



Kadın Üreme Sistemi Mikrobiyotası

Microbiota of the Female Reproductive System

Hilal Uslu Yuvacı, A. Serhan Cevrioğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Sakarya

Uslu Yuvacı H, Cevrioğlu S. Kadın Üreme Sistemi Mikrobiyotası.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):95-103.

Özet

Mikrobiyom projesi ile vücudumuzdaki büyük mikroorganizma florası üyelerinin detaylandırılması yapılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda kadın üreme sisteminde yer alan mikroorganizma florası da üreme sağlığı, gebelik ve yenidoğan sağlığı yönünden yeniden ele alınmıştır. Kadın üreme sistemindeki mikroorganizmaların farklı bakış açısıyla incelenmesiyle yapılan araştırmalar sayesinde, elde olunan yeni bilgilerin bireylerde sağlık ve hastalık oluşumuna katkıları ve gelecekte buna yönelik yeni tedavi yöntemlerinin planlanması mümkün olabilecektir. Derlemede kadın üreme sistemi mikrobiyomunda saptanan değişimlerin infertilite, gebelik ve yenidoğan yönünden olası potansiyel etkilerinden ve klinik pratiğindeki uygulamalarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler Mikrobiyota, Üreme Sistemi, Vajinal Mikrobiyota, İnfertilite, Gebelik, Yenidoğan

Abstract

The detailed evaluation of the members of the vast communities of microorganisms that inhabit our bodies has started with the microbiome project. Therefore, the microorganism flora inside the female reproductive system has been examined in terms of reproductive health, pregnancy and newborn health. New data obtained from the evaluation of microorganisms in the female reproductive system by performing studies from a different perspective will help us to understand the contribution of these microorganisms to health and diseases to provide information on future individual therapies.

In this review, the effects of the changes in the microbiome of the female reproductive system on infertility, pregnancy and newborn will be evaluated in terms of their potential effects and applications in clinical practice.

Keywords Microbiota, Reproductive System, Vaginal Microbiota, Infertility, Pregnancy, Newborn

Geliş Tarihi / Received : 01.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 01.09.2017

*Corresponding Author:

Prof. Dr. A. Serhan CEVRİOĞLU
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Sakarya

E-mail: asevrioglu@hotmail.com

Giriş

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genito-üriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Mikrobiyota gelişiminin doğumda başlayıp, erişkin benzeri bir düzene ulaştığı üçüncü yaş sonuna kadar, çeşitliliğini artırarak devam ettiği varsayılmaktadır.

İnsan Mikrobiyom Projesi, 16S rRNA geni ve diğer modern sıralama tekniklerini kullanarak, insan vücudundaki geniş mikroorganizma topluluklarının belirlenmesinin yanısıra, mikrobiyom değişikliklerinin sağlığa, hastalığa ve gelecekteki tedavilerin oluşturulmasına etkilerini araştırmayı hedeflemiştir. Yapılan araştırmalarda sağlıklı deri¹, gastrointestinal kanal², ağız³ ve vajinanın⁴ mikrobiyal bileşimleri belirlenmiştir. Böylece, mikrobiyomun insan sağlığı, hastalık ve tedavilerinin başarısı üzerindeki rolü, fayda ve ilişkisi anlaşılmasına başlanmıştır⁵.

Bu derlemede, kadın üreme sistemi mikrobiyotası ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda incelenen üreme, gebelik ve yenidoğan sağlığını etkileyen bakteri topluluklarının genel sağlık üzerindeki potansiyel etkileri güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

1. Kadın üreme sistemi mikrobiyotası

Sağlıklı vajinal floranın en önemli bileşenleri olan 'Lactobacilli' Doderlein tarafından tanımlanmıştır. Son yıllarda bakteriyel 16S ribozomal RNA gen dizilemesi yoluyla yapılan filogenetik analizler, vajinadaki bakteri topluluklarının düşünülenden daha karmaşık olduğunu göstermiştir. Buna göre, üreme çağındaki kadınların vajinal mikrobiyotasının beş ayrı hakim mikroorganizma ile gruplaşma (community state types (CSTs)) eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Hakim olan 4 ayrı topluluk sırasıyla Lactobacillus (L) crispatus, L. gasseri, L. iners ve L. jensenii şeklinde sıralanabilir⁶. Flora gruplarından bir diğeri ise Anaerococcus, Peptoniphilus, Prevotella, Streptococcus, Atopobium ve Gardnerella da dahil olmak üzere çeşitli anaerobların hakim olduğu, buna karşın daha düşük sayılarda Lactobacillus türleri içeren bir gruptur⁶.

