

KADIN SAĞLIĞINDA PROBİYOTİKLERİN ROLÜ

Gülperi DEMİR¹, Zeynep SANDIKCI², Rumeysa ÖZEN³

Öz

Probiyotikler, yeterli doz ve sürede alındığında insan sağlığı üzerinde faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin, birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Başlıca bağırsak hastalıklarının tedavisinde ve bağırsak sağlığının sürdürülmesinde öne çıkan probiyotiklerin, son yıllarda kadın sağlığının korunması ve kadın hastalıklarının tedavi edilmesi üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır. Probiyotikler, vajinal mikro ortamın stabilitesini korumada, gebelik komplikasyonlarının iyileştirilmesinde, postpartum dönemde gelişebilen sağlık sorunlarının tedavi edilmesinde ve genel kadın sağlığının korunmasında önemli rol oynamaktadır. Vajinal mikrobiyota kadın sağlığının önemli bir belirleyicisidir. Vajinal mikrobiyotadaki bozulmalar; bakteriyel vajinoz, vulvovajinal kandidiyazis, gestasyonel diabetes mellitus, polikistik over sendromu, postmenapozal osteoporoz, meme kanseri, jinekolojik kanserler ve postpartum depresyon gibi kadınlara özgü hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, probiyotiklerin kadın sağlığı üzerinde etkisini ortaya koyan güncel bilimsel kanıtlar, ulusal ve uluslararası veri tabanlarında literatür araştırması yapılarak derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kadın, Mikrobiyota, Probiyotikler, Sağlık.

¹ Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, gulperiidemir@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7362-3335

² Sorumlu Yazar: Diyetisyen. Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Konya, Türkiye, dytzeynepсандикci@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4879-6605

³ Diyetisyen. Yüksek Lisans Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Konya, Türkiye, dytrumeysaozen@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5944-9238

Makale gönderim tarihi: 07.01.2023

Makale kabul tarihi: 30.01.2023

Künye Bilgisi: Demir, G., Sandıkçı, Z., Özen, R. (2023). Kadın Sağlığında Probiyotiklerin Rolü. Selçuk Sağlık Dergisi, 4(Kongre Özel Sayısı) 66 – 88.

The Role of Probiotics in Women's Health

Abstract

Probiotics are living microorganisms that provide health benefits for humans when taken in sufficient doses and time. Positive effects of probiotics have been found in the prevention and treatment of many diseases. In recent years, the effects of probiotics, which have come to the fore in the treatment of important intestinal diseases and the protection of intestinal health, in the protection of women's health, and the treatment of gynecological diseases are emphasized. Probiotics play an important role to protect the stability of microbial areas, heal to pregnancy complications, treat to undesirable health problems that emerged in the postpartum term, and protect the general woman's wellness. Vaginal microbiota is an important determinant of women's health. Deteriorations in the vaginal microbiota are associated with diseases specific to women as bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, gestational diabetes mellitus, polycystic over syndrome, postmenopausal osteoporosis, breast cancer, gynecological cancers and postpartum depression. In this study, current scientific evidence, revealing the effect of probiotics on women's health, was compiled by reviewing the national and international literature.

Keywords: Women, Microbiota, Probiotics, Health.

GİRİŞ

Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında konakçı sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Hill vd., 2014). Bu canlı mikroorganizmalar; bağırsak epiteline tutunup mukus bariyerinin bütünlüğünü sağlayarak, fırsatçı patojenler ile savaşarak ve immün sistemi modüle ederek kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıklar, konstipasyon, antibiyotik ile ilişkili diyare, idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonları vb. çeşitli enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde olumlu etkilere sahiptir (Nagpal vd., 2012). Probiyotikler, özellikle bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ve bağırsak geçirgenliğinin iyileştirilmesindeki etkileri ile öne çıkmaktadır (Kalip ve Atak, 2018). Mikrobiyotanın konakçı üzerindeki yararlı etkilerine odaklanan araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Elde edilen kanıtlar, mikrobiyotanın bağışıklık sistemi dahil olmak üzere çeşitli vücut fonksiyonları üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Mikrobiyotayı oluşturan canlı mikroorganizmaların sayı, içerik ve dengesindeki bozulmalar disbiyozis olarak adlandırılmakta ve bağırsak geçirgenliğini değiştirerek hastalıklara yol açmaktadır (Kalip ve Atak, 2018).

İnsan vücudunda gastrointestinal sistemi oluşturan organların yanı sıra vajina, endometrium, plasenta dahil olmak üzere kadın üreme sisteminde de sağlık durumunu etkileyen canlı mikroorganizmalar yer almaktadır (Moreno vd., 2016). Vajinal ortamda bulunan faydalı ve fırsatçı mikroorganizmaların dengesi birçok faktöre bağlıdır. Sağlıklı vajinal mikrobiyal ortamda, kadın üreme sistemini koruduğu düşünülen ve vajinal sağlığın sürdürülmesinde en önemli göreve sahip olan *Lactobacillus* türleri hakimdir (Zhou vd., 2021). Vajinal ortamda pH'ın düşmesini sağlayıp patojen mikroorganizmaların büyümesini engelleyen *Lactobacillus* türlerinin dengesindeki bozulmalar, kadınlara özgü hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Chee vd., 2020).

Literatürde, obstetrik ve jinekolojik alanda, hem oral hem de vajinal probiyotik uygulamalarının; vajinal enfeksiyonları önlediğine, tedavi ettiğine ve preterm doğumları önlediğine dair kanıtlar yer almaktadır (Chen vd., 2022; Nordqvist vd., 2018; Russo vd., 2019). Uygulanan doz, müdahale süresi ve probiyotik suşa göre elde edilen sonuçlar değişiklik göstermekle birlikte probiyotiklerin; vajinit, postpartum depresyon ve anksiyete, gestasyonel

diyabet, meme kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri, postmenopozal osteoporoz ve polikistik over sendromu gibi kadınlara özgü hastalıklarda olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Griffin, 2015; Zhou vd., 2021).

Bu çalışmada, probiyotiklerin kadın sağlığının korunması ve kadınlara özgü hastalıkların tedavisindeki etkilerine ilişkin bilimsel kanıtların derlenmesi amaçlanmıştır.

