

**Gestasyonel Diyabet Durumunda Probiyotik
Takviyesinin Gebelik Komplikasyonları, Beslenme
Durumu, Yenidoğan Sağlığı ve Anne Sütüne Etkileri:
Tek Merkezli Randomize Kontrollü Çalışma**

Fatma Bengü Kuyulu Bozdoğan

Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsüne Beslenme ve
Diyetetik Doktora Tezi olarak sunulmuştur.

Doğu Akdeniz Üniversitesi
Aralık 2024
Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs

Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Ali Hakan Ulusoy
L.E.Ö.A. Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Beslenme ve Diyetetik Doktora derecesinin gerekleri doğrultusunda hazırlandığını onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Gözde Okburan
Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı

Bu tezi okuyup değerlendirdiğimizi, tezin nitelik bakımından Beslenme ve Diyetetik Doktora derecesinin gerekleri doğrultusunda hazırlandığını onaylarız.

Doç. Dr. Seray Kabaran
Tez Danışmanı

Değerlendirme Komitesi

1. Prof. Dr. Murat Baş

2. Prof. Dr. Nurten Budak

3. Prof. Dr. Seyit Mehmet Mercanlıgil

4. Doç. Dr. Seray Kabaran

5. Yrd. Doç. Dr. Nezire İnce

ÖZ

Gestasyonel diyabet vücutta çeşitli patofizyolojik yollardan etkilenerek gebelik döneminde en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Gestasyonel diyabet olan kadınlardan doğan bebeklerde de kısa ve uzun süreli komplikasyonlar halk sağlığı için bir tehdit oluşturmaktadır. Literatürde probiyotik takviyesinin gestasyonel diyabeti önlediğine dair veriler bulunmakla birlikte tedavisine yönelik uygulamalar sınırlıdır. Bu çalışma; probiyotik takviyesinin gestasyonel diyabette gelişen komplikasyonlar, antropometrik ölçümler, inflamatuvar belirteç olarak C-reaktif protein (CRP) ve glisemik kontrol üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Tek merkezli yapılan bu randomize kontrollü yapılan çalışmada gestasyonel diyabet tanısı almış 24. gebelik haftasındaki gebeler iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba (kontrol grubu) Akdeniz diyetine uyumlu beslenme tedavisi, diğer gruba (probiyotik grubu) ise buna ek olarak (*Lactobacillus acidophilus* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Lactobacillus rhamnosus* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Bifidobacterium bifidum* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Bifidobacterium longum* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet) ve *Enterococcus faecium* ($8,2 \times 10^8$ cfu/poşet) probiyotik takviyesi verilmiştir. Gestasyonel diyabette inflamatuvar diyet bileşenlerinin gebelik komplikasyonuna etkisini incelemek amacı ile gebelerin 24. gebelik haftasında diyet inflamatuvar indeksi (Dİİ) skoru belirlenmiştir. Belirlenen Dİİ skorları en düşükten en yükseğe doğru sıralanarak dört quartile ayrılmıştır. Birinci quartil (Q1) anti-inflamatuvar diyeti temsil etmiş, quartiller yükseldikçe diyetin inflamatuvar yükünün arttığı, 4.quartilin (Q4) pro-inflamatuvar diyeti temsil ettiği kabul edilmiştir. Katılımcılara uygulanan diyet ve probiyotik takviyesinin inflamatuvar ve glisemik belirteçlere etkisini saptamak amacıyla 12 hafta süren müdahale sonunda annenin kan CRP, glukoz seviyesi incelenmiştir. Doğumdan sonra yenidoğana uygulanan

probiyotik takviyesinin bilirubin düzeyine etki edip sarılık tedavisinde etkili olduğu belirlen klinik çalışmalar mevcuttur. Ancak gestasyonel diyabette gebelik döneminde probiyotik takviyesinin bilirubine etkisine yönelik veri bulunmamaktadır. Bu amaçla bebeğin kan bilirubin seviyesi analiz edilmiştir. Ayrıca gestasyonel diyabette gebelik dönemi ağırlık artışının ve yaşına göre iri doğan bebek insidansının sağlıklı gebelikten daha büyük bir endişe yarattığı da bilinmektedir. Müdahalenin antropometrik ölçümlere etkisi de bu amaçla incelenmiştir. 24. haftada besin tüketim kaydı ile hesaplanan Dİİ skoruna diyet bileşenlerinin etkisi incelendiğinde anti-inflamatuvar (Q1) diyet tüketen kadınların diyetle ortalama enerji, karbonhidrat ve yağ alımları; pro-inflamatuvar (Q4) diyet tketenlerden daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Gebelik boyunca vücut ağırlığı artışı kontrol grubunda (ortalama 11.9 ± 2.1) probiyotik gruptan (ortalama 11.4 ± 1.5) yüksek bulunmakla birlikte fark istiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Regresyon analizi ile gebelik öncesi vücut ağırlığı ile 36. gebelik haftasında vücut ağırlığı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Probiyotik takviyesi alan gruptan doğan bebeklerin kan bilirubin seviyesi daha düşük saptanmıştır (probiyotik grup: 6.9 ± 4.2 , kontrol grubu 10.3 ± 5.0 ; $p<0.05$). Probiyotik takviyesi alan (100.9 ± 12.2) ve kontrol grubunun (99.0 ± 11.4) maternal kan glikoz seviyeleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmada kontrol grubunda kan CRP seviyesi (1.4 ± 0.4) probiyotik grubundan (1.35 ± 0.3) daha yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak gestasyonel diyabette oluşacak komplikasyon yükünü azaltmak için Akdeniz diyeti ile uyumlu beslenme tedavisine ilave probiyotik takviyesi uyumlu bulunmuştur. Probiyotik takviyelerinin suş ve konak farklılığından etkilenmesinden dolayı daha geniş bir örneklemede ve iyi planlanmış benzer çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabet, Probiyotik, Akdeniz Diyeti

ABSTRACT

Gestational diabetes is one of the most common health problems during pregnancy, affected by various pathophysiological pathways. Short-term and long-term complications in babies born to individuals with gestational diabetes also pose a threat to public health. There are data in the literature on the prevention of gestational diabetes with probiotic supplementation, but limited applications for treatment.

This study was conducted to evaluate the effects of probiotic supplementation on complications of gestational diabetes, anthropometric measurements, inflammatory markers (CRP) and glycemic control. In this single-center randomized controlled study, individuals diagnosed at 24 weeks of gestation were divided into two groups. One group (control group) was offered only a Mediterranean diet-compatible nutritional treatment, while the other group (probiotic group) was offered a Mediterranean diet-compatible nutritional treatment plus probiotic supplements (*Lactobacillus acidophilus* (4.3×10^8 cfu/bag), *Lactobacillus rhamnosus* (4.3×10^8 cfu/bag), *Bifidobacterium bifidum* (4.3×10^8 cfu/bag), *Bifidobacterium longum* (4.3×10^8 cfu/bag) and *Enterococcus faecium* (8.2×10^8 cfu/bag) (NBL Probiotic Gold®, Nobel İlaç, Turkey). Dietary inflammatory index score was calculated in the 24th gestational week of the pregnant women participating in the study. The obtained DII scores were ranked from the lowest score to the highest score and divided into quartiles. The first quartile (Q1) represents the anti-inflammatory diet. As the quartiles increase, the inflammatory load is increasing and 4th quartile (Q4) represents the pro-inflammatory diet. In addition, at the end of the 12-week intervention, some biochemical parameters and anthropometric measurement differences of the mother

(CRP, blood glucose level) and the baby (bilirubin) were analyzed. The average energy, carbohydrate and fat intakes of women consuming anti-inflammatory (Q1) diet were found to be lower than those consuming pro-inflammatory (Q4) diet ($p<0.05$). When the gestational weight gain during pregnancy was examined, a higher weight gain was seen in the control group (11.9 ± 2.1) compared to the probiotic group (11.4 ± 1.5), but this was not found to be statistically significant ($p>0.05$). A positive and significant relationship was found between pre-pregnancy weight and body weight at 36 weeks of gestation with regression analysis ($p<0.05$). Bilirubin levels of babies born from the probiotic supplement group were found to be statistically significantly lower (probiotic group: 6.9 ± 4.2 , control group 10.3 ± 5.0 ; $p<0.05$). No statistically significant difference was found between maternal glucose values of the probiotic (100.9 ± 12.2) and control groups (99.0 ± 11.4) ($p>0.05$). In our study, CRP levels were found to be higher in the control group (1.4 ± 0.4) than in the probiotic group (1.35 ± 0.3) and no statistically significant difference was found ($p>0.05$). As a result, medical nutrition therapy for the Mediterranean diet was found to be effective in reducing the burden of complications in GDM. It is recommended that similar studies with large samples and well-planned future studies be conducted due to the fact that probiotic supplements are affected by strain and host differences.

Keywords: Gestational Diabetes, Probiotic, Mediterranean Diet

TEŞEKKÜR

Lisans dönemimden başlayıp lisansüstü dönemim boyunca çalışmalarımı yönlendiren ve daima yanımda olan değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Seray KABARAN'a,

Tez izleme komitesinde görev alarak çalışmanın planlanmasından sonlandırılmasına kadar olan süreçte deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Seyit MERCANLIGİL'e ve Yrd. Dr. Nezire İNCE'ye,

Çalışmada örneklem boyutuna ulaşmamı sağlayan Op.Dr. Ferhat ÇETİN'e,

Eğitim hayatım boyunca en doğru bilgiyi edinmemde emeği olan Doğu Akdeniz Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ndeki tüm değerli hocalarıma,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Dr. Dyt. Aybala TAZEYOĞLU ve Op.Dr. Deniz TAZEYOĞLU'na,

Büyük zorluklarla fizik öğretmeni olan fikriyatı ve çabaları ile her döneminde öğrencilerine, bize yol açan babam Fahri KUYULU'ya ve köy okulunda başlayan eğitimini matematik öğretmeni olarak sonlandıran cumhuriyetimizin, öğrencilerinin ve evlatlarının aydınlık yüzü annem Aliye KUYULU'ya,

Kendimi bildim bileli bütün zor duraklarımı daima kolaylaştıran ablam Dr. Tuğçe KUYULU'ya, stresli günlerimin neşe kaynağı olan kardeşlerim Dt. Kutlubey KUYULU ve Dt. Esra YANIK KUYULU'ya,

Attığım tüm adımlarda daima yanımda olup sabrını ve vaktini cömertçe sunan yol arkadaşım Dt. Fatih Cem BOZDOĞAN'a,

En çok da hayatımın en büyük ivmesi oğlum Eren BOZDOĞAN'a, Sonsuz sevgi ve minnet ile teşekkürlerimi sunarım.

İTHAF

Bu tezi ve bütün başarılarımı başta biricik oğlum Eren BOZDOĞAN' a ve Gazi Mustafa Kemal'in izinde yürümeye devam eden şanlı Türk çocuklarına ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	3
ABSTRACT	6
TEŞEKKÜR	8
İTHAF	10
1 GİRİŞ	19
2 GENEL BİLGİLER.....	23
2.1 Gestasyonel Diyabet	23
2.1.1 Tanımı.....	23
2.1.2 Tarama ve Tanı	24
2.1.3 Tarihçe	26
2.1.4 Prevalans	27
2.1.5 Risk Faktörleri	28
2.2 Gestasyonel Diyabet ve Komplikasyonları	29
2.2.1 Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar.....	29
2.2.2 Maternal Komplikasyonlar	37
2.3 Gestasyonel Diyabette Tedavi	38
2.3.1 Farmakolojik Tedavi.....	38
2.3.2 Tıbbi Beslenme Tedavisi	41
2.4 Gestasyonel Diyabet ve Probiyotikler	57
2.5 Diyet İnflamatuvar İndeksi.....	63
3 BİREYLER VE YÖNTEM	67
3.1 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Büyüklüğü.....	67
3.2 Araştırmanın Genel Planı.....	70

3.2.1 Müdahale	71
3.3 Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	73
3.3.1 Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirmesi.....	74
3.3.2 Diyet İnflamatuvar İndeksinin Değerlendirmesi	75
3.3.3 Anne Sütü Total Antioksidan Seviyesinin (TAS) Belirlenmesi.....	77
3.3.4 Anneye Ait Çıktıların Değerlendirilmesi	77
3.3.5 Fetüse Ait Çıktıların Değerlendirilmesi	77
3.4 Veri Yönetimi ve Analiz.....	77
4 BULGULAR	80
4.1 Gebelerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular	80
4.2 Gebelerin Obstetrik Özellikleri.....	81
4.3 Diyet İnflamatuvar İndeksine İlişkin Veriler	83
4.4 Antropometrik Değerlere İlişkin Veriler	87
4.5 Yenidoğana İlişkin Veriler	90
4.6 Maternal Kan Parametrelerine İlişkin Veriler	93
4.7 Anne Sütü Total Antioksidan Seviyesine İlişkin Veriler	102
5 TARTIŞMA.....	106
5.1 Diyet İnflamatuvar İndeksinin Obstetrik Etkileri	106
5.2 Probiyotik Takviyesinin Annenin Antropometrik Ölçümlere Etkisi.....	111
5.3 Probiyotik Takviyesinin Yenidoğan Bebeğin Antropometrik Sonuçlarına Etkisi.....	113
5.4 Probiyotik Takviyesinin Maternal Kan Bulgularına Etkisi.....	118
5.5 Probiyotik Takviyesinin Yenidoğan Bebeğin Antropometrik Sonuçlarına Etkisi.....	121
5.6 Probiyotik Takviyenin Anne Sütü Total Antioksidan Düzeyine Etkisi	126

6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	128
6.1 Sonuç.....	128
6.2 Öneriler.....	130
KAYNAKLAR.....	132
EKLER.....	184
Ek 1 Etik Kurul Onay Formu.....	185
Ek 2 Anket Formu	186
Ek 3 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	191

KISALTMALAR

ABM	Academy of Breastfeeding Medicine
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
DOHaD	Sağlık ve Hastalıkların Gelişimsel Kökenleri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	Dallı Zincirli Aminoasitler
EFW	Tahmini Fetal Ağırlık
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GYT	Glikoz Yükleme Testi
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1C	Glikolize Hemoglobin
hCG	Koryonik Gonadotropin
hPGH	Plasental Büyüme Hormonu
hPL	Plasental Laktojen
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I
IOM	Institute of Medicine
KH	Karbonhidrat
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
LGA	Large for Gestational Age
LPS	Lipopolisakkarit
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri

NEC	Nekrotizan Enterokolit
NICU	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
NIH	National Institutes of Health
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PPaR	Peroksisom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RDS	Solunum Sıkıntısı Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
SGA	Small for Gestational Age
TAS	Total Antioksidan Seviyesi
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör-4
TTT	Ten Tene Temas

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Uluslararası derneklerin gestasyonel diyabet tarama ilkeleri	25
Tablo 2.2: Gestasyonel diyabet taramasında kullanılan testlerin özellikleri.....	26
Tablo 2.3: Gestasyonel diyabet için risk faktörleri	28
Tablo 2.4: Gebelik öncesi beden kütle indeksine göre enerji gereksinimi	43
Tablo 2.5: Gestasyonel diyabette önerilen makro besin öğelerinin dağılımı.....	55
Tablo 2.6: Gestasyonel diyabette uygulanan diyet modellerinin özeti	56
Tablo 3.1: Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından önerilen enerji gereksinimi denklemlerinde kullanılmak üzere fiziksel Aktivite Katsayıları.....	72
Tablo 3.2: Çalışmanın uygulama süreci.....	79
Tablo 4.1: Gebelerin çalışmanın başında elde edilen (24. gestasyonel hafta) sosyal-demografik özellikleri	80
Tablo 4.2: Gebelerin bazı gebelik özellikleri.....	81
Tablo 4.3: Gebelerin besin desteği alma durumu.....	82
Tablo 4.4: Gebelerin ana ve ara öğün tüketme davranışları.....	83
Tablo 4.5: Gebelik öncesi beden kitle indeksine göre diyet inflamatuvar indeksi quartil dağılımları ve ortalamaları	84
Tablo 4.6: Gebelerin diyet inflamatuvar indeksi skoru ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki	84
Tablo 4.7: Bireylerin diyet inflamatuvar indeksi quartillerine göre enerji ve makro besin öğeleri tüketimleri.....	85
Tablo 4.8: Bireylerin diyet inflamatuvar indeksi skorları ile enerji ve makro besin öğeleri arasındaki korelasyon.....	87
Tablo 4.9: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin	

antropometrik ölçümleri.....	87
Tablo 4.10: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen Gebelerin bebeklerine ait antropometrik ölçümler	89
Tablo 4.11: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin doğum zamanına ilişkin veriler	90
Tablo 4.12: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin NICU ile ilişkin veriler	91
Tablo 4.13: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin çocuklarına ait Apgar skoru ve bilirubin değerlerine ilişkin veriler	92
Tablo 4.14: Gruplar arası annelerin (36.gebelik haftası) kan bulgularının ortalaması	93
Tablo 4.15: Gruplar arasında annenin kan bulgularının değişimi-CRP	94
Tablo 4.16: Gruplar arasında annenin kan bulgularının değişimi-kan glikoz seviyesi	96
Tablo 4.17: 36. Gebelik haftasındaki vücut ağırlığına gestasyonel ağırlık artışını etkileyen risk faktörleri modellemeleri	98
Tablo 4.18: Annenin 36.hafta glisemik durumu a, inflamatuvar belirtci b ve yenidoğanın bilirubin seviyesini c etkileyen risk faktörleri modellemeleri.....	101
Tablo 4.19: Gruplara göre anne sütü total antioksidan düzeyi.....	102
Tablo 4.20: Doğum şekline göre anne sütü total antioksidan düzeyi	102
Tablo4.21: Total antioksidan seviyesi ile doğum türü arasında korelasyon	102
Tablo 4.22: Anne sütü total antioksidan seviyesi ile bilirubin arasında korelasyon	103
Tablo 4.23: Anne sütü ve bebeğin antropometrik ölçümleri arasında korelasyon...	103

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: GDM’de hipoglisemi oluşumu	30
Şekil 2.2: Gestasyonel diyabette makrozominin oluşum mekanizması	32
Şekil 4.1: Maternal CRP seviyesinin zamanla değişimi-çift yönlü anova	95
Şekil 4.2:Maternal kan glikoz seviyesinin zamanla değişimi-çift yönlü anova.....	95

Bölüm 1

GİRİŞ

Fetal gelişimin kritik dönemlerinde, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve/veya hormonal ortamın bir sonucu olarak moleküler, hücresel, metabolik, nöroendokrin ve fizyolojik sistemlerde kalıcı değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, fetal dönemde maternal beslenme ortamında oluşan olumsuz değişikliklerin sağlık durumu üzerinde uzun vadeli önemli etkileri bulunmaktadır (Kabaran, 2019).

Barker Hipotezinden yola çıkılarak, fetal programlama olgusunun yalnızca fetal yaşamı değil aynı zamanda erken embriyonik dönemden başlayarak, bebeklik ve erken çocukluk dönemine kadar uzanan gelişimi de ilgilendirdiğinin vurgulanması '*Sağlık ve Hastalıkların Gelişimsel Kökenleri*' (DOHaD) kavramı ortaya çıkmıştır (şekil 1) (Hoffman, 2017).

Sağlık ve Hastalıkların Gelişimsel Kökenleri teorisinden elde edilen kanıtlar, obezite, tip 2 diyabet, kanser, solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların nesiller arası aktarımını destekleyen biyolojik mekanizmalara dikkat çekmiştir. Bu hastalıklar birçok ülkede giderek artan halk sağlığı sorunlarını oluşturmaktadır (Jacota, 2017; Bay, 2019). Ayrıca bilimsel kanıtlar, yaşamın erken evrelerinde oluşan olayların yaşam boyu kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlamada kritik bir rol oynadığını doğrulamaktadır ve bu durum da çocuğun gelecek dönem sağlık durumu üzerinde "maternal çevresel ortamın" etkisinin önemli olabileceğini göstermektedir (Mameli,

2016; Cena, 2018). Buna ek olarak çocukların gelecek dönem sağlığı için "yaşamın ilk 1000 günü" kritik bir dönem olarak değerlendirilmektedir. Bu kritik süreç döllenme anında başlamakta ve yaşamın ilk iki yılına kadar devam etmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıkların nesiller arası aktarımını yönlendiren ve "ilk 1000 günde" nemli bir rol oynayan temel unsurlardan birisi de çevresel faktörlere duyarlı ve konağın yaşamı boyunca bileşimi değişen oldukça dinamik bir organ olan bağırsak mikrobiyomudur (Noce,2019).

Mikrobiyom oluşumu rahimde başlayan karmaşık bir olgudur. Geçmiřte rahim içi ortam steril olarak algılanmakta iken son kanıtlar bir asırdan uzun süredir Dünya çapında kabul görmüş olan geleneksel "steril rahim" kavramını reddederek anne-fetüs rahim içi mikrobiyal translokasyonu desteklemektedir (Perez-Muñoz, 2017; Stiemsma, 2018). Bu nedenle, dengeli bir mikrobiyomun korunmasını düzenleyen temel mekanizmaların anlaşılması terapötik etkilere sahip veya hastalıkların gelişme riskini azaltmaya yönelik stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabilmektedir. (Jahnsen,2018).

Yaşamın ilk yılında bebeğin bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğini ve oluşumunu çok sayıda faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında gebelik öncesi dönemde anneye ilişkin faktörler (rn. beden kütle indeksi (BKİ) ve vücut ağırlığı değişimi) (Stanislawski, 2015), gebelik döneminde karşılaşılan çevresel ortam (Ajslev, 2011; Bhagavata, 2018; Collado, 2010) (rn. annenin yaşam tarzı, gestasyonel ağırlık artışı, patofizyolojik koşullar, besin takviyesi kullanımı, antibiyotik maruziyeti, çeşitli kirleticilere maruziyet), doğum şekli (Arbolea, 2018; Dominguez-Bello,2010) ve beslenme türü (Mueller, 2018) sayılabilir. Bu faktörler benzer şekilde bağırsak disbiyozunu tetikleyebilmektedir (Bckhed,2010).

Gebelik sırasında ortaya çıkan gestasyonel diyabet (GDM), doğuma ve yetişkinliğe kadar bağırsak mikrobiyal bileşimini etkileyen maternal faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar GDM’li kadınların bağırsak florasında değişiklikler olduğunu göstermiştir (Arbolea, 2018; Dominguez-Bello,2010).

Yenidoğanın bağırsak mikrobiyal bileşimini etkileyen bir diğer önemli ve iyi bilinen faktör, gebelik sırasında annenin beslenme alışkanlıklarıdır (Ma, 2014); Farklı hayvan modellerinde yürütülen çalışmalarda, gebelik döneminde batı tarzı beslenmenin yavrularda bağırsak mikrobiyomu ve disbiyozunu ve buna bağlı olarak yağ depolanmasını ve inflamasyonu etkilediği bildirilmiştir (Paul HA, 2016; Val-Laillet, 2017). On dört çalışmanın meta-analizine göre gebelik sırasında probiyotik takviyesinin maternal glisemik kontrol ve lipid profilini iyileştirebileceği ayrıca GDM olan kadınların bebeklerinde neonatal doğum ağırlığını düşürebileceği belirtilmiştir (Yefet ve ark. 2023).

Daha önce literatürde probiyotiklerin GDM’i önlemesine yönelik bulgular ortaya çıkarken (Buchanan, 2005) yeni yayınlar tedavide de etkili olma durumunu göstermeyi amaçlamaktadır (Kamińska,2024; Noce,2019). Bu çalışmada; probiyotik müdahalesinin anne ve bebeğin bazı biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Ayrıca anti-inflamatuvar yönden zengin olan Akdeniz diyetinin GDM’de glisemik kontrol, inflamatuvar belirteçler ve yenidoğan parametrelerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Amaç ve Hipotezler

Bu çalışmada gestasyonel diyabette probiyotik takviyenin maternal glisemik kontrol ve inflamatuvar belirteç (CRP) ayrıca yenidoğan antropometrik ölçüleri ve anne sütü total antioksidan düzeyine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bölüm 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Gestasyonel Diyabet

2.1.1 Tanımı

Uzun yıllar boyunca GDM, hipergliseminin derecesine bakılmaksızın ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan herhangi bir derecede glikoz intoleransı olarak tanımlanmıştır (Huvinen, 2018). Ancak elde edilen kanıtlar GDM vakalarının çoğunun gebelikte rutin tarama ile saptanan ve önceden var olan hiperglisemiye temsil ettiğini ortaya koymaktadır (Nachum,2024; Tsakiridis, 2021). Çünkü rutin tarama gebe olmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın olarak yapılmamaktadır (Yefet, 2020). Ardından literatürde ilk trimesterde tanı alan glikoz intoleransı ve gebelikten önce tanı almayan tip 2 diyabet hastalarına sınırlama getirilmesi için, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı alan ve gebelik öncesinde mevcut olmayan diyabet olarak tanımlanmıştır (2.Diyabetin sınıflandırılması ve tanısı: Diyabette tıbbi bakım standartları-2021. Diyabet Bakımı, 2021). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologists -ACOG) de GDM'i gebelik esnasında başlayan veya ilk olarak

gebelikte fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlamaktadır. Bu tanım GDM tedavisi için diyet uygulanan veya insülin kullanılan her hasta için geçerlidir (ACOG,2018).

2.1.2 Tarama ve Tanı

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının temel amacı diyabet hastalarını tespit ettikten sonra uygun tedavi ile fetal ve maternal bazı morbiditeleri azaltmaktır. Taramada tek veya iki basamaklı testler uygulanmaktadır. Tüm gebelere 24 ile 28 hafta arasında tarama yapılması önerilmektedir. Tek basamaklı test 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT), iki basamaklı test ise öncelikle 50 gr OGTT yapıp, yükseklik saptanması durumunda 100 g OGTT yapılmasına dayanmaktadır (Metzger 2010). Gestasyonel diyabet için ilk tanı kriterleri 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından 100 g, 3 saatlik OGTT kullanılarak belirlenmiştir (O'Sullivan, 1964). GDM için bu tanı kriteri O'Sullivan, Carpenter ve Coustan eşik değerlerinde bazı değişiklikler yaptıktan sonra bugüne kadar kullanılmıştır (Carpenter, 1982). Ardından Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group-IADPSG), Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome-HAPO) isimli prospektif, çok merkezli bir çalışma yürütmüştür. Buna göre 75 gr OGTT uygulanmış ve glikoz yüksekliği değeri ile gebelik sonuçlarının ilişkisi değerlendirilmiştir. Glikoz yüksekliği ile sezaryen doğum, neonatal hipoglisemi, yenidoğan doğum ağırlığının >90 persentil olması [yaşına göre büyük-large for gestational age (LGA)] arasında ilişki saptanmıştır. Sonrasında, 2010 yılında IADPG, HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla bir çalıştay düzenlenmiştir. Burada tek basamaklı 75 gr OGTT yapılması önerilmiştir. Buna göre 75 gr OGTT için eşik değerler açlık kan şekeri 92 mg/dl, 1. saat kan şekeri 180 mg/dl ve 2. saat kan şekeri 153mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu değerlerden birinin yüksek

olmasının gestasyonel diyabet için tanı kriteri olarak kabul edilebilir olduğu belirlenmiştir (Blumer, 2013). Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 2011 yılında IADPG'nin tek basamaklı önerilerini desteklemiştir. ACOG 2013'te tek basamaklı testlerle anne ve yenidoğan sonuçlarında klinik olarak belirgin bir iyileşme olduğunu gösteren kanıtlar olmadığından ve sağlık harcamalarında önemli artışlara yol açtığından, GDM tanısı için iki basamaklı tarama yöntemini önermiştir (DSÖ, 2014).

Tablo 2.1:Uluslararası derneklerin gestasyonel diyabet tarama ilkeleri

Uluslararası dernekler	Basamak sayısı	Glikoz (gr)	Açlık kan şekeri (mg/dl)	1.saat kan şekeri	2.saat kan şekeri	3.saat kan şekeri	Yüksek değer sayısı
CC	2	100	95	180	155	140	2
NDDG	2	100	105	190	165	154	2
ADA	1	75	95	180	155		1
CDA	1	75	95	191	160		1
WHO	1	75	92-125	180	153-199		1
IADPSG	1	75	92	180	153		1

(ADA: American Diabetes Association -Amerikan Diyabet Cemiyeti, WHO: World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü, CC:Carpenter-Coustan, CDA: Canadian Diabetes Association-Kanada Diyabet Cemiyeti, NDDG: National Diabetes Data Group-Ulusal Diyabet Veri Grubu, IADPSG:International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group-Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği)

ACOG ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) hâla GDM'nin taranması ve teşhisi için iki aşamalı testlerin kullanılmasını savunurken; DSÖ, ADIPS ve Amerika Endokrin Topluluğu, IADPSG kriterlerini desteklemektedir (Moon, 2022). Yeni yayınlanan ADA 2024 yılı rehberlerine göre de 75 g OGTT uygulanması önerilmektedir (ADA; 2024).

Tablo 2.2: Gestasyonel diyabet taramasında kullanılan testlerin özellikleri

	İki Basamak	Tek Basamak
Yöntem	50 gr GYT ve ardından 100 gr, 3saatlik OGTT. 50 gr GYT pozitif çıkanlar oral 100 gr glikoz tolerans testi ile takip edilir.	75 veya 100 gr OGTT, tüm hastalarda GYT ile ön adım olmadan yapılır.
Avantajlar	Daha az yanlış pozitiflik oranı Kadınların %75'inden fazlasının OGTT yapılmasından kurtarılması	Takip edilmesi basittir. Kolay teşhis edilir. Daha az eksik tanı sağlar.
Dezavantajlar	Daha yüksek oranda eksik tanı vardır. Testi pozitif çıkanlarda bile tedaviye başlamada gecikme olur. Hastalar test için iki ziyaret yapar. GYT sonuçları uygulanan süreye göre farklılık gösterir.	Kötü tekrarlanabilirlik (gebe tolere edemeyebilir). Açlık durumunda gelmek gerekir.
GYT: glikoz yükleme testi, OGTT: Oral glikoz tolerans testi		

Gestasyonel diyabetin en iyi nasıl teşhis edileceğine dair bilimsel bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çok sayıda araştırmaya, birden fazla uluslararası konferansa ve büyük derlemelere rağmen, tanı yöntemlerini genelleştirebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. GDM varlığında perinatal ve maternal sonuçları iyileştirmek amacıyla tek tip uluslararası protokollerin varlığı önem teşkil etmektedir (Tsakiridis, 2021).

2.1.3 Tarihçe

Gebelikte diyabetle ilgili karşılaştığımız ilk temel kaynak, 1882' de Matthews Duncan ve Bennowitz tarafından yazılmış olan derlemedir. Bu derlemede gestasyonel diyabetin gebelikte ortaya çıktığı, doğuma kadar devam ettiği ve doğumdan sonra da bir süre devam ettiği belirtilmiştir. 1950' lerde ise gestasyonel diyabetin fetüsü etkilediği ve geçici olduğu belirtilmiştir. 1960'larda O'Sullivan gebelik anında oluşan diyabet şiddetinin gebelikten sonra diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğunu

saptamıştır. Araştırmacılar gebelikte ortaya çıkan diyabetin şiddetini belirlemek amacıyla kriterler geliştirmiştir. Gestasyonel diyabet terimi ilk defa Jorgen Pedersen tarafından Kopenhag da 1967’ de kullanılmıştır ve Chicago’da 1980 yılında bu konu ile ilgili olan konferansta GDM’ nin “gebelik ile başlayan veya gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı” olarak tanımlanmıştır (Hatemi,1996).

2.1.4 Prevalans

Uluslararası Diyabet Federasyonu, maternal hipergliseminin 2019'da dünya çapında her altı gebelikten birini etkilediğini tahmin etmektedir. GDM'nin artan prevalansını gösteren bu eğilim hiperglisemi için taramanın klinik öneminin fark edilmesini sağlamaktadır (Nuzzi 2021). Ancak GDM prevalansının küresel olarak tahmin edilmesi ve karşılaştırılması, GDM' li kadınları saptamak için kullanılan tarama stratejileri ve tanı kriterlerindeki büyük farklılıklar nedeniyle oldukça zordur (Dluski, 2022). GDM' nin en yüksek prevalansının Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güneydoğu Asya'da ve en düşük GDM prevalansının Avrupa, Kuzey Amerika ve Karayipler'de olduğu bulunmuştur. (Wang, 2022). Türkiye’de GDM prevalansı %7.7 olarak belirlenmiştir. Bölgeler arası farklılıklara bakıldığında en yüksek oran Karadeniz Bölgesinde en düşük oran ise İç Anadolu Bölgesinde görülmüştür. İleri anne yaşı, gebelikten önce pre-obez veya obez olmak, gebelikte aşırı ağırlık kazanımı, GDM öyküsü gibi risk faktörlerinin varlığının hem küresel hem de ulusal boyutta prevalansı etkilediği belirtilmiştir (Karaçam, 2019).

2.1.5 Risk Faktörleri

Tablo 2.3: Gestasyonel diyabet için risk faktörleri

Yüksek riskli bireyler:
• Önceki gebelikte bozulmuş glikoz toleransı, HbA1c ≥ 5.7 , bozulmuş açlık glikozu veya önceki gebelikte GDM öyküsü
• Ailede diyabet öyküsü (özellikle birinci derece akrabada)
• Gebelik öncesi BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$, erken erişkinlikte veya gebelikler arasında hızlı ağırlık kazanımı veya gebeliğin ilk 18 ile 24 hafta arasında aşırı ağırlık kazanımı
• İleri anne yaşı (özellikle >40 yaş)
• Tip 2 diyabet prevalansı yüksek olan ırklardan olmak: Hispanik Amerikan, Amerikan Yerlisi, Güney veya Doğu Asya, Pasifik Adalı, Afrikalı Amerikalı
• Polikistik over sendromu (PKOS) gibi diyabet gelişimi ile ilişkili metabolik sendrom, glukokortikoid, antipsikotik ilaç kullanımı ve buna benzer tıbbi durumların mevcut olması
• Önceden ≥ 4000 gr bebek doğurma
• Çoğul gebelik
• Multiparite (≥ 2)
• İlk prenatal ziyaret taramasında glikozüri saptanması
• Konjenital anomalili bebek öyküsü, preterm doğum, 2'den fazla düşük ve ölü doğum öyküsü
Diğer risk faktörleri
• Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesi (HDL) 35 mg/dL ' den az olması, trigliserit seviyesinin 250 mg/dL ' den fazla olması
• Hipertansiyon ($140/90 \text{ mmHg}$ veya gebelikte indüklenen hipertansiyon)
• İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (örneğin, 40 kg/m^2 'den büyük gebelik öncesi BKİ, akrozis nigrikans), kardiyovasküler hastalık öyküsü
• D vitamini eksikliği
• Alkol ve sigara kullanımı

Toplumda artan prevalans ile risk faktörlerinin de oldukça yaygın görülmesi tedavinin yanı sıra hastalıktan korunmada da önlem alınması gerektiğini göstermektedir. Uluslararası kuruluşlar mevcut risklere yönelik önlemlerin alınmasının önemli olduğunu bildirmektedir. (National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE), Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine -IOM) ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji'nin (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) yayınladığı mevcut kılavuzlarda gebelikten önce vücut ağırlığı, beslenme durumu ve aktivite düzeyi ile ilgili risk faktörlerine odaklanmaktadır (Rasmussen, 2009; ACOG, 2002). GDM'in önlenmesi ve yönetiminin temel bir bileşeni olarak yaşam tarzı değişikliği kabul edilmiştir. Gestasyonel diyabete karşı Cochrane incelemesinde de diyet ve egzersizin önemine değinilmiştir (Shepherd, 2017). Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü önerileri de risk faktörlerini azaltmak için gebelikten önce, gebelik sırasında ve sonrasında sağlıklı beslenme, az yağlı diyet ve ölçülü fiziksel aktiviteye odaklanmaktadır (NICE, 2010).

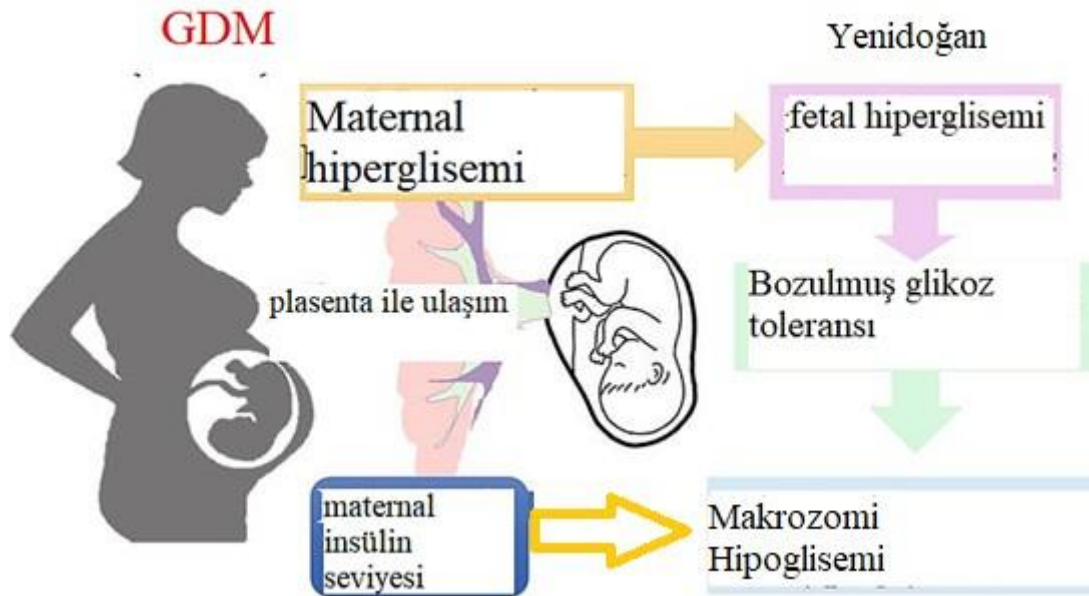
2.2 Gestasyonel Diyabet ve Komplikasyonları

2.2.1 Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Yenidoğan Hipoglisemisi

Gebelik sırasında, fetüsün enerji gereksinimini karşılamak için annenin vücudunda çeşitli fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Fetüsün glikoz kaynağını artırmak için maternal insülin direnci artmaktadır. Artan glikoz talebi, pankreas β hücreleri ile karşılanmakta ve normoglisemik bir yapı ortaya çıkmaktadır (Choudhury,2021).

