

Maternal Obesity and Microbiota

Berna Betül CİHAN^{1,a}, Tuğba KÜÇÜKKASAP CÖMERT^{1,b}

¹Çankırı State Hospital, Çankırı, TURKEY

²Gülhane Sağlık Bilimleri University, Ankara, TURKEY

ORCID: ^a 0000-0001-5482-8450; ^b 0000-0001-8925-2586

ABSTRACT

Obesity is becoming an important public health problem, reaching the status of "epidemic" worldwide. Maternal obesity contributes to preeclampsia and gestational diabetes, both of which increase the risk of non-insulin-dependent diabetes and metabolic syndrome later in life. Maternal obesity and body weight gain affect colon and breast milk microbiota composition, diversity and activity during pregnancy and lactation. The gut microbiome is a critical component of an individual's metabolism and overall health. In the perinatal period, inflammatory and immune changes and the intestinal function and bacterial composition of the mother change as pregnancy progresses. Intestinal dysbiosis has been observed in obese pregnancies. It has concluded that the developing intestinal dysbiosis affects the production of short-chain fatty acids, which are the energy source for colonocytes, and causes metabolic changes that may adversely affect the development of the baby in the mother's womb. In addition, such microbial changes can be transmitted to infants at birth as well as during breastfeeding, also affecting infant microbial colonization and immune system maturation. It can be suggested as a dietary strategy for the regulation of maternal and infant intestinal microbiota composition by using probiotic supplementation in the perinatal and early postnatal period.

Key words: Maternal Obesity, Microbiota, Pregnancy, Probiotics.

Maternal Obezite ve Mikrobiyota

ÖZ

Obezite, dünya çapında "salgın" statüsüne ulaşan önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmektedir. Maternal obezite, preeklampsi ve gestasyonel diyabete katkıda bulunur ve her ikisi de bireylerin yaşamının ilerleyen dönemlerinde insüline bağımlı olmayan diyabet ve metabolik sendrom riskini artırır. Maternal obezite ve vücut ağırlığı artışı, gebelik ve laktasyon döneminde kolon ve anne sütü mikrobiyota kompozisyonunu, çeşitliliğini ve aktivitesini etkiler. Bağırsak mikrobiyomu, bireyin metabolizmasının ve genel sağlığının kritik bir bileşenidir. Perinatal dönemde, gebelik ilerledikçe inflamatuvar ve bağışıklık değişiklikleri ile annenin bağırsak fonksiyonu ve bakteri kompozisyonu değişmektedir. Obez gebeliklerde intestinal disbiyozis geliştiği görülmüştür. Gelişen intestinal disbiyozisin kolonositler için enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asidi üretimini etkileyerek, anne karnındaki bebeğin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilecek metabolik değişimlere neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu tür mikrobiyal değişiklikler, bebek mikrobiyal kolonizasyonunu ve bağışıklık sistemi olgunlaşmasını da etkileyerek doğum sırasında ve ayrıca emzirme sırasında bebeklere aktarılabilir. Perinatal ve erken postnatal dönemde probiyotik takviye kullanılarak anne ve bebek intestinal mikrobiyota kompozisyonunun düzenlenmesi için diyet stratejisi olarak önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Maternal Obezite, Mikrobiyota, Probiyotikler.

GİRİŞ

Maternal obezite, obstetrik patolojilerle ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Gebelikten bağımsız olarak, bağırsak mikrobiyotasının metabolik kontrolü sistemik olarak etkilediği belirtilmektedir (Taddei ve ark. 2018).

Annenin, yetersiz veya aşırı beslenmesi, obezitenin erken programlanmasına etki etmektedir. Bu durumda, annenin gebelik ve emzirme dönemindeki beslenme durumu, bebeklerin sağlığının programlanmasında önemli bir rol oynar. Deneysel çalışmalar ve hayvan çalışmaları, gebelik ve laktasyon döneminde maternal obezitenin yenidoğan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu ve metabolik hastalık riskini artırdığını göstermektedir. (Lawlor ve ark. 2012). Ayrıca maternal obezite, preeklampsi ve gestasyonel diyabet oluşumuna neden olabilmektedir. Her iki durum da, bireylerin yaşamının ilerleyen dönemlerinde insüline bağımlı olmayan diyabet ve metabolik sendrom riskini artırmaktadır. Gebelikten önce annede aşırı kiloluluk durumunun ve obezitenin, artmış neonatal oksidatif stres ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Garcia-Mantrana ve Collado 2016).

Fetüsün enerji ihtiyacını artırmak için bakteri kaynaklı süreçlerin sonucu olarak gebelikte inflamasyon ve vücut ağırlığı artışı olabilmektedir. Bu değişiklikler aynı zamanda annenin metabolik profili ile de ilişki göstermekte, gebelik komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunmakta, yenidoğanın metabolik ve immünojenik sağlığını etkilemektedir (Gomez-Arango ve ark. 2016).

Gebelikte bağırsak mikrobiyotası bileşimi, gebelik öncesi vücut ağırlığına ve gestasyonel vücut ağırlığı kazanımına göre değişmektedir. Enerji tüketimi ve depolanması, bağırsak mikrobiyotasındaki sapmalar ile ilişkili görünmektedir, bu da fermentasyon miktarını ve sindirilemeyen farklı karbonhidratların absorpsiyonunu artırmaktadır (Taddei ve ark. 2018).

