ydı. A dalgası hızı gruplar arasında benzerdi ($p=0,520$).

GDM grubunda DT süresi 198 ± 26 msn, kontrol grubunda 205 ± 21 msn'ydı. DT süresi gruplar arasında benzerdi ($p=0,270$).

GDM grubunda ortalama EF % 65 ± 2 , kontrol grubunda 64 ± 2 'ydi. EF gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0,577$).

GDM grubunda ortalama PAB 19 ± 4 mmHg, kontrol grubunda 18 ± 3 mmHg'ydı. Gruplar arasında PAB açısından farklılık izlenmedi ($p=0,600$). GDM grubunda ortalama TAPSE $2,5 \pm 0,3$ mm, kontrol grubunda $2,6 \pm 0,3$ mm'di. Gruplar arasında TAPSE açısından farklılık izlenmedi ($p=0,326$).

Tablo 9. Ekokardiyografi bulguları

	GDM (n=30)	Kontrol (n=30)	Test	P
LA çap (cm)	$3,6 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$	$t=1,29$	0,202
LV diastolik çap (cm)	$4,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$	$t=1,77$	0,082
LV sistolik çap (cm)	$2,4 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$t=0,25$	0,802
Aort çap (cm)	$2,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$	$t=2,28$	0,026
IVS (mm)	$9,9 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,8$	$t=3,39$	0,001
PW (mm)	$9,3 \pm 0,8$	$8,6 \pm 1,0$	$t=3,08$	0,003
Aort velositesi (cm/sn)	145 ± 18	133 ± 13	$t=2,92$	0,005
Pulmoner velosite (cm/sn)	103 ± 19	101 ± 16	$t=0,31$	0,756
E dalgası (m/sn)	94 ± 17	93 ± 18	$t=0,50$	0,960
A dalgası (m/sn)	71 ± 10	69 ± 13	$t=0,64$	0,520
DT (msn)	198 ± 26	205 ± 21	$t=-1,11$	0,270
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65 ± 2	64 ± 2	$t=0,56$	0,577
PAB (mmHg)	19 ± 4	18 ± 3	$t=0,52$	0,600
TAPSE (mm)	$2,5 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$	$t=-0,99$	0,326

*Veriler Ort \pm SS şeklinde ifade edilmiştir.

4.4. Pulse Wave Doku doppler ekokardiyografi

Doku Doppler Ekokardiyografide, GDM grubunda mitral lateral e' dalga hızı $14,1 \pm 2,1$ cm/sn, kontrol grubunda $14,5 \pm 2,9$ cm/sn'ydı. Lateral a' dalga hızı gruplar arasında benzerdi ($p=0,544$)

GDM grubunda lateral a' dalga hızı $9,7 \pm 1,6$ cm/sn, kontrol grubunda $8,6 \pm 1,4$ cm/sn'ydı. Lateral a' dalga hızı GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazlaydı ($p=0,009$)

GDM grubunda septal e' dalga hızı $11,2 \pm 1,8$ cm/sn, kontrol grubunda $11,2 \pm 2,0$ cm/sn'ydi. Septal e' dalga hızı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,906$).

GDM grubunda septal a' dalga hızı $9,4 \pm 1,5$ cm/sn, kontrol grubunda $8,3 \pm 1,6$ cm/sn'ydi. Septal a' dalga hızı GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazlaydı ($p=0,012$).

GDM grubunda triküspid e' dalga hızı $16,0 \pm 2,8$ cm/sn, kontrol grubunda $17,6 \pm 2,9$ cm/sn'ydi. Triküspid e' dalga hızı kontrol grubunda GDM grubuna kıyasla daha fazlaydı ($p=0,036$).

GDM grubunda triküspid a' dalga hızı $13,1 \pm 2,1$ cm/sn, kontrol grubunda $13,4 \pm 3,0$ cm/sn'ydi. Triküspid a' dalga hızı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,682$).

GDM grubunda s' dalga hızı $14,9 \pm 1,0$ cm/sn, kontrol grubunda $15,3 \pm 1,6$ cm/sn'ydi. s' dalga hızı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,283$).

Tablo 10. Ekokardiyografi Pulsed Wave Doku Doppler bulguları

	GDM (n=30)	Kontrol (n=30)	Test	P
Lateral e' dalga hızı (cm/sn)	$14,1 \pm 2,1$	$14,5 \pm 2,9$	$t=-0,61$	0,544
Lateral a' dalga hızı (cm/sn)	$9,7 \pm 1,6$	$8,6 \pm 1,4$	$t=2,68$	0,009
Septal e' dalga hızı (cm/sn)	$11,2 \pm 1,8$	$11,2 \pm 2,0$	$t=-0,11$	0,906
Septal a' dalga hızı (cm/sn)	$9,4 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,6$	$t=2,60$	0,012
Triküspid e' dalga hızı (cm/sn)	$16,0 \pm 2,8$	$17,6 \pm 2,9$	$t=-2,14$	0,036
Triküspid a' dalga hızı (cm/sn)	$13,1 \pm 2,1$	$13,4 \pm 3,0$	$t=-0,41$	0,682
s' dalgası (cm/sn)	$14,9 \pm 1,0$	$15,3 \pm 1,6$	$t=-1,08$	0,283

*Veriler Ort \pm SS şeklinde ifade edilmiştir.

GDM grubunda mitral PA lateral süresi $65,7 \pm 4,2$ ms, kontrol grubunda $47,7 \pm 4,7$ ms'ydı. GDM grubunda PA lateral süresi kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,001$). GDM grubunda PA septal süresi $56,1 \pm 3,4$ ms, kontrol grubunda $40,8 \pm 3,7$ ms'ydı. GDM grubunda PA septal süresi kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,001$). GDM grubunda PA triküspid süresi $48,4 \pm 3,9$ ms, kontrol grubunda $36,0 \pm 3,6$ ms'ydı. GDM grubunda PA triküspid süresi kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,001$).