Ancak GDM’de hiperglisemiye yol açan yetersiz β hücre tepkisi görülmektedir. Gestasyonel diyabetik gebelikler sıklıkla maternal hiperglisemi ile karakterizedir ve bu da glikozun serbestçe plasentayı geçmesine ve fetüsün yüksek glikoz seviyelerine maruz kalmasına neden olmaktadır. Bu durum fetüs β hücrelerinin uyarılmasına ve fetüste insülin sekresyonuna yol açmaktadır. Ayrıca GDM’de doğum sonrası yağ dokusu depolarından ketogenez yoluyla yağ asitleri salınmakta ve glikoneogenez başlatılmaktadır (Wang, 2023). Yüksek hiperglisemi kaynaklı oluşan hiperinsülinemi neonatal dönemde hipoglisemi gelişimine sebep olmaktadır (Şekil 2.1). Risk altında olan bebeklerde neonatal hipoglisemiye önlemeye yönelik eski uygulamalar, vücut ağırlığına göre ayarlanmış mama alımını içermektedir (doğumdan bir saat sonra başlayarak ilk 12-24 saat için günde 60 ml/kg ve her iki-üç saatte bir tekrarlanır) (Turner, 2019).



Şekil 2.1: GDM’de hipoglisemi oluşumu

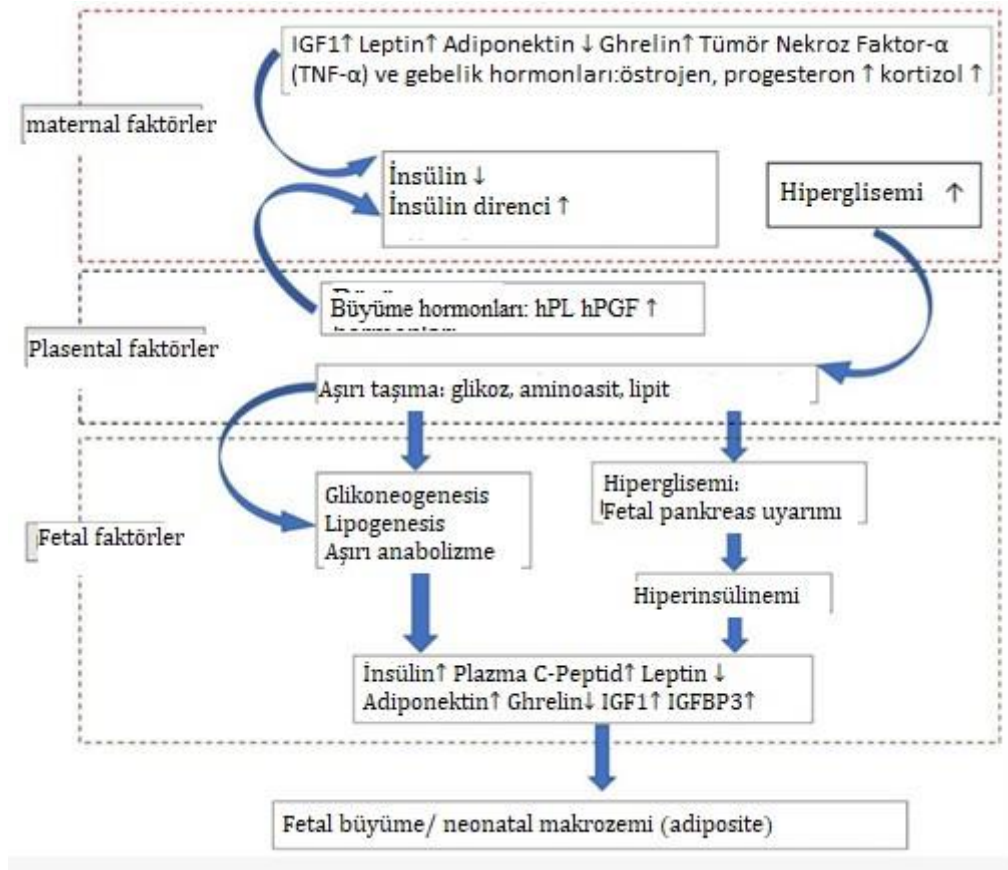
Emzirme Hekimliği Akademisi (Academy of Breastfeeding Medicine), hipoglisemi gelişirse her iki saatte 1 ila 3 ml kolostrum veya mamanın verilmesinin önerilen

uygulama olduğunu belirtmektedir (ABM,2023). Doğumdan hemen sonra ten tene temasın (TTT), termogenezi dengelediği, glikozu koruduğu ve glikoz kullanımını artıran stres hormonlarının salınımını azalttığı kanıtlanmıştır (Ruiz, 2022). GDM'li annelerin bebeklerinde emzirmenin farmakolojik olmayan bir tedavi olarak kullanımı konusunda bilgi birikimi yetersizdir. 2009'da yapılan bir pilot çalışmada Chertok ve arkadaşları, yaşamın ilk üç saati içinde emzirilen bebeklerde (%9) mamayla beslenen bebeklere (%46) kıyasla daha az hipoglisemi saptamışlardır (Chertok, 2009).

Makrozomi

Fetal büyüme, maternal substrat kaynağına, uterus ortamına ayrıca hala açıklığa kavuşturulmayı bekleyen maternal ve fetal hormonal mekanizmalara bağlı olan karmaşık, karmaşık bir süreçtir. GDM maternal hiperglisemiye bağlı aşırı fetal büyüme (makrozomi) için risk faktörüdür. Tipik olarak miadında doğan bebeklerde doğum ağırlığının 4000 gr' ın üzerine çıkması veya herhangi bir gebelik haftasında 90. persentil üzerinde olması makrozomiyi düşündürmektedir (Vieira, 2020). Makrozomi ilk olarak 24. gestasyonel hafta civarında ultrasonla teşhis edilebilir ve genellikle gebelik boyunca devam etmektedir. Ancak bu durum büyük ölçüde diyabetin kontrolüne de bağlıdır. Annenin insülin direncinde artış ve kötü glisemik kontrol makrozomi riskini arttırmaktadır (Shakya, 2015). Plasenta, doğumdan sonra normale dönen geçici insülin direncinin ve diyabetin gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. Bu duruma hormonların, sitokinlerin, adipokinlerin ve diğer maddelerin plasentadan maternal dolaşıma salgılanması aracılık etmektedir (Kampmann, 2019). Plasentadan, koryonik gonadotropin (hCG), plasental laktojen (hPL) ve plasental büyüme hormonu (hPGH) salgılanır. Plasental laktojen ve büyüme hormonu hepatik glukoneogenezi ve lipolizi artırır ve artan büyüme hormonu seviyelerine yanıt olarak maternal insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) seviyeleri yükselir. Plasental GH (PGH), maternal

insülin benzeri büyüme faktörü I'in (IGF-I) ana düzenleyicisidir (Moyce, 2018). Yapılan bir çalışmada IGF-I, IGF-II, IGF-IR ve IGF-IIR mRNA'nın artan plasental seviyeleri, fetal makrozomi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (Kampmann, 2019).



Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı, DSÖ tarafından 2500 gramdan az doğum ağırlığı olarak tanımlanmaktadır. Düşük doğum ağırlığı tüm dünyada çocuk morbidite ve mortalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Maternal anemi ve beslenme, doğum sayısı, ilaç alımı, sigara içme, kronik hastalıklar, genç yaşta gebelik, maternal sosyal-demografik, jineko-obstetrik özellikler ve fetüste genetik bozukluklar gibi çeşitli faktörler düşük doğum ağırlığına neden olabilmektedir. Düşük doğum

ağırlığının prevalans orta ve düşük gelirli ülkelerde önemli ölçüde daha belirgindir (Lingani,2022). Genellikle annenin ciddi diyabetik vasküler komplikasyonları, hipertansiyonu veya böbrek hastalığı olması düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma insidansını yükseltmektedir (Persson, 2018). Ortalama gebelik kan şekeri seviyeleri 87 mg/dL'nin altında olan GDM'li kadınlarda gebelik yaşına göre küçük (SGA, small for gestational age) doğum insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Samii, 2019).

Ölü Doğum

Antepartum ölü doğum; fetüsün 20 haftalık ve daha ileri gestasyonel haftalarda veya 350 g ve daha yüksek doğum ağırlığında gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmaktadır. Diyabetin ölü doğumla en güçlü şekilde ilişkili tıbbi durum olduğu bilinmektedir. Diyabet hastası kadınlarda ölü doğum için risk faktörleri arasında kontrol edilmeyen hiperglisemi, obezite, geçirilmiş sezaryen doğum, konjenital malformasyonlar ve fetal büyüme geriliği bulunmaktadır (Dudley,2007). Ölü doğumun oluşma olasılığı diyetle tedavi edilen diyabet için 1,7-2,2 ve insülinle tedavi edilen diyabet için 1,7-7,7 olarak saptanmıştır (Mackin, 2018). Syed ve arkadaşları GDM tanısı ve optimal yönetiminin ölü doğum oranını %10 azalttığı saptanmıştır (Syed, 2011). Bu çalışmalarda ilgilenilen sonuç, ölü doğum veya doğumdan sonraki 28 gün içinde neonatal ölüm olarak tanımlanan perinatal ölümdür. Çünkü nihai hedef sadece ölü doğumun önlenmesi değil, yenidoğanların hayatta kalmasıdır.

Doğum Zamanı

İyi yönetilemeyen glisemik kontrol, perinatal dönemde daha ciddi ölüm riskine yol açabileceğinden, ölü doğum ve perinatal ölümü önlemek için doğumun zamanlaması çok önemlidir. Amerika Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji'ne (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) göre doğum için önerilen gebelik yaşı; diyabetin tipi ve kontrol edilme derecesine bağlıdır.

Gestasyonel diyabet için; diyet ve fiziksel aktivite ile iyi kontrol 39+0 – 40+6 hafta; ilaçlarla iyi kontrol 39+0 – 39+6 ve kötü kontrol geç preterm/erken term doğum zamanı ile ilişkilendirilmiştir (ACOG, 2019). Fetal makrozemiye bağlı omuz distosisi riski ile erken doğuma bağlı risk faktörlerinden hangisinin daha ciddi olabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu sebeple fetal makrozomi 39. gebelik haftasından önce doğum indüksiyonu için gösterge olarak kabul edilmemektedir.

Harper ve ark. gestasyonel diyabette doğum için en uygun gestasyonel haftayı belirlemek için yaptığı çalışmada; 40. gebelik haftasında, >30 dakika destekli ventilasyon, doğum yaralanması, nöbetler veya 5 dakikalık apgar skorunun ≤ 3 olması ve olumsuz neonatal sonuçlar saptanmıştır. Gestasyonel diyabetin artan ölü doğum oranı ve doğum anında gelişen olumsuz olaylar ile ilişkili olması nedeniyle doğum zamanına yönelik daha fazla çalışma yapılmasına gerek duyulmaktadır (Harper, 2020).

Sezaryen ile Doğum

Diyabet hastası olunan gebeliklerde doğum şekli ile tahmini fetal ağırlığın (estimated fetal weight-EFW) ilişkili olduğu belirlenmiştir. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) doğum ağırlığı tahmininin ultrasonografi (USG) veya klinik ölçümle tahmin edilmesini önermektedir. Tahmini fetal ağırlığın 4500 g'ın üzerinde tespit edilmesi durumunda sezaryen ile doğumu önerilmektedir (HAPO, 2008).

Omuz Distosisi

Makrozomi; özellikle omuz distosisi olmak üzere travmatik doğumla ilgili yaralanmalarla ilişkilidir. Makrozomi öngörüsü için üçüncü trimester USG olan 112.034 hastanın dahil edildiği 41 çalışmanın meta-analizinde; EFW'nin omuz distosisini öngörmeye klinik olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır (Moraitis, 2020).

Ancak diğerk GDM komplikasyonlarında da olduğu gibi omuz distosisinin engellenmesi de kontrol altında tutulan ve tedavi edilen kan glikoz seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Shah, 2020).

Prematüre ve Prematüre Komplikasyonları

Diyabetik gebelikler arasında artan prematürite oranı, çoğul gebelikler, artmış idrar yolu enfeksiyonları, kötü glisemik kontrol, preeklampsi ve zayıf fetal büyüme ile ilişkilidir. (Berger, 2020)

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (NICU) Yatış

Literatürde yayınlar diyabetik annelerden doğan prematüre bebeklerin, çoğunlukla solunum morbiditesi nedeniyle, NICU' da izlenme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Battarbee, 2020; Persson, 2018). Retrolental fibroplazi olarak bilinen prematüre retinopatisi (ROP), preterm bebeklerde önemli bir morbidite oluşturmaktadır ve ulusal ve küresel olarak önem teşkil etmektedir (Tunay, 2016). GDM veya hipergliseminin ROP' ta da rol oynayabileceğı öne sürülmüştür. Patogeneze bağı ROP ve diyabetik retinopati arasında bazı benzerlikler bulunmaktadır, çünkü her ikisi de retinal iskemiye bağılı hasarlı retina damarlarından sızıntı ve / veya neovaskülarizasyonun gerçekleştiğı retinal vasküler hastalıklardır. Gestasyonel diyabet erken doğum için bir risk faktörüdür; prematüre doğum ise ROP gelişimi de dahil olmak üzere neonatal morbiditenin önde gelen nedenidir. Bu durum da gestasyonel diabetes mellitusun ROP gelişimi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Persson, 2018).

Yapılan bir çalışma, gebelikte hiperglisemisi olan annelerden doğan çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerin nekrotizan enterokolit (NEC) açısından daha yüksek risk altında olduğunu bildirmiştir (Bental, 2011).

Diyabetli annelerden doğan erken doğmuş bebeklerde, diyabeti olmayan annelerden doğan bebeklere göre daha yüksek solunum sıkıntısı sendromu (RDS) riski olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, tip 1 diyabetli annelerden doğan aşırı erken doğmuş bebeklerde nekrotizan enterokolit (NEC), neonatal sepsis ve küçük baş çevresi riskinde artış bildirilmiştir (Azad , 2017).

Boghossian ve diğerleri, gebeliğin 22 ila 28 haftalarında doğan ve gebelikten önce insülin kullanan, sadece gebelik sırasında insülin kullanan ve kontrol grubundaki gebelerle bir çalışma yürütmüşlerdir. Gebelikten önce insülin tedavisi gören annelerin bebeklerinde, kontrollere kıyasla artmış NEC ve geç başlangıçlı sepsis riski saptanmıştır. Gebelik öncesi insülin grubunda ROP, yalnızca gebelik sırasında insülin uygulananlara göre daha yaygın gözlenmiştir (Boghossian, 2019). Bu durum da diyabet tedavilerinde kullanılan insülin tedavisinin de NICU için risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Solunum Morbiditesi

GDM, neonatal solunum morbiditesi riskinde artış ile de ilişkilidir. Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi, gecikmiş pulmoner olgunlaşma mekanizmalarına zemin hazırlamaktadır. GDM'li bireyin amniyon sıvısında akciğer gelişiminin bir belirteci olan fosfatidil-gliserol düzeyi daha düşüktür, bu durum gestasyonel diyabette zayıf glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir (Piper,1998). Miakotina ve ark. insülinin insan akciğer epitel hücrelerinde sürfaktan protein a geni transkripsiyonunu azalttığını saptamışlardır. Fetal plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarında önemli bir artışın ardından sürfaktan sistemi olgunlaşmasındaki gecikme, GDM'de artan RDS insidansını açıklayabilir. GDM, artmış RDS ve mekanik ventilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (Miakotina,2002).

2.2.2 Maternal Komplikasyonlar

Fetal komplikasyonların yanı sıra GDM tanısı alan gebelerin ileriki yaşamlarında diabetes mellitus, tekrarlayan gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk altında olduğu unutulmamalıdır.

Tekrarlanan GDM

Yapılan bir meta-analizde GDM tanısı alan gebelerin sonraki gebeliklerinde GDM tekrarlama oranı %48 olarak bulunmuştur.

Tip 2 Diyabet

Bir meta-analiz çalışmasında GDM öyküsü olan kadınların ileriki dönemde T2DM geliştirme riskinin, GDM olmayan kadınlardan 7-9 kat fazla olduğu saptanmıştır. (Chen, 2021). Bir sistematik inceleme ve meta-analizin sonucunda da GDM öyküsü olan kadınların normo-glisemik gebeliği olanlara göre T2DM geliştirme olasılığının neredeyse 10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Vounzoulaki,2020). Literatürde GDM' in bir kısır döngü şeklinde obezite, tip 2 diyabet, tekrarlayan gestasyonel diyabete neden olacağına yönelik bulgular bulunmaktadır. Araştırmacılar halk sağlığı açısından gebeliği bir 'fırsat penceresi' olarak tanımlamakta ve gestasyonel diyabetten sonra oluşabilecek tip 2 diyabet riskinin gebelikte optimal ağırlık kazanımı (Juan, 2022) ve gebelikten sonra sağlıklı vücut ağırlığına ulaşılması ile azaltılabileceğini göstermektedir (Parsons, 2022). Bulgular önlem için GDM' den sonra sürekli T2DM taramasını da desteklemektedir; fazla kilolu kadınlar daha yüksek oranlarda T2DM riskine sahip bulunmuştur bu nedenle bu popülasyonlar için daha sık tarama aralıkları uygun kabul edilmiştir (Dennison, 2021). Diyabet Önleme Programının araştırmacıları, GDM ile bozulmuş glikoz toleransına sahip kadınlarda doğumdan sonra tip2 diyabet insidansına odaklanmışlardır. GDM öyküsü olan doğum yapmış kadınlarda diyabet oranı %71 daha yüksek bulunmuştur. Hatta GDM tanısı alan

kadınların gebelikten yıllar sonra bile diyabet gelişimi için risk altında olmaya devam ettiği görülmüştür (Ratner, 2008).

Preeklamsi

İnsülin direnci ve yüksek kan şekeri nedeni ile artan hipertansif bozukluklar preeklamsiyi tetiklemektedir. Klinik çalışmalar GDM ile preeklamsi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. GDM' li gebelerde preeklamsi prevalansının çok yüksek (%20,8) olduğu bildirilmiştir (Akhter ,1996). Öte yandan, literatürde kontrol grubuna kıyasla GDM ile preeklamsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur ve GDM grubunun kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek preeklamsi riskine sahip olduğu bildirilmiştir (Jayawardane, 2014). Yapılan bir çalışmada OGTT sonrası aşırı gestasyonel ağırlık artışı, olumsuz gebelik sonuçları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle gebeliğin ilk yarısında fazla ağırlık artışı olan gebelerde, OGTT sonrası ağırlık artışında sınırlandırma yapılması preeklamsinin önlenmesinde faydalı bulunmuştur (Zheng, 2021).

2.3 Gestasyonel Diyabette Tedavi

GDM tanısı almış bir hastanın tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastaya kan glikoz seviyesini takip etmesi, beslenme takibi, yaşam tarzı değişiklikleri ve gebelikte vücut ağırlığı artışına yönelik çok faktörlü tedavi planı uygulanmaktadır.

2.3.1 Farmakolojik Tedavi

İnsülin kullanımının gerekli olduğu durumlarda doz ve uygulama zamanlaması hastanın vücut ağırlığına, gebelik yaşına ve hipergliseminin ortaya çıktığı günün saatine bağlıdır. İnsülin dozları başlatıldıktan sonra, kan glikoz seviyesine, semptomatik hipoglisemiye, fiziksel aktiviteye, besin tüketimine, enfeksiyona ve tedaviye uyuma göre gebelik boyunca sıklıkla ayarlanmaktadır.

GDM’de insülin analogları üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. İnsülin, plasentayı geçemediği ve hassas glikoz kontrolü sağladığı için GDM tedavisinde önemli bir basamaktır. Ancak insülin tedavisinin, birden fazla enjeksiyona ihtiyaç duyulması, hipoglisemi ve hiperbilirubinemi riskleri, insülinin artan maliyeti ve karşılanabilirliğin olmaması gibi çeşitli dezavantajları vardır (Poolsup, 2014). Ayrıca etkili insülinin hipoglisemi olasılığını artırdığı ve glisemik kontrolde dalgalanmalara neden olabileceği saptanmıştır (Lv, 2015). Aspart ile ilgili son deneyimler güven verici olmuştur, lispro ise daha yüksek doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre büyük yenidoğan oranlarının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Orta ve uzun etkili insülin için, detemir ile NPH (Nötral Protamin Hagedorn)'yi karşılaştıran randomize çalışmalar, ikisi arasında glikoz kontrolü ve perinatal sonuçlar açısından bir fark ortaya koymamıştır (Herrera, 2015).

Tekrarlayan hiperglisemi durumlarında insülin reçetelemede iki ana yaklaşım vardır. İnsülin, hipergliseminin zamanlamasına bağlı olarak gün boyunca bölünmüş dozlar halinde veya tek günlük doz olarak uygulanabilir. Sadece sabah açlık durumunda hiperglisemi yaşayan kadınlarda, NPH veya detemir gibi ara insülin tek doz olarak yatmadan önce uygulanmalıdır. Sadece belirli öğünlerden sonra yemek sonrası hiperglisemi yaşayan kadınlarda, öğünden önce hızlı etkili insülin düşünülmelidir. Gün boyunca hiperglisemi yaşayan kadınlar, ara veya uzun etkili ve kısa etkili insülin kombinasyonu ile yönetilmeli ve toplam günlük insülin dozu 0,7-1,0 ünite/kg olmalıdır ve hızlı etkili insülin öğünlerden önce; uzun etkili insülin ise sabah veya yatmadan önce olmak üzere ikiye bölünmelidir (ACOG, 2018). İnsülin reçetelenirken, hipoglisemi veya hiperglisemi dönemlerinden kaçınmak için kan glikoz takibi gerekmektedir. Monitörizasyon bu hastalar için kritik öneme sahiptir.

Hastalara, kendi kendilerine ölçtükleri kan glikoz kayıtlarını getirmeleri tavsiye edilir; böylece hekimler insülin tedavisinde değişiklik gerekip gerekmediğine karar verebilir. İlaç tedavisi gerektiren GDM’li kadınlar için standart tedavi insülinidir. Ancak Langer ve ark. tarafından glibenklamid (gliburid) ile insülini karşılaştıran öncü çalışmadan bu yana, oral ajanlar giderek daha fazla potansiyel alternatif olarak görülmektedir (Langer, 2000).

Oral hipoglisemik ilaçlar hastaların insülin alamadığı veya insülini reddettiği durumlarda reçete edilebilir. İki oral ilacı karşılaştırdığımızda, metformin gliburidden daha güvenli görünmektedir. Gliburid, yenidoğan hipoglisemisi ve daha yüksek doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir; bu da omuz distosisi ve sezaryen doğum ihtiyacını artırabilmektedir (Amin, 2015).

Metformin, glisemik kontrol ve ağırlık kaybı açısından yüksek etkinliğe, iyi toleransa ve makul bir fiyata sahip, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan oral bir anti hiperglisemik ilaçtır. İnsüline alternatif olarak kullanımını desteklenmektedir (Feig 2018). Glibenklamid ise Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Mellitus Çalıştayı Konferansında kabul edilmiştir (Metzger, 2007). Glibenklamid ve metformin Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzunda ve ACOG uygulama bülteninde dikkate alınmıştır (NICE, 2008).

Ancak yenidoğan üzerinde yapılan son uzun vadeli çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Anneleri GDM olan 2-9 yaş arası çocuklarda yapılan iki takip çalışması, metformin verilen çocukların birkaç büyüme parametresinin insülin verilen çocuklara göre daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (Rowan, 2011; Rowan,2018). Metformine glisemik kontrole bağlı olarak her gece oral olarak 500 mg

veya günde iki kez 500 mg ile başlatılmaktadır. Gebelik sırasında maksimum toplam günlük doz 2500-3000 mg olup bu doz gebe olmayanlara verilen dozdan daha yüksektir. Gliburid günde 2,5 mg veya her 12 saatte bir başlatılmakta ve glisemik kontrole bağlı olarak günde iki kez maksimum 10 mg'a kadar kademeli olarak artırılmaktadır (ACOG,2018).

2.3.2 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT); fiziksel aktivite ve sık sık kendi kendine izleme ile hem kısa hem de uzun vadede maternal ve fetal komplikasyonları azaltmak için GDM tedavisinin temelinde yer almaktadır. Tıbbi Beslenme Tedavisi bazı net, genel olarak kabul görmüş talimatları izlemekle birlikte her gebe kadının kültürel özelliklerine, medikal durumuna, öğrenme ve karar verme kapasitesine ve aile desteğine göre 'kişiye özel' planlanmalıdır.

Tıbbi Beslenme Tedavisi tanı konduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlamalıdır. Gebe kadınlara açlık ve tokluk glikozunu kendi kendine izlemesi ve kendi ölçtüğü şeker düzeylerini, besin tüketim kayıtlarını ve fiziksel aktivitelerini not edeceği bir günlük tutması öğretilmeli ve bu veriler düzenli olarak tıbbi ekibe sunulmalıdır. Bu takip glisemik değerlerin bireysel varyasyonlarını ve bunları belirleyen faktörleri belirlemek için etkili olmakla birlikte gestasyonel diyabetli bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili uygun kararlar almak için de gereklidir.

GDM'de TBT'nin başlıca hedefleri şunlardır: hem anne hem de fetüs için uygun enerji alımını sağlamak, ketozisi önlemek, optimal fetal büyümeyi teşvik etmek ve annenin aşırı ağırlık kazanımını önlemektir. Beslenme planı, annenin özellikleri (sağlık durumu, vücut ağırlığı, etnik, kültürel özellikler, uyum gibi) dikkate alınarak bireysel olarak düzenlenmekte ve multidisipliner ekip, maksimum uyum elde etmek için anneyi

bu durumun kendisi ve fetüs üzerinde oluşturabileceği riskler konusunda bilgilendirmektedir. Çalışmalar, GDM tanısı alan gebe kadınların %70-85'inin glisemik hedeflere yalnızca TBT ile ulaştığını göstermiştir (Mayo, 2015; Leinwechter, 2014). Bu durum beslenme tedavisinin ne kadar etkili olduğunu bir kez daha gözler önüne getirmektedir.

Enerji Alımı

Gestasyonel diyabet olan kadınların önerilen enerji alımını ve optimum ağırlık kazanmasının önemini belirgin olarak ortaya koyan veriler sınırlıdır. Tıp Enstitüsü (IOM) gebelikte ağırlık kaybını önermemektedir. Enerji gereksinmesi belirlenirken şiddetli enerji kısıtlamasının vücutta yağ asitlerini kullanmaya yol açabileceği ve anne kanında keton cisimlerinin yükselmesinin bebekte nörolojik bozukluklar ve gelecekteki bilişsel yetersizlikler ile ilişkili olduğu düşünülmelidir (Qian, 2020).

Ayrıca günümüzde Dünyada üreme çağında pre-obez ve obez olan kadınların prevalansında artış görülmekte ve GDM'li gebe kadınların çoğunluğunun (%40) bu kategoride yer aldığı bilinmektedir (Devlieger, 2016). Bu durumda, maternal hiperglisemi, fetal kan dolaşımında aşırı glikoz ve diğer metabolitlerin taşınmasına neden olmakta ve bu durumda birden fazla mekanizma yoluyla fetal makrozomi ve doğum sırasında komplikasyonlar, obezite, ergenlik döneminde veya yetişkinlikte diyabet gibi çoklu komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (Egan, 2017). Buna rağmen, GDM tanısından 11 yıl sonra gerçekleştirilen HAPO çalışmasında, gebelik öncesi annelerin BKİ ile ilişkili olarak çocuklarda yüksek oranda aşırı kilo/obezite tespit edilmiştir (Lowe, 2018). Bu nedenle, gelecek nesiller için sağlıklı bir yaşam başlangıcı sağlamak amacıyla, kadınların yaşam tarzına müdahale etmek, bilgilendirme kampanyaları yürütmek ve gebe kalmadan önce obeziteyle mücadele etmek oldukça önemlidir.

Bütün bu veriler de enerji alımına dikkatleri çekmiştir. Çoğu uluslararası kuruluş ((ADA, AND (Beslenme ve Diyetetik Akademisi) ve CDA (Kanada Diyabet Derneği)), IOM) normal ve fazla kilolu gebe kadınların yeterli ağırlık kazanımına teşvik edilmesini önermektedir. Obez kadınlar için ise orta düzeyde enerji kısıtlama önerilmektedir (diyetin 1600 kkal/gün 'ün altında olmaması gerektiği dikkate alınarak, gebelik öncesi enerji alımının yaklaşık %30'u oranında azaltılması). Maternal ketozisten ve anne ile fetüs üzerindeki diğer yan etkilerden kaçınmak için gebelik sırasında vücut ağırlığı kaybı önerilmemektedir (Blumer,2013).

Tablo 2.4:Gebelik öncesi Beden Kütle İndeksine göre enerji gereksinimi

Gebelik öncesi Beden Kütle İndeksi (kg/m ²)	Enerji Gereksinmesi (kkal/kg vücut ağırlığı/gün)
<18.5	35-40
18.5-24.9	30-34
25-29.9	25-29
≥30	Maximum 24kkal/kg/gün veya önceki enerji alımının %30-33 azalması

Karbonhidrat Alımı

Gestasyonel diyabetli kadınlar için en önemli makro besin ögesi karbonhidratlardır. Nitekim karbonhidratların sindirimi ve Emilimi kan glikoz seviyelerinde artışa neden olmakta ve yemek sonrası hiperglisemi öncelikle karbonhidrat alımına bağlı olmaktadır. Bu kapsamda 1990 yılında Jovanovic-Peterson karbonhidrat kısıtlamasının GDM'de birinci basamak tedavi olarak düşünülmesini önermiştir. Sonraki yıllarda ise hem anne hem de fetüsün sağlığı için optimum sonuçlar sağlayan en uygun diyet müdahalesinin belirlenmesi ve tıbbi beslenme tedavisinde karbonhidrat alımına yönelik net öneri gerektiğine vurgu yapılmıştır (Jovanovic-Peterson, 1990). Nitekim ilerleyen yıllarda da karbonhidratın miktarı ve türü açısından optimal alım ile ilgili literatürde tartışmalar sürmüştür. Karbonhidrat kısıtlamasının mı yoksa kompleks

karbonhidrat kaynağının normal düzeyde alımının sürdürülmesinin mi daha uygun olduğuna yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Karbonhidrat miktarı kısıtlanan (%40) beslenme tedavisine kıyasla yüksek kompleks karbonhidrat içeren besin alımlarının (%60) maternal kan glikoz düzeyini daha iyi kontrol ettiğini bildiren randomize kontrollü çalışma bildirilmiştir (Hernandez ,2016).

Yamamoto ve ark., 2018 yılında GDM'li 1151 kadında yapılan 18 çalışmanın sonuçlarını yayınladığı meta-analizde; beslenme müdahalesinin (karbonhidrat kısıtlamasına ek olarak yeme alışkanlıklarında değişiklik benimsenmiştir) annenin açlık kan glikoz düzeyinde (4 mg/dl), tokluk kan glikoz düzeyinde (-8 mg/dl) ve fetüsün doğum ağırlığında (171 g) azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Yamamoto, 2018).

Hernandez ve arkadaşları, randomize çapraz geçişli bir çalışmada %40 karbonhidrat içeren diyet ve daha yüksek oranda kompleks karbonhidrat içeren %60 karbonhidrat içeren diyeti karşılaştırmıştır. Sürekli glikoz izleme sistemi kullanılan çalışmada düşük karbonhidratlı diyet, %60 karbonhidratlı diyetle kıyasla daha düşük postprandiyal glikoz, daha düşük gündüz ortalama glikoz konsantrasyonları saptanmıştır. (Hernandez, 2014). Ancak %60 karbonhidratlı diyet alan grupta, yemek sonrası glikoz düzeyleri mevcut hedeflerin altında saptanmıştır. Moreno-Castilla ve arkadaşları, çapraz geçişli olmayan randomize bir çalışmada %40 karbonhidratlı diyetle %55 karbonhidratlı diyeti karşılaştırdığında insülin tedavisi veya sezaryen doğumlar, doğum haftasına göre geç (Large for Gestational Age-LGA) doğan bebekler, makrozomi gibi gebelik sonuçları açısından gruplar arasında fark bulmamıştır (Moreno-Castilla, 2013). Daha düşük karbonhidrat alımının genellikle yağ alımında artışa yol açacağı ve bunun da gebelik patofizyolojisi dışında kan yağ asitleri, insülin

direnci, fetal yağ depolanması ve bebekte adipozitede artış ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. GDM'li gebe kadınların tüketmesi gereken optimal karbonhidrat miktarını belirlemeye çalışan çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu nedenle DM durumunda olduğu gibi çok sayıda bireysel özellik (annenin yaşı, antropometrik parametreler, uyum, besin tüketim kayıtlarının düzenli tutulması ve insülin gerekliliği) nedeniyle standart bir diyet uygulanamamaktadır.

Günümüzde ADA önerileri, GDM'li gebe kadınların toplam enerji alımının %35-50'sini temsil eden günde en az 175 g karbonhidrat tüketmeleri gerektiğini bildirmektedir. Öğün başına dağılımına gelince, maternal kan glikozunu ve fetüs üzerindeki etkileri kontrol etmede daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilebilecek belirli bir dağılımı vurgulayan çalışmalardan elde edilmiş bir kanıt yoktur. Karbonhidrat miktarı ve dağılımı her gebe kadının özelliklerine göre yapılmalıdır Bu özellikler arasında BKİ, gebelik sırasında ağırlık kazanımı, açlık ve tokluk glikoz değerleri ve ketonemi varlığı veya yokluğu yer almaktadır. Çoğu rehber, karbonhidratın 3 ana öğüne (kahvaltı: %10-15, öğle yemeği: %20-30 ve akşam yemeği: %30-40) ve 3 küçük ara öğüne (toplam KH alımının %5-10'u) dağıtılmasını önermektedir (ACOG, ADA, 2024). Kortizol salgılanmasının sabah pik yapması dikkate alınarak kahvaltıdaki karbonhidrat alımı, 15-30 g'a düşürülmelidir; bu yaklaşım GDM'li gebe kadınların çoğunun kahvaltıdan sonra yüksek kan şekeri değerleri göstermesinin önüne geçmeyi amaçlayan bir uygulamadır (Atkinson, 2008). Ancak, bu öneriler öncelikle kişisel deneyime dayanmaktadır ve bilimsel kanıtlar sınırlıdır. Örneğin GDM'li 12 kadınla yapılan randomize çapraz geçişli bir çalışmada, Rasmussen ve arkadaşları sabahları yüksek karbonhidrat alımı olan bir diyetle düşük karbonhidrat alımını karşılaştırmışlardır.

Her iki müdahale döneminde (sabahları yüksek ve düşük karbonhidrat), önerilen

toplam karbonhidrat alımı aynı iken sabahları yüksek karbonhidrat alımı olan grupta insülin direnci önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, Rasmussen ve arkadaşları ayrıca sabah yüksek karbonhidrat alımı olan grupta düşük alım olan gruba kıyasla daha yüksek ortalama glisemik değişkenlik ve varyasyon katsayısı saptamışlardır (Rasmussen, 2020).

Bunlara ek olarak düşük glisemik indekse (GI) sahip besin tüketiminin, daha düşük postprandiyal glisemik değerler nedeniyle fetal makrozomi riskini azalttığı düşünülmektedir (Wei, 2016). Çin'de denekleri düşük ve yüksek glisemik indeksli besin tüketimine dayalı diyet uygulayanlar olmak üzere rastgele ayıran ve iki grupta da eşit miktarda karbonhidrat alımı planlanan bir çalışma yapılmıştır. Düşük GI'li besin tüketmek açlık glikozunda (ilk grupta -%3,7, ikinci grupta -%1,2) ve postprandiyal glikozda (ilk grupta -%19-22, ikinci grupta -%7-12) ekstra bir azalma sağlamıştır Tüm bu veriler, düşük GI'li besinleri içeren diyetlerin GDM'li annelerin glisemik profilini iyileştirdiğini ve fetal makrozomi riskini azalttığını göstermektedir (Hu 2014).

Posa alımına gelince, ADA, postprandiyal glikozun kontrolü üzerindeki bilinen olumlu etkileri nedeniyle, esas olarak tahıllardan, meyvelerden ve sebzelerden gelen günde 28 g'lık bir alım önermektedir (Wei ,2016).

Diyete eklenen ilave şekerlerin alımı düşük tutulmalıdır. IOM, bireylerin hedeflemesi gereken günlük ilave şeker alımını belirlememiştir, ancak eklenen şeker alımının gebelik sırasında toplam enerjinin %25'inden fazla olmamasını önermektedir.

