

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS'TA
SESTRİN-2 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HATİCE BEDİA DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. FİLİZ ALKAN BAYLAN

KONYA, 2026



TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS'TA
SESTRİN-2 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HATİCE BEDİA DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. FİLİZ ALKAN BAYLAN

KONYA, 2026

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana rehberlik eden, değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaőan, desteğini her daim yanımda hissettiğim tez danıőmanım sayın hocam Doç. Dr. Filiz ALKAN BAYLAN'a,

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrube ve rehberliğinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimi hazırlarken her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrubesini esirgemeyen çok kıymetli dostum Huriye EZVECİ'ye,

Manen desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zor anımda yanımda olan, iyi ve kötü günlerimizi birlikte paylaőtıęımız kuzenlerim Aslıhan ERBİL, Sevde ERBİL ve Hanife Ferhan ERBİL'e; ayrıca dostlarım Ümmüğülsüm PAMUKCU ve Sümeyye TEKELİ'ye

Asistanlık dönemimde yanımda olan asistan, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma; özellikle numune toplamamda büyük yardımı olan Leman KORAL'a

Hayatım boyunca sevgisi ve desteğiyle yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Fatma YILDIZ'a ve babam Erol YILDIZ'a; ayrıca abim Fatih YILDIZ'a ve kardeőim Ahmet Emre YILDIZ'a,

Bu süreç boyunca anlayıőı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, zorlandığım zamanlarda bana güç veren, varlığıyla huzur bulduğum eőim Fatih DEMİR'e,

Sonsuz Teşekkür Ederim.

Dr. Hatice Bedia DEMİR

Konya, 2026

ÖZET

Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Sestrin-2 Düzeyinin Değerlendirilmesi

Dr. Hatice Bedia DEMİR, Uzmanlık Tezi, Konya, 2026

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) patofizyolojisinde oksidatif stres–antioksidan denge ile stres yanıtında rol alan Sestrin-2 proteinini değerlendirmektir. GDM tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda Sestrin-2 düzeyleri ile birlikte Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)'yi ölçüp, OSİ'yi hesaplayarak; bu parametrelerin glisemik, inflamatuvar göstergelerle (HbA1c, İnsülin, CRP) ve olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkilerini analiz etmektir.

Yöntem: Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılan gebelerde yapılmıştır. 75 gramlık tek basamak OGTT kriterlerine göre GDM tanısı alan 50 gebe ve sağlıklı 35 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan alınan serum örneklerinde Sestrin-2, TAS, TOS, OSİ düzeyleri ve HbA1c, İnsülin ve CRP gibi metabolik ve inflamatuvar parametreler ölçülmüştür. Ayrıca obstetrik verileri değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar ve korelasyon analizleri uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: GDM grubunda serum Sestrin-2 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmış olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde; TAS, TOS ve OSİ değerleri GDM grubunda yüksek olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Korelasyon analizlerinde, Sestrin-2 düzeyleri ile oksidatif stres parametreleri, HbA1c, insülin ve CRP arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir.

Sonuç: GDM'li gebelerde oksidatif stres parametrelerinin sağlıklı gebelere kıyasla yüksek olup, anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği; Sestrin-2 düzeylerinin ise GDM grubunda artış eğilimi göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Elde edilen bulgular, GDM'de oksidatif stres dengesinin değiştiğini ve Sestrin-2'nin bu süreçteki rolünün daha geniş örneklemli çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: CRP, GDM, HbA1c, İnsülin, OGTT, OSİ, Sestrin-2, TAS, TOS

ABSTRACT

Evaluation of Sestrin-2 Level in Gestational Diabetes Mellitus

Dr. Hatice Bedia DEMİR, Specialist Thesis, KONYA, 2026

Objective: The aim of this study is to evaluate oxidative stress–antioxidant balance and the stress-response–related Sestrin-2 protein in the pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus (GDM). In pregnant women diagnosed with GDM and in a healthy pregnant control group, Sestrin-2 levels were measured together with Total Antioxidant Status (TAS) and Total Oxidant Status (TOS), and the Oxidative Stress Index (OSI) was calculated; the relationships of these parameters with glycemic and inflammatory markers (HbA1c, insulin, CRP) and adverse perinatal outcomes were analyzed.

Methods: Our study was conducted in pregnant women who underwent an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) at the Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of criteria and 35 healthy pregnant women were included in the study. In serum samples obtained from all participants, Sestrin-2, TAS, TOS, OSI levels, and metabolic and inflammatory parameters such as HbA1c, insulin, and CRP were measured. In addition, obstetric data were evaluated. Intergroup comparisons and correlation analyses were performed using appropriate statistical methods.

Results: Although serum Sestrin-2 levels were found to be higher in the GDM group compared to the control group, the difference between the groups was not statistically significant. When oxidative stress parameters were evaluated, TAS, TOS, and OSI values were higher in the GDM group, and statistically significant differences were detected between the two groups. In correlation analyses, no statistically significant relationship was found between Sestrin-2 levels and oxidative stress parameters, HbA1c, insulin, and CRP in either group.

Conclusion: Oxidative stress parameters were higher and showed statistically significant differences in pregnant women with GDM compared to healthy pregnant women; although Sestrin-2 levels showed an increasing trend in the GDM group, this difference was not statistically significant. The findings suggest that oxidative stress balance is altered in GDM and that the role of Sestrin-2 in this process should be evaluated in studies with larger sample sizes.

Keywords: CRP, GDM, HbA1c, Insülin, OGTT, OSI, Sestrin-2, TAS, TOS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Gestasyonel Diyabet	4
2.1.1. Gestasyonel diyabetin tanımı	4
2.1.2. Gestasyonel diyabetin epidemiyolojisi	4
2.1.3. Gestasyonel diyabetin etiyolojisi ve risk faktörleri	4
2.1.4. Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi	6
2.1.4.1. β -hücre disfonksiyonu.....	8
2.1.4.2. İnsülin direnci.....	9
2.1.4.3. Nörohormonal işlev bozukluğu	9
2.1.4.4. Yağ dokusu.....	10
2.1.4.5. Karaciğer metabolizması.....	11
2.1.4.6. İskelet ve kalp kası metabolizması.....	11
2.1.4.7. Oksidatif stres.....	12
2.1.5. Sestrin-2	13
2.1.5.1. Sestrin-2'nin diyabetteki rolleri.....	15
2.1.6. Oksidatif stres	19
2.1.7. Sestrin-2 ve oksidatif stres	20
2.1.8. Klinik bulgular, komplikasyonlar ve tedaviler.....	21
2.1.9. Gestasyonel diyabetin tarama ve tanı kriterleri	24
2.1.9.1. OGTT ölçümünde preanalitik evre	27
2.1.9.2. OGTT'yi etkileyen fizyolojik faktörler	27
2.1.9.3. OGTT Öncesi Hasta Hazırlığı	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmanın Yöntemi	31
3.2. Hasta Seçimi	31
3.3. Dahil Edilme ve Hariç Tutma Kriterleri.....	31
3.3.1. Hasta grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri	31
3.3.2. Hasta grubunda çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	31
3.3.3. Kontrol grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri	32
3.4. Örnek Toplanması	32
3.5. Etik Kurul Onayı	32
3.6. Proje Desteği	32

3.7. Sestrin-2, TAS, TOS Analizi.....	33
3.7.1. Sestrin-2 çalışma prensibi.....	33
3.7.2. Total antioksidan sistem (TAS) çalışma prensibi.....	33
3.7.3. Total oksidan sistem (TOS) çalışma prensibi.....	33
3.7.4. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplama prensibi.....	34
3.8. CRP, HbA1c ve İnsülin Analizi	34
3.9. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8.1. Ek-1: Onam Formu.....	69



KISALTMALAR

ACHOIS	: Hamile Kadınlarda Avustralya Karbonhidrat İntoleransı Çalışması
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AMPK	: AMP-Aktive Protein Kinazı
AP-1	: Aktive Protein 1
ATF4	: Aktive Transkripsiyon Faktörü 4
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
CAMKK2	: Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz-2
CRP	: C-Reaktif Protein
ECLIA	: Elektro Kemilüminesans İmmünolojik Testi
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERK1/2	: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinazlar
FoxO3	: Forkhead Kutusu O3
GATOR1	: Raga/B Düzenleyici Protein Kompleksi-1
GATOR2	: Raga/B Düzenleyici Protein Kompleksi-2
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT4	: Glikoz Taşıyıcı Tip 4
HAPO	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu
HIF-1α	: Hipoksiye Duyarlı Faktör-1 α
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IADPSG	: Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: İnsülin Reseptörü
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat-1

JNK	: C-Jun NH ₂ -Terminal Kinaz
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
Keap1	: Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein-1
LKB1	: Karaciğer Kinaz B1
mTOR	: Mekanistik Rapamisin Hedefi
mTORC1	: Mekanistik Rapamisin Hedefi Kompleks 1
mTORC2	: Mekanistik Rapamisin Hedefi Kompleks 2
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
NF-κB	: Nükleer Faktör- κB
NOX4	: NADPH Oksidaz 4
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör-2
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PG	: Plazma Glikoz
PGC-1α	: Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatör 1-alfa
PI3K	: Fosfoinozimid 3-Kinaz
PPARγ	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gama
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SESN1	: Sestrin-1
SESN2	: Sestrin-2
SESN3	: Sestrin-3
SESNS	: Sestrinler
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-β1	: Dönüşüm Büyüme Faktörü-B1
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-A
TOS	: Total Oksidan Seviye

TSP-1 : Trombospondin-1
VKI : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



TABLÖLAR

TABLO 1. SESTRİN-2'NİN DİYABET VE DİYABETLE İLİŞKİLİ YOLAKLARI VE ETKİLERİ (ZHANG VD., 2023)	18
TABLO 2. GESTASYONEL DİYABET TARAMA VE TANI KRİTERLERİ (ÖZDEMİR, 2020)	26
TABLO 3. FARKLI ORAL GLİKOZ ÜRÜNLERİ VE ÖZELLİKLERİ (HEINEMANN, 2022).....	30
TABLO 4. DEMOGRAFİK VE OBSTRETRİK VERİLER	35
TABLO 5. ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ DEĞERLERİ	35
TABLO 6. ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN SERUM DÜZEYLERİ	36
TABLO 7. GESTASYONEL DİYABET GRUBUNDA ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN KORELASYONU.....	37
TABLO 8. GESTASYONEL DİYABET GRUBUNDA ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT) DEĞERLERİ İLE KORELASYONU	38
TABLO 9. KONTROL GRUBUNDA ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN KORELASYONU	39
TABLO 10. KONTROL GRUBUNDA ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT) DEĞERLERİ İLE KORELASYONU	40

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. GEBE OLMAYAN, NORMOGLİSEMİK GEBE VE GDM'DE IRS-1/PI3K-GLUT4 ARACILI İNSÜLİN SİNYAL YOLUNDAKİ FARKLILIKLAR (KARAMİ VD., 2023).....	7
ŞEKİL 2. OKSİDATİF STRES ALTINDA SESTRİN-2 ARACILI SİNYAL YOLAKLARI VE OTOFAJİ-MİTOFAJİ DÜZENLENMESİ (LU VD., 2023).....	15
ŞEKİL 3. DİYABETTE SESTRİN-2 MERKEZLİ METABOLİK VE STRES YANITI AĞLARI (ZHANG VD., 2023).....	17
ŞEKİL 4. GDM VE KONTROL GRUPLARINDA SESTRİN-2, TAS, TOS VE OSİ PARAMETRELERİNİN ORTANCA DEĞERLERİ.....	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), daha önce diyabet öyküsü olmayan kadınlarda gebelik sırasında ortaya çıkan bir glikoz intoleransı tablosu olarak tanımlanmaktadır. Gebelik sürecinde maternal metabolizma, fetüsün büyüme ve gelişimi için gerekli olan besin öğeleri ile oksijenin sağlanması yanı sıra, doğum ve laktasyon dönemlerinde artan enerji gereksinimini karşılayacak depoların oluşturulması amacıyla önemli adaptasyonlar gösterir. Bu adaptasyonlar; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını kapsayan çok yönlü değişiklikleri içerir (Chorell vd., 2017). Söz konusu metabolik düzenleyici mekanizmalardan herhangi birindeki bozulma, gebelikte en sık karşılaşılan metabolik hastalık olan GDM gelişimine zemin hazırlayabilir. Genellikle ikinci trimesterde, özellikle 24–28. gebelik haftaları arasında saptanır ve doğum sonrasında çoğu hastada düzelir (Ivić vd., 2021).

Normal fetal büyüme ve gelişimin sürdürülebilmesi için gebelik boyunca maternal fizyolojik sistemlerde uyum sağlayıcı düzenlemeler gerçekleşir. Sorunsuz seyreden gebeliklerde, prolaktin, östrojen ve kortizol gibi maternal ve plasental kökenli hormonların etkisiyle insülin duyarlılığı zaman içinde artarken, kan glikoz düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde tutulabilmesi amacıyla pankreatik insülin sekresyonu da belirgin şekilde artar. Bu süreçte insülin salınımında yaklaşık iki katlık bir artış olurken, insülin duyarlılığında %70'e varan bir azalma meydana gelir (Kopylov vd., 2020). GDM geliştiren kadınlarda, gebelikte artan insülin direncini karşılamaya yetersiz kalan pankreas β -hücre fonksiyon bozukluğu bulunur; bu durum hiperglisemiyle sonuçlanır. Buna neden olan anormallikler; karaciğer, kas ve dokulardaki insülin kullanımı bozukluğu, epigenetik modifikasyonlar, plasenta hormonları, adipokinler, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresdir (Fatma vd., 2024; Plows vd., 2018; Saucedo vd., 2023).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu durum, ROS'un artışıyla birlikte makromoleküllerin oksidatif hasara uğraması ve hücre ile dokuların zarar görmesiyle karakterizedir. Bazı fizyolojik ve patolojik koşullarda organizmanın antioksidan kapasitesi azalabilir ya da yetersiz hale gelebilir; bu da ROS birikimini ve oksidatif stresi daha da artırır. Kontrolsüz şekilde üretilen ROS, hücre ölümüne yol açabilir ve metabolizmayı değiştirebilir. DNA, protein, lipid ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerin ROS aracılığıyla hızlı ve aşırı oksidasyonu çoğu zaman geri dönüşümsüz hasarlara neden olur, hücresel homeostazı bozar ve sonuçta hücre ölümünü tetikler. Glukotoksisiteye ait yolların aktivasyonu, mitokondriyal

solunum zincirinde süperoksit anyonunun artışıyla ilişkilidir. Oksidatif stres; diyabet ve metabolik sendrom başta olmak üzere obezite ve GDM'nin de dahil olduğu birçok hastalığın fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Fatma vd., 2024). Ayrıca oksidatif stres, hücre proliferasyonu, hücrel aktivasyon, sitokin salınımı ve doku hasarını da etkiler. İnflamatuar sitokinler ile insülin postreseptör yolları, insülin reseptör substratının normal tirozin fosforilasyonunu engelleyerek insülin reseptörüne bağlanma kapasitesini azaltır ve böylece glikoz metabolizmasını değiştirir. (Wang vd., 2020).

Gebelik sürecinde artan metabolik yük, oksidatif stres gelişimini kolaylaştırırken antioksidan savunma sistemlerinin baskılanmasına neden olur. Bu tablo özellikle plasental dokuda reaktif oksijen türlerinin birikmesine yol açarak oksidatif dengenin bozulmasına zemin hazırlar (Biri vd., 2006). GDM gelişen olgularda yükselen glikoz düzeyleri, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde süperoksit üretimini artırır ve böylece oksidatif stresi daha da derinleştirir. Oksidatif stresin artışı, plasentada endotel disfonksiyonu, inflammatuar yanıtın güçlenmesi ve insülin direncinin ortaya çıkması ile ilişkilidir (Lappas vd., 2011). Buna ek olarak, antioksidan kapasitenin azalmasıyla birlikte oksidatif hasarın önemli göstergelerinden biri olan lipid peroksidasyon ürünlerinde artış gözlenir; bu durum hem anne hem de fetüs açısından çeşitli komplikasyonların gelişimine neden olur (Marseglia vd., 2014). Bundan dolayı GDM'de oksidatif stres dengesini yansıtabilecek ve erken dönemdeki patolojik değişiklikleri ortaya koyabilecek biyobelirteçlerin tanımlanması, hastalığın patogenezinin anlaşılması ve önleyici yaklaşımların geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu biyobelirteç adaylarından biri olan Sestrin-2, oksidatif stres altında hücreyi korumak için aktive edilen endojen bir antioksidan proteindir. DNA hasarı, hipoksi ve metabolik stres gibi uyaranlarla indüklenen Sestrin-2, AMP-aktive protein kinazı (AMPK) aktivasyonu üzerinden enerji homeostazını düzenlerken mekanistik rapamisin hedefi kompleks 1 (mTORC1) sinyal yolunu baskılayarak hücrel stres yanıtının dengelenmesine katkı sağlar (Lee vd., 2010). Ayrıca Sestrin-2, ROS'ları doğrudan nötralize edebilme özelliği sayesinde antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirir. Metabolik sendrom, tip 2 diyabet (T2DM) ve obezite gibi metabolik hastalıklarda Sestrin-2 düzeylerinde değişiklikler bulunmuş ve insülin direncinin bu değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hwang vd., 2020). Bununla birlikte, Sestrin-2'nin GDM'deki rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda GDM gelişiminde oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin incelenmesi ve bu süreçte stresle indüklenebilir

bir antioksidan protein olan Sestrin-2'nin olası rolünün değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. GDM hastalarında Sestrin-2 düzeylerinin, oksidatif stres belirteçleri olan Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile birlikte ölçülmesi ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi planlanmıştır. Ayrıca, Sestrin-2 düzeyleri ile metabolik ve inflamatuvar parametreler olan İnsülin, Hemogloblin A1c (HbA1c) ve C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkiler değerlendirilecektir. Bunun yanı sıra; anne yaşı, vücut kütle indeksi, gravite, parite, doğum haftası, doğum ağırlığı, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyos, sezaryen doğum, fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması ve postpartum hemoraji, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, 5. dakika apgar skoru, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi değişkenlerle İnsülin, HbA1c, CRP, oksidatif stres parametreleri ve Sestrin-2 düzeyleri arasındaki olası ilişkiler araştırılacaktır. Bu kapsamda çalışma, GDM'nin patofizyolojisinde oksidatif stresin ve Sestrin-2'nin etkileşimini ortaya koymayı, Sestrin-2'nin erken tanıda biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi ve hastalığın oluşum mekanizmalarına ilişkin yeni bilgiler sunmayı hedeflemektedir. Elde edilecek bulguların, GDM'nin erken tanısı, önlenmesi ve gelecekteki tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabet

2.1.1. Gestasyonel diyabetin tanımı

GDM, gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez bu dönemde tanı alan, karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma ile karakterize yaygın bir gebelik komplikasyonudur. GDM, gebeliğe bağlı olarak gelişen fizyolojik insülin direncinin pankreas tarafından yeterli düzeyde kompanse edilememesi sonucunda ortaya çıkmakta ve maternal hiperglisemiye yol açmaktadır (Karami vd., 2023).

2.1.2. Gestasyonel diyabetin epidemiyolojisi

GDM, dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %2–38'ini etkileyen ve prevalansı tanı kriterlerine ile incelenen popülasyonun özelliklerine bağlı olarak geniş bir aralıkta değişkenlik gösteren, giderek artan sıklığıyla dikkat çeken bir diyabet türüdür. Son yıllarda GDM görülme sıklığındaki artışın; obezite prevalansının yükselmesi, sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması ve ileri anne yaşının giderek daha sık görülmesi gibi küresel ölçekte artan risk faktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Karami vd., 2023).

GDM prevalansındaki değişkenliğin önemli nedenlerinden biri de tanı kriterlerindeki farklılıklardır. Nitekim Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu (IADPSG) tarafından önerilen tanı kriterleri uygulandığında, GDM prevalansının 1999 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzuna kıyasla yaklaşık 2,4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, mevcut veriler GDM prevalansının mevsimsel farklılıklar gösterebildiğini; yaz aylarında daha yüksek, kış aylarında ise daha düşük oranlarda saptandığını ortaya koymaktadır (Karami vd., 2023).

2.1.3. Gestasyonel diyabetin etiyolojisi ve risk faktörleri

GDM için risk faktörleri etiyolojik çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Bu veriler genel olarak gözlemsel niteliktedir. Bunlar arasında aşırı kilo/obezite (Okosun vd., 2004), aşırı gebelik kilo alımı (Durnwald, 2015), batı tipi beslenme (Zhang vd., 2014), etnik köken (Jenum vd., 2012), genetik polimorfizmler (Anghebem-Oliveira vd., 2017), ileri anne yaşı (Lao vd., 2006), makrozomi veya düşük doğum ağırlığı (Pettitt & Jovanovic, 2007), önceki gebeliğinde GDM ve polikistik over sendromu (PCOS) (Bowers vd., 2012) gibi durumlar bulunur (Plows vd., 2018).