Maternal obezite, sezaryen ve perinatal antibiyotiklere maruz kalma maternal mikrobiyal transferininin bozulmasına neden olur. Bu durumun, yenidoğanda obezite riskini artıran anormal bebek mikrobiyal kolonizasyonuna sebep olabileceği

vurgulanmaktadır (Garcia-Mantrana ve Collado 2016).

Maternal mikrobiyota, hem kısa hem uzun vadeli etkilerle yenidoğanın ilk mikrobiyal kolonizasyonuna önemli katkıda bulunmaktadır. Gebelikten yaşamın ilk iki yılına kadar olan erken yaşam dönemi; mikrobiyal kolonizasyon, bağışıklık sistemi olgunlaşması, bilişsel gelişim ve metabolik stimülasyon için son derece önemlidir. Farklı faktörler maternal mikrobiyotayı şekillendirmekte, değiştirmekte ve maternal disbiyoz yenidoğana aktarılmaktadır (Calatayud ve ark. 2019).

Probiyotikler bağırsak mikrobiyal kompozisyonu düzenlemektedir ve epitelyal hücre adezyon moleküllerini artırıp bağırsak geçirgenliğini, sistemik inflamasyonu ve insülin direncini azaltmaktadır. Ayrıca, glukagon benzeri peptit 1'in salgılanmasıyla sonuçlanan kısa zincirli yağ asitlerinin (örneğin propiyonik asit ve butirik asit) üretimini teşvik ederek vücut ağırlığını düzenlemeye destek sağladığı bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020).

Bu derlemenin amacı, maternal obezitenin mikrobiyota ile ilişkisinin ve probiyotik kullanımının maternal obezite üzerine etkisinin çalışmalar ve literatür temelinde açıklanmasıdır.

1. MATERNAL OBEZİTE VE MİKROBİYOTA DEĞİŞİKLİKLERİ

Maternal obezitenin bebek bağırsak mikrobiyotası üzerindeki potansiyel etkisi, bulaşan bakteriler veya ailenin beslenme alışkanlıkları nedeniyle olmaktadır. Obezitenin kalıtsallığının kısmen "obezojenik" bağırsak bakterilerinin bulaşmasından kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (Laursen ve ark. 2016).

Mikrobiyota bileşiminin gebelik boyunca kazanılan vücut ağırlığı miktarına göre değişiklik gösterdiği, *Bacteroides* türlerinin gebelik öncesi vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) değeri ve gebelikte vücut ağırlığı artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Abenavoli ve ark. 2019).

Bacteroides türleri, anne sütü oligosakkaritleri dahil olmak üzere kompleks polisakkaritlerin ana katabolizatörleridir. Bu polisakkaritlerin kısa zincirli yağ asitlerine fermentasyonu, konakçı için büyük bir enerji kaynağı sağlar ve muhtemelen hızla büyüyen bebek için hayati derecede önemlidir. Ek olarak, *Bacteroides* türleri tarafından üretilen polisakaritler, CD4

genişlemesini ve anti-inflamatuarsitokin IL-10'un üretimini uyararak sağlıklı bağırsak mukozal bağıışıklığını destekler (Chu ve ark. 2016).

Öte yandan, gebelikte normal vücut ağırlığına sahip kadınlarda *Bifidobacterium* sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin ilk üç ayında *Clostridium* düzeyleri, BKİ değeri ile ilişkili bulunmuştur (Abenavoli ve ark. 2019).

Yapılan bir çalışmada, normal ağırlıkta (n=60) veya aşırı kilolu/obez (n=80) olarak gruplandırılan gebelerden 12., 24., 36. haftalarda dışkı örnekleri toplanmıştır; α -çeşitliliğinin, gebelik evresi veya maternal obezite durumu ile değişmediği, β -çeşitliliğinin ise ikinci trimestirde farklılaştığı gösterilmiştir. *Actinobacteria*, *Lachnospiraceae*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* ve *Anaerotuncus* bollukları gebelik evresi ile ilişkili bulunmuş, maternal obezite durumu, artan *Lachnospiraceae*, *Bilophila*, *Dialister* ve *Roseburia* bolluğu ile ilişkilendirilmiştir (Ruebel ve ark. 2021). Azalmış *Gammaproteo bacteria* ve/veya artmış *Clostridia*'nın, metabolik risk taşıyan obez annelerden doğan bebeklerin dışkısında önemli biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (Soderborg ve ark. 2018).

Maternal obezitenin, maternal hiperglisemiden ziyade gebelik yaşına göre iri bebek için daha güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmektedir. Probiyotik desteğinin gestasyonel diyabet (GDM) grubunda yenidoğan doğum ağırlığını hafif düzeyde düşürmede olumlu bir etkiye sahip olduğu ancak aşırı kilolu grupta anne BKİ'sinin yenidoğan doğum ağırlığında hâlâ çok önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Wang ve ark. 2020).