Vajinal mikrobiyal flora adet döngüsünün farklı safhaları, gebelik, kontraseptif kullanımı, cinsel ilişki sıklığı, duşların veya deodorant

ürünlerin kullanımı, antibiyotiklerin veya diğer ilaçların bağışıklık baskılayıcı özellikleri gibi endojen ve eksojen faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir^{7,8}. İnsan vajinasının doğumda steril olduğu kabul edilmektedir. Doğum sonrasında maternal östrojen desteğinde Lactobacillus türlerinin hızlı kolonizasyonu oluşur. Doğumdan 3-4 hafta sonra azalmış östrojen seviyeleri, ergenliğe kadar devam eden anaerob ve enterik türlerin artışına, vajinal Lactobacillus seviyelerinde ise bir azalmaya neden olur. Vajinal epitel incedir. Glikojen içermez. Vajinal pH ise nötrale yakındır⁹.

Puberte sırasında yükselen serum östrojen düzeyleri vajinal epitel hücrelerinde artan bir glikojen depolanmasına ve aynı zamanda alt genital yollarda laktobasil suşlarının artmış kolonileşmesine neden olur⁹. Yeni nesil sıralama çalışmaları, Lactobacillus türlerinin pubertede menarş öncesinde arttığını göstermiştir¹⁰. Üreme çağındaki bir kadının vajinal mikrobiyota içeriğindeki dalgalanma, menstruel döngü boyunca östrojen ve progesteronun siklik salınımı ile bağlantılı olabilir. Menstruasyon anında çeşitlilik ve kararsızlık en üst düzeye ulaşır¹¹.

Menopozu takiben, östrojen azalması ve vajinal atrofi gelişimi bağlantısında Lactobacillus türlerinin azalmasının, diğer mikroorganizmalar yönünden çeşitliliğin artışına yol açtığı düşünülmektedir¹². Laktobasiller kadın genital kanalın sağlığının korunmasında ve genitoüriner enfeksiyonların önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır¹³.

Laktobasiller BV ile ilişkili bakterilerin büyümesini çeşitli yollarla engellerler: 1. Patojenlerin vajinal epitelyuma yapışmasını önleyerek¹⁴. 2. Hidrojen peroksit üreterek¹⁵. 3. Aerotoleran anaerob bakteriler olan laktobasiller, glikozun fermantasyonu yoluyla laktik asit üreterek vajen pH' sını düşürür ve patojenlerin çoğalmasına karşı önemli bir savunma mekanizması olarak bilinen vajinanın asit ortamını oluştururlar¹⁶. 4. Bakteriyosinler¹⁷ gibi antimikrobiyal bileşiklerin üretimi ile destekleyici bir ortam yaratırlar.

Vajinal disbiyosis, daha az laktobasil yükü veya laktobasil olmayan polimikrobiyal popülasyonların varlığı ile karakterizedir⁶. Vajinal disbiyosis ile ilişkili klinik durumlardan olan bakteriyel vajinozis (BV), vajinal mikrobiyomun en iyi tanımlanmış ve en yaygın den-

gesizliklerinden biridir. Sağlıklı vajinal çevre *Lactobacillus* türlerinden çoğunlukla *L. crispatus* ve *L. jensenii* baskın olduğu bir ortam iken; BV, *Lactobacillus* türlerinin'nin egemen olduğu normal asidik ortamı değiştiren *Gardnerella Vaginalis* gibi artan sayıda anaerob ve fakültatif anaeroblarla heterojen mikrobiyal bir ortam ile karakterizedir¹⁸.

Klinikte semptomatik BV oranları gebe olmayan kadınlarda % 15 ila % 30, gebe kadınlarda % 50' lere kadar ulaşabilen çok yaygın bir durumdur^{19,20}. BV, pelvik inflamatuvar hastalık (PID)²¹, endometrit²² ve insan bağışıklık yetersizliği virüsünün (HIV), herpes simpleks virüs tip 2 (HSV-2) gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların (CYBE) bulaşı ve yaygın hastalık oluşturmalarına neden olur^{23,24}. Gebelik sırasında ise; preterm doğum²⁵, spontan düşük²⁶ dahil olmak üzere maternal ve neonatal ciddi sağlık sorunları ile ilişkilidir.

