

Erken Doğum ve Mikrobiyota İlişkisi

Canan ÖRÜKLÜ*, Nevin HOTUN ŞAHİN**

Öz

Her insanda bulunan yüz trilyon simbiyotik bakteri hücresi insan mikrobiyotasını oluşturmaktadır. Mikrobiyota, mukozal bariyer direncini artırarak dokuları antijen ve patojenlerden korumaktadır. Gebelikte kadın vücudunda, özellikle de vajinal mikrobiyomda değişimler olmaktadır. Çalışmalarda bu değişikliğin, asit pH'ını koruyabilen laktik asit gibi antibakteriyel bakteriyosinlerin salgılanması yoluyla patojen gelişimini inhibe ettiği bildirilmektedir. Bozulmuş vajinal ortam gebelik komplikasyonlarıyla özellikle erken doğum riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada erken doğum ve mikrobiyota ilişkisi tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Erken doğum, mikrobiota, gebelik.

The Relation of Preterm Birth and Microbiota

Abstract

One hundred trillion of symbiotic bacterial cells in every human being make up the human microbiota. Microbiota protects tissues from antigens and pathogens by increasing mucosal barrier resistance. In pregnancy there are changes in the female body, especially in the vaginal microbial. In studies, it has been reported that this alteration inhibits pathogenesis by the secretion of antibacterial bacteriocins such as lactic acid, which can maintain acid pH. The impaired vaginal environment is associated with pregnancy complications, especially with the

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 20.02.2018 & **Kabul / Accepted:** 22.02.2018

* Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye, E-posta: kobakcanan@gmail.com [ORCID ID https://orcid.org/0000-0002-9545-5176](https://orcid.org/0000-0002-9545-5176)

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye, E-posta: nevinsahin34@yahoo.com [ORCID ID https://orcid.org/0000-0002-6845-2690](https://orcid.org/0000-0002-6845-2690)

risk of preterm birth. This study discusses the relationship between preterm birth and microbiota.

Keywords: Preterm birth, microbiota, pregnancy.

Giriş

Her insanda bulunan yüz trilyon simbiyotik bakteri hücresi insan mikrobiyotasını oluşturmaktadır. Mikrobiyota, mukozal bariyer direncini artırarak dokuları antijen ve patojenlerden korumaktadır. Gebelikte kadın vücudunda, özellikle de vajinal mikrobiyomda değişimler olmaktadır. Gebeliğe bağlı hormonal ve metabolik değişimlerin yanı sıra mikrobiyotadaki değişimler de son zamanlarda dikkati çeken konular arasındadır.

Erken doğum, tüm doğumların %5-18'ini oluşturur ve fetal morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenidir. Özellikle endüstrileşmiş ülkelerde preterm doğumların artmasıyla sorunların da artması beklenmektedir¹. Erken doğum, neonatal dönemde morbiditenin artmasına ek olarak uzun vadeli sağlık sorunların riskini de arttırır. Bu durum, prematüriteden ya da yenidoğan yoğun bakımının komplikasyonundan kaynaklanabilir; kritik bir gelişme döneminde olgunlaşmamış konakçı savunmaların ve geniş çevresel zorlukların kısır döngüsü haline dönüşebilmektedir².

Preterm yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyotasının gelişim dönemi diğer bebeklerden farklıdır. Karşılaşılan sorunlar; sezaryen doğum oranının artması, antibiyotik kullanımı, yenidoğan yoğun bakımının çeşitli bileşenlerini de içeren zararlı çevresel durumlara maruz kalmasıdır³.

Metabolizma ve metabolik hastalıklarla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar bebek bağırsak mikrobiyomunun preterm bebeklerin büyüme ve gelişimini doğrudan etkilediğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının gelişmesi bebek sağlığını etkileyen faktörlere ve uzun vadede fizyolojik gelişime bağlıdır³.