Maternal obezitenin, bağırsak mikrobiyomunda ölçülebilir değişiklikler sağlama derecesi, maternal obezitenin etiyojisine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu bağlantıda yapılan bir çalışmada, 18-27 aylık çocuklardan (n=77) dışkı örnekleri alınmıştır, obez annelerin çocuklarının, obez olmayan annelerin çocuklarından önemli ölçüde daha yüksek bir Shannon Çeşitlilik İndeksi'ne sahip olduğu gösterilmiştir. Obez annelerden doğan çocuklarda daha fazla *alfa* çeşitlilik gözlemlenmiştir. Obez ve obez olmayan babaların çocukları arasında bir fark bulunmamıştır. Bu durum, çocuklarda annenin BKİ'sinin, babanın BKİ'sinden daha fazla obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Galley ve

ark. 2014).

Maternal obezite, yenidoğan obezitesi için artan risk ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, Obez veya normal kilolu annelerden doğan iki haftalık bebeklerden dışkı mikrobiyomu alınmıştır. Bu mikrobiyomlar ile fareler kolonize edilmiştir. Kolonize edilmiş farelerin karaciğer ve kemik iliği hücrelerinde metabolik ve inflamatuvar değişiklikler bulunmuş; bu fareler, batı tarzı diyet maruz kaldıktan sonra vücut ağırlığı artışı ve yağlı karaciğer gelişimi durumunu hızlandırmaya yatkınlık göstermiştir (Soderborg ve ark. 2018).

Gebelik öncesinde obez ve normal kilolu olan annelerin plasentalarından zenginleştirilmiş mikrobiyomlar karşılaştırıldığında obez olan annelerin mikrobiyomlarının, bolluğunun ve çeşitliliğinin daha az olduğu bildirilmektedir. Bir tür gram pozitif bakteri olan ve *Lactobacillus*'un, gebe kalmadan önce obez olan kadınlardan alınan plasentalarda, gebelik öncesi normal ağırlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (Benny ver ark. 2021).

"İyi bakteri" olarak adlandırılan *Lactobacillus* türleri, glikozun laktik aside dönüşümüne katkıda bulunmaktadır. *Lactobacillus*'un muhtemelen hematogen, enterik veya enterohepatik transfer yoluyla annenin bağırsağından plasentaya geçebileceği varsayılmıştır. Kesin mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da *Lactobacillus*'taki azalma, endometriozis oluşumunun artmasıyla ilişkili bulunmuştur (Benny ver ark. 2021).

Maternal Obezite, Mikrobiyota ve Beslenme İlişkisi

Bebeklik dönemindeki bağırsak mikrobiyomu bileşimi, daha sonraki mikrobiyom kolonizasyonu ile ilişkilidir. Gebelik ve bebeklik döneminde maternal obeziteye maruz kalma nedeniyle oluşan disbiyozun metabolik sağlık üzerinde daha sonra sonuçları olabilmektedir. Hem annelerin hem de yavruların yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslendiği bir çalışmada, YYD ile beslenen annelerin yavrularında fekal tür zenginliği azalmıştır (Wankhade ve ark. 2017).

Yenidoğanda, maternal yüksek yağlı diyetin neden olduğu yavru bağırsak mikrobiyota disbiyozu ve metabolik bozukluk yetişkinliğe kadar devam edebilmektedir (Guo ve ark. 2018). Yapılan bir çalışmada, *Ruminococcus* ve *Paraprevotella*'nın

toplam yağ ve doymamış yağ asidi alımı ile, *Collinsella* ve *Anaerostipes*'in ise protein alımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca *Collinsella* diyet lifi ile negatif, diyet yağı ile pozitif bir korelasyona sahiptir. Maternal BKİ; yağ kütlesi, trigliserit ve insülin seviyeleri *Bilophila* ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Ruebel ve ark. 2021). Artan *Staphylococcus* konsantrasyonu, artan serum kolesterol seviyeleri ile önemli ölçüde pozitif yönde koreledir. Artan *Bacteroides* sayıları, daha yüksek seviyelerde HDL kolesterol, folik asit ve daha düşük triaçilgliserol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Abenavoli ve ark. 2019).

Maternal YYD tüketiminin yenidoğanların bağırsak mikrobiyotası ve serum profili üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, dişi fareleri üremeden 6 hafta önce, gebelik ve emzirme boyunca (*B. breve*, *L. acidophilus*, *L. casei* ve *S. thermophilus*) normal diyet, yüksek yağlı diyet veya yüksek yağlı diyetle beraber günlük probiyotiklerle beslenmiştir. YYD tüketen annelerin yenidoğanlarının total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), glikoz, insülin ve leptin seviyeleri, normal diyetle beslenenlere göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Annenin YYD ile beslenmesi, tüm yavrular sütten kesmeden sonra standart diyetle beslenmesine rağmen vücut ağırlığı ve serum lipid konsantrasyonları artışı yetişkinlik boyunca devam etmektedir. Ayrıca erişkin yaş döneminde de glukoz, insülin ve leptin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Bu veriler, anne diyetinin yenidoğan metabolizması üzerindeki uzun vadeli etkisini vurgulamaktadır. Maternal probiyotik desteği, yetişkinlik döneminde de vücut ağırlığını ve serum lipid seviyelerini kalıcı olarak azaltmış, tüm yenidoğanlarda leptin seviyesini düşürmüştür (Guo ve ark. 2018).