BV'in aynı zamanda gebe kalabilme oranında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁷. Son zamanlarda BV' in infertil popülasyondaki sıklığını araştıran 12 çalışmayı içeren bir meta-analizde, infertil kadınlarda BV prevalansının % 19 olduğu bildirilmiştir²⁸. Kadın faktör infertilitesi olan 874 kadın ve kontrol grubunda 382 asemptomatik kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, infertil grupta BV prevalansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (% 45.5'e karşı % 15.4). Polikistik over sendromu tanısı alan infertil kadınlarda BV görülme sıklığı % 60, açıklanamayan infertillerde % 37.4 olarak bildirilmiştir²⁹. Haahr ve ark.'nın yaptıkları 130 infertil hastanın alındığı bir çalışmada, BV' in klinik gebelik oranlarını azaltabileceği bildirilmiştir³⁰.

Buna ek olarak, Borgdorff ve arkadaşları, 134 afrikalı kadını değerlendirdikleri çalışmada *L. crispatus* ve *L. iners*'in baskın olduğu servikovajinal mikrobiyotanın daha düşük HIV/CYBE prevalansı ve genital HIV-1 RNA yayılmasında bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır³¹. HPV pozitif kadınlar arasında da HPV negatif kadınlara kıyasla yüksek vajinal mikrobiyal çeşitlilik ve daha düşük *Lactobacillus* düzeyleri bulunmaktadır³². Vajinal mikrobiyotadaki çeşitlilik HPV enfeksiyonunun persistansı ve CIN gelişimi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur³³.

BV'in kısa vadeli lokal veya sistemik antibiyotik tedavileri ile tedavi

edilmesinin, hastalığın rekürrensini azaltılmasında önemli ve uzun vadeli bir yarar sağlayamadığı gösterilmiştir¹⁸. Standart antibiyotik ile BV tedavisi, anaerobik türlerin seviyesini hızla düşürür. Ancak tedaviyi takiben sıklıkla alt genital bölgede BV ile ilişkili bakteriler tekrar ortaya çıkarlar ve *Lactobacillus* seviyeleri önemli ölçüde artmaz³⁴.

BV tedavisinde laktobasil içeren probiyotik suşlarından oluşan çeşitli farmasötik formülasyonların kullanıldığı araştırmalarda, laktobasil içeren probiyotikler BV belirtilerini azaltmış, vajinal mikroflora profilini iyileştirmiş ve genellikle iyi tolere edilmiştir³⁵.

Laktobasil içeren probiyotiklerin terapötik potansiyeline rağmen, belirgin bir iyileşmenin tespit edilemediği klinik araştırma sonuçlarıyla da karşılaşılmış³⁶ olmasına rağmen, antibiyotik tedavisine alternatif veya adjuvan olarak kullanılan probiyotikler yüksek tedavi oranları, düşük rekürrens veya sağlıklı bir vajinal mikrofloranın hızlı bir şekilde yeniden kurulmasını sağladıkları için, BV tedavisinde umut verici olarak görülmektedirler^{37,38}. Bu konuda yapılacak geniş serili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cinsel yönden aktif yada aktif olmayan genç sağlıklı erkeklerin coronal sulkus ve prepusyumlarından alınan sürüntü örneklerinin mikroskopik incelenmesinde BV ailesi içinde sayılan *Atopobium* vajina, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Prevotella* ve *Gemella* gösterilmiştir³⁹. Bu nedenle, erkek cinsel partnerlerin mikrobiyotasının BV enfeksiyonu için bir dış rezervuar olup olmadığını, kadın cinsel partnerlerde oluşan rekürren BV' in önlenmesinde erkeğin tedavisinin rolünü değerlendirmek için farklı araştırmacılarca klinik çalışmalar yapılmıştır. Erkeklerle uygulanan tek doz veya kısa süreli oral metronidazol tedavisinin kadın cinsel partnerler arasında BV' yi azaltmada yararlı bir etkisi bulunamamıştır⁴⁰.

Sonuç olarak her iki cinsel eşi hedef alan, mikroorganizmaya spesifik, laktobasil probiyotiklerini de içeren alternatif tedavi stratejileri ile daha uzun süreli bir tedavinin uygulanması, sağlıklı *Lactobacillus* türlerinin baskınlığını yeniden sağlayabilir^{18,41}.

