

Seher DURĞUT<sup>1</sup>  
Orcid: 0000-0003-0730-1968

Yurdagül YAĞMUR<sup>2</sup>  
Orcid: 0000-0001-7798-6515

<sup>1</sup> Öğr. Görevlisi., Gaziantep Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü.

<sup>2</sup> Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Hemşirelik  
Fakültesi.

**Sorumlu Yazar (Correspondence Author):**  
Yurdagül YAĞMUR  
E-mail: yurdagul.yagmur@inonu.edu.tr

**Anahtar Sözcükler:**

Mikrobiyota; kadın sağlığı; çocuk sağlığı.

**Key Words:**

Microbiota; women health; child health.

**Mikrobiyotanın Kadın ve Çocuk Sağlığına Etkisi**

The Effect Of Microbiota On Women's And Children's Health

**Gönderilme Tarihi:** 17 Mart 2020

**Kabul Tarihi:** 2 Temmuz 2020

**ÖZ**

İnsan vücudunda virüs, bakteri ve mantar gibi mikrobiyal türlerden oluşan tüm mikroorganizmalar mikrobiyota olarak adlandırılır. İnsan mikrobiyomu sağlığın korunmasında rol oynar, fakat aynı zamanda mikrobiyal türlerdeki belirli değişimlerin anne-çocuk sağlığını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Mikrobiyota gelişimi uterin ortamda başlar ancak doğum şekli, vajinal ortam, gebelikte antibiyotik ve probiyotik kullanımı, yaşam tarzı gibi faktörlerin yeni doğan mikrobiyomunun ilk kolonizasyon sürecini etkilediği gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarla birlikte yaşamın ilk yıllarından itibaren oluşan mikrobiyal kolonizasyonun, kadın hayatının tüm dönemlerinde hastalık ve sağlık durumunu etkilediği düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı mikrobiyotanın kadın ve çocuk sağlığı üzerine etkisini değerlendirmektir.

**ABSTRACT**

All microorganisms consisting of microbial species such as viruses, bacteria and fungi in the human body are called as microbiota. The human microbiome plays a role in maintaining health, but it is also thought that certain changes in microbial species negatively affect mother-child health. Microbiota development starts in uterine environment but such as factors delivery mode, vaginal environment, antibiotic and probiotic use during pregnancy, and lifestyle have been shown to affect the first colonization process of the neonatal microbiome. Microbial colonization, which has occurred since the first years of life with the latest studies, is thought to affect the disease and health status in all periods of women's life. The aim of this review is to evaluate the effect of microbiota on women's and children's health.

## GİRİŞ

İnsan vücudunun dış yüzeyinde ve iç mukozaların belirli bölgelerinde insan sağlığına zarar vermeden yaşayan mikroorganizmalara mikrobiyota denilmektedir. Bu mikroorganizmalar vücudun homeostazisinin sağlanmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda mukozal direnci artırarak dokuları antijen ve patojenlerden korurlar ([Mutic ve diğerleri, 2017](#); [Salman, Varol, Yıldız, Küçükzeybek ve Alacacioğlu, 2015](#)). Bu mikrobiyal hücreler kişinin yaşı, diyet alışkanlıkları, yaşam tarzı, genetik yatkınlığı ve antibiyotik kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir ([Mammadova, 2017](#)). Mikrobiyota vücut fonksiyonları için önemlidir. Bağırsak mukozal bütünlüğünün sağlanması, zararlı bakteri istilasının önlenmesi ve bağışıklık sisteminin olgunlaşması için bağırsak mikrobiyomunda B<sub>12</sub> ve K vitaminlerinin sentezine ihtiyaç duyulur. Bununla birlikte, mikrobiyal bir dengesizlik oluştuğunda konakçı da inflamasyon, bağırsaktaki mukozal direncin kaybı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kolorektal kanser gibi ciddi hastalıklar oluşabilmektedir ([Gao, Weng, Gao ve Chen, 2013](#); [Salman ve diğerleri, 2015](#)).

Kadın genital sistemi, insan mikrobiyotası için önemli bir yaşam alanıdır. “Normal” vajinal flora da bulunan Laktobasiller sağlıklı bir vajinal ortamın oluşmasına yardımcı olmaktadır (Gao, Weng, Gao ve Chen, 2013; Salman ve diğerleri, 2015). Kadın üreme sisteminin sağlığı genellikle bir veya birkaç Lactobacillus türünün baskınlığı ve düşük mikrobiyal çeşitliliği ile ilişkilidir. Kadın alt genital sisteminde bulunan laktobasillerde azalma ve anaerob bakterilerdeki aşırı büyüme disbiyozise yani mikrobiyota dengesinde bozulmalara ve fonksiyon kayıplarına neden olur. Bu durum bakteriyel vajinozis oluşumu, Human Papilloma Virüs (HPV) prevalansında artış ve servikal kanser oluşumu, preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir ([De Freitas ve diğerleri, 2019](#); [Wiik ve diğerleri, 2019](#)). Ayrıca annenin vajinal mikrobiyotası yeni doğanın hayatının başlangıcında yararlı bakterilerin kolonileşmesinde önemli rol oynamakta böylece bağışıklık ve sinir sistemi gelişimine katkıda bulunmaktadır ([García-Velasco, Menabrito ve Catalán, 2017](#)). Bebeklik dönemindeki mikrobiyota, gastrointestinal sistemin mukoza gelişimi ve olgunlaşması için önemlidir. Anne sütünde bulunan Bifidobakteri türleri bireyi bebeklik döneminde enfeksiyonlardan, yetişkinlik döneminde ise belirli kronik hastalıklardan korumaktadır ([Güney ve Çınar, 2017](#)). Bu derlemenin amacı mikrobiyotanın kadın ve çocuk sağlığı üzerine etkisini değerlendirmektir.