61-164 g karbonhidrat içeren bir diyetle günde yaklaşık 20-60 g sindirilmemiş karbonhidratın kalın bağırsağa ulaştığı tahmin edilmektedir. Sindirilmemiş karbonhidrat miktarı, kolona ulaşan yağ ve protein miktarından daha fazladır ve bu durumun ince bağırsak mikrobiyotasını etkileme olasılığı daha yüksektir. Yüksek yağlı diyetlerde (toplam enerji alımının >%35'i), daha büyük bir yağ oranının kolona ulaşma riski nedeniyle, karbonhidrat yıkımı için kullanılan bakterilerin azaldığı ve mikrobiyal kompozisyonda değişim olduğu varsayılmaktadır. Buna karşılık, yüksek lifli diyetler (günde >25g), kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterilerin (*Holdemania* ve *Roseburia*

gibi) görece daha fazla bolluğu ve laktat üretici bakterilerin (*Collinsella* gibi) ise daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (Maher ve ark. 2020).

Bacteroides'in yağ ve protein tüketimi ile pozitif bir ilişkisini tanımlarken, yüksek karbonhidrat alımı, göreceli olarak *Prevotella* bolluğu ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, protein alımı ile *Bacteroides*'in nispi bolluğu arasında ters bir eğilim gösterirken *Prevotella* karbonhidrat alımı arasında ilişki saptanmamıştır (Garcia-Mantrana ve Collado 2016).

Maternal yüksek proteinli diyetin farelerde obeziteye yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. (Hallam ve ark. 2014). İnsan bağırsağı mikrobiyotasındaki ana bakterilerden olan ve obez bireylerde sayısı azalan *Bifidobakteri türünün* ve *Roseburia/Eubacteriumrectale* oranınının yüksek proteinli diyet tüketen farelerde de azaldığı belirlenmiştir (Abenavoli ve ark. 2019, Hallam ve ark. 2014).

Gebe kadınlarda düşük diyet proteinin, (~%8 protein, doğumdan sonraki 5. günden 100. güne kadar) obez ve Tip 2 diyabetli bireylerde miktarı azaldığı bildirilen *Roseburiaintestinalis* düzeylerini arttırdığı belirtilmektedir. Düşük diyet proteinin, aterosklerotik lezyon gelişimi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Abenavoli ve ark. 2019, Rubaye ve ark. 2021).

Probiyotik Kullanımının Etkisi

Gebelik sırasında probiyotik desteğinin kan glukozu, gestasyonel vücut ağırlığı artışı (GVA), GDM riski ve HbA1C üzerinde olumlu etkileri olabilmektedir. Obez gebe 50 kadın ile yapılan bir çalışmada, doğuma kadar 14-20. gebelik haftasında rastgele(1:1) çoklu suşlu probiyotik(4 kapsül Vivomixx®; toplam 450 milyar CFU/gün) veya plasebo verilmiş, gruplar arasında GVA, GDM, HbA1C konsantrasyonları ve bebek doğum ağırlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yalnızca probiyotik verilen grupta zaman içinde α -çeşitliliğinde genel bir artış gösterilmiştir (Halkjær ve ark. 2020).

Gebelikte probiyotik desteğinin, kadınlarda doğumdan sonra obezite riskini azalttığı ve çocuklarında aşırı vücut ağırlığı artışını en aza indirdiği öne sürülmüştür. FTO, obezite ile ilişkili en güçlü risk genidir ve çok sayıda çalışmada BKİ, obezite riski ve Tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında probiyotik desteğinin, kadınların FTO geninin promotöründeki

DNA metilasyon durumunu azaltabileceğini ve bunun da transkripsiyonunu potansiyel olarak artırabileceğini ortaya koymuştur (Vähämiko ve ark. 2018).

İran'da yapılan bir çalışmada gebelik öncesi veya erken gebelik BKİ ≥ 25 olan ve 22. gebelik haftasında açlık plazma glukozu <92 mg/dl olan kadınlar, 24. gebelik haftasından itibaren günde 100 g probiyotik veya konvansiyonel yoğurt (organik olmayan, kimyasal ilaçlar kullanılarak yetiştirilmiş yemlerle beslenen, hormon vb. kullanılan sığırlardan elde edilen süttten üretilen yoğurt) tüketenler olarak gruplara ayrılmıştır. Probiyotik kullanan grupta (*Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis*) açlık plazma glikozu ve 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT), konvansiyonel yoğurt grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Asgharian ve ark. 2020).

Gebelik öncesi obez olan kadınlarla yapılan çalışma, günlük probiyotik (dört kapsül Vivomixx®; sekiz probiyotik bakteri suşu dahil olmak üzere toplam 450 milyar CFU/gün) kullanımının obez gebe kadınlarda bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek gebelik ve doğum komplikasyonları geliştirme riskini azaltacağını gösterebilmektedir. Böylece, hamilelik sırasındaki bu müdahale bebeğin mikrobiyotasını etkileyerek gelişimi ve sağlığı üzerinde önemli değişikliklere neden olacaktır (Halkjaer ve ark. 2016).

