

## İnsan Mikrobiotası ve Jinekolojik Hastalıklara Olan Etkisi Human Microbiota and Effects on Gynecologic Diseases

<sup>1</sup> Ümit Yasemin SERT

<sup>2</sup> Nuray BOZKURT

<https://orcid.org/0000-0003-0862-4793>

<https://orcid.org/0000-0002-1107-9629>

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, Türkiye

### ÖZ

İnsan vücudu on binlerce mikroorganizmaya ev sahipliği yapar. Deri, ağız, vajina, gastro-intestinal sistem, üriner sistem, hatta yakın geçmişe kadar steril olduğu düşünülen plasenta ve akciğer çeşitli mikroorganizmaları barındırır. Geçtiğimiz 20 yılda, hastalıklara ve immün sistem restorasyonuna bakış açısını değiştiren iki önemli proje ortaya çıkmıştır: İnsan Genom Projesi (İGP, Human Genome Project-1990-2003) ve İnsan Mikrobiom Projesi (İMP, Human Microbiome Project-2008-2012). Bu çalışmaların da etkisi ile insan mikrobiotasının birçok hastalığın ortaya çıkışında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle vajinal, gastro-intestinal ve üriner mikrobiotanın jinekolojik hastalıklar üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bu derleme insan mikrobiotasının jinekolojik hastalıkların oluşumu üzerine etkileri ve bu etkinin profilaksi, destek ve tedavi amaçlı nasıl kullanılabileceğini araştırmayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan gen projesi, jinekolojik hastalık, mikrobiota, probiyotik

### ABSTRACT

The human body hosts myriads of microorganisms. The skin, mouth, vagina, gastro-intestinal system, urinary tract and also placenta which is considered sterile up to the recent past, host several microorganisms. Two important Project which have changed the perspective to the diseases and the restoration of immune system arise in past 20 years: Human Genome Project (1990-2003) and Human Microbiome Project (2008-2012). These studies have demonstrated that the human microbiota has significant effects on progression of many diseases. Especially vaginal, gastro-intestinal and urinary microbiota have considerable effects on gynecological diseases. In this review, we aimed to observe the effect of human microbiota on the progress of gynecological diseases and the use of these effects on specific, preventive and supporting treatment of gynecological diseases.

**Keywords:** Human genome project, gynecologic disease, microbiota, probiotic

### GİRİŞ

Mikrobiota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, Mikrobiom ise insanlarla komensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir. Mikroorganizmalar arası ve mikroorganizma ile konak arasındaki ilişkiler, mikrobiom çalışmaları ile incelenebilmektedir (1). İnsan vücudundaki bakteri genomu, insan genomundan 150 kat daha fazladır. Erişkin bir insanın vücudundaki mikrobiota miktarı yaklaşık olarak 1-2 kilogram

(kg)'dır (Erişkin insan beyni yaklaşık 1.5 kg dır) (2). Özellikle son yıllarda çeşitli sistem mikrobiotalarının immün sistem ve hastalıklarla olan ilişkileri saptanmakta ve buna yönelik tedavi modaliteleri araştırılmaktadır. Geçtiğimiz 20 yılda, hastalıklara ve immün sistem restorasyonuna bakış açısını değiştiren iki önemli projeye tanıklık edilmiştir: İnsan Genom Projesi (İGP, Human Genome Project-1990-2003) ve İnsan Mikrobiom Projesi (İMP, Human Microbiome Project-2008-2012)

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Ümit Yasemin Sert

Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 06800, Ankara, Türkiye

E-mail: [ysmn.sert88@gmail.com](mailto:ysmn.sert88@gmail.com)

Başvuru tarihi: 12.02.2018

Kabul tarihi: 25.03.2018

## İNSAN GENOM PROJESİ

2007 yılında 300 gönüllü ile başlatılan insan mikrobiom projesi ile insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirlemek, insan mikrobiom değişikliklerinin hastalıklarla ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini araştırmak hedeflenmiştir (1,3-5).

Referans genom dizilerinin belirlenmesiyle hastalıklara ait genetik bilgilerin kolaylıkla elde edilebileceği görüşü çalışmanın temelini oluşturmuştur. Geniş çaplı hastalık-kontrol gruplarının genetik farklılıklarının incelendiği, geçtiğimiz 10 yıla damgasını vuran Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (Genome wide association studies - GWAS) ile birlikte bu görüş terk edilmeye başlanmıştır. Kabul gören yeni görüşe göre etki büyüklüğü çok yüksek olan Mendeliyen hastalıklar hariç bilinen birçok hastalık, çok sayıda genin yanında genetik ve epigenetik dışı çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks ve sistem seviyesinde bozukluklar ile ilişkilidir (1,3-5).

2008 yılında National Institute of Health (NIH) insan mikrobiom projesini destekledi ve amacını İnsan mikrobiomunun karakterizasyonu, insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünün analiz edilmesi olarak belirledi (1).