Vücut kitle indeksi (VKİ), toplam enerji alımından bağımsız olarak değerlendirildiğinde dahi GDM gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Beslenme örüntüleri incelendiğinde; doymuş yağ asitleri, rafine karbonhidratlar ile kırmızı ve işlenmiş etten zengin diyetlerin GDM riskinde artışla tutarlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmektedir (Bowers vd., 2012). Buna karşılık, lif içeriği yüksek, mikrobeyinler ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme modellerinin GDM gelişme riskini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (Taschereau-Charron vd., 2017). Doymuş yağ asitlerinin, insülin sinyal yollarını doğrudan olumsuz yönde etkileyebileceği; ayrıca sistemik inflamasyonu tetikleyerek endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açabileceği gösterilmiştir. Bu patofizyolojik mekanizmaların her ikisi de GDM'nin etiopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (Fung vd., 2005). Öte yandan, balık ve deniz ürünleri başta olmak üzere çeşitli kaynaklardan alınan n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin belirgin anti-inflamatuar özellikler sergilediği ve bu yönüyle metabolik risklerin azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Plows vd., 2018; Taschereau-Charron vd., 2017).

Obezite ve ailede diyabet öyküsünün varlığı, GDM gelişimi açısından en güçlü ve iyi tanımlanmış risk faktörleri arasında yer almaktadır. Vücut ağırlığı arttıkça GDM riskinin belirgin biçimde yükseldiği bilinmektedir. Normal kilolu gebelerle karşılaştırıldığında, gestasyonel diyabet gelişme olasılığının obez kadınlarda 2,14 kat arttığı, kilolu kadınlarda bu artışın 3,56 kata ulaştığı ve aşırı obez kadınlarda ise riskin 8,56 kata kadar yükseldiği görülmektedir (Chu vd., 2007). İleri anne yaşı da GDM gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, yaş için evrensel olarak kabul edilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA), 25 yaş ve üzerini GDM açısından risk grubu olarak tanımlamayı önermektedir. Epidemiyolojik veriler GDM'nin 20 yaş altındaki gebelerde nadir görüldüğünü buna karşın 20–29 yaş grubundaki gebelerin %33,3'ünde ve 30–39 yaş aralığındaki gebelerin %58,3'ünde GDM tanısı konulduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra son yıllarda psikososyal faktörlerin de GDM gelişiminde rol oynayabileceği vurgulanmakta olup, depresyonun bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiği ve GDM gelişme olasılığını yaklaşık 1,54 kat artırdığı bildirilmektedir (Karami vd., 2023).

Yukarıda anlatılan temel risk faktörlerine ek olarak, epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen bulgular gerek gebelik öncesi dönemde gerekse gebelik süresince beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı davranışlarının GDM gelişme riski ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Uzun yıllar boyunca gebelik döneminde fiziksel aktivitenin önerilmesi

konusunda çekinceler bulunmuş, özellikle egzersiz sırasında oluşan vücut ısısı artışının fetal teratojenik etkilere yol açabileceği öne sürülmüştür (Artal & O'Toole, 2003).

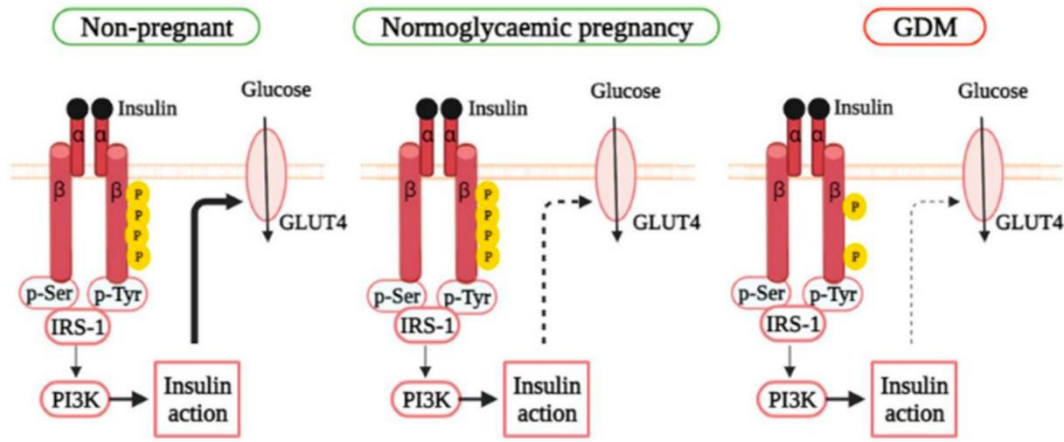
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından ortaya konan GDM risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (TEMED, 2024).

- GDM öyküsü bulunması
- Obezite
- Anne yaşının >40 olması
- Glikozüri
- Prediyabet varlığı
- Birinci derece akrabalarda DM
- Makrozomik bebek doğurmak
- PCOS
- Kortikosteroid kullanımı
- Antipsikotik kullanımı
- HbA1c \geq 5,7
- Bozulmuş glikoz toleransı (BGT)
- Bozulmuş açlık glikozu (BAG)
- Yüksek riskli ırk/etnisite
- KVH öyküsü
- Hipertansiyon (\geq 140/90 veya HT için tedavi alıyor olmak)
- HDL<35mg/dL ve/veya trigliserid>250mg/dL
- Sedanter yaşam
- İnsülin direnci ile ilişkili bulgular (ciddi obezite, akantozis nigrikans)

2.1.4. Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi

Sağlıklı bir gebelik sürecinde maternal organizma, büyüyen fetüsün artan fizyolojik gereksinimlerini karşılayabilmek amacıyla çok sayıda sistemik adaptasyon geliştirir. Bu adaptif değişiklikler başta kardiyovasküler, renal, endokrin ve metabolik sistemler olmak üzere pek çok fizyolojik eksen kapsamakta olup, gebeliğin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Gebeliğe özgü metabolik adaptasyonların merkezinde ise insülin duyarlılığındaki değişimler yer almaktadır. Gebelik ilerledikçe östrojen, progesteron, prolaktin, kortizol, plasental büyüme hormonu ve insan plasental laktojeni gibi hormonların düzeylerinde meydana gelen kademeli artış, fizyolojik bir insülin direnci tablosunun gelişimini desteklemektedir (Kampmann vd., 2015; Plows vd., 2018). Bu fizyolojik insülin direnci, maternal kan glikoz düzeylerinin yükselmesine yol açarak glikozun plasenta aracılığıyla fetüse geçişini kolaylaştırmakta ve fetal büyüme için gerekli enerji kaynağını sağlamaktadır (Kampmann vd., 2015). Buna ek olarak, insülin duyarlılığındaki bu azalma endojen glikoz üretimini ve lipolizi uyularak hem kan glikoz konsantrasyonlarında hem de dolaşımdaki serbest yağ asidi (FFA) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Plows vd., 2018). Gebelikte glikoz

homeostazının korunabilmesi için maternal pankreasta β -hücre kütleinde artış meydana gelir. Bu artışın β -hücre hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla sağlandığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Ramos-Román, 2011). Gebelikte glikoz homeostazının korunabilmesi için maternal pankreasta β -hücre kütleinde artış meydana geldiği; bu artışın β -hücre hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla sağlandığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Ramos-Román, 2011). Ancak GDM gelişen olgularda, pankreatik β -hücrelerin gebeliğe özgü artmış metabolik gereksinimlere yeterli yanıt veremediği görülmektedir. Azalmış insülin duyarlılığı ile gelişen bu yetersiz kompanzasyon, hiperglisemi tablosunun ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu süreç, insülin sinyal iletiminde görev alan insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), fosfoinozimid 3-kinaz (PI3K) ve glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) ekspresyonlarında meydana gelen belirgin azalma ile daha da derinleşmektedir (Şekil 1). Doğum sonrasında ise β -hücre fonksiyonları, kan glikoz düzeyleri ve insülin duyarlılığı bazı kadınlarda fizyolojik sınırlara geri dönebilirken, bazı olgularda bu bozuklukların kalıcı hale geldiği bildirilmektedir. Bu durum, ilerleyen dönemlerde obezite gelişimi, persistan insülin direnci ve dislipidemi riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (Alesi vd., 2021).



Şekil 1. Gebe olmayan, normoglisemik gebe ve GDM’de IRS-1/PI3K-GLUT4 aracılı insülin sinyal yolundaki farklılıklar (Karami vd., 2023)

GDM gelişimi kademeli bir süreçtir. Klinik tanının konulmasından önceki dönemde, GDM geliştiren gebelerde amino asitler, lipidler, organik asitler ve diğer metabolitlere ait düzeylerin, sağlıklı gebelik süreci gösteren kadınlara kıyasla anlamlı biçimde farklılaştığı bildirilmektedir. Bu bulgular, metabolik düzenlenmedeki bozulmaların GDM’nin klinik olarak saptanabilir hale gelmesinden daha erken dönemde ortaya çıktığını ve hastalığın subklinik

fazında metabolomik düzeyde izlenebilir değişikliklerin mevcut olduğunu göstermektedir (Xie vd., 2023).

GDM çoğu olguda gebelik süresince ortaya çıkan kronik insülin direnci zemininde gelişen pankreatik β -hücre fonksiyon bozukluğunun sonucudur. Bu nedenle, hem β -hücre disfonksiyonu hem de periferik doku insülin direnci, GDM patofizyolojisinin temel ve birbirini tamamlayan bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Pek çok vakada bu metabolik bozuklukların gebelik öncesi dönemde mevcut olduğu ve zaman içerisinde ilerleyici bir özellik gösterebildiği bildirilmektedir. Bu durum, GDM öyküsü bulunan kadınlarda gebelik sonrasında T2DM gelişme riskinin belirgin biçimde arttığını ortaya koymaktadır (Homko vd., 2001). GDM'nin patogenezinde yalnızca pankreas değil; beyin, yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve plasenta gibi çeşitli organ ve sistemler de sürece katkıda bulunmakta veya hastalıktan etkilenmektedir. Bu çoklu organ etkileşimi, GDM'nin sistemik bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Plows vd., 2018).

2.1.4.1. β -hücre disfonksiyonu

Pankreatik β -hücrelerin temel fizyolojik görevi, dolaşımdaki glikoz düzeylerindeki artışı algılayarak buna uygun miktarda insülin sentezlemek, depolamak ve salmaktır. β -hücrelerinin kan glikoz konsantrasyonlarını yeterli düzeyde algılayamaması ya da glikoz yüküne yanıt olarak yeterli insülin sekresyonu gerçekleştirememesi durumu β -hücre disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu disfonksiyonun, kronik aşırı beslenmeye bağlı olarak uzun süreli artmış insülin üretim ihtiyacının bir sonucu olarak geliştiği öne sürülmektedir (Weir vd., 2001). Bununla birlikte, β -hücre işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmalar oldukça heterojen ve karmaşık olup, sürecin farklı basamaklarında ortaya çıkabilmektedir. Proinsülin sentezi, post-translasyonel modifikasyonlar, insülin granüllerinin depolanması, glikoz duyarlılığının azalması veya granül ekzositozundaki bozukluklar bu süreçte rol oynayabilen başlıca mekanizmalar arasında yer almaktadır. β -hücre disfonksiyonu, eşlik eden insülin direnci varlığında daha da belirgin hale gelmektedir. Periferik dokularda insülin aracılı glikoz alımının azalması, glisemik kontrolün sağlanabilmesi amacıyla β -hücrelerinin daha fazla insülin üretmeye zorlanmasına neden olmakta; bu durum ise β -hücre yükünü artırarak hipergliseminin derinleşmesine katkıda bulunmaktadır. Glikozun β -hücre fonksiyonları üzerindeki doğrudan toksik etkisi glukotoksisite olarak tanımlanmakta ve β -hücre hasarının ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Ashcroft vd., 2017). Sonuç olarak, β -hücre

disfonksiyonu ile başlayan süreç; hiperglisemi, insülin direnci ve ilerleyici β -hücre yetmezliğinin birbirini beslediği patolojik bir kısır döngüye dönüşmektedir (Plows vd., 2018).

2.1.4.2. İnsülin direnci

Hedef hücrelerin insülin sinyaline karşı biyolojik yanıtının azalması ile karakterize edilen bir durumdur. Moleküler düzeyde bu tablo, çoğunlukla insülin sinyal iletiminde meydana gelen bozulmalar sonucunda ortaya çıkmakta ve GLUT4'ün hücre içi veziküllerden plazma membranına translokasyonunun yetersiz kalmasıyla sonuçlanmaktadır. GLUT4, glikozun insülin aracılı olarak hücre içine alınıp enerji metabolizmasında kullanılmasından sorumlu başlıca taşıyıcı protein olarak görev yapmaktadır. Normal gebelik ile karşılaştırıldığında, GDM olgularında insülin aracılı glikoz alım hızının yaklaşık %54 oranında azaldığı bildirilmektedir (Catalano, 2014). GDM'de insülin reseptör yoğunluğunun genellikle korunmuş olduğu bilinir. Buna karşın reseptör düzeyinde meydana gelen post-translasyonel değişikliklerin insülin sinyalizasyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Özellikle insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunun azalması ya da serin/treonin fosforilasyonunun artması insülin etkisini zayıflatmaktadır (Barbour vd., 2007). Buna ek olarak, insülin sinyal iletiminde kritik rol oynayan IRS-1, PI3K ve GLUT4 gibi moleküllerin ekspresyon ve/veya fosforilasyon düzeylerinde azalma GDM ile ilişkilendirilmiştir (Catalano, 2014). Dikkat çekici olarak, bu moleküler bozuklukların önemli bir kısmının doğum sonrasında da persiste edebildiği ve uzun dönem metabolik risklere katkı sağlayabildiği bildirilmektedir.

2.1.4.3. Nörohormonal işlev bozukluğu

GDM olgularında gözlenen insülin direncinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nörohormonal aks iştah kontrolü, enerji alımı ve harcaması ile bazal metabolizma hızının düzenlenmesinde görev alan, merkezi ve periferik bileşenlerden oluşan karmaşık bir sinyal ağıdır. Merkezi bileşenler arasında bilişsel süreçler, görsel uyaranlar ve ödül mekanizmalarını yöneten kortikal merkezler yer alırken periferik bileşenler tokluk ve açlıkla ilişkili hormonlardan oluşmaktadır (Morton vd., 2006; Thorens, 2008). Bu çok katmanlı düzenleyici ağ, yağ dokusu birikimi ve glikoz kullanımını etkileyerek GDM gelişimine katkıda bulunmaktadır. Nörohormonal ağın işleyişi büyük ölçüde sirkadiyen ritim tarafından düzenlenmektedir. Bu durum, uyku bozuklukları bulunan bireylerde veya vardiyalı çalışma düzenine sahip kadınlarda GDM sıklığının artmasını açıklayabilecek olası bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Metabolik kontrolün nörohormonal bileşenleri arasında, başlıca

yağ dokusu tarafından salgılanan hücresel sinyal proteinleri olan adipokinler merkezi bir konuma sahiptir. Leptin ve adiponektin, bu adipokinlerin en iyi tanımlanmış örnekleri arasında yer almaktadır. Leptin, yeterli enerji depolarının varlığına yanıt olarak ağırlıklı olarak adipositler tarafından salgılanan ve tokluk hissinin oluşmasında görev alan bir hormondur. Obezite durumunda leptin direncinin gelişmesiyle birlikte plazma leptin düzeylerinde artış (hiperleptinemi) gözlenmekte olup, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının genellikle yağ dokusu miktarı ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir (Hamilton vd., 1995). İnsülin direncine benzer şekilde, fizyolojik gebelik sürecinde de belirli ölçüde leptin direnci geliştiği ve bunun artan enerji depolarını desteklemeye yönelik olduğu düşünülmektedir. GDM olgularında leptin direncinin daha belirgin hale geldiği ve buna bağlı olarak hiperleptineminin arttığı gösterilmiştir (Honnorat vd., 2015). Gebelik sırasında plasenta, dolaşımdaki leptinin önemli bir kaynağıdır. GDM'de plasental leptin üretiminin, plasental insülin direncine sekonder olarak arttığı, bunun da hiperleptinemi tablosunu daha da ağırlaştırdığı öne sürülmektedir. Artmış plasental leptin düzeylerinin, plasenta aracılığıyla amino asit taşınmasını artırarak fetal büyümeyi desteklediği ve fetal makrozomi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Pérez-Pérez vd., 2013). Adiponektin de leptine benzer şekilde esas olarak adipositler tarafından sentezlenen bir hormondur. Ancak leptinden farklı olarak plazma adiponektin konsantrasyonları yağ dokusu kütlesi ile ters orantılıdır ve obez bireylerde belirgin biçimde düşük düzeylerde saptanmaktadır. GDM de azalmış adiponektin düzeyleri ile ilişkilidir (Williams vd., 2004). Adiponektin, plasentanın sinsityotrofoblast tabakasında düşük düzeylerde eksprese edilmekle birlikte, normal ve GDM gebeliklerdeki plasental rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Fasshauer vd., 2014). Bununla birlikte, artan kanıtlar adiponektinin plasental insülin sinyalizasyonunu ve amino asit taşınımını baskılayarak fetal büyümeyi sınırlayıcı etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu bağlamda, plasental adiponektin genine ait metilasyon değişikliklerinin maternal glikoz intoleransı ve fetal makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bouchard vd., 2012).

2.1.4.4. Yağ dokusu

Yalnızca enerji fazlasının güvenli biçimde depolanmasını sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda adipokinler (leptin ve adiponektin gibi) ile tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi çeşitli sitokinleri aktif olarak sentezleyip dolaşıma salan metabolik olarak aktif bir endokrin dokudur. Bu biyolojik mediyatörlerin, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde geniş kapsamlı etkileri bulunmaktadır

(Homko vd., 2001). Bu bağlamda, yağ dokusunun enerji depolama kapasitesi metabolik homeostazın sürdürülmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Normal gebelik sürecinde erken dönem, maternal yağ dokusu kütlesinde artış ile karakterize edilirken; gebeliğin ilerleyen evrelerinde, fetal büyüme ve gelişimi desteklemek amacıyla yağ dokusundan lipid mobilizasyonu artmaktadır. Ancak bu adaptif süreçlerin her ikisinin de GDM varlığında bozulduğu ve sınırlı kaldığı öne sürülmektedir (Rojas-Rodriguez vd., 2015). GDM, adiposit farklılaşmasının azalması ve buna eşlik eden adiposit hipertrofisi ile ilişkili olup, bu morfolojik değişikliklere insülin sinyalizasyonunun düzenlenmesinde görev alan moleküllerin, yağ asidi taşıyıcılarının ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR γ) gibi adipogenez için kritik öneme sahip transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunda azalma eşlik etmektedir (Lappas, 2014). İnsülin direnci ile birlikte görülen azalmış adiposit farklılaşması, yağ dokusunun aşırı enerji yükünü güvenli bir şekilde depolama kapasitesini kısıtlamakta ve bu durum, fazla lipidlerin diğer periferik organlara yönlenmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak, kas ve karaciğer gibi insüline duyarlı dokularda gluko-lipotoksisite gelişmekte ve metabolik disfonksiyon derinleşmektedir. Nitekim, hem T2DM hem de GDM olgularında iskelet kası ve karaciğerde artmış lipid birikimi mevcuttur (Plows vd., 2018).