Balık Yağı ile Probiyotiklerin Birlikte Kullanımı

Bir müdahale çalışmasında bireyler: balık yağı + plasebo, probiyotikler + plasebo, balık yağı + probiyotikler ve plasebo + plasebo olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Balık yağı (1,9 g dokosaheksaenoik asit ve 0,22 g eikosapentaenoik asit) ve probiyotik desteği (*Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*) uygulanmıştır. Gebelik sırasında balık yağı ve/veya probiyotik desteğinin güvenli ve iyi tolere edilmiş olduğu, ancak aşırı kilolu ve obez kadınlarda GDM riskinde azaltma veya glikoz metabolizmasını iyileştirmede hiçbir fayda sağlamadığı belirtilmiştir (Pellonper ve ark. 2019).

Fazla kilolu/obez kadının bağırsak mikrobiyotasını inceleyen çalışmada, GDM'li kadınlardan farklı olarak, GDM'siz kadınlarda, özellikle balık yağı + probiyotik desteğinin gebelik boyunca bakteri türlerinin göreceli bolluğunda değişiklikler gösterdiği belirtilmiştir. GDM'li bireyler, GDM'si olmayan bireylerle

karşılaştırıldığında, gebeliğin geç dönemlerinde *Ruminococcus obeum* (obez bireylerin bağırsak mikrobiyota bileşimlerine fazla bulunur) bolluğu artış göstermektedir (Mokkala ve ark. 2020).

Fazla kilolu/obez gebe kadınlara (n = 358) erken dönem gebelikten itibaren balık yağı + plasebo, probiyotikler + plasebo, balık yağı + probiyotikler veya plasebo + plasebo desteği VLDL partiküllerinin konsantrasyonlarında ve lipid bileşenlerinde azalma göstermiştir. Balık yağı ve özellikle balık yağı ve probiyotik kombinasyonu, aşırı kilolu veya obez olan gebe bireylerde serum lipidlerini değiştirirken, tek başına probiyotiklerle böyle bir etki görülmemiştir. Çalışmada balık yağı + plaseboda metabolitlerde balık yağı + probiyotik kombinasyonuna göre daha az değişiklik meydana gelmiştir, bu da balık yağı ve probiyotiklerin maternal metabolizma üzerine sinerjik bir etkisi olduğunu düşündürmüştür (Mokkala ve ark. 2021).

2. MATERNAL OBEZİTE, DİSBIYOZİS VE GEBELİK RİSKLERİ

Obez gebeliklerde intestinal disbiyozis geliştiği, gelişen intestinal disbiyozisin bağırsak için enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asidi üretimini etkileyerek, gebelikte bebeğin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilecek metabolik değişimlere neden olduğu gösterilmiştir (Zhou ve Xiao 2018).

Maternal Obezite ve Doğum Ağırlığı

Diyabeti olmayan, BKİ ≥ 30 kg/m² olan kadınlara, doğuma kadar *Lactobacillus rhamnosus GG* ve *Bifidobacterium lactis BB12* veya plasebo verilmiştir. Probiyotik desteğinin, aşırı gestasyonel vücut ağırlığı veya bebek doğum ağırlığı artış oranını azaltmamıştır (Okesene-Gafa ve ark. 2019).

Maternal Obezite ve Gestasyonel Diyabet

BKİ'deki her birim artış için GDM riski %4 artmaktadır. Sağlıklı bir BKİ aralığına sahip annelere kıyasla obezlerde bozulmuş glukoz toleransı ve *Gemella* düzeyinde artış gözlenmiştir. Gebelik öncesi BKİ'nin ve *Gemella*'nın anne sütündeki diferansiyel bolluğunun, gestasyonel glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (LeMay-Nedjelski ve ark. 2020).

İkinci trimesterden itibaren fazla kilolu ve obez kadınlara

uygulanan probiyotik desteğinin (*Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*) 28. gebelik haftasında OGTT ile değerlendirilen GDM'yi önleyip önlemediğini değerlendiren çalışmada, kullanılan probiyotiklerin, aşırı kilolu ve obez gebe kadınlarda GDM'yi önlemediği belirlenmiştir (Callaway ve ark. 2019).

Bağırsak Mikrobiyom Bileşimi ile Dolaşımdaki Metabolik Hormonlar

Gebelik sırasında meydana gelen inflamasyon ve vücut ağırlığı artışı, fetüsün enerjilerini artırmak için mikrobiyal kompozisyon değişim süreçlerinin sonucu olabilmektedir. Bu değişiklikler aynı zamanda annenin metabolik profili ile de bağlantılı olabilmekte, gebelik komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunmakta ve ayrıca yenidoğanın metabolik ve immünolojik sağlığını etkilemektedir. Gebeliğinin 16. haftasındaki bireylerde bağırsak mikrobiyal kompozisyon bileşimi ile dolaşımdaki metabolik hormonlar arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için yapılan çalışmada, metabolik hormon düzeyleri ve mikrobiyal kompozisyonları, aşırı kilolu ve obez kadınlar arasında farklılık göstermiştir. Adipokin düzeyleri, enerji metabolizmasında baskın familyalar olan *Ruminococcaceae* ve *Lachnospiraceae* ile güçlü bir şekilde ilişkili; insülin, *Collinsella* cinsi ile pozitif korele bulunmuştur. Gastrointestinal polipeptid, *Coprococcus* cinsi ile pozitif, *Ruminococcaceae* familyası ile negatif korelasyon göstermiştir (Gomez-Arango ve ark. 2016).