GDM grubunda PA lateral-PA triküspid (interatrial AEMG) farkı median değeri 18 ms, kontrol grubunda 12 ms'ydı. GDM grubunda PA lateral-PA triküspid (interatrial AEMG) farkı kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,001$). GDM grubunda PA lateral-PA septal (intraleft atrial AEMG) farkı median değeri 10 ms, kontrol grubunda 7,5 ms'ydı. GDM grubunda PA lateral-PA septal (intraleft atrial AEMG) farkı kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,001$). GDM grubunda PA septal-PA triküspid (intraatrial AEMG) farkı median değeri 8 ms, kontrol grubunda 4 ms'ydı. GDM grubunda PA septal-PA triküspid (intraatrial AEMG) farkı kontrol grubundan daha fazlaydı ($p=0,001$).

Tablo 11. Gruplar arasında atrial ileti sürelerinin karşılaştırılması

	GDM (n=30)	Kontrol (n=30)	Test	P
PA lateral (ms)*	$65,7 \pm 4,2$	$47,7 \pm 4,7$	$t=15,47$	<0,001
PA septal (ms)*	$56,1 \pm 3,4$	$40,8 \pm 3,7$	$t=16,43$	<0,001
PA triküspid (ms)*	$48,4 \pm 3,9$	$36,0 \pm 3,6$	$t=12,52$	<0,001
İnteratrial AEMG (ms)**	18 (5,2)	12 (3)	$U=103,5$	<0,001
İntraleft atrial AEMG (ms)**	10 (3,2)	7,5 (5,2)	$U=226,5$	0,001
İntraatrial AEMG (ms)**	8 (4)	4 (3)	$U=192$	<0,001

*Veriler Ort \pm SS şeklinde **Veriler median (IQR) şeklinde ifade edildi.

PA lateral-PA triküspid: interatrial AEMG

PA lateral-PA septal: intraleft atrial AEMG

PA septal-PA triküspid: intraatrial AEMG

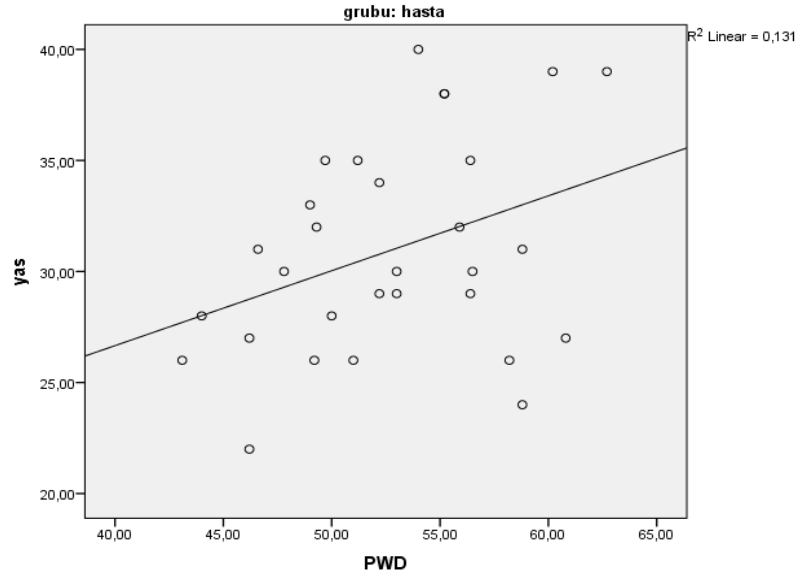
GDM hastalarında P dalga dispersiyonu ile yaş arasında pozitif korelasyon izlendi (p=0,049). GDM grubunda VKİ (p=0,608), gravite (p=0,915), parite (p=0,825), abortus (p=0,893), gestasyon süresi (p=0,178), glukoz (p=0,765), hemoglobin (p=0,963), sistolik KB (p=0,907), diastolik KB (p=0,172) arasında korelasyon izlenmedi.

Kontrol grubunda P dalga dispersiyonu ile yaş (p=0,248), VKİ (p=0,110), gravite (p=0,736), parite (p=0,954), abortus (p=0,726), gestasyon süresi (p=0,582), glukoz (p=0,701), hemoglobin (p=0,297), sistolik KB (p=0,155), diastolik KB (p=0,779) arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 12. P dalga dispersiyonu ile sosyodemografik faktörlerin korelasyonu

	GDM (n=30)		Kontrol (n=30)	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
Yaş (yıl)	r=0,362	0,049	r=0,218	0,248
VKİ (kg/m²)	r=-0,098	0,608	r=0,298	0,110
Gravite	rho=0,020	0,915	rho=0,064	0,736
Parite	rho=0,042	0,825	rho=0,011	0,954
Abortus	rho=-0,026	0,893	rho=-0,067	0,726
Gestasyon süresi (hft)	rho=0,253	0,178	rho=-0,105	0,582
Glukoz (mg/dl)	rho=0,057	0,765	rho=0,073	0,701
Hb (g/dl)	r=-0,009	0,963	r=0,197	0,297
Sistolik KB (mmHg)	r=-0,022	0,907	r=0,266	0,155
Diastolik KB (mmHg)	r=-0,256	0,172	r=-0,053	0,779

*r; Pearson korelasyon katsayısı, rho=Spearman korelasyon katsayısı



Şekil 5. GDM hastalarında P dalga dispersiyonu ile yaş korelasyonu

GDM grubunda, P dalga dispersiyonu ile PA lateral süresi ($p=0,173$), PA septal süresi ($p=0,237$), PA triküspid süresi ($p=0,092$), İnteratrial AEMG ($p=0,141$), İnteratrial AEMG ($p=0,171$) açısından farklılık izlemedi. Ancak, GDM grubunda İnteratrial AEMG ile P dalga dispersiyonu arasında pozitif yönde korelasyon görüldü ($p=0,033$).