Protein Alımı

Doğum öncesi azot kaybı doğum sonrası kayıptan daha düşüktür ve bu da fetal büyümeyi desteklemek için daha fazla azot biriktirmek amacıyla protein katabolizmasında bir azalma olduğunu düşündürmektedir (Kalhan,1982). Azot kaybı GDM gebeliklerinde ve normal gebeliklerde benzerdir (Kalhan, 1994). Hastaların daha az metabolik dekompanseasyona sahip olduğu erken GDM'de, lösin kinetiği/protein dönüşüm oranında bir fark görünmemektedir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, insülin direnci daha belirgin olduğunda ve antidiyabetik tedavi diyetle ve bazen insülinle yoğunlaştırılabildiğinde, GDM'li kadınlarda protein dönüşüm oranı artmaktadır (Kalhan, 1994). Artan protein yıkımı, normal üre atılımıyla birlikte plasentaya ve dolayısıyla fetüse sunulan amino asit (aa) havuzunun arttığını düşündürmektedir. GDM'deki artan aa havuzu ve makrozomi ile ilişkisi belirsizdir çünkü sonuçlar genellikle çelişkilidir. Bir araştırma, GDM'de maternal aa tüketimi ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon bulamamıştır (Kalhan, 1994), bir diğeri ise GDM'de lösin ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon saptamıştır (Zimmer,1996). Gebelik sırasında, fetal büyüme ve gelişimi desteklemek için uygun protein alımı çok önemlidir. GDM'li kadınlara özgü bir durum gösteren çalışmalardan protein miktarı ve türü ile ilgili elde edilen hiçbir kanıt yoktur. GDM'li kadınlarda gebeliğin tüm aşamalarında minimum 71 g/gün protein alımını önerilmektedir. Minimal invaziv gösterge amino asit oksidasyon yöntemini kullanan bir çalışma, protein gereksiniminin gebeliğin 16. haftasında 1,2 g/kg/gün iken 36. haftada 1,52 g/kg/güne çıktığını belirlemiştir (Elango, 2016). Bu durum protein gereksiniminin önemine vurgu yapmaktadır.

Gebelik döneminde maternal beslenme ve plasenta ağırlığı (*doğum ağırlığı ile ilintili olduğu düşünülür*) ile ilgili olarak değişik çalışmalar mevcuttur. Bu durumu besin ögeleri kapsamında tek tek inceleyen çalışmalar protein üzerinde daha fazla durmaktadır. Çinli GDM'li kadınlarda yapılan bir çalışmada, doğum ağırlığıyla herhangi bir ilişki olmaksızın protein alımı ile plasenta boyutu arasında ters bir ilişki bulunmuştur (Chan, 2003). Amino asitler plasenta boyunca aktif bir taşıma sistemiyle taşınır ve anne ile karşılaştırıldığında fetüste daha yüksek bir aa konsantrasyonu sağlar (Ghadimi, 1964). GDM'de, aa'nın plasenta boyunca transferinin hem azaldığı (Kuruvilla, 1994) hem değişmediği (Dicke, 1988) hem de arttığı (Jansson, 2002) gösterilmiştir. Bir çalışma, normal glikoz toleransı olan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında GDM'de dallı zincirli amino asitlerin (DZAA) seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (Metzger,1980). Plasenta üzerinden insülinotropik aa akışının (örn. DZAA) fetüsün beta hücrelerini etkileyerek hiperinsülinemiye yol açtığı ve fetal büyümeyi etkilediği öne sürülmüştür (Kalkhoff, 1998). Göbek kordonu kanında metabolomik kullanan çalışmalar, hem normal hem de GDM gebelikleri dahil olmak üzere, DZAA ile artan insülin/c-peptit seviyeleri arasında bir ilişki bulamamıştır, bu durum da DZAA'yı direkt fetal hiperinsülineminin bir nedeni olarak görmemek gerektiğini düşündürmektedir (Kadakia, 2019). Ancak, doğum ağırlığı ile DZAA seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca bebeklerin LGA olması veya deri kıvrım kalınlıkları ile de bir ilişki saptanmamıştır (Perng, 2017). Bu bulgular da, yağsız vücut kütlesi ile ilişkili olduğunu, ancak yağ kütlesi ile bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Protein miktarı kadar türünün de önemine dair literatürde yayınlar mevcuttur. GDM'li 68 kadında altı hafta boyunca uygulanan hayvansal protein ve soya proteini karşılaştırmalı randomize klinik bir çalışmada kadınlar, %70 hayvansal veya %70

bitkisel protein (yarısı soya proteini) almaları için randomize edilmiştir; her iki kolda alınan protein miktarı aynıdır, bitkisel protein grubunda daha düşük açlık glikozu, daha düşük insülin seviyeleri, daha düşük HOMA-IR ve daha düşük trigliserit seviyeleri saptanmıştır (Jamilian, 2015). GDM’li katılımcıları tedavi kolları izokalorik olan soya proteini bazlı protein açısından zengin diyet ile yüksek posalı kompleks diyet olmak üzere 2 kola ayıran başka bir RCT, soya diyeti grubunda ekzojen insülin ihtiyacında bir azalma göstermiştir. Araştırmacılar müdahalede uygulanan diyetin düşük GI içermesinin de sonuçları etkilediğini düşünmüşlerdir (Sarathi, 2016).

Mevcut kanıtlar, bitkilerden, yağsız et ve balıktan alınan proteinin artırılmasının ve işlenmiş et alımının azaltılmasının GDM tedavisinde faydalı olduğunu ve insülin duyarlılığını artırabileceğini göstermektedir. Bitkisel proteinin GDM üzerindeki faydalı etkisi doğrudan protein kaynağına dayandırılmamaktadır, ek olarak karbonhidrat (Saldana, 2004) , doymuş yağ (Bo, 2001) ve GDM riskinin artmasıyla ilişkili diğer besin maddelerinin azaltılmasına da atfedilebilmektedir.

Önerilen ana protein kaynakları düşük yağlı beyaz ve kırmızı et, yumurta, soya, kuruyemiş ve sebzelerdir. Hayvansal ürünler çok iyi ve sağlıklı pişirilmiş olmalıdır. Balık tüketimiyle ilgili özel bir açıklama yapılmalıdır. Balık ve deniz ürünleri, fetüsün beyin gelişimi için hayati önem taşıyan son derece zengin bir protein, demir ve omega-3 kaynağıdır. Bununla birlikte, özellikle derin sularda yaşayan yağlı balıkları genellikle cıvaya maruziyetten dolayı anne ve fetüs üzerinde ciddi etkilere (nörolojik hasar, bilişsel, dikkat, hafıza ve dil sorunları) sahip olan zehirlenmelere yol açabilmektedir (Swain,2007).

Yağ Alımı

GDM'de yüksek yağ alımından kaçınılması önerilmektedir, çünkü bu durum bebeklerde obezite, annede artan inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yüksek yağlı diyetler plasenta disfonksiyonuna neden olabilmektedir.

GDM'de, karbonhidrat alımının kısıtlanması, gebe kadınların lipid içeriği yüksek besinleri daha fazla miktarda tüketme eğilimine yol açabilmektedir. Bu davranışın hem anne hem de fetüsün sağlığı üzerinde olumsuz sonuçları olduğu bilinmektedir. Öncelikle, yüksek serbest yağ asidi (SYA) seviyesi insülin direnci riskini artırmaktadır. Dahası, maternal serumdaki yüksek trigliserit (TG) ve SYA seviyesi, TG hidrolizi ve SYA'nın plasentadan fetüse taşınması nedeniyle fetal makrozomi ile ilişkilendirilmiştir ve aşırı fetal büyümeye katkıda bulunmaktadır. Dört hafta boyunca DASH (Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları) (65% KH, %18 lipid) diyetini uygulayan 34 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışma glikozlanmış hemoglobinin (HbA1c), sistolik kan basıncının, serum lipidlerin ve oksidatif stresin azalması ve insülin direncinin iyileşmesi ile sonuçlanmıştır (Asemi,2013)

Şu anda, IOM toplam enerji alımının %20-35'inin lipidlerden gelmesini önermektedir. Alman rehberleri enerji alımının %30-35'inin lipidlerle karşılanmasını önermekte ve obez kadınların düşük yağlı yiyecekleri tercih etmesi gerektiğini belirtmektedir (United States Department of Health Human and Services, Physical Activity Guidelines for Americans 2nd edition, 2018). Doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri mümkün olduğunca, enerji alımının %7'sine kadar azaltılmalıdır. Bu nedenle, gebe kadınlara yağ içeriği %10'un altında olan et ve düşük yağlı süt ürünleri seçmeleri önerilmektedir. Kalan yüzde, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) (zeytinyağı, fındık, fıstık, fındık ve avokado), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), omega-3 (balık, balık

yağı ve keten tohumu yağı) ve omega-6 (soya yağı, ayçiçeği, kolza ve mısır yağı) olarak dengeli bir şekilde sağlanmalıdır. Yağ asidi türlerinin GDM'li gebe kadınlarda alım miktarları net bir şekilde tanımlanmamıştır. Diyetin n-3 ile desteklenmesinin fetal makrozomiye azalttığı vurgulanmaktadır; yine de, bu yağ asitlerinin GDM'li gebe kadınların diyetinde ne miktarda bulunması gerektiğini açıkça belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (Yessoufou,2015).

Ayrıca, PUFA takviyeleri ile ilgili olarak, çalışmalar çelişkili sonuçlar gösterdiğinden kanıtlar net değildir. Muhtemelen alınan uzun zincirli PUFA'ların doğası, takviye türü ve dozu sonuçlara etki etmektedir. Bununla birlikte, balık yağı takviyeleri ile yapılan bazı çalışmalar GDM'li kadınlarda olumlu sonuçlar göstermiştir. Jamilian ve arkadaşları tarafından yapılan bir RCT'de, GDM'li kadınlar altı hafta boyunca keten tohumu yağından 1000 mg omega-3 yağ asidine ek olarak 400 IU E vitamini takviyesi veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışma omega-3 takviyesi alan grupta oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçleri üzerinde olumlu bir etki; toplam antioksidan kapasitesinde önemli bir artış; nitrik oksit, plazma malondialdehitinde önemli bir azalma; ve yenidoğanlarda hiperbilirubinemi insidansında düşüş gözlemlenmiştir. Ancak yenidoğan sonuçları (örneğin sezaryen, erken doğum veya makrozomi >4000g) veya C-reaktif protein seviyeleri üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (Jamili 2017). Jamilian ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir RCT'de, GDM'li 40 kadın altı hafta boyunca günde iki kez 1000 mg balık yağı kapsülü veya plasebo olmak üzere rastgele dağıtılmıştır. Balık yağı kapsülleri alan grupta, insülin, lipitler ve inflamasyonla ilişkili gen ifadesinde iyileşme; proliferatörle aktive edilen reseptör gama seviyesinde artış ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör alfa seviyesinde azalma görülmüştür. Ancak, Jamilian ve arkadaşları serum insülin, toplam kolesterol seviyesi veya HOMA-IR üzerinde

herhangi bir etki bulamamıştır (Jamilian, 2018). Samimi ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada, balık yağı takviyesi alan GDM'li kadınlarda, plasebo alan kadınlara kıyasla serum insülin ve HOMA-IR'deki değişikliklerde önemli bir fark bulunmuştur. Ancak Samimi ve arkadaşları doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etki bulamamıştır (Samimi, 2015). Gebelikte balık yağı takviyelerinin diyabet tedavisinde rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (Ostadrahimi, 2016). Randomize kontrollü 7 çalışmanın meta-analizine göre, omega-3 yağ asitleri takviyesinin, GDM durumunda glisemik kontrol ve inflamatuvar yanıt üzerinde önemli ölçüde yararlı etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (Gao, 2020). Altı çalışmanın meta-analizinde de, GDM durumunda omega-3 takviyesinin, insülin direncini, lipid metabolizmasını (daha düşük TG ve VLDL seviyeleri) ve inflamasyon yanıtını iyileştirirken, açlık plazma glikoz düzeyini düşürebileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle, GDM için omega-3 takviyesi glikoz ve lipid metabolizmasını ayrıca insülin direncini iyileştirmeye yardımcı olarak, GDM'li bireylerde ilaca olan gereksinimi de azaltabilmektedir (Liu, 2023). Bazı çalışmalar balık yağı takviyesinin olumlu bir etkisi olduğunu bildirmesine rağmen, hala çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve mevcut kanıtlara dayanarak, balık yağının rutin takviyeleri önerilmemektedir, buna rağmen GDM'li kadınlara diğer gebeliklerdeki gibi haftada 350 g balık tüketimi önerilmektedir(Ostadrahimi, 2016).

IOM, gebelik sırasında besinsel olarak yeterli ve dengeli bir beslenme planının sürdürülmesini, ayrıca trans yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri alımının mümkün olduğunca düşük tutulmasını önermektedir (Yaktine, 2009). NNR, genel olarak yetişkinlerin doymuş yağ asidi alımının enerjinin %10'unu geçmemesi gerektiğini önermektedir (NNR, 2014).

Mikro Besin Ögesi Alımı

Gebelik, kadınların hem kendi ihtiyaçlarını hem de bebeklerinin ihtiyaçlarını karşılamak için yüksek miktarda vitamin ve mineral alımına ihtiyaç duyduğu bir dönemi kapsamaktadır. Sağlıklı besinlerden oluşan, çeşitli ve dengeli bir diyetle kadınların tüm ihtiyaçları karşılanmalıdır. Ancak pratikte çoğu zaman, gerekli yüksek alımı sağlamak için vitamin ve mineral takviyeleri kullanılmaktadır. Folik asit, fetal büyüme için hayati önem taşıyan nükleik asit sentezi için gereklidir. Gebe kalmadan önce ve gebeliğin ilk 12 haftasında diyetle folik asit takviyesi yapılması, çocuklarda nöral tüp defekti olan riskini önemli ölçüde azaltmıştır. GDM durumunda, gebe kalmadan 3 ay önce günde 5 mg/gün dozunda folik asit takviyesi önerilmekte ve dozun gebeliğin 12. haftasından itibaren günde 0,4-1 mg'a düşürülmesi önerilmektedir (Blumer, 2013).

C ve E vitaminleri güçlü antioksidanlar olarak bilinmektedir ve oksidatif stresin iyi bilinen fetotoksik rolü nedeniyle tüm gebe kadınların diyetinde çok önemlidir. C ve E vitamini takviyelerinin preeklampsi insidansını azaltabileceğine dair oksidatif stres ile ilişkili mekanizmalar öne sürülmüş olmasına rağmen, bu durum çalışmalar tarafından açıkça tanımlanamamıştır. Ancak, toplam 249.975 gebe kadın üzerinde yapılan çalışmalardan veri toplayan bir meta-analiz, D vitamini ve multivitamin takviyelerinin uygulanması ile preeklampsi riskinin azaltılması arasında net bir ilişki olduğunu göstermiştir; bu korelasyon yalnızca C ve E vitaminlerinin uygulanması durumunda gözlemlenmemiştir (Fu, 2018).

GDM'li kadınlar için vitamin ve mineral gereksinimlerinin normoglisemik kadınlardan farklı olması gerektiğini gösteren spesifik kanıt yoktur. Gebelik döneminde mikrobesein gereksinime dair IOM önerileri şu şekilde özetlenebilir (Koletzko, 2019):

- Gebeliğin ilk 12 haftası boyunca düşük folat seviyelerinden kaçınmak için günlük 400 µg folik asit/gün takviyesi önerilmektedir. Bu öneri üreme çağındaki tüm kadınlar için geçerlidir.
- D vitamini insülin sekresyonunu artırarak ve dolaylı olarak insülin direnci ile ilişkili sistemik iltihabı hafifleterek doğrudan pankreas beta hücresine etki eder. D vitamini takviyesi günde en az 400 IU olmalıdır. Ayrıca diyet kaynaklarından (örneğin yağlı balıklar) ve takviyelerden günde 1.000-2.000 IU D vitamini alımına özen gösterilmelidir.
- B₁₂ vitamini, homosistein üzerindeki katabolizmada sinerjik olarak etki ettiği için B₁₂ vitamini düşük olan kadınlarda (özellikle vejetaryen ve veganlar) takviye düşünülmelidir. B vitaminleri hamilelikte optimal sağlık, fetal büyüme ve beyin gelişimi için gereklidir. Daha da önemlisi, yaşam boyu sağlık için folat, B₁₂ vitamini, B₆ vitamini, kolin ile birlikte DNA metilasyon durumunun düzenlenmesinde rol oynar ve bu mikro besinlerin eksiklikleri, epigenetik yollar yoluyla yavru sağlığı üzerinde uzun vadeli etkilere katkıda bulunabilir
- Demir eksikliği, hamilelikte ve doğurganlık yıllarında en sık görülen mikro besin eksikliğidir. Günlük 27 mg alımı önerilmektedir. Günlük referans alımlarını belirgin şekilde aşan dozlarda besin takviyeleri almaktan kaçınmalıdır.

Tablo 2.5: Gestasyonel diyabette önerilen makro besin öğelerinin dağılımı

Makrobesinler	Enerji alımının %'si
Karbonhidratlar	%35-50 (minimum 175g/day) ADA
Proteinler	71 g/ gün (ADA)
Lipitler	%20-35 (IOM) %30-35 (DDG)

DDG: Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Topluluğu), IOM: Institute of Medicine (Tıp Enstitüsü), ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)

Mevcut kanıtlara dayanarak belirli bir diyet modeli önerilememektedir. Ancak, düşük GI diyeti sistematik incelemelerde en tutarlı şekilde glisemik kontrolde iyileşme, maternal insülin kullanımında azalma ve yenidoğan doğum ağırlıklarında düşme ile ilişkili bulunmuştur. Akdeniz diyeti, genellikle daha yüksek kaliteli, daha düşük GI içeriğine sahip besinlerin sık tüketildiği bir diyet modeli olduğu için GDM tedasi için de umut vericidir; ancak, GDM'deki etkinliği henüz net olarak belirlenememiştir (Torre, 2019). Diğer diyet modelleri incelendiğinde ise yüksek kaliteli kanıtlar görülmemiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Gestasyonel diyabette uygulanan diyet modellerinin özeti

Diyet	Tanım	Diyetin potansiyel dezavantajı
Düşük karbonhidrat diyeti	Günlük enerji alımının %35-45'i karbonhidratlardan	-GDM'de kanıt eksikliği -Kısıtlayıcı ve kaygı uyandırıcıdır. -Genellikle posa miktarı düşüktür. -Artan maternal yağ alımının istenmeyen sonuçları -Uzun vadeli bağlılık ve sürdürülebilirlik ile ilgili endişeler (Elidottir,2016).
Ketojenik diyet	< Günlük enerji alımının %10'u karbonhidratlardan veya < 20-50 g karbonhidrat/gün	-İnsanlarda gebelikte kısa ve uzun vadeli güvenlik verilerinin eksikliği -Hayvan modellerinde ve insan yavrularında nörogelişimsel kaygılar -Artan maternal yağ alımının istenmeyen sonuçları (Sussman,2013).
Kalori kısıtlaması	Şiddetli enerji kısıtlaması: toplam <1500 kkal/gün alımı veya gebelik öncesi enerji alımından %50 azalma. Orta derecede enerji kısıtlaması: 1600-1800 kkal/gün veya hamilelik öncesi enerji alımdan %30 azalma	-Anne veya yenidoğan sonuçlarında önemli bir fayda yoktur -Maternal ketozis riski -Yeterli gebelik kilo alımı ile dengelenmelidir (Moreno-Castilla, 2016).

Diabetes Canada, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve International Diabetes Federation (IDF) kılavuzları, GDM beslenme tedavisinde yüksek GI'li besinlerin düşük GI'li besinlerle değiştirilmesini önermektedir (Qureshi, 2023; L'heveder, 2013).

Ortaya çıkan kanıtlar, düşük GI ve yüksek posaiçeriğine sahip yüksek kaliteli kompleks karbonhidratlarla karakterize edilen iyi dengelenmiş bir diyetin, GDM'de iyileştirilmiş perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu desteklemektedir (Brand-Miller, 2003; Moses, 2006).

2.4 Gestasyonel Diyabet ve Probiyotikler

Sağlıklı gebeliklerden farklı olarak GDM'de mikrobiyotadaki farklılıklara odaklanan çalışmalar mevcuttur. Genel olarak, insülin direnci daha yüksek Firmicutes/Bacteroidetes oranıyla ve bütirat üreten bakterilerin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda GDM hastaları normoglisemik kontrollerle karşılaştırıldığında Parabacteroides distasonis, Klebsiella variicola (Kuang, 2017) Ruminococcus , Eubacterium , Prevotella (Cortez,2018), Collinsella , Rothia , Desulfovibrio , Actinobacteria (Crusell, 2018) Firmicutes (Cortez,2008) bağırsak zenginliğinin arttığı ve Methanobrevibacter smithii , Alistipes türleri, Bifidobacterium türleri, Eubacterium türleri, Akkermansia , Bacteroides , Parabacteroides , Roseburia ve Dialister'in bağırsak zenginliğinin azaldığı bildirilmiştir.

GDM'likadınlarda bağırsak disbiyozunun diğer bir özelliği, gebelikte Prevotella, Haemophilus ve Desulfovibrio dahil olmak üzere gram negatif bakterilerin yüksek seviyede bulunmasıdır (Xu, 2020). Gram negatif patojenlerdeki artışlar LPS biyosentezi ile bağlantılıdır. Analizler lipopolisakkarit (LPS) biyosentezi ve taşıma sistemi ile ilgili yolların GDM'li kadınlarda daha fazla regüle olduğunu ortaya koymuştur (Kuang, 2017). GDM'li kadınlarda yüksek gram negatif bakteri ve LPS seviyeleri bağırsak epitel bariyerini zayıflatabilmektedir (Hasain, 2020). Öte yandan, yükselmiş LPS ve patobiontlar mukozal tabakaya tutnabilmekte, toll benzeri reseptör 2/4 (TLR2/4) aktivasyonu yoluyla bağırsağın epitel tabakasını geçebilmekte, fagositoz

ve dendritik hücre (DC) ko-lokalizasyonu yoluyla yer değiştirebilmekte, en sonunda sistemik dolaşıma girebilmekte ve metabolik endotoksemiye neden olabilmektedir (Stephens, 2018). Dahası, tehlikeye giren bağırsak bariyeri, sistemik dolaşıma ve periferik dokulara giren, TLR'ye bağlanan ve onu aktive eden LPS ve patobiontların göçünü kolaylaştırabilmektedir (Arnone, 2022; Lv, 2020). TLR aktivasyonu, C-Jun N-terminal kinaz (JNK), inhibitör B kinaz (IKK) ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) gibi makrofaj infiltrasyonunu ve inflamasyon yollarını tetiklemektedir ve bu da insülin reseptörü substrat-1 +Ser307'nin (IRS-1^{+Ser307}) serin fosforilasyonunu uyarabilmekte ve bu tablo fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) ve protein kinaz B^{Ser473}'ün (Akt^{Ser473}) baskılanmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bu prosedür, insülin sinyallesini bozacak ve periferik dokularda glikoz alımını azaltacak ve GDM'li kadınlarda hiperglisemiye neden olacaktır (Kayama,2020).

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) kolonda diyet posasından ve dirençli nişasta fermantasyonundan fermente edilen karbonhidratlardan (MAC'ler) türetilmektedir (Silva, 2020). Bağırsak bariyerinin korunmasındaki potansiyel rollerine ek olarak enerji, lipid metabolizması, glikoz metabolizması ve inflamasyon için de kritik öneme sahiptirler (Blaut, 2015). KZYA, GPR43'ü aktive ederek lipolizi baskılamakta ve serumda yağ asidi düzeylerini azaltırken, peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptörün (PPAR) ekspresyonunu artırarak adipoz dokuda adipoz oluşumu teşvik etmektedir (Ge, 2008). Propionat, karaciğer ve iskelet kasında glukoneogenez için gerekli bir substrattır ve yağ asidi sentazını baskılayarak lipogenezi de inhibe edebilmektedir. Bütirat ve asetat ise karaciğerdeki lipogeneze bağlanmıştır. KZYA ayrıca karaciğer ve iskelet kaslarında glikolizi inhibe ederken glikojen depolamayı da desteklemektedir (Fushimi,2001). Bağırsakta, KZYA'lar enteroendokrin hücrelerini glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve bağırsak hormonu peptit YY (PYY) salgılamaya

teşvik edebilmektedir. Bilindiği üzere her ikisi de iştahı kontrol etmeye, insülin salgılanmasını desteklemeye ve pankreas glukagonunun salınımını baskılamaya yardımcı olan temel beyin-bağırsak peptitleridir (Zhou, 2015). Öte yandan, bütirat bağırsak epitel hücreleri ve metabolik tepkiler için önemli bir enerji kaynağı oluştururken, asetat ise bağırsak pH değerini ve bağırsak florasını düzenlemektedir (Huang, 2021). Kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsak florası ve glisemik kontrol üzerindeki bu etkileri diyabet çalışmaları için önem teşkil etmektedir.

GDM'li kadınlarda da KZYA üreten bakterilerin ortamda bulunması durumunda çeşitli değişiklikler bildirilmiştir. KZYA üreten *Faecalibacterium* , *Bifidobacterium* , *Ruminococcus* , *Roseburia* , *Coprococcus* , *Akkermansia* , *Phascolarctobacterium* ve *Eubacterium* cinslerinin bileşimleri GDM'li kadınlarda yetersiz bulunmuştur ve glikoz toleransı ile ters orantılı bulgular ortaya çıkmıştır (Zheng, 2020). Sonuç olarak, asetat, bütirat ve propiyonat üretiminin ikinci ve üçüncü trimesterlerde azaldığı ortaya çıkmıştır (Wu, 2020). Yetersiz KZYA yağ dokusunun lipid depolama kapasitesini azaltmakta, yağ asidi oksidasyonunu engellemekte ve lipolizi artırmakta, bu durumda serumda yağ asidi seviyelerini yükseltmekte, karaciğer ve kaslarda lipid depolamasını artırmaktadır (Ye, 2019). Eş zamanlı olarak, yetersiz KZYA anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar hücrelerin dengesini koruyamayabilmekte ve bu da düşük dereceli inflamasyona yol açabilmektedir. Yükselmiş serum yağ asidi düzeyleri; karaciğer ve kaslarda artmış lipid depolanması ve düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olup GDM'li kadınlarda insülin direncine ve hiperglisemiye katkıda bulunabilmektedir (Hasain, 2020). Aynı zamanda, yetersiz KZYA bağırsak bariyerini ve bağırsak pH değerini

koruyamayabilmekte, bağırsak sızıntısına ve bağırsak disbiyozuna neden olarak bir kısır döngü oluşturmaktadır (Huang, 2021).

Çalışmalar gestasyonel diyabetli bireylerde mikrobiyota değişikliğine odaklanmakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuvar faktörlerin seviyesindeki farklılıklara da mercek tutmaktadır. Prospektif çalışmalar, GDM'nin adiponektin ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-4 ve IL-10) düşmesi ve insülin direncinde rol oynayan leptin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-6 ve TNF- α) artışı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Georgiou, 2008; Lowe, 2010).

Değişen adipokin salgılanması, hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla gebelikte glikoz homeostazına katkıda bulunmakta olup doğrudan mekanizmalar insülin salgılanmasının ve insülin duyarlılığının düzenlenmesini içermekte; dolaylı mekanizmalar ise inflamasyon, adipogenez düzenlenmesi, bağışıklık hücrelerinin kemoatraksiyonu ve glikoz metabolizması üzerindeki olası etkileri ile ilişkilendirilmektedir (Fasshauer, 2014).

Gebelikte insülin direncindeki artış, fetal-plasental hormonlar ve maternal yağ birikiminden etkilenmektedir (Briana, 2009). Artan insülin direnci, aşırı lipoliz ve artan yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımı inflamatuvar faktörlerin ve adipokinlerin salgılanmasını etkilemektedir (Bergmann, 2013). Yağ dokusundaki kronik düşük dereceli inflamasyon insülin sinyallerini bozmakta ve bu da insülin direncinde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu daha fazla uyarmaktadır. Adipositler, lenfosit ve monositlerin akışını artıran MCP-1 ve vasküler ve hücre içi yapışma molekülleri (VCAM, ICAM) gibi kemotaktik ve yapışkan özelliklere sahip maddeler sentezlemektedir. Aktive olmuş makrofajlar, inflamatuvar

sitokin üretimi, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu gibi olumsuz etkilere sebep olan adiposit fonksiyonunun bozulmasını etkilemektedir (Denison, 2010).

Birçok adipokin ve inflamatuvar belirteç insülin duyarlılığı ve salgılanması için önemli yolları etkilemektedir. Adipokinler adiponektin, leptin, TNF- α ve adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (AFABP) obezite ve gebelik durumunda artış göstermekte ve GDM'nin patofizyolojisinde doğrudan sorumlu tutulna faktörler arasında yer almaktadır (Fasshauer, 2014). Diğer inflamatuvar belirteçler, endotel fonksiyon belirteçleri, büyüme faktörleri ve lipitler GDM'nin potansiyel sorumluları olarak düşünülmektedir. Bu durum da gestasyonel diyabette inflamatuvar belirteçler üzerinde daha geniş çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Nitekim gestasyonel diyabetli bireylerde yukarda bahsedildiği gibi mikrobiyata değişiklikleri gözlenmesi probiyotik takviyesi ile metabolik fonksiyonların düzenlenip düzenlenemeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir. Ayrıca gebe kadınlara probiyotik verilmesinin metabolik profiller, inflamasyon ve oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışma (Dolatkhah,2015; Dadkhah, 2016) GDM'li hastalarda metabolik profiller üzerinde probiyotik takviyesinin etkisini değerlendirmeyi amaçlamış ve probiyotik verilmesinin lipid metabolizmasından ziyade glisemik durum üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Ek olarak, Taylor ve arkadaşları (Taylor, 2017) GDM'li kadınlarda probiyotiklerin metabolik sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemiştir. Tutarlı bir şekilde, probiyotik takviyesinin ardından iyileşmiş glikoz metabolizması ve önemli ölçüde azalmış insülin direnci (HOMA-IR) gözlemlenmiştir.

Son hipotezler, bağırsak mikrobiyotasının vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını da

kontrol edebileceğini öne sürmektedir (Bäckhed, 2004). Bu mikrobiyota değişiklikleri doğrudan annelerden yenidoğan bağırsağına iletilebilir ve daha sonraki mikrobiyota kolonizasyonu ile ilişkilendirilebilir. Obeziteden daha çok maternal diyabetle ilişkili bulunan mikrobiyota değişikliğinin yenidoğanda ortaya çıkabileceği ve bu durumun yenidoğan sağlığı için ek risk faktörlerini ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir. Erken yenidoğan mikrobiyomu ve çocukluk çağı obezitesi üzerine yapılan bir çalışmada, *Bacteroidetes* filumunda bir azalmaya rağmen *Bacteroides fragilis* türlerinde erken bir artışın ve *Bifidobacterium* cinsinde bir azalmanın daha sonraki çocukluk döneminde artmış BKİ ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ridaura,2013). Bu durum gestasyonel diyabette beslenme tedavisi ile mikrobiyata düzenlenmesine odaklanılması gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

GDM'li hastalarda probiyotiklerin glisemik kontrol, lipid profilleri, inflamasyon biyobelirteçleri ve oksidatif stres üzerindeki etkisini araştıran çalışmalardan elde edilen veriler kesin değildir. Bir probiyotiğin dozu veya CFU'su, gebe kadınlarda metabolik profiller üzerinde probiyotik takviyesinin etkinliği için önemli bir faktördür. 10^7 CFU'dan fazla probiyotik mikroorganizma sayısının, gebe kadınlarda metabolik profiller üzerinde probiyotik takviyesinin yararlı etki gösterebileceğini belirten bir çalışma mevcuttur (Zheng, 2018).

Yapılan bir çalışmada da GDM'li hastalara 6 hafta boyunca verilen probiyotik takviyesinin insülin ve inflamasyonla ilgili gen ifadesi, glisemik kontrol, az sayıda lipid profili, inflamasyon belirteçleri ve oksidatif stres üzerinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır (Babadi, 2018).

Katılımcıları 8 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB-

12, *Streptococcus Thermophilus* STY-31 ve *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LBY-27'nin dört bakteri suşunu içeren bir probiyotik veya plasebo kapsül almak üzere ayrılan bir çalışmada serum yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörü-alfa düzeyleri probiyotik grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde iyileşme göstermiştir (Hajifaraji, 2018).

Altmış dört gebe kadın ile sekiz ardışık hafta boyunca diyet tavsiyesiyle birlikte probiyotik veya plasebo kapsülü olarak ayrılan bir çalışmada ise çalışmanın ilk 6 haftasında gruplar arasında ağırlık kazanımı eğilimi benzer bulunmuştur. Ancak çalışmanın son 2 haftasında probiyotik grubundaki vücut ağırlığı artışı plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Dolatkhah, 2015).

Probiyotik suşlarının çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği umutulmamalıdır ve belirli bir probiyotik türünün metabolik profiller üzerindeki etkilerini değerlendirmek zordur. Çoğu çalışmada yaygın olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* kullanılmıştır. Şu anda, net olarak belirli probiyotik suşlarının etkileri hakkında çalışmalar da sınırlıdır. Klinik müdahale için probiyotiklerin spesifik dozu ve ideal probiyotik suşları konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, değişken CFU dozları ve farklı probiyotik suşları arasındaki etkinliği tam olarak değerlendiren ve karşılaştıran daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılması gerekmektedir; bunlar, gebelik sırasında optimum dozu ve ideal probiyotik suşu belirlemek için kritik öneme sahiptir.

2.5 Diyet İnflamatuvar İndeksi

Ulusal Tıp Kütüphanesi veri tabanında diyet ve sağlık üzerine 1.000.000'den fazla yayın ve inflamasyon üzerine 480.000'den fazla referans bulunmaktadır. Ayrıca, diyet, inflamasyon ve sağlık sonuçları arasındaki ilişki üzerine 30.000'den fazla makale

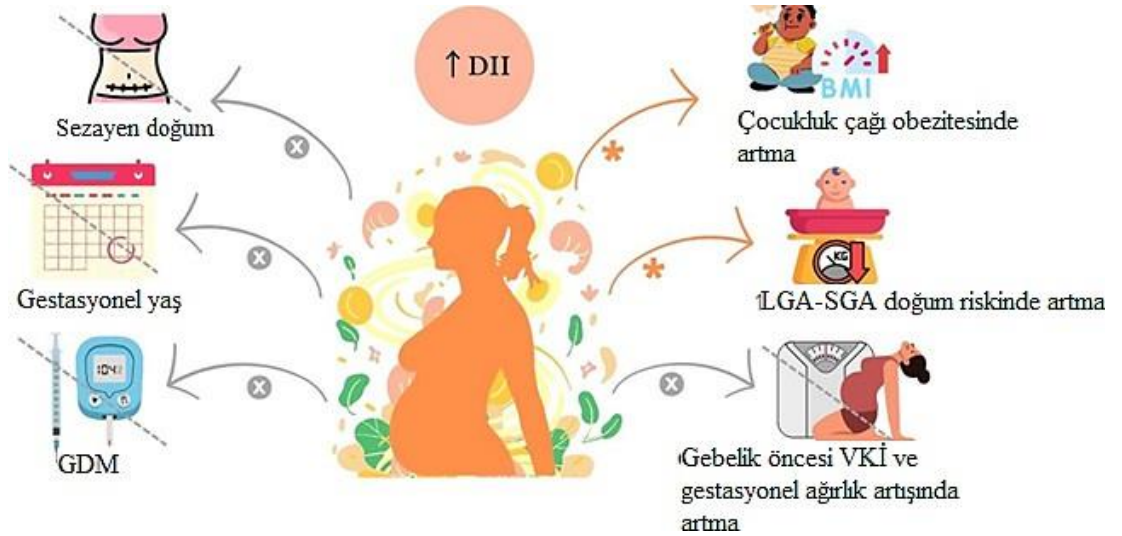
yayınlanmıştır. Bu hacimli literatüre dayanarak, düşük dereceli, kronik sistemik inflamasyonun diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalık, kanserler, solunum ve kas-iskelet sistemi bozuklukları ve ayrıca bozulmuş nörogelişim ve olumsuz mental sağlık sonuçları dahil olmak üzere çoğu bulaşıcı olmayan hastalıkla ilişkili olduğu artık kabul edilmektedir (Philips, 2019).

Kırmızı et, yüksek yağlı süt ürünleri, rafine tahıllar ve basit karbonhidratların yüksek oranda tüketildiği Batı diyeti, daha yüksek CRP ve IL-6 konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Chrysoshoou 2004). Öte yandan, tam tahıllar, balık, meyve ve yeşil sebzeler açısından zengin, kırmızı et ve tereyağı tüketimi düşük ve orta düzeyde alkol ve zeytinyağı tüketimiyle ilişkilendirilen Akdeniz diyeti daha düşük inflamasyon seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (Esposito, 2004). Meyve ve sebzeler açısından zengin diyetler aynı zamanda daha düşük CRP konsantrasyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir (Esmailzadeh, 2006) n-3 yağ asitleri, posa, E vitamini, C vitamini , β -karoten , ve magnezyum sürekli olarak daha düşük inflamasyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık seviyeleriyle ilişkili gösterilmiştir (Wannamethee, 2006).

Son zamanlarda, bir bireyin diyetinin anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için önerilen diyet inflamatuvar indeksi (DII) kullanılarak diyetin genel inflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar artmaktadır. İlk olarak 2009'da geliştirilen ve 2014'te güncellenen (Cavicchia, 2009; Shivappa, 2013) DII[®] , makro besin öğeleri, mikro besin öğeleri ve flavonoidlerin ana kategorilerine ilişkin veriler kullanılarak hesaplanmaktadır. Besinler, 2010 yılına kadar literatürün kapsamlı bir incelemesine dayanarak inflamasyon kapasitelerine göre puanlanmıştır. Bu besinlerin her birinin inflamasyon üzerindeki etkisi, C-Reaktif Protein (CRP), Doku Nekrozu Faktörü-Alfa (TNF-Alfa)

ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyon belirteçleriyle ilişkilerine dair kanıtlara dayanarak ölçülmüştür. Bu kanıt gebe olmayan popülasyonları içermektedir ancak DII® gebelik kohortlarında da doğrulanmıştır (Sen, 2015).

