

Üreme Sağlığı ve Probiyotikler

Seval ZEREN GÜNGÖR, Banu KUMBAK AYGÜN

Öz

Kadın üreme sistemi mikroorganizma florası, üreme sağlığı, gebelik ve yenidoğan sağlığı yönünden önemlidir ve son yıllarda mikrobiyom projesi kapsamında araştırılmaktadır. Üreme sistemi mikrobiyomu çok çeşitli ve aktiftir. Sadece vajinanın değil endometrial kavitenin, fallop tüplerinin ve ovaryan foliküler sıvının da mikrobiyal florası olduğu gösterilmiştir. Bireyin mikrobiyomunun tanımlanması önemlidir, mikrobiyomdaki değişiklikler kadın genital sistem sağlığı, fertilitate, gebelik ve yenidoğan sağlığı üzerinde olası potansiyel etkilere sahiptir. Genital organlarda polimikrobiyal çeşitliliğin azaltılması ve Laktobasil egemenliğinin sağlanması amaçlanmalıdır. Bu yönde yapılacak yeni tedavi uygulamalarının mevcut tedavilere eklenmesi ile üreme sistemi hastalıklarının tedavisinin etkinliği artabilir.

Anahtar Kelimeler: Üreme sistemi mikrobiyotası, Disbiyozis, Mikrobiyom, Vajina, Endometrium

Reproductive Health and Probiotics

Abstract

Female reproductive system bacterial flora is important in terms of reproductive health, pregnancy and neonatal health and has been investigated in the context of microbiome project in recent years. The microbiome of the reproductive system is very diverse and active. It has been shown that not only the vagina, but also the endometrial cavity, fallopian tubes and ovarian follicular fluid have their own microbial flora. It is important to define the microbiome of the individual, the changes in microbiome have potential effects on female genital health, fertility, pregnancy and neonatal health. The aim should be to decrease the polymicrobial diversity in genital organs and to ensure the dominance of Lactobacillus species. By adding new treatment modalities with probiotics to the existing therapies, efficacy of the treatment of reproductive system diseases might be increased.

Keywords: Reproductive tract microbiota, Dysbiosis, Microbiome, Vagina, Endometrium

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Yazışma Adresi: Dr. Banu Kumbak Aygün, İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya Hastanesi,
Beşyol Mah. Akasya Sok. No: 4, Küçükçekmece, İstanbul
Tel: 05323961976 ORCID ID: 0000-0002-3428-7359
Geliş Tarihi: 20 Temmuz 2019 Kabul Tarihi: 26 Eylül 2019

İnsan vücudundaki mikrobiyal floranın sağlıklı bir yaşam sürdürülmesinde çok önemli olduğu artık bilinmektedir. Mikrobiyotanın kişiyi patojen ajanlardan koruduğu, bağışıklık sistemini desteklediği, bazı besinlerin sentezinde yer aldığı ileri sürülmektedir. İnsan mikrobiyotası çok çeşitlidir; bakteriler, mantarlar ve virüslerden oluşan, 10 trilyonu geçen sayıda olduğu ifade edilmektedir. Bu sayı vücudumuzun hücrelerinin 100 katı kadardır. Mikrobiyota çalışmalarının çoğunluğu gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Kadın üreme sistemi mikrobiyotasının intrauterin hayatta ve vajinal doğum esnasında fetüsü etkilediği düşünüldüğünden son yıllarda vajina, uterus, fallop tüpleri ve overyan mikrobiyota araştırılmakta ve konu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ürogenital sistemdeki bakteriler toplam insan mikrobiyotasının %9'unu oluşturmaktadır (1). Kadın üreme sistemi mikrobiyotası da çok çeşitlidir. Çalışmalar çoğunlukla vajinal mikrobiyota ile ilgili olsa da uterus, fallop tüpleri ve overlerin steril olmadığı ve bir mikrobiyal florası olduğu gösterilmiştir.

Vajinal mikrobiyota ilk olarak 2002'de tanımlanmıştır (2). Normal vajinal mikrobiyota probiyotik özelliği olan ve diğer bakterilerin üremesini engelleyen Laktobasillerin hakimiyetindedir (3,4). Vajinal mikrobiyota sadece hücre kümelerinden oluşmamaktadır, biyofilm yapılar oluşturur ve koruyucu örtü görevi yapar. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kadınların vajina girişi, orta vajina ve posterior forniksinden örnekler alınmış ve aynı kişiden farklı zamanlarda alınan örnekler arasında farklılık gözlenmemiştir (3). Yine farklı kişilerden alınan örnekler arasında da belirgin farklılıklar bulunmamıştır (3). Vajinanın farklı bölgelerinde farklı mikrobiyota olmadığı, dominant olan türün Laktobasiller olduğu görülmüştür (3). Vajinal mikrobiyota çalışmalarında kültür ile değil genetik dizilimler kullanılarak mikrobiyom araştırmaları yapılmıştır (5).