3. MATERNAL OBEZİTE, 0-1 YAŞ DÖNEM BESLENME VE MİKROBIYOTA İLİŞKİSİ

Anne Sütü, Maternal Obezite ve Barsak Mikrobiyomu

Anne sütünde bulunan taksonlar arasında, *Staphylococcus* ve *Streptococcus*, evrensel olarak baskın olarak tanımlanmıştır. *Corynebacterium*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Serratia*, *Ralstonia*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyalarının birkaç üyesi de dâhil olmak üzere birçok ek takson, anne sütü mikrobiyotasının çekirdeğini oluşturmaktadır (Boudry ve ark. 2021).

Anne sütü, çeşitli ve farklı türlerden bolluğu olan bir mikrobiyotaya sahiptir. Bu mikrobiyota maternal BKİ, glikoz

tolerans durumu, doğum şekli ve etnik köken gibi etkenlerle ilişkili görünmektedir. Maternal gebelik öncesi BKİ'nin anne sütünün mikrobiyal bileşimi ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Gebelik döneminde oral glukoz tolerans testi ile kan glikozu ve laktasyon döneminde anne sütü örnekleri toplanan çalışmada; anne özellikleri (anne BKİ [hamilelik öncesi, doğumdan 3 ay sonra], glukoz toleransı, doğum şekli ve etnik köken) ile süt mikrobiyota *alfa* çeşitliliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (LeMay-Nedjelski ve ark. 2020).

Anne sütü alan bebeklerde artan göreceli *Bifidobacteriaceae* ve *Enterobacteriaceae* bolluğu ancak daha düşük bağırsak mikrobiyal çeşitliliği gözlenmiştir (Forbes ve ark. 2018). Bebeklerini sadece anne sütü ile besleyen annelerin sütlerinde *Acinetobacter* insidansı artmıştır. Bebeklerini sadece anne sütü ile besleyen annelerden ve anne sütü yanında diğer sütlerle besleyen annelerden alınan anne sütü örnekleri kıyaslandığında sadece anne sütü ile besleyenlerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* cinslerinin daha yüksek prevalansı bulunmuştur. Bu cinsler, sağlıklı, anne sütüyle beslenen bebeklerden elde edilen bağırsak mikrobiyotasının tipik bileşenleri olarak kabul edilmektedir ve bunların göreceli bolluklarındaki farklılıklar, bebek bağışıklık gelişimi ve yenidoğan mikrobiyotasının oluşturulması için önemli etkilere sahip olabilmektedir (Solis ve ark. 2010).

Obez annelerde doğumdan sonraki üç ayda anne sütünde *Bacteroidetes* filumundan üyelerin insidansının daha yüksek olduğunu ve proinflamatuvar bir filum olan *Proteobacteria* üyelerinin insidansının aşırı kilolu annelerde gözlenen insidanslara kıyasla daha düşük olduğunu saptamıştır. Ayrıca, gebelik öncesi obez bir BKİ sergileyen kadınlarda anne sütü mikrobiyotasında *Staphylococcus* cinsinin göreceli olarak daha fazla bolluğu gözlenmiştir. (LeMay-Nedjelski ve ark. 2020). *Staphylococcus* cinsinin aşırı kilolu annelerle, *Bifidobacterium*'un normal vücut ağırlığına sahip annelerle ilişkili olduğunu bulunmuştur (Cortés-Macías ve ark. 2021). Başka bir çalışma, normal vücut ağırlığına sahip kadınlara kıyasla aşırı kilolu kadınlarda *Staphylococcus* ve *Escherichiacoli* düzeylerinin arttığını bildirseler de, aşırı kilolu annelerin bağırsak mikrobiyotasında nispi *Bifidobacterium* bolluğunun daha düşük olduğunu bildirmiştir (Garcia-Mantrana ve Collado 2016).

Normal vücut ağırlığına sahip annelerden alınan sütün, daha yüksek bir *Streptococcus* ve *Bifidobacterium* cinsi bolluğu ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Aşırı kilolu annelerin süt mikrobiyotalarında daha düşük *Bifidobacterium* seviyeleri olduğu bildirilmiştir (Cortés-Macias ve ark. 2021).

Tamamlayıcı Beslenme, Maternal Obezite ve Barsak Mikrobiyomu

Yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında yüksek yağlı bir diyetle maruz kalan neonatal mekonyumda kayda değer bir *Bacteroides* azalması ortaya koymuştur. 6 haftalıkken, bebek bağırsak mikrobiyomu annenin gebelik diyetine göre değişmeye devam etmiş ve gebelikte annenin yüksek yağlı diyetle maruz kalan bebeklerde *Bacteroides* sürekli olarak tükenmiştir (Chu ve ark. 2016).