## MİKROBİOM-İNSAN ETKİLEŞİMİ

Doğum şekli ve doğumla aktarılan maternal mikrobiom, bebeklik dönemindeki beslenme, beslenme düzeni, yaşam alanı, sosyal etkileşim, zenobiyotiklere maruz kalma, patojen ve parazit organizmalar mikrobiom içeriğinin oluşumunu etkileyen çevresel etkenler olarak tespit edilmiştir (1,2).

### Normal mikrobiota

Yapılan çalışmalar genetik, diyet, yaş, alışkanlıklar ve kültürel faktörler gibi pek çok değişkenden etkilenen barsak mikrobiotasının dünyanın farklı bölgelerinde majör değişiklikler göstermekle birlikte, hiçbir insanda bir diğeriyle tamamen aynı olmadığını göstermiştir (1).

2011 yılında Arumugam ve ark. tarafından tanımlanan barsak mikrobiotası 4 enterotip altında incelenebilir:

**Tip 1:** Omnivore (etçil+otçul), tahıl, meyve, sebze ve et tüketen Kuzey Avrupa ülkeleri (Faecalibacterium'dan zengin)

**Tip 2:** Vejeteryan diyet (Prevotella'dan zengin)

**Tip 3:** Yüksek hayvansal gıda ve yağ içeren diyet (Bacteroides, Clostridium)

**Tip 4:** Dysbiosis (mikrobiota dengesizliği) içeren ve sıklıkla inflamatuvar hastalıklar ve diare ile ilişkilendirilen tip

Bu sınıflamaya göre tip 1 ve tip 2 sağlıklı, tip 3 ise riskli mikrobiota olarak tanımlanmaktadır (8).

**Mikrobiota:** Barsak mikrobiotası, oral mikrobiota, cilt mikrobiotası, vajinal mikrobiota, üriner mikrobiota olarak incelenebilir (1). Ancak bu derlemede obstetrik ve jinekolojik hastalıklarla ilgili olarak barsak mikrobiotası ve vajinal mikrobiota'dan bahsedilecektir.

## BARSAK MİKROBİOTASI

İntestinal sistem mikrobiotası sağlıklı bir yaşamın temelini oluşturmaktadır. İnsan vücudu için gerekli vitamin üretimi, toksin detoksifikasyonu, kolesterol metabolizmasının regülasyonu, safra dekonjugasyonu, patojen mikroorganizma kolonizasyonuna engel olmak, epitel hücreleri için SCFA üretimi ve gen ekspresyonunun regülasyonu gibi fonksiyonlar barsak mikrobiotasının görevleri arasındadır (1,6,7).

Erişkin insan intestinal florası 4 ana grup bakteriyi içerir: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria ve Proteobacteria (1).

## Barsak mikrobiotasının hastalıklardaki rolü

Barsak mikrobiotasındaki dengesizlik ve bozulmalar (dysbiosis) birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. İlişkilendirilen hastalıkların bir kısmında patogenez ve etkileyen faktörler ile ilgili hipotezler net olmamakla birlikte artmış bir insidans aşıkardır. Obstetrik ve jinekolojik hastalıklar ile olan ilişkisini değerlendirmede dogma teorisi üstünde durulmaktadır (1,6).

### Dogma teorisi (Dysbiosis of gut microbiota)

Barsak mikrobiotasındaki dengesizlik immün cevabın aktivasyonuna, oluşan kronik inflamasyon da insülin rezistansına sebep olur. Artan insülin seviyeleri foliküler teka hücrelerinde anormal gelişimi indükleyerek androjen salgısında artışa sebep olacaktır. Böylece Polikistik Over Sendromu (PKOS) 'un üç kriteri de sağlanmış olacaktır. Bu teori günümüzde DOGMA teorisi olarak bilinmektedir (6).

### 1-PKOS ve barsak mikrobiotası

PKOS reproduktif çağıdaki kadınların %4-8'ini etkiler. Menstruel düzensizlik ve anovuluar infertilitenin en sık sebebidir. Rotterdam kriterleri (2003): Menstruel irregularite (amenore, oligomenore), hiperandrojenizm (akne, hirsutizm), pelvik ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi, Biyokimyasal olarak PKOS, düzensiz gonodotropin salınımı (Luteinizan hormon-LH ve Folikül stimule edici hormon-FSH), yüksek serbest androjen seviyeleri (artan testesteron ve azalan sex hormon bağlayıcı globulin), insülin rezistansı ve kronik inflamatuvar süreci içeren pek çok faktörün ortak etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir sendromdur (6-7,9-10).

Yağ ve şekerden zengin, fiberden fakir bir diyet barsak lümenindeki faydalı ve zararlı mikroorganizmaların dengesini bozar. Bifidobacteria ve Lactobacillus gibi faydalı bakteriler kolonik PH'ı düşürüp, zararlı bakterilerle besin yarışına girme yolu ile sayılarını azaltıp, kolonik besin kaynağı olarak kullanılabilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üreterek kolon bütünlüğünün korunmasını sağlarlar (6,7).