Forsgren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geç preterm ve term bebekler arasında bağırsak kolonizasyon örüntülerinde yaşamın ilk altı ayında anlamlı farklılıklar

olduğunu göstermiştir. Preterm bebekler; mikrobiyota modifiye edici uygulamalara, örneğin sezaryen doğum, annenin mikrobiyotası ile hiç temas etmeme, erken antibiyotik maruziyeti ve kademeli bağırsak kolonizasyon sürecini etkileyen uzun süre hastaneye yatışa maruz kalmaktadır².

Romero ve arkadaşları⁴ vajinal mikrobiyotanın farklı gebelik dönemlerinde tutarlı kaldığını, gebe olmayan kadınların vajinal mikrobiyotaları, farklı zaman noktalarında daha değişken olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir şekilde, başka bir araştırma, etnik kökene bakılmaksızın doğumdan 6 hafta sonra vaginal mikrobiyotanın gebelik sırasındaki vajinal mikrobiyotadan daha farklı olduğunu ortaya koymuştur⁴.

Preterm doğum vakalarının yaklaşık %30'u enfeksiyon ve enflamasyon nedeniyle oluşur⁵. Geleneksel olarak, enfeksiyona bağlı preterm doğumun artan enfeksiyonların transfer yoluyla uterusu ulaşması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Artan enfeksiyonlar sırasında, vajinadan gelen bakteriler fetal membranlara ulaşmak için serviksten yukarı doğru ilerlemektedir. Örneğin, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* ve *Candida* varlığı vajinada preterm doğum ile ilişkilidir⁶.

Gebelik, gelişmekte olan fetüs ile besin maddeleri, gazlar ve atıkların dengesini sağlamak için gerekli olan immünolojik değişimler, vasküler yeniden yapılanma ve metabolik durumlar gibi önemli fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Böylece, çeşitli maternal mikrobiyal topluluk yapısının gebelik sırasında değişme olasılığı vardır. Bu değişikliklerden birçoğu anneye ve fetusa hiçbir fayda veya zarar vermesede, maternal mikrobiyolojide bulunan disbiyozisin, preterm doğum gibi istenmeyen gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir^{7,8}.

Koren ve arkadaşları⁹ gebeliğin 1. ve 3. trimestirlerinde maternal bağırsak mikrobiyomunu karakterize etmek için dışkı numunelerini kullanmışlar ve üçüncü trimestirde proteobakterilerin ve *faecalibacterium*'un gebeliğin diğer iki evresine kıyasla daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Bu değişimin altında yatan mekanizmalar ve etkiler tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, yazarlar bu aşamalar sırasında var olan taksonların tiplerinin hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar kaynaklı hastalıklarla ilişkili olabileceğini belirtmektedir¹⁰. Gelecekteki çalışmalar, neonatal

doğum ağırlığını ve bebek bağırsak kolonizasyonunu etkileyen gebelik ve neonatal sonuçlar sırasında bağırsak mikrobiyomunun rolünü umutla ortaya koyacaktır¹⁰.

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 düşündürmektedir¹¹.

Vajinal Mikrobiyom

Birden fazla etnik gruba sahip gebe olmayan, üreme çağındaki kadınlarda sağlıklı bir vajinal mikrobiyomun göstergesi, *Lactobacillus* türünün etkisidir¹². Bu bakteri anaerobik nişlerde gelişir ve laktik asit üreterek vajinal çevreye katkıda bulunur^{12,13}. *Lactobacillus* gibi laktik asit üreten türlerin cinsel yolla bulaşan enfeksiyon ve idrar yolu enfeksiyonları gibi artan enfeksiyonlardan uterusun korunmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir^{14,15}. Örneğin, azaltılmış laktik asit üreten bakteriler, HIV virüsüne daha fazla hassastır. Normal vajinal mikrobiyom gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında farklılık gösterir^{12,16}.