3 aylık ve 12 aylık bebeklerden alınan bağırsak mikrobiyomları ile yapılan çalışmada, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklere ek olarak, tamamlayıcı gıdalara erken başlayan bebeklerde hem 3 hem de 12 ayda bağırsak mikrobiyota Shannon Çeşitliliği'nde bir artış gözlemlenmiştir. *Bilophilawads worthia* ve *Lachnospiraceae Roseburia*'nın sırasıyla 3 ve 12 aylıkken erken tamamlayıcı beslenme ve daha yüksek bütirik asit konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. *L. Roseburia*, butirat üreticileridir ve yetişkinlerde, bağırsak mukozası ve kardiyometabolik sağlık üzerinde yararlı etkileri olduğu varsayılmaktadır. *B. wadsworthia*, sülfat azaltma yetenekleri ile bilinen ve daha önce sağlıklı bebeklerde bulunan *Desulfovibrionaceae* familyasına aittir. Sülfatlar çeşitli bebek formüllerinde ve anne sütünde bulunur ve bu nedenle tamamlayıcı beslenmeye erken başlanması diyetteki sülfatı azaltabilmektedir. Böylece, *B. wadsworthia*'nın bolluğunda da azalma gözlemlenebilmektedir (Differding ve ark 2020).

Sağlıklı (n=114) veya obez annelerden (n=113) doğan iki farklı bebek kohortunun bağırsak mikrobiyotaları karşılaştırılmış, anne obezitesinin tamamlayıcı beslenme döneminde mikrobiyal çeşitliliği veya belirli takson bolluğunu etkilemediği bulunmuştur. Her iki grupta da, protein ve lif açısından zengin et, peynir ve çavdar ekmeği alımı, artan *alfa* çeşitlilik ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar tamamlayıcı beslenmeye geçişin, bağırsak mikrobiyota gelişimi için önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Laursen ve ark. 2016).

Anne sütü oligosakkaritlerinden yoksun formülle beslenen bebeklerin fekal mikrobiyota bileşimi, anne sütüyle beslenen bebeklerinkinden *Bifidobakterilerce* daha zayıftır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin mikrobiyotası, *Bifidobakteri* ve *Laktobasillerin* %90'ı ile temsil edilirken, formül mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyotası %40-60 *Bifidobakteri* ve *Laktobasili*'den ve geri kalanı *Enterobacteriaceae* ve *Bacteroides* tarafından temsil edilmektedir (Boudry ve ark. 2021).

SONUÇ

Gebelik ve laktasyon döneminde maternal obezitenin yenidoğan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu ve metabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Gebelik öncesi ve ilk iki yaşa kadar, mikrobiyal kolonizasyon; bağışıklık sisteminin olgunlaşması, bilişsel gelişim ve metabolik sağlık için önemli bir etkidir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gerçekleşen inflamatuvar değişiklikler sonucu annenin bağırsak fonksiyonu ve bakteri kompozisyonu değişmektedir. Obez gebeliklerde ise intestinal disbiyozis geliştiği bilinmektedir. İntestinal disbiyozis kısa zincirli yağ asidi üretimini etkileyerek, anne karnındaki bebeğin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Aynı zamanda bu mikrobiyal değişiklikler, bebek bağırsak bakteri kolonizasyonunu etkileyerek doğum ve emzirme sırasında bebeklere aktarılabilir. Maternal obezite, sezaryen ve ayrıca perinatal antibiyotiklere maruz kalmanın neden olduğu maternal mikrobiyal transfer; yenidoğanlarda obeziteye, metabolik veya nörogelişimsel hastalıklara neden olabilmektedir. Annenin gebelik sırasında yeterli ve dengeli beslenmesi, posa içeriği yüksek bir diyet ile prebiyotik alımının artırılması, annenin ve bebeğin mikrobiyotasını düzenlemektedir. Balık yağı ve probiyotiklerin bir kombinasyonu, özellikle aşırı kilolu veya obez gebelerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebilmektedir. Probiyotik kullanımın ve bakteri türlerinin anne ve bebek mikrobiyotası üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir, Tasarım, Danışmanlık, Makalenin yazımı, Eleştirel inceleme: TKC; Analiz, Kaynak taraması, Makalenin yazımı: BBC.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abenavoli L. (2019). Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*, 11: 2690.
- Asgharian H, Homayouni-Rad A, Mirghafourvand M, Charandabi SMA. (2020). Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: A randomized controlled clinical trial. *European Journal of Nutrition*, 259:205-215.
- Benny PA, Al-Akwaa FM, Dirx C, Schlueter RC, Wolfgruber TK, Chern IY, Hoops S, Knights D, Garmire LX. (2021). Placentas delivered by pre-pregnant obese women have reduced abundance and diversity in the microbiome. *The FASEB Journal*, 35: 21524.
- Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, Blat S. (2021). The relationship between breastmilk components and the infant gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 8:629740.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC. (2019). Maternal microbiome and metabolic health program microbiome development and health of the offspring. *A Cell Press Journal*, 30:10.
- Callaway LK, Mc Intyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, Dekker Nitert M. (2019). Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind and randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 42(3):364-371.
- Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. (2016). The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Medicine*, 8:77.
- Cortés-Macías E, Selma-Royo M, Martínez-Costa C, Collado MC. (2021). Breastfeeding practices influence the breastmilk microbiota depending on pre-gestational maternal BMI and weight gain over pregnancy. *Nutrients*, 13, 1518.
- Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, Østbye T, Mueller NT. (2020). Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiology*, 20:56.
- Forbes JD, Azad M, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS. (2018). Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life. *JAMA*, 172, e181161.
- Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. (2014). Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS ONE*, 9(11): 113026.
- Garcia-Mantrana I, Collado MC. (2016). Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(8), 1865-1875.
- Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. (2016). Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*, 65: 2214-2223.
- Guo Y, Wang Z, Chen L, Tang L, Wen S, Liu Y, Yuan J. (2018). Diet induced maternal obesity affects offspring gut microbiota, which persists into young adulthood. *Food & Function*, 9(8).
- Halkjaer SI, Nilas L, Carlsen EM, Cortes D, Halldórsson TI, Olsen SF, Pedersen AE, Krogfelt KA, Petersen AM. (2016). Effects of probiotics (Vivomixx®) in obese pregnant women and their newborn: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17: 491.
- Halkjær SI, de Knecht V, Lo V, Nilas L, Cortes D, Mirsepasi-Lauridsen HC, Andersen LO, Nielsen HV, Stensvold CV, Johannesen TB, Kallemose T, Pedersen AE, Krogfelt KA, Petersen AM. (2020). Multistrain probiotic increases the gut microbiota diversity in obese pregnant women: Results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Current Developments in Nutrition*, 4:095.
- Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, Reimer RA. (2014). Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity*, 22: 2344-2351.
- Hasebe K, Kendig MD, Morris MJ. (2021). Mechanisms underlying the cognitive and behavioural effects of maternal obesity. *Nutrients*, 13: 240.
- Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, Licht TR. (2016). Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere*, 1(1): 00069-15.
- Lawlor DA, Relton C, Sattar N, Nelson SM. (2012). Maternal adiposity—a determinant of perinatal and offspring outcomes? *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 679-688.