## Mikrobiyata

Bir insanda bulunan mikrobiyal hücre sayısı, toplam insan hücresinden yaklaşık olarak 10 kat fazladır ([Salman ve diğerleri, 2015](#)). Bu mikroorganizmalar en fazla gastrointestinal sistemde olmak üzere, genital sistem ve deride bulunurlar ([Hurley ve diğerleri, 2019](#)).

## İntestinal Mikrobiyota

İntestinal mikrobiyota gastrointestinal sistemde bulunan mikrobiyal organizmaların tamamına denir. İntestinal mikrobiyom ağırlıklı olarak firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria ve prote-obacteria bakteri türlerini içermektedir. Bacteroidetes ve Firmicutes türleri bu mikrobiyotanın %60'ını oluşturmaktadır ([Evrensel ve Ceylan, 2015](#)). İntestinal mikrobiyota, besin elde edilmesi, epitel hücrelerin devamlılığının sağlanması, bireyin metabolik, immünolojik ve koruyucu fonksiyonlarının kazanılmasında önemli bir organdır. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler bağırsak homeostazının bozulmasına dolayısıyla disbiyozise neden olur. Bunun sonucu olarak da gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları, mide-bağırsak kanserleri, obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus, alerjik hastalıklar ve otizm de artış bildirilmektedir ([Koçak ve Şanlıer, 2017](#)). Deneysel bir çalışmada Clostridium difficile tanısı alan 32 yaşındaki bir kadına kendi kızından fekal transplantasyon yapılmış ve kadının iyileştiği saptanmıştır. Nakil öncesi kadının normal kiloda (vücut kitle endeksi 26) olduğu, kızının ise kilolu olduğu belirtilmiş, nakil yapıldıktan sonra kadının obez olmaya doğru hızla kilo aldığı görülmüştür. Bu durum dışkı nakli sırasında kızından gelen doğal floranın kadında obeziteye sebep olmasıyla açıklanmıştır ([Leung ve diğerleri, 2013](#)).

## Vajinal Mikrobiyota

Normal bir vajinal mikrobiyota, genellikle sağlıklı bir genitöüriner durumla ilişkilendirilen Lactobacillus cinsi bakteri türlerinin varlığı ile tanımlanır ([Moreno ve diğerleri, 2016](#)). Bu bakteri anaerobik hücrelerde gelişir ve laktik asit üreterek vajinal ortamı korur ([Örüklü ve Hotun Şahin, 2018](#)). Laktik asidin dışında, Lactobacillus cinsi bakteri türlerinin yararlı özellikleri içerisinde bakteriyosinlerin (antimikrobiyal bileşikler) üretimi, vajinal epitelyuma yapışma ve mevcut besin maddelerini kullanma yeteneği yer almaktadır ([Kroon, Ravel ve Huston, 2018](#)). Ayrıca Laktobasillus türleri

vajendeki epitelyal hücrelerin bakteriler tarafından enfekte olmasını önler, virüs, bakteri veya protozoa ile enfekte olmuş hücrelerin yıkımını sağlar ve özellikle gebelik sırasında olumsuz sonuçlara yol açabilecek enflamatuvar süreçleri düzenler. Bu aktiviteler spermelere karşı immün reaksiyonları önlemek için de gereklidir ([Gabriella Torcia, 2019](#)). Buna göre, üreme çağındaki kadınlarda baskın olan beş mikroorganizma grubu (Community State Type- CST) vardır. Bu mikroorganizma gruplarının dördünde vajinal ortama yüksek oranda adapte olmuş *Lactobacillus* türleri baskınken, beşinci grup ise diğer gruplara göre daha az *Laktobasil* içeren çeşitli anaerobların hakim olduğu polimikrobiyal gruptur ([Gabriella Torcia, 2019](#); [Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017](#)).

Vajinal bakteri toplulukları etnik gruplara göre farklılık gösterir. Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha yüksek bir pH, daha çeşitli anaerobik türlerin egemen olduğu vajinal gen seviyeleri ve özellikle *Laktobasillerin* daha az koruyucu türlerinin kolonizasyonu görülmektedir ([Huang, 2014](#)). Bu mikroorganizma gruplaşmalarının sıklığı sadece etnik kökene değil, aynı zamanda coğrafi kökenlere göre de farklılık gösterebilmektedir ([Kroon ve diğerleri, 2018](#)). Servikovajinal mikrobiyomdaki irksal ve coğrafi farklılıkları belirleyen faktörler henüz bilinmemektedir, ancak cinsel davranış, hijyenik uygulamalar, rektal kolonizasyon, hatta konakçının genetiği bu değişimleri oluşturabilmektedir ([Gabriella Torcia, 2019](#)). Vajinal mikrobiyota menstrüasyonun farklı aşamalarında, gebelik durumunda, kontraseptif kullanımında, cinsellikte, vajinal duş ve deodorant kullanımında, antibiyotik veya diğer ilaç kullanımlarında değişebilmektedir ([Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017](#)).

Vajina mikrobiyotası kadının yaşam dönemlerine göre de şekillenebilmektedir. Doğumla birlikte anneden gelen östrojenin etkisiyle yeni doğan vajinasında *laktobasil* türlerinin kolonizasyonu oluşur. Doğum sonu 3.-4. haftada östrojen seviyesinin azalması ile başlayan, ergenliğe kadar devam eden süreçte anaerob ve enterik bakteri türlerinde artış gözlenirken, vajinal *laktobasil* seviyelerinde azalma meydana gelir. Vajinal epitel ince, glikojen içermemekte ve pH'ı nötrale yakındır ([Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017](#)). Çocukluk dönemi vajina mikrobiyotasında, çeşitli anaeroblar, difteroidler, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Escherichia coli* baskınken, ergenlikten sonra, östrojendeki artış *laktobasiller* için gerekli olan glikojen üretimini ve *laktobasil* türlerinin artmasını sağlar ([Moreno ve Simon, 2018](#); [Smith ve Ravel, 2017](#)). Menopozla birlikte östrojen seviyesinin düşmesi ve buna bağlı olarak vajinal atrofi gelişiminin *laktobasil* seviyesinde düşmeye, diğer mikroorganizmaların ise artışına neden olabileceği belirtilmektedir ([Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017](#)). Menopoz sırasında hormonal replasman tedavisi alan kadınlarda *laktobasil* içeriği ve düşük vajinal pH değerinin korunduğu belirtilmiştir ([Moreno ve Simon, 2018](#)). İdrardaki östron seviyeleri ile dışkıdaki mikrobiyomun karşılaştırıldığı 25 erkek, 7 postmenopozal ve 19 premenopozal kadının dahil edildiği bir çalışmada; erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda, idrardaki östrojenlerin fekal mikrobiyom zenginliği ve alfa çeşitliliğinin tüm ölçümleriyle çok güçlü ve doğrudan ilişkili olduğu, buna karşılık, gebe olmayan premenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen seviyelerinin fekal mikrobiyom zenginliği ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır ([Flores ve diğerleri, 2012](#)). Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Mikrobiyota ve Enfeksiyon İlişkisi**