Öte yandan vajinal mikrobiyota adet döngüsünün farklı safhaları, gebelik, kontraseptif kullanımı, cinsel ilişki sıklığı, duşların ve deodorantların kullanımı, antibiyotik kullanımı ile değişiklik gösterebilmektedir (6). Menopoz sonrası östrojen azalması ve vajinal atrofi nedeniyle

Laktobasil türlerinde azalma olur ve diğer mikroorganizmalar yönünde çeşitlilik artar. Vajinal mikrobiyal florada dominant olan Laktobasiller genitoüriner enfeksiyonlardan korunmada önemli rol oynamaktadır (7). Laktobasiller bakterilerin üremesini çeşitli yollarla engeller; 1. Patojenlerin vajinal epitele yapışmasını engeller (8), 2. Hidrojen peroksit üretir (9), 3. Glikozun fermentasyonu yoluyla laktik asit üreterek vajinal pH'yı düşürür ($pH \leq 4.5$) ve enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma mekanizması olan asidik vajinal ortamı sağlar (10).

Vajinada Laktobasil miktarının azalması ve Laktobasil olmayan polimikrobiyal ajanların yer alması vajinal disbiyozis olarak bilinmektedir (4). Vajinal disbiyozis için en güzel örnek Bakteriye Vajinosiz (BV)'dir. BV'de *Gardnerella Vaginalis* gibi anaeroblar sayıca artar ve normalde Laktobasillerin egemen olmasına bağlı asidik olan vajinal ortam değişir (11). BV; pelvik enflamatuvar hastalık, endometrit, preterm doğum, abortus ve infertilite ile ilişkilidir (12). BV tedavisinde sadece antibiyoterapinin nüklere yol açtığını, Laktobasil içeren probiyotik suşların tedaviye eklenmesinin ve bu şekilde yapılan uzun süreli tedavinin sağlıklı Laktobasil dominansını tekrar sağlayacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur (11). Benzer şekilde HPV pozitif kadınlarda HPV negatif kadınlara göre Laktobasil düzeyleri daha düşük, vajinal mikrobiyal çeşitlilik yüksek bulunmuştur. Vajinal mikrobiyotadaki çeşitlilik HPV persistansı ve CIN gelişimi ile de ilişkili bulunmuştur (13).

Üst genital sistem servikal mukusun bariyer oluşturma özelliğinden dolayı steril olarak değerlendirilmekte iken yapılan çalışmalar uterin kavitede bakterilerin varlığını ortaya koymuştur (14). İnsanda bir endometrial mikrobiyota vardır ve hormonal regülasyondan bağımsızdır (15). Endometrial mikrobiyotadaki bakterilerin serbest değil vajinadaki gibi biyofilm oluşturduğu, yani tabaka şeklinde olduğu ileri sürülmüştür (5). Histerektomi olan vakaların uterin kavite mikrobiyotasını inceleyen bir çalışma, endometrial kavitenin steril olmadığını, endometrial bakteri konsantrasyonunun vajinaninkinden daha düşük olmakla birlikte mevcut olduğunu ve uterusu

bakteri varlığının patolojik olmadığını göstermiştir (14). Sağlıklı ve asemptomatik kadınlarda vajinal mikrobiyota gibi, uterin mikrobiyota da Laktobasillerin hakimiyetindedir (15). Endometrial mikrobiyotanın değiştiği en belirgin patoloji kronik endometrittir. Yine bazı çalışmalar, endometriozis hastalığının nedeni olarak endometriumun bakteriyel kontaminasyonuna işaret etmiştir (16). Endometrial enflamasyon disperistalsis ve bozulmuş uterin kontraktiliteye neden olarak ektopik endometrial yayılımı yol açabilir (17). Endometrial mikrobiyota ve üreme ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda Laktobasil dominansı olmayan olgularda üremenin olumsuz etkilenebileceği, polimikrobiyal endometrial mikrobiyotanın implantasyon başarısızlığı ya da gebelik kayıplarına yol açabileceği ileri sürülmüştür (15).