1. PROBİYOTİKLERİN TANIMI, GENEL ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Probiyotik kelimesi Yunancada ‘yaşam için’ anlamına gelmektedir. İlk keşfi 1954 yılına dayanan probiyotik kavramı 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization-FAO) tarafından tanımlanmış, Uluslararası Bilimsel Probiyotik ve Prebiyotik Derneği (ISAPPC) tarafından 2014 yılında, “yeterli miktarlarda alındığında konakçı sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak güncellenmiştir (Hill vd., 2014).

Mikroorganizmaların sağlık üzerindeki olumlu etkileri yüz yıldan fazla zamandır bilinse de probiyotiklere olan ilgi günümüzde daha fazla artmıştır. Uluslararası Probiyotikler Birliğinin verilerinde, küresel probiyotik pazarının 2013’te yaklaşık 38 milyar ABD doları, 2019’da ise yaklaşık 44,8 milyar ABD doları değerinde olduğu kaydedilmiştir (International Probiotics Association, 2020).

Bir ürünün probiyotik olarak nitelendirilebilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Probiyotikler; insan orijinli, fenotip ve genotip özellikleri belli olan, konakçı üzerinde toksik etki göstermeyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin faydalı etkilerinin görülebilmesi için insan vücuduna alındıklarında safra tuzu, enzimler ve mide asiditesine karşı dirençli olmalı, insan sindirim sisteminde yaşayabilmeli, konakçının hedef bölgelerinde kolonize olabilmeli, metabolik aktivitesini sürdürebilmeli ve üretim sırasında canlılığını koruyabilmelidir (European Food Safety Authority, 2005). Probiyotik ürünler bir veya birden fazla suş içerebilir. Bununla birlikte; probiyotik ürünler çoğunlukla, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* cinslerine ait gram pozitif

bakteri suşlarını veya *Saccharomyces* cinsine ait bazı maya suşlarını içermektedir (Hempel vd., 2011).

Probiyotiklerin, antibiyotik ile ilişkili diyare, konstipasyon, ülser, koroner kalp hastalıkları, diyabet, idrar yolu enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi birçok hastalığın tedavisinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda probiyotikler, besinlerin sindirimi, ağız sağlığının sürdürülmesi, kolesterol regülasyonunun sağlanması, antioksidan aktivite ve kan basıncının azaltılması gibi fonksiyonlara sahiptir (Nagpal vd., 2012). Probiyotikler bu fonksiyonları antibakteriyel aktivite, adezyon mekanizması, immün sistemin modülasyonunu sağlama, bağırsak epitelinin bütünlüğünü sağlama gibi bazı olası etki mekanizmaları ile göstermektedir (Markowiak-Kopeć ve Śliżewska, 2020).

2. KADIN SAĞLIĞI, MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİK İLİŞKİSİ

Kadın sağlığı, yalnızca kadınların kendilerini değil; beraberinde eş ve çocuklarını dolayısıyla aile ve toplum sağlığını da etkileyen bir konudur (İlçioğlu vd., 2017). Kadın sağlığını etkileyen faktörler arasında kadın üreme sistemi mikrobiyotası da yer almaktadır. Vajina, uterus, fallop tüpleri ve overler dahil olmak üzere kadın üreme sisteminin steril olmadığı; yararlı ve patojen mikroorganizmalara ev sahipliği yaptığı bilinmektedir (Moreno vd., 2016). Kadın üreme sisteminde mikrobiyal çeşitliliğin en fazla olduğu bölüm vajinadır. Sağlıklı bir kadının vajinal mikrobiyal ortamında özellikle *Lactobacillus* (L) türleri hakimdir ve bu bakteri topluluğunun kadın üreme sistemini koruduğu düşünülmektedir (Zhou vd., 2021). Filogenetik analizler sonucunda, doğurganlık çağındaki kadınların vajinal mikrobiyotasında; başlıca *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* ve *L. jensenii* türlerinin öne çıktığı belirlenmiştir. Bu bakteri topluluğunun, vajinal ekosistemi kontrol altında tutarak patojenlerin istilasını önlediği ve vajinal sağlığın sürdürülmesinde önemli bir görev üstlendiklerine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte; vajinal ekosistemin bozulması, bakteriyel vajinoz, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve vulvovajinal kandidiyazis gibi karmaşık vajinal enfeksiyonlara neden olan patojenlerin artması ile ilişkilendirilmektedir (Chee vd., 2020).

Birçok kanıt, vajinal disbiyozun yalnızca vajinal enfeksiyon hastalıkları ile değil aynı zamanda diğer jinekolojik hastalıklar için de risk faktörü olabileceğini göstermektedir (Bradford ve Ravel, 2017).

3. KADIN HASTALIKLARI VE PROBİYOTİKLER

3.1. Vajinit ve Probiyotikler

Kadınlarda vajinanın bakteriyel veya viral nedenlerle inflamasyonu vajinit olarak adlandırılmaktadır. Vajinit klinik olarak; anormal vajinal akıntı, kaşıntı, tahriş, yanma gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Bakteriyel vajinoz, vuvovajinal kandidiyazis ve trikominyaz; vajinitin en fazla görülen tipleridir (Marnach vd., 2022).

Bakteriyel vajinoz (BV), vajinada laktobasillerin azalıp, anaerobik bakterilerin, özellikle *Gardnerella vaginalis* ve *Prevotella spp.*, *Peptostreptocci*, *Mobiluncus spp.* artması ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. BV'de, azalan *Lactobacillus* oranı nedeniyle vajinada laktik asit azalır ve pH artar (Donders, 2010). BV'nin Dünya'daki prevalansı %23 ile %29 arasında değişmektedir (Avrupa ve Orta Asya, %23; Doğu Asya ve Pasifik, %24; Latin Amerika ve Karayipler, %24; Orta Doğu ve Kuzey Afrika, %25; Sahra altı Afrika %25; Kuzey Amerika, %27; Güney Asya, %29) (Peebles vd., 2019). Metronidazol ve klindamisin gibi antibiyotikler BV'nin tedavi protokolünde yer almaktadır (Workowski vd., 2021). Ancak antibiyotikler ile tedavinin ardından enfeksiyonun tekrarı çok sıktır ve patojenik bakteriler, kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilir (Muzny vd., 2020). Bu durum klinisyenleri BV tedavisi için vajina florasını daha uzun süre dengede tutacak alternatif yöntemler aramaya sevk eder. Probiyotikler BV için alternatif tedavi yöntemleri arasındadır (Chen vd., 2022). *Lactobacillus* türleri, laktik asit, asetik asit ve H₂O₂ üretir, vajinal pH'ı 4,5 veya daha düşük seviyede tutar ve patojenik bakterilerin büyümesini engeller (Aroutcheva vd., 2001). Bu nedenlerle probiyotikler, BV'ye karşı koruyucu olarak kabul edilir (Chen vd., 2022).