Bilindiği gibi kadın üreme sistemi, temel olarak sağlıklı bir mikrobiyom durumu ile bağlantılı olan *laktobasil* cinsinden bakteri içeren aktif bir mikrobiyom içerir. Bununla birlikte, iç ve dış faktörlere cevap olarak ortaya çıkan bu mikrobiyomun zamansal dalgalanmaları, üreme sistemi organlarının fizyolojisini etkileyebilir ve hatta patolojik durumlara yol açabilir ([Moreno ve Simon, 2018](#)). *Laktobasiller* vajinada potansiyel olarak zararlı organizmaların gelişimi için koruyucu bir faktör olan asidik bir vajinal ortam üretir. Daha yüksek pH ve daha fazla anaerobik tür çeşitliliğine sahip bir vajinal mikrobiyom cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların görülme sıklığında artış ve preterm doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili diğer organizmaların büyümesi için ortam oluşturur ([Amabebe ve Anumba, 2018](#); [Dunn, Jordan, Baker ve Carlson, 2017](#)).

*Laktobasiller* kadın genito-üriner sistem sağlığını korumada ve enfeksiyonları önlemede önemlidir. *Laktobasillerin* azalması üreme çağındaki kadınlarda en yaygın vajinal enfeksiyon olan Bakteriyel Vajinozis (BV) oluşumunu kolaylaştırır ([Gabriella Torcia, 2019](#)). *Laktobasiller* BV ile ilişkili bakterilerin büyümesini; patojenlerin vajina epiteline yapışmasını önleyerek, hidrojen peroksit üreterek ve anaerob bakteriler tarafından üretilen laktik asit ile vajen pH'ını düşürerek engellerler ([Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017](#)). BV, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve HPV dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla ilişkisi nedeniyle bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir ([Di Paola ve diğerleri, 2017](#); [Gao ve diğerleri, 2013](#)). Yapılan çalışmalarda BV, HPV enfeksiyon prevalansı, sürekliliği ve Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ([De Castro-Sobrinho ve diğerleri, 2016](#); [Guo, Qiao, Zhao ve Geng, 2012](#)). HPV

enfeksiyonu olan ve olmayan kadınlarda vajinal mikrobiyotanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, HPV pozitif kadınların vajinal mikrobiyotasındaki biyolojik çeşitliliğin anlamlı olarak daha fazla olduğu, Gardnerella vaginalisin HPV pozitif kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulunduğu saptanmıştır (Gao ve diğerleri, 2013). Mitra ve diğerleri (2015) farklı derecelerde servikal lezyonları olan 169 kadından oluşan bir kohort çalışmada; servikal lezyonların şiddetinin artmasının, vajinal mikrobiyom çeşitliliğinin artması ve Lactobacillus türlerinin sayısının azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (LEEP) ile lokal tedavisinin, servikal mikrobiyota üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada LEEP'ten altı ve 12 ay sonra Laktobasillerde artış, Lactobacillus olmayan bakteri türlerinin sayısında, tedaviden öncekilere kıyasla bir azalma olduğu görülmüştür. CIN'li kadınların normal servikal sitolojisi olan kadınlara göre daha çeşitli servikal mikrobiyotaya sahip olduğu saptanmıştır (Wiik ve diğerleri, 2019). Güney Afrika'da kadınların vajinal mikrobiyotaları ile HIV enfeksiyonu edinme riskleri arasındaki bağlantıları tanımlamak için yapılan bir çalışmada vajina mikrobiyomunda Lactobacillus Crispatus baskın olan kadınların, vajenlerinde bakteri çeşitliliği olan kadınlardan dört kat daha düşük bir enfeksiyon riskine sahip olduğu saptanmıştır (Gosmann ve diğerleri, 2017). Aynı zamanda stres durumu vajinal enfeksiyon oranında artışa neden olmaktadır. Stres durumunda ortaya çıkan kortizol, östrojen ile ilişkili vajinal epitel olgunlaşmasını ve glikojen birikimini önler ve sonuçta laktobasillerin baskınlığını azaltırken, noradrenalin sitokinlerinin salınımını güçlendirmek için immün mediatörlerle sinerjistik olarak çalışır. Kortikal hormonlarda strese bağlı artış ve laktobasillerde azalma, vulvovajinal enfeksiyon semptomlarını kötüleştirebilir. Sonuçta, stres vajinal enfeksiyonun duyarlılığını ve ciddiyetini arttırabilmektedir (Amabebe ve Anumba, 2018).