- LeMay-Nedjelski L, Butcher J, Ley SH, Asbury MR, Hanley AJ, Kiss A, Unger S, Copeland JK, Wang PW, Zinman B, Stintzi A, O'Connor DL. (2020). Examining the relationship between maternal body size, gestational glucose tolerance status, mode of delivery and ethnicity on human milk microbiota at three months post-partum. *BMC Microbiology*, 20: 219.
- Maher SE, O'Brien EC, Moore RL, Byrne DF, Cotter PD, Fionnuala M, McAuliffe FM. (2020). The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, 4:1-29.
- Mokkala K, Paulin N, Houttu N, Koivuniemi E, Pellonperä O, Khan S, Pietilä S, Kristiina Tertti K, Elo L, Laitinen K. (2020). Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*, 0:1-10.
- Mokkala K, Vahlberg T, Houttu N, Koivuniemi E, Lahti L, Laitinen K. (2021). Impact of combined consumption of fish oil and probiotics on the serum metabolome in pregnant women with overweight or obesity. *eBioMedicine*, 73: 103655.
- Okesene-Gafa KAM, Li M, McKinlay CJD, Taylor RS, Rush EC, Wall CR, Wilson J, Murphy R, Taylor R, Thompson JMD, Crowther CA, McCowan LME. (2019). Effect of antenatal dietary interventions in maternal obesity on pregnancy weight-gain and birthweight: HealthyMums and Babies (HUMBA) randomized trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1:1.
- Pellonperä O, Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, Koivuniemi E, Tertti K, Ronnema T, Laitinen K. (2019). Efficacy of fish oil and/or probiotic intervention on the incidence of gestational diabetes mellitus in an at-risk group of overweight and obese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*, 42: 1009-1017.
- Rubaye HA, Adamson CC, Jadavji NM. (2021). The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: a review. *Journal of Neuroscience Research*, 99(1): 284-293.
- Ruebel ML, Gilley SP, Sims CR, Zhong Y, Turner D, Chintapalli SV, Piccolo BD, Andres A, Shankar K. (2021). Associations between maternal diet, body composition and gut microbial ecology in pregnancy. *Nutrients*, 13: 3295.
- Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, Babcock L, Ir D, Young B, Krebs N, Lemas DJ, Johnson LK, Weir T, Lenz LL, Frank DN, Hernandez TL, Kuhn KA, D'Alessandro A, Barbour LA, El Kasmi KC, Friedman JE. (2018). The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nature Communications*, 9: 4462.
- Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. (2010). Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*, 16, 307-310.
- Taddei CR, Cortez RV, Rosiane Mattar R, Torloni MR, Daher S. (2018). Microbiome in normal and pathological pregnancies: a literature overview. *American Journal of Reproductive Immunology*, 12993.
- Vähämiko S, Laiho A, Lund R, Isolauri E, Salminen S, Laitinen K. (2018). The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. *European Journal of Nutrition*, 58(1): 367-377.
- Wang CC, Tung YT, Chang HC, Lin CH, Chen YC. (2020). Effect of probiotic supplementation on newborn birth weight for mother with gestational diabetes mellitus or overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12: 3477.
- Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, Shankar K. (2017). Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS ONE*, 12(4): e0175675.
- Zhou, L. ve Xiao, X. (2018). The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Bioscience Reports*, 38: 1-14.