Bakteriyel vajinozu olan kadınlarda antibiyotik tedavisinin (7 gün boyunca günde iki kez 500 mg metranidazol) ardından 5x10⁹ KOB/gün oral *L. acidophilus* GLA-14 ve *L. rhamnosus* HN001 probiyotiklerinin denendiği bir çalışmada, 6. ayın sonunda hastaların hastalık semptomlarının anlamlı biçimde azaldığı bulunmuştur (Russo vd., 2019a).

Probiyotiklerin vajinal yolla uygulandığı bir çalışmada ise; deney grubuna, 30 gün boyunca Lactin-V (2x10⁹ KOB/gün *L. crispatus* CTV-05) verilmiştir. 12 hafta süren izlem sonucunda; Lactin-V'in bakteriyel vajinozun tekrarlama insidansını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır

(Cohen vd., 2020). 14 klinik çalışmanın incelendiği bir meta analizde; oral yolla, yüksek dozda *L. rhamnosus* uygulamanın BV'nin tedavisinde anlamlı düzeyde olumlu etki gösterdiği bulunmuştur (Chen vd., 2022).

Birçok çalışmada, probiyotiklerin BV tedavisinde kısa ve uzun vadede olumlu etkileri olduğu gösterilse de BV tedavisinde probiyotiklerin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Husain vd., 2020; Zhang vd., 2021).

Vulvovajinal kandidiyazis (VVC), %90 *Candida albicans*'ın, %10 ise diğer *Candida* türlerinin neden olduğu kadın alt üreme sisteminde görülen yaygın bir mukozal enfeksiyondur (Kennedy ve Sobel, 2010). İnsan mikrobiyotasının bir üyesi olan *C. albicans*, vajinal lümende genellikle asemptomatik olarak kolonize olmaktadır (Achkar ve Fries, 2010). Kadınların %75'i hayatları boyunca en az bir kere VVC tanısı almaktadır (Denning vd., 2018). Yapılan çalışmalarda Türkiye'deki VVC prevalansı %4 ile %31 arasında değişmektedir (Denning vd., 2018; Özer vd., 2018). VVC patogenezi; vajinal epitele penetre olma, tanınma, invaziv hale gelme ve biyofilm oluşturma gibi çeşitli aşamalardan oluşan bir süreçtir. Sağlıklı mikrobiyotadaki *Lactobacillus* ve *Candida* türlerinin kommensal birlikteliğinde *Lactobacillus*, *Candida*'nın vajinal epitele penetre olmasını önlemekte ve *Candida*'nın aşırı büyümesini engelleyen genlerin ekspresyonunu indüklemektedir (Achkar ve Fries, 2010; Zangl vd., 2019).

VVC olan kadınlarda (n=48) yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, deney ve kontrol gruplarına topikal klotrimazol müdahalesinin ardından, deney grubuna, 6 ay boyunca; *L. acidophilus* GLA-14, *L. rhamnosus* HN001 ve laktoferrin içeren oral bir formülasyon verilmiştir. Klotrimazol tedavisinden sonra, her iki grupta da semptomlarda önemli iyileşme görülürken, 6 aylık takip sonrasında; müdahale grubunda, kandidiyazis tekrarının anlamlı biçimde azaldığı bulunmuştur (Russo vd., 2019b).

Tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazisi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada ise (n=93), deney ve kontrol grubuna sırasıyla, oral *L. plantarum* P17630 (5×10^9 KOB/kapsül) ve plasebo verilmiştir. Çalışmanın 0., 45. ve 90. günlerinde katılımcıların vajinal muayeneleri ve vajinal kültürleri değerlendirilmiş, ilgili probiyotik süşun; vajinal epitel hücrelerinde *Lactobacillus* kolonizasyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur (Vladareanu vd., 2018).

3.2. Postpartum Depresyon ve Probiyotikler

Postpartum depresyon, doğum sonrasında ortaya çıkan, kadınların %10-%15'ini etkileyen ve hem annenin hem de bebeğin sağlığını uzun vadede olumsuz etkileyen, yaygın bir halk sağlığı sorunudur (Mehta & Mehta, 2014; Özdamar vd., 2014). Doğum sonrası depresyonun nedeni net olmamakla birlikte; hormonal, biyolojik, genetik yatkınlık, sosyal ve psikolojik faktörler birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Lancaster vd., 2010).

Son araştırmalar, depresyon semptomlarının bağırsak mikrobiyotasıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Naveed vd., 2020). Bağırsaklarda bulunan probiyotik mikroorganizmalar, merkezi sinir sisteminde bulunan GABA reseptörü ekspresyonu, HPA eksenini ve bağırsak ortamından merkezi sinir sistemine bilgi ileten vagus siniri aracılığıyla anti-inflamatuvar ve nöro-düzenleyici özellik göstermekte ve ruh halini iyileştirmektedir (Carding vd., 2015; Wang ve Kasper, 2014).

Klinik araştırmalarda; belirli probiyotik suşların, postpartum depresyonun önlenmesinde ve iyileştirilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* HN001 takviyesi alan kadınların gebelik sırasında ve doğumdan 6 ay sonra daha az depresif belirtiler gösterdiği bulunmuştur (Slykerman vd., 2017). Bir başka randomize, plasebo kontrollü çalışmada (n=423); gebelere, gebeliklerinin 14. ve 16. haftalarından, doğum sonrası altıncı aya kadar 6×10^9 KOB/gün *L. rhamnosus* HN001 probiyotik verilmiş, sonuçta müdahale grubundakilerin postpartum dönemde depresyon (p=0.037) ve anksiyete puanları (p=0.014) daha düşük bulunmuştur (Barthow vd., 2016).