2.1.4.5. Karaciğer metabolizması

GDM patofizyolojisinde rol oynamakla birlikte, hastalığın birincil tetikleyicisi olarak kabul edilmemektedir. GDM'de hepatik glikoz üretiminin, özellikle glukoneogenez yoluyla, arttığı; bu artışın açlıkta belirgin olduğu ve postprandiyal dönemde yeterince baskılanamadığı bildirilmiştir (Catalano, 2014). Bunun yalnızca insülin direncine bağlı yanlış glikoz algılaması ile açıklanamayacağı, zira karaciğer glikoz alımının büyük ölçüde (~%70) insülinden bağımsız gerçekleştiği bilinmektedir. İnsülin sinyalizasyonu ile glukoneogenezin düzenlenmesinde ortak rol oynayan PI3K gibi moleküler yolların bu sürece katkıda bulunabileceği; ayrıca artmış protein alımı ve kas yıkımının glukoneogenez için substrat sağlayarak hepatik glikoz üretimini artırabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar karaciğerin GDM veya T2DM gelişiminde primer patojenik sürücünden ziyade, ikincil bir düzenleyici rol üstlendiğini göstermektedir (Nolan vd., 2011)

2.1.4.6. İskelet ve kalp kası metabolizması

Güncel veriler T2DM'da iskelet kası insülin direncinin hipergliseminin bir nedeni olmaktan ziyade bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Kısa süreli aşırı beslenme

sonrasında dahi, kalp ve iskelet kasının aşırı enerji yükünü yağ dokusuna yönlendirebilmek amacıyla insülin direnci geliştirdiği ortaya konmuştur (Hoy vd., 2009). Bu durum, GDM için olası tedavi yaklaşımlarını değerlendirirken kritik bir noktaya işaret etmektedir. Zira plazma glikoz düzeyleri düşürülmeden iskelet kası insülin direncinin doğrudan düzeltilmesine yönelik girişimlerin potansiyel olarak zararlı olabileceği öne sürülmektedir (Nolan vd., 2011). Hem T2DM hem de GDM'de insülin duyarlılığından bağımsız olarak iskelet kası hücrelerinde mitokondri sayısı ve fonksiyonunda azalma görülmüştür. Bu durumun genetik yatkınlık, erken yaşamda metabolik programlama veya kronik fiziksel hareketsizlik gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, mitokondriyal içeriğin ve işlevin azalması, GDM'de gözlenen glikoz kullanımındaki düşüğe ek bir katkı sağlamaktadır (Plows vd., 2018).

2.1.4.7. Oksidatif stres

HücreSEL düzeyde prooksidanlar ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bu dengesizlik, proteinler, lipitler ve DNA gibi temel biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü olumsuz yönde etkileyerek hücreSEL hasara yol açabilmekte; bu nedenle GDM ve diğer bir çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Lappas, 2014). Reaktif oksijen türleri (ROS), oksijenin serbest radikal ve radikal olmayan türevleri olup başlıca süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi molekülleri içermektedir (Baek & Skinner, 2012). Hiperglisemik ortamın oksidatif stres oluşumunu artırdığı bilinmekte olup, GDM'li kadınlarda serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan temizleme mekanizmalarının bozulduğu bildirilmiştir (Zhu vd., 2015). Artmış ROS düzeyleri, insülin sinyal yolunda kritik öneme sahip IRS-1 ve GLUT4 üzerine doğrudan etki ederek insülin aracılı glikoz alımını azaltmaktadır (Pessler vd., 2001). Ayrıca ROS'un, karaciğer ve iskelet kasında glikojen sentezini azaltarak glikoz homeostazını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , NADPH oksidaz 4 (NOX4) gibi ROS üretiminden sorumlu enzimlerin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırarak oksidatif stresin şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir (Manea vd., 2010). Buna karşılık, selenyum ve çinko gibi eser elementlerin antioksidan savunma sistemlerinde görev alan bazı enzimlerin aktivitesi için gerekli olduğu; bu nedenle söz konusu mikrobelerin GDM ile ters yönlü bir ilişki sergileyebileceği öne sürülmektedir (Bo vd., 2005).

2.1.5. Sestrin-2

Sestrinler (SESNS); oksidatif stres, DNA hasarı, hipoksi gibi farklı hücrel stres koşullarına yanıt olarak ekspresyonu artabilen, oksidatif stresle ilişkili bir protein ailesini oluşturmaktadır (Lu vd., 2023). Bu proteinler, ROS üretimini baskılamanın yanı sıra mekanistik hedefi rapamisin (mTOR) sinyal yolunun aktivitesini azaltarak hücreleri stres kaynaklı hasarlara karşı korumakta ve hücrel homeostazın sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Budanov vd., 2010; Chantranupong vd., 2014; Peng vd., 2014). Güncel bilgiler doğrultusunda SESN1, SESN2 ve SESN3 olmak üzere üç farklı sestrin geni tanımlanmış olup, her birinin özgün biyolojik işlevlere sahip olduğu giderek artan sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (Budanov vd., 2010). Bu genler arasında yer alan SESN2, AMP-aktive protein kinazı (AMPK) aktive etmesi ve mTORC1 sinyal yolunu inhibe etmesi yoluyla belirgin bir antioksidan etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar, yapısal olarak SESN1 genine yüksek benzerlik gösteren SESN2'nin, hipoksik koşullarda p53 bağımsız mekanizmalar aracılığıyla fonksiyon görebildiğini ortaya koymuştur (Budanov vd., 2002). Oksidatif stres varlığında SESN2, transkripsiyonel düzeyde uyarılmakta olup, bu genin aşırı ekspresyonunun oksidatif hasarın sınırlandırılması, hücrel canlılığın korunması ve hücre fonksiyonlarının devamlılığı açısından kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Bae vd., 2013; Jegal vd., 2016; Kim vd., 2017).

Sestrin-2, SESNS protein ailesinin önemli üyelerinden biridir ve hayvan türlerinde yaygın olarak bulunan, hücrel stres yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiş görece yeni tanımlanmış bir proteindir. Sestrin-2 geni ilk kez, insan nöroblastoma hücrelerinde hipoksik koşullar altında ekspresyonu artan bir gen olarak tanımlanmıştır (Budanov vd., 2010). Sonraki çalışmalar, Sestrin-2'nin memeli hücrelerinde hipoksiye ek olarak açlık, iyonizan radyasyon, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresi gibi çeşitli patofizyolojik durumlar sırasında hücre içinde biriktiğini ortaya koymuştur (Park vd., 2022). Literatürde Sestrin-2 üzerine yapılan erken dönem çalışmalar ağırlıklı olarak obezite, yaşlanma ile ilişkili hastalıklar ve maligniteler gibi metabolik bozukluklara odaklanmış olsa da güncel araştırmalar bu proteinin kardiyovasküler, renal, hepatik, solunum sistemi ve nörolojik hastalıkların patogeneğinde de önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Ayrıca Sestrin-2'nin farklı organ sistemlerinde koruyucu etkiler sergilediği bildirilmektedir (Ala & Eftekhar, 2021). Bu koruyucu etkilerin; oksidatif stres yanıtının düzenlenmesi, mitokondriyal fonksiyonların sürdürülmesi, ER stresi kontrolü, otofaji aktivasyonu, hücrel metabolizmanın dengelenmesi ve enflamatuvar yanıtın modülasyonu gibi çok sayıda karmaşık biyolojik mekanizma

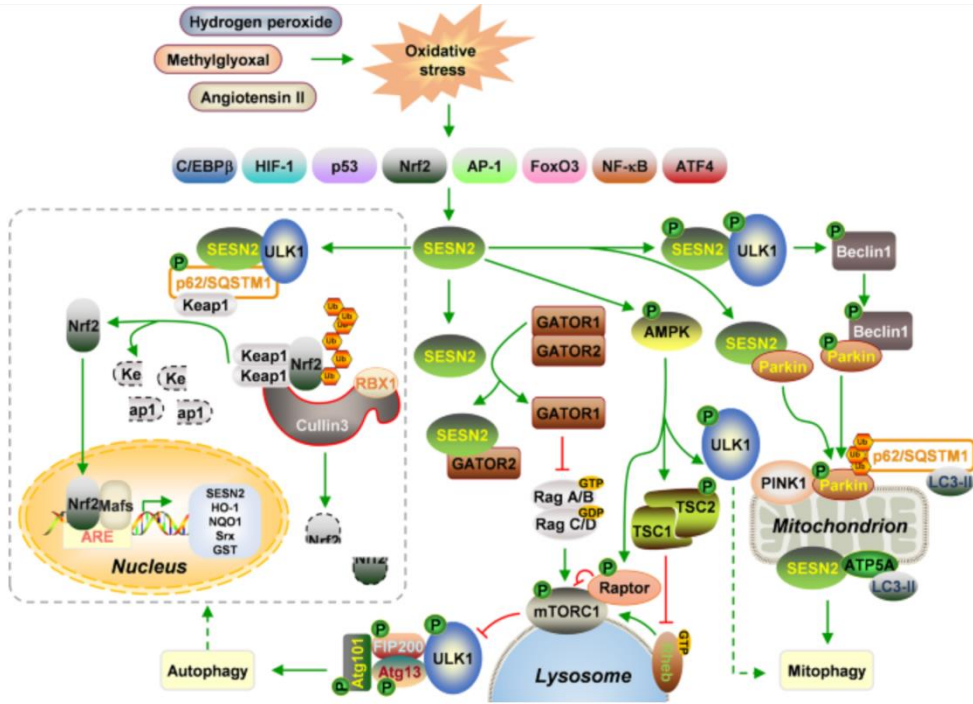
aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Ala & Eftekhar, 2021; Pasha vd., 2017). Son yıllarda, artan sayıda çalışma Sestrin-2 ve diyabet arasındaki korelasyonlar bildirmekte ve bu da Sestrin-2'nin diyabet için yeni bir terapötik hedef haline gelebileceğini göstermektedir (Ala & Eftekhar, 2021; Zhang vd., 2023).

Sestrin-2 sinyalizasyonunun up-regülasyon faktörleri; hücrel stres koşullarında Sestrin-2 ekspresyonunun; tümör baskılayıcı protein p53, hipoksiye duyarlı faktör-1 α (HIF-1 α), nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör-2 (Nrf2), nükleer faktör- κ B (NF- κ B), aktive transkripsiyon faktörü 4 (ATF4), c-Jun NH₂-terminal kinaz (JNK)/c-Jun sinyal yolu, Forkhead kutusu O3 (FoxO3), aktive protein 1 (AP-1) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Oksidatif stres, ER stresi, DNA hasarı, hipoksi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi farklı stres uyaranları, söz konusu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikleyerek Sestrin-2'nin ekspresyon düzeylerinde ve biyolojik aktivitesinde değişikliklere yol açmaktadır (Zhang vd., 2023).

Sestrin-2 sinyalizasyonunun down-regülasyon yolları; Sestrin-2, çeşitli hücrel stres uyaranlarıyla indüklenmesini takiben, birden fazla sinyal iletim yolunu modüle ederek biyolojik etkilerini ortaya koymaktadır. Bu etkiler; AMPK/mTOR, Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein-1/nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör-2 (Keap1/Nrf2), mitojenle aktive protein kinaz-8/c-Jun N-terminal kinaz-1 (MAPK8/JNK1), AMPK/peroksizom proliferatör-aktive reseptör- γ koaktivatör-1 α (AMPK/PGC-1 α), hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar (ERK1/2), trombospondin-1/dönüşüm büyüme faktörü- β 1/Smad3 (TSP-1/TGF- β 1/Smad3) ile TGF- β /NOX4/ROS aracılı sinyal yolları üzerinden gerçekleşmektedir. Bu sinyal ağları içerisinde özellikle AMPK/mTOR ve Keap1/Nrf2 yolları, Sestrin-2'nin diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların patogenezindeki rolü ile en güçlü ilişki gösteren temel mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (Zhang vd., 2023).

Sestrin-2, mTORC1'in inhibisyonu ve/veya AMPK'nın uyarılması yoluyla, çeşitli hastalık durumlarında antioksidan savunma ve apoptoz ile ilişkili biyolojik etkiler göstermektedir (Hwang vd., 2020). Sestrin-2'nin mTORC1 üzerindeki baskılayıcı etkisi, AMPK'ya bağımlı ya da AMPK'dan bağımsız mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebilmektedir. AMPK aktivasyonunun düzenlenmesinde Sestrin-2'nin, kalmodulin bağımlı protein kinaz-2'den (CAMKK2) bağımsız bir şekilde karaciğer kinaz B1'in (LKB1) hücre içi alımını kontrol ettiği ve LKB1/AMPK α 1 β 1 γ 1 kompleksinin ekspresyonunu artırdığı ileri sürülmektedir. AMPK aracılı sinyal iletiminin yanı sıra Sestrin-2, RagA/B düzenleyici

protein kompleksi-2'ye (GATOR2) doğrudan bağlanabilmekte; GATOR1'in serbestleşmesini kolaylaştırarak RagA/B'nin inhibisyonunu desteklemekte ve bu yolla mTORC1 aktivitesini güçlü ve geri dönüşümsüz biçimde baskılayabilmektedir. Öte yandan Sestrin-2, mTORC2 ile olan etkileşimi ve negatif geri bildirim mekanizmasının inhibisyonu aracılığıyla mTORC2 aktivitesini artırmaktadır. GATOR2–mTORC2 ekseninin, Sestrin-2 kaynaklı AKT aktivasyonunda temel bir rol oynadığı ve bu yolak üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlandığı bildirilmektedir (Zhang vd., 2023).



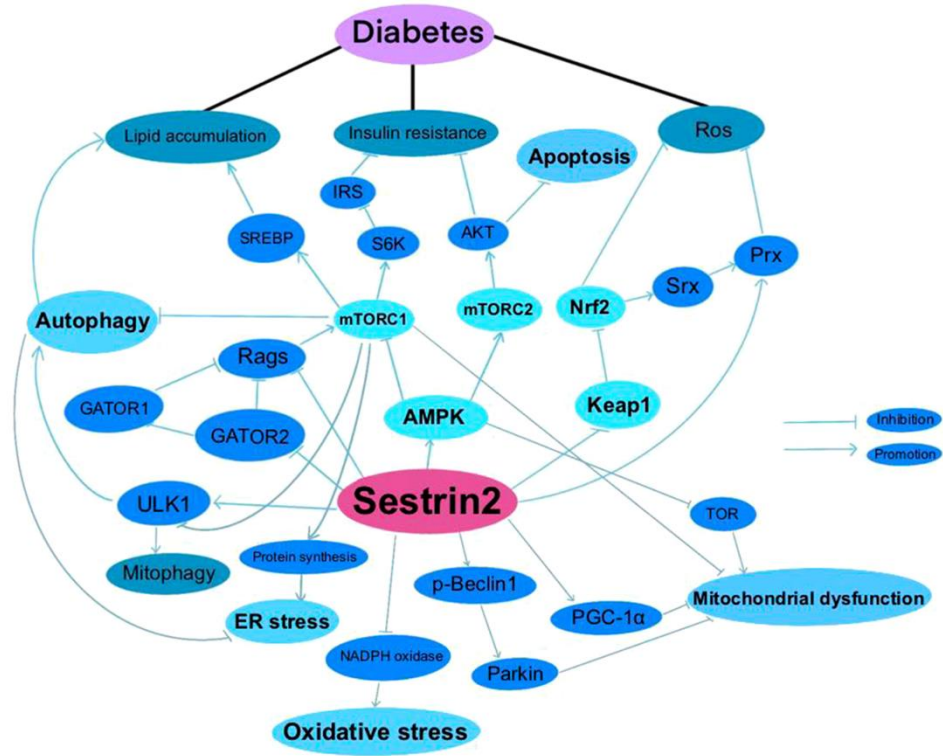
Şekil 2. Oksidatif stres altında Sestrin-2 aracılı sinyal yolları ve otofaji–mitofaji düzenlenmesi (Lu vd., 2023)

2.1.5.1. Sestrin-2'nin diyabetteki rolleri

Diyabet, hücresel enerji ve besin durumu algılanmasında temel rol oynayan AMPK ve mTOR yollarındaki işlevsel bozukluklarla karakterize bir metabolik hastalıktır. Özellikle mTORC1'in kronik ve sürekli aktivasyonu, hepatosit otofajisinin baskılanmasına yol açmakta; bu durum insülin reseptör substratlarının fosforilasyonunun inhibisyonu üzerinden insülin direnci gelişimini ve T2DM ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Aşırı beslenme koşullarında mTORC1'in kalıcı hücresel aktivasyonu, protein ve lipid sentezini artırırken otofajiye bağlı katabolik süreçleri baskılamaktadır. Kronik mTORC1 aktivasyonunun hücre üzerindeki zararlı etkilerini sınırlayan temel negatif geri besleme mekanizmalarından biri, Sestrin-2'nin transkripsiyonel olarak uyarılmasıdır. Aşırı beslenme gibi stres yanıtlarının aracılık ettiği uzun

sürekli mTORC1 aktivasyonu, sonuçta Sestrin-2 ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. Aktivasyonunun ardından Sestrin-2, AMPK sinyal yolunu uyararak mTORC1 aktivitesini baskılamakta ve bu mekanizma aracılığıyla otofajik süreçleri yeniden aktive etmektedir. İnsülin direncinin başlıca hedef dokuları arasında karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu yer almaktadır. Deneysel T2DM ve obezite modellerinde, Sestrin-2'nin bu dokuların tümünde belirgin düzeylerde biriktiği gösterilmiştir. Sestrin-2'nin AMPK aktivasyonunu artırdığı, hepatik mTORC1-S6K sinyalini baskıladığı ve bu yolla obez fare modellerinde kan glikoz düzeylerinin düşürülmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Buna karşılık, Sestrin-2 ablasyonu hepatik mTORC1-S6K yolunun aşırı aktivasyonuna neden olmakta; insülin direnci, hepatik steatoz ve diyabetik progresyonu artırarak Sestrin-2'nin metabolik homeostazın korunmasındaki merkezi rolünü ortaya koymaktadır. İnsülinin, fare primer hepatositlerinde Sestrin-2 ekspresyonunu yukarı regüle ettiği; bu etkinin PI3K/PKB/mTOR sinyal yolu aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu bulgular, Sestrin-2'nin insülin sinyal iletimi üzerinde geri besleme mekanizması yoluyla düzenleyici bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. Ayrıca Sestrin-2'nin AMPK/mTORC1 sinyal yolunu modüle ederek otofajiyi indüklediği, insülin duyarlılığının ve glikoz metabolizmasının sürdürülmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Sestrin-2/AMPK/mTORC1 ekseninin β -hücre fonksiyonunun korunmasında ve diyabetle ilişkili patolojik streslere karşı hücrel direncin artırılmasında rol oynadığı belirtilmektedir. Bu bulgular doğrultusunda Sestrin-2, potansiyel bir insülin duyarlılaştırıcı molekül ve β -hücre homeostazının temel düzenleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Sestrin-2'nin eksikliği veya işlevsel bozukluğu, insülin direnci gelişimine ve diyabetin ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir. Daha önce belirtildiği üzere, Sestrin-2 klasik AMPK/mTORC1 yolunun ötesinde, GATOR2-GATOR1-mTORC1 sinyal eksenine gibi alternatif mekanizmalar aracılığıyla da mTORC1 aktivitesini aşağı yönlü düzenleyebilmektedir. Bunun yanı sıra, yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite koşullarında Sestrin-2'nin GATOR2-mTORC2 yolu üzerinden mTORC2 ile etkileşime girerek bu kompleksin aktivitesini artırdığı bildirilmiştir. Ancak mevcut bilgiler ışığında, Sestrin-2'nin mTOR kompleksleri üzerindeki bu alternatif düzenleyici mekanizmalarının diyabetik modellerde yeterince araştırılmadığı ve henüz net olarak doğrulanmadığı görülmektedir. Klinik düzeyde yapılan bazı çalışmalarda obezite, T2DM ve metabolik sendromlu bireylerde dolaşımdaki Sestrin-2 düzeylerindeki değişimler incelenmiş; ancak sonuçlar arasında tutarlı bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalarda diyabetli bireylerde dolaşımdaki Sestrin-2 düzeylerinin azaldığı ve glisemik parametrelerle negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Golpour ve ark.'nın çalışmasında da plazma Sestrin-2 konsantrasyonunun obezite ve T2DM varlığında azalma eğiliminde olduğu

gösterilmiştir. Buna karşın, bazı araştırmalarda T2DM, obezite ve metabolik sendromlu hastalarda serum Sestrin-2 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca Sestrin-2 konsantrasyonunun, insülin direnci göstergeleri ve vücut yağ yüzdesi ile anlamlı ilişkiler gösterdiği bildirilmiştir (Zhang vd., 2023).