2. Kadın Üreme Sistemi Mikrobiyotası ve Gebelik

a. Mikrobiyota ve Fertilizasyon

Yakın zamana kadar, tüm gebelik süresince fetusun yaşadığı intrauterin ortamın steril olduğuna inanılıyordu⁴². Pelzer ve ark.'nın yaptığı araştırmada IVF sikluslarında, oosit toplama sırasında alınan folikül sıvılarının da mikrobiyal bir flora ile donatılmış olduğu gösterilmiştir. Folikül sıvısında fırsatçı bakteri olarak bulunduğu düşünülen *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus* ve *Bifidobacterium* türü bakterilerin, kendilerinin veya metabolitlerinin oluşturduğu hasarların oosit veya embriyo kalitesini olumsuz etkileyerek, fertilizasyon başarısızlığına veya embriyo oluşma bile, embriyo transfer başarısızlığına neden olabileceği iddia edilmiştir. Buna karşın folikül sıvılarında *Lactobacillus* saptanan kadınların IVF sonuçlarının istatistiksel anlamı düzeyde daha başarılı olduğu ortaya konmuştur⁴³. Barbonetti ve ark.'nın çalışmasında, laktobasillerin, insan spermelerini, BV varlığında ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler ve radikal oksijen türevlerinden koruyabildiklerini ve böylece kadının fertilizasyon potansiyelinin arttığı gösterilmiştir⁴⁴.

Vajinal mikrobiyota ile fertilizasyon potansiyeli arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve özellikle de folikül sıvısında laktobasillerin rolünü daha iyi anlayabilmek için Probiyotik laktobasillerin fertilizasyon yeteneğini ve gebelik oluşumunu etkileyip etkilemeyeceğini değerlendiren daha geniş serilerde yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

b. Mikrobiyota, Fetal Gelişim ve Gebelik Süreci

Fetal ortamın steril olup olmadığı ve in utero mikrobiyomun aktarılma ihtimali neredeyse 150 yıldır tartışılmaktadır. Theodor Escherich, 1885'li yılların başlarında bakterilerden arındırılmış mekonyumu tanımladı ve insan fetüsünün steril bir ortamda geliştiğini düşündürdü⁴⁵. Yaklaşık yüz yıldır mikropsuz (germ-free) doğduğumuz öne sürülürken, Jones ve ark.'nın yaptıkları araştırma sonucunda preterm ve term fetal membranlarda bakterilerin varlığı bildirilmiştir⁴⁶. Araştırma sonucunda preterm doğum yapmış kadında dokularda bakterilerin daha fazla yayıldığı ve çeşitliliğin olduğu doğrulanmış ve bunun yanında bakterilerin hiçbir belirgin komplikasyon olmadan da bulunabileceği gösterilmiştir⁴⁶. Aagaard ve ark. fetusun plasenta vasıtasıyla bakterilere maruz kaldığını ve bu bölgede saptanan bakteri grubunun oral flora bakterileriyle

benzerlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır⁴⁷. Son zamanlarda yapılan bu çalışmalar, plasentada, göbek kordonunda, amniyotik sıvıda ve mekonyumda çeşitli mikroorganizmaların tespiti ile steril bir intrauterin çevrenin olmadığını ve insan gastrointestinal sisteminin kolonizasyonunun doğum öncesinde intrauterin hayatta başladığını düşündürmektedir^{48,49}.

Materno-fetal bakteri transferinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, alt genital bölgeden asendan yayılma, annenin kan dolaşımına geçiş, bağırsak veya ağız boşluğundaki immün sistem hücreleri tarafından mikroorganizmaların aktif taşınması da dahil olmak üzere, intrauterin ortama mikroorganizmaların transplasental iletimi ile bebeğin bağırsak mikrobiyomunun oluşmasının sağlanabileceği öne sürülmüştür^{50,51}. Ancak, maternal mikrobiyotanın, fetal mikrobiyota gelişimine etkisini, yenidoğanın daha sonraki sağlığını nasıl ve ne kadar etkileyebileceğini anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

c. Doğum Şekli Mikrobiyota İlişkisi

Yenidoğan bebekler doğum kanalından geçerken, vajinanın çok çeşitli mikroorganizmalarca yoğun bir şekilde kolonize edilmiş olan ekosistemine maruz kalırlar. Yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyomu ile bağışıklık sistemi (bağırsak ilişkili lenfoid doku) arasında bir etkileşimin olduğunu, neonatal bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sisteminin olgunlaşmasından sorumlu olduğunu ve normal bağışıklık homeostazisinin sürdürülmesinde, patojenlerden korunmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir⁵².

Yetişkinlere kıyasla, bebek mikrobiyotası oldukça kararsızdır ve bireysel farklılıklar gösterir. Daha az sayıda türe sahiptir ve *Bifidobakterium* oranı daha yüksektir⁵³. Mikrobiyotanın yapısı erken çocuklukta 1 ila 3 yaş arasında değişmeye başlar ve 3 yaşından itibaren yetişkinlerde görülen mikroorganizma topluluklarıyla benzer hale gelir⁵⁴.