Diğer taraftan; literatürde aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Probiyotiklerin ve balık yağının gebelik ve postpartum dönemdeki kadınlarda görülen depresyon üzerindeki etkisinin ölçüldüğü randomize kontrollü bir çalışmada ise (n=439); gebeliğin başlangıcından doğum sonrası altıncı aya kadar verilen probiyotik takviyesinin (günde 1 kapsül 10^{10} KOB/gün *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ve *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 probiyotik) depresyon üzerinde olumlu etkiye sahip olmadığı görülmüştür (Hulkkonen vd., 2022). Başka bir çalışmada da birden fazla suşu içeren probiyotik karışımının (2.5×10^9 KOB; *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L.*

salivarius W24, *L. lactis* W19 ve *L. lactis* W58), annenin stres düzeyini değiştirmediği bulunmuştur (Browne vd., 2021).

3.3. Gestasyonel Diyabet ve Probiyotikler

Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında spontan hipergliseminin geliştiği, yaygın görülen bir gebelik komplikasyonudur (American Diabetes Association, 2018). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre dünya çapında gestasyonel diyabet prevalansı %16,7 olarak tahmin edilmektedir. Türkiye’deki gestasyonel diyabet prevalansı ise %9,5 olarak bildirilmiştir (International Diabetes Federation, 2021). Gebelikte aşırı ağırlık kazanımı, batı tarzı beslenme, etnisite, genetik polimorfizmler, ileri anne yaşı, aile öyküsü ve polikistik over sendromu varlığı; insülin direnci gelişmesiyle, doğrudan veya dolaylı olarak bozulmuş -hücre fonksiyonu veya insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir (Plows vd., 2018). Ek olarak gestasyonel diyabet gelişiminin, gebelik sırasında kadının mikrobiyota dengesizliğinden kaynaklanabileceği ne sürülmektedir (Mullins vd., 2021). Gestasyonel diyabeti olan gebelerin bağırsak mikrobiyotası; gestasyonel diyabeti olmayan gebelere kıyasla daha az çeşitlilik göstermektedir (Cortez vd., 2019; Mullins vd., 2021). Mikrobiyotanın bileşiminin olumlu yönde değişmesinde ve tip 2 diyabete bağlı olarak kötüleşen metabolik parametrelerin iyileştirilmesinde düzenli probiyotik kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (Lye vd., 2009).

Gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda probiyotiklerin metabolik parametreler üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta analizde; *Lactobacillus spp.* veya *Bifidobacterium spp.* içeren probiyotik takviyesinin; insülin direncinde önemli bir azalma sağlarken açlık kan glukozu ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (Taylor vd., 2017).

Gestasyonel diyabetli hastalarda (n=48) probiyotik takviyesinin genetik ve metabolik profiller üzerine etkilerinin incelendiği başka çalışmada ise; 6 hafta boyunca her biri 2×10^9 KOB/g içeren; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum* türlerinden oluşan probiyotik kapsüller kullanılmıştır. Çalışma sonucunda; gestasyonel diyabetli bireylere uygulanan 6 haftalık probiyotik takviyesinin insülin ve inflamasyon düzeyleri, glisemik kontrol, lipid profili, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres

ile ilgili gen ekspresyonu üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Babadi vd., 2019).

Diğer taraftan, probiyotik takviyesinin gestasyonel diyabet üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı çalışmalar da mevcuttur. Callaway vd., (2019), fazla kilolu ve obez kadınlarda (n=411) probiyotik takviyesinin gestasyonel diyabet gelişmesi üzerindeki etkisini araştırdıkları SPRING çalışmasında; gebe kadınlara ikinci trimesterden itibaren verilen *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium animalis* spp *lactis* türlerini içeren probiyotik takviyesinin gestasyonel diyabet gelişimi üzerinde anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olmadığını tespit etmiştir. Ek olarak gestasyonel diyabeti olan katılımcılara probiyotik uygulamasının glisemik kontrol üzerinde hiçbir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (Lindsay, 2015).

3.4. Meme Kanseri ve Probiyotikler

Meme kanseri, 2020 verilerine göre tahmini 2,6 milyon vaka ile Dünya’da en sık görülen kanser türüdür. Son raporlara göre meme kanseri vakalarının yarısından fazlası; meme kanseri sebebiyle görülen ölümlerin ise yaklaşık üçte ikisi az gelişmiş ülkelerde görülmektedir. (Sung vd., 2021). Meme kanseri gelişiminde, genetik nedenler, menarş yaşının küçük olması, ileri yaş, menapoz sonrası hormon replasman tedavisi almak, oral kontraseptiflerin kullanımı, obezite, depresyon, fazla alkol tüketimi ve kötü beslenme gibi bir çok faktör rol oynamaktadır (Akram vd., 2017; Sun vd., 2017).

Probiyotik ürünlerin fonksiyonel özellikleri arasında, sitotoksisite ve apoptoz özellikleri dolayısıyla hücre ölümünü indükleyerek kanser hücresi proliferasyonunun inhibisyonu yer almaktadır. Bu yüzden probiyotikler meme kanseri patogenezindeki bazı olası mekanizmaları inhibe ederek tedavide ve önlemede kullanılabilceği ileri sürülmektedir (Tiptiri-Kourpeti vd., 2016).

Meme kanserinde probiyotiklerin rolünü araştıran deneysel bir çalışmada; farelere tümör transplantasyonundan iki hafta önce başlayarak her gün, üç gün aralıklarla ve yedi gün aralıklarla olmak üzere farklı sıklıklarda 30 gün boyunca; 2.7×10^8 KOB/ml *L. acidophilus* ATCC4356 içeren solüsyondan 0.5 ml/gün verilmiştir. Sonuç olarak, *L. acidophilus*'un günlük tüketiminin, immün sistem yanıtını uyarabileceği gösterilmiştir (Imani Fooladi vd., 2015).

Japonya'da 40-55 yaş aralığındaki, meme kanseri olan 306 kadın hasta ile yürütülen bir çalışmada; katılımcılara geriye dönük olarak adölesan dönemden itibaren *L. casei* Shirota içeren içecek (BLS) tüketim sıklıkları sorgulanmıştır. Sonuçta, haftada 4 kez ve daha fazla probiyotikli içecek tüketen katılımcılarda meme kanseri prevalansı daha düşük bulunmuştur ($p = 0.048$) (Toi, 2013).