### Fertilizasyon, Gebelik ve Mikrobiyota İlişkisi

Uzun zamandır vajinanın mikrobiyom içerdiği bilinmesine rağmen, intrauterin alanın steril olduğu sanılıyordu. Ancak son yıllardaki çalışmalar endometrium, fallop tüpleri ve plasentada mikrobiyom varlığını göstermiştir (Moreno ve diğerleri, 2016). Stout ve diğerleri (2013) termde doğum yapan kadınların %26'sında preterm doğumların %54'ünde plasentanın farklı bölgelerinde gram pozitif ve gram negatif bakterilerin varlığını tanımlamıştır. Moreno ve diğerlerine (2016) göre endometriumda Lactobacillus dışındaki bakterilerin varlığı, üreme fonksiyonu üzerinde implantasyon başarısızlığı ve gebelik kaybının ortaya çıkması gibi olumsuz durumlarla ilişkilidir. Hollanda'da İn Vitro Fertilizasyon (IVF) veya IVF-İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (IVF-ICSI) tedavisi gören 303 kadının dahil edildiği bir çalışmada, embriyo transferi uygulanan 192 kadının vajinal mikrobiyotası analiz edilmiş, vajinal örneklerinde Lactobasil yüzdesi düşük olan kadınların başarılı bir embriyo implantasyonuna sahip olma olasılığı daha düşük (%17.7) bulunmuştur. Ek olarak vajinal örneklerde %60 Lactobacillus crispatus olan kadınların gebelik şansının daha yüksek olduğu ve bu kadınların yarısından fazlasının (95 kişiden 50'si) gebe kaldığı bulunmuştur (Koedooder ve diğerleri, 2019).

Gebelik sırasında Laktobasillerin vajinadaki baskınlığı östrojen seviyelerinin artması ile açıklanmakta, aynı zamanda bu koruyucu mikrobiyomun fetal membranlarda ve plasentada potansiyel patojenlerin büyümesini önlemek için bir engel görevi gördüğü de varsayılmaktadır. Bu nedenle, vajinadaki disbiyotik sapmalar, düşük riski, erken membran rüptürü ve preterm doğum ile sonuçlanabilmektedir (Moreno ve Simon, 2018). Coulam ve diğerlerinin (2018) tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan 30 fertil kadın ve 10 infertil kadın üzerinde yaptıkları çalışmada IVF sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometrial biyopsilerinde, HPV-6 (%7) saptanmış ve başarısızlığın patojen virüs çeşitliliği ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (Coulam ve diğerleri, 2018). Bir meta analiz çalışmasında infertil kadınların %39'unda bakteriyel vajinozis ve anormal mikroflora görüldüğü belirtilmiştir. Bakteriyel vajinozisin tubal infertilitesi olan kadınlarda, diğer infertilite nedenleri olan kadınlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yaygın olduğu, ancak düşük gebelik oranlarıyla ilişkili olmadığı belirtilmiştir (Van Oostrum, De Sutter, Meys ve Verstraelen, 2013). Kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise preterm eylemin ökaryotik DNA virüsü ile ilişkisine bakılmış, 128 kadının %80'inde en az bir virüs tespit edilmiştir. Preterm doğum ile spesifik bir virüs veya virüs grubu ilişkilendirilmemekle birlikte, birinci trimesterde yüksek bakteri ve viral çeşitlilik erken doğum için en yüksek risk olarak belirtilmiştir (Wylie ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte preterm doğumu engellemek için kullanılan tedavi yöntemleri de mikrobiyal çeşitliliği etkilemektedir. Örgülü veya monofilament dikişlerle servikal serklaj yapılan kadınlarda bakteri toplulukları ve inflamatuvar sitokinlerin varlığının değerlendirildiği bir çalışmada, örgülü dikişlerin Lactobacillus oranında azalmaya neden olduğu ve bakteriyel vajinozis ile ilişkili çeşitli bakteri (Prevotella) oranlarında artış gözlemlendiği belirtilmiştir (Kindinger ve diğerleri, 2016).

### Doğum Şekli ve Mikrobiyota İlişkisi

Yeni doğanda mikrobiyota kolonizasyonu doğumdan önce plasenta, fetal membranlar, amniyotik sıvı ve göbek kordonu aracılığıyla alınan mikroorganizmaların etkisiyle başlamaktadır (Dunn ve diğerleri, 2017). Fetüs doğum sırasında doğum kanalından geçerken annenin vajinal mikrobiyomuna maruz kalmaktadır. Bebeklerde mikrobiyal çeşitlilik yetişkinlere kıyasla daha az olmakla birlikte Bifidobacterium oranı daha yüksektir. Yeni doğanlarda bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliği ve kolonizasyonu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; vajinal muayene sıklığı, doğum ortamı (Dunn ve diğerleri, 2017), doğumun şekli, annedeki vajinal ve cilt mikrobiyotası, gebelik haftası, doğum kilosu, hastanede kalış süresi, doğumdan önce probiyotik ve antibiyotik kullanımı ve bebeğin beslenme şeklidir (Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017). Vajinal doğumlarda yeni doğan, anneye ait kolon, deri ve vajinal mikrobiyomu ağız yoluyla alır. Böylece yaşamın ilk saatlerinden itibaren yeni doğanın bağırsağında mikrobiyal kolonizasyon oluşmaya başlar (Çetinbaş, 2017; Erbay, Topal ve Altınkaynak, 2019). Bu dönemde Escherichia coli, streptokok, stafilokok türü bakteriler yeni doğan için risk oluşturabilmektedir. Anne sütünde bulunan karbonhidratlar (galakto-oligosakkaritler), yeni doğanın bağırsağında parçalanarak laktobasillus ve bifidobakterium seviyesinin artmasını sağlar. Böylece doğum sonu erken dönemde anne sütü alan bebekler zararlı mikroorganizmalara karşı korunmuş olur (Erbay ve diğerleri, 2019).

Sezaryen yolla doğan bebeklerde, maternal vajinal ve anal mikrobiyotaya maruziyet olmadığından, bebeklerde laktobasillerin oranı daha düşük olabilmektedir. Bu nedenle sezaryen ile doğmuş bebeklerde bazı önemli laktobasil türlerinin üremesi ve bebek gaitasında bifidobakteri içeriği daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır (Erbay ve diğerleri, 2019; Demirok, 2014; Yuvacı ve Çevrioğlu, 2017). Ayrıca vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryen ile doğan bebeklerde bağırsak mikrobiyomu daha çok maternal deri ve oral mikrobiyom ve ameliyathanedeki bakterilerden oluşmaktadır (Backhed ve diğerleri, 2015).