Diyet ve maternal inflamasyon ile fetal-çocukluk çağı arasındaki sağlık sonuçları arasındaki ilişkinin biyolojik olarak olası olduğu düşünüldüğünde, son zamanlarda gebe kadınlarda DII araştırmaları genişletilmiştir. Daha yüksek gebelik DII skoru ile erken ve geç sağlık sonuçları arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür; örneğin, GDM durumunda, erken doğum, sezaryen doğum ve çocuklukta aşırı vücut ağırlığı ve obezite gibi sağlık sorunlarında insidans artışı görülmüştür (Buxton,2020).



Şekil 2.3: Gebelikte yüksek diyet inflamatuvar indeksinin etkileri

Çalışmalar DII ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmış olsa da (Denova-Gutiérrez,2018 ; Laouali,2019) yalnızca birkaçı DII puanları ve GDM arasındaki ilişkiye değinmiştir ve kanıtlar yetersiz ayrıca bulgular tutarsızdır (Sen, 2016; Zhang, 2015). Bilindiği üzere sistemik inflamasyon ve oksidatif stres patofizyolojik süreçlerle

yakından ilişkilidir ve biri diğeri kolayca tetiklemektedir (Hussain, 2016). Oksidatif stres çeşitli kronik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres ve GDM arasındaki ilişkiye gelince, oksidatif stres glikoz toleransını bozabilmekte ve insülin direncine neden olabilmekte ve sistemik endotel disfonksiyona neden olabilmektedir. Bu faktörler doğrudan veya dolaylı olarak bozulmuş pankreas beta hücresi fonksiyonuna ve glikoz intoleransına katkıda bulunabilmektedir (Qiu, 2011) Gebelik öncesi yüksek bir DII skorunun maternal sistemik inflamasyon ve oksidatif stres yoluyla GDM riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yüksek DII ile GDM oluşumu arasındaki ilişkiyi incelemek için de çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (Zhang, 2021; Shivappa, 2019) ve sonuçlar daha yüksek bir inflamatuvar etkiyi gösteren daha yüksek DII skorunun GDM riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Phillips, 2019).

Önceki çalışmalar DII'nin gebelik sırasında inflamatuvar belirteçlerle (Sen,2015), obez annelerde sezaryen doğum oranlarının artmasıyla (McCullough,2017) ve fetal büyümenin azalmasıyla (Casas,2022) pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmalar DII'nin , anti-inflamatuvar metabolitler olan kısa zincirli yağ asitleri üreten mikroorganizmalarla da negatif ilişkili olduğunu göstermektedir (Li, 2018; Mirzaei, 2022). Bu gibi kanıtları desteklemek ve potansiyel mekanizmaları ortaya çıkarabilmek için gestasyonel diyabet durumunda DII'nin probiyotik gebelik komplikasyonları ve yenidoğan sağlığı üzerinde çalışmaların planlanması ve yürütülmesi oldukça önemlidir.

Bölüm 3

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışma, Türkiye Cumhuriyeti Osmaniye ili merkez ilçesinde Ekim 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Osmaniye Özel Park Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde (tek merkez) randomize kontrollü çalışma tasarımı kullanılarak yürütülmüştür.

Araştırma evreni; Osmaniye-Merkez ilçesinde yaşayan 20-40 yaş arasında gestasyonel diyabet tanısı almış gönüllü katılımcıdan oluşmuştur. Çalışmada ihtiyaç duyulan örnek sayısını belirlemek için güç analizi (Faul, 2007) yapılmıştır. İki grup olduğu ve gruplardaki hasta sayısının eşit olarak dağıldığı kabul edilmiştir ($n_1=n_2$). Güç analizi yapılırken etki büyüklüğü 0,50, tip 1 hatası 0,05 ve çalışmanın gücü 0,80 olarak referans alınmıştır. Probiyotik takviyesi alan ve almayan GDM hastalarının verileri arasındaki yarım standart sapma (cohen d) farkı klinik olarak anlamlı kabul edilerek her grupta gerekli hasta sayısı 0,80'lik minimum güç ve 0,05'lik maksimum tip I hata ile 64 kişi olarak belirlenmiştir.

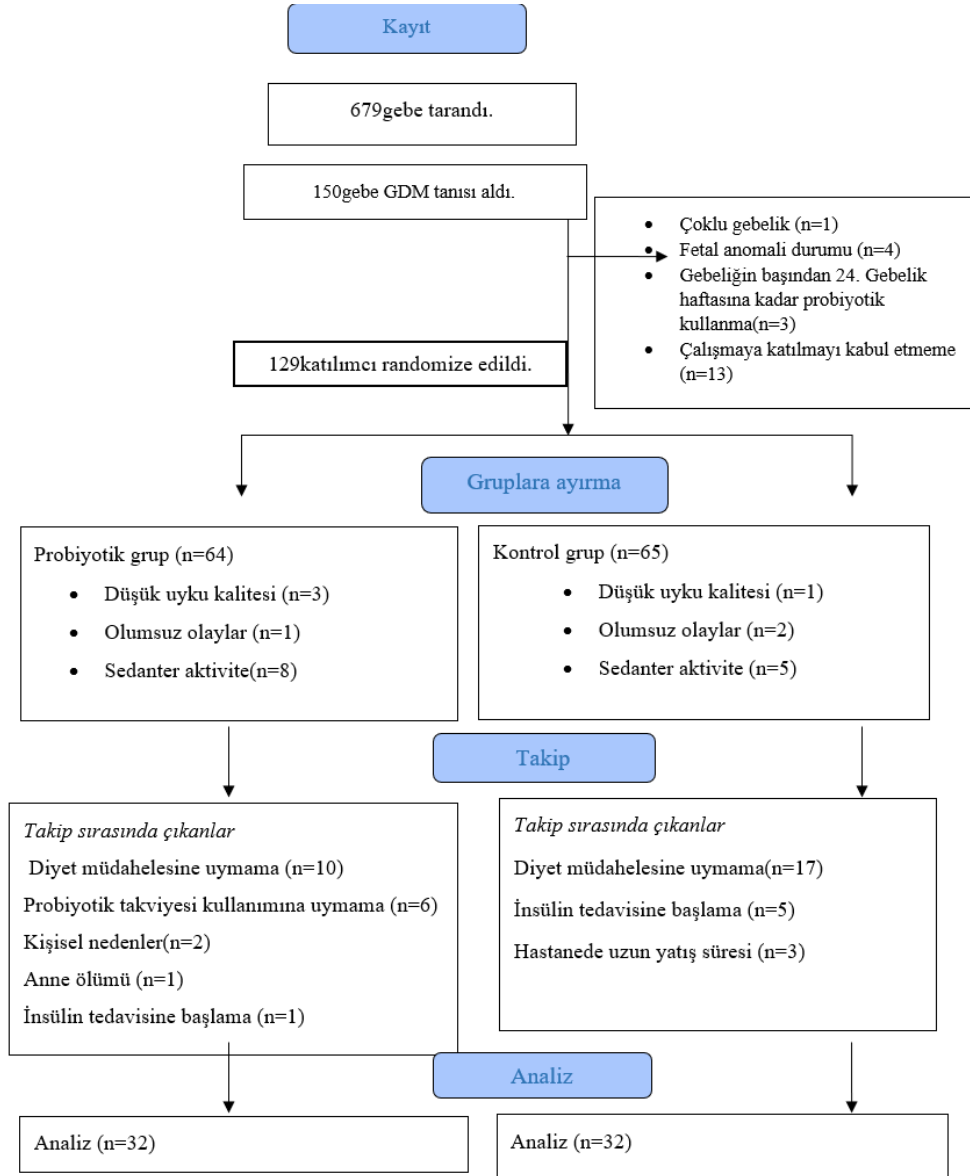
Çalışmaya dahil etme kriterleri olarak GDM tanısı almış katılımcıların 20-40 yaş aralığında olması, gebelik öncesi BKİ'nin $18,5 \text{ kg/m}^2$ ile 30 kg/m^2 arasında olması ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmesi göz önüne alınmıştır. Çalışmanın dışlanma kriterleri ise çoğul gebelikler, gebelikten önce diyabet tanısı almış olmak,

hipertansif bozukluklar, karaciğer ve/veya böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklar, gebelik öncesi BKİ ≥ 30 kg/m² veya $< 18,5$ kg/m² olmak, ikinci trimester ultrason taraması ve/veya invaziv prenatal tanıya dayalı anormal fetal yapıların veya kromozomal bulguların varlığı, planlı gebelik sonlandırma, psikiyatrik hastalık tanısı, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) varlığı, GDM tanısında komplikasyon varlığı, GDM tanısı sonrası insülin tedavisi, özel diyet müdahalesine ihtiyaç duyulması (şiddetli besin alerjisi) ve probiyotik takviyesi alıyor olmak olarak belirlenmiştir. Ek olarak uyku sorunları, stresli olaylar ve hareketsiz fiziksel aktivitenin çalışmanın sonuçlarına olası etkileri düşünülmüş ve bu konularda aşağıdaki kriterlere göre bir homojenizasyon sağlanmıştır:

Uyku durumu: uyku kalitesi çalışmanın sonuçlarını etkilemeyecek şekilde standardize edilmiştir. Uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) kullanılarak ölçülmüştür Buna göre, ≤ 5 toplam puan “iyi uyku kalitesi”ni, > 5 puan ise “kötü uyku kalitesi”ni göstermektedir. Uyku kalitesi düşük olarak saptanan dört hasta çalışmadan çıkarılmıştır (Smyth,1999).

Olumsuz olaylar: Çalışma boyunca probiyotik takviyesi kaynaklı ciddi olumsuz olaylar kaydedilmiştir. Üç katılımcı çalışmadan kaynaklı olabilecek olumsuz durumlar nedeniyle kadın doğum uzmanı tarafından çalışmadan çıkarılmıştır (Allen,2010).

Fiziksel aktivite: Fiziksel aktivitede geniş farklılıkların beslenme müdahalesinde enerji gereksinmesini değiştireceği, gestasyonel ağırlık artışında ve aynı zamanda glisemik kontrolde de etkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple gebelik fiziksel aktivite anketi, çalışmanın başında uygulanmış ve hareketsiz aktivite düzeyine sahip 8 gebe çalışmaya dahil edilmemiştir (Chasan-Taber, 2004).



Şekil 3.1: Çalışmanın akış şeması

Bu randomize kontrollü çalışma için Doğu Akdeniz Üniversitesi Bilimsel araştırma ve Yayın Etiği Kurulu, Sağlık Alt Etik Kurul'undan 04.10.2022 tarihinde ETK00-2022-0273 sayılı karar ile onay alınmıştır (Ek 1). Mevcut çalışma Helsinki Bildirgesi'ndeki yönergelere göre yürütülmüştür (Ashcroft,2008). Çalışmanın yürütülebilmesi ve biyokimyasal analiz yapılabilmesi için Osmaniye iline bağlı Özel Park Hastanesi'ne başvurulmuş ve 06.11.2022 tarihli onay (Ek 2) ile izin alınmıştır. Gönüllü katılımcılara Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ek 3) okutulup, çalışmanın amaçları anlatılıp imzalatılmıştır.

3.2 Araştırmanın Genel Planı

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (ADPSG) kriterlerine göre GDM tanısı almış 20-40 yaş aralığındaki kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir (Wendland, 2012). Katılımcılar 1:1'lik bir dağıtım oranıyla iki gruba ayrılmıştır: Akdeniz diyeti ile (AD) uyumlu standart diyet alan kontrol grubu ve hem AD ile uyumlu standart diyet hem de probiyotik takviyesi alan probiyotik takviyesi grubu olarak iki grup oluşturulmuştur. Rastgeleleştirme, çift kör randomizasyon kullanılarak tasarlanmıştır. Katılımcıların dağılımı, çalışmaya katılmayan bağımsız bir kişi tarafından belirlenmiştir.

Katılımcılara gruplarına göre müdahale edilmiş; GDM tanısı aldıktan sonra 24. gebelik haftasından 36. haftaya kadar takip edilmişlerdir. İlk değerlendirme 24. gebelik haftasında yapılmıştır. Katılımcılardan elde edilen veriler gruplar arasında ve 24. Ve 36. gebelik haftaları arasında karşılaştırılmıştır.

3.2.1 Müdahale

Akdeniz diyetine uygun olarak GDM'ye uygun tıbbi beslenme tedavisi (TBT) bireysel olarak araştırmacı tarafından planlanmıştır. GDM olan kadınların enerji gereksinimlerinin normoglisemik kadınlardan farklı olması gerektiğini veya GDM'li kadınlar için belirli bir optimal enerji alımı önerilmesi gerektiğini öne sürmek için yeterli kanıt yoktur. Enerji gereksinimleri, Henry denklemleriyle belirlenen fiziksel aktivite seviyesiyle gebelik öncesi ağırlık ve boy çarpılarak dinlenme enerji harcamasını tahmin eden denklemler kullanılarak hesaplanmıştır (Tablo 3.1) (Henry, 2005). Tüm katılımcılar üçüncü trimesterde olduğundan günlük enerji alımına 452 kkal enerji eklenmiştir. Katılımcı eğer pre-obeze ise (gebelik öncesi BKİ >25 kg/m²) veya IOM tarafından önerilen optimum vücut ağırlığı artışına ulaşırsa tahmini enerji gereksinimi %30 oranında azaltılmıştır (Rasmussen, 2009). Makro besin ögesi bileşenleri, GDM için mevcut klinik uygulamalarla uyumlu olacak şekilde tasarlanmıştır. GDM'de diyet değişikliği için sınırlı kanıtlara rağmen, birçok merkez tokluk için karbonhidratlarda hafif bir azalma ve proteinde hafif bir artış önermektedir (Yammamoto, 2018). Bu çalışmada, planlanan müdahale enerjinin ortalama %45'i karbonhidrat, %30'u yağ ve %25'i proteinden sağlanmaktadır. Anne ve Çocuk Sağlığı Kohort çalışmalarından elde edilen veriler bu orandan daha fazla protein alımının DDA ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Andreasyan, 2007; Zhou, 2018). Karbonhidrat kaynakları, NICE yönergelerine uygun olarak düşük glisemik indeksli besinlerden sağlanmıştır (NICE, 2010).

Tablo 3.1:Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından önerilen enerji gereksinimi denklemlerinde kullanılmak üzere fiziksel aktivite katsayıları

354 – (6.91 × yaş [yıl]) + FA × [(9.36 × vücut ağırlığı [kg]) + (726 × boy uzunluğu [m])]	
Fiziksel Aktivite Katsayıları	Aktivite seviyesi
1.0	Çok düşük aktivite seviyesi
1.12	Düşük aktivite seviyesi
1.27	Aktif seviye
1.45	Çok aktif seviye

Probiyotik takviyesi alan gruba *Lactobacillus acidophilus* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Lactobacillus rhamnosus* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Bifidobacterium bifidum* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet), *Bifidobacterium longum* ($4,3 \times 10^8$ cfu/poşet) ve *Enterococcus faecium* ($8,2 \times 10^8$ cfu/poşet) içeren ürünler ve ayrıca prebiyotikler (fruktooligosakkaritler (FOS) 625 mg, laktuloz 400 mg) ve A (6 mg), B1 (1,8 mg), B2 (1,6 mg), B6 (2,4 mg), E (30 mg) ve C (75 mg) vitaminleri içeren (NBL Probiyotik Gold®, Nobel İlaç, Türkiye) ürün verilmiştir. Probiyotik alan her katılımcıya araştırmacı tarafından 12 hafta boyunca günde bir tane tüketmesi önerilerek toplam 84 kapsül teslim edilmiştir ve kapsülleri aç ıken 100 ml su ile ağızdan alması ve orijinal ambalajında oda sıcaklığında saklaması belirtilmiştir (probiyotiklerin emilim etkisini eşitlemek amacıyla). Katılımcılardan tüm deneme süresi boyunca başka probiyotik içeren ürün almaması istenmiştir.

Yine probiyotik takviyenin etkisini net görebilmek amacıyla çalışma süresince tüm katılımcılara müdahalede belirtilen diyet önerine uygun şekilde beslenmesi, normal fiziksel aktivite alışkanlıklarını sürdürmesi, yoğurt vb besin takviyelerini günlük rutin alışkanlıklarından daha fazla miktarda olacak şekilde tüketmemesi söylenmiştir (sonraki ziyaretlerde teyit edilmiştir).

Katılımcıları kullandığı mevcut farmasötik ilaçların çalışma boyunca değişmeden kaldığından emin olmak için de özen gösterilmiştir (Vicariotto,2023).

Doymuş yağ asitlerinden fakir, antioksidan ve doymamış yağ asitlerinden zengin içeriğe sahip olan ve fazla miktarda meyve, sebze, tam tahıllar, baklagiller, balık; düşük-orta derecede süt ürünleri tüketimi ve sınırlı miktarda kırmızı et ile karakterize Akdeniz diyeti ilkeleri tüm katılımcılara anlatılmış ve beslenme programları Akdeniz diyeti ilkelerine göre bireysel gereksinimlere göre düzenlenmiştir.

3.3 Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Araştırma verileri, gebelik ve laktasyon dönemi olmak üzere iki farklı dönemde alınmıştır:

1. **Bölüm:** Çalışmanın başında tüm katılımcılara önce sosyal-demografik verileri içeren bir anket uygulanmıştır (Ek2). Katılımcıların yaş, medeni durum, eğitimi ve mesleği kaydedilmiştir.
2. **Bölüm:** Tıbbi geçmiş bölümüne ait bilgiler yer almaktadır; ailede DM varlığı, daha önce doğum öyküsü (varsa), daha önce doğum yöntemi, önceki gebelikleriyle ilgili bilgiler, mevcut gebelik ile ilgili bilgiler, (gebelik planlaması, gebe kalma yöntemi) ve doğum sonrası emzirme tercihleri sorulmuştur.
3. **Bölüm:** Beslenme alışkanlıkları ile ilişkili sorular sorulmuştur. Besin takviyesi alma durumu, ana ve ara öğün tüketme durumu, besin grupları tüketim sıklığını saptamaya yönelik miktar sorgulanmadan besin tüketim sıklığı kaydedilmiştir (Pekcan, 2008). Ayrıca bireylerin 72 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Katılımcıların tükettiği tüm besinler ve içecekleri, birbirini izleyen hafta içi iki gün ve hafta sonu bir günü kapsayacak şekilde, ardışık üç gün olarak sorgulanmıştır. Bu kayıt formunda yer alan besinlerin porsiyon ve miktarlarını belirlemek için gebelerle görüşme

esnasında Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar kitabı kullanılmıştır (Rakıcıoğlu, 2012).

4. **Bölüm:** Maternal vücut ağırlığı artışı ve boy uzunluğu ölçümünü içeren antropometrik ölçümleri içermektedir.

5. **Bölüm:** Doğum sonrası bebeğe ait bilgileri içermektedir. Cinsiyeti, doğum boyu, baş çevresi, göbek çevresi, üst-orta kol çevresi, ilk emzirilme zamanı, tek memede kalma süresi, yoğun bakım servisinde kalma öyküsü, sarılık öyküsü ve bir günlük emzirme sıklığını içeren bilgiler bulunmaktadır.

3.3.1 Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirmesi

Annenin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Rutin jinekolojik muayeneler sırasında gebelik öncesi vücut ağırlığı ve BKİ'i retrospektif olarak rapor edilmiştir. Ayrıca 24. haftada vücut ağırlığı, gebelik öncesi BKİ ve gebeliğin başından 24. gebelik haftasına kadar vücut ağırlığı artışı araştırmacılar tarafından gebeliğin 24. haftasında kaydedilmiştir. Kadınların boy uzunluğu (cm) stadiyometre ile gebeliğin 24. haftasında ve vücut ağırlığı (kg) SECA model standart tartı aleti ile rutin kadın doğum kontrolüne geldiği 24., 30., 36. gebelik haftalarında ölçülmüştür.

Boy uzunluğu ölçümü dik pozisyonda Frankfurt düzlemde dururken (kulak kanalı ile orbita alt sınırı aynı hizada, bakışlar yere paralel iken) yapılmıştır. Vücut ağırlığı ise mümkün olan en az giysi ile ayakkabısız olarak yapılmıştır (Pekcan, 2012). Gebelik öncesi BKİ [$\text{vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m}^2\text{)}$] formülü ile hesaplanmıştır. Beden Kütle İndeksi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen sınıflandırma ile değerlendirilmiştir. Buna göre, BKİ değerleri $18,50 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olan kadınlar zayıf, $18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olan kadınlar normal, $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ arasında olan kadınlar hafif şişman ve $30,00 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan bireyler ise obez olarak

değerlendirilmiştir (DSÖ,2019). Gebelik döneminde ağırlık kazanımı IOM tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir (IOM,2019).

Bebğin Antropometrik Ölçüm Değerlendirmesi

Bebeklerin doğum anında vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm) ve baş çevresi (cm) yenidoğan hemşiresi tarafından ölçülmüştür. Bebeklerin doğum ağırlığı kıyafetleri olmadan ve alt bezi kuru olarak standart bebek terazisi ve doğum boy uzunluğu sırtüstü yatar pozisyonda infantometre kullanılarak ölçülmüştür. Bebeklerin baş çevresi (başın en geniş çevresi olan alın ile başın arkasındaki çıkıntı temel alınarak), orta-üst kol çevresi, göbek çevresi esnemeyen mezura kullanılarak ölçülmüştür. Deri kıvrım kalınlığı (subscapular) Harpenden deri kıvrım kalınlığı ölçme aleti kullanılarak ölçülmüştür (Dauncey,1977; Sasanow,1986).

3.3.2 Diyet İnflamatuvar İndeksinin Değerlendirmesi

Diyet İnflamatuvar İndeksi puanlanırken besinler ve besin ögeleri üç farklı gruba ayrılmıştır. Besin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde IL-1- β , IL-6, TNF- α ve CRP değerlerini artırıyor ve IL-4, IL-10 değerlerini azaltılıyorsa inflamasyon (pro-inflamatuvar) etki değeri +1 olarak alınmıştır. Besin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde IL-1- β , IL-6, TNF- α ve CRP değerlerini azaltıyor ve IL-4, IL-10 değerlerini artırılıyorsa inflamasyon önleyici (antiinflamatuvar) etki göstermekte ve etki değeri -1 olarak alınmaktadır. Besinin inflamatuvar belirteçler üzerinde istatistiksel anlamda herhangi bir etkisi olmuyorsa inflamasyon üzerine etkisiz olarak değerlendirilmekte ve etki değeri 0 olarak alınmaktadır (Shivappa, 2013). Diyet İnflamatuvar İndeksi hesaplanırken öncelikle her besin ve besin ögesinin inflamasyon üzerine olan etkisine göre (yani besin ögesinin inflamasyon artırıcı, inflamasyon üzerine etkisiz ve inflamasyon önleyici) incelenmekte, ardından gruplanmaktadır. Gruplandırılan çalışma ve makale sayısına göre Shivappa ve ark. tarafından belirlenen puan ile çarpılarak “ağırlıklı çalışma puanı”

elde edilmektedir. Elde edilen ağırlıklı çalışma puanlarının toplanması ile besin veya besin ögesinin “toplam ağırlıklı çalışma puanı” hesaplanmış olmaktadır. Bir besinin ağırlıklı olarak inflamasyon artırıcı etki gösteren çalışma puanının toplam ağırlıklı çalışma puanına bölünmesiyle, o besinin inflamasyon artırıcı etki değeri hesaplanmaktadır. Aynı şekilde bir besinin ağırlıklı olarak inflamasyon önleyici etki gösteren çalışma puanının toplam ağırlıklı çalışma puanına bölünmesiyle, o besinin inflamasyon önleyici etki değeri hesaplanmaktadır (Varkaneh,2018).

Hesaplanan inflamasyon artırıcı ve inflamasyon önleyici etki değerleri birbirinden çıkarıldığında besin veya besin ögesinin ham inflamatuvar etki skoru elde edilmiş olmaktadır. Eğer besin veya besin ögesinin toplam ağırlık puanı medyan değer olan 236’dan büyükse ham inflamatuvar değer, parametrenin tam inflamatuvar etki skoru olarak kabul edilmektedir. Eğer 236’dan küçükse, parametrenin toplam ağırlık puanı 236’ya bölünür ve ham inflamatuvar etki puanı ile çarpılarak tam inflamatuvar etki skoru hesaplanmış olmaktadır. Besin veya besin ögesinin hesaplanan tam inflamatuvar etki skoru negatif bir değer ise inflamasyon önleyici, pozitif bir değer ise inflamasyon artırıcı bir etki yarattığını göstermektedir (Varkaneh, 2018).

Diyetin İnflamatuvar İndeksi, hesaplanan tüm besin veya besin öğelerinin inflamasyon skorlarının toplanması ile elde edilmiştir. Elde edilen Dİİ skorları en düşük puandan en yüksek puana doğru sıralanarak quartillere ayrılmıştır. Birinci quartil (Q1) antiinflamatuvar diyeti temsil etmektedir. Quartiller arttıkça diyetin inflamatuvar yükü artmakta olup 4.quartil (Q4) pro-inflamatuvar diyeti temsil etmektedir. Bu çalışmada quartillere göre Dİİ skorları; $\leq -2,1$ quartile 1 (Q1); Dİİ skorları $(-2,1) - (-1,2)$ arası quartile 2 (Q2); Dİİ skorları $(-1,2) - (1,2)$ arası quartile 3 (Q3) ve $Dİİ > 1,2$ ise quartile 4 (Q4) olarak incelenmiştir.

3.3.3 Anne Sütü Total Antioksidan Seviyesinin (TAS) Belirlenmesi

Anne sütü numunelerinin TAS ölçümleri Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak yapılmıştır. Numuneler tam otomatik kolorimetrik yöntemle oto-analizörde ölçülmüştür. Yöntem; güçlü serbest radikallere karşı total antioksidan kapasiteyi ölçmektedir. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS+ [2,2'- azonobis(3-etilbenzothiazoline-6-sulfonat)] katyonik radikalini redüklemesi sonucu, renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanmaktadır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılmaktadır. Sonuçlar mmol Trolox Equivaent/L olarak ifade edilmektedir (Erel, 2004).

3.3.4 Anneye Ait Çıktıların Değerlendirilmesi

Glisemik kontrol için kullanılan açlık ve tokluk kan şekeri ve oksidatif stres belirteci CRP kan izlemi ile raporlanmıştır. Gebelikte vücut ağırlığı artışları 24., 30., 36. Gebelik haftasında kaydedilmiştir.

3.3.5 Fetüse Ait Çıktıların Değerlendirilmesi

Apgar skoru, doğum haftası, doğum yöntemi, solunum sıkıntısı varlığı ve etiyolojisi, uygulanan solunum desteği, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış durumu, asfiksi, hipoglisemi, anne sütü- formüla mama ile beslenme, sarılık varlığı hasta bilgi sistemi kullanılarak incelenmiş ve kaydedilmiştir.

3.4 Veri Yönetimi ve Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, uygun istatistiksel analizler için SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama±standart sapma, en küçük ve en büyük değer ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenlerin) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Nitel veriler “Ki-Kare Testi” kullanılarak

karşılaştırılmıştır. Niceliksel ikili grup parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda “Student’in t Testi”, parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise “Mann Whitney U Test” istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. İki'den fazla grubun ortalamaları karşılaştırılırken parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda “Tek Yönlü ANOVA”, sağlanmadığı durumlarda “Kruskal Wallis Testi” kullanılmıştır. Gruplar arası fark tespit edildiğinde ($p < 0.05$), farklılığı yaratan alt grupları tespit etmek için ikili karşılaştırmalar Post-Hoc testleri ile değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi “ $p < 0,05$ ” olarak kabul edilmiştir.

Gruplar arasında annenin maternal kan bulgularına (açlık kan glikoz seviyesi ve CRP) yönelik olarak bağımsız t testi ve grup içinde eşleştirilmiş t testi yerine diyet müdahalesi ve zaman arasında olası etkileşimi maskeleyememek adına 2 yönlü anova yapılmıştır. İki yönlü ANOVA, iki faktörün etkisini aynı anda değerlendirir. Yani bağımlı değişkene hem birinci faktörün (probiyotik takviyesi) kendi başına etkisini, hem ikinci faktörün (akdeniz diyeti müdahalesi) kendi başına etkisini, hem de iki faktörün birlikte etkisini değerlendirmeye yarar. Box testi sonuçlarına göre p değerinin $> 0,05$ olması durumunda sphericity assumed testi, aksi durumda greenhouse-geisser testi kullanılmıştır. Levene testi ile etkileşimsel etkinin anlamlı olup olmadığının da bakılmıştır.

Tablo 3.2:Çalışmanın uygulama süreci

	t0	t1	t2	t3
Sosyal-demografik özellikler, beslenme davranışları, besin tüketimsıklığı bilgilerinin toplanması.	✓			
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI), Gebelik Fiziksel Aktivite Anketi uygulanması.	✓			
Maternal antropometrik ölçümler kaydedilmesi	✓	✓	✓	
Maternal kan (Glisemik kontroller ve CRP için) alınması.	✓		✓	
Anne sütü TAS seviyesi raporlandı				✓
Bebeğe ait antropometri ölçümleri alındı				✓

to:24.gebelik haftası, t1:30.gebelik haftası, t2:36.gebelik haftası, t3:doğum

Bölüm 4

BULGULAR

4.1 Gebelerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.1:Gebelerin çalışmanın başında elde edilen (24. gestasyonel hafta) sosyal-demografik özellikleri

Demografik Veriler	Sayı	Yüzde(%)	$\bar{x} \pm SS$	Sayı	Yüzde (%)	$\bar{x} \pm SS$
	Kontrol grubu			Probiyotik Grup		
Yaş (yıl)						
20-35	22	64.7	29.39 $\pm$ 3.49	18	52.9	29.41 $\pm$ 3.48
35 üzeri	12	35.3		16	47.1	
Eğitim durumu						
Ortaokul	4	11.8	-	3	8.8	-
Lise	16	47.1	-	12	35.3	-
Lisans	13	38.2	-	15	44.1	-
Lisansüstü	1	2.9	-	4	11.8	-
Meslek						
Ev kadını	6	17.6	-	8	23.5	-
Memur	16	47	-	10	29.4	-
İşçi	5	14.7	-	11	32.3	-
Serbest meslek	7	20.5	-	5	14.7	-
Medeni durum						
Evli	34	100	-	32	94.1	-
Bekar	0	0	-	2	5.9	-

Çalışmaya 68 gebe katılmış olup, bazı sosyal-demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Gebelerin yaşı ortalama 29.390 $\pm$ 3.49 yıl, %42.6’sı lisans eğitimi almış, %.79.5’u çalışmakta, %92.7’si çekirdek aile tipine sahip ve %97.1’i evlidir.

4.2 Gebelerin Obstetrik Özellikleri

Tablo 4.2: Gebelerin bazı gebelik özellikleri

Gebelik özellikleri	Sayı	Yüzde(%)	$\bar{x} \pm SS$	Sayı	Yüzde(%)	$\bar{x} \pm SS$
	Kontrol grubu			Probiyotik Grup		
Gebelik sayısı						
1	12	35.2	-	8	23.5	-
≥ 2	22	64.8	-	26	76.5	-
Mevcut gebeliğin türü						
Planlı gebelik	22	64.8	-	19	55.8	-
Plansız gebelik	12	35.2	-	15	44.2	-
Son iki gebelik arası süre*						
<12 ay	2	5.8	-	6	17.6	-
12-24 ay	10	29.4	-	4	11.7	-
>24	22	64.8	-	24	70.7	-
Düşük öyküsü						
Kendiliğinden düşük yapma	4	66.6	-	2	100	-
İsteyerek düşük yapma	2	33.4	-	0	0	-
Hiperemezis (bulantı/kusma) durumu						
Yok	28	82.3	-	27	79.4	-
Var	6	17.7	-	7	20.6	-
Hiperemezis süresi(ay)	-	-	3.1 $\pm$ 0.79	-	-	3.7 $\pm$ 0.87

*düşük öyküsü dahil edilmiştir.

Gebelerin %29.4'ünün ilk gebeliğiiken %70.6'sının birden fazla gebeliği olmuştur. Araştırmaya katılan gebelerin son iki gebeliklerinin arasındaki süre ve gebelik haftaları incelendiğinde; %60.8'inin son iki gebeliği arasındaki süre 24 aydan fazla iken %14.2'sinde bu süre 12 ayın altındadır. Daha önce doğum yapan gebelerin %32.4'ü normal doğum yapmıştır. Araştırmacıların %60.3'ü planlı olarak gebe kalmıştır. Araştırmaya katılan gebelerin düşük öyküleri incelendiğinde %75'inin kendiliğinden düşük yaptığı, %25'inin ise isteyerek düşük yaptığı saptanmıştır (Tablo 4.2).

Araştırmaya katılan gebelerin çocuklarını emzirme durumları incelendiğinde; sağlıklı doğum yapmış olan gebelerin (n:48) %39.5'i 6 aydan kısa süre emzirmiştir; %6.2'si ise hiç emzirmemiştir.

Tablo 4.3:Gebelerin besin desteği alma durumu

Besin desteği alma durumu	Gebelik öncesi			Gebelik dönemi		
	Hayır (n)	Evet (n)	Süre (ay)	Hayır (n)	Evet (n)	Süre (ay)
	43 (%63.2)	25 (%36.7)	-	4 (%5.9)	64 (%94.1)	-
Demir	68	0	-	13	55	3,50±1,74
Kalsiyum	66	2	4,50±2,60	49	19	5,00±1,41
Magnezyum	68	0	-	40	28	3,50±3,54
B9 vitamini (folik asit)	47	21	3,29±1,51	21	47	3,50±0,87
B12 vitamini (Kobalamin)	68	0	-	66	2	2.13±0,73
D vitamini	68	0	-	63	5	1,7±0,5
Vitamin Kompleksi	53	15	6,20±1,50	4	64	3,29±1,68

**katılımcılar birden çok seçeneği seçebilmişlerdir.*

Vitamin ve mineral desteği kullanım oranı gebelik öncesinde %36.7 iken gebelik sırasında bu değer % 94'e ulaşmıştır. Gebelik öncesinde en fazla folik asit desteğinin kullanıldığı, gebelik süresinde ise en çok demir ve vitamin-mineral kompleksi desteğinin kullanıldığı tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4:Gebelerin ana ve ara öğün tüketme davranışları

Ana ve ara öğün tüketme davranışları	n	%
Ana öğün sayısı	29	42,6
1 ana öğün	39	57,3
2 ana öğün		
Ara öğün sayısı	4	5,8
1 ara öğün	38	55,8
2 ara öğün	17	25,2
3 ara öğün	9	13,2
3' den fazla ara öğün		

Gebelerin %57,3'ü üç ana öğün tükettiği, büyük çoğunluğunun (%55,8) iki ara öğün ve %13,2'sinin üçten fazla ara öğün tükettiği saptanmıştır. Gebeler günde ortalama 2.5 l su tüketmektedir.

4.3 Diyet İnflamatuvar İndeksine İlişkin Veriler

Çalışmaya katılan 68 bireyin diyet inflamatuvar indeks skor ortalaması $-1,2 \pm 2,1$ 'dir. Katılımcıların Dİİ skorları 4 quartile ayrılmıştır. Birinci quartil (Q1) Dİİ $\leq -2,1$; ikinci quartil (Q2) Dİİ $(-2,1) - (-1,2)$; üçüncü quartil (Q3) Dİİ $(-1,2) - (1,2)$; dördüncü quartil $>1,2$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5: Gebelik öncesi beden kitle indeksine göre diyet inflamatuvar indeksi quartil dağılımları ve ortalamaları

	Q1		Q2		Q3		Q4		p
Beden Kitle İndeksi Değerlendirmesi	S	%	S	%	S	%	S	%	0.284
Normal Hafif Şişman	15 3	83.3 16.6	10 7	58.8 41.1	9 6	60.0 40.0	10 8	55.5 44.4	
Beden Kite İndeksi (kg/m ²)	$\bar{X} \pm SS$ Alt-üst		$\bar{X} \pm SS$ Alt-üst		$\bar{X} \pm SS$ Alt-üst		$\bar{X} \pm SS$ Alt-üst		0.15
	22.6±2.2 (20.5-28.8)		22.6±3.0 (19.8-28.8)		24.8±2.2 (21.0-28.8)		24.5±1.7 (22.9-29.1)		

Anova; Post-Hoc Test Tukey HSD

Tablo 4.5’de gebelik öncesi BKİ’ye göre Dİİ quartil dağılımı verilmiştir. Anti-inflamatuvar diyet tüketenlerin (Dİİ Q1) %83.3’ü, pro-inflamatuvar diyet tüketenlerin %55.5’inin BKİ normaldir.

Anti-inflamatuvar diyet tüketenlerin (Dİİ Q1) BKİ ortalama 22.6 $\pm$ 2.2 kg/m² ve pro-inflamatuvar diyet tüketenlerin (Dİİ Q4) BKİ ortalama 24.5 $\pm$ 1.7 kg/m²’dir (Tablo 4.5). Diyet inflamatuvar indeks quartillerine göre ortalama BKİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p<0,05).