Haque ve arkadaşları, yapmış olduğu birinci trimestırda vajinal mikrobiyomlardaki çeşitlilik çalışmasında preterm doğum yapan kadınların, gebeliğinin ilk 15-20 haftalık dönemlerinde vaginal mikrobiyomlarında daha az çeşitlilik görülmüştür. Ancak bağırsak mikrobiyomunun gebelik sırasında değişip değişmediği konusu henüz açık değildir¹⁷. Erken doğum anne bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmada, düşük bakteriyel çeşitlilik ve spontan erken doğum riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yaş, gebelik sırasında antibiyotik kullanımı, etnik köken, beden kütle indeksi, gebeliğin başlangıcında sigara içme ve eğitim gibi bilinen tüm potansiyel maternal faktörler ve preterm doğum arasındaki ilişki daha güçlüdür. Nelson ve ark. yaptıkları çalışmada, preterm doğum yapan kadınlarda vajinal mikrobiyotada, term doğum yapan kadınlara oranla daha düşük bakteriyel zenginlik ve çeşitlilik saptanmıştır. Düşük bağırsak çeşitliliği ve farklı mikrobiyal kompozisyon, gebelikte artmış iltihaplanma eğiliminde olan kadınlarda, muhtemel erken doğum yapma riskini artırır¹⁸.

Gebelik öncesinde, sırasında ve sonrasındaki mikrobiyotadaki değişiklikler, hormonal, beslenme ve immünolojik olarak gebelik sırasında vajinada değişiklik yapmasıdır. Alternatif olarak, vajinal mikrobiyomdaki bu değişiklikler, gebelik sırasında maternal ve fetal sağlığın korunmasına yardımcı olabilir. Şimdiye dek, erken doğumda vajinal mikrobiyotayanın rol oynadığına dair kanıtlar sınırlıdır. Yine de, erken doğumda bakteriyel vajinozisle, vajinal mikrobiyomun, *Fusobacterium nucleatum*, *Mycoplasma hominis* ve *Bacteroidetes urealyticus* gibi patojenlerin ortaya çıkması ve *Lactobacillus*'un kaybı ile karakterize bir dysbiosis ile korelasyon yaptığı bir dizi çalışma bulunmaktadır^{4,19}. Bununla birlikte, bakteriyel vajinozis ile preterm doğum arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı henüz belirtilmemiştir²⁰.

Uterin Mikrobiyom

Erken doğum ile ilişkili vajinal mikroorganizmalar serviksten geçerek uterusu ulaşırlar. Bu nedenle, bu özel nişin mikroorganizmaların erken doğum sonuçlarına nasıl katkıda bulunduğu konusuna değinen daha çok çalışma yapılmaya başlamıştır²⁰. Gebeliğin 2. trimesterinde, serviksi kısa olan kadınlarda *Lactobacillus* türünün üstünlüğü, doğumdaki gebelik haftasıyla; artmış vajinal *Lactobacillus iners* preterm doğum ile ilişkilidir ve *L. crispatus*, term doğum ile ilişkilidir. Diğer taraftan, normalde erken doğumu geciktirmek için terapötik olarak kullanılan vajinal progesteronun uygulanmasıyla, vajinal mikrobiyota değişmez²¹. Son zamanlarda, Gharvey ve arkadaşları²² servikovajinal sıvıdaki metabolitleri iki kez analiz etmiş ve kadınların preterm veya termde olmalarıyla iki grup arasında farklılık gösteren birkaç durum olduğunu belirtmişlerdir. Bu kadınlarda mikrobiyom değerlendirilmemesine rağmen, metabolik ortamda bu değişiklikler erken doğum ile ilgili mikroorganizmalar için serviks ve vajinayı az ya da çok açık hale getirebildiği öne sürülmüştür²³. Ek olarak, servikal mikrobiyom tarafından üretilen metabolitler servikal yeniden yapılanmayı indükleyebilir ve bu nedenle doğumu teşvik edebilir, ancak şu anda bu hipotezi destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır²².