Bu grup bebeklerde normal mikrobiyota bakterilerinin kazanılması güç olduğundan gastrointestinal ve immünolojik bozukluklar daha fazla yaşanmaktadır. Sezaryen ile doğmuş çocuklarda, vajinal doğanlarla karşılaştırıldığında inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, astım/alerji gibi bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıkların gelişme olasılığı daha yüksektir (Dunn ve diğerleri, 2017; Demirok, 2014). Sezaryen doğumunun yeni doğan mikrobiyom kolonizasyonu üzerindeki bir diğer etkisi de antibiyotiklere erken maruziyettir. Sezaryen doğum yapan kadınların neredeyse tamamı ameliyat sonrası enfeksiyon riskini azaltmak için intrapartum antibiyotik alır (Dunn ve diğerleri, 2017). Prematüre bebeklerde ise, sezaryen doğum, anne sütü alamama, yoğun bakım ünitesinde kalma, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle sağlıklı bir mikrobiyota gelişimi gecikir ve patojenlere daha fazla maruziyet görülür (Demirok, 2014). Danimarka'da yapılan bir araştırmada sezaryen doğumdan iki dakika sonra, yeni doğanların ağızları, yüzleri ve vücutları, bir saat boyunca annelerinin vajinasında bırakılmış gazlı bezle silinmiştir. Bu işlemin yapıldığı yeni doğanların bağırsak, ağız ve cilt mikrobiyomlarının standart sezaryenle doğmuş yeni doğanlara kıyasla vajinal olarak doğmuş yeni doğanlara daha benzer olduğu, bu benzerliğin bir ay boyunca devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, elektif sezaryen ile doğan çocukların, doğum sırasında annenin vajinal mikrobiyomuna biraz maruz kalmış olan çocuklara kıyasla, astım gibi sağlık sorunları açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (Kristensen ve Henriksen, 2016). Buna karşın vajinal ve sezaryen doğum yapan 84 kadının bebeklerinde oral, vajinal ve deri mikrobiyotasının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, doğum şeklinin dört haftalıkdan sonraki bebek oral mikrobiyotası üzerinde etkisinin olmadığı ve bebeklerin oral mikrobiyotasının bir yaşına kadar gelişmeye devam ettiği gösterilmiştir (Hurley ve diğerleri, 2019).

### Antibiyotik, Probiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota İlişkisi

Antibiyotikler yalnız hedef patojene etki edecek seçici toksisiteye sahip olmadığı için artan kullanımla birlikte mikrobiyota üzerinde de etkilere sahiptir (Kılıç ve Altındiş, 2017). Uzun süren tedavi sonrasında mikrobiyota yapısındaki bazı bakteriler tamamen ortadan kalkabilmektedir. Antibiyotik tedavisi sonrasında mikrobiyotanın antibiyotik kullanım öncesindeki durumuna geri dönüşü antibiyotiğin etki spektrumuna, dozuna, türüne, uygulama şekline, direnç oranlarına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca, antibiyotiğin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de mikrobiyota üzerinde etkili olabilmektedir. Bu etkileri sebebiyle antibiyotik kullanımı normal mikrobiyal florayı bozarak disbiyozis gelişimine neden olmaktadır (Süzük Yıldız ve Öztaş, 2019). İlk mikrobiyal maruziyetin doğumdan önce ortaya çıkacağı düşünülürse, annelerin ve yeni doğanların mikrobiyomu üzerinde ek etkiler olabileceğinden, doğum öncesi dikkatli antibiyotik kullanımı gerekir (Dunn ve diğerleri, 2017).



Son zamanlarda antibiyotik kullanımının zararlı etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için probiyotik kullanımı artmaktadır. Mikrobiyal bakterilerin büyük bir kısmının bağırsakta yaşaması nedeniyle, araştırmalar oral probiyotik tedavinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkisini belirlemeye odaklanmıştır ([García-Velasco ve diğerleri, 2017](#)). Bağırsak mikrobiyomunun restorasyonuna ilk önce HIV ile enfekte bireylere prebiyotiklerin uygulanması yoluyla yaklaşılmıştır. HIV ile enfekte olmuş maymunlardan elde edilen veriler antiretroviraller ve prebiyotiklerin birlikte uygulanmasının, gastrointestinal sistemde lenfositlerin yenilenmesinde ve işlevselliğinde artış sağlayarak enflamatuvar sekelleri azaltabileceğini ve sonuçta prognozu iyileştirebileceğini göstermiştir ([Klatt ve diğerleri, 2013](#)). Hindistan'da probiyotiklerin yeni doğan sepsisi üzerine etkisini araştırmak amacıyla 149 köyden 4.556 bebeğin dahil edildiği çalışmada; araştırmaya alınan bebeklere sindirim sistemine faydalı bakteriler içeren probiyotik *Lactobacillus plantarum*'un oral bir preparatı verilmiş, probiyotiklerin bağırsakta büyümesine ve kolonileşmesine yardımcı olmak için ise prebiyotik fruktooligosakkarit (FOS) takviyesi yapılmıştır. Bebekler yaşamın ilk 60 günü boyunca izlenmiş ve yeni doğan ölümü ve sepsisinde %40'lık bir düşüş gözlemlenmiştir. Ayrıca, solunum yolu enfeksiyonlarında beklenmedik bir azalma görülmüştür ([Keet, 2017](#)). Probiyotik takviyesinin insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri klinisyenler tarafından giderek daha fazla tanınmaktadır. Üreme sisteminde mikroorganizmaların bolluğu ve etkisi göz önüne alındığında, üreme sağlığına olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir ([García-Velasco ve diğerleri, 2017](#)). Probiyotikler, yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını teşvik ederek, intravajinal mikrobiyota bileşimini değiştirerek ve vajinal enfeksiyonları önleyerek vajinal mikroflora üzerinde olumlu etkiler gösterir. Probiyotikler ayrıca vajinal enfeksiyonların semptomlarını da azaltır (örn. Vajinal akıntı, koku, vb.). Bu nedenle bakteriyel vajinozis ve vulvovajinal candidiazisin önlenmesi ve tedavisinde kullanımı olumlu sonuçlar doğurabilir (Kim ve Park, 2017).