Kontrol grubunda, P dalga dispersiyonu ile PA lateral süresi ($p=0,225$), PA septal süresi ($p=0,562$), PA triküspid süresi ($p=0,452$), İnteratrial AEMG ($p=0,203$), İnteratrial AEMG ($p=0,401$), İnteratrial AEMG ($p=0,371$) açısından farklılık izlemedi.

Tablo 13. P dalga dispersiyonu ile atrial ileti sürelerinin korelasyonu

	GDM (n=30)		Kontrol (n=30)	
	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	P
PA Lateral (ms)*	r=0,256	0,173	r=0,228	0,225
PA Septal (ms)*	r=0,223	0,237	r=0,110	0,562
PA Triküspid (ms)*	r=0,313	0,092	r=0,143	0,452
İnteratrial AEMG (ms)**	rho=0,275	0,141	rho=0,239	0,203
İntraleft atrial AEMG (ms)**	rho=0,257	0,171	rho=0,159	0,401
İntraatrial AEMG (ms)**	rho=0,390	0,033	rho=0,169	0,371

*r;Pearson korelasyon katsayısı, rho=Spearman korelasyon katsayısı

PA lateral-PA triküspid: interatrial AEMG

PA lateral-PA septal: intraleft atrial AEMG

PA septal-PA triküspid: intraatrial AEMG

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın başlıca bulgusu GDM grubunda kontrollere kıyasla maksimum P dalga süresi, minimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun daha uzun olmasıydı. Ek olarak GDM grubunda lateral gecikme (PA lateral), septal gecikme (PA septal), triküspid gecikme (PA triküspid), lateral-triküspid gecikme farkı (interatriyal elektromekanik gecikme), lateral-septal gecikme farkı (intraatriyal elektromekanik gecikme) ve septal-triküspid gecikme farkı (intraatriyal elektromekanik gecikme) daha uzundu. Bulgularımız GDM'nin atriyal aritmilerle ilişkili olabileceğine işaret etmekteydi. Benzer sonuçlar tip II DM hastalarında, prediyabetiklerde ve hipertansiyonda bildirilmiştir.

Kronik metabolik bir bozukluk olan DM kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı, sistolik ve diastolik kalp yetmezliği, aritmi ve tromboemboli gibi kardiyovasküler hastalık sıklığının artış gösterdiği artık iyi bilinmektedir. DM'nin aynı zamanda ensik görülen aritmi olan AF için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. DM olan vakalarda, olmayanlara kıyasla AF sıklığı 1,4-2,1 kat artış göstermektedir[17, 161]. DM hastalarında AF gelişen hastalarda atriyal elektromekanik gecikme ve P dalga dispersiyonunun uzaması üzerinde sık durulan konular arasındadır[147]. Ancak DM hastalarında AF hakkında gösterilen bu ilişki GDM hastalarında net olarak bilinmemektedir.

P dalga dispersiyonu invazif olmayan bir yöntem olması nedeniyle hem kardiyovasküler hem de diğer hastalıklarda atriyal aritmilerle olan ilişkisi incelenmektedir. Bu çalışmalara konu olan çalışmalar arasında diyabet, romatoid artrit, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozis, ankilozan spondilit, ailevi akdeniz ateşi, sistemik sklerozis, obezite, metaolik sendrom, obstrüktif uyku apne sendromu, hemodiyaliz yer almaktadır[162]. Bu hastalıkların hepsinde P dalga dispersiyonunun uzadığı ve atriyal aritmilere yatkınlığın arttığı ifade edilmiştir.

GDM tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde izlenmektedir[38]. Etkilenen kadınların çoğunda postpartum dönemde kan glukozu normal seviyelere dönmektedir, ancak GDM ile yaşamın ileriki dönemlerinde DM gelişimi hakkında

çok sayıda kanıt bulunmaktadır[163, 164]. Ancak GDM ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olup olmadığı hala araştırma konuları arasındadır. Archambault ve ark'ı [165] 2014 yılında yaptıkları derlemede, GDM'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. GDM'nin sonraki yıllarda tip II DM riskini arttırması nedeniyle GDM ile AF gibi kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda bu nedenle, GDM hastalarında AF için risk oluşturan P dalga dispersiyonu ve atrial elektromekanik gecikmenin incelenmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması yapılmıştır.

Mahfouz ve ark'ı ise yakın zamanda yaptıkları çalışmada prediyabetik hastalarda atriyal elektromekanik gecikmeyi kontrollerle karşılaştırarak incelemiştir[166]. Çalışmada 108 prediyabet hastasında 78 sağlıklı kontrole kıyasla lateral, septal ve triküspid gecikmelerin daha uzun olduğu, hem intraatriyal hem de interatriyal elektromekanik gecikmenin prediyabetiklerde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir[166]. Bu çalışmada atriyal hücre hasarının prediyabetik evrede başladığı, kollajen I ve elastin gibi proetinlerin kimyasal bileşiminde değişimler nedeniyle atriyal iletim zamanlarında değişimler görüldüğü düşünülmüştür[167].

Yazıcı ve ark'ı [168] 2007 yılında yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olmayan 78 diyabetik hasta ve 40 kontrolü P dalga dispersiyonu açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada diyabetik hastalarda P dalga dispersiyonu ve maksimum P dalgası kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Yazıcı ve ark'ı ilk defa tip II DM hastalarında P dalga dispersiyonunun arttığını göstermiştir. Akyel ve ark'ı [169] tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, tip II DM'si olan 40 hasta ve 40 kontrol grubu değerlendirilmiş, çalışmada diyabetik grupta mitral ve septal gecikme daha uzun bulunmuştur. Ek olarak, diyabetik hastalarda atriyal elektromekanik gecikme kontrollerden daha uzun bulunmuştur. Demir ve ark'ı [170] tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada 88 tip II DM hastası ve yaşa, cinsiyete göre eşleştirilmiş 49 kontrol değerlendirilmiştir. Çalışmada tip II DM hastalarında maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun DM hastalarında kontrollere kıyasla daha uzun olduğu bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda tip II DM hastalarında interatriyal, intraatriyal ve intraleft atrial elektromekanik gecikme daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak interatriyal elektromekanik gecikme ile P dalga dispersiyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızı desteklemekteydi.