Erken doğum sonuçlarıyla bağlantılı olarak uterus mikrobiyolojisi daha az çalışılmıştır, çünkü kökenleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Gebe olmayan kadınlardan örneklenen uterin biyopsiler, *L. crispatus*, *L. iners*, *Prevotella spp.* ve diğer bakteriyel filotiplerin varlığını sergilemiştir. Ayrıca, *Fusobacterium Nucleatum* gibi oral

mikroorganizmaların uterin boşluğa geçip erken doğuma sebep olduğu düşünülmektedir²⁴. Bu nedenle erken doğum etiyojisinde hem servikal hem de uterin mikrobiyomun önemini anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Plasenta Mikrobiyomu

Plasentanın mikroorganizma içermediği uzun süre düşünülmüş olsa da, çoklu histolojik ve yüksek verimli sekanslama çalışmaları plasentanın kendi mikrobiyomunu barındırdığını ileri sürmüştür²⁵. Term ve preterm plasentaların bazal plakasında (maternal-fetal ara yüz) hücre içi mikroorganizmaların varlığını göstermek için çeşitli boyama yöntemleri kullanılmıştır. Aagaard ve arkadaşları²⁶ term ve preterm plasentalarının genomunu inceleyerek *Escherichia Coli*, *Prevotella* türleri, *Bakterioidetes* türleri ve *Fusobacterium* türlerini tespit etmişlerdir. Özellikle, erken doğan plasentada *Burkholderia*, *Actinomycetales* ve *Alfaproteobacteria* üstünlüğü bulunmuştur²⁷. Daha sonraki bir çalışmada, aynı grup fetal membran mikrobiyomunu koryoamniyonit (fetal membran enfeksiyonu) olan ve spontan erken doğum yapan olgularda bulunmuştur. Bunlar, daha önce erken doğumda *Ureaplasma* ve oral *Fusobacteria* gibi mikrobiyom ile ilişkili türlerdir. Koryoamniyonitli erken doğum gerçekleştirenlerin fetal membranlardaki mikrobiyom değişikliklerine, glukoz metabolizması, inflamatuvar belirteçler ve siderofor biyosentezi ile ilgili kaymalar eşlik etmiştir²⁷. Çalışmada, fetal zarların daha önce insan plasentasında saptanan *L. crispatus* ve *L. iners* dahil olmak üzere *Firmicutes* tarafından egemen olduğuna dikkat çekmiştir. Bu türler bağırsak ve vajinal florada yaygın olduğundan, bu çalışma fetal membranların vajinadan yükselen mikrobik türlere maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Uterus epiteline komşu bazal plakanın yeri göz önüne alındığında, uterus belki bazal plakadaki mikroorganizmaların kaynaklandığı yerdir. Bu bulgular, plasental mikrobiyotik kökenli alanlarda araştırmalara yeni yollar sağlamaktadır. Mikrobiyal topluluk üyeliğindeki mekânsal farklılıkların erken doğum patogenezi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir²⁶.

Plasenta içerisinde mikroorganizmaların yaşama mekanizmaları anlaşılammıştır. Son zamanlarda, preterm plasentalar, term plasentalara göre daha düşük seviyelerde otofaji ve enfeksiyona bağlı belirteçlerin daha yüksek seviyelerini gösterdiğinden, hücresel geri dönüşüm yolunun otofajinin plasental trofoblastlarda enfeksiyonu sınırlandıran önemli bir mekanizma olduğunu bildirmiştir. Toplu olarak bu veriler, plasental mikrobiyoma

ek olarak, otofajinin aktivitesinin plasental seviyelerinde disfonksiyon ve erken doğuma neden olabileceğini göstermektedir. Bu çabalar, düşük biyokütle nişlerinin mikrobazı tespit etmede daha hassas olan teknolojinin ilerlemesi, plasentanın ekolojisinin daha iyi anlaşılması ve test için uygun modellerin geliştirilmesi ile birlikte bu çabalar bu toplulukların erken doğum ile birlikte çalışılması yakın gelecekte mümkün olabilir^{28,29}.