Tablo 4.6: Gebelerin diyet inflamatuvar indeksi skoru ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki

			BKİ
Pearson korelasyon	Dİİ skor	r	,326
		p	,007
		N	68

Tablo 4.6’da bireylerin Dİİ skoru ile antropometrik ölçümleri arasındaki korelasyon yer almaktadır. Yapılan pearson korelasyon testi sonucuna göre bireylerin Dİİ skorları

ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup varyanslarının homojenliğinin tespit edilebilmesi için gruplar homojenlik testine tabi tutulmuştur. Enerji, karbonhidrat, yağ, posa ve kolesterol grup varyansları homojen dağılım göstermediği için ($p<0,05$) bu gruplar Tamhane's T2 testi ile; protein grup varyansı homojen dağılım gösterdiği için ($p> 0,05$) Tukey testi ile değerlendirilmiştir. Bireylerin toplam diyetle günlük protein alım ortalama değerleri ile Dİİ quartilleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Bireylerin diyet inflamatuvar indeksi quartillerine göre enerji ve makro besin öğeleri tüketimleri

Enerji ve Makro Besin Öğeleri	Q1 ^a	Q2 ^b	Q3 ^c	Q4 ^d	p
Enerji (kkal) ¹	2160,5±356,2	2738,0±241,0	2834±278,0	3169±96,2	,001
Protein (g) ²	89,5±40,6	87,0±22,7	88,0±21,9	85,0±30,0	,470
CHO(g) ³	232,5±73,0	321,0±41,9	380,0±75,0	414,0±11,6	,001
Yağ (g) ⁴	102,3±12	105,1±21,0	124,2±1,8	125,0±17,1	,001
Posa (g) ⁵	39,0±2,1	32,0±3,0	28±4	21,5±1,0	,001
Kolesterol (mg) ⁶	175,5±6,4	182,3±5,7	200,4±14,3	266,3±28,8	0,001

ANOVA, Post-Hoc Test Tukey HSD, Tamhane's T2 (* $p<0.05$) (1.a-1.b,1.c,1.d= $p<0.05$ 1.b;1.c= $p> 0.05$ 3.a-3.b,3.c,3.d= $p<0.05$ 3.b;3.c= $p> 0.05$ 4.a-4.c,4.d= $p<0.05$ 4.b 4.a,4.c,4.d= $p> 0.05$ 5.a-5.b,5.c,5.d= $p<0.05$ 5.b;5.c= $p> 0.05$ 6.a-6.c,6.d= $p<0.05$ 6.b-6.a,6.c,6.d= $p> 0.05$)

Yapılan Oneway ANOVA testi sonucunda bireylerin günlük enerji, karbonhidrat, yağ ve posa tüketim ortalamaları; diyet inflamatuvar skoru düşük inflamasyon önleyici (Q1) diyet tüketen ve diyet inflamatuvar skoru yüksek inflamasyon arttırıcı (Q4) diyet tüketen bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). İnflamasyon önleyici (Q1) diyet tüketen kadınların ortalama enerji, karbonhidrat ve yağ alımları; inflamasyon arttırıcı (Q4) diyet tüketenlere göre daha düşüktür ($p<0,05$). Katılımcıların protein alım ortalamaları inflamasyon önleyici (Q1) etki gösteren quartilden inflamasyon arttırıcı (Q4) etki gösteren quartile doğru azalmaktadır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnflamasyon arttırıcı (Q4) diyet tüketen kadınların ortalama posa alımları; inflamasyon önleyici (Q1) diyet tüketenlere doğru azalma göstermektedir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.8’de gebelerin Dİİ skorları ile enerji ve makro besin öğeleri arasındaki korelasyon verilmiştir. Yapılan pearson korelasyon testine göre bireylerin Dİİ skorlarıyla enerji ($r:0,856$; $p<0,05$), karbonhidrat ($r:0,803$; $p<0,05$), toplam yağ ($r:0,508$; $p<0,05$) ve kolesterol ($r:0,858$; $p<0,05$) arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Posa ($r:-0,937$; $p<0,05$) alımı ile ise negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Gebelerin Dİİ skoru arttıkça günlük enerji, karbonhidrat ve toplam yağ alımı artmakta, posa alımı azalmaktadır.

Tablo 4.8: Bireylerin diyet inflamatuvar indeksi skorları ile enerji ve makro besin ögeleri arasındaki korelasyon

			Enerji (kkal)	Protein (g)	KHO (g)	Yağ (g)	Posa (g)	Kolesterol (mg)
Pearson korelasyonu	Dİİ skor	r	,856	-,124	,803	,508	-,937	,858
		p	,000	,315	,000	,000	,000	,000
		n	68	68	68	68	68	68

4.4 Antropometrik Değerlere İlişkin Veriler

Tablo 4.9: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin antropometrik ölçümleri

	Kontrol		Probiyotik		p
	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	
Gebelik öncesi (kg)	63,91± 7,48	63 [54-78]	65,39± 6,8	65 [55-80]	0,545
Gebelik Öncesi Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.23 ± 3.35	27.29 [19.8-28.7]	27.61 ± 3.57	27.41 [20.6-29.1]	0.662
24.gh vücut ağırlığı(kg)	70,14± 8,59	68,9 [58-88]	71,11± 7,12	69,5 [60-88]	0,572
36. gh vücut ağırlığı(kg)	77,1± 7,9	76,8 [64,9-93]	76,8± 6,9	77,25 [64-91]	0,834
Gestasyonel ağırlık artışı (kg)	11,94± 2,16	11,1 [8,5-16,0]	11,47± 1,58	11,15 [8,0-15,0]	0,709

U: Mann Whitney U test istatistiği; $p < 0,05$ Anlamlılık düzeyi(ortalama değerlerine göre); gh gebelik haftası.

Gebelerin antropometrik ölçüm analizleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Araştırmaya katılan gebelerin bazı antropometrik ölçümleri incelendiğinde boy uzunluğu ortalaması $162,7 \pm 5,2$ cm iken boy uzunlukları 154 cm ile 180 cm arasında değişiklik göstermektedir. Gebelerin gebelik öncesi ağırlık ortalamaları $64,8 \pm 7,1$ kg ve ağırlıkları 54 kg ile 80 kg arasında değişmekte; 24. haftada ağırlık ortalamaları ise $70,7 \pm 7,7$ kg olup güncel ağırlıkları 58 kg ile 88,5 kg arasında değişmektedir. Gebelik öncesi BKİ değerlerinin ortalamasının $24,4 \pm 2,3$ kg/m² olduğu görülmektedir.

Kontrol grubunun vücut ağırlığı gebelik öncesi ortalama $63,91 \pm 7,48$ kg, 24. gebelik haftasında $70,14 \pm 8,59$ kg, 36. gebelik haftasında $77,1 \pm 7,9$ kg'dır. Probiyotik grubunun vücut ağırlığı gebelik öncesi 24. gebelik haftasında ve 36. gebelik haftasında sırasıyla ortalama $65,39 \pm 6,8$ kg, $71,11 \pm 7,12$ kg; $76,8 \pm 6,9$ kg'dır. Kontrol grubunun 36. gestasyonel haftaya kadar ağırlık artışı ortalama $11,94 \pm 2,16$ kg, probiyotik grubunun ortalama $11,47 \pm 1,58$ kg'dır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.10: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen gebelerin bebeklerine ait antropometrik ölçümler

	Kontrol Grubu		Probiyotik Alan Grup		Test istatistiği; p-değeri
	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	
Doğum Ağırlığı(g)	3432,57±447,79	3600 [2400-4000]	3149,71±476,45	3300 [2350-3850]	U=381,5 p=0,010
Uzunluk (cm)	48,46±2,71	49 [44-55]	47,43±3,33	48 [42-54]	U=483 p=0,170
Baş Çevresi (cm)	34,5±2,69	34,6 [29,7-39,85]	33,78±3	33,39 [29-39,3]	U=495,5 p=0,232
Göbek Çevresi (cm)	32,88±4,5	33,1 [24,2-39,4]	30,04±4,52	30,25 [22-38,5]	U=394 p=0,016
Üst Orta Kol Çevresi (cm)	9,11±1,18	9,1 [7,3-12,1]	8,85±1,08	8,9 [7,2-11,5]	U=521 p=0,374
Subskopula r (cm)	5,52±0,71	5,4 [4,4-7,1]	5,29±0,72	5,15 [4,2-6,8]	U=485 p=0,185
Triseps (cm)	6,12±0,72	6,1 [4,9-7,8]	5,87±0,74	5,7 [4,9-7,4]	U=469,5 p=0,131
Suprailak (cm)	5,66±0,71	5,5 [4,5-7,3]	5,44±0,71	5,4 [4,3-6,9]	U=491 p=0,211

U: Mann Whitney U test istatistiği; p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo 4.10’da bebeğin antropometrik ölçümlerine ait analiz sonuçları belirtilmiştir. Gruplar arasında doğum ağırlığı ve göbek çevresi arasında fark anlamlı bulunmuştur (p=0,010; p=0,016). Doğum ağırlığı ortalama probiyotik grubunda 3149,71±476,45 g iken kontrol grubunda 3432,57±447,79 g’dır. Göbek çevresi probiyotik ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama 30,04±4,52 cm ve 32,88±4,5 cm’dir. Bütün tablo yazılı ifade edilecek

Tablo 4.11’da görüldüğü gibi doğum zamanı ile probiyotik takviye alımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun doğum zamanı 37,26±1,09 hafta iken probiyotik grupta 37,09±1,48 haftadır.

4.5 Yenidoğana İlişkin Veriler

Tablo 4.11: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin doğum zamanına ilişkin veriler

		Grup		Toplam $\bar{x} \pm ss$ med [min-max]	Test istatistiği; p-değeri
		Kontrol $\bar{x} \pm ss$ med [min- max]	Probiyotik $\bar{x} \pm ss$ med [min- max]		
Doğum zamanı		37,26±1,094 38 [35-39]	37,09±1,485 38 [35-40]	37,14 ±1,21 38 [35-40]	U=554,5 p=0,601
n (%)		n(%)			n(%)
Doğum türü	Normal doğum	8 (22,9)	14 (41,2)	22 (31,9)	X ² =3,582 p=0,167
	Acil sezeryan	5 (17,1)	7 (20,6)	12 (18,8)	
	Planlı sezeryan	21 (60,0)	13 (38,2)	34 (49,3)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	
Cinsiyet	Kız	19 (54,3)	17 (50,0)	36 (52,2)	X ² =0,127 p=0,722
	Erkek	15 (45,7)	17 (50,0)	32 (47,8)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	
İlk besin olarak anne sütü alma durumu	Aldı	27 (80,0)	24 (70,6)	51 (75,4)	X ² =0,823 p=0,364
	Almadı	7 (20,0)	10 (29,4)	17 (24,6)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	
Doğumdan sonra emzirmeye başlama zamanı	1 Saat İçinde	3 (8,6)	9 (26,5)	12 (17,4)	X ² =8,339 p=0,030
	1-24 Saat	26 (77,1)	15 (44,1)	41 (60,9)	
	24 Saat Sonra	4 (11,4)	9 (26,5)	13 (18,8)	
	Hiç Emmedi	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,9)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	

ki kare test istatistiği; $p < 0,05$ Anlamlılık düzeyi

Tablo 4.11’de probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin Bebeğine ait bazı parametreler verilmiştir. Sadece doğumdan sonra emzirmeye başlama saati ile probiyotik takviye kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0,03). İlk bir saat içinde emzirme genel olarak iki grupta da düşük bulunmuştur. Ancak probiyotik takviye alan grupta bu oran (%26,5) kontrol grubuna göre (%8,6) yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.12:Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin NICU ile ilişkin veriler

		Grup		Toplam n (%)	Test istatistiği; p- değeri
		Kontrol n (%)	Probiyotik n (%)		
Yoğun bakım yatış	Evet	7 (20,0)	8 (23,5)	15 (21,7)	$X^2=0,126$ $p=0,722$
	Hayır	27 (80,0)	26 (76,5)	53 (78,3)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	
Fototerapi	Evet	3 (8,8)	2 (5,8)	5 (7,3)	$X^2=0,633$ $p=0,477$
	Hayır	31 (91,2)	32 (94,1)	63 (92,7)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	
Doğumda bebeğin glisemi durumu	Hipoglisemik	3 (8,6)	2 (5,9)	5 (7,2)	$X^2=0,186$ $p=0,999$
	Normaglisemik	31 (91,4)	32 (94,1)	63 (92,8)	
	Toplam	34 (100)	34 (100)	68 (100)	

ki kare test istatistiği; $p<0,05$ Anlamlılık düzeyi

Yenidoğan yoğun bakım yatışlarda (NICU) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Toplam %21,7 oranında yenidoğan yoğun bakıma yatış saptanmıştır.

Tablo 4.13: Probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin çocuklarına ait Apgar skoru ve bilirubin değerlerine ilişkin veriler

	Kontrol		Probiyotik		Test istatistiği; p-değeri
	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	
APGAR Skoru	8,53±0,49	8,5 [7,45-9,4]	8,61±0,47	8,6 [7,56-9,5]	U=544,5 p=0,543
Bilirubin	10,3±5,0	9.2 [3,2-22]	6,9±4,2	6.7 [1,3-18,6]	U=319,0 p=0,01

U: Mann Whitney U test istatistiği; $p < 0,05$ Anlamlılık düzeyi

Bilirubin düzeylerinin kontrol ve probiyotik takviye alan annelerin bebeklerinde sırası ile 10,3±5,0; 6,9±4,2 olduğu ve durumun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır (p:0,01). Ancak apgar skorunda anlamlı fark bulunmamıştır. Apgar skoru ortalaması kontrol ve probiyotik grubunda sırası ile 8,61±0,47; 8,53±0,49 olarak saptanmıştır (tablo 4.13). Fototerapi (p:0,47) ve doğumda glisemi durumu (p:0,99) üzerinde de anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplam %7,3 fototerapi gerekliliği ve %7,2 yenidoğan hipoglisemisi saptanmıştır.

4.6 Maternal Kan Parametrelerine İlişkin Veriler

Tablo 4.14: Gruplar arası annelerin (36. gebelik haftası) kan bulgularının ortalaması

	Kontrol		Probiyotik		Test istatistiği; p-değeri
	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	
Anne kan glikoz düzeyi	99,0 $\pm$ 11,4	95 [87,0-125,0]	100,9 $\pm$ 12,2	95,3 [88,4-128,5]	U=497,0 p=0,320
Anne kan CRP düzeyi	1,4 $\pm$ 0,4	1,3 [0,09-2,01]	1,35 $\pm$ 0,3	1,34 [0,89-1,98]	U=515,5 p=0,414

Tablo 4.14’de 36. gebelik haftasında maternal kan glikoz (p;0,3) ve CRP düzeyleri (p:0.4) arasında probiyotik takviyesi alan ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ayrıca diyet ve zaman değişkenlerinin birlikte karşılaştırıldığı Bonferroni testi sonuçları incelenmiştir. Tablo 4.15 incelendiğinde probiyotik ve kontrol gruplarına ait annelerin CRP seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır F(1,66): 0,205; p>0.05). Yani gruplar arasındaki farklılıkların ön test-son test ayrımı yapmaksızın CRP seviyesini etkilemediği gösterilmiştir. Bir başka ifade ile farklı deneysel gruplarda olmak CRP seviyesini etkilememektedir.

Katılımcıların zaman içinde grup ayrımı yapılmaksızın ön test- son test CRP seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur F(1,66): 122,733; p:0.00). Yani grup ayrımı yapılmadan katılımcıların diyet müdahalesine bağlı olarak CRP seviyelerinin değiştiği görülmektedir.

Farklı grupta olma ile farklı zamanda ölçümü gösteren faktörlerin CRP seviyesi üzerinde etkisi anlamlı bulunmamıştır $F(1,66):0,201; p>0.05$). Gruplar istatistiksel olarak yaklaşık benzer oranlarda değişim göstermiştir.

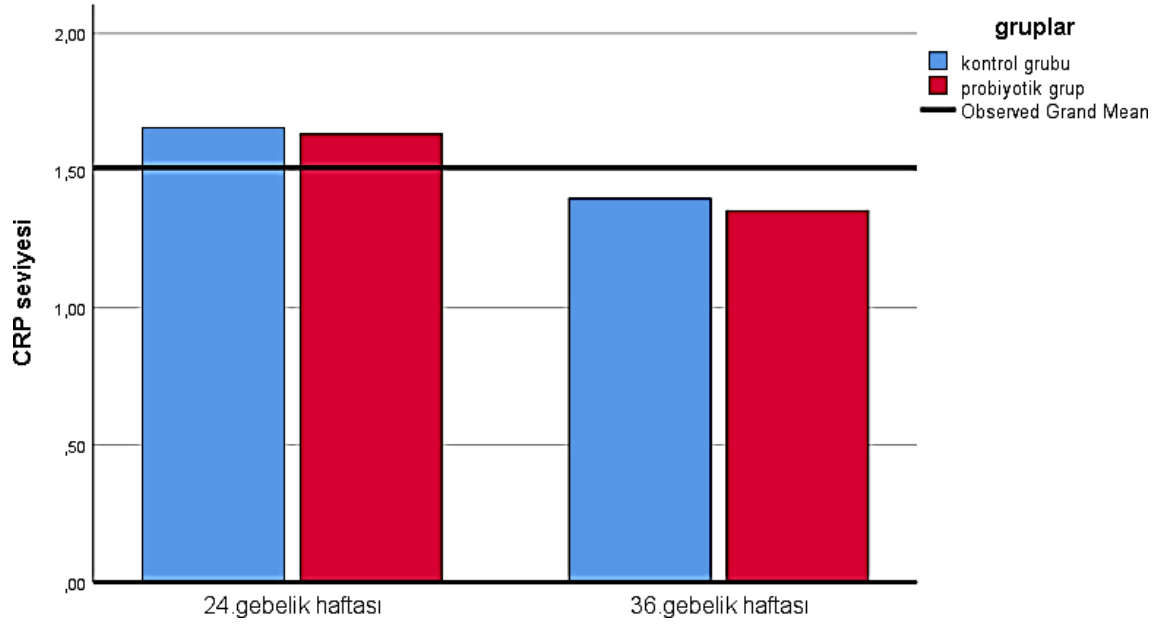
Tablo 4.15:Gruplar arasında annenin kan bulgularının değişimi-CRP

	KT	SD	KO	F	P	EB
gruplar arası	155,153	1	155,153	1651,989	0,000	,962
probiyotik alma durumu	0,019	1	0,019	0,205	0,652	,003
hata	6,199	66	0,094			

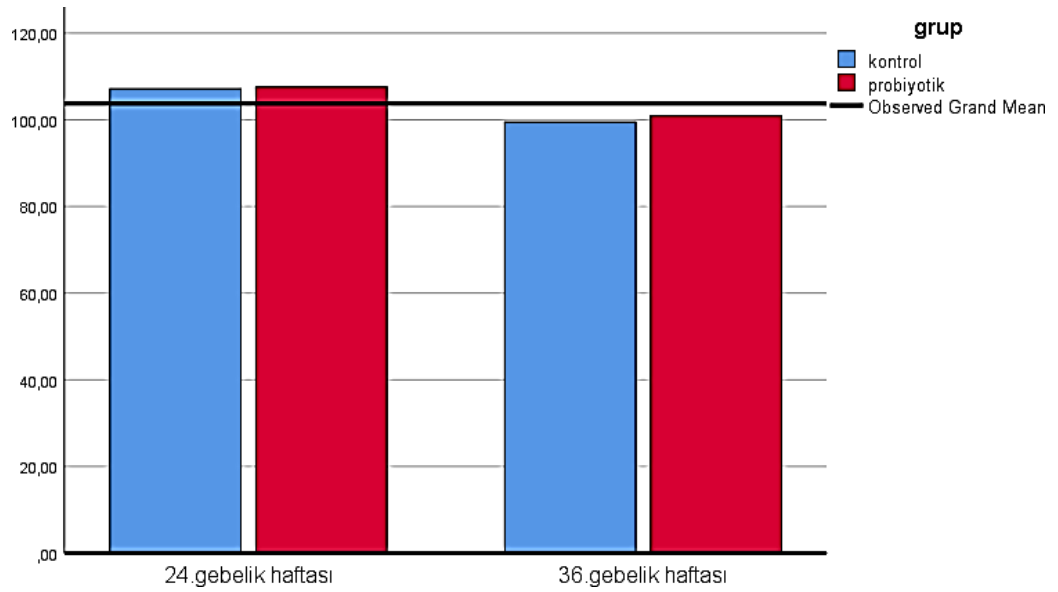
Gruplar içi		KT	SD	KO	F	P	EB
zaman	Ön test- Son test	2,401	1,000	2,401	122,733	0,000	0,650
zaman * grup	Ön test- Son test	0,007	1,000	0,007	0,339	0,562	0,005
hata	Ön test- Son test	1,291	66,000	0,020			

Greenhouse-geisser. (KT:kareler toplamı, SD:serbestlik derecesi, KO:kareler ortalaması, F:test istatistiği,EB: etki büyüklüğü)

Grafik 4.1’de gösterildiği gibi kontrol grubunda zamanda 0.252 probiyotik grubunda ise 0,280 azalma görülmüştür.



Şekil 4.1: Maternal CRP seviyesinin zamanla değişimi-çift yönlü anova



Şekil 4.2:Maternal kan glikoz seviyesinin zamanla değişimi-çift yönlü anova

Grafik 4.2’de gösterildiği gibi kontrol grubunda 0,971 proiyotik grupta ise 0,894 azalma görülmüştür.

Tablo 4.16:Gruplar arasında annenin kan bulgularının değişimi-kan glikoz seviyesi

Gruplar arası	KT	SD	KO	F	P	EB
probiyotik alma durumu	15,078	1	15,078	0,091	0,764	0,001
hata	10943,96	66	165,818			

Gruplar içi	KT	SD	KO	F	P	EB
kan glikoz seviyesi (24.-36. hafta)	1745,609	1	1745,609	98,274	0,000	0,598
kan glikoz seviyesi farkı(24.-36. hafta)* probiyotik takviye alma durumu	8,380	1	8,380	0,472	0,495	0,007
hata	1172,342	66	17,763			

Sphericity assumed. (KT:kareler toplamı, SD:serbestlik derecesi, KO:kareler ortalaması, F:test istatistiği,EB: etki büyüklüğü)

Diyet ve zaman değişkenlerinin birlikte karşılaştırıldığı Bonferroni testi sonuçları incelenmiştir. Tablo 4.16 incelendiğinde probiyotik ve kontrol gruplarına ait annelerin açlık kan şekeri seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır F (1,66): 0,091; $p>0.05$). Yani gruplar arasındaki farklılıkların ön test-son test ayrımı yapmaksızın kan glikozu seviyesini etkilemediği gösterilmiştir. Bir başka ifade ile farklı deneysel gruplarda olmak kan glikozu seviyesini etkilememektedir.

Katılımcıların zaman içinde grup ayrımı yapılmaksızın ön test- son test kan şekeri seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur F (1,66): 98,274; $p:0.00$). Yani grup ayrımı yapılmadan katılımcıların diyet müdahalesine bağlı olarak kan glikozu seviyelerinin değiştiği görülmektedir.

Farklı grupta olma ile farklı zamanda ölçümü gösteren faktörlerin kan glikozu seviyesi üzerinde etkisi anlamlı bulunmamıştır F (1,66):0,472; $p>0.05$) Yani gruplar

istatistiksel olarak yaklaşık benzer oranlarda değişim göstermektedir. Bir başka ifade ile probiyotik takviye kan glikozu üzerinde farklı oranlarda etki etmemiştir.

Çalışma analizlerinde sadece korelasyon değil regresyon analizleri de değişik modellerde incelenmiştir: Çoklu regresyon analizlerine göre 36. gestasyonel haftada vücut ağırlığını etkileyen değişkenler gebelik öncesi vücut ağırlığı ve Dİİ' dir. Etkileyen değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ikili ve kısmi korelasyonlar incelendiğinde gebelik öncesi vücut ağırlığı ile 36.gebelik haftasında vücut ağırlığı arasında pozitif düzeyde ilişkinin olduğu ($p<0,01$) saptanmıştır. Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına (β) göre, yordayıcı değişkenlerin 36.gebelik haftasındaki vücut ağırlığına etkisindeki önem sırası, gebelik öncesi vücut ağırlığı ($\beta=0,852$) ve diyet inflamatuvar indeksi skoru ($\beta=0,116$) şeklindedir. Çoklu regresyon katsayılarının analizine ilişkin t testi sonuçları incelendiğinde ise, gebelik öncesi vücut ağırlığının

36. gebelik haftası üzerinde önemli etkisi olduğu ($p<0,01$), aynı zamanda diyet inflamatuvar indeksinin de anlamlı etki gösterdiği ($p=0,48$) saptanmıştır.

Tablo 4.17: 36. Gebelik haftasındaki vücut ağırlığına gestasyonel ağırlık artışını etkileyen risk faktörleri modellemeleri

Model	Standartlandırılmamış katsayılar		Standartlandırılmış katsayılar	t	p.	Korelasyonlar		Kolinearite İstatistikleri	
	B	Standart Sapma	Beta			İkili r	Kısmi r	Tolerans	VIF
1 (Sabit)	19,879	3,980		4,995	,000				
Gebelik öncesi	,887	,060	,852	14,777	,000	,878	,769	,815	1,227
V.A									
Dİİ	,401	,199	,116	2,015	,048	,242	,105	,815	1,227

1.Bağımlı değişken: 36.gebelik haftasında vücut ağırlığı. Yordayıcıları:Gebelik öncesi vücut ağırlığı(kg) ve diyetin inflamatuvar indeksi:(R:0,90 R²:0,81 F:152,188 p<0,01). V.A:Vücut ağırlığı (kg), Dİİ:Diyetin İnflamatuvar indeksi

Model	Standartlandırılmamış katsayılar		Standartlandırılmış katsayılar	t	p.	Korelasyonlar		Kolinearite istatistikleri	
	B	Standart Sapma	Beta			İkili r	Kısmi r	Tolerans	VIF
2 (Sabit)	17,719	3,647		4,858	,000				
Probiyotik takviye alma durumu	-1,411	,772	-,096	-1,829	,072	-,221	-,096	,992	1,008
Gebelik öncesi V. A	,948	,055	,910	17,334	,000	,907	,907	,992	1,008

2.Bağımlı değişken: 36.gebelik haftasında vücut ağırlığı. Yordayıcıları:Probiyotik takviyesi alma durumu ve gebelik öncesi vücut ağırlığı (kg):(R:0,90 R²:0,81 F:150,275 p<0,01). V.A:Vücut ağırlığı(kg)

Modellemede adjusted değeri incelendiğinde gebelik öncesi vücut ağırlığı ve Dİİ skorunun 36. gebelik haftasında vücut ağırlığı varyansının %81'ini açıkladığı saptanmıştır ($R^2:0,81$). 36. gebelik haftasındaki vücut ağırlığına ilişkin incelediğimiz 2.model ise probiyotik takviyesi alma durumu ve gebelik öncesi vücut ağırlığıdır. Çoklu regrasyon analizinde bu iki değişkenin 36. gebelik haftasını etkilediği ortaya çıkarılmıştır ($p<0,01$). Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına (β) göre yordayıcı değişkenlerin 36. gebelik haftasındaki vücut ağırlığına etkisindeki önem sırası, gebelik

öncesi vücut ağırlığı ($\beta=0,910$) ve probiyotik alma durumudur ($\beta=-0,096$) şeklindedir. Çoklu regresyon katsayılarının analizine ilişkin t testi sonuçları incelendiğinde ise, gebelik öncesi vücut ağırlığının 36. gebelik haftası üzerinde önemli etkisi olduğu ($p<0,01$) ancak probiyotik takviyesinin önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Bu durumu şu şekilde yorumlayabiliriz: gebelik öncesi vücut ağırlığı ile diyet inflamatuvar indeksindeki artış 36.gebelik haftasındaki vücut ağırlığının artışı için önemli bir risk faktörüdür (model 1). Probiyotik takviyesi ve gebelikten önce vücut ağırlığının düşük olması da 36.gebelik haftasındaki vücut ağırlığının daha düşük olmasında etkilidir (model 2) (Tablo 4.23).

Tablo 4.18’de ise kan bulgularına ilişkin yordayıcıların regresyon analizi sunulmuştur. Etkileyen değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ikili ve kısmi korelasyonlar incelendiğinde glisemik durumun Dİİ ve probiyotik alma durumu ile pozitif düzeyde ilişkili olduğu ($p<0,01$) saptanmıştır. Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına (β) göre, yordayıcı değişkenlerin glisemik durum üzerindeki önem sırası, diyet inflamatuvar indeksi skoru ($\beta=0,758$) ve probiyotik takviyesi alma ($\beta=0,092$) şeklindedir. Çoklu regresyon katsayılarının analizine ilişkin t testi sonuçları incelendiğinde ise, Dİİ skorunun glisemik kontrol üzerinde önemli etkisi olduğu ($p<0,01$) ancak probiyotik takviyesinin önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Modellemede adjusted değeri incelendiğinde probiyotik takviyesi alma ve diyet inflamatuvar indeksi skorunun 36.gebelik haftasındaki glisemik kontrolün %56’nı açıkladığı saptanmıştır ($R^2:0,56$). Bir başka ifade ile Dİİ skorunun artması ve kan glikozunda yükseklik riskine anlamlı olarak etki etmektedir (model 1).

CRP üzerindeki yordayıcılar model 2’de analiz edilmiştir. Dİİ skorunda artışın CRP seviyesindeki yükseklik için anlamlı bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p<0,01$) ancak probiyotik takviyesinin önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına (β) göre, yordayıcı değişkenlerin CRP üzerindeki önem sırası, diyet inflamatuvar indeksi skoru ($\beta=0,731$) ve probiyotik takviyesi alma ($\beta=-0,036$) şeklindedir.

Yenidoğan bilirubin seviyesi yordayıcıları ise model 3’te yorumlanmıştır. Probiyotik takviyesi almanın bilirubin seviyesindeki azalma ile anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Ancak Dİİ skorunun önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir ($p>0.05$). Modellemede adjusted değeri incelendiğinde probiyotik takviyesi alma ve diyet inflamatuvar indeksi skoru bilirubin varyansının %9’unu açıklamaktadır ($R^2:0,09$).

Tablo 4.18:Annenin 36.hafta glisemik durumu ^a, inflamatuvar belirtci ^b ve yenidoğanın bilirubin seviyesini ^c etkileyen risk faktörleri modelleri

Model	standartlandırılmamış katsayılar		standartlandırılmış katsayılar	t	p	Korelasyonlar		Kolinearite istatistikleri	
	B	Standart Sapma	Beta			İkili r	Kısmi r	Tolerans	VIF
1 (Sabit)	100,446	3,001		33,468	,000				
Diİ	4,180	,445	,758	9,403	,000	,759	,758	,998	1,002
Probiyotik takviye alma	2,165	1,893	,092	1,144	,257	,140	,092	,998	1,002
a.Bağımlı değişken: 36.hafta anne kanı açlık glikozu, (R:0,76 R ² :0,56 F:44,496 p<0,01)									
Model	standartlandırılmamış katsayılar		standartlandırılmış katsayılar	t	p	Korelasyonlar		Kolinearite istatistikleri	
	B	Standart Sapma	Beta			İkili r	Kısmi r	Tolerans	VIF
2 (Sabit)	1,520	,096		15,801	,000				
Diİ	,124	,014	,731	8,670	,000	,732	,731	,998	1,002
Probiyotik takviye alma	-,026	,061	-,036	-,431	,668	-,053	-,036	,998	1,002
b. Bağımlı değişken: 36.hafta anne kanı CRP, (R:0,73 R ² :0,52 F:37,892 p<0,01)									
Model	standartlandırılmamış katsayılar		standartlandırılmış katsayılar	t	p	Korelasyonlar		Kolinearite istatistikleri	
	B	Standart Sapma	Beta			İkili r	Kısmi r	Tolerans	VIF
3 (Sabit)	13,741	1,819		7,554	,000				
Diİ	-,087	,269	-,038	-,322	,748	-,040	-,037	,998	1,002
Probiyotik takviye alma	-3,439	1,147	-,349	-2,997	,004	-,348	-,348	,998	1,002
c. Bağımlı değişken: yenidoğan kanı bilirubin düzeyi (R:0,34 R ² :0,09 F:4,512 p:0,015)									

4.7 Anne Sütü Total Antioksidan Seviyesine İlişkin Veriler

Tablo 4.19:Gruplara göre anne sütü total antioksidan düzeyi

		$\bar{x} \pm ss$	med [min-max]	Test istatistiği; p-değeri
Anne sütü total antioksidan seviyesi	Kontrol	1,01±0,8	[0,04-2,98]	p=0,03
	Probiyotik	1,6±1,4	[0,05-5,20]	

Tablo 4.20:Doğum şekline göre anne sütü total antioksidan düzeyi

Doğum şekli	$\bar{X} \pm ss$	Min-max	Test istatistiği p değeri
Normal doğum ^a (n:22)	2.41±0,28	(0,06-5,20)	p=0,01
Acil sezaryen ^b (n:13)	1,11±0,60	(0,09-2,10)	
Planlı sezaryen ^c (n:33)	0,67±0,62	(0,04-2,67)	

a-b <0,05; a-c<0,05; b-c >0,05.

Tablo 4.21:Total antioksidan seviyesi ile doğum türü arasında korelasyon

Doğum türü		Ortalama fark	Standart sapma	P
Normal doğum	Acil sezaryen	1,29944*	,33456	,001
	Planlı sezaryen	1,74186*	,30990	,000
Acil sezaryen	Normal doğum	-1,29944*	,33456	,001
	Planlı sezaryen	,44243	,19946	,106
Planlı sezaryen	Normal doğum	-1,74186*	,30990	,000
	Acil sezaryen	-,44243	,19946	,106

(Post-Hoc Test Tamhane's T2. N.D:Normal Doğum; A.S:Acil Sezaryen; P.S:Planlı Sezaryen. Levene test istatistiği p<0,05 olduğu için Tamhane's T2 kullanılmıştır).

Tablo 4.22: Anne sütü total antioksidan seviyesi ile bilirubin arasında korelasyon

		TAS	Bilirubin
Anne sütü TAS düzeyi	Pearson Korelasyon	1	-,264*
	N	68	68
Bilirubin düzeyi	Pearson korelasyon	-,264*	1
	P	,030	
	N	68	68

Tablo 4.23: Anne sütü ve bebeğin antropometrik ölçümleri arasında korelasyon

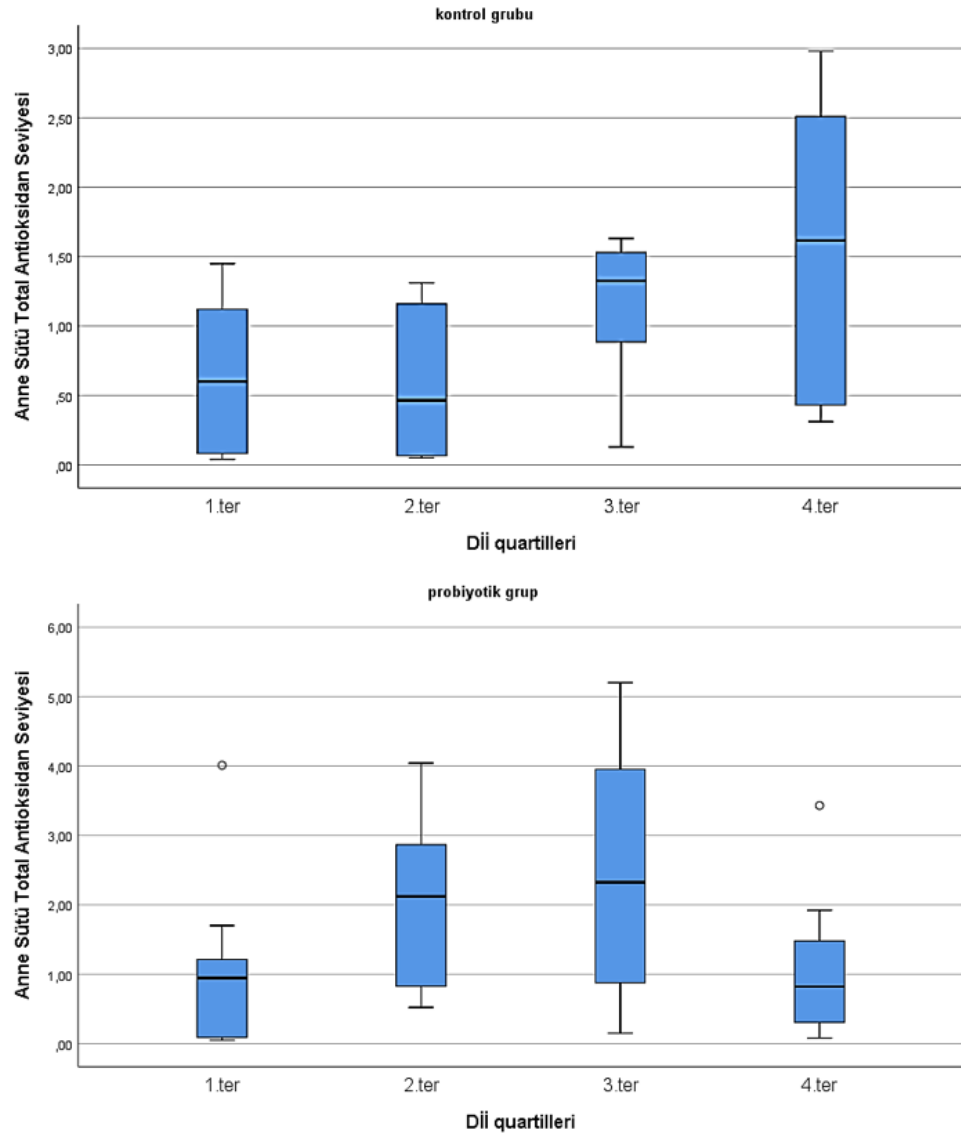
		TAS	Doğum ağırlığı	Boy uzunluğu	Baş çevresi	Göbek çevresi	MUAC	subskopular	triseps	suprailiak	apgar skoru
TAS	Pearson korelasyon	1	-,269*	-,302*	-,091	-,197	-,102	-,307*	-,338**	-,298*	-,025
	P		,026	,012	,459	,108	,407	,011	,005	,014	,840
	N	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68

Anne sütü total antioksidan düzeyi probiyotik alan grupta daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.19) ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,03). Doğum türü ile TAS arasındaki fark Tablo 4.20’da analiz edilmiş ve normal doğum yapanlarda daha yüksek anne sütü total antioksidan seviyeleri saptanmıştır (p:0,01). Doğum şekli ile korelasyonlar incelendiğinde normal doğum ile planlı sezaryen arasındaki total antioksidan düzeyi farkı normal doğum ile planlı sezaryen arasındaki farktan daha büyük saptanmıştır (Tablo 4.21).