Üreme sisteminin devamlılığı olan bir sistem olduğu bilgisinden yola çıkarak fallop tüplerinin de mikrobiyomu için çalışmalar yapılmıştır. Profilaktik salpenjektomi yapılan hastalarda patoloji olmadığı halde fallop tüplerinin polimikrobiyal bir mikrobiyotası olduğu gösterilmiştir (18).

Overdeki foliküler sıvının mikrobiyomunu inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Vajinal yoldan ya da laparoskopik olarak aspire edilen foliküler sıvının mikrobiyotasının vajinaninkine benzer olduğu gösterilmiştir (19). Folikül sıvısında Laktobasil dominansı olan olgularda IVF sonuçlarının daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (19). Ovaryan mikrobiyotanın foliküler gelişim ve gonadotropin cevabında etkili olabileceği düşünülmektedir. Foliküler mikrobiyomun önemi ve taranması konusu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Metagenomik yaklaşım ile yapılan mikrobiyom çalışmaları klinik uygulamalarda yararlı olabilir. Mikroçevreyi manipüle edebilmek klinik sonuçları iyileştirmeye yarayabilir.

Üreme sistemi mikrobiyotasını desteklemek için probiyotiklerin kullanımı ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Örneğin tekrarlayan vulvovajinitlerde antibiyoterapiye Laktobasil içeren probiyotiklerin eklenmesi ile nüks riskinin 7 kat azalabildiği gösterilmiştir (20). Vajinal mikrobiyotayı

desteklemek için kullanılacak probiyotiklerin dolaylı olarak üst genital sistemi de olumlu etkileyeceği, komşuluk ve asendan yol ile olumlu bir etkinin oluşabileceği ileri sürülmüştür. Fakat kullanılacak ajan, uygulama dozu ve uygulama yolu yani oral, intramusküler ya da vajinal uygulama tercihi için çalışmalar heterojen ve klinik bir fayda oluşturmada henüz yetersizdir.

Özetle, kadın üreme sistemi mikrobiyotası kadın genital sistem sağlığı, üreme, gebelik ve bebeğin sağlığı üzerinde olumlu ve olumsuz etkiler gösterebilir. Mikrobiyota ve üreme sistemi arasındaki ilişkide hastalığın mı mikrobiyal flora değişimine yol açtığı yoksa mikrobiyal flora değişikliğinin mi hastalığa neden olduğu konusu henüz net değildir. Gelinen noktada genital organlarda polimikrobiyal çeşitliliğin azaltılması ve Laktobasil egemenliğinin sağlanması amaçlanmalıdır. Bu yönde yapılacak yeni tedavi uygulamalarının mevcut tedavilere eklenmesi ile üreme sistemi hastalıklarının tedavisinin etkinliği artabilir. Şimdilik vajinal mikrobiyom desteklendiğinde komşuluk yolu ile üst genital mikrobiyotanın da olumlu yönde etkileneceği ve bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu katkı da göz önüne alınarak özellikle infertilite olgularında probiyotiklerin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. González A, Vázquez-Baeza Y, Knight R. SnapShot: the human microbiome. *Cell* 2014;158(3):690-690.
2. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol* 2002;92(3):451-9.
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207-14.
4. Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4680-7.

5. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PloS One* 2013;8(1);e53997.
6. Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999;180(5):1632-6.
7. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):479-89.
8. Machado A, Salgueiro D, Harwich M et al. Quantitative analysis of initial adhesion of bacterial vaginosis-associated anaerobes to ME-180 cells. *Anaerobe* 2013;23:1-4.
9. Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S et al. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets. *J Appl Microbiol* 2002;93(5):884-93.
10. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ et al. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod* 2001;16(9):1809-13.
11. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A et al. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol* 2016;6:1528.
12. Uslu Yuvacı H, Cevrioğlu AS. Kadın üreme sistemi mikrobiyotası. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2017;1 (Special issue):95-103.
13. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS et al. CIN disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
14. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):611. e1-9.
15. Moreno I, Codoner FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684-703.
16. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K et al. E coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:2860-3.e1-3.
17. Pinto V, Matteo M, Tinelli R et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015;103(4):1049-52.
18. Pelzer ES, Willner D, Huygens F et al. Falopian tube microbiota: evidence beyond DNA. *Future Microbiol* 2018;13:1355-61.
19. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA et al. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PloS One* 2013;8(3):e59062.
20. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992;116(5):353-7.