Yaşamın ilk yılında bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve kolonizasyonun paternini etkileyen perinatal faktörler şunlardır; doğum şekli ve yeri, maternal vajinal veya cilt mikrobiyolojisi, doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğumdan sonra hastanede kalış süresi, doğum öncesi probiyotik uygulaması ve intrapartum

antibiyotik profilaksisi, bebeğin beslenme tarzı, ekonomik düzey, kardeş sayısı⁵⁵.

Bu faktörlerden birisi olan doğum şekline bağlı olarak, bebekler vajinal doğumda (VD) maternal vajinal ve bağırsak mikrobiyotasına maruz kalırken, sezeryan (CS) ile doğumda ise ağırlıklı olarak maternal cilt ve çevresel mikrobiyotasına maruz kalırlar⁵⁶.

Doğum şeklinin bir sonucu olarak anormal bağırsak mikrobiyotasının geliştiğine ve bu durumun sonraki immün yanıt regülasyonunu etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, VD ile karşılaştırıldığında CS ile doğan çocuklarda astım⁵⁷, obezite⁵⁸, çölyak hastalığı⁵⁹ ve tip 1 diyabet⁶⁰ atopik egzema⁶¹ riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu artmış riskin, CS ile doğumda maternal vajinal ve bağırsak florasıyla olan temas eksikliğinin ve bu nedenle mikrobiyal kolonizasyon paterninin değişmesinin bir sonucu olduğu, bu çocukların bağışıklık sisteminin gelişimindeki değişiklikler nedeniyle bir takım hastalıklara yatkınlığın arttığı şeklinde açıklanmıştır⁶².

Özellikle son yirmi yılda CS ile doğum oranları dünya genelinde hızlı bir artış göstermiştir⁶³. Aynı zamanda CS ile doğan bebeklerde anormal bağırsak mikrobiyotası gelişimi de saptanmıştır. Özellikle, CS ile doğan bebeklerde, yaşamın ilk haftasından birinci aya kadar *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* ve *Veillonella*'nın bol miktarda kolonize edildiği görüldü⁶⁴. CS ile doğan bebeklerde, annenin vajinal mikrobiyotası ile temasın olmaması, *Firmicutes* filumundan mikroorganizmaların daha fazla kolonize olmasının, *Bacteroidetes* filumunun daha düşük kolonizasyon paterni göstermesinin muhtemel bir nedeni olabilir⁶⁵.

Mitsou ve ark. CS ile doğan bebeklerin 4. ve 30. günlerinde alınan gayta kültürlerinde *Bifidobacterium* türlerinin kolonizasyon oranlarının VD ile doğanlara kıyasla önemli derecede düştüğünü belirtirken⁶⁶, Gonlund ve arkadaşları bu ilişkiyi doğrulayamamıştır⁶⁷. Bezirtzoglou ve ark. ise *Bifidobacterium* cinsinin CS ve vajinal yolla doğan bebeklerde benzer kolonizasyonunu bildirmiştir⁶⁸. Doğum şekli ile ilişkili olarak kolonizasyon paternine ilişkin çalışmalarda tutarsızlık, mikrobiyota izolasyon ve analiz tekniklerine bağlı olabilir.

Sezaryenla doğum yapan annelerin bebeklerinde laktobasillerin daha düşük oranda saptanması, bebek bağırsağındaki laktobasil kaynağının esas olarak VD sırasında maternal vajinal ve -özellikle daha az ölçüde- anal mikrobiyota'ya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda CS ile doğum yapan annelerin bebeklerinde bazı önemli *Lactobacillus* türlerinin kolonizasyonu daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır⁶⁹. Ayrıca CS ile doğan bebeklerde, *Bifidobacteria* ve *Bacteroides*'in daha düşük miktarda bulunması, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Klebsilla* ve *Clostridia*'nın daha fazla olması antibiyotik kullanımı ile de açıklanabilir⁶⁵. Özellikle postnatal antibiyotik tüketimi, *Clostridium leptum*'un fazlalığı ve *Bifidobacterium* ve *Bacteroides*'in sayısında azalma ile birlikte⁷⁰. CS ile doğanlarda *Clostridium* türlerinin daha fazla olması nozokomiyal enfeksiyonlarla ve bebeklik döneminde ciddi gastrointestinal enfeksiyonlarla ilişkilidir⁷¹.

d. Antibiyotik profilaksisi ve fetal mikrobiyota

Yenidoğanlar maternal yoldan dolayı olarak veya direkt perinatal antibiyotiklere maruz kalabilmektedir. Danimarka' da 706 anne adayını üzerinde yürütülen bir araştırmada kadınların % 37' sinin gebelik süresince, % 33' ünün ise peripartum dönemde antibiyotik kullanmak zorunda kaldığı anlaşılmıştır⁷².