Bulgularımız ışığında tip II DM ile P dalga dispersiyonu ve atrial gecikme süreleri arasında gösterilen bu ilişkinin GDM hastalarında da geçerli olduğu söylenebilir.

P dalga dispersiyonu farklı EKG derivasyonlarında anormal atrial iletimlerin saptanması ile heterojen karakterdeki atrial iletimleri yansıtmaktadır. P dalga dispersiyonunun daha önceki çalışmalarda hipertansiyon, metabolik sendrom ve DM hastalarında AF gelişiminin basit ve non-invazif bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir[171, 172]. Diyabetik hastalarda P dalga dispersiyonunun artmasının altında yatan mekanizma net olarak bilinmemektedir, ancak diyabetin atriyumda neden olduğu yapısal ve elektrofizyolojik değişimlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik hiperglisemi hücre membranında bulunan proteinlerin kimyasal yapısını değiştirerek yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Ek olarak, myokardın interstisyel fibrozisi ve ekstraselüler protein birikimi atriyal iletim hızında ve atriyal refrakterlikte değişkenlik oluşturarak p dalga dispersiyonunda artışa neden olmaktadır[168]. Bu nedenle P dalga dispersiyonunun AF açısından yüksek riskli hastaların tanısında kullanılabileceği önerilmektedir[170, 173]. Watanabe ve ark'ı [174] diyabetik ratların kalplerini optik haritalama yöntemi ile değerlendirmiş ve atrial iletim hızının yavaşladığını ifade etmiştir. Li ve ark'ı [175] tarafından 2016 yılında yapılan hayvan çalışmasında DM ile p dalgası arasındaki ilişki moleküler düzeyde incelenmiştir. Çalışmada Tip II DM'si olan ratlarda p dalga süresinin uzamasının sol atriyum genişlemesine bağımlı olmadığı, kalpte impulsların ilerlemesi için önemli olan Cx40 ve Cx43 gibi gap junction protein ekspresyonu ve fibrozisle ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

DM aynı zamanda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, fibrinolizis ve anjiyojenezis gibi çeşitli metabolik defektlere yol açmaktadır. Bu metabolik defektler ise endotel disfonksiyonuna, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin anormal aktivasyonu ve atero-jenezisin hızlanmasına yol açmaktadır. Bunlar ise AF'nin ortaya çıkmasından sorumlu tutulabilir[170].

Elektromekanik gecikme kardiyak elektriksel aktivite ve myokard kontraksiyonu arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanmaktadır ve transtorasik doku Doppler ekokardiyografi ile kolayca ölçülebilmektedir. Elektromekanik gecikmenin

ise yeni başlangıçlı AF ve AF rekürensisi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada ifade edilmiştir[147, 148]. Atriyal iletimi bozan herhangi bir patolojik süreç re-entran atriyal aritmilerle sonuçlanabilir. Atriyal ileti bozuklukları yaşlılarda, yapısal kalp hastalıklarında sık bildirilmiştir[21, 176]. Ek olarak, elektromekanik gecikme ile metabolik sendrom, bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci ve diyabet arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır[25, 169, 177, 178]. Asemptomatik diyabetik hastaların yaklaşık %75'inde diastolik disfonksiyon myokardiyumun ilk fonksiyonel bozukluğu şeklinde izlenmektedir[179]. Diyabetik hastalarda izlenen diastolik disfonksiyonun elektromekanik gecikmeye neden olduğu ileri sürülmektedir[170].

Sert ve ark'ı [180] yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında obez 150 adölesan ile 50 sağlıklı kontrolü P dalga dispersiyonu yönünden karşılaştırmıştır, çalışmada obezlerde maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, P dalga dispersiyonunun artmasında insülin direncinin etkili olduğu ifade edilmiştir. Liu ve ark'ı [181] tarafından yapılan çalışmada da Çinli obez kadınlarda P dalga dispersiyonunun artış gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada obezitenin sol atriyal genişleme ve iletim anormallikleriyle karakterize global bi-atriyal endokardiyal re-modelline neden olduğu, ayrıca obezlerde hipertansiyon sıklığının yüksek olduğu, hipertansiyonun ise sol atriyal genişlemeye neden olduğu, aynı zamanda obezlerde izlenen kalbin otonom kontrolündeki bozulmaların intraatriyal ve interatriyal iletimleri etkileyerek P dalga dispersiyonunu etkilediği bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Fu ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada diyabetik tavşanlarda atriyal elektromekanik özelliklerin belirgin şekilde bozulduğu gösterilmiştir[182]. Kato ve ark'ı ise diyabetik hayvan modellerinde intra-atriyal aktivasyon zamanının ve atriyal fibrotik depolanmanın artış gösterdiğini bildirmiştir[95].

İnci ve ark'ı [183] 2015 yılında yaptıkları çalışmada preeklampsi hastalarında atriyal elektromekanik gecikme ve P dalga dispersiyonunu değerlendirmiştir. Çalışmada preeklampsi olan 24 gebede interatriyal ve intraatriyal gecikmelerin preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha uzun olduğu, benzer şekilde, P dalga dispersiyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında arteriyel hipertansiyonun sol atriyumun elektriksel ve yapısal özelliklerini değiştirebileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle P dalga dispersiyonunda

arteryal hipertansiyonunda etkili olabileceğine dikkat edilmelidir. Çalışmamızda GDM hastalarında sistolik KB değerinin kontrollerden daha yüksek bulunması P dalga dispersiyonunun uzamasına katkı sağlamış olabilir. Ancak GDM grubuna dahil edilen hastaların hiçbirine hipertansiyon eşlik etmemekteydi.