Şekil 3. Diyabette Sestrin-2 merkezli metabolik ve stres yanıtı ağları (Zhang vd., 2023)

Sestrin-2'nin diyabet ve diyabetle ilişkili patofizyolojik süreçlerdeki etkilerini inceleyen araştırmalar, aşağıdaki tabloda sistematik olarak özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Sestrin-2'nin diyabet ve diyabetle ilişkili yolları ve etkileri (Zhang vd., 2023)

Hastalık tipi / Müdahale	Model	Yolak (Pathway)	Etkisi (Effect)
Obezite	Fareler	Sestrin2 AMPK'yı aktive eder, mTORC1-S6K'yı baskılar.	Metabolik homeostazı sürdürür.
İnsülin sinyalleşmesi	Primer hepatik hücreler	İnsülin, Sestrin2'yi PI3K/PKB/mTOR yoluyla yukarı regüle eder.	İnsülin sinyalleşmesinde negatif geri besleme etkisi oluşturur.
Egzersiziz	Fareler	Sestrin2, AMPK ile etkileşir ve otofajiyi aktive eder.	Egzersizin insülin duyarlılığını artırıcı etkilerini aracılır.
İnsülin direnci	C2C12 miyotüpler	Sestrin2, AMPK aktivasyonu yoluyla otofajiyi indükler.	İnsülin ve glukoz duyarlılığını sürdürür.
Patolojik stres (diyabet)	Pankreatik β-hücreler	Sestrin2, AMPK-bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla mTORC1 aktivasyonunu baskılar.	β-hücre fonksiyonunu korur.
Düzenli egzersiz / obezite	Kahverengi adipoz doku (fare)	Sestrin2 UCP1 ekspresyonunu baskılar.	Termojenezi ve mitojenezi düzenler.
β3AR agonisti	İnguinal beyaz yağ dokusu ve soleus kası (fare)	Sestrin2, β3AR'ı regüle eder.	Lipid damlacık boyutunu azaltır, kas kütlelerini artırır.
Yüksek glukoz ve dislipidemi	Monosit	Sestrin2, AMPK/mTOR sinyalleşmesini ve AMPK geri beslemesini düzenler.	Monosit aktivasyonunu düzenler.
Yüksek yağlı diyet	Fareler	Sestrin2, AKT'yi GATOR2-mTORC2 eksenine aktive eder.	Metabolik homeostazı destekler.
Obezite + T2DM	T2DM'li obez çocuklar	—	Serum Sestrin2 düzeyi azalmıştır.
T2DM	T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi azalmıştır.
T2DM	T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi azalmıştır.
Yeni tanı T2DM	T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi artmıştır.
T2DM	T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi artmıştır.
Diyabetik Komplikasyonlarda Sestrin2			
Diyabetik Böbrek Hastalığı (DKD)			
Diyabetik böbrek hastalığı (DKD)	İnsan örnekleri ve diyabetik sıçan podositleri	Sestrin2, mitokondri ve podositlerde AMPK'yı düzenler.	DKD hastalarında Sestrin2 ekspresyonu azalır, mitokondriyal disfonksiyonu önler.
Diyabetik nefropati	T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi, özellikle makroalbuminüride azalmıştır.
Diyabetik böbrek hastalığı (DKD)	HK-2 hücreleri	MIR-4756, Sestrin2'yi baskılar.	Albumin kaynaklı renal tübüler epitel-mezenkimal geçişi ve ER stresini artırır.
Diyabetik böbrek hastalığı (DKD)	Diyabetik fareler	Sestrin2, TSP-1/TGF-β1/Smad3 yolunu modüle eder.	Podosit hasarını azaltır.
Diyabetik böbrek hastalığı (DKD)	Diyabetik fareler	Sestrin2, Hippo yolunu düzenler.	Mezanjial hücre proliferasyonunu ve fibrozisi baskılar.
Diyabetik Kalp Hastalığı (DHD)			
Koroner kalp hastalığı (CHD)	CHD'li T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi azalmıştır ve CHD için risk faktörüdür.
Diyabetik miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı	Diyabetik sıçan	Sestrin2, Nrf2 ile etkileşir.	Antioksidan etkileri artırır ve mitokondriyal hasarı azaltır.
Diyabetik kardiyomiopati	Yüksek glukoz maruz kalan kardiyomiyositler	—	Mitokondriyal disfonksiyonu hafifletir ve kardiyak hasarı azaltır.
Diyabetik Nöropati (DN)			
Diyabetik nöropati (DN)	Diyabetik periferik nöropatili T2DM hastaları	—	Serum Sestrin2 düzeyi azalmıştır.

2.1.6. Oksidatif stres

Oksidatif stres, ROS üretimi ile hücrel antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Bu dengesizlik, makromoleküllerin oksidatif hasara uğramasına yol açarak reaktif oksijen türlerinin hücre ve dokular üzerindeki zararlı etkilerini belirgin hâle getirir. Bazı fizyolojik ve patolojik koşullarda antioksidan savunma sistemlerinin zayıfladığı veya tamamen yetersiz kaldığı bilinmekte olup, bu durum ROS düzeylerinde artışa ve oksidatif stresin derinleşmesine neden olmaktadır. Kontrolsüz şekilde artan ROS üretimi, hücrel metabolizmanın bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilmektedir. ROS tarafından DNA, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerin hızlı oksidasyonu geri dönüşü olmayan hasarlara neden olmakta; hücrel homeostazı bozarak apoptoz veya nekroz ile sonuçlanabilmektedir. Glukotoksisite ile ilişkili metabolik yolların aktivasyonu, mitokondriyal solunum zincirinde süperoksit anyonu üretiminin artmasıyla tetiklenmektedir. Oksidatif stres; diyabet ve metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli metabolik hastalıkların fizyopatolojisi ile yakından ilişkili olup, obezite ve gebelik gibi durumlarla da bağlantılıdır. Bu bağlamda, metabolik bozukluklarla sıklıkla birlikte görülen hiperglisemi ve artmış lipit düzeyleri ROS üretimini teşvik eden temel faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca artmış NADH ve FADH₂ düzeyleri, alternatif metabolik yolların aktivasyonu ve mitokondriyal solunum zincirine artan elektron akışı da ROS oluşumunu artırmaktadır. Yükselen ROS seviyeleri, insülin sekresyonunda bozulmaya ve pankreatik β -hücre hasarına neden olmaktadır (Bogdanet vd., 2020) Reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal membran potansiyelini bozması, glikoza bağlı ATP sentezinde azalmaya neden olmakta ve bu durum insülin sekresyonunun baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (Maechler & Wollheim, 2001). Bunun yanı sıra, mitokondriyal geçirgenliğin artması sitokrom c ve apoptoz indükleyici faktör gibi proapoptotik proteinlerin salınımını tetikleyerek β -hücre apoptozunun gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Ortega-Camarillo vd., 2006).

GDM'nin artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Fizyolojik gebelik sürecinde oksidatif stres düzeylerinde doğal bir artış meydana gelmekte ve buna paralel olarak dolaşımdaki ROS'un konsantrasyonu yükselmektedir. Gebelik sırasında plasenta, ROS üretiminin başlıca kaynaklarından biri olarak kabul edilmektedir. Normal koşullarda antioksidan sistemlerin aktivasyonundaki artış, yükselen oksidatif stres yükünü dengelemektedir (Chiarello vd., 2020). Ancak oksidatif stresin plasental antioksidan kapasiteyi

aşması durumunda, oksidatif hasar maternal dolaşım aracılığıyla uzak dokulara yayılabilmektedir. GDM olgularında, sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında maternal dolaşımdaki oksidatif stres belirteçlerinin anlamlı düzeyde arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının zayıfladığı gösterilmiştir (Gao vd., 2020). Artmış ROS üretimi ve oksidatif stres, hem insülin direncinin gelişiminde hem de insülin üretiminin azalmasında rol oynamaktadır (Evans vd., 2003). Pankreatik β -hücreler, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi serbest radikalleri etkisiz hâle getiren antioksidan enzimleri sınırlı miktarda içermeleri nedeniyle ROS'a karşı özellikle hassastır (Tiedge vd., 1997). Bu bağlamda oksidatif stres; apoptotik süreçlerin aktivasyonu, β -hücre neogenezinde kritik rol oynayan Pdx-1 ve MafA gibi transkripsiyon faktörlerinin baskılanması, K-ATP kanallarının fonksiyonunun zayıflaması ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla insülin sentezinin azalmasına neden olarak β -hücre yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (Maechler vd., 1999). Öte yandan oksidatif stres, insülin sinyal iletim yollarını doğrudan bozarak periferik dokularda insülin duyarlılığının azalmasına yol açabilmektedir. İn vitro çalışmalarda ROS ve oksidatif stresin çeşitli serin kinaz yollarını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu durum, insülin reseptörü (IR) ve insülin reseptör substrat protein ailesinin insüline yanıt olarak tirozin fosforilasyonunun azalmasına ve dolayısıyla insülin etkilerinin zayıflamasına neden olmaktadır (Rains & Jain, 2011). Ayrıca yağ dokusu ve iskelet kasında artmış oksidatif stresin GLUT-4 ekspresyonunu ve hücre içi içeriğini azalttığı, bunun da glikoz alımının düşmesine ve insülin direncinin derinleşmesine yol açtığı bildirilmiştir (Pessler vd., 2001). Bunun yanı sıra oksidatif stresin inflamatuvar yanıtları tetikleyerek hem insülin sentezini hem de insülin sinyal iletimini olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir (Fatma vd., 2024).

2.1.7. Sestrin-2 ve oksidatif stres

Sestrin-2, hücrel stres yanıtında rol alan duyarlı bir belirteç olarak, çeşitli stres koşullarında ekspresyonu artan bir proteindir. Oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, hipoksi, enerji dengesindeki bozulmalar ile yaşlanma ve obeziteyle ilişkili metabolik patolojik durumlar gibi farklı olumsuz uyaranların, Sestrin-2 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (Ding vd., 2016; Saveljeva vd., 2016). Bu bağlamda Sestrin-2, hücrenin çevresel ve metabolik streslere verdiği adaptif yanıtın önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Ekspresyonu artmış Sestrin-2, oksidatif stres yükünü azaltmanın yanı sıra otofaji, ER stres yanıtı, mitokondriyal biyogenez, protein sentezi, hücrel enerji homeostazı ve apoptoz gibi çok sayıda temel hücrel sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etkiler sayesinde Sestrin-2, hem

fizyolojik hem de patolojik koşullarda geniş kapsamlı (pleiotropik) biyolojik fonksiyonlar sergilemektedir. Sestrin-2 tarafından modüle edilen bu hücreyel yolakların büyük bir kısmı birbirleriyle işlevsel olarak bağlantılı olup, hücreyel stres yanıtının bütüncül bir şekilde düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Ala & Eftekhari, 2021; Che vd., 2021; Han vd., 2022; Wu vd., 2016; Zhang & Zhang, 2018).

Oksidatif stres koşullarında hücreyel homeostazın sürdürülebilmesi için Sestrin-2'nin varlığı kritik öneme sahiptir. Farklı hastalık tablolarında Sestrin-2 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın hücrelerin oksidatif stres kaynaklı hasara karşı direnç geliştirmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Artmış oksidatif stres ortamında Sestrin-2; NF-κB, AP-1 ve tümör baskılayıcı p53 gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri aracılığıyla indüklenmektedir. Sestrin-2, oksidatif metabolizmanın dengesinin korunmasına iki temel biyolojik mekanizma üzerinden katkı sağlamaktadır. İlk olarak, antioksidan özellik gösteren bir protein olarak, hücre içi reaktif oksijen türlerinin birikimini doğrudan sınırlandırabilmektedir (Liu vd., 2020). İkinci olarak ise Sestrin-2, Keap1/Nrf2 ve AMPK/mTORC1 gibi başlıca hücreyel sinyal yollarını düzenleyerek dolaylı antioksidan etkiler ortaya koymakta ve böylece hücreyel stres yanıtının bütüncül biçimde kontrol edilmesine katkıda bulunmaktadır (Gao vd., 2020; Pasha vd., 2017).

2.1.8. Klinik bulgular, komplikasyonlar ve tedaviler

GDM hem anne hem de fetüs açısından önemli bir klinik yük oluşturarak gebelik sürecini olumsuz etkileyen bir durumdur. GDM varlığında preeklampsi gelişme riski artmakta; erken doğum, doğum öncesi depresyon, enstrümantal ya da operatif doğum gereksinimi ve doğum travması gibi riskli gebelik sonuçları daha sık gözlenmektedir. Olumsuz obstetrik sonuçlar arasında ayrıca fetal makrozomi riskindeki artış, daha yüksek ölü doğum oranları ve buna eşlik eden doğum komplikasyonları yer almaktadır. Özellikle tanı almamış GDM olgularında veya yetersiz glisemik kontrolün sağlandığı durumlarda, ani intrauterin fetal kayıp gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. GDM'li annelerden doğan yenidoğanlarda ise neonatal dönemde sıklıkla hipoglisemi ve hiperbilirubinemi birlikte görülmektedir. Uzun dönem etkiler değerlendirildiğinde, intrauterin dönemde GDM'ye maruz kalan çocukların ilerleyen yaşamlarında obezite ve T2DM geliştirme riskinin anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir (Alesi vd., 2021).

GDM hem anne hem de fetüs açısından kısa ve uzun vadede çok boyutlu klinik sonuçlara yol açan önemli bir gebelik komplikasyonudur. GDM varlığı, fizyolojik gebeliğin

oluşturduğu metabolik ve psikolojik yüke ek olarak, anne sağlığı üzerinde ilave olumsuz etkiler yaratmaktadır. Bu bağlamda GDM, doğum öncesi depresyon gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup, maternal ruh sağlığı açısından da dikkate değer bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Byrn & Penckofer, 2015). Bunun yanı sıra erken doğum ve preeklampsi gibi ciddi obstetrik komplikasyonların görülme sıklığı artmakta ve birçok olguda doğumun cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Tan vd., 2009). GDM'nin anne üzerindeki etkileri yalnızca mevcut gebelik dönemiyle sınırlı kalmamaktadır. Önceki gebeliğinde GDM tanısı almış kadınların %73,1'inde sonraki gebeliklerinde GDM'nin yeniden ortaya çıktığı bildirilmiş olup, bu durum hastalığın yüksek nüks oranına işaret etmektedir (Wong vd., 2019). Uzun dönem metabolik sonuçlar incelendiğinde, GDM öyküsü bulunan kadınlarda T2DM gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı görülmektedir. Güney ve Güneydoğu Asya popülasyonlarını kapsayan sistematik bir derleme ve meta-analiz, bu gruptaki kadınlarda T2DM prevalansını %29,9 olarak raporlamıştır (Shivashri vd., 2022). Benzer şekilde, başka bir çalışmada daha önce GDM geçirmiş kadınların yaklaşık %30'unun ilerleyen yıllarda T2DM geliştirdiği gösterilmiştir (Rajar vd., 2024). Daha geniş kapsamlı bir meta-analizde ise GDM'den sonraki 50 yıllık dönemde T2DM için kümülatif risk %58,27 olarak hesaplanmıştır (Li vd., 2020). Ortaya konulan veriler, GDM öyküsünün yalnızca metabolik değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerinde de kalıcı etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda damar yapısında kalıcı değişikliklerin geliştiği ve bunun kardiyovasküler hastalıklara (KVH) yatkınlığı artırdığı ileri sürülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, GDM öyküsü olan kadınlarda KVH riskinin %63 oranında arttığı bildirilmiş olup, bu artışın kısmen VKİ ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Shostrom vd., 2017). KVH'nın küresel ölçekte en sık ölüm nedeni olması, bu bulguların klinik önemini daha da artırmaktadır. GDM'nin fetüs ve yenidoğan üzerindeki etkileri de kısa ve uzun vadede belirgin sonuçlar doğurmaktadır. Gebelik süresince plasenta aracılığıyla glikoz, amino asit ve yağ asitlerinin fetüse taşınımındaki artış, fetal insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini uyarmaktadır. Bu hormonal ortam, fetal aşırı büyümeye yol açarak çoğu zaman doğumda makrozomi ile sonuçlanmaktadır (Ugwudike & Kwok, 2023). Aşırı fetal insülin üretiminin, gelişmekte olan pankreatik β -hücreler üzerinde stres oluşturarak β -hücre fonksiyon bozukluğuna ve insülin direncine katkıda bulunduğu, hatta bu sürecin doğum öncesi dönemde başlayabileceği öne sürülmüştür. Makrozomi, aynı zamanda omuz distosisi açısından önemli bir risk faktörü olup, bu nedenle GDM'li gebeliklerde sezaryen doğum oranları daha yüksektir (Gascho vd., 2017). Doğum sonrası dönemde ise bu bebekler, intrauterin dönemde anne hiperglisemisine bağlı gelişen fetal hiperinsülinemi nedeniyle hipoglisemi riski altındadır.

Uygun şekilde yönetilmediği takdirde neonatal hipoglisemi, ciddi nörolojik hasarlara yol açabilmektedir (Esakoff vd., 2009). Ayrıca GDM'nin ölü doğum riskini yükselttiğine ilişkin kanıtlar da mevcuttur (Langer vd., 2005). Uzun vadeli sonuçlar değerlendirildiğinde, GDM'li gebeliklerden doğan çocuklarda obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve ilişkili metabolik bozuklukların gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmektedir. GDM'li annelerin çocuklarında bu riskin neredeyse iki katına çıktığı; anne VKİ'i gibi potansiyel karıştırıcı faktörler dışlandıktan sonra dahi çocukluk çağı obezitesi riskinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir (Tam vd., 2017; Vohr & Boney, 2008). Bu durum, özellikle kız çocukların ileriki yaşamlarında kendi gebeliklerinde GDM geliştirme olasılığını artırmakta ve böylece GDM'nin nesiller arası aktarım gösteren bir kısır döngü oluşturmasına katkıda bulunmaktadır (Lee vd., 2000; Plows vd., 2018).

GDM uygun şekilde tedavi edilmesi, bozulmuş glikoz toleransının düzeltilmesine katkı sağlamakta ve preeklampsi ile fetal makrozomi gibi GDM'ye bağlı riskli sonuçların görülme sıklığını azaltabilmektedir. GDM yönetiminde temel yaklaşım, yaşam tarzına yönelik müdahaleler olup, beslenme düzenlemesi ve fiziksel aktivite bu sürecin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu kapsamda GDM tanısı alan kadınlara, karbonhidrat alımının toplam günlük enerjinin yaklaşık %33-40'ı ile sınırlandırılmasını hedefleyen bireyselleştirilmiş diyet danışmanlığı verilmesi önerilmektedir. GDM'li kadınların büyük bir bölümünde yalnızca beslenme düzenlemesi ile ögliseminin sağlanabildiği ancak hastaların yaklaşık %15-30'unda ek olarak insülin tedavisine gereksinim duyulduğu bildirilmektedir. Fiziksel aktivitenin GDM üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde farklı sonuçlar bulunmakla birlikte, aerobik egzersizin diyabetli bireylerde glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu doğrultuda, haftanın çoğu günü yaklaşık 30 dakikalık orta düzeyde egzersiz yapılması, GDM'li kadınların önemli bir kısmı için uygulanabilir ve kabul edilebilir bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Fetal makrozomi riskinin azaltılmasında maternal kilo alımının yakından izlenmesi de kritik bir öneme sahiptir. Özellikle obezitesi bulunan, GDM tanısı alan ve gebelik süresince 18,1 kg'dan fazla kilo alan kadınlarda fetal makrozomi riskinin %40'a kadar yükseldiği bildirilmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerinin glisemik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı durumlarda ise farmakolojik tedaviye geçilmesi önerilmektedir. GDM tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlar insülinlerdir. İnsülin, molekül yapısı nedeniyle plasentayı geçmeyen nispeten büyük bir protein olup, gebelikte güvenli bir seçenek olarak kabul edilmektedir. İnsülin tedavisinin dozajı, tipi ve uygulama zamanlaması; annenin vücut ağırlığı, yaşı ve gün içindeki metabolik gereksinimler gibi bireysel faktörler dikkate alınarak hastaya özgü biçimde

düzenlenmektedir. GDM tedavisinde insülin hâlen önerilen ve tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul (Karami vd., 2023).

Sonuç olarak GDM hem anne hem de fetüs üzerinde kısa ve uzun vadeli etkiler oluşturarak önemli bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. GDM'nin klinik etkileri yalnızca gebelik süreciyle sınırlı kalmamakta doğum sonrasında da metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından kalıcı riskler ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle GDM, geçici bir gebelik komplikasyonu olmanın ötesinde, yaşam boyu sürebilecek sağlık sonuçlarıyla ilişkili bir durum olarak ele alınmalıdır. Anne ve fetüs açısından olumsuz sonuçların azaltılabilmesi için etkili tarama programlarının uygulanması, erken tanının sağlanması ve multidisipliner bir yaklaşımla bireye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Yaşam tarzına yönelik düzenlemelerin uygun farmakolojik tedavilerle desteklenmesi yoluyla metabolik kontrolün sağlanması, yalnızca maternal sağlığın korunmasına katkı sunmakla kalmayıp, aynı zamanda nesiller arası diyabet ve metabolik hastalık döngüsünün kırılmasına da olanak tanıyabilir. Bu çerçevede GDM, yalnızca obstetrik bir klinik tablo olarak değil, toplum genelinde metabolik sağlığın iyileştirilmesine yönelik önleyici stratejilerin geliştirilmesini gerektiren, sistemik ve çok boyutlu bir hastalık modeli olarak değerlendirilmelidir.