Faydalı bakterilerin kantitatif olarak azalması glukagon aracılı peptid-1 (GLP-1) aracılı olarak intestinal bariyerin bütünlüğünü sağlayan müsin ve tight junction (TJ) proteinlerinin azalmasına, bu da intestinal permeabilitenin artmasına sebep olur. İntestinal permeabilitedeki artış (leaky gut) ve gram negatif bakteri sayısındaki artış, immün sistemi uyarıcı lipo-polisakkarit (LPS) moleküllerinin intestinal lümeden sistemik sirkülasyona geçmesine neden olur (6).

Metabolik endotoksemi, yağ doku, karaciğer ve kastaki makrofajları aktive ederek tumor necrosis factor (TNF) alfa salgılanmasına, bu da insülin rezistansına sebep olur. Artan insülin düzeyleri, ovarian foliküler gelişimin artışına (ultrasonografik polikistik görünüm), anovulasyona (menstruel düzensizlik), ovarian teka hücrelerinden androjen salgısı artışına, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyinin azalmasına ve serbest androjen düzeyinin artışına neden olur (akne ve hirsutizm gibi klinik ve labaratuvar hiperandrojenemi bulguları). Barsak mikrobiotasındaki Clostridium scindens'in direk testesteron salgısı ile hiperandrojenemiye katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (6,7,11).

### PKOS tedavisinde probiyotik kullanımı?

Bifidobacteria ve lactobacterium içeren probiyotik kullanımı intestinal bariyeri güçlendirerek (müsin üretiminin artışı, TJ integritesinde artış) kolonik gram negatif yükünü azaltır ve LPS geçişini azaltarak endotoksemi ve sonuçlarına engel olur (12). Bu hipotez günümüzde pek çok çalışmada vurgulanmakla birlikte daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekte kurgulanacak çalışmalar, PKOS' lu ve normal-artmış vücut kitle indeksi (VKİ)' li anovuluar kadınların intestinal permeabilitesi ve endotoksemi gösteren LPS düzeyleri arasındaki farkı göstermelidir. PKOS tanısı almış

ve normal ovulatuvar kadınlardaki intestinal mikrobiota farkının gösterilmesi de DOGMA teorisini destekleyecektir (6).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında prebiotik / probiotik kullanımı intestinal mukozal bariyer fonksiyonunda iyileşmeye, metabolik endotoksemide azalmaya ve insülin sensitivitesinde artışa sebep olmakla birlikte, günümüze kadar yapılmış hiçbir çalışmada bu ajanların kullanımının PKOS' lu kadınlarda ovarian fonksiyonlarının iyileştirilmesini sağladığı henüz gösterilememiştir (1,12). PKOS ve özellikle alt intestinal mikrobiota arasındaki ilişki net olmakla birlikte, tedavi planlanmasına katkısı açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bir çalışmada Letrozol (non-steroidal aromataz inhibitörü) uygulanarak deneysel olarak PKOS oluşturulan (testesteron-östrojen dönüşümü basılanarak) farelerde barsak mikrobiotasının belirgin olarak değiştiği ve zararlı bakteri yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (10).

24 PKOS 'lu ve 19 sağlıklı hastanın dışkı örneklerinde 16 s RNA gen amplifikasyonu kullanılarak yapılan çalışmada, PKOS hastalarının daha düşük düzeyde barsak flora çeşitliliği ile birlikte zararlı mikroorganizmalar lehine bozulmuş bir dengenin var olduğu gösterilmiştir. Zonulin, TJ regülasyonunda görev alan bir proteindir ve serum seviyeleri *in vivo* intestinal permeabilite ile koreledir. Yapılan bu çalışmada serum zonulin düzeylerinin PKOS hastalarındaki insülin rezistansı ve bakteriel koloni sayısı ile de korele olduğu gösterilmiştir (9).

Letrozol ile indüklenerek deneysel PKOS oluşturulan ratlar ile yapılan çalışmada, letrozol verilen grubun mikrobiotasında kontrol grubuna göre belirgin farklılıklar gözlenmiştir. PKOS'lu grupta *Prevotella* bakterisinin dominant olduğu gözlenmiştir. *Lactobacillus* ve fecal mikrobiota transfer from healthy controls (FMT) sonrası androjen biyosentezinin azaldığı, ovarian morfolojinin düzeldiği ve intestinal mikrobiotanın *Lactobacillus* lehine düzeldiği gözlenmiştir. Azalan *Prevotella*nın da androjen düzeyi ile korele olduğu gözlenmiştir (13). Çalışmanın sonuçları barsak mikrobiotasının PKOS patogenezi ile ilişkili olduğunu ve dysbiosis tedavisinin PKOS tedavisinde de faydalı olacağını öngörmektedir (13).