Diyabetik hastalarda elektromekanik gecikme izlenmesine rağmen başka bir dizi hastalıkta da elektromekanik gecikmenin izlenmesi atriyal iletim süreleri üzerinde etkisi olan başka faktörlerin de varlığına işaret etmektedir. Acar ve ark'ı [154] 33 aile akdeniz ateşi hastasında kontrollere kıyasla interatriyal ve intratriyal gecikme sürelerinin daha uzun olduğunu ifade etmiştir. Çalışmada aynı zamanda elektromekanik gecikme ile P dalga dispersiyonu ve plazma CRP seviyesi ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle atriyal iletimin inflamatuvar süreçlerden de etkilendiği söylenebilir.

Çalışmamızda GDM grubunda P dalga dispersiyonu ile yaş ve septal-triküspid gecikme farkı (intraatriyal gecikme) arasında pozitif yönde bir korelasyon izlendi. İntratriyal elektromekanik gecikme ve P dalga dispersiyonu arasındaki bu ilişkiyi Acar ve ark'ı [154] aile akdeniz ateşi hastalarında, Can ve ark'ı [156] skeleroderma hastalarında, Özer ve ark'ı [20] ise mitral stenozu olan hastalarda göstermiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, GDM ve kontrol grubu sistolik KB açısından benzer değildi. Her ne kadar GDM hastalarında kan basıncının yüksek beklenmesine rağmen, daha önceki çalışmalarda P dalga dispersiyonunun hipertansif hastalarda da izlenmesi sonuçlarımızı sınırlandırmaktadır. Yine de aşikar HT hastalarının çalışmamıza dahil edilmemesi ile bu sınırlılık aşılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de vücut kitle indekslerinin her iki grupta eşit olmamasıydı. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı hasta takibinin olmamasıydı. Ayrıca hasta sayısının az olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Hasta takibinin olduğu prospektif dizayndaki çalışmalarla GDM hastalarının ileriki yaşamlarında tip II diyabet ve atrial aritmilerin gelişimi gösterilebilir, P dalga dispersiyonu ve atriyal elektromekanik gecikmenin atriyal aritmiler üzerindeki etkisi daha kapsamlı şekilde incelenebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda gestasyonel diyabet hastalarında P dalga dispersiyonunun arttığı intraatriyal, interatriyal ve intraleft atriyal elektromekanik gecikmenin daha belirgin olduğu izlendi. Bulgularımız GDM hastalarında atriyal iletimlerde değişme olduğuna işaret etmekteydi. Atriyal aritmiler için risk oluşturan bu faktörler daha önce tip I ve II diyabet hastalarında incelenmiş olup, ilk defa çalışmamızda gestasyonel diyabet hastalarında incelenmiştir. Bulgularımız ışığında GDM hastalarının atriyal aritmilere yatkınlığının arttığı söylenebilir.

Elektromekanik gecikme ve P dalga dispersiyonunun atriyal fibrilasyon gelişimindeki önemi bilinmektedir. Bu nedenle GDM hastaları, kan şekeri ve gestasyon takibine ek olarak, atriyal aritmiler açısından da izlenmelidir. Atriyal fibrilasyon gelişimi açısından yüksek riskli hastalar önceden belirlenerek, en korkulan komplikasyon olan inme gibi hastalıkların oluşumu önceden engellenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. İ Satman, Ş.İ., *temd diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* 2018. 2018.
2. DeFronzo, R.A., et al., *International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set*. Vol. 1. 2015: John Wiley & Sons.
3. Kleinman, J.C., et al., *Mortality among diabetics in a national sample*. 1988. **128**(2): p. 389-401.
4. Oats, J.J.J.D.c., *Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session*. 1998. **21**: p. B58.
5. Chamberlain, C., et al., *Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States: a systematic review of the evidence for screening in early pregnancy*. 2013. **29**(4): p. 241-256.
6. Hillier, T.A., et al., *Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia*. 2007. **30**(9): p. 2287-2292.
7. Noctor, E., et al., *ATLANTIC-DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria*. 2015. **52**(1): p. 153-160.
8. Karoli, R., et al., *Assessment of noninvasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus*. 2015. **16**(1): p. 13.
9. Li, J.-W., et al., *Association of gestational diabetes mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis*. 2014. **14**(1): p. 132.
10. Anastasiou, E., et al., *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes*. 1998. **21**(12): p. 2111-2115.
11. Göbl, C.S., et al., *Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus*. 2014. **13**(1): p. 138.
12. Heitritter, S.M., et al., *Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus*. 2005. **90**(7): p. 3983-3988.
13. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus*. 2007. **30**(Supplement 2): p. S251-S260.
14. Sullivan, S.D., J.G. Umans, and R.J.C.d.r. Ratner, *Gestational diabetes: implications for cardiovascular health*. 2012. **12**(1): p. 43-52.

15. Legato, M.J., et al., *Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations*. 2006. **3**(2): p. 131-158.
16. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. 1994. **271**(11): p. 840-844.
17. Movahed, M.-R., M. Hashemzadeh, and M.M.J.I.j.o.c. Jamal, *Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease*. 2005. **105**(3): p. 315-318.
18. Östgren, C.J., et al., *Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community*. 2004. **6**(5): p. 367-374.
19. Johansen, O.E., et al., *Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects*. 2008. **7**(1): p. 28.
20. Özer, N., et al., *Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis*. 2005. **18**(9): p. 945-948.
21. Cui, Q.Q., et al., *Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation*. 2008. **31**(2): p. 74-78.
22. Köse, S., et al., *Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion*. 2003. **26**(9): p. 431-434.
23. Perzanowski, C., A.T. Ho, and A.K.J.J.o.e. Jacobson, *Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion*. 2005. **38**(1): p. 43-46.
24. Zimmet, P., K. Alberti, and J.J.N. Shaw, *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. 2001. **414**(6865): p. 782.
25. Acar, G., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus*. 2009. **22**(6): p. 732-738.
26. SÖNMEZ, A. and M.J.T.K.J.o.E.S.T. KUTLU, *Gestasyonel Diyabet Güncel Tarama ve Tanı Yöntemleri*. 2010. **3**(1): p. 1-5.
27. Coustan, D.R.J.C.i.p., *Methods of screening for and diagnosing of gestational diabetes*. 1993. **20**(3): p. 593-602.
28. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. 2005. **352**(24): p. 2477-2486.
29. Group, H.S.C.R., et al., *Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group*. 2008. **358**: p. 991-2002.
30. Ornoy, A.J.P.e.r.P., *Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes*. 2005. **3**(2): p. 104-113.