Anne sütü ile bebeğin bilirubin düzeyi arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur. Anne sütü TAS seviyesinde düşüş bilirubin düzeyinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.22).

Anne sütü ile bebeğin antropometrik ölçümleri arasındaki korelasyonlar Tablo 4.23’da belirtilmiştir. Doğum ağırlığı, boy uzunluğu, subskopular, triseps, suprailiak ölçümleri ile anne sütü total antioksidan düzeyi arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyon saptanmıştır. Total antioksidan seviyesindeki artış daha düşük doğum ağırlığı ile korelasyon göstermiştir.

Ayrıca annenin yaşı, CRP ve kan glikoz seviyeleri arasında da korelasyon bakılmıştır; anne yaşı ile TAS seviyesinde negatif ($p:0,5$), kan şekeri ($p:0,06$) ve CRP ($p:0,4$) seviyesi arasında pozitif ancak anlamlı olmayan korelasyon saptanmıştır.



Şekil 4.3: Dİİ quartil gruplarına göre probiyotik ve kontrol grubunda anne sütü total antioksidan düzeyi

Dİİ quartil gruplarına göre probiyotik ve kontrol grubunda anne sütü total antioksidan düzeyi analiz edilmiştir (Grafik 4.3). Kontrol grubunda anne sütü TAS seviyeleri sırasıyla; $0,70 \pm 0,57$; $0,59 \pm 0,57$; $1,1 \pm 0,59$; $1,5 \pm 1,05$ bulunmuştur. Probiyotik grubunda ise sırasıyla $1,07 \pm 1,17$; $2,03 \pm 1,26$; $2,45 \pm 1,80$; $1,10 \pm 1,14$ 'tür. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Bölüm 5

TARTIŞMA

Bu çalışmada gestasyonel diyabet hastalarında probiyotik müdahalesinin anne ve bebeğin bazı biyokimyasal parametreleri, antropometrik ölçümleri ve anne sütü üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Ayrıca anti inflamatuvar yönden zengin olan Akdeniz diyetinin GDM’de glisemik kontrol, inflamatuvar belirteçler ve yenidoğan parametrelerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Son 20 yılda, insan mikrobiyomunun yapısının genetik miras, prematüre doğum, sezaryen doğum, bebek beslenmesinin türü, probiyotik veya antibiyotik kullanımı, perinatal stres faktörleri ve enfeksiyonlar gibi birden fazla unsur tarafından belirlendiği gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalar, normal bir bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık toleransının indüklenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Mikrobiyotadaki değişiklikler, infantil kolik, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nekrotizan enterokolit, astım, atopik hastalıklar, çölyak hastalığı, diyabet, ruh hali bozuklukları ve otizm spektrum bozuklukları gibi birçok patolojik durumun gelişimi ile ilişkilidir (Dong, 2018).

5.1 Diyet İnflamatuvar İndeksinin Obstetrik Etkileri

Gestasyonel diyabette ortaya çıkabilecek prematürelilik, idrar yolu enfeksiyonu, yeni doğan doğum ağırlığı sorunları (gebelik yaşına göre büyük ve küçük) ve gebelik kaynaklı hipertansif bozukluklar gibi komplikasyonlar anne diyetiyle

İlişkilendirilmiştir (Cuffe, 2017). Tüm bu komplikasyonlar proinflamatuvar süreçler ve/veya bozulmuş glisemik kontrol ile ilişkili görünmektedir. Sebze, meyve, posa, balık, baklagiller, tam buğdaylı tahıllar ve bitkisel yağ açısından zengin diyet kalıplarının bu komplikasyonları önlediği gösterilmiştir (Gaillard, 2016).

Anti-inflamatuvar diyetin insülin duyarlılığındaki etkilerine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Anne diyetinin kalitesi kronik inflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmekte ve doğum ağırlığı sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Gebelik sırasında sistemik inflamasyon ve oksidatif stres seviyelerinde fizyolojik bir artış oluşmaktadır. Düşük antioksidan savunma ile ilişkili serbest radikallerin aşırı üretimi plasentanın gelişimini ve dolayısıyla yenidoğanın sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (Gaillard, 2016; Cuffe, 2017). Diyet, pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler ile adipokinlerin dengelenmesinde önemli düzenleyici rol oynayan değiştirilebilir bir faktördür (Calder, 2011).

Yapılan bir çalışmada proinflamatuvar diyetin LGA bebeklerin doğumu için daha yüksek olasılıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (de Andrade, 2022). Benzer şekilde Moore ve ark. tarafından yürütülen çalışmada da (Moore, 2018) gebelikte pro-inflamatuvar bir diyetin (n = 1078) LGA bebeklerin doğumuyla pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, pro-inflamatuvar bir diyetin doymuş yağ, trans yağlar ve şeker açısından zengin endüstriyel ürünlerden yüksek oranlara sahip olması ve genel olarak antioksidanlar gibi anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan posa ve mikro besin öğelerinin ise düşük olması gerçeğiyle açıklanabilir

Gebelik sırasında anormal inflamatuvar tepkinin, gebelik kaybı, preeklampsi ve erken doğum gibi obstetrik komplikasyonlardan sorumlu olduğu da bildirilmiştir. Yüksek

DII, genel obstetrik komplikasyonlar; özellikle düşük, preeklampsi ve doğumdan sonraki ilk ayda emzirmenin kesilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Walani, 2020).

Literatürü incelediğimizde yapılan ilk meta analizde, yüksek DII ile GDM arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamamıştır. DII düzeyine sahip tek çalışma, GDM'li gebe kadınlarda, GDM olmayan kadınlara göre daha yüksek DII düzeyleri göstermiştir. Ancak kategorik veriler içeren dört çalışmanın analizi yüksek DII ile GDM arasında bir bağlantı bulamamıştır (McCullough, 2017; Sen, 2016). Başka bir çalışmada ise tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının patofizyolojisi ile DII ilişkilendirilmiştir (Mahlangu, 2020). Bu durum GDM için de düşündürücü olabilmektedir. Shivappa ve diğerleri (2019) BKİ'ne bakılmaksızın GDM'li gebe kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek DII skoru saptamışlardır. Zhang ve diğerleri (2021) aşırı kilolu ve obez gebe kadınları inceleyen bir çalışmada daha yüksek DII ve GDM arasında bir ilişki gözlemlemişlerdir. Bu faktörler arasındaki ilişkiyi desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (de Freitas, 2022).

Yapılan bir çalışmada DII tertil 3 (en çok inflamasyon oluşturan) ile tertil 1 (en çok inflamasyon karşıtı) karşılaştırıldığında C-reaktif protein ile pozitif ilişki belirtilmiştir (Zhang, 2021). Başka bir çalışmada da CRP seviyesi ve DII skoru anlamlı ilişki göstermiştir. Proinflamatuvar diyet grubunda daha yüksek CRP riski saptanmıştır (Yang, 2020). Yapılan bir çalışmada araştırmacılar gebelik öncesi obezitesi olan kadınların daha yüksek DII bildirme ve yüksek CRP'ye sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, gebelik öncesi yüksek BKİ ve gebelik sırasında proinflamatuvar diyet, yüksek CRP seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur (Shin, 2017).

Başka bir çalışmada DII ile gebelik sırasında yetersiz veya aşırı ağırlık kazanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır. DII ile preterm (<34 hafta) veya geç preterm (34-37 hafta) doğum oranları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Daha proinflatuvar bir diyet (DII'yi sürekli değişken olarak kullanarak) hem ayarlanmamış modellerde hem de (maternal BKİ, eğitim, gelir, yaş, doğum sayısı ve ırk/etnik köken için) ayarlama yapıldıktan sonra katılımcılarda >1 ay emzirme olasılığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Sen, 2016).

Yedi Avrupa kohortunda 24.861 anne-çocuk çifti üzerinde yakın zamanda bir meta-analiz yürütülmüştür; gebelik sırasında daha yüksek maternal DII daha düşük doğum ağırlığı ve daha kısa boy uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir (Chen,2021), araştırmacılar bu durumun erken yaşam kemik gelişimi için zararlı sonuçlar doğurabileceğine vurgu yapmışlardır. Bu gözlemler, erken çevre ile sonraki kas-iskelet gelişimi arasındaki iyi bilinen bağlantılarla birlikte, erken yaşamda, örneğin rahimde daha fazla diyet inflamatuvar yükünün kemik birikimini de bozabileceği hipotezini ortaya çıkarmaktadır (Vansant,2016). Healthy Start Çalışması (n =1078 anne-yenidoğan çifti), gebelik sırasında obez annelerde daha yüksek DII skorlarının artan neonatal adipozite ile ilişkili olduğunu bildirirken (Moore,2018) NEST çalışması (n = 1057 anne-çocuk çifti) doğum antropometrisi ile ilişki bildirmemiştir (McCullough, 2017). Buna karşılık, Lifeways araştırmasında, erken gebelikte daha yüksek maternal DII skorları düşük doğum ağırlığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Navarro, 2020). Ek olarak, Proje VIVA'dan elde edilen sonuçlar, daha yüksek DII skorlarının obez annelerden doğan bebeklerde gebelik yaşına göre daha düşük doğum ağırlığı Z skoruyla ilişkilendirildiğini göstermiştir (Sen,2016). Maternal DII ve doğum sonuçları üzerindeki etkisiyle ilgili sınırlı araştırmalar bulunmaktadır ve sonuçlar tutarsız kalmaktadır. Çeşitli duyarlılık analizlerinde sağlam sonuçlar veren bu bulgular,

yalnızca gebelik sırasında değil, gebe kalmadan önce de daha düşük inflamatuvar diyetle sahip olmanın önemini vurgulamışlardır (Lecorguillé, 2021).

Bu çalışmada anti-inflamatuvar diyet tüketenlerin (Dİİ Q1) BKİ ortalaması 22.6 ± 2 (kg/m^2) iken, pro-inflamatuvar diyet tüketenlerin BKİ'si (Dİİ Q4) 24.5 ± 1.7 (kg/m^2) olarak bulunmuştur. İnflamasyon önleyici (Q1) diyet tüketen kadınların ortalama enerji, karbonhidrat ve yağ alımları; inflamasyon arttırıcı (Q4) diyet tüketenlere göre daha düşüktür ($p < 0.05$). Katılımcıların protein alım ortalamaları inflamasyon önleyici (Q1) etki gösteren quartilden inflamasyon arttırıcı (Q4) etki gösteren quartile doğru azalmaktadır, fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yürütülen bu çalışmada 24.gebelik haftasında analiz edilen Dİİ ile 36. gebelik haftasında vücut ağırlığı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Proinflamatuvar diyetin annenin vücut ağırlığında artışa sebep olduğu belirtilmiştir. Ayrıca regrasyon analizinde annenin CRP ve kan glikoz seviyesi de Dİİ ile pozitif ve anlamlı bir ilişki göstermiştir. Gestasyonel diyabetli bireylerde anti-inflamatuvar diyetin glisemik kontrol üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Kadınların gebelik öncesi ve gebelik sırasında beslenme ve sağlık durumlarında kapsamlı iyileştirmeler, optimal fetal büyümeye, olumlu obstetrik sonuçlara, iyileştirilmiş perinatal sağ kalıma ve hem anne hem de bebek için daha iyi uzun vadeli sağlık potansiyeline katkıda bulunmaktadır (Sen,2016). Bu nedenle bu çalışmanın sonucunda GDM durumunda Akdeniz diyeti özelliklerini içeren anti-inflamatuvar özelliklere sahip besinleri içeren bir diyetin hem maternal hem de yenidoğan sağlığını olumlu yönde iyileştirebileceği vurgulanabilir.

5.2 Probiyotik Takviyesinin Annenin Antropometrik Ölçümlere Etkisi

Deney ve insan çalışmalarındaki son gelişmeler, bağırsak mikrobiyotasının yağ depolanmasında rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Collado, 2008; Turnbaugh, 2006), ayrıca mikrobiyotadaki bozulmanın obezite ile ilişkili olduğu saptamıştır. Özellikle Firmicutes ve Bacteroidetes oranlarında tanımlanan farklılıklar ile bu ilişki desteklenmektedir (Zhang, 2009). Mikrobiyotanın aşırı vücut ağırlığına etkisinin olası mekanizmaları şu şekilde ortaya çıkmaktadır: bağırsak mikrobiyotası sindirilemeyen polisakkaritlerin kolayca emilebilen monosakkaritlere hidrolizini ve lipoprotein lipazın aktivasyonunu sağlayarak karaciğerden türetilen trigliseritlerin aşırı depolanmasını sağlamaktadır (Backhed 2004). Bu süreçler vücut ağırlığını artırmakta ve bu da probiyotikler tarafından bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesiyle dengelenebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada gebeliğin ilk üç ayından sonra sadece anne sütü ile besleme yapılan kadar kadınlara *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik takviyesinin verilmesi postpartum dönemde daha düşük bel çevresine sahip olma ile ilişkili bulunmuştur (Ilmonen, 2011).

GDM'li kadınlara yönelik yapılan bir çalışmada probiyotik takviyesinin glikoz metabolizmasını ve vücut ağırlığını etkilediği görülmüştür (Dolatkhah, 2015). Başka bir çalışmada gebelikte prebiyotik-probiyotik takviyesinin 1-25 hafta boyunca günde $6,6 \times 10^5$ - 10^{10} CFU dozlarıyla uygulanması vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir yararlı etki ortaya çıkaramamıştır (Jarde, 2018). Ek olarak başka bir çalışmada plasebo tüketimine kıyasla probiyotik veya sinbiyotik takviyesi GDM'de gebelik ağırlığı

üzerinde etkisiz bulunmuştur (Zhou,2021). Literatürdeki bir diğer çalışmada prebiyotik, probiyotik veya sinbiyotik takviyesinin doğum ağırlığı ve gebelikte annelerin vücut ağırlığı değişimi üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır (Vahdaninia, 2016).

Yürütülen bu çalışmada, iki grup arasında 36. gebelik haftasındaki vücut ağırlığı incelendiğinde kontrol ve probiyotik grubunda sırasıyla; $77,1 \pm 7,9$; $76,8 \pm 6,9$ olarak saptanmıştır. İki grup arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gebelik boyunca gestasyonel ağırlık artışı incelendiğinde ise kontrol grubunda probiyotik grubuna kıyasla yüksek ağırlık artışı görülmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan regrasyon analizinde probiyotik takviyesi ile 36. gebelik haftasında maternal vücut ağırlığı arasında negatif ilişki saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,72$). Regrasyon analizi ile gebelik öncesi ağırlık ile 36. gebelik haftasındaki vücut ağırlığı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,01$). Bu durum da halk sağlığı için üreme çağındaki kadınlarda optimal vücut ağırlığının optimal gestasyonel ağırlık artışı için önemli olduğunu tekrar göz önüne sermektedir.

Vücut ağırlığı kontrolü için şu anda mevcut probiyotik preparatların etkinliğini değerlendirmek, öncelikle çeşitli karıştırıcı faktörler nedeniyle önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Bu faktörler, kullanılan probiyotiklerin suşları ve formülasyonlarındaki farklılıklar, probiyotiklere verilen bireysel tepkilerdeki farklılıklar, beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlıklar, yaşam tarzı faktörleri ve bireysel bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu içerebilir. Ek olarak, probiyotik takviyesinin süresi, belirli hedef popülasyon ve çalışma tasarımlarının kalitesi, bunların vücut ağırlığı yönetimi üzerindeki etkilerini değerlendirmenin karmaşıklığına katkıda

bulunmaktadır. Vücut ağırlığı kontrolünde probiyotiklerin etkinliği hakkında anlamlı sonuçlar elde etmek için, araştırma ve analizde bu karıştırıcı faktörleri hesaba katmak ve azaltmak esastır. Yürütülen bu çalışmada, probiyotik takviyesinin etkisini net olarak saptayabilmek için tüm katılımcılara benzer beslenme müdahalesinde bulunulmuştur. Bu müdahaleyi homojen yapabilmek için de gebelik öncesi zayıf ve obez olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Uygulanan beslenme müdahalesi ile IOM kriterlerine göre gestasyonel ağırlık artışı hedeflenmiş olup, iki grup arası benzer sonuçlar elde edilmesi probiyotik takviyenin ağırlık artışına etkisi olmadığını göstermektedir.

5.3 Probiyotik Takviyesinin Yenidoğan Bebeğin Antropometrik Sonuçlarına Etkisi

Son kırk yılda, küresel obezite prevalansında üç kat artış olmuştur ve bu durum halk sağlığı sorunu olarak diyabet, kardiyometabolik hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi ve malignite dahil olmak üzere farklı hastalıkların prevalansı ile bağlantılıdır. Obeziteyi önlemek için yapılan müdahaleler doğum ağırlığına da dikkatleri çekmektedir. Yenilikçi yöntemlerden biri olarak bağırsak mikrobiyotası da literatürde geniş yer kapsamaktadır. Probiyotik ve sinbiyotik takviyesi, bağırsak mikrobiyotasını ve vücut ağırlığını düzenlemedeki potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmiştir (Kimura,2014).

Kitajima ve diğerleri, Bifidobacterium breve takviyesinin, bebeklerde gastrointestinal toleransı iyileştirebileceğini ve vücut ağırlığını optimize edebileceğini öne sürmüşlerdir (Kitajima, 1997). Başka bir çalışmada Bifidobacterium takviyesi alan bebekler, plasebo tedavisi alanlara kıyasla daha iyi doğum sonrası büyümeye sahip bulunmuştur (Hays, 2016). Okesene-Gafa ve arkadaşları (Okesene-Gafa,2019), BKİ

>30 kg/ m² olan gebe kadınlarda 12.-17. Gebelik haftasından doğuma kadar iki bakteri suşu (*L. rhamnosus* ve *B. animalis* alt türü *lactis*) içeren probiyotik takviyesi ile ilgili bir çalışma yürütmüştür ve takviyenin doğum ağırlığını etkilemediğini belirtmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada ise probiyotik takviyesi doğum ağırlığı, APGAR skorları ve antropometrik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. (Mantaring, 2018). Çalışmalarda çelişkili sonuçların kaynağı farklı suş kullanımı olabileceği gibi doğum zamanı ve doğum ağırlığının da etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada orta derecede erken doğan yenidoğanlarda probiyotik tedavisinin antropometrik sonuçları iyileştirmesi pek olası bulunmamıştır (Bommer, 2020).

Nesiller boyu aktarılan obezitenin kısır döngüsünü durdurulması gereklidir ve doğum ağırlığını etkileyen faktörlere odaklanılmaktadır (Druet, 2008; Hui, 2008). Bir hipoteze göre, obezite diyabetli veya obez annelerden mikroorganizmalar aracılığıyla yenidoğanlarına aktarılabilir; bu da mikroorganizmaların doğrudan annelerden amniyotik sıvı, vajinal doğum ve plasenta yoluyla yenidoğana aktarılabilceği ve yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyomunun oluşumunu etkileyebileceği anlamına gelmektedir (Soderborg, 2016). Ayrıca, gebelik öncesi yüksek BKİ ve gebelik sırasında aşırı vücut ağırlığı artışı, anormal maternal bağırsak mikrobiyota bileşimi ile ilişkilidir (Collado, 2008; Santacruz, 2010). Çalışmalar, düzenli olarak probiyotik tüketmenin bağırsak mikrobiyota bileşimini düzenlemede faydalı olduğunu ve bu durumun mikroorganizma kaynaklı plazma endotoksin seviyelerini etkilediğini göstermiştir.

GDM'de bağırsak mukozası boyunca bakteri kaynaklı ürünlerin bağırsak

translokasyonu azalabilmekte ve bu da sistemik ve plasental inflamasyona ve insülin direncine katkıda bulunabilmektedir. Son hipotezler, bağırsak mikrobiyotasının vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını kontrol edebileceğini öne sürmektedir (Bäckhed, 2004). Ek olarak, GDM'li hastalar spesifik vajinal ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonlarına sahiptir ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonları GDM olmayan annelerde bulunanlardan daha az çeşitlidir (Cortez, 2018). Bütün bu bilgiler ışığında sağlıklı gebeliklerde probiyotik takviyesinin doğum ağırlığı ve doğumdan sonra bebek büyümesine etkisine ek olarak araştırmalar gestasyonel diyabette probiyotiklerin etkisine doğru da ivme kazanmıştır.

Araştırmacılar probiyotiklerin vücut ağırlığını düzenlemedeki potansiyel mekanizmasını şu şekilde özetlemektedir: 1. Epitel hücre yapışma moleküllerini artırmak ve bağırsak geçirgenliğini azaltmak, sistemik inflamasyonu ve insülin direncini azaltmak (Gomes, 2014); 2. Kısa zincirli yağ asitlerinin (örneğin, propiyonik asit ve bütirik asit) üretimini teşvik etmek, ki bu durumun da glukagon benzeri peptit 1'in salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir (Yadav, 2013). Glukagon benzeri peptit 1, insülin salgılanmasını uyaran ve mide boşalmasını geciktiren, böylece glikoz seviyelerini iyileştiren bir inkretin hormonudur (Drucker,2006).

Çalışmaların çoğu ikinci trimesterdeki gebelerle yapılmıştır ve genellikle müdahale için kullanılan probiyotikler Bifidobacterium ve Lactobacillus cinsleridir. Ancak, çalışmalarda probiyotik müdahalesinin yenidoğan doğum ağırlığına etkisinin değiştiği bildirilmiştir. Karamali ve ark. (Karamali, 2017) ile Badehnoosh ve ark. (Badehnoosh, 2018), GDM'li gebe kadınlarda 6 hafta boyunca probiyotik takviyesinin (üç bakteri suşu: L. acidophilus, L. casei ve B. bifidum suşu) yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak, Kijmanawat ve ark. (Kijmanawat,

2018) diyetle kontrol edilen GDM'li gebe kadınlara 4 hafta boyunca probiyotik (iki bakteri suşu: *L. acidophilus* ve *B. bifidum*) uygulamasının yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Çalışmalar, BKİ >25kg/m² olan gebe kadınlarda <20 haftalık gebelikten doğuma kadar iki bakteri suşu (*L. rhamnosus* ve *B. animalis* alt türü *lactis*) içeren probiyotik takviyesinin günlük kullanımının (Callaway, 2019; Lindsay, 2014) olumlu bir sonuca yol açmadığını ileri sürmüştür. Ek olarak, Lindsay ve arkadaşları (Lindsay, 2016), GDM'li kadınlara 4-6 hafta boyunca probiyotik takviyesi uygulanmasının (bir bakteri suşu: *L. salivarius*) yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Bir çalışma maternal obezitenin maternal hiperglisemiden daha fazla gebelik yaşına göre büyük bebek doğumuna neden olduğu gösterilmiştir (Mack, 2017). Geniş çaplı bir prospektif çalışma, maternal BKİ artışının yüksek yenidoğan doğum ağırlığının %23'ünden sorumlu olduğu bulmuştur (Ricart, 2005). Bu bulgular, probiyotik müdahalesinin GDM grubunda yenidoğan doğum ağırlığını azaltmada düşük etkisi olduğunu gösteren başka bir araştırmanın sonuçları ile uyumludur. Ancak aşırı kilolu grupta maternal BKİ hala yenidoğan doğum ağırlığında önemli bir rol oynamaktadır (Wang,2020).

GDM, maternal gebelik hipertansiyonu, polihidramnios, preeklampsi, büyük bebek doğumu, sezaryen doğum ve anne ölümü dahil olmak üzere hem kadınlar hem de bebekler için kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (Barrett, 2014; Poston, 2011). Olumsuz bebek sonuçları arasında erken doğum, omuz distosisi, makrozomi, konjenital defektler ve hipoglisemi, sarılık ve solunum sıkıntısı gibi neonatal komplikasyonlar yer almaktadır (Barrett, 2014).

Bu çalışmada iki grup arasında yenidoğan antropometrik ölçümleri arasındaki fark incelendiğinde doğum ağırlığı ($p=0,010$) ve göbek çevresi ($p=0,016$) kontrol grubunda probiyotik grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Boy uzunluğu, baş çevresi, MUAC, subskopular, triseps, suprailiik seviyeleri de probiyotik takviyesi alan grupta daha düşük saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumda yürütülen bu çalışma probiyotik takviyesinin lipid depolanmasını azaltarak göbek çevresi ve doğum ağırlığına etki ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca LGA doğum tüm katılımcılar arasında sadece 1 bebekte, kontrol grubunda, tespit edilmiştir. Özellikle gestasyonel diyabetli bireylerde makrozomi riski göz önüne alındığında bu popülasyon için yapılan müdahalenin makrozomi riskini önlemede etkili olduğu söylenebilir. Bu durum da probiyotik takviyesinden bağımsız tüm katılımcılara uygulanan beslenme müdahalesinin makrozomi riskini düşürmede oldukça etkili olduğunu düşündürmüştür. GDM’de oluşacak komplikasyon yükünü azaltmak için tanıdan itibaren bireylerin mutlaka tıbbi beslenme tedavisine başlamaları sağlanmalıdır.

Çalışma popülasyonunu gestasyonel diyabetli annelerin oluşturduğu ele alındığında, yenidoğan antropometrik sonuçlarında gebelik yaşına göre büyük bebek doğumunun tüm katılımcılar arasında oldukça düşük oranda bulunması (%2) halk sağlığı açısından da ümit vericidir. Böylece, GDM doğum sonucunda makrozomik doğumların ne yazık ki çocukluk çağı obezitesine zemin hazırlayabileceği bilinmekte olup, bu çalışmada yapılan müdahalenin çocukluk çağı obezitesi riskinin azaltılabilmesinde de önemli olabileceği düşünülmektedir.

5.4 Probiyotik Takviyesinin Maternal Kan Bulgularına Etkisi

Luoto ve arkadaşları (Luoto, 2010) gebelik sırasında normal kilolu kadınlarda probiyotik takviyesinin (her biri 10^{10} CFU dozunda *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 ile) GDM oranında %34'ten %13'e bir düşüş sağladığını göstermiştir. Ek olarak, sistematik bir inceleme, gebelik sırasında probiyotik kullanımının maternal açlık glikoz seviyelerini ve GDM insidansını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (Lindsay,2013). Bununla birlikte, sadece birkaç çalışma probiyotik takviyesinin gebelik sırasında kan glikozu üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir ve sonuçları çelişkilidir. Laitinen ve arkadaşları (Laitinen, 2009), sağlıklı gebe kadınlarda probiyotik kullanımının (her biri 10^{10} CFU/gün dozunda *L. rhamnosus* GG ve *B. lactis* Bb12) diyet müdahalesiyle birleştirilmesinin glisemik kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir.

Probiyotik alımı; anti-inflamatuvar etkileri, (hem bağırsakta lokal hem de sistemik olarak) (HomayouniRad,2013; Asemi,2013) bakteriyosinlerin (Hyronimus,1998) bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA'lar) üretiminin artması (Yadav,2013), inflamasyonun aşağı düzenlenmesi ve glikoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) baskılanmasının engellenmesi (Nakamura,2012) yoluyla GDM hastalarında insülin direnci belirteçlerini iyileştirebilmektedir. Ancak bildiğimiz kadarıyla, probiyotik takviyesinin GDM'li hastalarda insülin direnci belirteçleri üzerindeki etkilerine ilişkin şu ana kadarki veriler yetersizdir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, probiyotik takviyesinin GDM'li gebe kadınlarda glisemik durum üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yapılan bir çalışmada 6 haftalık müdahaleden sonra, probiyotik takviyesi (*L. acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *L. casei* (2×10^9 CFU/g) ve *B. bifidum* (2×10^9 CFU/g)) plaseboya kıyasla açlık plazma glikozunda önemli azalmalara ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksinde önemli bir artışa neden olmuştur (Karamali, 2016). Lindsay ve ark. (Lindsay, 2015) GDM'li kadınlarda 10^9 CFU *L. salivarius* UCC118 içeren bir probiyotik kapsül ile 4-6 hafta boyunca yapılan takviyenin glisemik kontrol üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Asemi ve diğerleri (Asemi, 2013) 70 hamile kadında, diyet müdahalesi olmadan geleneksel yoğurtla karşılaştırıldığında, 9 haftalık bir süre boyunca müdahale olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* karışımı içeren probiyotik yoğurt kullanılmasının açlık plazma glikoz ve lipid konsantrasyonları, CRP veya gebelik ağırlık kazanımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Başka bir çalışmada ise müdahale sonrası açlık glikoz seviyesinde, farmakolojik tedavi gereksiniminde veya doğum ağırlığında probiyotik ve plasebo grupları arasında fark görülmemiştir (Lindsay, 2015). Yapılan başka bir çalışmada ise gebelik sırasında 4 hafta boyunca 10^9 CFU'luk hedef doza kadar toz halinde 100 mg *L. salivarius* UCC118 takviyesinin obez kadınlarda maternal açlık glikozu, metabolik profiller veya gebelik sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir (Lindsay, 2014). Yürütülen bu çalışmanın bulguları ile yukarıda belirtilen iki çalışmanın bulguları arasındaki tutarsızlık, probiyotik takviyelerinde kullanılan dozajlar ve suşların yanı sıra saflıkları ve biyoyararlanımları ile açıklanabilir. Maternal kan glikoz değeri probiyotik takviye alan grupta yüksek bulunmuşur ama bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p; 0,3$).

Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotasının metabolik belirteçler kadar inflamatuvar süreçlerin de bir düzenleyicisi olup olmadığına yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Matsuzaki ve diğerleri tarafından yapılan başka bir çalışmada *Lactobacillus*

casei'nin 16 hafta sonra insüline bağımlı olmayan diyabetli farelerde proinflamatuvar sitokin (IL-2 ve IFN- γ gibi) düzeylerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Matsuzaki,1997). Mohamadshahi ve arkadaşları *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis Bb12 (DSM 10140) ve *Lactobacillus acidophilus* suşu La5 ile zenginleştirilmiş probiyotik yoğurt kullanımının serum TNF- α düzeylerinde önemli bir azalmaya sebep olduğunu saptamışlardır (Mohamadshahi,2014).

GDM'de probiyotik takviyesi bağırsak mikrobiyotasının özelliklerini ve profilini değiştirip, bağırsak geçirgenliği fonksiyonunu iyileştirmeye ve proinflamatuvar mediatörleri düzenlemeye yönelik bir değişikliğe yol açacak mekanizmaya sahip olabilir. Ancak, insan bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve çeşitli probiyotik türlerinin suş özgüllüğü ve çok işlevciliği nedeniyle, probiyotik alımının proinflamatuvar mediatörlerin salgılanması üzerindeki etkilerine katkıda bulunan karmaşık etki mekanizmalarını açıklamak esastır ve bunlar ancak son zamanlarda çözülmektedir. Son çalışmalar, bağırsak bakterileri arasındaki ilişkinin, lipopolisakkarit (LPS) adı verilen Gram-negatif bakteri hücre duvarlarının bileşeni aracılığıyla hastaların inflamatuvar durumunu etkileyebileceğini göstermiştir. Bu faktör, CD14 toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) kompleksine bağlanarak inflamatuvar süreci tetikleyebilir (Lee, 2009; Shi, 2006). Probiyotiklerin anti-inflamatuvar etkisi için bir başka mekanizma da NF-K β sinyal yolu aracılığıyla. Bir çalışmada, *Bifidobacterium longum*'un, lamina propria mononükleer hücrelerinin NF- K β aktivasyonunu baskılayarak TNF- α konsantrasyonunda azalmaya sebep olduğu saptanmıştır (Shi,2003).

Çalışmamızda CRP seviyesi kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark belirtilmemiştir. Çalışma analizinde kullanılan çift yönlü anova ile zaman içinde uygulanan beslenme müdahalesinin de etkileşimde olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır. Katılımcıların zaman içinde grup ayrımı yapılmaksızın ön test- son test CRP seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum bütün katılımcılara uygulanan Akdeniz diyeti temelli beslenme müdahalesinin CRP seviyesini anlamlı olarak düşürdüğünü göstermektedir. Kan glikoz seviyesinde ise zaman içinde probiyotik kullanımından bağımsız olarak beslenme müdahalesi ile bütün katılımcılarda (grup fark etmeksizin) kan glikoz seviyesinde azalma saptanmıştır. Bu durum da Akdeniz diyetinin gestasyonel diyabetli bireylerde inflamatuvar belirteçler ve glisemik kontrol üzerindeki etkisini bir kez daha göstermiştir.

5.5 Probiyotik Takviyesinin Yenidoğan Bebeğin Antropometrik Sonuçlarına Etkisi

Son kırk yılda, küresel obezite prevalansında üç kat artış olmuştur ve bu durum halk sağlığı sorunu olarak diyabet, kardiyometabolik hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi ve malignite dahil olmak üzere farklı hastalıkların prevalansı ile bağlantılıdır. Obeziteyi önlemek için yapılan müdahaleler doğum ağırlığına da dikkatleri çekmektedir. Yenilikçi yöntemlerden biri olarak bağırsak mikrobiyotası da literatürde geniş yer kaplamaktadır. Probiyotik ve sinbiyotik takviyesi, bağırsak mikrobiyotasını ve vücut ağırlığını düzenlemedeki potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmiştir (Kimura,2014).

Kitajima ve diğerkleri, Bifidobacterium breve takviyesinin, bebeklerde gastrointestinal toleransı iyileştirebileceğini ve vücut ağırlığını optimize edebileceğini öne sürmüşlerdir (Kitajima, 1997). Başka bir çalışmada Bifidobacterium takviyesi alan bebekler, plasebo tedavisi alanlara kıyasla daha iyi doğum sonrası büyümeye sahip bulunmuştur (Hays, 2016). Okesene-Gafa ve arkadaşları (Okesene-Gafa,2019), BKİ>30 kg/ m² olan gebe kadınlarda 12.-17. Gebelik haftasından doğuma kadar iki bakteri suşu (L. rhamnosus ve B. animalis alt türü lactis) içeren probiyotik takviyesi ile ilgili bir çalışma yürütmüştür ve takviyenin doğum ağırlığını etkilemediğini belirtmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada ise probiyotik takviyesi doğum ağırlığı, APGAR skorları ve antropometrik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. (Mantaring, 2018). Çalışmalarda çelişkili sonuçların kaynağı farklı suş kullanımı olabileceği gibi doğum zamanı ve doğum ağırlığının da etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada orta derecede erken doğan yenidoğanlarda probiyotik tedavisinin antropometrik sonuçları iyileştirmesi pek olası bulunmamıştır (Bommer, 2020).

Nesiller boyu aktarılan obezitenin kısır döngüsünü durdurulması gereklidir ve doğum ağırlığını etkileyen faktörlere odaklanılmaktadır (Druet, 2008; Hui, 2008). Bir hipoteze göre, obezite diyabetli veya obez annelerden mikroorganizmalar aracılığıyla yenidoğanlarına aktarılabilir; bu da mikroorganizmaların doğrudan annelerden amniyotik sıvı, vajinal doğum ve plasenta yoluyla yenidoğana aktarılabilceği ve yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyomunun oluşumunu etkileyebileceği anlamına gelmektedir (Soderborg, 2016).

Ayrıca, gebelik öncesi yüksek BKİ ve gebelik sırasında aşırı vücut ağırlığı artışı, anormal maternal bağırsak mikrobiyota bileşimi ile ilişkilidir (Collado, 2008; Santacruz, 2010). Çalışmalar, düzenli olarak probiyotik tüketmenin bağırsak mikrobiyota bileşimini düzenlemede faydalı olduğunu ve bu durumun mikroorganizma kaynaklı plazma endotoksin seviyelerini etkilediğini göstermiştir. GDM'de bağırsak mukozası boyunca bakteri kaynaklı ürünlerin bağırsak translokasyonu azalabilmekte ve bu da sistemik ve plasental inflamasyona ve insülin direncine katkıda bulunabilmektedir. Son hipotezler, bağırsak mikrobiyotasının vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını kontrol edebileceğini öne sürmektedir (Bäckhed, 2004). Ek olarak, GDM'li hastalar spesifik vajinal ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonlarına sahiptir ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonları GDM olmayan annelerde bulunanlardan daha az çeşitlidir (Cortez, 2018). Bütün bu bilgiler ışığında sağlıklı gebeliklerde probiyotik takviyesinin doğum ağırlığı ve doğumdan sonra bebek büyümesine etkisine ek olarak araştırmalar gestasyonel diyabette probiyotiklerin etkisine doğru da ivme kazanmıştır.

Araştırmacılar probiyotiklerin vücut ağırlığını düzenlemedeki potansiyel mekanizmasını şu şekilde özetlemektedir: 1. Epitel hücre yapışma moleküllerini artırmak ve bağırsak geçirgenliğini azaltmak, sistemik inflamasyonu ve insülin direncini azaltmak (Gomes, 2014); 2. Kısa zincirli yağ asitlerinin (örneğin, propiyonik asit ve bütirik asit) üretimini teşvik etmek, ki bu durumun da glukagon benzeri peptit 1'in salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir (Yadav, 2013). Glukagon benzeri peptit 1, insülin salgılanmasını uyaran ve mide boşalmasını geciktiren, böylece glikoz seviyelerini iyileştiren bir inkretin hormonudur (Drucker, 2006).