2.1.9. Gestasyonel diyabetin tarama ve tanı kriterleri

GDM uluslararası düzeyde “ilk kez gebelik sırasında saptanan hiperglisemi” olarak tanımlanmaktadır. ADA tarafından bu tanım 2015 yılında güncellenmiş ve GDM, “gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde tanı alan diyabet” olarak yeniden ifade edilmiştir. Gebelikte GDM'nin tanınmasına yönelik kullanılan tanı yöntemleri ve eşik değerler, son elli yıl içerisinde birden fazla kez revize edilmiştir (Sweeting vd., 2022). GDM tanısına ilişkin ilk standartlaştırılmış yaklaşım, 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından geliştirilmiş olup, bu çalışmada tam kan glikoz ölçümlerine dayalı 100 g glikoz içeren üç saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak tanısal kriterler belirlenmiştir. İzleyen yıllarda analitik yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak, tam kan glikozu ölçümleri yerini plazma ve serum glikoz analizlerine bırakmıştır (Jagannathan vd., 2020). Bu süreçte OGTT uygulamasına ilişkin protokoller ve tanı eşikleri farklı kurum ve kılavuzlar tarafından çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Güncel uygulamalara bakıldığında, Türkiye'de kullanılan ulusal kılavuzlarda GDM tarama ve tanısı için iki temel yaklaşımın kabul edilebilir olduğu belirtilmektedir. Bunlardan ilki iki aşamalı (two-step) yaklaşımdır; bu yöntemde başlangıçta 50 g glikoz

yüklemesini takiben birinci saatte kan glikoz düzeyi ölçülmekte, sonuç pozitif bulunduğu takdirde tanı amacıyla 100 g glikoz içeren üç saatlik OGTT uygulanmaktadır. İkinci yaklaşım ise tek aşamalı (one-step) yöntem olup, bu yöntemde 75 g glikoz ile yapılan OGTT sonrasında açlık, birinci saat ve ikinci saat plazma glikoz düzeylerine göre tanı konulmaktadır.

Güncel kılavuzlarda, gestasyonel diyabet mellitusun taranmasında özellikle 75 g glikoz ile uygulanan tek aşamalı oral glikoz tolerans testinin (OGTT) öncelikli yöntem olarak önerildiği görülmektedir. Bu yaklaşım, tarama ve tanı sürecinin tek basamakta tamamlanmasına olanak tanınması nedeniyle giderek daha fazla kabul görmektedir. Nitekim Ulusal Diyabet Konsensus Grubu'nun 2024 yılı rehberinde, "75 g glikozlu, iki saatlik OGTT'nin öncelikli tarama yöntemi olarak önerildiği" açıkça ifade edilmiştir (Özdemir, 2020).

Gebelikte OGTT genellikle 24-28. haftalarda yapılır. Eğer yüksek riskli gebelik mevcutsa 12-16. haftalarda ve ilk test normalse 24-28. haftalarda gerçekleştirilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı, 2023)

Başlangıçta GDM tanısı gebe olmayan yetişkinlerde tip 2 diyabet mellitus için tanısal kabul edilen glisemik eşiklere dayandırılarak konulmuştur. Ancak zaman içinde yürütülen ve bu alana yön veren Hamile Kadınlarda Avustralya Karbonhidrat İntoleransı Çalışması (ACHOIS) ile Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) çalışmaları, daha düşük glisemik düzeylerin dahi olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular doğrultusunda, GDM tanısında kullanılan glikoz eşik değerleri kademeli olarak aşağı yönlü revize edilmiştir. Günümüzde, küresel ölçekte en yaygın kabul gören tanı kriterleri, IADPSG tarafından önerilen değerlerdir. Bu kriterlere göre 75 g glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testinde tanı eşikleri; açlık plazma glikozu için ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L), birinci saat için ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L) ve ikinci saat için ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L) olarak belirlenmiştir (Özdemir, 2020) (Tablo 2).

Tablo 2. Gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri (Özdemir, 2020)

		AKG	1.saat KG	2.saat KG	3.saat KG
İki aşamalı test					
İlk aşama (tarama)	50 g glikozlu tarama testi	-	≥140 mg/dL	-	-
İkinci aşama (tanı)	100 g glikozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95 mg/dL	≥180 mg/dL	≥155 mg/dL	≥140 mg/dL
Tek aşamalı test					
IADPSG ve EAPM kriterleri	75 g glikozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92 mg/dL	≥180 mg/dL	≥153 mg/dL	-

1. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

- 50 g glikozlu tarama testi: Günün herhangi bir saatinde 50 g glikoz içeren solüsyonun oral olarak verilmesinden 1 saat sonra kan glikoz (KG) düzeyi ölçülür. Ölçülen KG değerinin ≥140 mg/dL olması durumunda GDM açısından şüphe oluşur ve tanının netleştirilmesi için ileri değerlendirme olarak OGTT yapılması gerekir.

Genel kabul gören yaklaşıma göre, 50 g glikoz alımından 1 saat sonra KG düzeyinin >180 mg/dL saptanması halinde ek OGTT yapılmasına gerek olmadığı, bu olguların GDM varmış gibi izlenip tedavi edilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir.

- 100 g glikoz ile OGTT: 50 g glikozlu tarama testinin pozitif sonuçlandığı gebelerde tanının kesinleştirilmesi amacıyla 100 g glikozlu 3 saatlik OGTT uygulanır. Test sırasında elde edilen ölçümlerin en az iki tanesinin normal sınırların üzerinde olması durumunda GDM tanısı konulur.

2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

- 75 g glikoz ile OGTT: Bu yöntemde test sabah açlık durumunda başlatılır ve öncelikle bazal kan glikoz düzeyi ölçülür. Ardından 75 g glikoz içirilerek 1. ve 2. saatlerde kan glikoz düzeyleri değerlendirilir. Ölçülen değerlerden herhangi birinin tanı eşiklerini aşması GDM tanısı için yeterli kabul edilir.

Gebelik disglisemisi olgularının hiç birisinin atlanmamasını amaçlayan evrensel tarama yaklaşımı doğrultusunda, araştırmacılar risk altındaki anne adaylarını kolay uygulanabilir, güvenilir, tekrarlanabilir ve maliyet-etkin biçimde saptayabilecek alternatif bir biyobelirteç ya da test geliştirmeye yönelik çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. OGTT'nin uygulanabilirliği ve

klirik kullanımıyla ilgili çekinceler bilim dünyasında 50 yılı aşkın süredir dile getirilmesine rağmen bu test günümüzde hala T2DM hem de GDM tanısında kullanılan tek yöntem olma özelliğini sürdürmekte ve tanısai açıdan “altın standart” olarak kabul edilmektedir.

2.1.9.1. OGTT ölçümünde preanalitik evre

Laboratuvar test sürecinde ortaya çıkan hataların önemli bir bölümü, toplam hataların yaklaşık %46–68’ini oluşturan pre-analitik evrede meydana gelmektedir. Özellikle standartlaştırılmış zaman noktaları olmaksızın yapılan örneklemeleerde, glikoz düzeylerinin hatalı ölçülmesi; GDM tanısının gözden kaçmasına ya da GDM tanısı almış olguların yetersiz biçimde yönetilmesine yol açarak olumsuz klinik sonuçların ve sağlık sistemi giderlerinin artmasına neden olabilmektedir. Bu durum, tanı için üç ölçümden yalnızca birinin eşik değeri karşılamasının yeterli olduğu IADPSG kriterleri kullanıldığında daha da kritik bir önem kazanmaktadır (E & At, 2007).

2.1.9.2. OGTT’yi etkileyen fizyolojik faktörler

Egzersiz

Egzersizin hem fiziksel hem de psikolojik sağlık üzerindeki olumlu etkileri uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, yüksek karbonhidrat içeren bir öğünden yaklaşık 14 saat önce gerçekleştirilen bir egzersiz seansının, kontrol gruplarına kıyasla postprandiial glikoz düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağladığı gösterilmiştir ((E & At, 2007). Prediyabetli bireylerde egzersiz yoğunluğunun OGTT yanıtı üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalarda ise, düşük hacimli orta şiddette egzersizin diyet müdahalesiyle birlikte uygulanmasının açlık glikoz düzeylerinde belirgin azalmalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Slentz vd., 2016). Benzer şekilde, düşük ve orta yoğunluklu fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığını artırarak açlık plazma glikozunu iyileştirdiği ortaya konmuştur (Houmard vd., 2004). Buna karşın bazı çalışmalar, orta şiddette tek egzersiz seansının OGTT sonuçları üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığını ancak yüksek yoğunluklu ve ardışık egzersiz uygulamalarının OGTT sırasında ölçülen glikoz düzeylerinde yaklaşık %30 oranında azalma sağladığını raporlamaktadır. Castleberry ve arkadaşları, egzersiz yapılmaması, tek seans egzersiz, gün aşırı egzersiz ve art arda günlerde egzersiz gibi farklı egzersiz düzenlerinin, egzersizden 12–14 saat sonra OGTT ile değerlendirilen glisemik kontrol üzerindeki etkilerini incelemiş ve egzersiz düzeni ya da türünün glikoz sonuçları açısından belirleyici olmadığını göstermiştir (Castleberry vd., 2019). Literatürde, egzersizin süresi ve yoğunluğuna ilişkin bulguların tutarsız olduğu görülmektedir.

Ayrıca mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu sağlıklı bireyler ya da diyabet tanısı almış popülasyonlarda yürütülmüş olup, antepartum dönemde egzersizin OGTT sonuçları üzerindeki etkisini doğrudan inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır (Bogdanet vd., 2020).

Gastrik Boşalma

Araştırmalar, glikoz yüklemesini takiben gastrik boşalmanın hızlanmasının postprandiyal glikoz düzeylerinde artışla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Horowitz ve çalışma arkadaşları, OGTT sonrası ikinci saatte ölçülen plazma glikoz düzeylerinin gastrik boşalma hızıyla ilişkili olduğunu; mide boşalması yavaşladıkça ikinci saat glikoz değerlerinin daha yüksek seyrettiğini bildirmiştir. Gastrik boşalma hızındaki bireyler arası değişkenlik doğrudan kontrol edilemese de OGTT sonuçlarının yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür. Mevcut kılavuzlarda, glikoz solüsyonunun yaklaşık beş dakika içinde yavaş ve kontrollü bir şekilde tüketilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, bireyler arasında glikoz solüsyonunu içme süresinde belirgin farklılıklar bulunması, bu önerinin klinik pratikte standartlaştırılmasını ve etkin biçimde denetlenmesini güçleştirmektedir.

Hidrasyon

Hidrasyon düzeyinin glisemik parametreler üzerindeki rolünü değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut veriler, yetersiz sıvı alımının ya da hipohidrasyonun OGTT sırasında ölçülen glikoz değerlerinde yükselmeye yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, düşük sıvı alımına bağlı olarak gelişen hipohidrasyon ve hipovoleminin, dolaşımdaki glikoz konsantrasyonunu artırmasıyla açıklanmaktadır. Gebelikte hidrasyon durumunun OGTT sonuçlarına etkisini doğrudan inceleyen bir çalışma bulunmama ile birlikte, hem hipohidrasyonun hem de aşırı hidrasyonun glisemik ölçümleri anlamlı ölçüde etkileyebileceği ve bu durumun yanlış GDM tanısına zemin hazırlayabileceği göz ardı edilmemelidir.

Stres ve Uyku

Mevcut veriler, gebelik döneminde maruz kalınan yüksek düzeyli stresörlerin (örneğin ciddi yaşam olayları) ve buna eşlik eden depresif belirtiler, kaygı düzeyi ve uyku süresindeki kısalma gibi psikolojik durumların GDM taraması yapılmadan önce dahi maternal glikoz metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle açlık plazma

glikozundaki yükselmenin, artmış stres yükü ve yetersiz uyku ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.

2.1.9.3. OGTT Öncesi Hasta Hazırlığı

Açlık Süresi

OGTT bir gece boyunca süren açlığı takiben uygulanmakla birlikte, açlık süresine ilişkin net bir standardizasyon bulunmamaktadır ve bu sürenin 8–16 saat arasında değişebildiği bildirilmektedir. ADA OGTT'nin sabah saatlerinde ve en az 8 saatlik açlığı takiben yapılmasını önermekte, bu süre boyunca su tüketimine herhangi bir kısıtlama getirmemektedir. Literatürde 10–12 saatlik açlık süresinin sağlıklı bireylerde plazma glikoz düzeylerinde düşüşe yol açabildiği, buna karşılık T2DM'li bireylerde glikoz düzeylerinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda 6 saat ve üzerindeki açlık sürelerinin glikoz ölçümleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya koymuştur.

Diyet

Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diabetes Mellitus Çalıştayı Konferansı (1998), OGTT öncesinde yanlış negatif sonuçların önlenmesi amacıyla, testten önceki üç gün boyunca günlük en az 150 g karbonhidrat içeren bir diyet uygulanmasını önermiştir. Ancak daha sonraki çalışmalar, OGTT öncesi karbonhidrat alım miktarının test sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilemediğini ve rutin beslenme alışkanlıklarına sahip kadınlarda test öncesinde özel bir diyet uygulanmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Mevcut kanıtlar, OGTT öncesinde standart bir diyet veya belirli bir karbonhidrat alımını zorunlu kılacak yeterlilikte değildir. Bu nedenle, OGTT öncesinde bireyin olağan ve düzenli beslenme alışkanlıklarını sürdürmesinin, glikoz metabolizma kapasitesinin daha doğru şekilde değerlendirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

Glikoz yüklemesi

Postprandiyal glisemik yanıtın yalnızca karbonhidratın türüne değil, aynı zamanda glikoz solüsyonunun hacmine de bağlı olduğu bildirilmiştir. OGTT sırasında uygulanan glikoz solüsyonunun hacminin glisemik yanıt üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Devamında yapılan bir çalışmada, 300 mL, 600 mL ve 900 mL hacminde hazırlanan OGTT solüsyonları karşılaştırılmış; hacmin 300 mL'den 600 mL'ye çıkarılmasının postprandiyal glikoz

düzeylerini anlamlı şekilde etkilemediği, ancak hacmin 900 mL'ye yükseltilmesiyle birlikte glukoz düzeylerinde belirgin bir artış meydana geldiği saptanmıştır (Sievenpiper vd., 2001).

Tablo 3. Farklı oral glukoz ürünleri ve özellikleri (Heinemann, 2022)

İçerik	Yeniden hazırlanma (taze hazırlanmış)	Dextro O.G.-T	75 gr (HAPO)	Yüksek Glukoz Konsantrasyonlu Solüsyon "Limon" veya "Portakal"
Glukoz	75 g saf glukoz (veya 82,5 g glukoz monohidrat)	Mono ve oligosakkarit karışımı	Glukoz	Dekstroz monohidrat (50 g/75 g veya 100 g kullanım için 200 veya 300 ml)
Katkı maddeleri	Yok	Frenk üzümü suyu	Sitrik asit, tropikal meyve aroması, doğal ve yapay	Meyve punch, portakal, limon ve kola
Su	Musluk suyu	Saflaştırılmış	Saflaştırılmış	+
Koruyucu	Yok	Na-Sorbit (E202)	Na-Benzoat (E211)	Sülfatlanmış ash >%0,1; Klorürler (ppm)
Atık	Küçük plastik poşetler	Cam şişe, geri dönüşüm yok	Cam şişe	Kristal-PET
Görsel				

OGTT, GDM'nin tanısal değerlendirilmesinde temel referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak testin preanalitik, analitik ve postanalitik basamaklarında etkili olabilen çok sayıda değişken, ölçüm sonuçlarının doğruluğunu ve klinik karar süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum, tanısal hatalara ve hasta yönetiminde yetersizliklere yol açma potansiyeli taşımaktadır. Dolayısıyla, GDM tanısında OGTT'nin uygulanma koşullarının standardize edilmesi ve sonuçların yorumlanmasına yönelik ortak, kanıta dayalı bir yaklaşımın geliştirilmesi gereklidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız prospektif randomize kontrollü klinik bir çalışma olarak planlandı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma öncesi 15.05.2024 tarihinde Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından güç analizi ve örneklem belirleme işlemleri için G-Power 3.1 programı kullanıldı.

Çalışmamıza, Haziran 2025–Aralık 2025 tarihleri arasında NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve gebeliğin 24–28. haftaları arasında OGTT uygulanmış olan hastalar arasından, güncel gestasyonel diyabet tanı kriterlerini karşılayan 50 gebe dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Kontrol grubunu ise yaş ve OGTT zamanlaması (pozitif OGTT saatleri) açısından benzer özelliklere sahip olup GDM tanısı almayan 35 sağlıklı gebe oluşturmuştur.

Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Dahil Edilme ve Hariç Tutma Kriterleri

3.3.1. Hasta grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 - 40 yaş aralığında olma
- Gebe olma
- 75 veya 100 gramlık OGTT yapılmış olma
- OGTT sonuçlarının GDM ile uyumlu olması

3.3.2. Hasta grubunda çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Çoğul gebelik olması
- Kronik hastalığı (Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, malignite, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı) olması

3.3.3. Kontrol grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Yaş ve OGTT sonucunun yüksek çıktığı saat açısından hasta grubu ile uyumlu olma
- 75 ve 100 gramlık OGTT sonucunun GDM ile uyumlu olmaması
- Herhangi bir kronik hastalığı (Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, malignite, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı) olmayan sağlıklı gönüllü gebeler

3.4. Örnek Toplanması

OGTT istenen gebelerden 0. saat kan örnekleri 8-10 saatlik açlığı takiben sabah saat 09:00-10:00 saatleri arasında kan alma biriminde alındı. Sonrasında gebelere 75 g oral glukoz çözeltisi içirildi. Daha sonra birer saat arayla 1. ve 2. saat venöz kan örnekleri jelli vakumlu tüplere alındı. Laboratuvara ulaştırılan bu tüpleri, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinden süpernatantı alıp ependorflara porsiyonlandı. OGTT sonucu GDM olan gebeleri hasta grubuna, GDM olmayan gebeleri kontrol grubuna alındı.

Numuneler çalışma gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışma günü örnekler çözüldü ve tüm örnekler aynı gün çalışıldı.

3.5. Etik Kurul Onayı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 6 Eylül 2024 tarihli 2024/5175 sayılı kararı doğrultusunda çalışmaya başladık.

3.6. Proje Desteği

Çalışmamız kapsamında Human Sestrin-2 ELISA kiti, Human TAS kolorimetrik kiti ve Human TOS kolorimetrik kiti satın alınmış ve CRP, HbA1c ve İnsülin düzeylerinin ölçümleri ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarından hizmet alımı yoluyla gerçekleştirildi. Bu giderler, NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklendi.

Proje Protokol No: 2024/5175

3.7. Sestrin-2, TAS, TOS Analizi

3.7.1. Sestrin-2 çalışma prensibi

Serum Sestrin-2 düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich-enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kit (YL Biont Co., Shanghai, Çin) kullanarak yapıldı (Katalog no: YLA0954HU). Kit 6 nokta kalibratör içermekteydi (32 ng/mL, 16 ng/mL, 8 ng/mL, 4 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL) ve tüm standartları çalışarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite- konsantrasyon grafiği çizip tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanarak ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit ölçüm aralığı 0.05-30 ng/mL, sensitivitesi 0.026 ng/mL'dir. Yöntem içi varyasyon katsayısı < %8 ve yöntemler arası varyasyon katsayısı < %10'tür.

3.7.2. Total antioksidan sistem (TAS) çalışma prensibi

Serum TAS seviyesinin kantitatif ölçümü, ticari olarak temin edilen Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) TAS kiti kullanılarak, Erel tarafından tanımlanan tam otomatik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L (mmol Trolox equiv./L) cinsinden ifade edildi. Ölçüm dalga boyu 660 nm olup, Roche Hitachi cobas e 801 tam otomatik biyokimya analizöründe gerçekleştirildi. Kitin ölçüm aralığı 0.01-4.0 mmol Trolox equiv./L'dir. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla < %3 ve < %5 olarak bildirilmiştir.

3.7.3. Total oksidan sistem (TOS) çalışma prensibi

Serum TOS seviyesinin kantitatif ölçümünü, ticari olarak temin edilen Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) TAS kiti kullanılarak, Erel tarafından tanımlanan tam otomatik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L) olarak ifade edildi. Ölçüm dalga boyu 530 nm olup, Roche Hitachi cobas e 801 tam otomatik biyokimya analizöründe gerçekleştirildi. Kitin ölçüm aralığı yaklaşık 0.2-80 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L'dir. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları < %3 ve < %5'tir.

3.7.4. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplama prensibi

Numunelerin TOS değerlerinin TAS değerlerine oranının yüzdesi olarak hesaplandı. OSI (arbitrary unit, AU) = ((TOS, $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ eq/L)/(TAS, $\mu\text{molTroloxeq/L}$)*100) (Kurku & Yavuz, 2022).