CS ile doğum yapan annelerin doğum öncesinde, doğum sırasında ve sonrasında bebeğin bağırsak mikroorganizmasının çeşitliliğini etkileyebilecek antibiyotik kullanma olasılıkları daha yüksektir. Sezaryen ve VD' da intrapartum antibiyotik kullanımının fetal bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilen potansiyel bir faktör olduğu bulundu. Gebelikte alınan antibiyotikler plasentayı geçip fetüs dolaşımına girerek, doğumdan sonraki etkilerine benzer şekilde, uterus içerisinde gelişmekte olan bağırsak mikrobiyotasının normal kolonizasyonunu bozabilir⁷³, emzirme ise bu etkiyi değiştirebilir⁷⁴.

Mueller ve ark., CS sırasında veya ikinci, üçüncü trimesterlerde antibiyotiklere maruz kalan annelerin bebeklerinin, çocukluk çağında obezite riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir⁷⁵. İsveç' te 5.000' i aşkın çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk haftasında antibiyotik kullanımının, okul çağındaki astım riskini diğer etkenlerden bağımsız olarak arttırdığı gösterildi⁷⁶. Finlandiya' da yürütülen vaka kontrollü bir araştırmada, inflamatuvar barsak

hastalığı olan bireylerin yaşamlarının ilk yılında antibiyotik almış olma olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁷⁷.

Konu hakkında daha sağlıklı karar verebilmek için gelecekte bebeğin bağırsak mikrobiyotasının doğum şekli ve diğer demografik faktörler tarafından nasıl etkilendiği, yaşamın her aşamasında fetusun sağlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği, geniş çaplı, randomize kontrollü ve uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

e. Mikrobiyota ve anne sütü

Doğumdan sonra mikrobiyotanın transferi devam eder. Emzirme ve diğer beslenme rejimleri ile değiştirilir. Anne sütü, doğum sonrası mikrobiyotanın transferi için önemlidir. İnsan sütünün steril olmadığı ve yenidoğanın immün sistem gelişimini etkilediğine dair kanıtlar bilinmektedir⁷⁸. Yenidoğanın gelişiminde önemi tartışmasız olan anne sütü ile yenidoğan, antikorlara, oligosakkaritlere ve besleyicilere ilaveten mikrobiyotasının gelişimini etkileyecek olan mikroorganizmaları da alır⁷⁹.

Anne sütü ile beslenme, doğumdan sonra immatür olan bağırsak mukozal immün sisteminin gelişmesine, gıdalarla alınan antijenlere ve bakteri kolonizasyonuna uygun şekilde yanıt oluşmasına yardımcı olarak konak savunmasını geliştirebilir⁸⁰. Underwood ve ark., insan sütünün, bağırsak mikrobiyotası için oligosakkaritler gibi faydalı faktörler içerdiğini, bu özelliği ile probiyotik olarak Bifidobakteriyum ve Lactobacillus türlerinin çoğalmasını uyararak bebeğin bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu seçici olarak değiştirdiğini göstermişlerdir⁸¹. Buna karşın formül mama ile beslenme, intestinal mikrobiyota açısından yüksek mikrobik çeşitlilik⁸², fazla miktarda Clostridium difficile⁸³ ve daha düşük miktarda Bifidobakteriler ile ilişkilili bulunmuştur⁸⁴.

Süt mikrobiyomunun bileşiminin annenin doğum şeklinden etkilemediği gösterilmiştir⁸⁵. Emziren annenin sağlığı da sütün mikrobiyomunu etkileyebilmektedir. Alerji ve obezite gibi sağlık sorunları olan annelerin sütündeki Bifidobacterium düzeylerinin, sağlıklı annelerinkinden daha az olduğu bulunmuştur⁸⁶. Annenin beslenme durumu, süt içindeki mikroorganizmaları ve immünomodülatör faktörleri (TGF- 2, sCD14 ve sitokinler) etkilemektedir⁸⁷.

Sezaryen ile doğum, hayatın ilk saatinde emzirmenin geç başlamasına ve hayatın ilk yılında da emzirmenin sürdürülmesinde azalmaya neden olabilir⁸⁸. VD' a göre CS ile doğan bebeklerin, fizyolojik barsak mikrobiyotasının fizyolojik stimülatörü olan anne sütünde bulunan Lactobacilli ve Bifidobacteria gibi mikroorganizmaların erken alınmaması, bebeğin barsak florasında daha düşük kolonizasyon oranlarının oluşmasına neden olabilir^{62,89}.