## 2- Endometriozis

Endometriozisin patogenezinde doğal immun sistem aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Retrograd menstruasyon ile peritoneal kaviteye gelen endometrial hücreler bir takım sitokinleri ve büyüme faktörlerini (GH) de etkileyerek vaskularize endometrial odakların oluşumu ve yayılımına zemin hazırlarlar. Barsak permeabilitesindeki artış ve dysbiosis ise peritoneal makrofajların sayısındaki artış ile yakından ilişkilidir. Barsak mikrobiotası yalnızca inflamatuvar sürece olan etkisi ile değil aynı zamanda östrojen döngüsüne olan etkisi ile de endometriozise neden olur. Barsak dysbiosis'i östrojen seviyelerinde artışa neden olur. Yapılan çalışmalar kök ve progenitor kemik iliği hücrelerinin de endometriozis'de etkili olduğunu göstermiştir (barsak mikrobiota kompozisyonu kök hücre homeostazisiyle de korelasyon gösterir) (7,14,15)

### Östrojen metabolizması ve barsak mikrobiotası

Safra kesesinden konjuge olarak salgılanan östrojen intestinal beta glucuronidase (b-glu) yardımı ile dekonjuge edilerek reabsorbe edilir ve sistemik dolaşıma katılır. Bu yolla oluşan bir aksama östrojen seviyelerinde değişimler ile karakterize olacaktır (b-glu üreten bakterilerin artışı östrojen seviyesindeki artışla sonuçlanır) (7).

## 3- Endometrial hiperplazi

Dysbiozis'e bağlı olarak dolaşımdaki östrojen seviyelerindeki artış endometrial hiperplazinin gelişimine neden olur (7).

## 4- İnfertilite

Özellikle barsak mikrobiotası ve PKOS gelişimi arasındaki korelasyon PKOS nedeni infertilitede önemlidir. Endometriozis ile olan ilişkisi de endometriozis nedeni infertilitede akılda tutulmalıdır (1,6,14).

## 5- Kanser

Östrojen sex hormon bağımlı pek çok kanserde etkilidir. Bunlar endometrial kanser, servikal kanser, over kanseri ve meme kanseridir. Barsak mikrobiotasının kompozisyonu aynı zamanda genomik instabilite, hücre proliferasyonu ve apoptozisi gibi faktörleri etkileyerek de karsinogenezde rol oynar (1,7,16).

## 6- Diğer hastalıklar

Barsak mikrobiotasının kardiyovasküler hastalıklar ve kognitif fonksiyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,7).

Cinsel olarak aktif erişkin kadınların vajinasında %71 *Lactobacillus* (beyaz ırk), %29 *Atopobium* ve *Leptotrichia* (siyahi ve hispanik ırk) türleri laktik asit üretim görevini üstlenir. Laktik asit PH'ı düşürür, hidrojen peroksit ve bakteriyosinlerin üretilmesine zemin hazırlar. Yarışmalı olarak fırsatçı patojenlerin enfeksiyon oluşturmaya engel olur (*Lactobacillus* türlerindeki artış diğer türlerin yarışmalı eliminasyonu ile sonuçlanır) (1-3).

## VAJİNAL MİKROBİOTA

Cinsel olarak aktif erişkin kadınların vajinasında %71 *Lactobacillus* (beyaz ırk), %29 *Atopobium* ve *Leptotrichia* (siyahi ve hispanik ırk) türleri laktik asit üretim görevini üstlenir. Laktik asit PH'ı düşürür, hidrojen peroksit ve bakteriyosinlerin üretilmesine zemin hazırlar. Yarışmalı olarak fırsatçı patojenlerin enfeksiyon oluşturmaya engel olur (*Lactobacillus* türlerindeki artış diğer türlerin yarışmalı eliminasyonu ile sonuçlanır) (1-3).

Vajinada *Lactobacillus* oranı dinamik bir değişim içindedir. Puberte öncesi kızlarda, menstrual döngü boyunca ve menopoza sonrası kadınlarda azalma eğilimindedir (2,3).

## NORMAL VAJİNAL FLORA

Önceleri uterus steril olarak düşünüldüğü için reproduktif sistem üzerine yapılan çalışmalar yalnızca vajinal örneklemelere dayanıyordu. Sağlıklı bir kadının normal vajinal mikrobiomu, yaş, genetik ve hormonal değişimlerden yüksek oranda etkilenmekle birlikte *Lactobacillus* türlerinin dominansını gösterir (1).