3.5. Jinekolojik Kanserler ve Probiyotikler

Jinekolojik kanser; kadının üreme organlarından herhangi birinde başlayan kanser olarak adlandırılmaktadır. Rahim ağzı (serviks) kanseri, yumurtalık (over) kanseri, rahim kanseri, endometrium kanseri, vulva kanseri ve vajinal kanserler jinekolojik kanser türleri arasında yer almaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

3.5.1. Serviks Kanseri ve Probiyotikler

Serviks (rahim ağzı) kanseri, kadınlarda en önemli malignitelerden biridir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (Olusola vd., 2019). Rahim ağzı kanserinin gelişmesinde en önemli risk faktörü insan papilloma virüsü (HPV) olup ürogenital sistem mikrobiyotasındaki dengede meydana gelen bozulmaların, enfeksiyonun bu bölgede üremesine neden olabileceği düşünülmektedir (Kuku vd., 2013).

Rahim ağzı kanserinin önlenmesinde, kanser tedavisinde kullanılan terapötik ajanların neden olduğu yan etkileri modüle etmede ve azaltmada probiyotiklerin etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Serviks kanseri olan hastalarda radyasyona bağlı diyarenin önlenmesinde probiyotiklerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ile *Bifidobacterium animalis* subsp. içeren probiyotik takviyesinin, 3 haftanın sonunda diyare semptomları ve insidansında anlamlı derecede azalma sağladığı bulunmuştur (Linn vd., 2019). Bir başka çalışmada; *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* ve *Lactobacillus gasseri* suşlarının Caski hücrelerinin proliferasyonunu engellediği ve bazı morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Wang vd., 2018).

3.5.2. Endometrium Kanseri ve Probiyotikler

Endometrium, overlerde üretilen steroid cinsiyet hormonlarının (östrojen ve progesteron) düzeylerindeki değişikliklere ve lokal faktörlerin salınımına yanıt olarak menstrual döngü sırasında çoğalma ve farklılaşma süreçlerine giren dinamik bir dokudur. Bu dinamik dokuda meydana gelen endometrial kanserler, kadınlarda en sık görülen altıncı malignite olarak bilinmektedir ve dünya çapında kadınlar arasındaki toplam kanser vakalarının yaklaşık %5'ini, kanser ölümlerinin %2'den fazlasını oluşturmaktadır (Akhtar vd., 2019).

Endometrium kanserinin gelişmesinde; obezitenin neden olduğu ekzojen ve/veya endojen östrojenler, erken menarş, geç menapoz, tamoksifen kullanılması, ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon ve Lynch sendromu varlığı genetik olmayan risk faktörleri arasında yer almaktadır (Friberg vd., 2007). Ek olarak; çalışmalarda uterus mikrobiyotasındaki değişikliklerin endometrium kanserine yol açabileceği bildirilmektedir (Baker vd., 2018; Winters vd., 2019). Yapılan bir çalışmada; endometrium mikrobiyotasındaki azalmış mikrobiyal çeşitlilik ile bu hastalığın şiddetinin artması arasında ilişki tespit edilmiştir (Li vd., 2021).

İnflamasyon, endometrium kanserini tetikleyici bir unsur olarak bilinmekte ve kronik inflamasyonun; DNA hasarına, hücre proliferasyonuna ve anjiyogeneze yol açan serbest radikal oluşumunu artıracığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Dossus vd., 2013). Probiyotiklerin inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, proliferasyon ve metastaz gibi tümör oluşumuyla ilişkili çeşitli biyolojik süreçleri etkileyerek endometrium kanserinin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Saber vd., 2017).

3.6. Postmenopozal Osteoporoz ve Probiyotikler

Önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bilinen osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun ve mineral yapısının bozulması ile karakterize ve kemik gücünde azalmaya, dolayısıyla kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır (Cosman vd., 2014; NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, 2001). Kadınlarda menopoz sonrası östrojen eksikliği nedeniyle normal kemik dengesi bozulup birincil osteoporoz olarak adlandırılan postmenopozal osteoporoz gelişebilir (Ji ve Yu, 2015).

Güncel olarak postmenopozal osteoporozu önlemede ve tedavide östrojen tedavisinin etkili olduğu bilinmektedir. Ancak endometriyal kanser, meme kanseri ve over kanseri gibi çeşitli kanserlerin riskinde artışa neden olabileceğinden alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (Simin vd., 2017). Probiyotik takviyesinin kemik sağlığı üzerindeki potansiyel faydalarını gösteren çok sayıda çalışma sonuçları, postmenopozal osteoporoz tedavisinde probiyotik takviyesinin olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir (Collins vd., 2017).

Yapılan araştırmalarda elde edilen bulgular çelişkili olmakla birlikte; probiyotiklerin olumlu etkilerine dair kanıtlar bulunmaktadır. *Lactobacillus reuteri* 6475 suşu ile yapılan bir çalışmada; bu spesifik bakteri suşunun hem bağırsakta hem de kemik iliğinde pro-inflamatuvar ve pro-osteoklastojenik sitokinlerin gen ekspresyonunu sistemik olarak baskılayabildiği gösterilmiştir (Collins vd., 2016).

3.7. Polikistik Over Sendromu ve Probiyotikler

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın ve karmaşık endokrin bozukluk olup overlerde androjen biyosentezinde aşırı artış, anovulasyon ve infertilite ile karakterizedir (Teede vd., 2018). Polikistik over sendromu prevalansının %8 ile %13 arasında değiştiği tahmin edilmekte olup hastalığın prevalansı artış göstermektedir (Azziz vd., 2016).

Polikistik over sendromunun etiyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Ancak gelişmesine yol açabilecek, hormonal ve metabolik dengesizliğin oluşmasında rol oynayan, çeşitli faktörler bulunmaktadır (Giampaolino vd., 2018). PKOS'un jinekolojik problemlerin yanı sıra hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açabileceği belirtilmektedir ve buna ek olarak yapılan araştırmalarda mikrofloradaki değişikliklerin PKOS gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Li vd., 2019).

PKOS ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; PKOS'lu kadınların bağırsak mikrobiyota bileşiminde önemli bir fark olup özellikle *Bacteroidetes*, *Escherichia*, *Shigella* gibi bazı bakteri türlerinin daha fazla; *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*

türlerinin önemli derecede az olduğu bildirilmiştir (Guo vd., 2016; Insenser vd., 2018; Torres vd., 2018).