3.8. CRP, HbA1c ve İnsülin Analizi

Hastaların ve kontrol grubundaki gebelerin CRP, HbA1c ve İnsülin düzeylerinin analizi NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. CRP ölçümü Roche Hitachi cobas c 702, marka model cihazla immünotürbidimetrik/spektrofotometrik yöntemle yapıldı. İnsülin ölçümü Roche Hitachi cobas e 801, marka model cihazla ECLIA (Elektro kemilüminesans immün assay, sandviç) yöntemi ile yapıldı. HbA1c ölçümünü Trinity Biotech Premier Hb9210 HbA1c Analiz cihazı ile HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemiyle yapıldı.

Anne yaşı, vücut kütle indeksi, gravite, parite, doğum haftası, doğum ağırlığı, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyos, sezaryen doğum, fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması ve postpartum hemoraji, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, 5. dakika apgar skoru, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi verileri hastane kayıtlarından temin edildi.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 29.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov test istatistiği uygulanarak verilerin normal dağılım uygulaması ile analiz yapıldı. Normal dağılan veriler ortalama \pm SD, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (IQR: interquartile range) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-kare testi ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Testlerin istatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 50 GDM tanılı gebe ve 35 sağlıklı gebe kontrol grubu olmak üzere toplam 80 gebe dahil edildi. Grupların yaş ortalamalarına bakıldığında GDM grubu 29.98 ± 5.30 yıl, kontrol grubu ise 28.18 ± 5.46 yıl olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş, gravide, parite ve doğum haftası açısından bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4' de grupların demografik ve obstretrik özellikleri sunuldu.

Tablo 4. Demografik ve obstretrik veriler

	GDM Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=35)	p Value
Yaş (yıl)	29.98 ± 5.30	28.18 ± 5.46	0.162
VKİ (kg/m ²)	28.13 ± 1.62	26.18 ± 1.66	<0.001*
Gravide	2.15 ± 1.29	2.45 ± 1.45	0.701
Parite	1.05 ± 1.06	1.25 ± 1.20	0.486
Doğum haftası	38.10 ± 1.95	38.20 ± 1.78	0.993
Doğum ağırlığı (g)	3520.00 ± 726.15	3270.00 ± 499.07	0.015*

Değerler ortalama \pm sd olarak verilmiştir. p değeri Mann-Whitney U testi ile bulunmuştur. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değeri * kullanılarak gösterilmiştir. GDM:Gestasyonel diabetes mellitus, VKİ:Vücut kitle indeksi, sd:standart deviasyon

OGTT 0. saat, OGTT 1. saat ve OGTT 2. saat düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0.05$, Tablo 5).

Tablo 5. Oral Glikoz Tolerans Testi değerleri

	GDM Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=35)	p Value
OGTT 0. saat	100.46 ± 18.87	80.74 ± 5.09	<0.001*
OGTT 1. saat	172.66 ± 26.93	117.07 ± 23.19	<0.001*
OGTT 2. saat	136.52 ± 29.47	105.51 ± 19.53	<0.001*

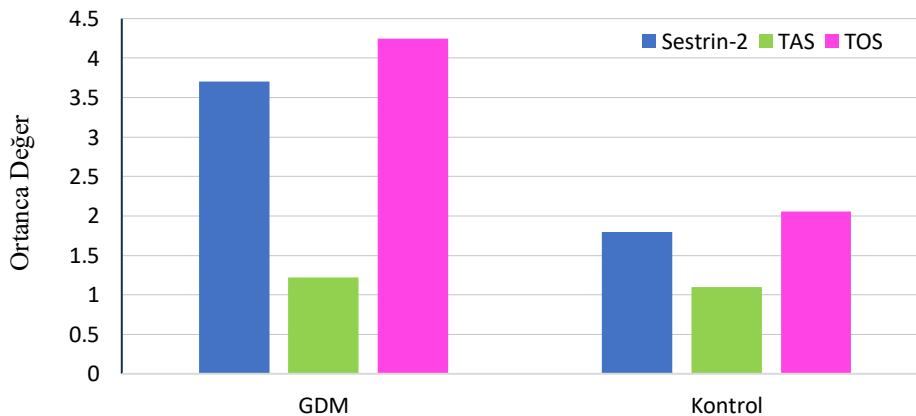
Değerler ortalama \pm sd olarak verilmiştir. p değeri Mann-Whitney U testi ile bulunmuştur. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değeri * kullanılarak gösterilmiştir. GDM:Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT:Oral glukoz tolerans testi, sd:standart deviasyon

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6'de sunuldu. GDM ve kontrol gruplarında çalışma parametrelerinin serum düzeyleri karşılaştırıldığında, TAS, TOS, OSİ, İnsülin ve HbA1c düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Sestrin-2 serum düzeyleri GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.115$). Benzer şekilde, CRP düzeyleri açısından da GDM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.336$). Tüm parametreler non-parametrik dağılım gösterdiğinden veriler ortanca (IQR) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 6. Çalışma parametrelerinin serum düzeyleri

	GDM Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=35)	p Value
Sestrin-2 (ng/mL)	3.70 (5.69)	1.81 (9.10)	0.115
TAS (mmol Trolox equiv./L)	1.22 (0.20)	1.11 (0.20)	0.003*
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	4.25 (6.91)	2.07 (1.20)	<0.001*
OSİ (AU)	0.355 (0.518)	0.189 (91)	<0.001*
İnsülin ($\mu\text{U/mL}$)	44.40 (64.62)	9.40 (9.9)	<0.001*
HbA1c (%)	5.50 (0.38)	5.00 (0.45)	<0.001*
CRP (mg/L)	6.92 (8.95)	4.50 (8.15)	0.336

Değerler ortanca (IQR) olarak verilmiştir. Kolmogorov-Smirnov kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değeri * kullanılarak gösterilmiştir. GDM:Gestasyonel diabetes mellitus, TAS:Total antioksidan seviye, TOS:Total oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi, HbA1c:Hemoglobin A1c, CRP:C reaktif protein, IQR: Çeyrekler arası aralık



Şekil 4. GDM ve kontrol gruplarında Sestrin-2, TAS, TOS parametrelerinin ortanca değerleri

GDM grubunda çalışma parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 7). Analiz sonucunda, TAS ile TOS arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.330$, $p=0.038$). Benzer şekilde, TAS ile CRP arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0.356$, $p=0.024$). TOS ile OSİ arasında çok güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.983$, $p<0.001$). Ayrıca, TOS ile CRP arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.485$, $p=0.002$). OSİ ile CRP arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.466$, $p=0.002$). Sestrin-2 düzeyleri ile TAS, TOS, OSİ, HbA1c, insülin ve CRP parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, HbA1c ve insülin düzeyleri ile diğer parametreler arasında da anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0.05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Gestasyonel Diyabet grubunda çalışma parametrelerinin korelasyonu

		Sestrin-2	TAS	TOS	OSİ	HbA1c	İnsülin	CRP
Sestrin-2 (ng/mL)	r value	1	-0.034	0.133	0.154	0.000	-0.082	0.086
	p value		0.837	0.412	0.343	0.998	0.614	0.596
TAS (mmol Trolox equiv./L)	r value		1	0.330	0.192	0.148	0.103	0.356
	p value			0.038*	0.235	0.363	0.527	0.024*
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	r value			1	0.983	0.083	0.127	0.485
	p value				<0.001*	0.612	0.434	0.002*
OSİ (AU)	r value				1	0.071	0.113	0.466
	p value					0.663	0.486	0.002*
HbA1c (%)	r value					1	0.112	-0.130
	p value						0.490	0.425
İnsülin ($\mu\text{U/mL}$)	r value						1	0.219
	p value							0.175
CRP (mg/L)	r value							1
	p value							

Üst satırda Spearman korelasyon katsayısı (r), alt satırda p değeri gösterilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri * kullanılarak gösterilmiştir. TAS:Total antioksidan seviye, TOS:Total oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi, HbA1c:Hemoglobin A1c, CRP:C reaktif protein

GDM grubunda çalışma parametreleri ile OGTT 0., 1. ve 2. saat glukoz düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 8). Analiz sonucunda, TOS ile OGTT 0. saat glukoz düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.412$, $p=0.008$). TOS ile OGTT 2. saat glukoz düzeyi arasında ise negatif yönde ve sınırdan anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0.320$, $p=0.050$). OSİ ile OGTT 0. saat glukoz düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.412$, $p=0.008$). Sestrin-2 düzeyleri ile OGTT 0., 1. ve 2. saat glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, OGTT 1. ve 2. saat glukoz düzeyleri ile diğer oksidatif stres parametreleri arasında da anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0.05$), (Tablo 8).

Tablo 8. Gestasyonel Diyabet grubunda çalışma parametrelerinin Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) değerleri ile korelasyonu

		Sestrin-2	TAS	TOS	OSİ	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat
Sestrin-2	r value	1	-0.034	0.133	0.154	0.249	0.165	-0.121
	p value		0.837	0.412	0.343	0.122	0.322	0.470
TAS	r value		1	0.330	0.192	0.172	-0.079	-0.139
	p value			0.038*	0.235	0.289	0.637	0.406
TOS	r value			1	0.983	0.412	0.050	-0.320
	p value				<0.001*	0.008*	0.765	0.050*
OSİ	r value				1	0.412	0.076	-0.316
	p value					0.008*	0.650	0.053
OGTT 0.saat	r value					1	0.221	-0.221
	p value						0.183	0.182
OGTT 1.saat	r value						1	0.282
	p value							0.086
OGTT 2.saat	r value							1
	p value							

Üst satırda Spearman korelasyon katsayısı (r), alt satırda p değeri gösterilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri * kullanılarak gösterilmiştir. TAS:Total antioksidan seviye, TOS:Total oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi, OGTT:Oral glukoz tolerans testi

Kontrol grubunda çalışma parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 9). Analiz sonucunda, TOS ile OSİ arasında çok güçlü ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.950$, $p<0.001$). Ayrıca, HbA1c ile CRP arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.444$, $p=0.006$). Sestrin-2 düzeyleri ile TAS, TOS, OSİ, HbA1c, insülin ve CRP parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm $p>0.05$). Benzer şekilde, TAS, OSİ ve insülin ile diğer parametreler arasında da anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Tablo 9. Kontrol grubunda çalışma parametrelerinin korelasyonu

		Sestrin-2	TAS	TOS	OSİ	HbA1c	İnsülin	CRP
Sestrin-2	r value	1	0.111	0.147	0.084	0.005	0.040	-0.168
	p value		0.496	0.367	0.608	0.975	0.808	0.299
TAS	r value		1	0.182	-0.076	0.206	0.141	0.202
	p value			0.260	0.640	0.220	0.385	0.211
TOS	r value			1	0.950	0.108	0.148	0.284
	p value				<0.001*	0.525	0.361	0.076
OSİ	r value				1	0.054	0.093	0.253
	p value					0.752	0.568	0.115
HbA1c	r value					1	0.035	0.444
	p value						0.835	0.006*
İnsülin	r value						1	-0.056
	p value							0.731
CRP	r value							1
	p value							

Üst satırda Spearman korelasyon katsayısı (r), alt satırda p değeri gösterilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri * kullanılarak gösterilmiştir. TAS:Total antioksidan seviye, TOS:Total oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi, HbA1c:Hemoglobin A1c, CRP:C reaktif protein

Kontrol grubunda çalışma parametreleri ile OGTT 0., 1. ve 2. saat glukoz düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 10). Analiz sonucunda, TOS ile OSİ arasında çok güçlü ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.950$, $p<0.001$). OGTT ölçümleri değerlendirildiğinde, OGTT 1. saat ile OGTT 2. saat glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.467$, $p=0.002$). Sestrin-2, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile OGTT 0., 1. ve 2. saat glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm $p>0.05$).

Tablo 10. Kontrol grubunda çalışma parametrelerinin Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) değerleri ile korelasyonu

		Sestrin-2	TAS	TOS	OSİ	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat
Sestrin-2	r value	1	0.111	0.147	0.084	0.024	-0.267	0.047
	p value		0.496	0.367	0.608	0.885	0.096	0.773
TAS	r value		1	0.182	-0.076	0.153	0.268	0.111
	p value			0.260	0.640	0.346	0.094	0.495
TOS	r value			1	0.950	0.232	0.127	0.174
	p value				<0.001*	0.149	0.433	0.282
OSİ	r value				1	0.127	0.095	0.155
	p value					0.433	0.559	0.340
OGTT 0.saat	r value					1	0.213	0.196
	p value						0.187	0.226
OGTT 1.saat	r value						1	0.467
	p value							0.002*
OGTT 2.saat	r value							1
	p value							

Üst satırda Spearman korelasyon katsayısı (r), alt satırda p değeri gösterilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri * kullanılarak gösterilmiştir. TAS:Total antioksidan seviye, TOS:Total oksidan seviye, OSİ:Oksidatif stres indeksi, OGTT:Oral glukoz tolerans testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GDM tanısı alan ve sağlıklı gebelerde stresle indüklenebilir bir antioksidan protein olan Sestrin-2 düzeyleri ile oksidatif stres parametreleri TAS, TOS, OSİ düzeyleri ortaya konmuş. Elde edilen bulgular metabolik (İnsülin, HbA1c) ve inflamatuvar (CRP) göstergeler ile demografik ve obstetrik değişkenler (anne yaşı, vücut kütle indeksi, gravite, parite, doğum haftası, doğum ağırlığı), aynı zamanda maternal ve fetal sonuçlar (preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyos, sezaryen doğum oranlarında artış, fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması ve postpartum hemoraji, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, 5. dakika Apgar, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi) bağlamında değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda GDM tanısı alan gebelerde Sestrin-2 düzeylerinin sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği; TAS, TOS, OSİ değerlerinin ise iki grup arasında anlamlı farklı olduğu saptanmıştır. Sestrin-2 düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, Sestrin-2'nin GDM'de oksidatif stres yanıtı kapsamında erken ve değişken bir adaptif yanıt göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Geniş interkuartil (IQR) aralıklar, bireyler arası metabolik stres düzeyi, inflamasyon ve glisemik kontrol farklılıklarının Sestrin-2 ekspresyonunu etkileyebileceğini ve bu nedenle gruplar arasında heterojen bir dağılım oluştuğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, TOS ve OSİ düzeylerinin anlamlı şekilde artmış olduğu bir tabloda Sestrin-2 düzeylerindeki yükselme eğilimi, hücresel düzeyde oksidatif stres yanıtının aktive edildiğini desteklemektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, GDM'de oksidatif stresin yalnızca artmış oksidan üretimi ile sınırlı olmadığı, aynı zamanda antioksidan savunma ve hücre adaptasyon mekanizmalarının da devreye girdiği ancak bu yanıtların oksidan yükü dengelemekte yetersiz kaldığı görülmektedir. Sestrin-2 düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi, Sestrin-2'nin GDM'de doğrudan bir biyobelirteçten ziyade hücresel stres algılama ve adaptasyon mekanizmasının bir parçası olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde Sestrin-2'nin akut oksidatif stres koşullarında hızla indüklendiği, ancak kronik ve süregelen metabolik stres durumlarında ekspresyonunun bireyler arasında heterojenlik gösterebildiği bildirilmiştir (Zhang vd., 2023). Bu durum, GDM gibi kronik ve heterojen bir metabolik tabloda Sestrin-2 düzeylerindeki geniş dağılımı açıklayabilir. Sestrin-2 düzeyleri ile oksidatif stres, metabolik ve inflamatuvar

parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması, Sestrin-2'nin daha çok hücresele düzeyde koruyucu ve düzenleyici bir rol üstlendiğini, sistemik dolaşımında ölçülen düzeylerinin ise bu yanıtı sınırlı yansıtabileceğini düşündürmektedir (SESN2 protein expression summary - The Human Protein Atlas, t.y.; Zhang vd., 2023). Buna karşın, TOS ve OSİ düzeylerinin belirgin şekilde artmış olduğu bir tabloda Sestrin-2 düzeylerinde yükselme eğilimi görülmesi, hücresele adaptif yanıtın aktive edildiğini desteklemektedir (Gong vd., 2021). Sestrin-2 seviyeleri, diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonlarda farklı yönelimler gösterebilmektedir. Tip 2 diyabetli olgularda bazı çalışmalarda Sestrin-2 düzeylerinin pozitif ilişkilerle arttığı ve insülin direnci ile metabolik parametrelerle korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgu, Sestrin-2'nin artmış metabolik stresi yansıtan bir yanıt proteini olabileceğini düşündürmektedir (Chung vd., 2018). Buna karşılık, farklı diyabetik fenotiplerde Sestrin-2 düzeylerinde azalma gözlemlendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu durum da Sestrin-2 ifadesinin, glukoz intoleransı ve lipid disfonksiyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği öne sürülmüştür (Sundararajan vd., 2021). Gebelik özelinde Sestrin-2 üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, Sestrin-2'nin oksidatif stresin arttığı obstetrik patolojilerde de yükseldiğini gösteren veriler vardır; örneğin intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi durumlarda maternal Sestrin-2 düzeylerinin yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Agaoglu vd., 2023). Ayrıca yine obstetrik bağlamda yapılan bir çalışmada Sestrin-2 düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Bu da Sestrin-2'nin gebelikte oksidatif stresle ilişkili patofizyolojik süreçlerde düzenlenebileceğini göstermektedir, ancak GDM gibi metabolik stresin baskın olduğu durumlarda Sestrin-2 yanıtının daha değişken olabileceğini düşündürmektedir (Tayyar vd., 2019). Bu literatür ışığında, çalışmamızda GDM grubunda Sestrin-2'nin kontrol grubuna göre artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi, Sestrin-2'nin artışının genel bir metabolik stres yanıtı olarak var olduğunu ama GDM gibi henüz kronikleşmemiş, erken evre metabolik disfonksiyonda bireyler arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle gruplar arası farkın istatistiksel gücünün sınırlı kalmasıyla açıklanabilir. Ayrıca GDM'de sistemik inflamasyonun daha zayıf seyretmesi (çalışmamızda CRP farkı olmaması) ve hormonal, metabolik değişimlerin gebeliğe özgü adaptasyonlarla örtüşmesi Sestrin-2 yanıtının literatürde T2DM veya komplikasyon olgularında gözlemlendiği kadar belirgin farkla yükselmesini engellemiş olabilir. Bu sonuç, Sestrin-2'nin sadece glisemik bozuklukla değil, genel oksidatif stres yükü ve inflamatuvar tetikleyicilerle birlikte uyumlu değiştiğini gösteren önceki bulgularla tutarlılık göstermekle birlikte, GDM'nin özgün metabolik fenotipini yansıtan bir yanıt modeli sunmaktadır (Pasha vd., 2017).

GDM grubunda TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması, GDM’de oksidatif stres yükünün belirgin olarak arttığını ortaya koymaktadır. TOS düzeylerindeki bu anlamlı artış, GDM’de hiperglisemiye bağlı artmış ROS üretimi, glukotoksisite ve inflamatuvar süreçlerin oksidan yükü artırdığına işaret etmektedir. Benzer şekilde OSİ düzeylerinin GDM grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, oksidan üretiminin antioksidan savunma kapasitesine baskın hale geldiğini ve redoks dengesinin GDM lehine bozulduğunu göstermektedir. Literatürde GDM’li gebelerde TOS ve OSİ düzeylerinin yükseldiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmakta olup, bu bulgular GDM patogenezinde oksidatif stresin merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir (Coughlan et al., 2004; Lappas et al., 2010). GDM grubunda TAS düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunması, artmış oksidan yüke karşı organizmanın antioksidan savunma mekanizmalarını kompansatuvar olarak aktive ettiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, antioksidan sistemlerin GDM’de tamamen tükenmediğini, aksine artmış oksidatif stres karşısında adaptif bir yanıt geliştirdiğini göstermektedir. Literatürde GDM’de TAS düzeylerine ilişkin bulgular heterojen olmakla birlikte, bazı çalışmalarda artmış oksidatif strese yanıt olarak TAS düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Al-Saleh et al., 2011; Kinalski et al., 2015). Ancak TOS ve OSİ düzeylerindeki belirgin artışla birlikte değerlendirildiğinde, bu kompansatuvar TAS artışının oksidan yükü dengelemekte yetersiz kaldığı ve net etkinin oksidatif stres yönünde olduğu anlaşılmaktadır. Korelasyon analizlerinde TOS ile OSİ arasında hem GDM hem de kontrol grubunda çok güçlü pozitif korelasyon saptanması, GDM’de OSİ’nin esas olarak oksidan yük tarafından belirlendiğini ve oksidatif stresin kantitatif bir göstergesi olarak güvenilirliğini ortaya koymaktadır (Li vd., 2016). GDM grubunda TOS ve OSİ’nin OGTT 0. saat glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesi, açlık hiperglisemisinin oksidatif stres yükü üzerindeki belirleyici etkisini düşündürmektedir. Açlık glukozunun özellikle hepatik glukoz üretimi ve insülin direnci ile ilişkili olması, mitokondriyal ROS üretiminin artmasına katkı sağlayabilir (Erdoğan vd., 2022).

Bu çalışmada GDM tanısı alan gebelerde TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması, GDM’de belirgin bir oksidatif stres yükünün varlığını göstermektedir. Hiperglisemiye bağlı artmış mitokondriyal reaktif oksijen türleri üretimi, lipid ve protein oksidasyonuna yol açarak oksidatif stresin sistemik düzeyde artmasına neden olmaktadır. Literatürde GDM’li gebelerde TOS ve OSİ düzeylerinin yükseldiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmakta olup, bu bulgular GDM patogenezinde oksidatif stresin merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir (Coughlan et al., 2004; Lappas et

al., 2010). Çalışmamızda TAS düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması ise artmış oksidan yüke karşı antioksidan savunma mekanizmalarının kompensatuvar olarak aktive edildiğini düşündürmektedir. Literatürde GDM'de TAS düzeylerine ilişkin bulgular heterojen olmakla birlikte, bazı çalışmalarda artmış oksidatif strese yanıt olarak TAS düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Al-Saleh et al., 2011; Kinalski et al., 2015). Bununla birlikte, OSİ düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması, antioksidan yanıtın oksidan yükü dengelemekte yetersiz kaldığını ve redoks dengesinin oksidanlar lehine bozulduğunu göstermektedir. Bu bulgular, GDM'de oksidatif stresin yalnızca artmış oksidan üretimi ile değil, aynı zamanda yetersiz kalan antioksidan yanıt ile karakterize olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda GDM grubunda İnsülin ve HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması, gebelikte bozulmuş glukoz metabolizmasını ve artmış insülin direncini yansıtmaktadır. Hiperglisemiye eşlik eden kronik metabolik stres, artmış mitokondriyal ROS üretimi, protein glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi yoluyla oksidatif stresin temel tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Li vd., 2016; Roca-Rodríguez vd., 2014). Literatürde GDM'de HbA1c ve insülin düzeylerindeki artışın, oksidatif stres belirteçleri ile paralellik gösterdiği ve bu durumun endotel disfonksiyonu, plasental yetmezlik ve olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Erdoğan vd., 2022; Petkova-Parlapanska vd., 2025). HbA1c ve insülin düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamış olması, GDM'de oksidatif stresin yalnızca kronik glisemik kontrol göstergeleri ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bu durum, oksidatif stresin çok faktörlü yapısını ve gebelikte fizyolojik olarak artan oksijen tüketimi, plasental metabolizma ve inflamatuvar yanıtların da sürece katkı sağladığını desteklemektedir (Li vd., 2016). Benzer şekilde, bazı çalışmalarda GDM'de HbA1c ile oksidatif stres belirteçleri arasında zayıf ya da tutarsız ilişkiler bildirilmiş olup, bu durum bireysel antioksidan yanıt farklılıkları ve gebelik haftasına bağlı metabolik değişkenliklerle açıklanmaktadır (Roca-Rodríguez vd., 2014).

İnflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeylerinin GDM ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemesi, gebelikte fizyolojik inflamasyonun varlığı göz önüne alındığında beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, GDM grubunda CRP ile TOS ve OSİ arasında saptanan pozitif ve anlamlı korelasyonlar, inflamasyon ile oksidatif stres arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir. Literatürde inflamatuvar sitokinlerin NADPH

oksidaz aktivasyonunu artırarak ROS üretimini tetiklediği ve oksidatif stresin inflamatuvar yanıtı daha da güçlendirdiği çift yönlü bir etkileşim tanımlanmıştır (Petkova-Parlapanska vd., 2025).

Bu çalışmada preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyos, sezaryen doğum oranları, fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması, postpartum hemoraji, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, 5. dakika Apgar skoru, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi açısından GDM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, GDM'nin her zaman kaçınılmaz olarak kötü obstetrik ve neonatal sonuçlara yol açmadığını ve uygun klinik izlem altında bu risklerin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde GDM'nin preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmakla birlikte, bu ilişkinin özellikle kötü glisemik kontrol, obezite ve eşlik eden metabolik sendrom bileşenleri varlığında belirginleştiği bildirilmektedir (McIntyre vd., 2019). Çalışmamızda hipertansif gebelik komplikasyonları açısından gruplar arasında fark izlenmemesi, GDM grubunun büyük ölçüde tanı sonrası izlem ve tedavi altında olması, ciddi hipergliseminin ve ileri metabolik bozulmanın sınırlı kalması ile açıklanabilir. Bu durum, oksidatif stresin biyokimyasal düzeyde artmış olmasına rağmen klinik olarak ağır vasküler komplikasyonlara henüz yansımadığını düşündürmektedir.

Polihidramniyos ve sezaryen doğum oranlarında gruplar arasında fark bulunmaması da literatürle kısmen uyumludur. GDM'de polihidramniyos ve sezaryen oranlarının artışı sıklıkla fetal makrozomi ve kontrolsüz hiperglisemi ile ilişkilidir ("ACOG Practice Bulletin No. 190", 2018). Çalışmamızda fetal makrozomi sıklığında anlamlı artış saptanmaması, buna bağlı olarak omuz distosisi ve doğum travması gibi mekanik komplikasyonların da benzer oranlarda görülmesini açıklamaktadır. Bu bulgu, GDM'de fetal büyümenin yalnızca tanıya değil, glisemik kontrol düzeyine ve gebelik süresince uygulanan izlem stratejilerine güçlü biçimde bağlı olduğunu göstermektedir (McIntyre vd., 2019).

Postpartum hemoraji açısından gruplar arasında fark izlenmemesi, uterin atoniye yol açabilecek aşırı fetal ağırlık, uzamış doğum eylemi ve operatif doğum oranlarının benzerliği ile ilişkilendirilebilir. Literatürde postpartum hemoraji riskinin GDM'de dolaylı olarak artabileceği bildirilse de, bu artışın genellikle makrozomi ve sezaryen oranlarındaki yükselme ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Metzger, B. E., 2008). Çalışmamızda bu ara

mekanizmaların belirgin olmaması, postpartum hemoraji açısından fark saptanmamasını açıklamaktadır.

Neonatal sonuçlar değerlendirildiğinde, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul ve 5. dakika Apgar skorları açısından gruplar arasında fark izlenmemesi dikkat çekicidir. GDM’de neonatal hipogliseminin temel mekanizması, intrauterin hiperglisemiye bağlı fetal hiperinsülinizmdir. Çalışmamızda bu komplikasyonun artmamış olması, GDM grubunda maternal glukoz düzeylerinin doğum öncesi dönemde etkin biçimde kontrol altına alındığını düşündürmektedir. Benzer şekilde respiratuvar distres sendromu ve düşük Apgar skorları, daha çok erken doğum ve ciddi metabolik bozukluklarla ilişkilidir; gruplar arasında doğum haftasının benzer olması bu sonuçları desteklemektedir.

Hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik ve hematolojik neonatal komplikasyonlarda da gruplar arasında fark saptanmamıştır. Literatürde bu komplikasyonların GDM’de özellikle uzun süreli ve kontrolsüz hiperglisemi varlığında ortaya çıktığı bildirilmektedir (McIntyre vd., 2019; Metzger, B. E., 2008). Çalışmamızda bu farkın izlenmemesi, GDM’nin erken tanı ve izleme yönetildiği durumlarda neonatal metabolik adaptasyonun büyük ölçüde korunabildiğini göstermektedir.

Literatürde GDM ile oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların büyük bölümü iki basamaklı OGTT ile tanı alan olgular üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda yer alan GDM olgularının, daha ileri derecede glukoz intoleransı ve belirgin metabolik disfonksiyon sergileyen bireylerden oluştuğu düşünülmektedir. Tek basamaklı OGTT (75 g, IADPSG/WHO kriterleri), tek bir değer eşik üstü olmasıyla GDM tanısı koyar. Daha fazla gebe GDM tanısı alırken; yüksek sensitivite, daha düşük spesifisiteye sahiptir. Sonuç olarak daha heterojendir ve metabolik olarak daha hafif olgular da GDM tanısı alır. İki basamaklı OGTT (50 g tarama + 100 g OGTT, ABD/ACOG)’de en az iki değer yüksek olması gerekir. Daha ileri glisemik bozukluğu olan GDM vakaları tanı alır (Brady vd., 2022; Ramezani Tehrani vd., 2022). Dolayısıyla literatürdeki birçok biyobelirteç, oksidatif stres, inflamasyon veya insülin direnci bulgusu daha belirgin metabolik bozulması olan (iki basamaklı OGTT ile tanı alan) GDM’lerde gösterilmiştir(Bo vd., 2005; Ozler vd., 2020; Petkova-Parlapanska vd., 2025). Çalışmamızda ise tek basamaklı OGTT kriterlerinin kullanılması, daha erken evrede ve metabolik olarak daha hafif GDM olgularının tanı almasına yol açmış olabilir. Dolayısıyla bazı

biyokimyasal parametrelerde ve korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması, kullanılan tanı yöntemine bağlı olabilir.

Bu bulguların literatüre önemli katkılarından birisi GDM’de Sestrin-2, TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi ve bu parametrelerin metabolik ve inflamatuvar göstergelerle ilişkilerinin kapsamlı biçimde analiz edilmesidir. Bildiğimiz kadarıyla, GDM’de Sestrin-2 ile total oksidan ve antioksidan sistemlerin birlikte ele alındığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (Zhang vd., 2023). Çalışmamız, GDM’de oksidatif stresin belirgin şekilde arttığını, antioksidan sistemlerin kompanse edilebilir olarak aktive edildiğini ancak bu yanıtın oksidan yükü dengelemekte yetersiz kaldığını ortaya koyarak, oksidatif stresin GDM patogenezindeki merkezi rolünü desteklemektedir. GDM’de biyokimyasal düzeyde belirgin oksidatif stres artışı saptanmasına rağmen, bunun her zaman olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçlara yansımadığını göstermektedir. Çalışmamız, oksidatif stresin GDM patofizyolojisinde erken ve subklinik bir rol oynayabileceğini; ancak klinik komplikasyonların ortaya çıkmasının glisemik kontrol, gebelik süresi ve obstetrik yönetim gibi ek faktörlere bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, GDM’de biyokimyasal bozulma ile klinik sonuçlar arasındaki ayrışmayı vurgulayan nadir çalışmalardan biridir.

6. SONUÇ

Bu çalışma ile, GDM patofizyolojisinde oksidatif stres–antioksidan denge ile stres yanıtında rol alan Sestrin-2 proteinini değerlendirdik. GDM tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda Sestrin-2 düzeyleri ile birlikte TAS, TOS ve OSİ’yi ölçüp; bu parametrelerin glisemik, inflamatuvar göstergelerle ve olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkilerini analiz ettik.

Çalışmamızda GDM grubunda Sestrin-2 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olma eğilimi göstermesine karşın, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu, Sestrin-2’nin GDM’de artmış metabolik ve oksidatif stres koşullarına karşı gelişen bir kompensatuvar yanıtın parçası olabileceğini düşündürmekle birlikte, tek başına tanısal bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin sınırlı olabileceğine işaret etmektedir. Oksidatif stres parametrelerini değerlendirdiğimizde, GDM grubunda TAS, TOS ve OSİ değerlerinin artma eğiliminde olduğunu fakat TAS düzeylerinin artışının TOS’u dengelemede yetersiz kaldığını gözlemledik. Bu sonuçlar, GDM’de oksidan–antioksidan dengenin oksidatif stres lehine kaydığını ve artmış glisemik yükün oksidatif hasar gelişimini desteklediğini göstermektedir. Oksidatif stres belirteçleri ile HbA1c, İnsülin ve OGTT değerleri arasındaki ilişkiler, hipergliseminin oksidatif stresin önemli bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Elde edilen bulgular, GDM’nin yalnızca glisemik bir bozukluk değil; aynı zamanda oksidatif stres, inflamasyon ve hücrel stres yanıt mekanizmalarının birlikte rol aldığı sistemik bir metabolik durum olduğunu desteklemektedir. Ancak çalışmamızda Sestrin-2 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olması, bu proteinin GDM’deki rolünün daha karmaşık mekanizmalarla ilişkili olabileceğini ve tek başına değerlendirilmesinin yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, örneklem büyüklüğünün nadir obstetrik ve neonatal komplikasyonları saptamak için sınırlı olması, sonuçların kısa dönem perinatal dönemle sınırlı kalması ve oksidatif stres parametrelerinin gebeliğin farklı trimesterlerinde izlenmemiş olması yer almaktadır. Ayrıca, neonatal sonuçların uzun dönem metabolik etkileri değerlendirilmemiştir. Daha geniş örneklemler ve uzun süreli izlem içeren çalışmalar, oksidatif stres ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma GDM’de oksidatif stresin belirgin bir patofizyolojik bileşen olduğunu ortaya koymaktadır. Sestrin-2’nin GDM’deki klinik ve biyokimyasal öneminin daha net biçimde aydınlatılabilmesi için, daha geniş örneklemler, prospektif ve moleküler düzeyde tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Elde edilecek yeni verilerin, GDM’nin erken tanısı ve gelecekte geliştirilebilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

- ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. (2018). *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), e49. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
- Agaoglu, M. O., Agaoglu, Z., Yucel, K. Y., Ozturk, F. H., & Caglar, T. (2023). Evaluation of maternal serum sestrin-2 levels in intrauterine growth restriction. *Irish Journal of Medical Science*, 192(5), 2259-2264. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03329-2>
- Ala, M., & Eftekhar, S. P. (2021). Target Sestrin2 to Rescue the Damaged Organ: Mechanistic Insight into Its Function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 8790369. <https://doi.org/10.1155/2021/8790369>
- Alesi, S., Ghelani, D., Rassie, K., & Mousa, A. (2021). Metabolomic Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5512. <https://doi.org/10.3390/ijms22115512>
- Angebem-Oliveira, M. I., Martins, B. R., Alberton, D., Ramos, E. A. de S., Picheth, G., & Rego, F. G. de M. (2017). Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(3), 238-248. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000258>
- Artal, R., & O'Toole, M. (2003). Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Sports Medicine*, 37(1), 6-12; discussion 12. <https://doi.org/10.1136/bjism.37.1.6>
- Ashcroft, F. M., Rohm, M., Clark, A., & Brereton, M. F. (2017). Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metabolism*, 26(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.014>

- Bae, S. H., Sung, S. H., Oh, S. Y., Lim, J. M., Lee, S. K., Park, Y. N., Lee, H. E., Kang, D., & Rhee, S. G. (2013). Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage. *Cell Metabolism*, *17*(1), 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.002>
- Baek, K.-H., & Skinner, D. Z. (2012). Production of reactive oxygen species by freezing stress and the protective roles of antioxidant enzymes in plants. *Journal of Agricultural Chemistry and Environment*, *1*(1), 34-40. <https://doi.org/10.4236/jacen.2012.11006>
- Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, *30 Suppl 2*, S112-119. <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>
- Biri, A., Onan, A., Devrim, E., Babacan, F., Kavutcu, M., & Durak, I. (2006). Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta*, *27*(2-3), 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.01.002>
- Bo, S., Lezo, A., Menato, G., Gallo, M.-L., Bardelli, C., Signorile, A., Berutti, C., Massobrio, M., & Pagano, G. F. (2005). Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *21*(2), 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.05.022>
- Bogdanet, D., O'Shea, P., Lyons, C., Shafat, A., & Dunne, F. (2020). The Oral Glucose Tolerance Test-Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(11), 3451. <https://doi.org/10.3390/jcm9113451>
- Bouchard, L., Hivert, M.-F., Guay, S.-P., St-Pierre, J., Perron, P., & Brisson, D. (2012). Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers'

- blood glucose concentration. *Diabetes*, 61(5), 1272-1280.
<https://doi.org/10.2337/db11-1160>
- Bowers, K., Tobias, D. K., Yeung, E., Hu, F. B., & Zhang, C. (2012). A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 446-453. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026294>
- Brady, M., Hensel, D. M., Paul, R., Doering, M. M., Kelly, J. C., Frolova, A. I., Odibo, A. O., Barry, V. G., Powe, C. E., Raghuraman, N., Tuuli, M. G., & Carter, E. B. (2022). One-Step Compared With Two-Step Gestational Diabetes Screening and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 140(5), 712-723. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004943>
- Buckbinder, L., Talbott, R., Seizinger, B. R., & Kley, N. (1994). Gene regulation by temperature-sensitive p53 mutants: Identification of p53 response genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(22), 10640-10644. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10640>
- Budanov, A. V., & Karin, M. (2008). P53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*, 134(3), 451-460.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.028>
- Budanov, A. V., Lee, J. H., & Karin, M. (2010). Stressin' Sestrins take an aging fight. *EMBO Molecular Medicine*, 2(10), 388-400. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000097>
- Budanov, A. V., Shoshani, T., Faerman, A., Zelin, E., Kamer, I., Kalinski, H., Gorodin, S., Fishman, A., Chajut, A., Einat, P., Skaliter, R., Gudkov, A. V., Chumakov, P. M., & Feinstein, E. (2002). Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. *Oncogene*, 21(39), 6017-6031.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205877>

- Byrn, M., & Penckofer, S. (2015). The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN*, 44(2), 246-255. <https://doi.org/10.1111/1552-6909.12554>
- Castleberry, T., Irvine, C., Deemer, S. E., Brisebois, M. F., Gordon, R., Oldham, M. D., Duplanty, A. A., & Ben-Ezra, V. (2019). Consecutive days of exercise decrease insulin response more than a single exercise session in healthy, inactive men. *European Journal of Applied Physiology*, 119(7), 1591-1598. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04148-z>
- Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 31(3), 273-281. <https://doi.org/10.1111/dme.12381>
- Chantranupong, L., Wolfson, R. L., Orozco, J. M., Saxton, R. A., Scaria, S. M., Bar-Peled, L., Spooner, E., Isasa, M., Gygi, S. P., & Sabatini, D. M. (2014). The Sestrins interact with GATOR2 to negatively regulate the amino-acid-sensing pathway upstream of mTORC1. *Cell Reports*, 9(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.09.014>
- Che, X., Chai, J., Fang, Y., Zhang, X., Zu, A., Li, L., Sun, S., & Yang, W. (2021). Sestrin2 in hypoxia and hypoxia-related diseases. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 26(1), 111-116. <https://doi.org/10.1080/13510002.2021.1948774>
- Chiarello, D. I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C. M., Mate, A., Sobrevia, L., & Marín, R. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(2), 165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>
- Chorell, E., Hall, U. A., Gustavsson, C., Berntorp, K., Puhkala, J., Luoto, R., Olsson, T., & Holmäng, A. (2017). Pregnancy to postpartum transition of serum metabolites in

- women with gestational diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 72, 27-36.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.018>
- Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., & Dietz, P. M. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30(8), 2070-2076. <https://doi.org/10.2337/dc06-2559a>
- Chung, H. S., Hwang, H.-J., Hwang, S. Y., Kim, Nam Hoon, Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, Nan Hee, Baik, S. H., Choi, K. M., & Yoo, H. J. (2018). Association of serum Sestrin2 level with metabolic risk factors in newly diagnosed drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 144, 34-41.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.024>
- Durnwald, C. (2015). Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Seminars in Perinatology*, 39(4), 254-258. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.05.002>
- E, A., & At, H. (2007). Effect of a single bout of resistance exercise on postprandial glucose and insulin response the next day in healthy, strength-trained men. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 21(2). <https://doi.org/10.1519/R-20105.1>
- Erdoğan, F., Şenkal, E., Özer, Ö. F., İpek, İ. Ö., Altuntaş, Ş. L., & Özde, Ş. (2022). Oxidative stress in maternal milk and cord blood in gestational diabetes mellitus: A prospective study. *Sao Paulo Medical Journal*, 140, 390-397.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0209.R1.25082021>
- Esakoff, T. F., Cheng, Y. W., Sparks, T. N., & Caughey, A. B. (2009). The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(6), 672.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.035>

- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.1>
- Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)
- Fatma, B., Noman, A. N., & Nuzhat Khan, S. (2024). The Role of Oxidative Stress in Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Health Sciences and Research*, 14(10), 492-497. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20241053>
- Fung, T. T., McCullough, M. L., Newby, P. K., Manson, J. E., Meigs, J. B., Rifai, N., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2005). Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 163-173. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.163>
- Gao, A., Li, F., Zhou, Q., & Chen, L. (2020). Sestrin2 as a potential therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmacological Research*, 159, 104990. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104990>
- Gascho, C. L. L., Leandro, D. M. K., Ribeiro E Silva, T., & Silva, J. C. (2017). Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia*, 39(2), 60-65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598644>
- Gong, L., Wang, Zanzan, Wang, Zhenggui, & Zhang, Z. (2021). Sestrin2 as a Potential Target for Regulating Metabolic-Related Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 751020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.751020>