İnfantil dönemde vajinal mikrobiom çoğunlukla *Prevotella*, *Enterobacteria*, *Streptococcus*, ve *Staphylococcus* gibi anaerob bakterilerden oluşurken, östrojenik mikroçevrenin egemen olmaya başladığı puberte döneminde artan glikojen ve azalan PH ile birlikte *Lactobacillus* türleri en önemli flora elemanı olarak göze çarpar. Vajinal florayı kategorize edersek 5 farklı tür (community state type- CST) altında inceleyebiliriz:

CST 1: Kadınların %70'inden fazlası bu kategoride yer alır. (*L. Crispatus*)

CST 2: *L. gasseri*

CST 3: *L. iners*

CST 5: *L. jensenii*

CST 4: Düşük oranda *Lactobacillus* ve yüksek oranda anaerobik bakteriel florayı içerir. *Aerococcus*, *Atopobium*, *Dialister*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Sneathia* yoğun olarak bulunan bakterilerdir (3,4,17-19).

Lactobacillus türleri laktik asit üretimi, hidrojen peroksit salgısı, çeşitli bakteriyosinlerin üretilmesi ve yarışmalı olarak patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun önlemesi sebebi ile sağlıklı bir kadının normal vajinal florasının en önemli elemanıdır. Latin Amerika'lı ve siyahi asemptomatik sağlıklı kadınlarda ise polimikrobial, Prevotella ve Gardnerella türlerinden zengin bir vajinal flora vardır. Özellikle 16-sRNA PCR çalışmalarının yaygınlaşması ile birlikte vajinal floranın sağlıklı asemptomatik kadınlarda da varyasyonlar gösterdiği saptanmıştır. Bu duruma en güzel örnek Latin Amerika'lı kadınların normal sağlıklı floralarında barındırdıkları bakterilerin diğer kadınlar için patojen olmasıdır (3,17,20). Etnik kökenlere bağlı vajinal mikrobiom değişiklikleri maternal kalıtım gösteren mitokondrial DNA 'daki olası farklılıklardan kaynaklanmaktadır. L. crispatusdan dominant bir vajinal floranın L. iners ve karışık Lactobacillus'lu vajinal flora göre bakteriel vajinozis (BV)'e daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu durum farklı Lactobacillus suşlarının değişen PH 'a olan uyum farklarından kaynaklanmaktadır (1,2,4,19,20).

Mikroskopi ve kültür temelli araştırmalar kadınların normal florasının menstruasyon, koitus, menopoza ve ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörlere bağlı değişimler gösterdiğini saptamıştır. Molekül temelli çalışmalar da vajinal mikrobiyal çevrenin dinamik ve günlük aktivitelerle değişime açık olduğunu desteklemektedir. Menstrual siklusda yaşanan mikrobiom değişimleri, dolaşımdaki östrojen seviyesi ile açıklanabilir. Östrojen varlığı Lactobacillus türlerinin dominansı ile sonuçlanır (20).

Östrojen seviyesinin azaldığı menstrual siklusun başlangıcı ve postmenopozal dönemde ise vajinal florada major değişiklikler gözlenmektedir (özellikle L. Crispatus' daki düşüş belirgindir). Özellikle HMP ile başlayan ve desteklenen moleküler çalışmalar insan mikrobiotasının restorasyonunda en az çevresel ve davranışsal faktörler kadar; etnik ve genetik faktörlerin de rol aldığını göstermiştir (3,19,20).

## PATOLOJİK VAJİNAL MİKROBIOM VE ETKİLERİ

### 1- BV

BV gelişmiş ülkelerdeki reproduktif çağ kadınlarının %8-30'unu etkileyen, artan yaşla ve Afrika-Latin Amerika ırkında artış gösteren polimikrobial bir enfeksiyondur. Viral ve bakteriel sex aracılı enfeksiyon (STD)'lar için risk faktörüdür (2). Vajinal florada meydana gelen değişim, özellikle de döderlein basilli (Lactobacillus)'da meydana gelen azalma semptomatik vajinit ve vajinal akıntının en önemli sebeplerindedir.

Özellikle geleneksel metronidazol tedavisine dirençli suşlar ( Clostridiales, Megaspheera, Peptoniphilus gibi) çeşitli moleküler çalışmalar ile saptanabilmektedir. Bu suşların varlığı bazı kadınların neden tedaviye direnç gösterdiği ve tekrarlayan enfeksiyonlara maruz kaldığını açıklamaktadır (3,4).

### 2-Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

#### -HIV enfeksiyonu:

Birçok çalışma BV'li hastalarda artmış Human immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu insidansını desteklemektedir. Lactobacillus tarafından sentezlenen hidrojen peroksit virüsidal özellik göstermektedir. Lactobacillus'da meydana gelen göreceli azalma HIV enfeksiyonuna duyarlılığı arttırmaktadır (21).

BV'in mukozal immün cevabı azaltması, inflamatuvar belirtilerde artış ve Lactobacillus sayısındaki azalmaya bağlı immün modülasyondaki aksaklıklar HIV enfeksiyonuna zemin hazırlayan önemli faktörlerdir (17). İnvitro olarak HIV-1 ile enfekte edilen vajinal mukoza hücrelerinde özellikle L. crispatus' un HIV 'in viral replikasyonunu durdurduğu ve Lactobacillus dominant florada hem HIV hem de STD' lerin insidansının azaldığı gözlenmiştir (21).