PKOS tamamıyla tedavi edilebilen bir hastalık değildir ancak semptomatik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı, farmakolojik ajanların kullanımı ile yaşam tarzı müdahalelerinin (diyet tedavisi, fiziksel aktivite, uyku) polikistik over sendromu tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan son araştırmalar çeşitli takviyelerin metabolik iyileşmelerde öne çıktığını göstermektedir (Escobar-Morreale, 2018; Szczuko vd., 2021). Alta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da elde edilen çok sayıda kanıt, probiyotik takviyesinin PKOS'lu kadınlarda metabolik profili olumlu etkilediğini göstermektedir (Ghanei vd., 2018; Heshmati vd., 2019; Shamasbi vd., 2019).

Bir çalışmada, 12 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ile *Bifidobacterium bifidum* türlerinden oluşan probiyotik takviyesinin PKOS'lu kadınlarda; vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), kan glukozu, trigliseritler ve kolesterol seviyeleri üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Ahmadi vd., 2017).

Her biri 2×10^9 KOB oluşturan çoklu suş probiyotik takviyesi (*L.acidophilus* UBLA-34, *L.rhamnosus* UBLR-58, *L.reuteri* UBLRu-87) ile diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin PKOS'u olan kadınlarda nasıl etkilediğinin araştırıldığı bir çalışmada; 6 aylık probiyotik takviyesinin menstrual döngüde önemli ölçüde düzen sağladığı, menstrual yaşam kalitesinde artış sağladığı ve bireylerin toplam testosteron seviyelerinin, bel çevrelerinin ve bel kalça oranlarının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (Kaur vd., 2022).

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Literatürde, probiyotiklerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Başlangıçta, probiyotiklerin kullanılmasında güvenlik endişeleri olsa da günümüzde probiyotikler birçok hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde sağlık profesyonelleri tarafından önerilmektedir. Son yıllarda, kadın sağlığının sürdürülmesinde ve kadın hastalıklarının iyileştirilmesinde probiyotiklerin rolüne odaklanılmıştır. Özellikle bakteriyel vajinoz ve vulvovajinal kandidiyazis gibi vajinal enfeksiyon hastalıklarında; postmenapozal osteoporoz, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabet, jinekolojik

kanserler ve meme kanseri gibi hastalıklarda probiyotiklerin olumlu etkileri olduğuna dair çalışma sonuçları bulunmaktadır. Dolayısıyla; kadın üreme sistemi mikrobiyotasının probiyotikler aracılığıyla modülasyonunun, kadın sağlığını tehdit eden hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Probiyotiklerin kadın sağlığındaki etkileri suşa özgü ve doza bağımlı olarak değişmekte olup; çelişkili çalışma sonuçları da bulunmaktadır. Bu bağlamda, kadın hastalıklarında probiyotiklerin etkisinin anlaşılması için kullanılan probiyotik suşun, uygulama yolunun, kullanım süresinin, dozajının, adjuvan olarak probiyotikler veya tek başına probiyotiklerin kullanılması gibi koşulların dikkate alındığı daha detaylı ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Destekleyen Kuruluş

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı çatışması yoktur.

KAYNAKÇA

- Achkar, J. M., & Fries, B. C. (2010). Candida infections of the genitourinary tract. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2), 253-273.
- Ahmadi, S., Jamilian, M., Karamali, M., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Taghizadeh, Memarzadeh, M.R., & Asemi, Z. (2017). Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Human Fertility*, 20(4), 254-261.
- Akhtar, M., Hyassat, S. A., Elaiwy, O., Rashid, S., & Al-Nabet, A. D. (2019). Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives Beyond Morphology. *Advances in Anatomic Pathology*, 26(6), 421-427.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biology Research*, 50(1), 33.
- American Diabetes Association. (2018). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(1), 13-27.
- Aroutcheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J. A., Gurguis, A., & Faro, S. (2001). Defense factors of vaginal lactobacilli. *Gynecology*, 185(2), 375-379.

- Azziz, R., Carmina, E., ZiJiang, C., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede J.H., & Yildiz, B. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 16057.
- Babadi, M., Khorshidi, A., Aghadavood, E., Samimi, M., Kavossian, E., Bahmani, F., Mafi, A., Shafabakhsh, R., Satari, M. & Asemi, Z. (2019). The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 11(4), 1227-1235.
- Baker, J., Chase, D., & Herbst-Kralovetz, M. (2018). Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Frontiers in Immunology*, 9, 208.
- Barthow, C., Wickens, K., Stanley, T., Mitchell, E. A., Maude, R., Abels, P., Purdie, G., Murphy, R., Stone, P., Kang, J., Hood, F., Rowden, J., Barnes, P., Fitzharris, P., Craig, J., Slykerman, R. F. & Crane, J. (2016). The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16(1), 133.
- Bradford, L. L., & Ravel, J. (2016). The vaginal microbiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. *Virulence*, 8(3), 342-351.
- Britton, R. A., Irwin, R., Quach, D., Schaefer, L., Zhang, J., Lee, T., Parameswaran, N., & McCabe, L. R. (2014). Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *Journal of cellular physiology*, 229(11), 1822–1830.
- Browne, P. D., Bolte, A. C., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., & de Weerth, C. (2021). Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Scientific Reports*, 11(1), 1-16.
- Callaway, L., McIntyre, H., Barrett, H., Foxcroft, K., Tremellen, A., Lingwood, B., Tobin, J. M., Wilkinson, S., Kothari, A., Morrison, M., O'Rourke, P., Pelecanos, A., & Nitert, M. D. (2019). Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 42(3), 364-371.
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 26191.
- CDC. (2022). Gynecologic cancer basic information. https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/basic_info/what-is-gynecologic-cancer.htm. Erişim Tarihi: 31.10.2022
- Chee, W. J. Y., Chew, S. Y., & Than, L. T. L. (2020). Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.*, 19(1), 203.