### **Kontraseptif Kullanımı ve Mikrobiyota İlişkisi**

Vajinal mikrobiyotanın stabilitesinin ve bazı bileşimlerin östrojen döngüsüyle ilişkisi nedeniyle, kontraseptif (oral, enjekte edilen ve implante edilmiş) yöntemlerin mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir ([Kroon ve diğerleri, 2018](#)). Tek bir doğum kontrol yöntemi kullanan 682 kadının vajinal mikrobiyomunun incelendiği bir çalışmada Kombine Oral Kontraseptif (KOK) ve Medroksi Progesteron Asetat (DMPA) kullanan kadınlarda Levonorgestrel RİA (LNG-IUS) ve prezervatif kullanan kadınlara göre bakteriyel vajinozis ile ilişkili bakteri oranının daha düşük olduğu, ayrıca KOK kullanan kadınlarda prezervatif kullanan kadınlara göre yararlı hidrojen peroksit üreten laktobasil türlerinde daha fazla kolonizasyon gözlemlenmiştir ([Brooks ve diğerleri, 2017](#)). Benzer bir çalışmada bakırlı intrauterin cihazları kullanan kadınlarda BV prevalansı başlangıçta %27'den, 30 günde %35'e, 90 günde %40'a ve 180 günde %49'a kadar artmıştır. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda genellikle BV riskinin azaldığı saptanmıştır ([Achilles ve diğerleri, 2018](#)). Levonorgestrel RİA'nın vajinal mikroflora üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 256 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada RİA takılmadan önceki döneme kıyasla, laktobasillerde geçici bir kötüleşme olduğu ve 3 ay LNG-IUS kullanımından sonra BV ve aerobik vajinit oranlarında artış olduğu belirtilmiştir. Candida enfeksiyonu da, LNG-IUS'un uzun süreli kullanımından sonra, kullanımından önceki döneme göre anlamlı şekilde artmıştır ([Donders Ghislain, Bellen, Ruban ve Bulck, 2018](#)). Bir başka çalışmada, 12 ay DMPA kullanımı, hidrojen peroksit üreten vajinal laktobasil fenotipinde azalma ile ilişkilendirilmiştir ([Mitchell ve diğerleri, 2014](#)).

### **Anne Sütü ve Mikrobiyota İlişkisi**

Gebelik ve doğum döneminde anneden bebeğe geçen immün faktörler, doğum sonu dönemde de emzirme yoluyla varlığını sürdürmekte ve bebeği enfeksiyonlardan korumaktadır ([Erbay ve diğerleri, 2019](#)). Yeni doğanın bağırsağında kolonize olan ilk mikroorganizmalar, annenin vajinal, fekal ve cilt mikrobiyotası ile geçen bakterilerdir. Doğum sırasında vajinal kanaldan geçerken bebek mikrobiyotasına *E. coli*, Stafilokok, Streptokok gibi bakterilerin eklenmesinden bir süre sonra bu bakteriler anaerob bir ortam oluştururlar. Bu ortam yalnız anaerob ortamda üreyen *Bacteroides* ve *Bifido* bakterilerin kolonizasyonunu ve baskın hale gelmesini sağlar ([Güney ve Çınar, 2017](#)). Anne sütü almayan yeni doğanların bağırsaklarında bakteri çeşitliliği daha fazla iken *Bifido* bakteriler daha azdır. Anne sütünün kesilmesi yada ek besinlere başlanması ile birlikte bebeğin bağırsağında bakteri kolonizasyonu değişmekte, *Bifido* bakteri ve *Enterobacteriaceae* türü bakteri oranı azalırken *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* bakteri oranında artış gözlemlenmektedir. Hem anne sütü hem de mama ile beslenen bebeklerde ise mama ile beslenen bebeklere benzer bir mikrobiyom oluşmaktadır ([Mutic ve diğerleri, 2017](#)). Boix-Amorós ve diğerleri (2016) doğumdan sonraki ilk bir ay içinde sağlıklı annelerden topladıkları süt örneklerini incelemişler. Anne sütü mikrobiyotasının çoğunlukla Stafilokok, *Pseudomonas*, Streptokok

ve *Acinetobacter*'den oluştuğunu, anneler arasında bakteri kompozisyonu ve sayısı yönünden farklılıklar olduğunu, hatta aynı annenin farklı zamanlardaki sütünde de değişiklikler olduğunu saptamıştır (Boix-Amorós, Collado ve Mira, 2016).

Bebeklerde bağırsak mikrobiyotası 12-30 ay arasında yetişkin bağırsağındaki kolonizasyona benzer bir mikrobiyotaya ulaşırken, yetişkininkine benzer kalıcı bağırsak mikrobiyotası üç yaş civarında oluşur (Güney ve Çınar, 2017). Doğal prebiyotikler ve oligosakkaritler anne sütünde bol miktarda bulunur ve yeni doğanı enfeksiyonlara karşı korurken, aynı zamanda istenmeyen bakterilerin çoğalmasını önler (Alyamaç ve Dizdar, 2017; Mutic ve diğerleri, 2017). Beyin bağırsak etkileşimi göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyom bileşiminin iyileştirilmesi, nörolojik gelişim için gerekli olan vitamin ve amino asitlerin bulunmasını ve metabolize edilmesini sağlar. Beyin bağırsak ekseninin hızlı gelişimi bebeğin yaşam boyu bilişsel, ruhsal ve sosyal davranışlarını etkilemesi açısından da önemlidir (Mutic ve diğerleri, 2017).