Lokken ve ark. nın çalışmasında vajinal mikrobiotadaki değişimlerin, özellikle BV 'in Mycoplasma geçişini ve persistansını arttırdığı görülmektedir (22).

#### -Herpes simplex virus (HSV):

BV ve HSV-2 birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiş olup, nugent skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda %32 oranında artmış HSV-2 insidansı gösterilmiştir. Kapsamlı 16 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde HSV2 pozitif kadınlarda BV %60 daha fazla saptanmıştır (3,4).

#### -Human papilloma virus (HPV):

Yapılan çalışmalar hem intermediate hem de BV'li florada HPV insidansı ve prevalansının arttığını göstermektedir. Nugent skoru 7 ve üzerinde olanlarda ek olarak HPV klirensinin azaldığı ve intra-epitelial neoplazi şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Moleküler temelli yapılan iki çalışmada da HPV pozitif kadınlarda vajinal florada Lactobacillus miktarının azaldığı gösterilmiştir (3,4). BV varlığı Gonorrhoea ve Chlamydia enfeksiyonlarının her ikisi için de artmış riskle ilişkilidir. Nugent skoru 3 ve üzerinde olan kadınlarda Gonorrhoea için 4, Chlamydia için 3 kat artmış risk saptanmıştır (4, 20).

### 3-Üst genital sistem enfeksiyonu

Vajinal mikrobiyal çevre pelvik inflamatuvar hastalık (PID) gibi üst genital sistem enfeksiyonlarında da predispozan rol oynayabilir. Histolojik endometrit tablosu ile saptanan subklinik PID' de C. trachomatis %27, N. gonorrhoea %26 ve BV %15 oranında vajinal örneklerde saptanmıştır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara zemin hazırlayan ve asendan yolla PID oluşumuna neden olan en önemli faktör mikrobiota olarak görülmektedir (4).

### 4-Kronik endometrit

Bozulmuş bir endometrial mikrobiotanın en önemli sonucu kronik endometrit tablosudur. Normal endometrial flora vajinal mikrobiomda olduğu gibi Lactobacillus dominansına sahiptir. Endometrit uterin kavitenin, daha sık olarak Enterococcus faecalis, E.coli, Gardnerella vaginalis, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp. ve Candida gibi mantarlarla olan enfeksiyondur. Çoğunlukla bozulmuş vajinal mikrobiomun elemanları olan bu etkenler, olası bir asendan enfeksiyonu desteklemektedir. Toplumdaki kronik endometrit oranı %19, infertil kadınlardaki oran ise %45'dir (15). İnfertil kadınlardaki yüksek prevalans tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (recurrent implantation failure-RIF) ve gebelik kayıpları (recurrent pregnancy loss- RPL) ile ilişkilidir (4,12).

### 5-Endometriozis

Endometriozis endometrial epitel ve stromanın uterin kavite dışında yer alması ile karakterize ve reproduktif çağdaki kadınların %10'unu etkileyen bir hastalıktır. Dismenore, pelvik ağrı, disparoni, infertilite gibi sonuçları olan yaşam kalitesini oldukça bozan bir hastalıktır.

Endometriozisin temeli yapılan tüm çalışmalara rağmen henüz aydınlatılamamıştır. Son dönemde yapılan araştırmalar endometriyumun bakteriel kontaminasyonunun predispozan faktör olabileceğini işaret etmektedir (14). Bu teori endometriozisli hastaların menstrual kanlarının yüksek oranda E.coli ile kontamine olduğunun saptanması ile destek görmüştür. Sağlıklı kadınlardan alınan endometrial örneklerde Lactobacillus hakimiyeti varken, endometriozisli kadınlardan alınan endometrial smearde Gardnerella, Enterococcus, Streptococcus ve Staphylococcus dominant bir flora gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ovarian endometriozisi olan hastaların kist sıvılarından alınan örneklerde de Streptokok ve Stafilkok gözlenmiştir (15).

Tüm bu sonuçlar kronik endometrit tablosu ile endometriozis gelişimi arasındaki korelasyonu desteklemektedir. Kronik endometrit, inflamasyon aracılı dispermatizm ve bozulmuş uterin kontraktileiteyle, endometrial dokunun uterin kavite dışına taşınması da endometriozis için olası bir implantasyon yoludur (15)



## 6- Endometrial kanser ve hiperplazi

Jinekolojik kanserler ile mikrobiomlar arasındaki olası bir bağlantıyı araştırmak için endometrial kanser, endometrial hiperplazi, ve diğer benign nedenlerle histeroskopi yapılan 31 kadının vajinal, servikal, ovarian, peritoneal ve üriner sıvılarından örnek alınmış ve 16 sr-RNA genleri incelenmiştir. Endometrial hiperplazi ve endometrial kanser tanılı hastalarda spesifik bir vajinal dysbiozis saptanmıştır. Jinekolojik malignitelerin temelinde mikrobiyal dengesizliklerin de predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir (23).