31. Dabelea, D.J.D.c., *The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers*. 2007. **30**(Supplement 2): p. S169-S174.
32. Control, C.f.D. and Prevention, *Prenatal care and pregnancies complicated by diabetes--US reporting areas, 1989*. 1993. **42**(6): p. 119.
33. Inzucchi SE, S.R., *Type 2 Diabetes Mellitus*. Goldman's Cecil medicine (24th ed.). 2012.
34. Dabelea, D., et al., *Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program*. 2005. **28**(3): p. 579-584.
35. Abouzeid, M., et al., *A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999–2008*. 2014. **4**(11): p. e005394.
36. Diabetes, I.A.o. and P.S.G.C.P.J.D. care, *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. 2010. **33**(3): p. 676-682.
37. Guariguata, L., et al., *Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy*. 2014. **103**(2): p. 176-185.
38. Mellitus, E.C.o.t.D.a.C.o.D., *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26**: p. 5-20.
39. Çelik D, K.Z., *Türkiye’de gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı ve risk faktörleri: Sistematik derleme ve meta analiz*. Adnan Menseres Üniversitesi 1. Sağlık Bilimleri Kongresi, 2017: p. s:802.
40. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. 1997. **278**(13): p. 1078-1083.
41. Zhang, C. and Y.J.T.A.j.o.c.n. Ning, *Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence–*. 2011. **94**(suppl_6): p. 1975S-1979S.
42. Wang, Y., et al., *Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy*. 2000. **23**(4): p. 460-464.
43. Zhang, C., et al., *Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus*. 2008. **3**(11): p. e3753.
44. Butte, N.F.J.T.A.j.o.c.n., *Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus–*. 2000. **71**(5): p. 1256S-1261S.
45. Homko CJ, S.E., Reece EA, Boden G, *Fuel metabolism during pregnancy*. Semin Reprod Endocrinol, 1999. **17**: p. 119-125.

46. Handwerger, S., M.J.J.o.P.E. Freemark, and Metabolism, *The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development*. 2000. **13**(4): p. 343-356.
47. Metzger BE, B.T., Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, ve ark., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care.*, 2007. **30**: p. 251-260.
48. care, A.D.A.J.D., *Gestational diabetes mellitus*. 2004. **27**: p. S88.
49. Chevalier, N., et al., *Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France?* 2011. **37**(5): p. 419-425.
50. Avalos, G.E., et al., *Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population—is it time for change?* 2013: p. DC_122669.
51. Obstetricians, A.C.o., G.J. Obstetrics, and gynecology, *ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage*. 2006. **108**(4): p. 1039.
52. Jovanovic, L. and C.M.J.D. Peterson, *Screening for gestational diabetes: optimum timing and criteria for retesting*. 1985. **34**(Supplement 2): p. 21-23.
53. Bulletin., A.P., *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes*. *Obstet Gynecol*, 2001: p. 525-538.
54. Brody, S.C., et al., *Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force*. 2003. **101**(2): p. 380-392.
55. O'SULLIVAN, J.B.J.D., *Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy*. 1964. **13**: p. 278-285.
56. Wysham, C.H. and M.S.J.D.C. Kirkman, *Response to Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61*. 2011. **34**(5): p. e54-e54.
57. AD., A., *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care.*, 2015: p. 1-93.
58. 137, P.C.P.b.n., *gestational diabetes mellitus*. *Obstet Gynecol.*, 2013: p. 406-416.
59. Shivvers, S.A. and M.J. Lucas, *Gestational diabetes. Is a 50-g screening result > or = 200 mg/dL diagnostic?* *J Reprod Med*, 1999. **44**(8): p. 685-8.
60. Ramos, G.A., et al., *Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia*. *J Perinatol*, 2007. **27**(5): p. 262-7.

61. *Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus.* Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 406-16.
62. Carpenter, M.W., D.R.J.A.J.o.O. Coustan, and Gynecology, *Criteria for screening tests for gestational diabetes.* 1982. **144**(7): p. 768-773.
63. Gavin, J.R., et al., *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.* 2000. **23**: p. S4.
64. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
65. Sacks, D.A., et al., *Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel–recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study.* 2012. **35**(3): p. 526-528.
66. Hartling, L., et al., *Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research.* 2013. **159**(2): p. 123-129.
67. Di Cianni, G., et al., *Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between?* Diabetes Care, 2007. **30**(7): p. 1783-8.
68. de Veciana, M., et al., *Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy.* N Engl J Med, 1995. **333**(19): p. 1237-41.
69. Care, A.D.A.J.D., *13. Management of diabetes in pregnancy.* 2017. **40**(Supplement 1): p. S114-S119.
70. care, A.D.A.J.D., *Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.* 2008. **31**(Supplement 1): p. S61-S78.
71. Franz, M.J., et al., *Nutrition principles and recommendations in diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S36-46.
72. Öztürk, F.Y. and Y.J.Ş.E.H.T.B. Altuntas, *Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus.* 2015. **49**(1): p. 1.
73. Colberg, S.R., et al., *Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.* 2016. **39**(11): p. 2065-2079.
74. Ruderman, N.B. and S.H. Schneider, *Diabetes, exercise, and atherosclerosis.* Diabetes Care, 1992. **15**(11): p. 1787-93.
75. Colberg, S.R., et al., *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement.* 2010. **33**(12): p. e147-e167.