- Chen, R., Li, R., Qing, W., Zhang, Y., Zhou, Z., Hou, Y., Shi, Y., Zhou, H. & Chen, M. (2022). Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reproductive Health*, 19(1), 137.
- Cohen, C. R., Wierzbicki, M. R., French, A. L., Morris, S., Newmann, S., Reno, H., Green, L., Miller, S., Powell, J., Parks, T. & Hemmerling, A. (2020). Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(20), 1906-1915.
- Collins, F. L., Irwin, R., Bierhalter, H., Schepper, J., Britton, R. A., Parameswaran, N., & et al. (2016). *Lactobacillus reuteri* 6475 increases bone density in intact females only under an inflammatory setting. *PLoS One*, 11(4), e0153180.
- Collins, F. L., Rios-Arce, N. D., Schepper, J. D., Parameswaran, N., & McCabe, L. R. (2017). The potential of probiotics as a therapy for osteoporosis. *Microbiology Spectrum*, 5(4), 10.
- Cortez, R. V., Taddei, C. R., Sparvoli, L. G., Angelo, A. G., Padilha, M., Mattar, R. & Daher, S. (2019). Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*, 64(2), 254-264.
- Cosman, F., de Beur, S., LeBoff, M., Lewiecki, E., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25, 2359-81.
- Denning, D., Kneale, M., Sobel, J., & Rautemaa-Richardson, R. (2018). Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 18.
- Donders, G. (2010). Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 65(7), 462-473.
- Dossus, L., Lukanova, A., Rinaldi, S., Allen, N., Cust, A., Becker, S., . . . Chabbert-Buffet, N. (2013). Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort—A factor analysis. *American Journal of Epidemiology*, 177, 787-799.
- EFSA. (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA Journal*, 3(6), 226.
- Escobar-Morreale, H. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(5), 270-284.
- Frañczczak, K., Barczyński, B., & Kondracka, A. (2022). Does *Lactobacillus* exert a protective effect on the development of cervical and endometrial cancer in women? *Cancers (Basel)*, 14(19), 4909.

- Friberg, E., Orsini, N., Mantzoros, C., & Wolk, A. (2007). Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, 50(7), 1365-74.
- Ghanei, N., Rezaei, N., Amiri, G., Zayeri, F., Makki, G., & Nasser, E. (2018). The probiotic supplementation reduced inflammation in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods*, 42, 306-11.
- Giampaolino, P., Corte, L. D., Rosa, N. D., Mercurio, A., Bruzzese, D., & Bifulco, G. (2018). Ovarian volume and PCOS: a controversial issue. *Gynecological Endocrinology*, 34(3), 229-232.
- Griffin, C. (2015). Probiotics in obstetrics and gynaecology. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 55(3), 201-9.
- Guo, Y., Qi, Y., Yang, X., Zhao, L., Wen, S., Liu, Y., & Tang, L. (2016). Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PLoS One*, 11(4), e0153196.
- Hempel, S., Newberry, S., Ruelaz, A., Wang, Z., Miles, J. N., Suttorp, M. J., Johnsen, B., Shanman, R., Slusser, W., Fu, N., Smith A., Roth, B., Polak, J., Motala, A., Perry, T. & Shekelle, P.G. (2011). Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evidence Report/Technology Assessment*, 200, 1-645.
- Heshmati, J., Farsi, F., Yosae, S., Razavi, M., Rezaeinejad, M., Karimie, E., & Sepidarkish, M. (2019). The effects of probiotics or synbiotics supplementation in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Probiotics Antimicrobial Proteins*, 11, 1236-1247.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder P.C. & Sanders, M. E. (2014). The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514.
- Hulkkonen, P., Kataja, E. L., Vahlberg, T., Koivuniemi, E., Houttu, N., Pellonperä, O., Mokkala, K., Karlsson, H., & Laitinen, K. (2021). The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. *Journal of Affective Disorders*, 289, 21–30.
- Husain, S., Allotey, J., Drymoussi, Z., Wilks, M., Fernandez-Felix, B. M., Whiley, A., Dodds, J., Thangaratinam, S., McCourt, C., Prosdocimi, E. M., Wade, W. G., de Tejada, B. M., Zamora, J., Khan, K., & Millar, M. (2020). Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(2), 275–284.

- Imani Fooladi, A. A., Yazdi, M. H., Pourmand, M. R., Mirshafiey, A., Hassan, Z. M., Azizi, T., Mahdavi, M. & Soltan Dallal, M. M. (2015). Th1 cytokine production induced by lactobacillus acidophilus in BALB/c mice bearing transplanted breast tumor. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(4), e17354.
- Insenser, M., Murri, M., Campo, R. D., Martínez-García, M., Fernández-Durán, E., & Escobar-Morreale, H. F. (2018). Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 103(7), 2552-62.
- IDF (2021). International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/data/en/world/> Erişim Tarihi: 20.11.2022
- IPA (2020) European probiotic market insights-2019. Europe-international probiotics association. <https://www.ipaeurope.org/wpcontent/uploads/2020/07/2019-Probiotic-MarketInsight.pdf> Erişim Tarihi: 19. 10.2022
- İlçioğlu, K., Keser, N., & Çınar, N. (2017). Ülkemizde Kadın Sağlığı ve Etkileyen Faktörler. *Journal of Human Rhythm*, 3(3), 113-119.
- Ji, M.X., & Yu, Q. (2015). Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 1(1), 9-13.
- Kalip, K., & Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turk J Public Health*, 16(1), 58-73.
- Kaur, I., Suri, V., Sachdeva, N., Rana, S. V., Medhi, B., Sahni, N., Ahire, J., & Singh, A. (2022). Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 61(8), 4145-4154.
- Kennedy, M. A., & Sobel, J. D. (2010). Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans candida species: new insights. *Current Infectious Disease Reports*, 12(6), 465-470.
- Kuku, S., Fragkos, C., McCormack, M., & Forbes, A. (2013). Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *British Journal of Cancer*, 109, 1504-1512.
- Lancaster, C. A., Gold, K. J., Flynn, H. A., Yoo, H., Marcus, S. M., & Davis, M. M. (2010). Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(1), 5-14.
- Li, Y., Chen, C., Ma, Y., Xiao, J., Luo, G., Li, Y., & Wu, D. (2019). Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sciences*, 228, 167-175.