## 7- Perinatal sonuçlar

Molekuler çalışmalar gebelikte vajinal mikrobiyotada *Lactobacillus* dominant bir stabilite olduğunu göstermektedir (östrojen etkisi). *Lactobacillus*, patojen bakterilerin vajinadan asendan olarak maternal- fetal yüze ulaşması ve muhtemel kötü etkilerine karşı koruyucu bir role sahiptir (1,7,12).

Normalde steril olarak düşünülmesine karşın yapılan çalışmalar sağlıklı bir gebelikte de bakteri ve viruslerin fetal- maternal unit ve amniyotik sıvıda kolonize olabildiklerini göstermektedir. Bakteriel ve viral kolonizasyon vajinadan uterusu asendan yolla, oral kaviteden plasentaya hemotojen yolla ve gastro-intestinal mikrobiomun etkisi ile olabilmektedir. Geçiş yolu her ne olursa olsun anneden bebeğe olan bu transfer gebelik, fetal gelişim ve fetal mikrobiotanın postnatal döneme hazırlanması için fonksiyonel öneme sahiptir (1).

Dysbiosis' in gebelik üzerindeki etki mekanizması net olmamakla birlikte kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu ve gebeliğin farklı dönemlerinde meydana gelen etkilenimlerin gebelik sonuçlarını farklı etkilediği bilinmektedir.

## A- Preterm doğum

Yapılan çalışmalar stabil, *Lactobacillus* dominant vajinal floranın bozulmasının preterm doğum ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. İntrauterin mikrobiyal enfeksiyonlar koryodesidual alan, amniyon-koryon, plasenta, amniyotik sıvı, umbilical kord ve/veya fetusu etkileyerek preterm doğumların %25-40'ına sebep olmaktadır. Azalan *L.crispatus* ve artan *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *E.coli*, *Bacterioides* spp., *G. vaginalis*, *Streptococcus* spp. gibi bakteriler preterm eylem ile yakından ilişkilidir (3,12).

Enfeksiyon aracılı gelişen preterm eylem, interlökin (IL) 1-beta, IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1, TNF-alfa gibi pro-inflamatuvar müküllerin salgılanması, artan prostaglandinlerin uterin kontraksiyonları başlatması, matrix metalloproteazların ve hyaluronidazın servikal-epitelial bariyeri yıkması ile aktive olur (3).

Birçok çalışmada profilaktik antibiyotik kullanımının preterm eylem üzerine etkisi araştırılmış, ancak profilaktik antibiyotik kullanımının maternal enfeksiyonu önlemekle birlikte preterm eylemi engellemediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonucun sebebinin de kullanılan antibiyotiğin yalnızca patojen bakteriler değil, aynı zamanda reproduktif sistemdeki yararlı bakterileri de yok etmesi olduğu düşünülmüştür (12).

## B- Koryoamniyonit

Koryoamniyonit bakteriel enfeksiyona bağlı olarak fetal membranların inflamasyonu seyreden obstetrik bir komplikasyondur. Vajinadan asendan yolla gelen mikroorganizmalar, özellikle BV, intrauterin enfeksiyonla ilişkilidir. Fetal membranlara ulaşan bu mikroorganizmalar inflamatuvar cevabi indükleyerek prematür membran rüptürüne neden olurlar. Preterm eylemin aksine bu kondisyonda antibiyotik kullanımının koryoamniyonit, doğum zamanı ve fetal enfeksiyon oluşum riski üzerine olumlu etkisi vardır (15).

## C- Preeklamps

Preeklamps gebelik komplikasyonlarının %8'i, tüm maternal ölümlerin %16'sını oluşturan önemli bir gebelik komplikasyonudur. Mikrobiyal kültür ve

16sr-RNA çalışmaları ile incelenen preeklampitik hasta plasentalarında artmış bir bakteriel kolonizasyon göze çarpmaktadır. Özellikle gastro-intestinal sistem bakterilerinin (*E.coli*, *Listeria* ve *Salmonella* gibi) dominant olduğu saptanmıştır. Preeklampside, polimikrobiyal bir enfeksiyon inflamatuvar ve antianjiyogenik yolları aktive ederek, trofoblast ve endotel fonksiyonunda bozulmaya neden olur. Bu durum artmış kan basıncıyla sonuçlanır (15).

## 8- Menopoz

Sağlıklı bir vajinal mikrobiom *Lactobacillus* dominant bir florayı ifade eder. Menopozla birlikte azalan östrojen vajinal mikrobiom içeriğinde de önemli ölçüde değişikliklere yol açar. Özellikle vulvar-vajinal atrofi, kuruluk, yanma hissi ve disparoni şikayeti olan postmenopozal kadınların florası incelendiğinde *Lactobacillus* yerini anaerobik bakterilerin aldığı gözlenmiştir. Bu durumda artan vajinal PH, laktik asit ve hidrojen peroksit seviyesinde azalma, mukozal bariyerde yetersizlik gibi sebeplerle cinsel yolla bulaşan hastalıklar için de risk artmıştır.