Sonuç:

Kadın üreme sistemi mikrobiyotası üreme, gebelik ve bebek sağlığı üzerinde olumlu ve olumsuz etkiler yapmaktadır. Üreme çağındaki sağlıklı kadının vajinal florasında ağırlıklı olarak laktobasiller hakim durumdadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarla günümüze dek bilinen farklı olarak, steril olduğu kabul edilen uterin kavitenin de kendine has bir mikrobiyal florası olduğu ortaya konulmuştur. Normal doğumun, yenidoğanın anne sütü ile beslenmesinin ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmanın sağlıklı mikrobiyotanın gelişimi açısından önemi büyüktür.

Kadının üreme sisteminde bulunan mikroorganizmalarla bağlantılı oluşabilecek hastalıkların uzun vadede daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavi edilebilmesi için, alt genital kanal dışından, seksüel eşten kaynaklanan diğer rezervuarların ve kişisel genetik yapıyla ilişkili düzenleyicilerin bilinmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda genital kanalda yer alan yüksek riskli bakterilerin uzun süreli azaltılması ve sağlıklı bakterilerin yeniden ortama hakim kılınması gibi, nisbeten yeni sayılabilecek tedavi modaliteleri üzerinde kapsamlı araştırmaların yapılması ve bu tedavilerin meydana getirdiği değişiklikleri ortaya koyabilecek, faydalı tarama yöntemlerinin geliştirilmesi de seksüel aktif kadınlar ve gebelerde uygulanan tedavilerin etkinliklerini arttırabilecektir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

1. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190-2.
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
3. Nasidze I, Li J, Quince D, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res*. 2009;19(4):636-43.
4. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of Human Vaginal Bacterial Communities and Associations with Clinically Defined Bacterial Vaginosis. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;74(15):4898-4909.
5. Relman DA. The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine. *JAMA*. 2015;314(11):1127-8.
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
7. Priestley CJ, Jones BM, Dhar J, Goodwin L. What is normal vaginal flora? *Genitourin Med*. 1997;73(1):23-8.
8. Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1632-6.
9. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Gioia CJ, Maric D, Hope TJ, Landay AL, Spear GT. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153553.
10. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, Erb J, Malone K, Hansmann MA, Shew ML, Van Der Pol B, Fortenberry JD, Forney LJ. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *MBio*. 2015;6(2).
11. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, Winter C, Meier A, Stamm WE. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):901-7.
12. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosh D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8.
13. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):479-89. Review.
14. Machado A, Salgueiro D, Harwich M, Jefferson KK, Cerca N. Quantitative analysis of initial adhesion of bacterial vaginosis-associated anaerobes to ME-180 cells. *Anaerobe*. 2013;23:1-4.
15. Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S, Maggi L, Pirovano F, Trinchieri V, Conte U, Matteuzzi D. Characterization and selection of vaginal Lactobacillus strains for the preparation of vaginal tablets. *J Appl Microbiol*. 2002;93(5):884-93.
16. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1809-13.
17. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, Gurguis A, Faro S. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):375-9.
18. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol*. 2016;6:1528.
19. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, Haggerty C, Mastrogiannis DS, Liu C, Fredricks DN. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(2):88-96.
20. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):505-23.
21. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis*. 2013 Feb;40(2):117-22.
22. Beruchashvili M, Gogiasvili L, Datunashvili E, Topuria Z, Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Med News*. 2010;(181):59-63.
23. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC; HIV Epidemiology Research Study. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):894-6.
24. Chernes TL, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B Streptococcus colonization. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1422-8.
25. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):139-47.
26. Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci*. 2012;19(3):235-42.
27. Eckert LO, Moore DE, Patton DL, Agnew KJ, Eschenbach DA. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11(1):11-7.
28. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1809-15.
29. Salah RM, Allam AM, Magdy AM, Mohamed ASH. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(1):59-63.
30. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod*. 2016;31(4):795-803.
31. Borgdorff H, Verwijs MC, Wit FW, Tsvitsivadze E, Ndayisaba GF, Verhelst R, Schuren FH, van de Wijgert JH. The impact of hormonal contraception and pregnancy on sexually transmitted infections and on cervicovaginal microbiota in African sex workers. *Sex Transm Dis*. 2015;42(3):143-52.
32. Dareng EO, Ma B, Famooto AO, Adebamowo SN, Offiong RA, Olaniran O, Dakum PS, Wheeler CM, Fadrosh D, Yang H, Gajer P, Brotman RM, Ravel J, Adebamowo CA. Prevalent high-risk HPV infection and vaginal microbiota in Nigerian women. *Epidemiol Infect*. 2016;144(1):123-37.
33. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, Bhatia R, Lyons D, Paraskevaidis E, Li JV, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
34. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN,