76. Coustan DR, J.L., *Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis*. 2018: <http://www.uptodate.com>.
77. Mathiesen, E.R., et al., *Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(10): p. 2012-7.
78. Kjos, S.L. and U.M.J.D.c. Schaefer-Graf, *Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets*. 2007. **30**(Supplement 2): p. S200-S205.
79. Nicholson, W.K., et al., *Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes*. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2008(162): p. 1-96.
80. Jovanovic-Peterson, L., W. Bevier, and C.M.J.A.j.o.p. Peterson, *The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention?* 1997. **14**(04): p. 221-228.
81. Ashwal, E. and M.J.C.c.a. Hod, *Gestational diabetes mellitus: where are we now?* 2015. **451**: p. 14-20.
82. care, A.D.A.J.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 2014. **37**(Supplement 1): p. S81-S90.
83. Blumer, I., et al., *Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(11): p. 4227-49.
84. Price, N., C. Bartlett, and M. Gillmer, *Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study*. *Bjog*, 2007. **114**(4): p. 453-7.
85. Jakubowicz, D.J., et al., *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome*. 2002. **87**(2): p. 524-529.
86. Rowan, J.A., et al., *Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*. 2008. **358**(19): p. 2003-2015.
87. Langer, O., et al., *A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(16): p. 1134-8.
88. Nicholson, W. and K. Baptiste-Roberts, *Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011. **25**(1): p. 51-63.
89. Johansen, O.E., et al., *Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects*. *Cardiovasc Diabetol*, 2008. **7**: p. 28.

90. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. Am J Cardiol, 1998. **82**(8a): p. 2n-9n.
91. Aksnes, T.A., et al., *Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial)*. Am J Cardiol, 2008. **101**(5): p. 634-8.
92. Furie, K. and S.E. Inzucchi, *Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008. **8**(1): p. 12-9.
93. Karabag, T., et al., *Prolonged P wave dispersion in pre-diabetic patients*. Kardiol Pol, 2011. **69**(6): p. 566-71.
94. Acar, G., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(6): p. 732-8.
95. Kato, T., et al., *What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria?* J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17**(8): p. 890-4.
96. Liu, C., et al., *Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits*. Anadolu Kardiyol Derg, 2012. **12**(7): p. 543-50.
97. Association, D.w.t.s.c.o.t.E.H.R., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. 2010. **31**(19): p. 2369-2429.
98. Stratmann, B. and D.J.H. Tschöpe, *Atrial fibrillation and diabetes mellitus*. 2012. **37**(3): p. 258-263.
99. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2009. **119**(3): p. 480-6.
100. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
101. Zipes, D.P., et al., *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2018: Elsevier Health Sciences.
102. Uyarel, H., et al., *[Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2008. **36**(4): p. 214-22.
103. A., O., *TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı*. 2000: Orhan Matbaacılık Ltd Şti.

104. Zoni-Berisso, M., et al., *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. Clin Epidemiol, 2014. **6**: p. 213-20.
105. Ball, J., et al., *Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1807-24.
106. Gami, A.S., et al., *Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(5): p. 565-71.
107. Anne, W., et al., *Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2005. **67**(4): p. 655-66.
108. Chimenti, C., et al., *Histological substrate of human atrial fibrillation*. Biomed Pharmacother, 2010. **64**(3): p. 177-83.
109. Nguyen, B.L., et al., *Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans*. Heart Rhythm, 2009. **6**(4): p. 454-60.
110. Frustaci, A., et al., *Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation*. Circulation, 1997. **96**(4): p. 1180-4.
111. Venteclef, N., et al., *Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases*. Eur Heart J, 2015. **36**(13): p. 795-805a.
112. Rocken, C., et al., *Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation*. Circulation, 2002. **106**(16): p. 2091-7.
113. Allesie, M.A., et al., *Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(6): p. 606-15.
114. Spach, M.S. and M.E. Josephson, *Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1994. **5**(2): p. 182-209.
115. Shinagawa, K., et al., *Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs*. Circulation, 2002. **105**(22): p. 2672-8.
116. Voigt, N., et al., *Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation, 2014. **129**(2): p. 145-156.
117. Haissaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
118. Patterson, E., et al., *Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(10): p. 1067-75.

119. Atienza, F., et al., *Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism*. *Circulation*, 2006. **114**(23): p. 2434-42.
120. Moe, G.K. and J.A. Abildskov, *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge*. *Am Heart J*, 1959. **58**(1): p. 59-70.
121. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2016. **50**(5): p. e1-e88.
122. Thrall, G., et al., *Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. *Am J Med*, 2006. **119**(5): p. 448.e1-19.
123. Freeman, J.V., et al., *Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015. **8**(4): p. 393-402.
124. Wynn, G.J., et al., *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification*. *Europace*, 2014. **16**(7): p. 965-72.
125. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(26): p. 2478-86.
126. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study*. *Arch Intern Med*, 1987. **147**(9): p. 1561-4.
127. Miller, P.S., F.L. Andersson, and L. Kalra, *Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated?* *Stroke*, 2005. **36**(2): p. 360-6.
128. Wang, T.J., et al., *Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2003. **107**(23): p. 2920-5.
129. Krahn, A.D., et al., *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. *Am J Med*, 1995. **98**(5): p. 476-84.
130. Stewart, S., et al., *A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study*. *Am J Med*, 2002. **113**(5): p. 359-64.
131. Ott, A., et al., *Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study*. *Stroke*, 1997. **28**(2): p. 316-21.