Hormon replasman tedavisi azalan östrojeni yerine koyarak vajinal mikrobiomu düzenleyebileceği gibi, son dönemde yapılan çalışmalar oral ya da vajinal probiyotik kullanımının da *Lactobacillus* seviyesini artırarak postmenopozal semptomlarda rahatlama sağlayabileceğini göstermiştir (24).

## 9- Yardımcı Üreme Teknikleri (ART- Assisted Reproductive Technologies)

ART ve gebelik sonuçlarına vajinal, uterin (endometrial) ve üst genital sistem mikrobiotasının önemli etkileri vardır. ART sırasında vajinal mikrobiota incelendiğinde *Lactobacillus* dominant flora sahip kadınlarda daha iyi gebelik sonuçları elde edildiği gözlenmiştir (1,4). Vajinal mikrobiomun menstrual siklusunun farklı dönemlerinde değişen östrojen seviyelerine göre farklılık göstermesi nedeniyle, oosit toplanması, IVF, embriyo kriyoprezervasyonu ve donmuş ET aşamalarında fizyolojik mikroçevrenin sağlanması vajinal mikrobiotanın da iyi tanınması ile mümkün olacaktır (25). Endometrial mikrobiota ve İn vitro fertilizasyon (IVF) başarısı, özellikle HMP' in destek ve ilgi görmesi ile birlikte üzerinde tartışılan ve araştırılan bir konu olmuştur.

## JİNEKOLOJİK HASTALIKLARDA PROBİYOTİK KULLANIMI

**Probiyotikler** yeterli dozda verildiklerinde konak üzerinde çeşitli faydaları olan mikroorganizmalardır.

**Prebiyotikler** ise probiyotikleri oluşturan mikroorganizmaların büyüme çoğalmasını indükleyen çoğunlukla karbonhidrat içerikli maddelerdir.

Probiyotiklerin potansiyel yararları son dönemde özellikle gastro-intestinal ve genito-üriner kommensal flora üzerinde oynadıkları düzenleyici rol nedeni ile üzerinde çalışılan bir konu olmuştur.

Vajinal yolla uygulanan kapsüllerin kullanımı lokal *Lactobacillus* yoğunluğunu arttırmak için etkili bir yöntemdir. Oral formların etkinlik göstermesi için ise gastro-intestinal sistem boyunca bütünlüğün korunması gerekir. Oral formlar 28-60 gün içinde etki gösterirken vajinal formlarda 3 gün içerisinde vajinal bakteriel kolonizasyon sağlanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar oral formların kullanımında tekrarlama, direnç ve uzun dönem koruyuculuk açısından daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir (12,18,19,26).

Probiyotiklerin uygulama yolu ve içeriği seçilirken etki göstermesi istenilen sistem bu nedenlerle önemlidir.

## SONUÇ

Probiyotikler fermente edilmiş yiyecekler, faydalı kommensal bakteriler veya

doğadan elde edilir. Probiotikler insan vücudundaki faydalı bakterilerin fonksiyonu ve kompozisyonunu etkileyerek epitelial ve immünolojik yanıtın düzenlenmesine yardım ederler. Probiyotik etkili mikrobiota değişimleri bazı hastalıklarda başarılı bir şekilde kullanılmasına karşın (Atopik dermatit, Nekrotizan enterokolit, İnflamatuvar barsak hastalıkları) jinekolojik hastalıklarda kullanımına dair yeterli çalışma mevcut değildir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmalar, özellikle *Lactobacillus* içeren ürünlerin oluşturacağı mikrobiota değişiminin daha dayanıklı, çabuk iyileşen ve hastaliksız bir üro-genital sistem için faydalı olduğunu desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

- Schwartz A, Studying the Human Microbiota. In: Schwartz A, Volker R, Microbiota of the Human Body. 2nd ed. Switzerland : Springer, 2016: 5-153
- Danielsson D, Teigen PK, Moi H, The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1230(1): 48-58.
- Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO, Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstetrics & Gynecology* 2017; 129(4): 643-654
- Green KA, Zarek SM, Catherino WH, Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and sterility* 2016; 104(6): 1351-1357
- Schneeweiss J, Koch M, Umek W, The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. *international urogynecology journal* 2016; 27:1307-1312
- Tremellen K, Pearce K, Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical hypotheses* 2012; 79(1):104-112
- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM, Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017; 103:45-53
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346):174.
- Lindheim L, Bashir M, Munzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS One* 2017; 12(1): e0168390
- Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, Thackray VG, The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS one* 2016; 11(1): e0146509.
- Ridlon JM, Ikegawa S, Alves JMP, Zhou B, Kobayashi A, Iida T et al. *Clostridium scindens*: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens. *Journal of lipid research* 2013; 54(9): 2437-2449