## SONUÇ

Mikrobiyom ve sağlık sonuçları arasında bir ilişki olduğu, uygun vajinal, bağırsak ve anne sütü mikrobiyotasının enfeksiyonları ve kronik hastalıkları önlemede, olumlu fertilizasyon ve gebelik sonuçları elde etmede etkili olduğu belirtilmektedir. Hemşireler gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde annelere ve ailelerine kanıta dayalı destekleyici bakım sağlamalı, potansiyel olarak anne-çocuk arasında ilk etkileşimin sağlıklı olması için gerekli önerilerde bulunmalıdır. Mikrobiyota üzerine erken dönemde yapılacak tüm olumlu müdahaleler öncelikle çocukluk çağında daha sonra erişkinlik döneminde daha sağlıklı bir toplumun oluşmasını sağlayacaktır. Mikrobiyotanın kadın ve çocuk sağlığına etkisi konusunda daha ileri çalışmalar, yeni tanı testlerinin ve zararlı mikrobiyal oluşumların değiştirilmesine dayanan yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

### Yazar Katkıları

Seher Durğut; Fikir, tasarım, yazıyı yazma.

Yurdagül Yağmur; Fikir, tasarım, yorum, eleştirel inceleme.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Achilles, S.L., Austin, M.N., Meyn, L.A., Mhlanga, F., Chirenje, ZM., Hillier, S.L.(2018). Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 218 (622), 1- 10. doi: 10.1016 / j.ajog.
- Alyamaç Dizdar, E.(2017). Anne sütünün alerjik hastalıkların gelişimine etkisi. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 1000 Gün, Anne Sütü Kursu, 209-217. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/751754>
- Amabebe, E., Anumba, D.O.C.(2018). The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Frontiers in Medicine*, 5(181). doi: 10.3389/fmed.2018.00181
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ...Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 17(5), 690-703. doi: 10.1016 / j.chom. 2015.04.004
- Boix-Amorós, A., Collado, M. C., Mira, A.(2016). Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Frontiersin Microbiology*, 7(492). doi: 10.3389 / fmicb.2016.00492.
- Brooks, J.L., Edwards, D.J., Bliithe, D.L., Fettweis, J.M., Serrano, M.G., Sheth, N.U., ... Jefferson, K.K. (2017). Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 95(4), 405–413. doi: 10.1016 / j.contraception.2016.11.006.
- Coulam, C.B., Bilal, M., Maria, D., Garcia, S., Katukurundage, D., Elazızı, H., ... Dambaeva, S.V.(2018). Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 80(1):e12862. doi: 10.1111 / aji.12862.

- Çetinbaş, A.(2017). Mikrobiyota. *Eurasian Journal of Family Medicine*, 6(2), 51-56. Erişim adresi: <http://ejfm.trakya.edu.tr/userfiles/2017/August/1-ayca-cetinbas.pdf>.
- De Castro-Sobrinho, J. M., Rabelo-Santos, S. H., Fugueiredo-Alves, R. R., Derchain, S., Sarian, L. O., Pitta, D. R., ... Zeferino L.C. (2016). Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-Positive women. *Diagnostic Cytopathology*, 44(2), 80– 86. doi: 10.1002 / dc.23388.
- De Freitas, A. S., Thiago Dobbler, P. C., Mai, V., Procianoy, R. S., Silveira, R. C., Corso, A. L., Wurdig Roesch, L. F. (2019). Defining microbial biomarkers for risk of preterm labor. *Brazilian Journal of Microbiology*, 1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00118-x>.
- Demirok, N. T. (2014). *Bebeklerden izole edilen lactobacillus spp. 'nin fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi*. (Doktora Tezi). Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A. M., Iossa, A., Perissi, E., Castronovo, G., ... Gabriella Torcia, M. (2017). Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human papillomavirus infection. *Scientific Reports*, 7, 10200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>
- Donders Ghislain, G. G., Bellen, G., Ruban, K., Bulck, B. V. (2018). Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) on vaginal microbiota and candida. *Journal of Medical Microbiology*, 67, 308–313. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000657>
- Dunn, A. B., Jordan, S., Baker, B. J., Carlson, N. S. (2017). The maternal infant microbiome: considerations for labor and birth. *MCN The American Journal of Maternal Child Nursing*, 42(6), 318–325. doi: 10.1097 / NMC.0000000000000373.
- Erbay, E., Topal, S., Altınkaynak, S. (2019). Yaşama sağlıklı başlamanın basamakları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1), 64-70. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/687767>
- Evrensel, A., Ceylan, M. (2015). Bağırsak beyin eksenini: psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 461-472. doi: 10.5455/cap.20150128123852.
- Flores, R., Shi, J., Fuhrman, B., Xu, X., Veenstra, T. D., Gail, M. H., Gajer, P., ... Goedert, J. J. (2012). Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study. *Journal of Translational Medicine*, 10, 253. doi: 10.1186 / 1479-5876-10-253.
- Gabriella Torcia, M. (2019). Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 266. doi: 10.3390 / ijms20020266
- Gao, W., Weng, J., Gao, Y., Chen, X. (2013). Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study". *BMC Infectious Diseases*, 13(271), 1-10 . doi: 10.1186 / 1471-2334-13-271.
- García-Velasco, J.A., Menabrito, M., Catalán, I. B. (2017). What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reproductive BioMedicine Online*, 1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005>.
- Gosmann, C., Anahtar, M. N., Handley, S. A., Farcasanu, M., Abu-Ali, G., Bowman, B. A., ... Kwon. D. S. (2017). Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young south african women. *Immunity*, 46(1),29-37. doi: 10.1016 / j.immuni.
- Guo, Y. Y. K., Qiao, J., Zhao, Y., Geng, L. (2012). Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *International Journal of STD and AIDS*, 23, 581–4. doi: 10.1258 / ijasa.2012.011342.
- Güney, R., Çınar, N. (2017). Anne sütü ve mikrobiyota gelişimi. *Journal Biotechnol and Strategic Health Res*, 1, 17-24. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/377371>.
- Huang, B., Fettweis, J. M., Brooks, J. P., Jefferson, K. K., Buck, G. A . (2014). The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34 (4), 747–761. doi: 10.1016 / j.cll.2014.08.006.