Çalışmaların çoğu ikinci trimesterdeki gebelerle yapılmıştır ve genellikle müdahale için kullanılan probiyotikler Bifidobacterium ve Lactobacillus cinsleridir. Ancak, çalışmalarda probiyotik müdahalesinin yenidoğan doğum ağırlığına etkisinin değiştiği bildirilmiştir. Karamali ve ark. (Karamali, 2017) ile Badehnoosh ve ark. (Badehnoosh, 2018), GDM'li gebe kadınlarda 6 hafta boyunca probiyotik takviyesinin (üç bakteri suşu: *L. acidophilus*, *L. casei* ve *B. bifidum* suşu) yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak, Kijmanawat ve ark. (Kijmanawat, 2018) diyetle kontrol edilen GDM'li gebe kadınlara 4 hafta boyunca probiyotik (iki bakteri suşu: *L. acidophilus* ve *B. bifidum*) uygulamasının yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Çalışmalar, BKİ >25kg/m² olan gebe kadınlarda <20 haftalık gebelikten doğuma kadar iki bakteri suşu (*L. rhamnosus* ve *B. animalis* alt türü *lactis*) içeren probiyotik takviyesinin günlük kullanımının (Callaway, 2019; Lindsay, 2014) olumlu bir sonuca yol açmadığını ileri sürmüştür. Ek olarak, Lindsay ve arkadaşları (Lindsay, 2016), GDM'li kadınlara 4-6 hafta boyunca probiyotik takviyesi uygulanmasının (bir bakteri suşu: *L. salivarius*) yenidoğan doğum ağırlığı üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Bir çalışma maternal obezitenin maternal hiperglisemiden daha fazla gebelik yaşına göre büyük bebek doğumuna neden olduğu gösterilmiştir (Mack, 2017). Geniş çaplı bir prospektif çalışma, maternal BKİ artışının yüksek yenidoğan doğum ağırlığının %23'ünden sorumlu olduğu bulmuştur (Ricart, 2005). Bu bulgular, probiyotik müdahalesinin GDM grubunda yenidoğan doğum ağırlığını azaltmada düşük etkisi olduğunu gösteren başka bir araştırmanın sonuçları ile uyumludur. Ancak aşırı kilolu grupta maternal BKİ hala yenidoğan doğum ağırlığında önemli bir rol oynamaktadır (Wang,2020).

GDM, maternal gebelik hipertansiyonu, polihidramnios, preeklampsi, büyük bebek doğumu, sezaryen doğum ve anne ölümü dahil olmak üzere hem kadınlar hem de bebekler için kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (Barrett, 2014; Poston, 2011). Olumsuz bebek sonuçları arasında erken doğum, omuz distosisi, makrozomi, konjenital defektler ve hipoglisemi, sarılık ve solunum sıkıntısı gibi neonatal komplikasyonlar yer almaktadır (Barrett, 2014).

Bu çalışmada iki grup arasında yenidoğan antropometrik ölçümleri arasındaki fark incelendiğinde doğum ağırlığı ($p=0,010$) ve göbek çevresi ($p=0,016$) kontrol grubunda probiyotik grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Boy uzunluğu, baş çevresi, MUAC, subskopular, triseps, suprailiik seviyeleri de probiyotik takviyesi alan grupta daha düşük saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumda yürütülen bu çalışmada probiyotik takviyesinin lipid depolanmasını azaltarak göbek çevresi ve doğum ağırlığına etki ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca LGA doğum tüm katılımcılar arasında sadece 1 bebekte, kontrol grubunda, tespit edilmiştir. Özellikle gestasyonel diyabetli bireylerde makrozomi riski göz önüne alındığında bu popülasyon için yapılan müdahalenin makrozomi riskini önlemede etkili olduğu söylenebilir. Bu durum da probiyotik takviyesinden bağımsız tüm katılımcılara uygulanan beslenme müdahalesinin makrozomi riskini düşürmede oldukça etkili olduğunu düşündürmüştür. GDM’de oluşacak komplikasyon yükünü azaltmak için tanıdan itibaren bireylerin mutlaka tıbbi beslenme tedavisine başlamaları sağlanmalıdır.

Çalışma popülasyonunu gestasyonel diyabetli annelerin oluşturduğu ele alındığında, yenidoğan antropometrik sonuçlarında gebelik yaşına göre büyük bebek doğumunun tüm katılımcılar arasında oldukça düşük oranda bulunması (%2) halk sağlığı açısından

da ümit vericidir. Böylece, GDM doğum sonucunda makrozomik doğumların ne yazık ki çocukluk çağı obezitesine zemin hazırlayabileceği bilinmekte olup, bu çalışmada yapılan müdahalenin çocukluk çağı obezitesi riskinin azaltılabılmesinde de önemli olabileceği düşünülmektedir.

5.6 Probiyotik Takviyenin Anne Sütü Total Antioksidan Düzeyine Etkisi

Anne sütü bileşenlerinin annenin yaşı (Gila-Díaz,2020), bebeğin doğum zamanı (Chrutek,2021), doğum türü (Şimşek,2020), annenin fizyolojisi, beslenme durumu, sigara kullanımı (Sanchez ,2020) gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmalar, anne sütünün çeşitli işlev bozukluklarına yol açabilen oksidatif stres azaltmada önemli olabileceğini ve antioksidan molekül bileşiminin emzirme sırasında bebeğe en iyi bakımı sağlamak için değiştiğini ortaya çıkarmıştır. Oksidatif stres düzeyinde etkili olan faktörlerden biri de gestasyonel diyabettir. Daha önce yapılan bir çalışmada GDM ve sağlıklı gebeler arasında anne sütü total antioksidan düzeyinde değişiklik olup olmadığı incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Erdoğan, 2022). Bilindiği kadarı ile bu çalışma gestasyonel diyabette probiyotik müdahalesinin anne sütünün total antioksidan düzeyine etkisine yönelik yapılan ilk çalışmadır. Anne sütü total antioksidan düzeyi ile doğum şekli arasında literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak kordon kanı, yenidoğan kan bulguları ile yapılmış çalışmalar da çelişkili sonuç vermektedir (Hung,2011; Mutlu,2011; Compagnoni,2004). Vajinal doğumda, doğum eyleminin daha uzun sürmesi, annenin doğum sancısının daha fazla olması, stres ve anksiyeteye cevap olarak sempatik stimülasyon oluşumu annede metabolik asidoz ve uteroplental kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Bu durum oksidatif stres seviyesinde artış ile sonuçlanabilmektedir. Nitekim bu yorumu destekleyen bir çalışmada normal doğum

yapan gebelerde kordon kanı oksidatif stres seviyesi daha yüksek bulunmuştur (Genç, 2023). Yürütülen bu çalışmada normal doğum ile doğum yapan annelerin TAS seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, anne sütünün dinamik etkisinin doğumda artan oksidatif stres ile başa çıkmak için daha yüksek seviyede antioksidan içeriğine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bilirubin düzeyi ve doğum ağırlığı ile anne sütü total antioksidan seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Prematüre ve gelişim geriliği olan bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda anne sütü TAS seviyesi sonuçlarının sağlıklı ve term bebeklerden daha yüksek olduğu saptanmış ve bu çalışma ile paralel sonuç göstermişlerdir (Chrutek,2021; Sandal, 2013). Araştırmacılar bu durumu ‘anahtar-kilit’ olarak değerlendirmektedir ve anne sütünün içeriğinin bebeğin fizyolojik gereksinimleri doğrultusunda geliştiğini vurgulamaktadır.

Probiyotik takviyesi alan grupta anne sütü TAS seviyesi daha yüksek saptanmıştır. Probiyotik takviyesinin oksidatif stresin biyobelirteçleri üzerinde fayda sağlayabileceği kesin mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir; kısmen reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, süperoksit anyon radikallerinin, hidrojen peroksit ve serbest radikallerin inhibisyonu, askorbat otoksidasyonunun ve metal iyon şelasyonunun inhibisyonu ile bağlantılı olabilir (Bahmani, 2016). Yapılan araştırma, anne sütünün özellikleri ve bileşimi hakkında birçok yeni fikir sağlamaktadır. Ancak anne sütünün benzersizliği nedeniyle bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bölüm 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1 Sonuç

Gestasyonel diyabet, yenidoğan komplikasyonlarını etkilediği için acil yönetilmesi gereken bir sağlık sorunudur. Plesanta aracılığı ile fetüse geçişlerin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği de bilinmektedir. Yürütülen bu çalışmada probiyotik takviyesinin GDM durumunda antropometrik ölçümlere ve bebeğin kan bilirubin düzeyi ile annenin CRP ve kan glikoz düzeyine etkisine yönelik değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak, yenidoğan bilirubin düzeyinde anlamlı bir etki bularak yenidoğan sarılığı için etkili olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca probiyotik alan gruptan doğan bebeklerin doğum ağırlığının daha düşük bulunması ve bebeklerin daha yüksek oranda ilk 1 saat içinde emzirildiği de bu çalışmada elde edilen önemli bulgulardır. Günümüzde gebelik ve/veya GDM durumunda probiyotik doz ve suşlarına yönelik standart bir öneri bulunmaması nedeniyle geniş örneklemli ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bunlara ek olarak yütülen bu çalışmada Akdeniz diyeti modeline uygun bir beslenme müdahalesinin anti-inflamatuvar etki ile yenidoğan ve maternal sağlık durumu üzerindeki etkileri değerlendirilmiş olup; gestasyonel ağırlık artışına, CRP düzeyine ve kan glikoz düzeyine etki ettiği saptanmıştır. Çalışma popülasyonunu gestasyonel diyabetli annelerin oluşturduğu ele alındığında, yenidoğan antropometrik sonuçlarında gebelik yaşına göre büyük bebek doğumunun tüm katılımcılar arasında oldukça düşük

oranda bulunması (%2) halk sağlığı açısından da ümit vericidir. Böylece, GDM doğum sonucunda makrozomik doğumların ne yazık ki çocukluk ağı obezitesine zemin hazırlayabileceği bilinmekte olup, bu çalışmada yapılan müdahalenin çocukluk ağı obezitesi riskinin azaltılabilmesinde de önemli olabileceği düşünölmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma gestasyonel diyabette probiyotik takviyesinin anne sütü total antioksidan düzeyine etkisine yönelik yapılan ilk çalışmadır. Anne sütü total antioksidan düzeyi incelendiğinde normal doğum ile doğum yapan annelerin TAS seviyesi daha yüksek bulunmuştur ayrıca probiyotik takviye alan annelerin de total antioksidan düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları daha önce yayınlanmış çalışmalarda tanımlanan bulguları desteklemekte ve güçlendirmektedir. Gebelik sırasında beslenme alışkanlıklarını anti-inflamatuvar özellikleri zengin bir diyetle değiştirmenin, GDM’de oluşacak gebelik komplikasyonları riskinin yönetimini ve potansiyel etkilerini olumlu olarak geliştireceği vurgulamaktadır. Genel olarak, gebelik sırasında sağlıklı beslenme alışkanlıklarının önemi vurgulanmakta ve diyetisyenlerin gebe kadınlara düzenli takip gerektiren beslenme danışmanlığı sunmaları hedeflenmektedir. Maternal beslenmenin genel kalitesinin iyileştirilmesi ve beslenmenin inflamasyon üzerindeki potansiyelinin azaltılması, fetal büyümeyi optimize edebilir ve olumsuz doğum sonuçlarıyla ilişkili önemli sağlık hizmeti yükünün önüne geçebilir.

6.2 Öneriler

Doğurganlık çağındaki kadınların bilgilendirilmesi ve desteklenmesine yönelik ücretsiz/ulaşılabilir multidisipliner eğitim programları düzenlenmesi (örneğin anne beslenmesinin önemi konusunda farkındalığın artırılması, sağlık üzerindeki etkileri ve doğum öncesi-sırası danışmanlık) kadınların daha sağlıklı bir beslenme düzenini benimsemesi ve sürdürmesine yardımcı olabilecektir.

Halk sağlığında yaygın bir tehdit unsuru olan diyabet ve obezitenin engellenmesi için gestasyonel diyabetli gebelere uygulanacak tıbbi beslenme tedavisi büyük önem teşkil etmektedir. Bu nedenle GDM durumunda Akdeniz diyeti özellikleri içeren, makro besin ögesi içeriği iyi planlanmış, yeterli, dengeli ve çeşitli bir diyetin diyetisyen takibi ile uygulanması gereklidir.

Sosyal medya aracılığı ile GDM tanı ve tıbbi beslenme tedavisine yönelik doğurganlık çağındaki kadınları hedef alan farkındalık gelişimine yönelik bilgilendirme yapılması önerilmektedir.

Doğurganlık çağındaki kadınlara yönelik vücut ağırlığı denetiminin önemi, gebelik süresince ağırlık kazanımının önemi ve bunların maternal ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkileri açıklanmalı ayrıca buna yönelik geniş katılımlı belli sıklıkta ulusal taramalar yapılmalıdır.

Beslenme ile tüketilen antioksidan besinlerin ve besin ögesi olmayan diğer bileşenlerin anne sütünün total antioksidan içeriğini ve kalitesini olumlu etkileyebileceği, gebelik sırasında kadınlara anlatılmalı ve diyetin bu yönde düzenlenmesi ve geliştirilmesi diyetisyen tarafından sağlanmalıdır.

Anti-inflamatuvar özellikleri olan diyetle ek olarak, probiyotik takviyesi de anne sütünün total antioksidan kapasitesini geliştirmekte olup, bu konuya ilişkin yeni çalışmaların planlanması ile birlikte yeni kanıtların ortaya konması, probiyotik takviyesinin gebelik sırasında düzenli olarak yapılmasına yönelik öneriler geliştirilmesine yardımcı olabilecektir.

Yenidoğanda yüksek bilirubin seviyesi yenidoğan sarılığı için önemli bir riski oluşturmakta olup, gebelik sırasında probiyotik takviyesine yönelik müdahaleler ile bu riskin azaltılmasında önemli bulunmuştur, bu nedenle probiyotik kullanım süresi, suş ve doza ilişkin net öneriler geliştirilmesi için daha geniş örneklemli çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Gelecekteki çalışmalarda, GDM durumunda Akdeniz tarzı diyetin sürdürülmesinin ilerleyen dönemlerde çocukluk çağı obezitesi ve metabolik hastalıkların engellenmesine yönelik izlemsel çalışmaların planlanması gereklidir.

Çalışmanın sınırlılıkları: Bu çalışmada BeBİS programında besinlerin flavan-3-ol, flavonlar, flavonoller, flavononlar, antosiyanidinler, isoflavonlar, trans yağ ve öjenol içerikleri olmadığı; alkol ve kahve de tüketimleri olmadığı için Dİİ hesaplanırken hesaba katılmamıştır. Bu nedenle Dİİ indeksine yönelik bazı bileşenler hesaplamaya dahil edilememiştir. Ayrıca fon yetersizliği nedeniyle, müdahalenin maternal kan örneği, inflamatuvar biyobelirteçler, maternal ve bebek dışkı örneklerindeki mikrobiyota ve inflamatuvar belirteçler gibi diğer bazı sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmedik. Ek olarak, zaman kısıtlamaları nedeniyle, müdahalenin maternal ve bebek sonuçları üzerindeki uzun vadeli etkilerini doğumdan sonraki 1 aydan sonra değerlendirmedik.

KAYNAKLAR

15. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes—
2024. *Diabetes Care*, 2024, 47.Supplement_1: S282-S294.
- Ajslev, T.A., Andersen, C.S., Gamborg, M., Sørensen, T.I., Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, prepregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*, 35(4):522–29.
- Akhter, J., Qureshi, R., Rahim, F., Moosvi, S., Rehman, A., Jabbar, A., Khan, M. A. (1996). Diabetes in pregnancy in Pakistani women: prevalence and complications in an indigenous south Asian community. *Diabetic medicine*, 13(2), 189-191.
- AlFaleh, K., & Anabrees, J. (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(3), 584-671.
- Allen, S. J., Jordan, S., Storey, M., Thornton, C. A., Gravenor, M., Garaiova, I., Morgan, G. (2010). Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. *The Journal of nutrition*, 140(3), 483-488.

- Amin, M., Suksomboon, N., Poolsup, N., & Malik, O. (2015). Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical drug investigation*, 35, 343-351.
- Andreasyan, K., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Morley, R., Riley, M., Dear, K., & Cochrane, J. (2007). Higher maternal dietary protein intake in late pregnancy is associated with a lower infant ponderal index at birth. *European journal of clinical nutrition*, 61(4), 498-508.
- Arbolea, S., Suárez, M., Fernández, N., Mantecón, L., Solís, G., Gueimonde, M., & de Los Reyes-Gavilán, C. G. (2018). C-section and the neonatal gut microbiome acquisition: consequences for future health. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(Suppl. 3), 17-23.
- Arnone, D., Chabot, C., Heba, A. C., Kökten, T., Caron, B., Hansmannel, F., Peyrin-Biroulet, L. (2022). Sugars and gastrointestinal health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(9), 1912-1924.
- Asemi, Z., Tabassi, Z., Samimi, M., Fahiminejad, T., & Esmailzadeh, A. (2013). Favourable effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet on glucose tolerance and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised clinical trial. *British journal of nutrition*, 109(11), 2024-2030.
- Asemi, Z., Zare, Z., Shakeri, H., Sabihi, S. S., & Esmailzadeh, A. (2013). Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative

stress in patients with type 2 diabetes. *Annals of nutrition and metabolism*, 63(1-2), 1-9.

Ashcroft, R. E., Emanuel, E. J., Grady, C., Crouch, R. A., Lie, R. K., Miller, F. G., & Wendler, D. (2008). The Oxford textbook of clinical research ethics.

Atkinson, F. S., Foster-Powell, K., & Brand-Miller, J. C. (2008). International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes care*, 31(12), 2281-2283.

Azad, M. B., Moyce, B. L., Guillemette, L., Pascoe, C. D., Wicklow, B., McGavock, J. M., Dolinsky, V. W. (2017). Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. *Paediatric respiratory reviews*, 21, 19-26.

Babadi, M., Khorshidi, A., Aghadavood, E., Samimi, M., Kavossian, E., Bahmani, F., Asemi, Z. (2019). The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11, 1227-1235.

Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Gordon, J. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 101(44), 15718-15723.

- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690-703.
- Badehnoosh, B., Karamali, M., Zarrati, M., Jamilian, M., Bahmani, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., Asemi, Z. (2018). RETRACTED ARTICLE: The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(9), 1128-1136.
- Bahmani, F., Tajadadi-Ebrahimi, M., Kolahdooz, F., Mazouchi, M., Hadaegh, H., Jamal, A. S., ... & Asemi, Z. (2016). RETRACTED ARTICLE: The Consumption of Synbiotic Bread Containing *Lactobacillus sporogenes* and Inulin Affects Nitric Oxide and Malondialdehyde in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 35(6), 506-513.
- Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., Roqué, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 350.
- Battarbee, A. N., Venkatesh, K. K., Aliaga, S., & Boggess, K. A. (2020). The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *Journal of Perinatology*, 40(2), 232-239.

- Bay, J., Yaqona, D., & Oyamada, M. (2019). DOHaD interventions: opportunities during adolescence and the periconceptional period. *Pre-Emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease*, 37-51.
- Bental, Y., Reichman, B., Shiff, Y., Weisbrod, M., Boyko, V., Lerner-Geva, L, Israel Neonatal Network. (2011). Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*, 128(4), e848-e855.
- Berger, H., Melamed, N., Davis, B. M., Hasan, H., Mawjee, K., Barrett, J., Ray, J. G. (2020). Impact of diabetes, obesity and hypertension on preterm birth: Population-based study. *PLoS One*, 15(3), e0228743.
- Bergmann, K., & Sypniewska, G. (2013). Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 51(1), 177-185.
- Bhagavata Srinivasan, S. P., Raipuria, M., Bahari, H., Kaakoush, N. O., & Morris, M. J. (2018). Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring. *Frontiers in endocrinology*, 9, 716.
- Blaut, M. (2015). Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 227-234.
- Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanović, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice

guideline. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4227-4249.

Bo, S., Menato, G., Lezo, A., Signorile, A., Bardelli, C., De Michieli, F., Pagano, G. (2001). Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*, 44, 972-978.

Boghossian, N. S., Hansen, N. I., Bell, E. F., Brumbaugh, J. E., Stoll, B. J., Laptook, A. R., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2016). Outcomes of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics*, 137(6).

Bommer, C., Horn, S., & Vollmer, S. (2020). The effect of routine probiotics supplementation on preterm newborn health: a regression discontinuity analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(5), 1219-1227.

Brand-Miller, J. C., Petocz, P., & Colagiuri, S. (2003). Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes care*, 26(12), 3363-3365.

Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2009). Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive Sciences*, 16(10), 921-937.

Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 115(3), 485-491.

- Bushman, B. A. (2019). Physical activity guidelines for Americans: The relationship between physical activity and health. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 23(3), 5-9.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., ... & Winklhofer-Roob, B. M. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*, 106(S3), S1-S78.
- Callaway, L. K., McIntyre, H. D., Barrett, H. L., Foxcroft, K., Tremellen, A., Lingwood, B. E., Dekker Nitert, M. (2019). Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 42(3), 364-371.
- Carpenter, M. W., & Coustan, D. R. (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 144(7), 768-773.
- Casas, R., Castro-Barquero, S., Crovetto, F., Larroya, M., Ruiz-León, A. M., Segalés, L., Estruch, R. (2022). Maternal dietary inflammatory index during pregnancy is associated with perinatal outcomes: results from the IMPACT BCN trial. *Nutrients*, 14(11), 2284.
- Cavicchia, P. P., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., & Hébert, J. R. (2009). A new dietary inflammatory index predicts interval changes

in serum high-sensitivity C-reactive protein. *The Journal of nutrition*, 139(12), 2365-2372.

Cena, H., Corvino, D., Lops, A., Mauri, P. A., & Parazzini, F. (2018). Nutrition in pregnancy: three crucial periods for mothers and newborns. *Italian journal of Gynaecology & Obstetrics*, 30(2), 27-37.

Chan, K. K. L., Ho, L. F., & Lao, T. T. (2003). Nutritional intake and placental size in gestational diabetic pregnancies—a preliminary observation. *Placenta*, 24(10), 985-988.

Chasan-Taber, L., Schmidt, M. D., Roberts, D. E., Hosmer, D. A. V. I. D., Markenson, G. L. E. N. N., & Freedson, P. S. (2004). Development and validation of a pregnancy physical activity questionnaire. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(10), 1750-1760.

Chee, W. Y. Y., Chung, H. Y., Wong, R. M., & Wong, K. K. (2018). Jaundice in infants and children: causes, diagnosis and management. *Hong Kong Medical Journal*.

Chen, K., Yuan, T. (2020). The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. *American Journal of Translational Research*, 12(11), 7459.

Chen, L. W., Aubert, A. M., Shivappa, N., Bernard, J. Y., Mensink-Bout, S. M., Geraghty, A. A., ... & Phillips, C. M. (2021). Associations of maternal dietary inflammatory potential and quality with offspring birth outcomes: An individual

participant data pooled analysis of 7 European cohorts in the ALPHABET consortium. *PLoS Medicine*, 18(1), e1003491.

Chen, L. W., Soh, S. E., Tint, M. T., Loy, S. L., Yap, F., Tan, K. H., Chan, S. Y. (2021). Combined analysis of gestational diabetes and maternal weight status from pre-pregnancy through post-delivery in future development of type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 11(1), 5021.

Chertok, I. R., Raz, I., Shoham, I., Haddad, H., Wiznitzer, A. (2009). Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(2), 166-169.

Choudhury, A. A., & Rajeswari, V. D. (2021). Gestational diabetes mellitus-A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112183.

Chrustek, A., Dombrowska-Pali, A., & Olszewska-Słonina, D. (2021). Analysis of the composition and antioxidant status of breast milk in women giving birth prematurely and on time. *PloS One*, 16(7), e0255252.

Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N., & Stefanadis, C. (2004). Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 152-158.

- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 894-899.
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1023-1030.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol*, 131, e49–e64.
- Compagnoni, G., Lista, G., Giuffrè, B., Mosca, F., & Marini, A. (2004). Coenzyme Q10 levels in maternal plasma and cord blood: correlations with mode of delivery. *Neonatology*, 86(2), 104-107.
- Cortez, R. V., Taddei, C. R., Sparvoli, L. G., Ângelo, A. G., Padilha, M., Mattar, R., & Daher, S. (2019). Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*, 64, 254-264.
- Crusell, M. K. W., Hansen, T. H., Nielsen, T., Allin, K. H., Rühlemann, M. C., Damm, P., Pedersen, O. (2018). Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*, 6, 1-19.

Cuffe, J. S., Xu, Z. C., & Perkins, A. V. (2017). Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomarkers in medicine*, 11(3), 295-306.

DALI Core Investigator group. (2017). Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*, 60(10), 1913-1921.

Dauncey, M. J., Gandy, G., & Gairdner, D. (1977). Assessment of total body fat in infancy from skinfold thickness measurements. *Archives of disease in childhood*, 52(3), 223-227.

Davidson, S. J., Barrett, H. L., Price, S. A., Callaway, L. K., & Nitert, M. D. (2021). Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

de Andrade Miranda, D. E. G., da Silva Santos, I., Silva, C. A., Carvalho, M. R., Shivappa, N., Hébert, J. R., Sartorelli, D. S. (2022). Pro-inflammatory diet during pregnancy is associated with large-for-gestational-age infants. *Nutrition Research*, 100, 47-57.

de Freitas, N. P. A., Carvalho, T. R., Gonçalves, C. C. R. A., da Silva, P. H. A., de Melo Romao, L. G., Kwak-Kim, J., & Cavalcante, M. B. (2022). The Dietary Inflammatory Index as a predictor of pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*, 152, 103651.

- DeMaio, M., & Magann, E. F. (2009). Exercise and pregnancy. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 17(8), 504-514.
- Denison, F., Roberts, K., Barr, S., & Norman, J. (2010). Focus on obesity. *Reproduction*, 140, 373-385.
- Dennison, R. A., Chen, E. S., Green, M. E., Legard, C., Kotecha, D., Farmer, G., Griffin, S. J. (2021). The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes research and clinical practice*, 171, 108625.
- Denova-Gutiérrez, E., Muñoz-Aguirre, P., Shivappa, N., Hébert, J. R., Tolentino-Mayo, L., Batis, C., & Barquera, S. (2018). Dietary inflammatory index and type 2 diabetes mellitus in adults: the diabetes mellitus survey of Mexico City. *nutrients*, 10(4), 385.
- Devlieger, R., Benhalima, K., Damm, P., Van Assche, A., Mathieu, C., Mahmood, T., Bogaerts, A. (2016). Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 201, 203-208.
- Dicke, J. M., & Henderson, G. I. (1988). Placental amino acid uptake in normal and complicated pregnancies. *The American journal of the medical sciences*, 295(3), 223-227.

- Dłuski, D. F., Ruszała, M., Rudziński, G., Pożarowska, K., Brzuszkiewicz, K., Leszczyńska-Gorzelak, B. (2022). Evolution of gestational diabetes mellitus across continents in 21st century. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 15804.
- Dolatkhah, N., Hajifaraji, M., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., Mehrabi, Y., & Mesgari Abbasi, M. (2015). Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 33, 1-8.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975.
- Dong, T., Chen, T., White III, R. A., Wang, X., Hu, W., Liang, Y., Xia, Y. (2018). Meconium microbiome associates with the development of neonatal jaundice. *Clinical and translational gastroenterology*, 9(9), e182.
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696-1705.

- Druet, C., & Ong, K. K. (2008). Early childhood predictors of adult body composition. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 22(3), 489-502.
- Dudley, D. J. (2007). Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clinics in perinatology*, 34(4), 611-626.
- Elidottir, A. S., Halldorsson, T. I., Gunnarsdottir, I., & Ramel, A. (2016). Dietary intake and cardiovascular risk factors in Icelanders following voluntarily a low carbohydrate diet. *PLoS One*, 11(8), e0156655.
- 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(3), 390-397.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Esmailzadeh, A., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Azadbakht, L., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2006). Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 84(6), 1489-1497.
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., Giugliano, D. (2004). Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial

dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*, 292(12), 1440-1446.

Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499.

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.

Fu, Z. M., Ma, Z. Z., Liu, G. J., Wang, L. L., & Guo, Y. (2018). Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(1), 6-13.

Fushimi, T., Tayama, K., Fukaya, M., Tsukamoto, Y., Kitakoshi, K., Nakai, N., & Sato, Y. (2001). Acetic acid feeding enhances glycogen repletion in liver and skeletal muscle of rats. *The Journal of nutrition*, 131(7), 1973-1977.

Gaillard, R., Rifas-Shiman, S. L., Perng, W., Oken, E., & Gillman, M. W. (2016). Maternal inflammation during pregnancy and childhood adiposity. *Obesity*, 24(6), 1320-1327.

García de la Torre, N., Assaf-Balut, C., Jiménez Varas, I., Del Valle, L., Durán, A., Fuentes, M., Calle-Pascual, A. L. (2019). Effectiveness of following Mediterranean diet recommendations in the real world in the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse maternal-foetal outcomes: a

- prospective, universal, interventional study with a single group. *The St Carlos Study. Nutrients*, 11(6), 1210.
- Ge, H., Li, X., Weizmann, J., Wang, P., Baribault, H., Chen, J. L., Li, Y. (2008). Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology*, 149(9), 4519-4526.
- Genc, S. O., Erdal, H. (2023). Effect of mode of delivery on neonatal oxidative stress and dynamic thiol–disulfide homeostasis. *Journal of International Medical Research*, 51(10), 03000605231202145.
- Georgiou, H. M., Lappas, M., Georgiou, G. M., Marita, A., Bryant, V. J., Hiscock, R., Rice, G. E. (2008). Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 45, 157-165.
- Ghadimi, H., & Pecora, P. (1964). Free amino acids of cord plasma as compared with maternal plasma during pregnancy. *Pediatrics*, 33(4), 500-506.
- Gila-Díaz, A., Herranz Carrillo, G., Cañas, S., Saenz de Pipaón, M., Martínez-Orgado, J. A., Rodríguez-Rodríguez, P., Arribas, S. M. (2020). Influence of maternal age and gestational age on breast milk antioxidants during the first month of lactation. *Nutrients*, 12(9), 2569.
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition journal*, 13, 1-13.

- Guideline Development Group. (2008). Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *Bmj*, 336(7646), 714-717.
- Hajifaraji, M., Jahanjou, F., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., Abbasi, M. M., & Dolatkah, N. (2018). Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 27(3), 581-591.
- Hall, B., Levy, S., Dufault-Thompson, K., Arp, G., Zhong, A., Ndjite, G. M., ... & Jiang, X. (2024). BilR is a gut microbial enzyme that reduces bilirubin to urobilinogen. *Nature Microbiology*, 9(1), 173-184.
- Harper, L. M., Tita, A. T., Biggio, J. R., & Chang, J. J. (2020). Gestational age of delivery in pregnancies complicated by diabetes. *Ochsner Journal*, 20(4), 373-380.
- Harris, M., Schiff, D. M., Saia, K., Muftu, S., Standish, K. R., & Wachman, E. M. (2023). Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol# 21: breastfeeding in the setting of substance use and substance use disorder. *Breastfeeding Medicine*, 18(10), 715-733.
- Hasain, Z., Mokhtar, N. M., Kamaruddin, N. A., Mohamed Ismail, N. A., Razalli, N. H., Gnanou, J. V., & Raja Ali, R. A. (2020). Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 188.

- Hatemi, H. (1996). Diabetes mellitusun tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi*, 7(497-499), 70.
- Hays, S., Jacquot, A., Gauthier, H., Kempf, C., Beissel, A., Pidoux, O., Picaud, J. C. (2016). Probiotics and growth in preterm infants: a randomized controlled trial, PREMAPRO study. *Clinical nutrition*, 35(4), 802-811.
- Henry, C. J. K. (2005). Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public health nutrition*, 8(7a), 1133-1152.
- Hernandez, T. L., Van Pelt, R. E., Anderson, M. A., Daniels, L. J., West, N. A., Donahoo, W. T., Barbour, L. A. (2014). A higher-complex carbohydrate diet in gestational diabetes mellitus achieves glucose targets and lowers postprandial lipids: a randomized crossover study. *Diabetes care*, 37(5), 1254-1262.
- Hernandez, T. L., Van Pelt, R. E., Anderson, M. A., Reece, M. S., Reynolds, R. M., de la Houssaye, B. A., ... & Barbour, L. A. (2016). Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes care*, 39(1), 39-42.
- Herrera, K.M., Rosenn, B.M., Foroutan, J., Bimson, B. (2015). Randomized controlled trial comparing insulin detemir with NPH in the treatment of pregnant women with diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 213 , 426.e1–426.e7.
- Hitaka, D., Morisaki, N., Miyazono, Y., Piedvache, A., Nagafuji, M., Takeuchi, S., ... & Takada, H. (2019). Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to

mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatrics Open*, 3(1).

Hoffman, D. J., Reynolds, R. M., & Hardy, D. B. (2017). Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. *Nutrition reviews*, 75(12), 951-970.

Hu, S., Ding, Q., Zhang, W., Kang, M., Ma, J., & Zhao, L. (2023). Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*, 15(1), 2236749.

Hu, Z. G., Tan, R. S., Jin, D., Li, W., & Zhou, X. Y. (2014). A low glycemic index staple diet reduces postprandial glucose values in Asian women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Investigative Medicine*, 62(8), 975-979.

Huang, L., Thonusin, C., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2021). Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review. *European journal of nutrition*, 60, 2343-2360.

Hui, L. L., Schooling, C. M., Leung, S. S. L., Mak, K. H., Ho, L. M., Lam, T. H., & Leung, G. M. (2008). Birth weight, infant growth, and childhood body mass index: Hong Kong's children of 1997 birth cohort. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(3), 212-218.

- Hung, T. H., Chen, S. F., Lo, L. M., Li, M. J., & Yeh, Y. L. (2011). The associations between labor and delivery mode and maternal and placental oxidative stress. *Reproductive Toxicology*, 31(2), 144-150.
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 7432797.
- Huvinen, E., Koivusalo, S. B., Meinilä, J., Valkama, A., Tiitinen, A., Rönö, K., Eriksson, J. G. (2018). Effects of a lifestyle intervention during pregnancy and first postpartum year: findings from the RADIEL study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1669-1677.
- Hyronimus, Marrec, L., & Urdaci. (1998). Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I4. *Journal of applied microbiology*, 85(1), 42-50.
- Ilmonen, J., Isolauri, E., Poussa, T., & Laitinen, K. (2011). Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*, 30(2), 156-164.
- International Organization for Standardization. (2010). *Food products--determination of the glycaemic index (GI) and recommendation for food classification*. ISO.

- Jacota, M., Forhan, A., Saldanha-Gomes, C., Charles, M. A., Heude, B., & EDEN Mother–Child Cohort Study Group. (2017). Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother–child cohort. *Pediatric obesity*, 12(4), 320-329.
- Jahnsen, F. L., Bækkevold, E. S., Hov, J. R., & Landsverk, O. J. (2018). Do long-lived plasma cells maintain a healthy microbiota in the gut?. *Trends in immunology*, 39(3), 196-208.
- Jamilian, M., & Asemi, Z. (2015). The effect of soy intake on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4654-4661.
- Jamilian, M., Dizaji, S. H., Bahmani, F., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Karamali, M., Asemi, Z. (2017). A randomized controlled clinical trial investigating the effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on biomarkers of oxidative stress, inflammation and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 41(2), 143-149.
- Jamilian, M., Samimi, M., Mirhosseini, N., Afshar Ebrahimi, F., Aghadavod, E., Taghizadeh, M., & Asemi, Z. (2018). A randomized double-blinded, placebo-controlled trial investigating the effect of fish oil supplementation on gene expression related to insulin action, blood lipids, and inflammation in gestational diabetes mellitus-fish oil supplementation and gestational diabetes. *Nutrients*, 10(2), 163.

- Jansson, T., Ekstrand, Y., Bjorn, C., Wennergren, M., & Powell, T. L. (2002). Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes*, 51(7), 2214-2219.
- Jarde, A., Lewis-Mikhael, A. M., Moayyedi, P., Stearns, J. C., Collins, S. M., Beyene, J., & McDonald, S. D. (2018). Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 18, 1-14.
- Jayawardane, A., Patabendige, M., Samaranayake, D., Boteju, M., Dahanayake, S., Perera, R., Wijeyaratne, C. N. (2018). Hyperglycemia in pregnancy among South Asian women: A single tertiary care center experience from Colombo, Sri Lanka. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 145, 138-145.
- Jovanovic-Peterson, L., & Peterson, C. M. (1990). Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 9(4), 320-325.
- Juan, J., Sun, Y., Wei, Y., Wang, S., Song, G., Yan, J., Yang, H. (2022). Progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1012244.
- Kadakia, R., Talbot, O., Kuang, A., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., ... & HAPO Study Cooperative Research Group. (2019). Cord blood metabolomics: association with newborn anthropometrics and C-peptide across

ancestries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4459-4472.

Kalhan, S. C., Denne, S. C., Patel, D. M., Nuamah, I. F., & Savin, S. M. (1994). Leucine kinetics during a brief fast in diabetes in pregnancy. *Metabolism*, 43(3), 378-384.

Kalhan, S. C., Tserng, K. Y., Gilfillan, C., & Dierker, L. J. (1982). Metabolism of urea and glucose in normal and diabetic pregnancy. *Metabolism*, 31(8), 824-833.

Kalkhoff, R. K., Kandaraki, E., Morrow, P. G., Mitchell, T. H., Kelber, S., & Borkowf, H. I. (1988). Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women. *Metabolism*, 37(3), 234-239.

Kamińska, K., Stenclik, D., Błażejewska, W., Bogdański, P., & Moszak, M. (2022). Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (gdm): a review. *Nutrients*, 14(20), 4303.

Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J., & Ovesen, P. (2019). Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *Journal of diabetes research*, 2019(1), 5320156.

Karamali, M. A. R. Y. A. M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi-Ebrahimi, M., . Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation

on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & metabolism*, 42(4), 234-241.

Karamali, M. A. R. Y. A. M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi-Ebrahimi, M., Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & metabolism*, 42(4), 234-241.

Karamali, M., Nasiri, N., Taghavi Shavazi, N., Jamilian, M., Bahmani, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2018). The effects of synbiotic supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10, 496-503.