- Hamilton, B. S., Paglia, D., Kwan, A. Y., & Deitel, M. (1995). Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature Medicine*, *1*(9), 953-956. <https://doi.org/10.1038/nm0995-953>
- Han, D., Kim, H., Kim, S., Le, Q. A., Han, S. Y., Bae, J., Shin, H. W., Kang, H.-G., Han, K. H., Shin, J., & Park, H.-W. (2022). Sestrin2 protects against cholestatic liver injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Experimental & Molecular Medicine*, *54*(3), 239-251. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00737-9>
- Heinemann, L. (2022). Are all glucose solutions used for oGTT equal? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, *39*(5), e14798. <https://doi.org/10.1111/dme.14798>
- Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E. A., & Boden, G. (2001). Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(2), 568-573. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7137>
- Honorat, D., Disse, E., Millot, L., Mathiotte, E., Claret, M., Charrie, A., Draï, J., Garnier, L., Maurice, C., Durand, E., Simon, C., Dupuis, O., & Thivolet, C. (2015). Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes & Metabolism*, *41*(5), 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.003>
- Houmard, J. A., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., & Kraus, W. E. (2004). Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *96*(1), 101-106. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00707.2003>

- Hoy, A. J., Brandon, A. E., Turner, N., Watt, M. J., Bruce, C. R., Cooney, G. J., & Kraegen, E. W. (2009). Lipid and insulin infusion-induced skeletal muscle insulin resistance is likely due to metabolic feedback and not changes in IRS-1, Akt, or AS160 phosphorylation. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E67-75. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90945.2008>
- Hwang, C. Y., Han, Y.-H., Lee, S.-M., Cho, S.-M., Yu, D.-Y., & Kwon, K.-S. (2020). Sestrin2 Attenuates Cellular Senescence by Inhibiting NADPH Oxidase 4 Expression. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 24(4), 297-304. <https://doi.org/10.4235/agmr.20.0051>
- Ivić, V., Wagner, J., Müller, A., Zibar, L., Kadivnik, M., Viljetić, B., & Omazić, J. (2021). Early markers of gestational diabetes mellitus: What we know and which way forward? *Biochemia medica*, 31(3), 416-430. <https://doi.org/10.11613/BM.2021.030502>
- Jagannathan, R., Neves, J. S., Dorcely, B., Chung, S. T., Tamura, K., Rhee, M., & Bergman, M. (2020). The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3787-3805. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062>
- Jegal, K. H., Ko, H. L., Park, S. M., Byun, S. H., Kang, K. W., Cho, I. J., & Kim, S. C. (2016). Eupatilin induces Sestrin2-dependent autophagy to prevent oxidative stress. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 21(5), 642-656. <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1233-6>
- Jenum, A. K., Mørkrid, K., Sletner, L., Vangen, S., Torper, J. L., Nakstad, B., Voldner, N., Rognerud-Jensen, O. H., Berntsen, S., Mosdøl, A., Skrivarhaug, T., Vårdal, M. H., Holme, I., Yajnik, C. S., & Birkeland, K. I. (2012). Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of

- Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: A population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 166(2), 317-324. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0866>
- Kampmann, U., Madsen, L. R., Skajaa, G. O., Iversen, D. S., Moeller, N., & Ovesen, P. (2015). Gestational diabetes: A clinical update. *World Journal of Diabetes*, 6(8), 1065-1072. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1065>
- Karami, M., Mousavi, S. H., Rafiee, M., Heidari, R., & Shahrokhi, S. Z. (2023). Biochemical and molecular biomarkers: Unraveling their role in gestational diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-00980-8>
- Kim, S. J., Kim, K. M., Yang, J. H., Cho, S. S., Kim, J. Y., Park, S. J., Lee, S. K., Ku, S. K., Cho, I. J., & Ki, S. H. (2017). Sestrin2 protects against acetaminophen-induced liver injury. *Chemico-Biological Interactions*, 269, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.02.002>
- Kopylov, A. T., Papyshcheva, O., Gribova, I., Kotaysch, G., Kharitonova, L., Mayatskaya, T., Sokerina, E., Kaysheva, A. L., & Morozov, S. G. (2020). Molecular pathophysiology of diabetes mellitus during pregnancy with antenatal complications. *Scientific Reports*, 10(1), 19641. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76689-9>
- Kurku, H., & Yavuz, C. (2022). Evaluation of Total Oxidant Status, Antioxidant Status and Oxidative Stress Index in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(1), 88-91. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1033896>
- Langer, O., Yogev, Y., Most, O., & Xenakis, E. M. J. (2005). Gestational diabetes: The consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(4), 989-997. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.039>

- Lao, T. T., Ho, L.-F., Chan, B. C. P., & Leung, W.-C. (2006). Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29(4), 948-949.
<https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2568>
- Lappas, M. (2014). Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(2), 250-262.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.001>
- Lappas, M., Hiden, U., Desoye, G., Froehlich, J., Hauguel-de Mouzon, S., & Jawerbaum, A. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(12), 3061-3100.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3765>
- Lee, J. H., Budanov, A. V., Park, E. J., Birse, R., Kim, T. E., Perkins, G. A., Ocorr, K., Ellisman, M. H., Bodmer, R., Bier, E., & Karin, M. (2010). Sestrin as a Feedback Inhibitor of TOR That Prevents Age-Related Pathologies. *Science*, 327(5970), 1223-1228. <https://doi.org/10.1126/science.1182228>
- Lee, S. C., Pu, Y. B., Chow, C. C., Yeung, V. T., Ko, G. T., So, W. Y., Li, J. K., Chan, W. B., Ma, R. C., Critchley, J. A., Cockram, C. S., & Chan, J. C. (2000). Diabetes in Hong Kong Chinese: Evidence for familial clustering and parental effects. *Diabetes Care*, 23(9), 1365-1368. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1365>
- Li, H., Yin, Q., Li, N., Ouyang, Z., & Zhong, M. (2016). Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester. *Obstetrics and Gynecology International*, 2016(1), 3865454.
<https://doi.org/10.1155/2016/3865454>
- Li, Z., Cheng, Y., Wang, D., Chen, Haitian, Chen, Hanqing, Ming, W., & Wang, Z. (2020). Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A

- Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *Journal of Diabetes Research*, 2020(1), 3076463. <https://doi.org/10.1155/2020/3076463>
- Liu, Y., Du, X., Huang, Z., Zheng, Y., & Quan, N. (2020). Sestrin 2 controls the cardiovascular aging process via an integrated network of signaling pathways. *Ageing Research Reviews*, 62, 101096. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101096>
- Lu, C., Jiang, Y., Xu, W., & Bao, X. (2023). Sestrin2: Multifaceted functions, molecular basis, and its implications in liver diseases. *Cell Death & Disease*, 14(2), 160. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05669-4>
- Maechler, P., Jornot, L., & Wollheim, C. B. (1999). Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(39), 27905-27913. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.39.27905>
- Maechler, P., & Wollheim, C. B. (2001). Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature*, 414(6865), 807-812. <https://doi.org/10.1038/414807a>
- Manea, A., Tanase, L. I., Raicu, M., & Simionescu, M. (2010). Transcriptional regulation of NADPH oxidase isoforms, Nox1 and Nox4, by nuclear factor-kappaB in human aortic smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(4), 901-907. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.05.019>
- Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Arrigo, T., Barberi, I., Reiter, R. J., & Gitto, E. (2014). Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014(1), 358375. <https://doi.org/10.1155/2014/358375>
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

- Metzger, B. E., null. (2008). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991-2002.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109), 289-295. <https://doi.org/10.1038/nature05026>
- Nolan, C. J., Damm, P., & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*, 378(9786), 169-181.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
- Okosun, I. S., Chandra, K. M. D., Boev, A., Boltri, J. M., Choi, S. T., Parish, D. C., & Dever, G. E. A. (2004). Abdominal adiposity in U.S. adults: Prevalence and trends, 1960-2000. *Preventive Medicine*, 39(1), 197-206.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.01.023>
- Ortega-Camarillo, C., Guzmán-Grenfell, A. M., García-Macedo, R., Rosales-Torres, A. M., Avalos-Rodríguez, A., Durán-Reyes, G., Medina-Navarro, R., Cruz, M., Díaz-Flores, M., & Kumate, J. (2006). Hyperglycemia induces apoptosis and p53 mobilization to mitochondria in RINm5F cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 281(1-2), 163-171. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0829-5>
- Ozler, S., Oztas, E., Gumus Guler, B., Erel, O., Turhan Caglar, A., Ergin, M., Uygur, D., & Danisman, N. (2020). Are serum levels of ADAMTS5, TAS and TOS at 24–28 gestational weeks associated with adverse perinatal outcomes in gestational diabetic women? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 619-625.
<https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634025>
- Özdemir, D. (2020). Gestasyonel Diyabette Tarama ve Tanı Testleri, Yenilikler ve Uygulamaları. *Turkiye Klinikleri Endocrinology - Special Topics*, 13(1), 7-13.

- Park, H.-J., Yang, S.-G., & Koo, D.-B. (2022). SESN2/NRF2 signaling activates as a direct downstream regulator of the PERK pathway against endoplasmic reticulum stress to improve the in vitro maturation of porcine oocytes. *Free Radical Biology & Medicine*, 178, 413-427. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.258>
- Pasha, M., Eid, A. H., Eid, A. A., Gorin, Y., & Munusamy, S. (2017). Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3296294. <https://doi.org/10.1155/2017/3296294>
- Peng, M., Yin, N., & Li, M. O. (2014). Sestrins function as guanine nucleotide dissociation inhibitors for Rag GTPases to control mTORC1 signaling. *Cell*, 159(1), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.038>
- Pérez-Pérez, A., Maymó, J. L., Gambino, Y. P., Guadix, P., Dueñas, J. L., Varone, C. L., & Sánchez-Margalet, V. (2013). Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 45(6), 436-442. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333276>
- Pessler, D., Rudich, A., & Bashan, N. (2001). Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*, 44(12), 2156-2164. <https://doi.org/10.1007/s001250100024>
- Petkova-Parlapanska, K., Kostadinova-Slavova, D., Angelova, M., Al-Dahwi, R. S. J., Georgieva, E., Goycheva, P., Karamalakova, Y., & Nikolova, G. (2025). Oxidative Stress and Antioxidant Status in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus and Late-Onset Complication of Pre-Eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8). <https://doi.org/10.3390/ijms26083605>

- Pettitt, D. J., & Jovanovic, L. (2007). Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care*, *30 Suppl 2*, S147-149. <https://doi.org/10.2337/dc07-s207>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology & Medicine*, *50*(5), 567-575. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>
- Rajar, S., Ahmed, A., Feroze, F., Bhutto, A., & Qadir, N. (2024). Frequency of type II diabetes mellitus in women with previous gestational diabetic mellitus. *Pakistan Journal of Pathology*, *35*(4), Makale 4. <https://doi.org/10.55629/pakjpathol.v35i4.819>
- Ramezani Tehrani, F., Rahmati, M., Farzadfar, F., Abedini, M., Farahmand, M., Hosseinpanah, F., Hadaegh, F., Torkestani, F., Valizadeh, M., Azizi, F., & Behboudi-Gandevani, S. (2022). One-step versus two-step screening for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Iranian population: A randomized community trial. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1039643. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1039643>
- Ramos-Román, M. A. (2011). Prolactin and lactation as modifiers of diabetes risk in gestational diabetes. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, *43*(9), 593-600. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284353>
- Roca-Rodríguez, M. M., López-Tinoco, C., Murri, M., Fernández-Deudero, A., García-Palacios, M. V., García-Valero, M. A., Tinahones-Madueño, F. J., & Aguilar-Diosdado, M. (2014). Postpartum development of endothelial dysfunction and oxidative stress markers in women with previous gestational diabetes mellitus.

Journal of Endocrinological Investigation, 37(6), 503-509.

<https://doi.org/10.1007/s40618-013-0045-6>

Rojas-Rodriguez, R., Lifshitz, L. M., Bellve, K. D., Min, S. Y., Pires, J., Leung, K., Boeras, C., Sert, A., Draper, J. T., Corvera, S., & Moore Simas, T. A. (2015). Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus.

Diabetologia, 58(9), 2106-2114. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3662-0>

Saucedo, R., Ortega-Camarillo, C., Ferreira-Hermosillo, A., Díaz-Velázquez, M. F., Meixueiro-Calderón, C., & Valencia-Ortega, J. (2023). Role of Oxidative Stress and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants*, 12(10), 1812.

<https://doi.org/10.3390/antiox12101812>

SESN2 protein expression summary—The Human Protein Atlas. (t.y.). Geliş tarihi 11 Şubat 2026, gönderen <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130766-SESN2>

Shivashri, C., Hannah, W., Deepa, M., Ghebremichael-Weldeselassie, Y., Anjana, R. M., Uma, R., Mohan, V., & Saravanan, P. (2022). Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in south and southeast Asian women with history of gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(12), e0278919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278919>

Shostrom, D. C. V., Sun, Y., Oleson, J. J., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2017). History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 144.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00144>

Sievenpiper, J. L., Jenkins, D. J., Josse, R. G., & Vuksan, V. (2001). Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test improves overall tolerability but not reproducibility in subjects with different body compositions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 51(2), 87-95. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(00\)00209-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(00)00209-6)

- Slentz, C. A., Bateman, L. A., Willis, L. H., Granville, E. O., Piner, L. W., Samsa, G. P., Setji, T. L., Muehlbauer, M. J., Huffman, K. M., Bales, C. W., & Kraus, W. E. (2016). Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: A randomised controlled trial. *Diabetologia*, *59*(10), 2088-2098. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4051-z>
- Sundararajan, S., Jayachandran, I., Subramanian, S. C., Anjana, R. M., Balasubramanyam, M., Mohan, V., Venkatesan, B., & Manickam, N. (2021). Decreased Sestrin levels in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia and their association with the severity of atherogenic index. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(7), 1395-1405. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01429-9>
- Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., & Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, *43*(5), 763-793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- Tam, W. H., Ma, R. C. W., Ozaki, R., Li, A. M., Chan, M. H. M., Yuen, L. Y., Lao, T. T. H., Yang, X., Ho, C. S., Tutino, G. E., & Chan, J. C. N. (2017). In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*, *40*(5), 679-686. <https://doi.org/10.2337/dc16-2397>
- Taschereau-Charron, A., Da Silva, M. S., Bilodeau, J.-F., Morisset, A.-S., Julien, P., & Rudkowska, I. (2017). Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas*, *99*, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.014>
- Tayyar, A. T., Tayyar, A., Kozali, S., Karakus, R., Eser, A., Abide Yayla, C., Yalcin, E. T., Dag, I., & Eroglu, M. (2019). Maternal serum sestrin 2 levels in preeclampsia and

- their relationship with the severity of the disease. *Hypertension in Pregnancy*, 38(1), 13-19. <https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1540702>
- Thorens, B. (2008). Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Obesity (2005)*, 32 Suppl 6, S62-71. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.208>
- Tiedge, M., Lortz, S., Drinkgern, J., & Lenzen, S. (1997). Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*, 46(11), 1733-1742. <https://doi.org/10.2337/diab.46.11.1733>
- Ugwudike, B., & Kwok, M. (2023). Update on gestational diabetes and adverse pregnancy outcomes. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 35(5), 453-459. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000901>
- Velasco-Miguel, S., Buckbinder, L., Jean, P., Gelbert, L., Talbott, R., Laidlaw, J., Seizinger, B., & Kley, N. (1999). PA26, a novel target of the p53 tumor suppressor and member of the GADD family of DNA damage and growth arrest inducible genes. *Oncogene*, 18(1), 127-137. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202274>
- Vohr, B. R., & Boney, C. M. (2008). Gestational diabetes: The forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 21(3), 149-157. <https://doi.org/10.1080/14767050801929430>
- Wang, J., Zhu, Q.-W., Cheng, X.-Y., Sha, C.-X., & Cui, Y.-B. (2020). Clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in women with hyperglycemia. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 702-708. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1764235>

- Weir, G. C., Laybutt, D. R., Kaneto, H., Bonner-Weir, S., & Sharma, A. (2001). Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes, 50 Suppl 1*, S154-159. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s154>
- Williams, M. A., Qiu, C., Muy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T., & Luthy, D. A. (2004). Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89*(5), 2306-2311. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031201>
- Wong, V. W., Chong, S., Chenn, R., & Jalaludin, B. (2019). Factors predicting recurrence of gestational diabetes in a high-risk multi-ethnic population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 59*(6), 831-836. <https://doi.org/10.1111/ajo.12973>
- Wu, C.-L., Chen, S.-D., Yin, J.-H., Hwang, C.-S., & Yang, D.-I. (2016). Nuclear Factor-kappaB-Dependent Sestrin2 Induction Mediates the Antioxidant Effects of BDNF Against Mitochondrial Inhibition in Rat Cortical Neurons. *Molecular Neurobiology, 53*(6), 4126-4142. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9357-1>
- Xie, J., Li, L., & Xing, H. (2023). Metabolomics in gestational diabetes mellitus: A review. *Clinica Chimica Acta, 539*, 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.005>
- Zhang, C., Tobias, D. K., Chavarro, J. E., Bao, W., Wang, D., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2014). Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: Prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.), 349*, g5450. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5450>
- Zhang, L.-L., & Zhang, Z.-J. (2018). Sestrin2 aggravates oxidative stress of neurons by decreasing the expression of Nrf2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 22*(11), 3493-3501. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15176

Zhang, X., Luo, Z., Li, J., Lin, Y., Li, Y., & Li, W. (2023). Sestrin2 in diabetes and diabetic complications. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1274686.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1274686>

Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C., & Chen, M. (2015). Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PloS One*, *10*(4), e0126490.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126490>



8. EKLER

8.1. Ek-1: Onam Formu



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL VE BEŞERİ BİLİMLER BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GÖNÜLLÜ KATILIMCI ONAY FORMU
(Katılımcı Bilgisi Olmadan Doldurulmalıdır)

Sizi Arş. Gör. Dr. Hatice Bedia YILDIZ tarafından yürütülen “Gestasyonel Diabetes Mellitus’ta Sestrin-2 Düzeyinin Değerlendirilmesi ” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmanın amacı Gebelik Diyabetinin tedavi stratejilerini geliştirmek ve erken tanı parametrelerini belirlemektir. Araştırmada sizden tahminen 5 dakika ayırmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen GÖNÜLLÜLÜK esasına dayanmaktadır.

Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün sorulara, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle vermenizdir. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup **KİŞİSEL BİLGİLERİNİZ GİZLİ TUTULACAKTIR**; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında, şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız, araştırmacıya şimdi sorabilir veya aşağıdaki iletişim bilgilerinden ulaşabilirsiniz.

Yardımcı Araştırmacı/Sorumlu Araştırmacı Tarafından Doldurulacak	
Katılımcının kişisel bilgilerinin gizli tutulacağını, katılımcının çalışma kapsamında sağlayacağı tüm verilerin etik kurallara göre işleneceğini ve bu etik kuralların ihlali durumunda, ortaya çıkacak tüm sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.	
Unvanı, Adı-Soyadı:
Tarih:
İmza:
Yetişkin Katılımcının Kendisi tarafından doldurulacak	
<input type="checkbox"/> Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım.	
<input type="checkbox"/> Çalışma hakkında yazılı/sözlü açıklama araştırmacı tarafından yapıldı ve kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.	
<input type="checkbox"/> Bu koşullarda, araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.	
18 Yaş Altı Kısıtlı Katılımcının Velisi/Vasisi tarafından doldurulacak	
<input type="checkbox"/> Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve bu çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü katılımcılara düşen sorumlulukları anladım.	
<input type="checkbox"/> Çalışma hakkında yazılı/sözlü açıklama araştırmacı tarafından yapıldı ve katılımcının kişisel bilgilerinin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.	
<input type="checkbox"/> Bu koşullarda, Velisi/Vasisi bulunduğum’nın araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmasını kabul ediyorum.	
Araştırma tamamlandığında genel/özel sonuçların benimle paylaşılmasını	<input type="checkbox"/> İstiyorum <input type="checkbox"/> İstemiyorum
Adı-Soyadı: veya Katılımcı Kodu:
Tarih:
İmza:
İletişim Bilgileri (İsteğe bağlı):

Bu form, katılımcının kendisi/velisi/vasisi tarafından imzalandıktan sonra araştırmacıya teslim edilecektir. Ayrıca talep edildiği takdirde, bu formun bir nüshası katılımcıya verilecektir.