Sonuç ve Öneriler

Vajinal mikrobiyomun anlaşılması, erken doğum için koruyucu bir strateji sunmanın ilk adımı olabilir. Bu nedenle, anormal vajinal flora ile ilişkili olarak, preterm doğum öyküsü veya kısa servikal uzunluk gibi, spesifik çalışma popülasyonunu hedefleyen anormal vajinal flora üzerine prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Vajinal, servikal, uterin ve plasental mikrobiyotalar konusunda preterm doğum sonuçları ile bağlantılı olarak yapılacak daha çok çalışma ile anne ve bebek sağlığını olumlu etkileyecek sonuçlar olması ümit edilmektedir.

Sonuç olarak; mikrobiyotadaki değişimler gebeliği olumlu ve olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu açıdan gebelik süresince vaginal mikrobiyota mutlaka değerlendirilmelidir. Hemşireler prenatal dönemde gebelere mikrobiyotayı olumlu yönde geliştirecek beslenme tarzı (probiyotik ürünler, uygun koşullarda hazırlanmış tarhana, turşu, kefir, yoğurt vs.), hijyen uygulamaları (vajinal duştan kaçınılması vs.), güvenli cinsel ilişki ve stresle baş etme gibi konularda eğitimler vermelidir.

KAYNAKLAR

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–765. doi: 10.1126/science.1251816.
2. Forsgren M, Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Late preterm birth has direct and indirect effects on infant gut microbiota development during the first six months of life. *Acta Paediatrica*. 2017;106(7):1103-1109. doi: 10.1111/apa.13837.

3. Grier A, Qiu X, Bandyopadhyay S, et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*. 2017;5(1):158. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0377-0>.
4. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):4. doi: 10.1186/2049-2618-2-4.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
6. Payne MS, Ireland DJ, Watts R, et al. Ureaplasma parvum genotype, combined vaginal colonisation with Candida albicans, and spontaneous preterm birth in an Australian cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):312. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-1110-x>.
7. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
9. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
10. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibits patially variable profiles. *Sci Rep*. 2017;7:11200. doi: 10.1038/s41598-017-11514-4.
11. Uslu Yuvacı H, Cevrioğlu AS. Kadın üreme sistemi mikrobiyotası. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1:95-103.
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(suppl 1):4680-4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
13. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis*. 1991;164(1):94-100. <https://doi.org/10.1093/infdis/164.1.94>.

14. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, et al. Maternal microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: are view. *Adv Neonatal Care*. 2015;15(6):377-385. doi: 10.1097/ANC.0000000000000218.
15. Cao B, Stout MJ, Lee I, Mysorekar IU. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews*. 2014;15(12):e537–e545. doi: 10.1542/neo.15-12-e537.
16. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4610–4617. doi: 10.1172/JCI57172.
17. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, Dutta A, Mande SS. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16145. doi:10.1038/s41598-017-16352-y.
18. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2014;28(2):88-96. doi: 10.1111/ppe.12106.
19. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015;5:8988. doi: 10.1038/srep08988.
20. Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines. *Seminars in perinatology*. 2017;41(7):392-400. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.010>.
21. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5:6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.
22. Ghartey J, Bastek JA, Brown AG, Anglim L, Elovitz MA. Women with preterm birth have a distinct cervicovaginal metabolome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):776.e1-776.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.052.
23. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2:18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
24. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *Peer J*. 2016;4:e1602. doi: 10.7717/peerj.1602.

25. Pelzer E, Gomez – Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2016;54:30-37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003.
26. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
27. Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):627.e1-627.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.193.
28. Cao B, Macones C, Mysorekar IU. ATG16L1 governs placental infection risk and preterm birth in mice and women. *JCI Insight*. 2016;1(21):e86654. doi: 10.1172/jci.insight.86654.
29. Cao B, Camden AJ, Parnell LA, Mysorekar IU. Autophagy regulation of physiological and pathological processes in the female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(5):e12650. doi: 10.1111/aji.12650.