132. Levy, S., et al., *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists.* Circulation, 1999. **99**(23): p. 3028-35.
133. Poole-Wilson, P.A., et al., *Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial.* Lancet, 2003. **362**(9377): p. 7-13.
134. Maggioni, A.P., et al., *Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).* Am Heart J, 2005. **149**(3): p. 548-57.
135. Dublin, S., et al., *Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation.* J Gen Intern Med, 2010. **25**(8): p. 853-8.
136. Chimenti, C., et al., *Histological substrate of human atrial fibrillation.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2010. **64**(3): p. 177-183.
137. Tanigawa, M., et al., *Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome.* J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(2): p. 403-8.
138. Willems, J.L., et al., *Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation.* 1985. **5**(6): p. 1261-1275.
139. Aytemir, K., et al., *P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation.* 2000. **23**(7): p. 1109-1112.
140. Andrikopoulos, G.K., et al., *Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation.* 2000. **23**(7): p. 1127-1132.
141. ÖZER, N., et al., *P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation.* 2000. **23**(11P2): p. 1859-1862.
142. Dilaveris, P.E., et al., *Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation.* 2000. **23**(3): p. 352-358.
143. Dilaveris, P.E., et al., *Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation.* 1998. **135**(5): p. 733-738.
144. Yoshizawa, T., et al., *Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG.* 2014. **55**(5): p. 422-427.
145. Karabag, T., et al., *Prolonged P wave dispersion in pre-diabetic patients.* 2011. **69**(6): p. 566-571.
146. Sakabe, K., et al., *Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation.* 2009.

147. De Vos, C.B., et al., *Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation*. 2009. **95**(10): p. 835-840.
148. Park, S.-M., et al., *Left atrial electromechanical conduction time can predict six-month maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation by Doppler tissue echocardiography*. 2010. **23**(3): p. 309-314.
149. Isaaq, K., et al., *Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall*. 1989. **64**(1): p. 66-75.
150. Yilmaz, R., M. Baykan, and C.J.A.k.d.A.t.A.j.o.c. Erdöl, *Pulsed wave tissue Doppler echocardiography*. 2003. **3**(1): p. 54-9, AXX.
151. Merckx, K.L., et al., *Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation*. 2005. **18**(9): p. 940-944.
152. Deniz, A., B. Yavuz, and O.J.C.C. Ciftci, *Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients*. 2006. **29**(suppl): p. III-27.
153. Cansel, M., et al., *Assessment of atrial conduction time in patients with Behcet's disease*. Acta Reumatol Port, 2014. **39**(1): p. 29-36.
154. Acar, G., et al., *Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever*. Pacing Clin Electrophysiol, 2009. **32**(3): p. 308-13.
155. Canga, Y., et al., *Assessment of Atrial Conduction Times in Patients with Newly Diagnosed Parkinson's Disease*. Parkinsons Dis, 2018. **2018**: p. 2916905.
156. Can, I., et al., *Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion*. Cardiology, 2007. **108**(4): p. 317-21.
157. Ciftel, M., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay using tissue Doppler echocardiography in children with asthma*. Pediatr Cardiol, 2014. **35**(5): p. 857-62.
158. Omi, W., et al., *Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(1): p. 39-44.
159. Van Beeumen, K., et al., *Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure*. Am J Cardiol, 2007. **99**(1): p. 79-83.
160. Quinones, M.A., et al., *Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2002. **15**(2): p. 167-84.

161. Watanabe, H., et al., *Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study*. *Circulation*, 2008. **117**(10): p. 1255.
162. Okutucu, S., K. Aytemir, and A. Oto, *P-wave dispersion: what we know till now?* *JRSM cardiovascular disease*, 2016. **5**: p. 2048004016639443.
163. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *The Lancet*, 2009. **373**(9677): p. 1773-1779.
164. Pirkola, J., et al., *Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(2): p. 772-778.
165. Archambault, C., R. Arel, and K.B. Filion, *Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review*. *Open Medicine*, 2014. **8**(1): p. e1.
166. Mahfouz, R.A., et al., *Atrial electromechanical delay, and left ventricular strain in pre-diabetic patients*. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2017. **14**: p. 1-5.
167. Aldhoon, B., et al., *New insights into mechanisms of atrial fibrillation*. *Physiological Research*, 2010. **59**(1).
168. Yazici, M., et al., *The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion*. *Circulation Journal*, 2007. **71**(6): p. 880-883.
169. Akyel, A., et al., *Atrial electromechanical delay in type 2 diabetes mellitus*. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2014. **126**(3-4): p. 101-105.
170. Demir, K., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Journal of cardiology*, 2016. **67**(4): p. 378-383.
171. Tsioufis, C., et al., *Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects*. *Am J Hypertens*, 2010. **23**(2): p. 202-7.
172. Yasar, A.S., et al., *P-wave duration and dispersion in patients with metabolic syndrome*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(9): p. 1168-72.
173. Dogan, A., et al., *P wave dispersion and left atrial appendage function for predicting recurrence after conversion of atrial fibrillation and relation of p wave dispersion to appendage function*. *Echocardiography*, 2004. **21**(6): p. 523-30.
174. Watanabe, M., et al., *Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012. **303**(1): p. H86-95.
175. Li, B., Y. Pan, and X. Li, *Type 2 Diabetes Induces Prolonged P-wave Duration without Left Atrial Enlargement*. *J Korean Med Sci*, 2016. **31**(4): p. 525-34.
176. Deniz, A., et al., *Tissue Doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time*. *Cardiol J*, 2012. **19**(5): p. 487-93.

177. Kurt, M., et al., *The relationship between atrial electromechanical delay and P-wave dispersion with the presence and severity of metabolic syndrome*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012. **40**(8): p. 663-70.
178. Hung, C.L., et al., *The relationship among atrium electromechanical interval, insulin resistance, and metabolic syndrome*. Can J Cardiol, 2013. **29**(10): p. 1263-8.
179. Boyer, J.K., et al., *Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2004. **93**(7): p. 870-5.
180. Sert, A., et al., *Correlation of P-wave dispersion with insulin sensitivity in obese adolescents*. Cardiology in the Young, 2017. **27**(2): p. 229-235.
181. Liu, T., et al., *Effect of Obesity on P-Wave Parameters in a Chinese Population*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2010. **15**(3): p. 259-263.
182. Fu, H., et al., *Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits*. Cardiology journal, 2013. **20**(1): p. 59-67.
183. Inci, S., et al., *P-Wave Dispersion and Atrial Electromechanical Delay in Patients with Preeclampsia*. Med Princ Pract, 2015. **24**(6): p. 515-21.