Kaynaklar

- Schiffer JT. Rapid and Profound Shifts in the Vaginal Microbiota Following Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2015;212(5):793-802.
35. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48 Suppl 1:S106-12.
 36. Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, Fehler G, Morrow A, Walker S, Vodstrcil LA, Fairley CK. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012;7(4):e34540.
 37. Falagas M, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(7):657-64. Review.
 38. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, Musella A, Marchetti C, Muzii L, Benedetti Panici P. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(1):101-7.
 39. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, Mi D, Rong R, Weinstock GM, Sodergren E, Fortenberry JD. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298.
 40. Schwelbe JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):213-9.
 41. Cruciani F, Biagi E, Severgnini M, Consolandi C, Calanni F, Donders G, Brigidi P, Vitali B. Development of a microarray-based tool to characterize vaginal bacterial fluctuations and application to a novel antibiotic treatment for bacterial vaginosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2825-34.
 42. Reid G, Brigidi P, Burton JP, Contractor N, Duncan S, Fargier E, Hill C, Lebeer S, Martín R, McBain AJ, Mor G, O'Neill C, Rodríguez JM, Swann J, van Hemert S, Ansell J. Microbes central to human reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(1):1-11.
 43. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PLoS One*. 2013;8(3):e59062.
 44. Barbonetti A, Cinque B, Vassallo MR, Mineo S, Francavilla S, Cifone MG, Francavilla F. Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitro-induced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2485-8.
 45. Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. *Rev Infect Dis*. 1989;11(2):352-6.
 46. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PLoS One*. 2009;4(12):e8205.
 47. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65.
 48. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187-93.
 49. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol*. 2014;59(6):572-9.
 50. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013;11(8):e1001631.
 51. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48.
 52. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69-75.
 53. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167-73.
 54. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7.
 55. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(2):563-77.
 56. 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971-11975.
 57. Black M, Bhattacharya S, Philip S, Norman JE, McLernon DJ. Planned Cesarean Delivery at Term and Adverse Outcomes in Childhood Health. *JAMA*. 2015;314(21):2271-9.
 58. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):295-303.
 59. Adlercreutz EH, Wingren CJ, Vincente RP, Merlo J, Agardh D. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):178-84.
 60. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):295-303.
 61. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahne S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):343-50.
 62. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-31.
 63. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, Wagner M. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(2):98-113.
 64. Liu D, Yu J, Li L, Ai Q, Feng J, Song C, Li H. Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2015;60(2):240-6.
 65. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):86.
 66. Mitsou EK, Kirtzalidou E, Oikonomou I, Liosis G, Kyriacou A. Fecal microflora of Greek healthy neonates. *Anaerobe*. 2008;14(2):94-101.
 67. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in

- healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28(1):19–25.
68. Bezirtzoglou E. The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe.* 1997;3(2–3):173–7.
69. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, Yamashiro Y. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section. *Front Microbiol.* 2016;7:1997.
70. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6(11):e280.
71. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511–21.
72. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L, Bischoff AL, Følsgaard N, Carson CG, Chawes BL, Bønnelykke K, Mølgaard A, Krogfelt KA, Bisgaard H. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. *PLoS One.* 2013;8(12):e82932.
73. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488(7413):621–6.
74. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Sears MR, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL; CHILD Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2016;123(6):983–93.
75. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):665–70.
76. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832–838.e3.
77. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175:775–84.
78. Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, Segura- Roggero I, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics.* 2007; 119(3):e724–732.
79. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels LM, Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martín R. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes.* 2013;4(1):17–30.
80. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015;73 Suppl 1:32–40.
81. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res.* 2015; 77(1–2):229–35.
82. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarrì S, Adam R, Aguilera M, Khanna S, Gil A, Edwards CA, Doré J; Other Members of the INFABIO Team. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):77–84.
83. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–82.
84. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *Fems Microbiol Lett.* 2005;243(1):141–7.
85. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:544–51.
86. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res* 2012;72:77–85.
87. Laitinen K, Collado MC, Isolauri E. Early nutritional environment: focus on health effects of microbiota and probiotics. *Benef Microbes* 2010;1:383–90.
88. Bai DL, Wu KM, Tarrant M. Association between intrapartum interventions and breastfeeding duration. *J Midwifery Womens Health.* 2013;58(1):25–32.
89. Martin R, Langa S, Reviriego C, Jimenez E, Marin ML, Xaus J, Fernandez L, Rodriguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754–8.