- Li, C., Gu, Y., He, Q., Huang, J., Song, Y., Wan, X., & Li, Y. (2021). Integrated analysis of microbiome and transcriptome data reveals the interplay between commensal bacteria and fibrin degradation in endometrial cancer. *Front Cell*, 11, 748558.
- Lindsay, K. L., Brennon, L., Kennelly, M. A., Maguire, O. C., Smith, T., Curron, S., Coffey, M., Foley, M., Hatunic, M., Shanahan, F., & McAuliffe, F. M. (2015). Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(496), 1-11.
- Linn, Y. H., Per, K. K., & Win, N. H. (2019). Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 11(2), 638-47.
- Lye, H.-S., Kuan, C.-Y., Ewe, J.-A., Fung, W.-Y., & Liong, M.-T. (2009). The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(9), 3755-3775.
- Marnach, M. L., Wygant, J. N., & Casey, P. M. (2022). Evaluation and management of vaginitis. In *Mayo Clinic Proceedings Elsevier*. 97(2) 347-358.
- Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*, 12(4).
- Mehta, S., & Mehta, N. (2014). An overview of risk factors associated to post-partum depression in asia. *Mental illness*, 6(1), 5370.
- Moreno, I., Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazan, J., Alonso, R., Alamá, P., Remohí, J., Pellicer, A., Ramon, D., & Simon, C. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 684-703.
- Mullins, T. P., I, T. K., Gallo, L. A., Callaway, L. K., McIntyre, H. D., & Dekker Nitert, M. (2021). Maternal gut microbiota displays minor changes in overweight and obese women with GDM. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 31(7), 2131-2139.
- Muzny, C. A., Łaniewski, P., Schwebke, J. R., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2020). Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(1), 59.
- Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P. V., Jain, S., & Yadav, H. (2012). Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS Microbiology Letter*, 334(1), 1-15.
- Naveed, M., Zhou, Q. G., Xu, C., Taleb, A., Meng, F., Ahmed, B., Zhang, Y., Fukunaga, K., & Han, F. (2021). Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders...!. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 104, 110051.

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D. a. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285(6), 785-95.
- Nordqvist, M., Jacobsson, B., Brantsater, A. L., Myhre, R., Nilsson, S., & Sengpiel, V. (2018). Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ open*, 8(1), e018021.
- Olusola , P., Banerjee, H. N., Philley, J. V., & Dasgupta, S. (2019). Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, 8(6), 622.
- Özdamar, Ö., Yılmaz, O., Beyca, H., & Muhcu, M. (2014). Gebelik ve postpartum dönemde sık görülen ruhsal bozukluklar. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 45(2), 71-77.
- Peebles, K., Velloza, J., Balkus, J. E., McClelland, R. S., & Barnabas, R. V. (2019). High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 46(5), 304–311.
- Plows, J., Stanley, J., Baker, P., Reynolds, C., & Vickers , M. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342.
- Russo, R., Karadja, E., & De Seta, F. (2019)a. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Beneficial Microbes*, 10(1), 19-26.
- Russo, R., Superti, F., Karadja, E., & De Seta, F. (2019)b. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*, 62(4), 328–335.
- Saber, A., Alipour, B., Faghfoori, Z., & Khosroushahi, A. (2017). Cellular and molecular effects of yeast probiotics on cancer. *Critical Reviews in Microbiology*, 43, 96-115.
- Shamasbi, S., Dehgan, P., Ghanbari-Homayi, S., & Mirghafourvand, M. (2019). The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 59, 433-450.
- Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., & et al. (2017). Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk? *European Journal of Cancer*, 84, 60-68.
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E. A., & Probiotic in Pregnancy Study Group (2017). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165.

- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P. & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387-1397.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Szczuko, M., Kikut, J., Szczuka, U., Szydłowska, I., Nawrocka-Rutkowska, J., Ziętek, M., Verbanac, D., & Saso, L. (2021). Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—narrative review. *Nutrients*, 13(7), 2452.
- Taylor, B. L., Woodfall, G. E., Sheedy, K. E., O'Riley, M. L., Rainbow, K. A., Bramwell, E. L., & Kellow, N. J. (2017). Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 9(5), 461.
- Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., & International PCOS Network (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 33(9), 1602-1618.
- Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E., Lamprianidou, E. E., Saxami, G., Ypsilantis, P., Lampri, E. S., Simopoulos, C., Kotsianidis, I., Galanis, A., Kourkoutas, Y., Dimitrellou, D., & Chlichlia, K. (2016). *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PLoS One*, 11(2), e0147960.
- Toi, M., Hirota, S., Tomotaki, A., Sato, N., Hozumi, Y., Anan, K., Nagashima, T., Tokuda, Y., Masuda, N., Ohsumi, S., Ohno, S., Takahashi, M., Hayashi, H., Yamamoto, S., & Ohashi, Y. (2013). Probiotic beverage with soy isoflavone consumption for breast cancer prevention: a case-control study. *Current Nutrition and Food Science*, 9(3), 194-200.
- Torres, P., Siakowska, M., Banaszewska, B., Pawelczyk, L., Duleba, A. J., Kelley, S. T., & Thackray, V. G. (2018). Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(4), 1502-1511.
- Özer, T., Cengiz, T., & Yılmaz, H. (2018). Prevalence of vulvovaginal candidiasis and treatment with isoconazol nitrate. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology*, 3(1), 8-14.
- United Nations, P. (1995). Platform for Action: Women and Health. <http://un.org/womenwatch/daw/beijing/platform/health/htm>. Erişim Tarihi: 09.09.2022

- Vladareanu, R., Mişu, D., Mitran, M., Mehedinţu, C., Boianşiu, A., Manolache, M., & Vladareanu, S. J. E. R. M. P. S. (2018). New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(1), 262-267.
- Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1–12.
- Wang, K.D., Xu, D.J., Wang, B.Y., Yan, D.H., Lv, Z., & Su, J.R. (2018). Inhibitory Effect of Vaginal *Lactobacillus* Supernatants on Cervical Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 10(2), 236-242.
- Winters, A., Romero, R., Gervasi, M., Gomez-Lopez, N., Tran, M., Garcia-Flores, V., Pacora, P., Jung, E., Hassan, S. S., Hsu, C. D., & Theis, K.R. (2019). Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Scientific Reports*, 9, 9905.
- Workowski, K. A., Bachmann, L. H., Chan, P. A., Johnston, C. M., Muzny, C. A., Park, I., Reno, H., Zenilman, J. M., & Bolan, G. A. (2021). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.*, 70(4), 1.
- Zangl, I., Pap, I. J., Aspöck, C., & Schüller, C. (2019). The role of *Lactobacillus* species in the control of *Candida* via biotrophic interactions. *Microb Cell*, 7(1), 1-14.
- Zhang, Y., Lyu, J., Ge, L., Huang, L., Peng, Z., Liang, Y., Zhang, X., & Fan, S. (2021). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an adjunctive treatment for bacterial vaginosis do not increase the cure rate in a Chinese cohort: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 669901.
- Zhou, Z.W., Long, H.Z., Cheng, Y., Luo, H.Y., Wen, D.D., & Gao, L.C. (2021). From microbiome to inflammation: the key drivers of cervical cancer. *Frontiers in Microbiology* 12, 767931.