- Hurley, E., Mullins, D., Barrett, M. P., O’Shea, C. A., Kinirons M., Ryan, C. A., ... O’Toole, P. W. (2019). The microbiota of the mother at birth and its influence on the emerging infant oral microbiota from birth to 1 year of age: a cohort study. *Journal of Oral Microbiology*, 11 (1). doi: :10.1080/20002297.2019.1599652.
- Keet, E. (2017). Synbiotic treatment significantly reduces infant sepsis deaths in India. *Contagion Live Infectious Diseases Today*. Erişim adresi: <https://www.contagionlive.com/news/synbiotic-treatment-significantly-reduces-infant-sepsis-deaths-in-india>.
- Kılıç, Ü., Altındış, M. (2017). Antibiyotik kullanımı ve mikrobiyota. *Journal Biotechnology and Strategic Health Res*, 1, 39-43. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/377445>.
- Kim, J. M., Park, Y. J. (2017). Probiotics in the prevention and treatment of postmenopausal vaginal infections: review article. *Journal of Menopausal Medicine*, 23, 139-145. doi: 10.6118 / jmm.2017.23.3.139.
- Kindinger, L. M., Macintyre, D. A., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., McDonald, J. A. K. (2016). Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Science Translational Medicine*, 8(350). doi: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1026>.
- Klatt, N. R., Canary, L. A., Sun, X., Vinton, C. L., Funderburg, N. T., Morcock, D. R., ... Brenchley, J. M. (2013). Probiotic/Prebiotic supplementation of antiretrovirals improves gastrointestinal immunity in SIV-infected macaques. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(2), 903-7. doi: 10.1172/JCI66227.
- Koçak, T., Şanlı Er, N. (2017). Mikrobesein öğeleri ve mikrobiyota etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 290-302. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gumussagbil/issue/32215/370460>
- Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., Savelkoul, P. H. M., Morré, S. A., Jonge, J.D., ... Laven, J. S. E. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*, 34 (6), 1042–1054. doi: 10.1093 / humrep / dez065.
- Kristensen, K., Henriksen, L. (2016). Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(2), 587–590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.040>.
- Kroon, S. J., Ravel, J., Huston, W. M. (2018). Cervicovaginal microbiota, women’s health and reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 110(3), 327–336. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2018.06.036.
- Leung, J., Burke, B., Ford, D., Garvin, G., Kom, C., Sulis, C. ve Bhadelia, N. (2013). Possible association between obesity and clostridium difficile. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 1791-1796. doi: 10.3201 / eid1911.130618
- Mammadova, G. (2017). *Polikistik Over Sendromlu ve sağlıklı kadınlarda bağırsak mikrobiyota üyelerinden Prevotella Melaninogenica, Ruminococcus Torques ve Clostridium Difficile karşılaştırılması*. (Uzmanlık Tezi). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Mitchell, C. M., McLemore, L., Westerberg, K., Astronomo, R., Smythe, K., Gardella, C., ... Eschenbach D. (2014). Long-term effect of depot medroxyprogesterone acetate on vaginal microbiota, epithelial thickness and HIV target cells. *The Journal of Infectious Diseases*, 210, 651–655. doi: 10.1093 / infdis / jiu176.
- Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., ... Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*, 5, 16865. doi: 10.1038/srep16865.
- Moreno, I., Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazán, J., ... Simon, C. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 215(6), 684-703. doi: 10.1016 / j.ajog.2016.09.075.
- Moreno, I., Simon, C. (2018). Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(1), 40–50. doi: 10.1002 / rmb2.12249.

- Mutic, A. D., Jordan, S., Edwards, S. M., Ferranti, E. P., Thul, T. A., Yang, I. (2017). The *Postpartum Maternal And Newborn Microbiomes*. *Wolters Kluwer Health*, 42(6), 326-330. doi:10.1097/NMC.0000000000000374.
- Örüklü, C., Hotun Şahin, N. (2018). Erken doğum ve mikrobiyota ilişkisi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4, 383-392. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/461199>.
- Salman, T., Varol, U., Yıldız, İ., Küçükzeybek, Y., Alacacıoğlu, A. (2015). Mikrobiyota ve kanser, *Acta Oncologica Turcica*, 48(2), 73-78. doi: 10.5505/aot.2015.49368 .
- Smith, S. B., Ravel, J. (2017). The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*, 595(2),451–463. doi: 10.1113 / JP271694.
- Stout, M. J., Conlon, B., Landeau, M., Lee, I., Bower, C., Zhao, Q., ... Mysorekar, I. U. (2013). Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *American Journal of Obstetric Gynecology*, 208(3), 226. e1–226.e7.doi: 10.1016 / j.ajog. 2013.01.018
- Süzük-Yıldız, S., Öztaş, D. (2019). Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: mikrobiyota mı? *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(1), 99-108. doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.67689.
- Van Oostrum, N., De Sutter, P., Meys, J., Verstraelen, H. (2013). Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 28(7), 1809–1815. doi: 10.1093 / humrep / det096.
- Yuvacı, H. U., Çevrioğlu, A. S. (2017). Kadın üreme sistemi mikrobiyotası. *Journal Biotechnol and Strategic Health Research*, 1, 95-103. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/378336>.
- Wiik, J., Sengpiel, V., Kyrgiou, M., Nilsson, S., Mitra, A., Tanbo, T., ... Sjøborg, K. (2019). Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health*, 19( 30), 1-9. doi: 10.1186 / s12905-019-0727-0
- Wylie, K. M., Wylie, T. N., Cahill, A. G., Macones, G. A. Tuuli M. G., Stout, M. J. (2018). The vaginal Eukaryotic DNA virome and preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 219(2), 189.e1–189.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.048