Kautzky-Willer, A., Winhofer, Y., Kiss, H., Falcone, V., Berger, A., Lechleitner, M., Harreiter, J. (2023). Gestationsdiabetes (GDM)(Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 115-128.

Kaya, R., & Karaçam, Z. (2019). Gestasyonel diyabet görülme sıklığı ve anne-bebek sağlığı ile ilişkisi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 10-18.

Kayama, H., Okumura, R., & Takeda, K. (2020). Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annual review of immunology*, 38(1), 23-48.

- Kc, K., Shakya, S., & Zhang, H. (2015). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(Suppl. 2), 14-20.
- Kijmanawat, A., Panburana, P., Reutrakul, S., & Tangshewinsirikul, C. (2019). Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of diabetes investigation*, 10(1), 163-170.
- Kitajima, H., Sumida, Y., Tanaka, R., Yuki, N., Takayama, H., & Fujimura, M. (1997). Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 76(2), F101-F107.
- Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., Sorger, M. (2014). Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122(07), 395-405.
- Kocamış, R. N. (2018). Yetişkin bireylerde diyetin inflamatuvar indeksi ile beslenme durumları arasındaki ilişkinin saptanması. Yüksek lisans tezi, Ankara Başkent Üniversitesi.
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., Van Goudoever, J. B., De Waard, M., EarlyNutrition Project Systematic Review Group. (2019). Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal

and long-term child health: the early nutrition project recommendations. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 93-106.

Kominiarek, M. A., & Chauhan, S. P. (2016). Obesity before, during, and after pregnancy: a review and comparison of five national guidelines. *American journal of perinatology*, 33(05), 433-441.

Kuang, Y. S., Lu, J. H., Li, S. H., Li, J. H., Yuan, M. Y., He, J. R., Qiu, X. (2017). Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. *Gigascience*, 6(8), gix058.

Kuruvilla, A. G., D'Souza, S. W., Glazier, J. D., Mahendran, D., Maresh, M. J., & Sibley, C. P. (1994). Altered activity of the system A amino acid transporter in microvillous membrane vesicles from placentas of macrosomic babies born to diabetic women. *The Journal of clinical investigation*, 94(2), 689-695.

L'heveder, R., Nolan, T. (2013). International diabetes federation. *Diabetes research and clinical practice*, 101(3), 349-351.

Laitinen, K., Poussa, T., & Isolauri, E. (2008). Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 101(11), 1679-1687.

Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M. J., & Gonzales, O. (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1134-1138.

- Laouali, N., Mancini, F. R., Hajji-Louati, M., El Fatouhi, D., Balkau, B., Boutron-Ruault, M. C., Fagherazzi, G. (2019). Dietary inflammatory index and type 2 diabetes risk in a prospective cohort of 70,991 women followed for 20 years: the mediating role of BMI. *Diabetologia*, 62, 2222-2232.
- Lecorguillé, M., Teo, S., & Phillips, C. M. (2021). Maternal dietary quality and dietary inflammation associations with offspring growth, placental development, and DNA methylation. *Nutrients*, 13(9), 3130.
- Lee, J. H., Lee, B., Lee, H. S., Bae, E. A., Lee, H., Ahn, Y. T., Kim, D. H. (2009). *Lactobacillus suntoryeus* inhibits pro-inflammatory cytokine expression and TLR-4-linked NF- κ B activation in experimental colitis. *International journal of colorectal disease*, 24, 231-237.
- Levin, G., Rottenstreich, A., Ilan, H., Cahan, T., Tsur, A., & Meyer, R. (2021). Predictors of adverse neonatal outcome in pregnancies complicated by placenta previa. *Placenta*, 104, 119-123.
- Li, M., Van Esch, B. C., Wagenaar, G. T., Garssen, J., Folkerts, G., & Henricks, P. A. (2018). Pro-and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European journal of pharmacology*, 831, 52-59.
- Lindsay, K. L., Brennan, L., Kennelly, M. A., Maguire, O. C., Smith, T., Curran, S., McAuliffe, F. M. (2015). Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(4), 496-e1.

- Lindsay, K. L., Brennan, L., Kennelly, M. A., Maguire, O. C., Smith, T., Curran, S., McAuliffe, F. M. (2015). Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(4), 496-e1.
- Lindsay, K. L., Kennelly, M., Culliton, M., Smith, T., Maguire, O. C., Shanahan, F., McAuliffe, F. M. (2014). Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). *The American journal of clinical nutrition*, 99(6), 1432-1439.
- Lindsay, K. L., Walsh, C. A., Brennan, L., & McAuliffe, F. M. (2013). Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(8), 772-778.
- Lingani, M., Zango, S. H., Valéa, I., Somé, G., Sanou, M., Samadoulougou, S. O., Tinto, H. (2022). Low birth weight and its associated risk factors in a rural health district of Burkina Faso: a cross sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*, 22(1), 228.
- Lowe, L. P., Metzger, B. E., Lowe Jr, W. L., Dyer, A. R., McDade, T. W., McIntyre, H. D., & HAPO Study Cooperative Research Group. (2010). Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5427-5434.

- Lowe, W. L., Scholtens, D. M., Lowe, L. P., Kuang, A., Nodzenski, M., Talbot, O., HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. (2018). Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *Jama*, 320(10), 1005-1016.
- Lugonja, N., Gorjanović, S., Pastor, F. T., Marinković, V., Miličić, B., Vrvic, M., & Spasić, S. (2021). Antioxidant capacity and quality of human milk and infant formula determined by direct current polarography. *Food Analytical Methods*, 14, 1987-1994.
- Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M., & Isolauri, E. (2010). Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition*, 103(12), 1792-1799.
- Lv, W., Graves, D. T., He, L., Shi, Y., Deng, X., Zhao, Y., Zhang, Y. (2020). Depletion of the diabetic gut microbiota resistance enhances stem cells therapy in type 1 diabetes mellitus. *Theranostics*, 10(14), 6500.
- Ma, J., Prince, A. L., Bader, D., Hu, M., Ganu, R., Baquero, K., Aagaard, K. M. (2014). High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nature communications*, 5(1), 3889.
- Mack, L. R., & Tomich, P. G. (2017). Gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 44(2), 207-217.

- Mackin, S. T., Nelson, S. M., Kerssens, J. J., Wood, R., Wild, S., Colhoun, H. M., Lindsay, R. S. (2018). Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*, 61(5), 1081-1088.
- Mahlangu, T., Dlodla, P. V., Nyambuya, T. M., Mxinwa, V., Mazibuko-Mbeje, S. E., Cirilli, I., Nkambule, B. B. (2020). A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications. *Cytokine*, 126, 154892.
- Mameli, C., Mazzantini, S., & Zuccotti, G. V. (2016). Nutrition in the first 1000 days: the origin of childhood obesity. *International journal of environmental research and public health*, 13(9), 838.
- Mantaring, J., Benyacoub, J., Destura, R., Pecquet, S., Vidal, K., Volger, S., Guinto, V. (2018). Effect of maternal supplement beverage with and without probiotics during pregnancy and lactation on maternal and infant health: a randomized controlled trial in the Philippines. *BMC pregnancy and childbirth*, 18, 1-12
- Masulli, M., Vitacolonna, E., Fraticelli, F., Della Pepa, G., Mannucci, E., & Monami, M. (2020). Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108111.
- Matsuzaki, T. (1997). Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *Apmis*, 105(7-12), 643-649.

- Mayo, K., Melamed, N., Vandenberghe, H., & Berger, H. (2015). The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(2), 224-e1.
- Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., De Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., Zoupas, C. (2007). Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 30.
- Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Oats, J. J., & Buchanan, T. A. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: response to Weinert. *Diabetes care*, 33(7), e98-e98.
- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., & HAPO Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Obstetric Anesthesia Digest*, 29(1), 39-40.
- Miakotina, O. L., Goss, K. L., & Snyder, J. M. (2002). Insulin utilizes the PI 3-kinase pathway to inhibit SP-A gene expression in lung epithelial cells. *Respiratory research*, 3, 1-10.

- Mirzaei, R., Dehkhodaie, E., Bouzari, B., Rahimi, M., Gholestani, A., Hosseini-Fard, S. R., Karampoor, S. (2022). Dual role of microbiota-derived short-chain fatty acids on host and pathogen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112352.
- Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G. A., & Mohammadi, F. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BioImpacts: BI*, 4(2), 83.
- Moon, J. H., Jang, H. C. (2022). Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications. *Diabetes & metabolism journal*, 46(1), 3-14.
- Moore, B. F., Sauder, K. A., Starling, A. P., Hébert, J. R., Shivappa, N., Ringham, B. M., Dabelea, D. (2018). Proinflammatory diets during pregnancy and neonatal adiposity in the healthy start study. *The Journal of pediatrics*, 195, 121-127.
- Moore, M. L., Ford, J. L., Schladweiler, M. C., Dye, J. A., Jackson, T. W., & Miller, C. N. (2024). Gut metabolic changes during pregnancy reveal the importance of gastrointestinal region in sample collection. *Metabolomics*, 20(2), 40.
- Moraitis, A. A., Shreeve, N., Sovio, U., Brocklehurst, P., Heazell, A. E., Thornton, J. G., Smith, G. C. (2020). Universal third-trimester ultrasonic screening using fetal macrosomia in the prediction of adverse perinatal outcome: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS medicine*, 17(10), e1003190.

- Moreno-Castilla, C., Hernandez, M., Bergua, M., Alvarez, M. C., Arce, M. A., Rodriguez, K., Mauricio, D. (2013). Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 36(8), 2233-2238.
- Moreno-Castilla, C., Mauricio, D., & Hernandez, M. (2016). Role of medical nutrition therapy in the management of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 16, 1-9.
- Moses, R. G., Luebcke, M., Davis, W. S., Coleman, K. J., Tapsell, L. C., Petocz, P., & Brand-Miller, J. C. (2006). Effect of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(4), 807-812.
- Moyce, B. L., & Dolinsky, V. W. (2018). Maternal β -cell adaptations in pregnancy and placental signalling: implications for gestational diabetes. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3467.
- Mueller, E., & Blaser, M. (2018). Breast milk, formula, the microbiome and overweight. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(9), 510-511.
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*, 21(2), 109-117.

- Mutlu, B., Aksoy, N., Cakir, H., Celik, H., & Erel, O. (2011). The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(11), 1367-1370.
- Nachum, Z., Perlitz, Y., Shavit, L. Y., Magril, G., Vitner, D., Zipori, Y., Yefet, E. (2024). The effect of oral probiotics on glycemic control of women with gestational diabetes mellitus—a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 6(1), 101224.
- Nakamura, Y. K., & Omaye, S. T. (2012). Metabolic diseases and pro-and prebiotics: mechanistic insights. *Nutrition & metabolism*, 9, 1-9.
- Navarro, P., Shivappa, N., Hebert, J. R., Mehegan, J., Murrin, C. M., Kelleher, C. C., Lifeways Cross-Generation Cohort Study. (2020). Intergenerational associations of dietary inflammatory index with birth outcomes and weight status at age 5 and 9: results from the Lifeways Cross-generation Cohort Study. *Pediatric obesity*, 15(3), e12588.
- Noce, A., Marrone, G., Di Daniele, F., Ottaviani, E., Wilson Jones, G., Bernini, R., Rovella, V. (2019). Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*, 11(5), 1073.
- Nuzzi, G., Trambusti, I., DI Cicco, M.E., Peroni, D.G. (2021), Breast milk: more than just nutrition!. *Minerva pediatrics*, 73(2), 111–14.

- Okesene-Gafa, K. A., Li, M., McKinlay, C. J., Taylor, R. S., Rush, E. C., Wall, C. R., McCowan, L. M. (2019). Effect of antenatal dietary interventions in maternal obesity on pregnancy weight-gain and birthweight: Healthy Mums and Babies (HUMBA) randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(2), 152-e1.
- Ostadrahimi, A., Mohammad-Alizadeh, S., Mirgafourvand, M., Yaghoubi, S., Shahrifa, E., & Farshbaf-Khalili, A. (2016). Effects of fish oil supplementation on gestational diabetes mellitus (GDM): a systematic review. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(11).
- Ostadrahimi, A., Mohammad-Alizadeh, S., Mirgafourvand, M., Yaghoubi, S., Shahrifa, E., & Farshbaf-Khalili, A. (2016). Effects of fish oil supplementation on gestational diabetes mellitus (GDM): a systematic review. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(11).
- O'sullivan, J. B., & Mahan, C. M. (1992). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Spectrum*, 5(1).
- Parsons, J., Forde, R., Brackenridge, A., Hunt, K. F., Ismail, K., Murrells, T., Forbes, A. (2022). The gestational diabetes future diabetes prevention study (GODDESS): A partially randomised feasibility controlled trial. *Plos one*, 17(12), e0273992.

- Paul, H. A., Bomhof, M. R., Vogel, H. J., & Reimer, R. A. (2016). Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Scientific reports*, 6(1), 20683.
- Pekcan, G. (2008). Beslenme durumunun saptanmasi. *Diyet El Kitabı*, 726, 67-141.
- Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 5, 1-19.
- Perng, W., Rifas-Shiman, S. L., McCulloch, S., Chatzi, L., Mantzoros, C., Hivert, M. F., & Oken, E. (2017). Associations of cord blood metabolites with perinatal characteristics, newborn anthropometry, and cord blood hormones in project viva. *Metabolism*, 76, 11-22.
- Persson, M., Shah, P. S., Rusconi, F., Reichman, B., Modi, N., Kusuda, S., Norman, M. (2018). Association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and very low-birth-weight infants: an international cohort study. *JAMA pediatrics*, 172(9), 867-875.
- Phillips, C. M., Chen, L. W., Heude, B., Bernard, J. Y., Harvey, N. C., Duijts, L., Hébert, J. R. (2019). Dietary inflammatory index and non-communicable disease risk: a narrative review. *Nutrients*, 11(8), 1873.

- Piper, J. M., Xenakis, E. M. J., & Langer, O. (1998). Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 7(3), 148-153.
- Poolsup, N., Suksomboon, N., & Amin, M. (2014). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(3), e92485.
- Poston, L., Harthoorn, L. F., & Van Der Beek, E. M. (2011). Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatric research*, 69(2), 175-180.
- Qian, M., Wu, N., Li, L., Yu, W., Ouyang, H., Liu, X., Al-Mureish, A. (2020). Effect of elevated ketone body on maternal and infant outcome of pregnant women with abnormal glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 4581-4588.
- Qiu, C., Hevner, K., Abetew, D., Enquobahrie, D. A., & Williams, M. A. (2011). Oxidative DNA damage in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Clinical biochemistry*, 44(10-11), 804-808.
- Qureshi, K., Yousef, F., & Manuel, P. (2023). UML Framework: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Diabetes Guidelines Based Diabetes Information System. *International journal of computers and their applications*, 297.

Rad, A. H., Torab, R., Ghalibaf, M., Norouzi, S., & Mehrabany, E. V. (2013). Might patients with immune-related diseases benefit from probiotics?. *Nutrition*, 29(3), 583.

Rasmussen, K. M., & Yaktine, A. L. (2009). Committee to reexamine IOM pregnancy weight guidelines. *Food and nutrition board, board on children, youth and families, Institute of Medicine, National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press.*

Rasmussen, K. M., & Yaktine, A. L. (2009). Committee to reexamine IOM pregnancy weight guidelines. *Food and nutrition board, board on children, youth and families, Institute of Medicine, National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press.*

Rasmussen, L., Christensen, M. L., Poulsen, C. W., Rud, C., Christensen, A. S., Andersen, J. R., Ovesen, P. G. (2020). Effect of high versus low carbohydrate intake in the morning on glycemic variability and glycemic control measured by continuous blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus—a randomized crossover study. *Nutrients*, 12(2), 475.

Ratner, R. E., Christophi, C. A., Metzger, B. E., Dabelea, D., Bennett, P. H., Pi-Sunyer, X. Diabetes Prevention Program Research Group. (2008). Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and

lifestyle interventions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(12), 4774-4779.

Ren, X., Vilhjálmssdóttir, B. L., Rohde, J. F., Walker, K. C., Runstedt, S. E., Lauritzen, L., Specht, I. O. (2021). Systematic literature review and meta-analysis of the relationship between polyunsaturated and trans fatty acids during pregnancy and offspring weight development. *Frontiers in nutrition*, 8, 625596.

Renzella, J., Townsend, N., Jewell, J., Breda, J., Roberts, N., Rayner, M., & Wickramasinghe, K. (2018). What national and subnational interventions and policies based on Mediterranean and Nordic diets are recommended or implemented in the WHO European Region, and is there evidence of effectiveness in reducing noncommunicable diseases?. World Health Organization. Regional Office for Europe.

Ricart, W., López, J., Mozas, J., Pericot, A., Sancho, M. A., González, N., Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. (2005). Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*, 48, 1736-1742.

Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), 1241214.

- Rowan, J. A., Rush, E. C., Obolonkin, V., Battin, M., Wouldes, T., & Hague, W. M. (2011). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU) body composition at 2 years of age. *Diabetes care*, 34(10), 2279-2284.
- Rowan, J. A., Rush, E. C., Plank, L. D., Lu, J., Obolonkin, V., Coat, S., & Hague, W. M. (2018). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 6(1), e000456.
- Ruiz, N. M., Íñiguez, J. P. G., Gracia, S. R., & Villagrasa, M. P. S. (2022). Prospective study on influence of perinatal factors on the development of early neonatal hypoglycemia in late preterm and term infants. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 96(3), 230-241.
- Saldana, T. M., Siega-Riz, A. M., & Adair, L. S. (2004). Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 79(3), 479-486.
- Samii, L., Kallas-Koeman, M., Donovan, L. E., Lodha, A., Crawford, S., & Butalia, S. (2019). The association between vascular complications during pregnancy in women with Type 1 diabetes and congenital malformations. *Diabetic Medicine*, 36(2), 237-242.
- Samimi, M., Jamilian, M., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2015). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational

diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 34(3), 388-393.

Sánchez, C., Fente, C., Barreiro, R., López-Racamonde, O., Cepeda, A., & Regal, P. (2020). Association between breast milk mineral content and maternal adherence to healthy dietary patterns in Spain: a transversal study. *Foods*, 9(5), 659.

Sandal, G., Uras, N., Gokmen, T., Oguz, S. S., Erdeve, O., Dilmen, U. (2013). Assessment of oxidant/antioxidant system in newborns and their breast milks. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(5), 540-543.

Santacruz, A., Collado, M. C., Garcia-Valdes, L., Segura, M. T., Martín-Lagos, J. A., Anjos, T., Sanz, Y. (2010). Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition*, 104(1), 83-92.

Santosa, I., Shoji, H., Itoh, S., & Shimizu, T. (2022). Roles of probiotics in reduction of neonatal jaundice in term newborns. *Juntendo Medical Journal*, 68(2), 140-146.

Sarathi, V., Kolly, A., Chaithanya, H. B., & Dwarakanath, C. S. (2016). Effect of soya based protein rich diet on glycaemic parameters and thyroid function tests in women with gestational diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 23(2), 201-208.

- Sasanow, S. R., Georgieff, M. K., & Pereira, G. R. (1986). Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *The Journal of pediatrics*, 109(2), 311-315.
- Sen, S., Rifas-Shiman, S. L., Shivappa, N., Wirth, M. D., Hébert, J. R., Gold, D. R., Oken, E. (2016). Dietary inflammatory potential during pregnancy is associated with lower fetal growth and breastfeeding failure: results from Project Viva. *The Journal of nutrition*, 146(4), 728-736.
- Shah, B. R., & Sharifi, F. (2020). Perinatal outcomes for untreated women with gestational diabetes by IADPSG criteria: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(1), 116-122.
- Sharma, P., Dilip, T. R., Mishra, U. S., & Kulkarni, A. (2023). The lifetime risk of developing type II diabetes in an urban community in Mumbai: findings from a ten-year retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 23(1), 1673.
- Shepherd, E., Gomersall, J. C., Tieu, J., Han, S., Crowther, C. A., & Middleton, P. (2017). Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzamelis, I., Yin, H., & Flier, J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(11), 3015-3025.

- Shi, X. Z., Lindholm, P. F., & Sarna, S. K. (2003). NF- κ B activation by oxidative stress and inflammation suppresses contractility in colonic circular smooth muscle cells. *Gastroenterology*, *124*(5), 1369-1380.
- Shin, D., Hur, J., Cho, E. H., Chung, H. K., Shivappa, N., Wirth, M. D., Lee, K. W. (2017). Pre-pregnancy body mass index is associated with dietary inflammatory index and C-reactive protein concentrations during pregnancy. *Nutrients*, *9*(4), 351.
- Shivappa, N., Hébert, J. R., Akhoundan, M., Mirmiran, P., & Rashidkhani, B. (2019). Association between inflammatory potential of diet and odds of gestational diabetes mellitus among Iranian women. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, *32*(21), 3552-3558.
- Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., & Hébert, J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public health nutrition*, *17*(8), 1689-1696.
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 508738.
- Smyth, C. (1999). The Pittsburgh sleep quality index (PSQI). *Journal of gerontological nursing*, *25*(12), 10-10.

- Soderborg, T. K., Borengasser, S. J., Barbour, L. A., & Friedman, J. E. (2016). Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia*, 59(5), 895-906.
- Stanislowski, M. A., Dabelea, D., Wagner, B. D., Sontag, M. K., Lozupone, C. A., & Eggesbø, M. (2017). Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*, 5, 1-12.
- Stephens, R. W., Arhire, L., & Covasa, M. (2018). Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity. *Obesity*, 26(5), 801-809.
- Stiemsma, L. T., & Michels, K. B. (2018). The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. *Pediatrics*, 141(4).
- Sussman, D., Ellegood, J., & Henkelman, M. (2013). A gestational ketogenic diet alters maternal metabolic status as well as offspring physiological growth and brain structure in the neonatal mouse. *BMC pregnancy and childbirth*, 13(1), 1-10.
- Swain, E. B., Jakus, P. M., Rice, G., Lupi, F., Maxson, P. A., Pacyna, J. M., ... & Veiga, M. M. (2007). Socioeconomic consequences of mercury use and pollution. *Ambio*, 45-61.

- Syed, M., Javed, H., Yakoob, M. Y., & Bhutta, Z. A. (2011). Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health*, *11*, 1-12.
- Şanlı, E., Kabaran, S. (2019). Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders. *Current genomics*, *20*(6), 419-427.
- Şimşek, Y., Karabiyik, P., Polat, K., Duran, Z., Polat, A. (2015). Mode of delivery changes oxidative and antioxidative properties of human milk: a prospective controlled clinical investigation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *28*(6), 734-738.
- Taylor, B. L., Woodfall, G. E., Sheedy, K. E., O'Riley, M. L., Rainbow, K. A., Bramwell, E. L., & Kellow, N. J. (2017). Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, *9*(5), 461.
- Thum, C., Cookson, A. L., Otter, D. E., McNabb, W. C., Hodgkinson, A. J., Dyer, J., & Roy, N. C. (2012). Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract?. *The Journal of nutrition*, *142*(11), 1921-1928.
- Tian, M., Li, Q., Zheng, T., Yang, S., Chen, F., Guan, W., & Zhang, S. (2023). Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut microbes*, *15*(1), 2206505.

- Tsakiridis, I., Giouleka, S., Mamopoulos, A., Kourtis, A., Athanasiadis, A., Filopoulou, D., Dagklis, T. (2021). Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: an overview of national and international guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 76(6), 367-381.
- Tunay, Z. Ö., Özdemir, Ö., Acar, D. E., Öztuna, D., & Uraş, N. (2016). Maternal diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more. *American journal of ophthalmology*, 168, 201-206.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027-1031.
- Tuzun, F., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2013). Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(3), 328-332.
- Val-Laillet, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Clouard, C. (2017). A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *The FASEB Journal*, 31(5), 2037-2049.
- Vansant, G., Wallace, S., & Godderis, L. (2016). Effect of maternal and paternal nutrition on DNAmethylation in the offspring: a systematic review of human and

a nimal studies. *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, 4(4), 81-97.

Varkaneh, H.K. (2018). Dietary inflammatory index in relation to obesity and body mass index: a meta-analysis. *Nutrition and Food Science*, 48(5):702-721

Vicariotto, F., Malfa, P., Torricelli, M., Lungaro, L., Caio, G., De Leo, V. (2023). Beneficial Effects of *Limosilactobacillus reuteri* PBS072 and *Bifidobacterium breve* BB077 on Mood Imbalance, Self-Confidence, and Breastfeeding in Women during the First Trimester Postpartum. *Nutrients*, 15(16), 3513

Vieira, M., Sankaran, S., & Pasupathy, D. *Fetal macrosomia. Obstet Gynaecol Reprod Med [Internet]*. 2020; 30 (5): 146–51.

Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S. C., Tan, B. K., Davies, M. J., Gillies, C. L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 369.

Walani, S. R. (2020). Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 150(1), 31-33.

Wang, H., Li, N., Chivese, T., Werfalli, M., Sun, H., Yuen, L., Yang, X. (2022). IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109050.

- Wang, Y., Liu, H., Zhang, L., Wang, X., Wang, M., Chen, Z., Zhang, F. (2023). Umbilical artery cord blood glucose predicted hypoglycemia in gestational diabetes mellitus and other at-risk newborns. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 277.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Bruckdorfer, K. R., & Whincup, P. H. (2006). Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *The American journal of clinical nutrition*, 83(3), 567-574.
- Wei, J., Heng, W., & Gao, J. (2016). Effects of low glycemic index diets on gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine*, 95(22), e3792.
- Wendland, E. M., Torloni, M. R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M. A., Campos, M. A., Schmidt, M. I. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*, 12, 1-13.
- World Health Organization. (2013). *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy* (No. WHO/NMH/MND/13.2). World Health Organization.

- Wu, Y., Bible, P. W., Long, S., Ming, W. K., Ding, W., Long, Y., Wang, Z. (2020). Metagenomic analysis reveals gestational diabetes mellitus-related microbial regulators of glucose tolerance. *Acta diabetologica*, 57, 569-581.
- Xu, Y., Zhang, M., Zhang, J., Sun, Z., Ran, L., Ban, Y., Hu, J. (2020). Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(2), E247-E253.
- Yadav, H., Lee, J. H., Lloyd, J., Walter, P., & Rane, S. G. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *Journal of biological chemistry*, 288(35), 25088-25097.
- Yamamoto, J. M., Kellett, J. E., Balsells, M., Garcia-Patterson, A., Hadar, E., Sola, I., Corcoy, R. (2018). Gestational diabetes mellitus and diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes care*, 41(7), 1346-1361.
- Yang, Y., Kan, H., Yu, X., Yang, Y., Li, L., Zhao, M. (2020). Relationship between dietary inflammatory index, hs-CRP level in the second trimester and neonatal birth weight: a cohort study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 66(2), 163-167
- Ye, G., Zhang, L., Wang, M., Chen, Y., Gu, S., Wang, K., Xie, X. (2019). The gut microbiota in women suffering from gestational diabetes mellitus with the failure

- of glycemic control by lifestyle modification. *Journal of Diabetes Research*, 2019(1), 6081248.
- Yefet, E., Bar, L., Izhaki, I., Iskander, R., Massalha, M., Younis, J. S., & Nachum, Z. (2023). Effects of probiotics on glycemic control and metabolic parameters in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(7), 1633.
- Yefet, E., Jeda, E., Tzur, A., & Nachum, Z. (2020). Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy—A population-based retrospective cohort study. *Journal of Diabetes*, 12(3), 205-214.
- Yessoufou, A., Nekoua, M. P., Gbankoto, A., Mashalla, Y., & Moutairou, K. (2015). Beneficial effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes: consequences in macrosomia and adulthood obesity. *Journal of diabetes research*, 2015(1), 731434.
- Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., Krajmalnik-Brown, R. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2365-2370.
- Zhang, H., Qiu, X., Zhong, C., Zhang, K., Xiao, M., Yi, N., Yang, X. (2015). Reproducibility and relative validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire for Chinese pregnant women. *Nutrition journal*, 14, 1-10.

- Zhang, Z., Wu, Y., Zhong, C., Zhou, X., Liu, C., Li, Q., Yang, N. (2021). Association between dietary inflammatory index and gestational diabetes mellitus risk in a prospective birth cohort study. *Nutrition*, 87, 111193.
- Zheng, J., Feng, Q., Zheng, S., & Xiao, X. (2018). The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One*, 13(5), e0197771.
- Zheng, W., Huang, W., Liu, C., Yan, Q., Zhang, L., Tian, Z., Li, G. (2021). Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 21, 1-9.
- Zheng, W., Xu, Q., Huang, W., Yan, Q., Chen, Y., Zhang, L., Li, G. (2020). Gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy. *MSystems*, 5(2), 10-1128.
- Zhou, J., Martin, R. J., Raggio, A. M., Shen, L., McCutcheon, K., & Keenan, M. J. (2015). The importance of GLP-1 and PYY in resistant starch's effect on body fat in mice. *Molecular nutrition & food research*, 59(5), 1000-1003.
- Zhou, L., Ding, C., Wu, J., Chen, X., Ng, D. M., Wang, H., Shi, N. (2021). Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes*, 15(6), 937-947.

Zimmer, D. M., Golichowski, A. M., Karn, C. A., Brechtel, G., Baron, A. D., & Denne, S. C. (1996). Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. *Diabetes Care*, 19(6), 591-596.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

 Doğu Akdeniz Üniversitesi <i>"Erdem, Bilgi, Gelişim"</i>	Eastern Mediterranean University <i>"Virtue, Knowledge, Advancement"</i>	Galileo Galilei Sk. / Str., 99628, Gazimağusa, KUZZEY KIBRIS / Famagusta, NORTH CYPRUS, via Mersin 10, TURKEY Tel: (+90) 392 630 1327 bayek@emu.edu.tr
Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu (BAYEK) / Board of Scientific Research and Publication Ethics		
Sayı: ETK00-2022-0273	28.11.2022	
Konu: Etik Kurulu'na Başvurunuz Hk.		
Sayın Uzm. Dyt. Fatma Bengü Kuyulu Bozdoğan		
Sağlık Bilimleri Fakültesi		
Doç. Dr. Seray Kabarandanişmanlığında sürdürdüğünüz "Gestasyonel Diyabet Durumunda Probiyotik Takviyesinin Gebelik Komplikasyonları, Beslenme Durumu, Yenidoğan Sağlığı Ve Anne Sütü Üzerine Etkileri: Randomize Kontrollü Çalışma" konulu doktora tez çalışmanızla ilgili etik onay başvurunuz Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 04.10.2022 tarih ve 22/12 sayılı toplantısında uygun bulunmuş olup Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurulu (BAYEK) tarafından onaylanmıştır.		
Çalışmalarınızda Başarılar Dileriz.		
		
Prof. Dr. Yücel Vural		
Etik Kurulu Başkanı		

Ek 2: Anket Formu

A) GENEL BİLGİLER

- 1) Yaşınız
- 2) Eğitim durumunuz
 - a) Okur yazar değil
 - b) okur yazar
 - c) ilkokul mezunu
 - d) ortaokul mezunu
 - e) lise mezunu
 - f) üniversite mezunu
- 3) Aylık gelir durumunuz?
 - a) 4000 tl altı b) 4000-8000 arası c) 8000 tl üzeri
- 4) Ailenizde diyabet tanısı alanlar oldu mu?
 - a) evet
 - b) hayır

B) GEBELİK DURUMUNA DAİR BİLGİLER

- 1) Gestasyon dönemi : hafta/ trimester
- 2) Kaçınıcı çocuğunuza gebesiniz?

- 3) Daha önceki doğumlarda doğum türünüz.....
- 4) Son iki gebelik arası süre(ay)
- 5) Önceki gebelik döneminde gestasyonel diyabet tanısı aldınız mı?
- a)evet b)hayır

Düşük sayısı.....

Ölü doğum sayısı.....

6)Daha önceki gebeliklerde herhangi bir sağlık sorununuz oldu mu?

1.hayır 2.hiperemezsi gravidarum 3. Hipertansiyon 4.preeklamsi 5.gestasyonel diyabet 6.üriner sistem enfeksiyonu 7.obezite 8.guatr 9.anemi 10.reflü

7)Gebelikten önce antibiyotik , kortikosteroid kullanımı oldu mu?

a)Evet(ne zaman?hangi sıklıkta, ne kadar süre)

b)hayır

C) BESLENME ALIŞKANLIKLARI

1) Gün içerisinde kaç öğün tüketiyorsunuz?

Ana öğün sayısı: ara öğün sayısı:

2)Gebelik öncesi herhangi vitamin ve mineral takviyesi kullandınız mı?

Vitamin ve mineraller	Günlük sıklığı
Vitamin A	
Vitamin B12	
Vitamin C	
Vitamin D	
Kalsiyum	
Folik asit	
Demir	

Gebelik öncesi özel bir diyet uyguladınız mı?

Gebelik öncesi uyguladığınız özel diyetin çeşidi nedir?

- a)sürdürülebilir akdeniz diyeti temelli kilo verme diyeti
- b) az yağlı az kolesterolü sağlıklı beslenme diyeti
- c)az tuzlu diyet
- d) aralıklı açlık

e)ketojenik diyet

2) Günlük su tüketiminiz kaç su bardağıdır?

3) Gebeliğinizde hangi vitamin/ mineral takviyesini alıyorsunuz, ne amaçla?

Vitamin mineral adı	Kullanım şekli	Ne zaman başladınız	Tüketim sıklığı	amaç

Kodlar:

Kullanım şekli: 1.Şurup/sıvı 2.tablet 3.ampul

Başlama dönemi:1.0-3 ay 2.3-6 ay

Tüketim sıklığı: 1.hergün 2.günaşırı 3.haftada 1-2 4.15 günde 17.) Gebelik süresince beslenme düzeninizde değişiklik oldu mu?

1. Miktar arttı 2.miktar azaldı 3.değişmedi 4.bilinçli olarak sağlıklı beslenmeye çalışıyorum

besinler	Değişiklik durumu	besinler	Değişiklik durumu
Süt-yoğurt		sebzeler	
peynir		meyveler	
Kırmızı et		ekmek	
İşlenmiş et(sucuk,salam)		Pirinç bulgur makarna	
Beyaz et		Sıvı yağ	
kurubaklagil		Katı yağ	
Yağlı tohumlar		Şeker bal reçel	
yumurta		kahve	

D) FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

1) Geceleri kaç saat uyuyorsunuz?

- A) 4 saatten az
B) 4-6 saat
b) 7-8 saat
c) 8 saatten fazla

2) Fiziksel aktivite yapıyor musunuz? a)evet

b)hayır

	Haftada 1	Haftada 2-3 kere	Haftada 4-5 kere	Hergün	süre
Voleybol,tenis,basketbol					
koşu					
yüzme					
yürüyüş					
diğer					

ANTROMOPETRİK ÖLÇÜMLER

	Gebelik öncesi	Güncel ağırlık
Ağırlık (kg)		
Boy(cm)		
BKİ		
Tansiyon(mmHg)		

KAN BULGULARI

TNF- α	
CRP	
İL-6	
Hba1c	
Glikoz	

E.İKİNCİ AŞAMA(DOĞUM);

A) DOĞUMA ANNEYE DAİR BİLGİLER

- 1) Doğumdaki gebelik yaşı.....hafta
- 2) Vücut ağırlığı.....kg
- 3) Doğum şekliniz nedir?
- a) normal doğum b)planlı sezaryen c) acil sezaryen

4.Doğum anında aşağıda yer alan müdahalelerden hangisi yapılmış ise işaretleyiniz.

Suni sancı	
epidural	
epizyotomi	
forseps kullanımı	
Diğer.....	

B) DOĞUMDA BEBEĞE DAİR BİLGİLER

- 1) Antrometrik ölçümler

Vücut ağırlığı(kg)	
Boy uzunluğu(cm)	
Baş çevresi(cm)	

- 2) apgar skoru.....
- 3) Bebeğe yenidoğan yatışı durumu?
- a) evet (doğum yaralanması, hipoglisemi,sarıklık)
- b) hayır
- 4) Bebek anne sütünü doğumdan kaç saat sonra aldı?.....

F.ÜÇÜNCÜ AŞAMA(DOĞUMDAN 1 AY SONRA):

- 1) Bebeğiniz anne sütü alıyor mu?
- 2) Bebeğin antropometrik ölçümleri?

Vücut ağırlığı(kg)	
Boy uzunluğu(cm)	
Baş çevresi(cm)	

- 3) Annenin antropometrik ölçümleri?

..... kg, cm

- 4) Bebeğin enfeksiyon geçirme durumu?
- a) evet b)hayır
- 5) Bebeğiniz günde kaç saat uyuyor?.....

Ek 3: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

Sevgili katılımcı, sizi ‘*Gestasyonel Diyabet Durumunda Probiyotik Takviyesinin Gebelik Komplikasyonları, Beslenme Durumu, Yenidoğan Sağlığı ve Anne Sütüne Etkileri: Tek Merkezli Randomize Kontrollü Çalışma*’ başlıklı araştırmaya katılmaya davet ediyoruz.

Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, gestasyonel diyabette Akdeniz diyet modeli ile uyumlu beslenmeye ek olarak probiyotik takviyesinin antropometrik ölçümlere, glisemik duruma ve anne sütü total antioksidan seviyesine etkisini araştırmaktır.

Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden bir defaya mahsus olma üzere süt örneği almamız gerekmektedir. Alınan anne sütünde total antioksidan seviyesi ölçülecektir. Bunun sonucunda gebelik döneminde beslenme alışkanlıklarınızın kendi sütünüzün antioksidan özelliğine ve bebeğinizin sağlığını nasıl etkilediğini öğrenmiş olacaksınız. Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda, araştırmacılar ile toplam 4 görüşme yapacaksınız ve her bir görüşme ortalama 20 dk sürecektir

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Bu bilgilerden sonra böyle bu araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Kabul ediyorum ☐ Kabul etmiyorum ☐ Katılımcı: Adı, soyadı:

İmza: