




DOI: 10.38136/jgon.677251

İnfertilite ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Bir Literatür Derleme

A Literature Review On Relationship Between Infertility and Microbiota

Meryem ÖNGEN¹
Nurcan KIRCA¹
İlkay BOZ¹

 Orcid ID:0000-0001-8708-3336
 Orcid ID:0000-0003-1856-4026
 Orcid ID:0000-0002-3259-9351

¹ Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği

ÖZ

Mikrobiyotanın kadın ve erkek fertilitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı mikrobiyota ile infertilite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarını incelemek ve bu konuda sağlık bakım profesyonellerinin farkındalığını arttırmaktır. Yapılan çalışmalar kadın ve erkek genital organlarında birçok patojen ve nonpatojen etkenin yer aldığını ve baskın florayı oluşturan *Lactobacillus*'un fertilitenin korunmasında önemli etkileri olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca ovaryen follikül sıvısındaki mikrobiyal etkenlerin gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra oral sağlığın da üreme sağlığı, gebeliğin oluşması ve fetal gelişim üzerine etkileri olduğu ortaya çıkartılmıştır. Erkek genitouriner sistemine ait mikrobiyotanın üreme sistemi sağlığı ve fertilité üzerine etkileri olduğu çalışmalarda görülmüştür. Ancak seminal mayide yer alan patojenlerin kökeni net bir şekilde açıklanamamıştır. Üreme sağlığı açısından probiyotiklerin kullanımının fayda sağlayabileceği çalışmalarla desteklenmektedir. Mikrobiyotanın fertilité üzerine etkileri konusunda sağlık profesyonellerinin farkındalığının artması ve toplumun eğitilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fertilité, infertilite, *Lactobacillus*, mikrobiyota

GİRİŞ

Mikrobiyotanın kadın ve erkek fertilitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyota terim olarak bakteri, mantar ve virüs gibi prokaryot ve ökaryot mikroorganizmaları tanımlamaktadır (1). İnsanlarda deri, barsak, oral kavite, vajina ve üretrada çok sayıda ve farklı türlerde mikrobiyotaların yer aldığı, patojen ve nonpatojen özellik gösteren bu mikrobiyotaların miktar, tür ve dağılımlarının farklılık teşkil ettiği belirtilmektedir (2). Kadın ve erkekte genitouriner sisteminde yapılan sekanslama çalışmalarında patojen etkenlerin genlerine rastlanmıştır ve bu etkenlerin üreme sistemi sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir (3).

ABSTRACT

It is thought that microbiota has important effects on female and male fertility. The aim of this review is to examine the studies on the relationship between microbiota and infertility and to raise awareness of health care professionals. Studies have shown that there are many pathogenic and non-pathogenic agents in the male and female genital organs and *Lactobacillus*, which constitutes the dominant flora, has important effects on the preservation of fertility. Furthermore, microbial factors in ovarian follicular fluid were associated with pregnancy outcomes. In addition to this, it was revealed that oral health has effects on reproductive health, formation of pregnancy and fetal development. Studies have shown that microbiota of male genitourinary system has effects on reproductive system health and fertility. However, the origin of pathogens in the seminal fluid can't be clearly explained. The use of probiotics in reproductive health is supported by studies. Health professionals should be aware of the effects of microbiota on fertility and the community should be educated.

Keywords: Fertility, infertility, *Lactobacillus*, microbiota

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar, özellikle kadınların üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilecek yanlış davranışlar sergilediğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda üniversite düzeyindeki kız öğrencilerin genital hijyen konusunda bilgi eksikliklerinin ve hatalı uygulamalarının olduğu görülmüş, ayrıca cinsel sağlığı korumanın önemi ile ilgili farkındalıklarının ve yardım arama davranışlarının da yetersiz olduğu saptanmıştır. (4-6). Cinsel sağlığa yönelik eğitim eksikliği 15-49 yaş arasında çoğu kadında görülmektedir. Birçok kadının perine hijyenine gerekli önemi vermediği, kadınların yaklaşık dörtte birinin tuvaletten sonra el yıkama alışkanlığının olmadığı ve genel itibarıyla doğru el yıkamanın uygulanmadığı belirtilmiştir (7).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Doç.Dr. İlkay BOZ

Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Antalya, Türkiye

E-mail: ilkayarslan@akdeniz.edu.tr

Başvuru tarihi : 20.01.2020

Kabul tarihi : 24.02.2020

Bu konuda sağlık profesyonellerinin mikrobiyotaya konusunda farkındalığının oluşması, bireylerin eğitiminde büyük önem kazanmaktadır. Ülkemizde sağlık personellerinin mikrobiyotaya ve probiyotikler konusunda farkındalıklarını değerlendirmek amacıyla 340 sağlık personeli (225 doktor, 115 hemşire) ile yapılan bir çalışmanın sonucunda sağlık personellerinin mikrobiyotaya konusunda yeterince bilgi sahibi olmadıkları (%58) görülmüştür. Ayrıca 272 (%80) katılımcının probiyotikleri besin veya tedavi amacıyla hastalarına önerdikleri belirtilmiştir. Sonuç olarak hizmet içi eğitimlerde ve mezuniyet öncesinde mikrobiyotaya ve probiyotik konuları ile ilgili eğitimlerin yapılması önerilmiştir (8).

Bu anlamda toplumun bilinçlendirilmesi ve üreme sağlığı hizmetlerinin kalitesinin artırılması bakımından sağlık profesyonellerine önemli sorumluluklar düşmektedir. Bu derlemenin amacı infertilite ile mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları incelemek ve bu konuda sağlık bakım profesyonellerinin farkındalığını arttırmaktır. Bu makalede kadın ve erkek infertilitesi ile mikrobiyotaya arasındaki ilişki iki bölümde derlenmiştir.

Kadın İnfertilitesi ve Mikrobiyotaya Arasındaki İlişki

Kadın genital sistemi mikrobiyotası incelendiğinde baskın mikrobiyotanın *Lactobacillus* türleri olduğu gösterilmiştir. Kadında üreme sisteminin sağlığı, enfeksiyonları, hastalığı ve infertilite sorunları ile *Lactobacillus* türlerinin dominantlığı arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Fertiliteye etkisinin yanı sıra mevcut gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesinde de mikrobiyotanın ve *Lactobacillus* türlerinin önemli bir yeri olduğuna işaret edilmektedir(9). Üreme çağındaki kadınların vajinal mikrobiyotasında *Lactobacillus* türlerinden en az beş türün bulunduğu ve bu türlerin dördünün laktik asit sentezinde rol aldığı, diğer türün ise anaeroblardan oluştuğu belirtilmektedir (10). Laktik asit üretimi, patojenler ve konak savunması üzerindeki etkileri nedeniyle vajinanın genel sağlığına katkıda bulunmakla ilişkilendirilmiştir (11). *Lactobacillus* dominantlığının olmadığı, vajinal mikrobiyotaya ile ilişkili bazı türler, konakçı mukozayı bozmanın yanı sıra bağışıklık tepkilerini tetikleyebilmekte ve bu durum enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttıran ve infertilite ve preterm doğum gibi olumsuz üreme sonuçlarına neden olabilmektedir (12). Vajinal mikrobiyotanın konakçı fizyolojisini nasıl etkilediğinin fonksiyonel alt yapısını daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, fakat aynı zamanda konakçı fizyolojisinin vajinal mikrobiyotayı nasıl etkilediğinin anlaşılması da önemlidir (13). İnsan Mikrobiyom Projesi vajinal kanalda birçok *Lactobacillus* türünün varlığını göstermektedir. Ayrıca progesterona dirençli bir endometriumun anormal vajinal mikrobiyotaya artışına neden olabileceğine işaret edilmiştir (14).

Kadın infertilitesi ve mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi inceleyen 12 adet çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınlarda infertilite ve mikrobiyotaya ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar

Yazar Yılı	Çalışmanın Amacı	Yöntem	Sonuç
Wee ve ark. 2017 (15)	Fertilite ve infertilite öyküsüne sahip kadınlarda vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyotaları arasındaki farklılıkları karşılaştırmak	Retrospektif bir vaka-kontrol çalışması n=31	Üst genital sistemde vajina ve serviksle kıyaslandığında bazı farklılıklar gözlenmiştir. Fertil grubun Laktobasil türlerinin; <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. iners</i> ve <i>L. jensenii</i> 'nin ağırlıkta olduğu, infertil gruptaki kadınlarda ise vajinada <i>Ureaplasma</i> , servikste ise <i>Gardnerella</i> 'nin çoğunlukta olduğu belirtilmiştir.
Haahr ve ark. 2016 (16)	Anormal vajinal mikrobiyotanın IVF* tedavisi sonucuna etkisini değerlendirmek	Prospektif kohort çalışması n= 130	<i>G. vaginalis</i> ve <i>A. vaginae</i> 'nin Bakteriyel Vajinozis ile ilişkili olduğu görülmüş. <i>L. crispatus</i> , <i>L. jensenii</i> ve <i>L. gasseri</i> 'nin normal bir mikrobiyotaya ile ilişkili olduğu ve patojenlerin IVF hastalarında klinik gebelik oranını olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmiştir.

Tamarelle ve ark. 2018 (17)	Vajinal mikrobiyotaya ve <i>Human Papilloma Virus</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ve <i>Mycoplasma genitalium</i> enfeksiyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Meta-analiz çalışması (2000-2016) 1054 makale	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> ve <i>M. Genitalium</i> 'un pelvik inflammatuar hastalık (PIH) gelişimi ile ilişkili olduğu
Pelzer ve ark. 2013 (18)	Foliküler sıvıyı mikroorganizma varlığı açısından test etmek ve bu bulguları IVF sonuçları ile ilişkilendirmek	Deneysel bir çalışma n=263	Ovarian foliküler sıvılarında <i>Lactobacillus</i> türlerinin varlığının embriyo olgunlaşması ve transferi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak ovarian foliküler sıvıdaki mikroorganizmaların IVF tedavilerinde istenmeyen gebelik sonuçlarının oluşmasında potansiyel bir neden olabileceği belirtilmiştir.
Moreno ve ark. 2016 (19)	Endometriumun vajinadakinin farklı bir mikrobiyotaya sahip olup olmadığını test etmeyi, hormonal regülasyonunu değerlendirmeyi ve IVF uygulanan infertil hastalarda endometriyal mikrobiyal topluluğun üreme sonuçları üzerindeki etkisini analiz etmek	Üç prospektif pilot çalışma n=70	İnfertilite tedavisi gören kadınlardan alınan örneklerde dört tür mikrobiyal topluluk gözlenmiş (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Gardnerella</i> ve <i>Streptococcus</i>). Ayrıca endometriumun steril bir alan olmadığı fikri desteklenmiş, <i>Lactobacillus</i> ile implantasyon şansı, gebelik oranlarında artış ve canlı doğum başarısı arasında pozitif ilişkinin olduğu gösterilmiştir.
Tsyurdeeva ve ark. 2018 (20)	IVF tedavi başarısızlığı deneyimleyen hastalarda, farklı kronik endometritis derecelerinde endometrial mikrobiyotalarının taksonomik profillerini belirlemek	Tanımlayıcı bir çalışma n=107	Kronik endometritisin işaretlerinin görülmeyen hastalarda <i>Lactobacillus</i> ve <i>Eubacterium</i> 'un endometrial floraya hakim olduğu ve endometriumdaki kronik inflamasyonun, <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> familyasının bakterilerinin sıklığında artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.
Kyono ve ark. 2018 (21)	Endometriumda <i>Lactobacillus</i> türlerinin baskın olup olmamasının gebelik sonuçlarına etkisini incelemek	Tek merkez pilot çalışması n=92	<i>Lactobacillus</i> türlerinin endometriumda baskın olmasının gebelik sonucu açısından net bir yararının olduğu kanıtlanamamış, ancak infertil hastaların endometrijal mikrobiyal durumunun araştırılmasında önemini olduğu ve <i>Lactobacillus</i> 'un baskın olduğu endometriumun implantasyona fayda sağlayabileceği ifade edilmiştir.
Graspeuntner ve ark. 2018 (22)	Enfeksiyöz infertilite tanımlı kadınlarda bakteriyel yük ve topluluklar hakkında ayrıntılı bir bakış sağlamak ve erken tarama ile risk altındaki kadınları tanımlamayı sağlayacak için bir tanı algoritması önermek	Prospektif bir çalışma n=210	İnfeksiyöz grup ve nonenfeksiyöz grup arasında da <i>C. trachomatis</i> sıklığı açısından anlamlı bir farklılık görülmüş. İnfeksiyöz infertilitesi olan ve fertil kontrol grubunda <i>Gardnerella</i> 'nin nispi okuma sayısında da önemli farklılıklar olduğu belirtilmiş (%10.08 vs %5.43).
Akcalı ve ark. 2014 (24)	Tükürükte yer alan putatif (varsayılan) patojenlerin düzeylerinin ve serumdaki antikor yanıtlarının PKOS**'da yükseldiği hipotezini doğrulamak	Tanımlayıcı bir çalışma n= 125	Gingival inflamasyonun, özellikle PKOS'da tükrükte çalışılan taksonun seviyeleri ile pozitif ilişki gösterdiği belirtilmiştir. PKOS veya başka sebeplerle bozulan oral hijyen mikrobiyotada değişikliklere, bu değişikliklerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve infertiliteye sebep olabilir.
Nwhator ve ark. 2014 (25)	Periodontitisin gebe kalma zamanı ile ilişkisini incelemek	Kesitsel bir çalışma n=128	İyi oral hijyene sahip kadınların konsepsiyon zamanının bir yıldan daha kısa olduğu görülmüştür ve kronik periodontitis ile gebe kalma süresi arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.
Shanthi ve ark. 2012 (26)	Gebe kadınlarda periodontal durumların erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini açıklamak	Sistemik derleme	Periodontitis düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve infertilite ile ilişkili olduğu görülmüş.
Santos ve ark. 2016 (28)	<i>Lactobacillus</i> türlerini içeren probiyotiklerin, vajinal enfeksiyonların önlenmesi için etkili bir strateji olabileceğini göstermek	İn Vitro çalışma	<i>Lactobacillus</i> türünden sekiz suşun, <i>Gardnerella vaginalis</i> ve <i>Candida albicans</i> 'ın sayısında azalmayı sağladığı görülmüş.

*IVF= In Vitro Fertilizasyon, **PKOS= Polikistik Over Sendromu

Wee ve ark. (2017) yaptıkları retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında; fertilitte (16 kadın) ve infertilite (15 kadın) öyküsüne sahip kadınlarda vajinal, servikal ve endometriyal mikrobiyota incelenmiştir. Endometriyal fonksiyonları bilinen seçilmiş genlerin ekspresyonu her iki grupta değerlendirilmiş ve önemli bir farklılık bulunamamış (IL-1alfa, IL-6, IL-8, Tenascin C, TNF α ve SDC1). İnfertil gruptaki kadınlarda vajinada Ureaplasma, servikte ise Gardnerella'nın çoğunlukta olduğu belirtilmiştir. Ureaplasma kolonizasyonu olan infertilite öyküsüne sahip beş kadından dördünde L. iners'in baskın Lactobacillus popülasyonunu oluşturduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak infertilite öyküsü olan ve olmayan kadınlarda gebeliğin oluşması, gebelik yaşı ve canlı doğum sayısı arasında önemli ölçüde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (15). Hahr ve ark. (2016) in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören 130 infertil kadının posterior forniksinden vajinal sürüntü alarak vajinal mikrobiyota ve bakteriyel vajinozis (BV) arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu incelemenin sonucunda G. vaginalis ve A. vaginae'nin BV ile ilişkili olduğu görülmüştür. Anormal vajinal mikrobiyotanın sıklığının %28 (36/130) ve BV'si olan grubun anormal vajinal mikrobiyota sıklığının %93 (25/27) olduğu saptanmıştır. Ayrıca normal vajinal floraya sahip grubun vajinal pH değeri anormal gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak anormal vajinal mikrobiyotanın IVF hastalarında klinik gebelik oranlarını olumsuz yönde etkileyebileceği ifade edilmiştir (16). Vajinal mikrobiyota ve *Human Papilloma Virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Mycoplasma genitalium* enfeksiyonları arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında; 2000-2016 yılları arasında 1054 makale analiz edilmiştir. Bu incelemeler sonucunda; C. trachomatis, N. gonorrhoeae ve M. Genitalium'un pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) gelişimi ile ilişki olduğu ve sonrasında infertilite sorununun meydana gelmesine sebep olabileceği belirtilmiştir (17).

Over foliküler sıvılarında da mikroorganizmaların varlığına işaret edilmiştir. Pelzer ve ark. (2013) yılında yaptıkları deneysel bir çalışmada; infertilite sebebiyle IVF siklusuna giren kadınlardan foliküler sıvı ve vajinal sürüntü alınmış. Ovarian folikül sıvılarında Lactobacillus'un varlığının embriyo olgunlaşması ve transferi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Foliküler sıvıda bulunan patojenlerin çiftlerin IVF sonuçlarını, idiopatik infertilitesi olan kadınlarda canlı doğum oranlarını olumsuz etkilediği ve embriyo transferinde başarı şansını düşürdüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak folikül sıvısında fırsatçı bakteri olarak bulunduğu düşünülen Propionibacterium, Streptococcus, Actinomyces, Staphylococcus ve Bifidobacterium türü bakterilerin, kendilerinin veya metabolitlerinin oluşturduğu hasarların oosit veya embriyo kalitesini olumsuz etkileyerek, fertilizasyon başarısızlığına veya embriyo oluşsa bile, implantasyon başarısızlığına neden olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca folikül sıvılarında Lactobacillus saptanan kadınların IVF sonuçlarının, saptanmayan kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu bildirilmiştir (18).

Moreno ve ark. (2016) endometrial mikrobiyotanın implantasyona etkisini değerlendirmek için üç ayrı prospektif pilot çalışma gerçekleştirmiştir. Farklı bir endometrial mikrobiyotanın varlığını analiz etmek için öncelikle, eş zamanlı olarak benzer menstrual sıklusa sahip 13 fertil kadından endometrial sıvı (EF) örnekleri ve vajinal aspiratlar (VA) alınmış, ardından hormonal döngünün endometrial mikrobiyotanın düzenlenmesine etkisini araştırmak için 22 fertil kadından EF ve VA alınmıştır. Son olarak endometrial mikrobiyotanın implantasyona, abortusa, gebeliğin elde edilmesine ve canlı doğum oranlarına etkisini incelemek amacıyla IVF tedavisi alan 35 kadından EF ve VA örnekleri alınmıştır. EF örneklerinin alımı ET'den önce gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma endometriumun steril bir alan olmadığı fikrini desteklemiş ve Lactobacillus ile implantasyon şansı, gebelik oranlarında artış ve canlı doğum başarısı arasında pozitif ilişkinin olduğunu göstermiştir (19).

Endometriumda kolonize olan mikroorganizmaların, kronik endometrial inflamasyona neden olarak endometriyal reseptivite bozukluğuna sebep olmakta

ve böylece hem infertilite patogenezinde rol oynamakta hem de IVF tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır. Bununla ilgili olarak Tsyurdeeva ve ark. (2018) IVF tedavi başarısızlığı deneyimleyen hastalarda, farklı kronik endometritis derecelerinde endometrial mikrobiyotaların profillerini belirlemeyi amaçlamışlar. Kronik endometritis şiddetine bağlı olarak üç grup oluşturulmuş: Grup I belirtisi olmayan, grup II hafif belirtileri olan ve grup III orta ve şiddetli belirtileri olan kadınlardan oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda kronik endometritisin işaretlerinin görülmeyen hastalarda Lactobacillus ve Eubacterium'un endometrial flora hâkim olduğu görülmüştür. Ayrıca endometriyumdaki kronik inflamasyonun, Streptococcus, Staphylococcus ve Enterobacteriaceae familyasının bakterilerinin sıklığında artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). Endometriumda Lactobacillus türlerinin baskın olup olmamasının gebelik sonuçlarına etkisini incelemek amacıyla Kyono ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, IVF tedavisi gören 92 kadın çalışmaya dâhil edilerek endometriumun bakteriyel durumu ve gebelik sonuçları analiz edilmiştir. İlk analizde 47 hastada (% 51.1) Lactobacillus türleri baskın, 45 hastada (% 48.9) ise Lactobacillus türlerinin baskın olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında vitriyfe edilip ısıtılmış blastosist transferleri ile gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, infertil kadınlarda endometriyal mikrobiyotanın durumunun araştırılmasının önemli olduğu ve endometriumda Lactobacillus türlerinin baskınlığının implantasyona fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (21).

Graspeuntner ve ark. (2018) yaptıkları prospektif bir çalışmada; 210 kadın çalışmaya dâhil edilmiş ve İnfeksiyöz infertilite (ININF) tanısı olan kadınların (n=21) servikal sürüntülerini infeksiyöz paterni olmayan infertil kadınlar (nININF) (n=26), seks işçileri (Sİ) ve fertil kadınlardan alınan örneklerle karşılaştırılmıştır. nININF kadınlarda uterin myomlar, polikistik over (PKOS), endometriozis mevcut iken, infeksiyöz grupta ise PIH tablosu grubun büyük çoğunluğunda mevcut olduğu görülmüştür. ININF tanısı alan kadınlarda, fertil kadınlara kıyasla C. trachomatis proteinlerine karşı IgG antikorlarının seroprevalansında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Aynı şekilde ININF ve nININF grupları arasında da C. trachomatis enfeksiyonu sıklığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak servikal mikrobiyotaların infeksiyöz infertilite patogenezindeki etkisini ve yaşamın erken dönemlerinde risk altındaki kadınları belirleme potansiyelini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (22).

PKOS'un infertilite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. PKOS gelişimine neden olabilecek, gonadotropin salınım bozuklukları, steroidogenetik değişiklikler, genetik faktörler, insülin salınımı ve etki bozuklukları gibi birçok faktör yer almaktadır (23). Bu noktada gen ekspresyonunda değişimler önemlidir ve dolaylı yoldan patojenler bu genlerde fonksiyon değişikliğine neden olabilir. Bununla ilgili olarak Akcalı ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada oral mikrobiyotanın ve sistemik antikor yanıtının PKOS ile ilişkisini incelemiştir. Sonuç olarak gingival inflamasyonun, özellikle PKOS'da salivada çalışılan taksonun seviyeleri ile pozitif ilişki gösterdiği belirtilmiştir (24). Buradan yola çıkarak PKOS veya başka sebeplerle oral mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve infertiliteye sebep olabileceği yorumu yapılabilmektedir. İyi bir oral hijyenin fertilitte üzerine etkilerini inceleyen Nwhator ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada; fertilitte kliniğine başvuran 58 kadın ile 70 gebe kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. İyi oral hijyene sahip kadınların konsepsiyon zamanının bir yıldan daha kısa olduğu görülmüş ve kronik periodontitis ile gebe kalma süresi arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (25). Yapılan başka bir sistematik derlemenin sonucunda ise kronik periodontitisin düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve infertilite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Son birkaç yıldır bilim insanları, normal ya da ilaçla desteklenmiş infertilite tedavilerin ve IVF gibi yöntemlerle tedavide periodontal hastalığın gebeliğin elde edilmesinde sorun teşkil edebilecek maternal ya da fetal bak-

teriyemik etkilerine odaklanmışlardır. Her ne kadar kötü periodontal sağlık ve fertilité problemleri arasında doğrudan bir ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda araştırma olsa da, subklinik enfeksiyonlara bağlı sistemik bakteriyemi üreme fonksiyonlarını etkileyebilir (27).

Ayrıca belirli *Lactobacillus* türlerini içeren probiyotiklerin uygulanmasının, vajinal enfeksiyonların önlenmesi için etkili bir strateji olabileceği öne sürülmüştür (28). Bu amaçla Küba'da yapılan bir çalışmada; sağlıklı kadınların vajinal floralarından izole edilen 23 *Lactobacillus* türünün in vitro probiyotik potansiyeli değerlendirilmiştir. Sekiz suş, *Gardnerella vaginalis* ve *Candida albicans*'a antagonist potansiyeline göre seçilmiş ve in vitro analizlerde tüm bu suşların patojenlerin sayısında azalmayı sağladığı görülmüş (28).

Tablo 1. Kadınlarda inferilite ve mikrobiyota ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar
Erkek İnfertilitesi ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki

Erkeklerde patojen mikrobiyota inferilitéye sebep olmaktadır ve bu alanda çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Özellikle genitoüriner sistemdeki patojen etkenlerin kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de üreme sistemi sağlığı ve fertilité üzerine önemli etkileri olduğu belirtilmiştir (3).

Erkek inferilitesi ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi inceleyen üç adet çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 2)

Tablo 2. Erkeklerde inferilite ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar

Yazar Yıl	Amaç	Yöntem	Sonuç
Weng ve ark. 2014 (3)	Semendeki bakteriyel toplulukların semen kalitesine ve erkek fertilitésini etkisini incelemek	Tanımlayıcı bir çalışma n=96	Seminal bakteriyel toplulukların <i>Lactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> ve <i>Prevotella</i> olmak üzere baskın üç ana gruba ayrıldığı görülmüştür. <i>Lactobacillus</i> 'un sadece semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği belirtilmiştir.
Mander ve ark. 2018 (29)	Genç erkeklerde ilk cinsel deneyimin seminal mikrobiyotaya etkisini incelemek	Prospektif bir çalışma n=68	Örneklerde en sık rastlanan bakteriyel etkenlerin <i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i> , <i>Coryneform bacteria</i> ve diğer anaerobik bakteriler olduğu belirtilmiştir. Hiç cinsel deneyimi olmayan erkeklerde cinsel deneyimi olan erkeklerle kıyasla bakteri konsantrasyonu ve çeşitliliğinin daha az olduğu görülmüş. Sonuç olarak ilk cinsel deneyim, seminal mikrobiyotanın miktarı ve çeşitliliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.
Hou ve ark. 2013 (30)	Seminal sıvıdaki komensal bakteriyel toplulukların bileşimini ve yapısını belirleyerek erkek inferilitésinin potansiyel nedenlerini araştırmak	Kesitsel bir çalışma n = 77	Bakterilerin çoğunun anaerobik bakteriler olduğu ve vajinada bulunan ve bakteriyel vajinozis ile ilişkili olan <i>Clostridiales</i> üyeleri dahil olmak üzere yakından ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ancak gruplar arasında bakteriyel toplulukların oranı ile ilgili önemli bir farklılık görüldüğü belirtilmiştir.

Mander ve ark. (2018) genç erkeklerde ilk cinsel deneyimin seminal mikrobiyotaya etkisini araştırmak için 17-22 yaş arasında 68 erkeği çalışmaya dâhil etmişler. Katılımcıların 12'sinin cinsel deneyimi olmaması, 11'i tek partnerli cinsel yaşama sahip ve 45'i çok partnerli cinsel yaşama sahip olduğu belirtilmiştir. Örneklerin temel semen parametreleri tüm alt gruplar için benzerlik gösterdiği ve semende cinsel deneyim ve lökosit sayımı arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Örneklerde en sık rastlanan bakteriyel etkenlerin *Staphylococci*, *Streptococci*, *Coryneform bacteria* ve diğer anaerobik bakteriler olduğu belirtilmiştir. Cinsel deneyimi olmayan erkeklerde cinsel deneyimi olan erkeklerle kıyasla bakteri yoğunluğu ve çeşitliliğinin daha az olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca bu iki parametre arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.54$, $p<0.0001$). Sonuç olarak ilk cinsel deneyim, seminal mikrobiyotanın miktarı ve çeşitliliği ile ilişkili olduğu, ancak lökosit akısı veya temel seminal parametrelerde değişiklik ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (29).

Ejakulasyon sırasında spermatozoonlar vas deferensten üretraya geçerek seminal veziküler, prostatik ve bulboüretal bezlerin sıvılarıyla karışmaktadır. Bu sebeple mayi içerisinde analiz edilen bakterilerin kökeni net bir şekilde açıklanamamaktadır. Semendeki bakterilerin çeşitli kökene sahip olabileceği belirtilmiştir (30). Cinsel deneyimle ilişkili olarak erkek kadın arasında patojen etkenlerin taşınması birinde hastalığa sebep olabilirken (örneğin inferilité), diğerinde ise asemptomatik seyredebileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalarda kadında BV ile ilişkili bazı türlere erkeklerin üretrasi ve penis derisinde rastlanmıştır (31, 32). Hou ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada 18-40 yaş arası, 19 sperm donörü ve 58 infertil erkek çalışmaya dâhil edilmiş ve sağlıklı ve infertil erkeklerden seminal sıvı örneği alınmıştır. İnfertil grup kendi içinde üçe ayrılmak üzere toplam dört grup oluşturulmuştur. Seminal mayi örneklerinin çoğunda bakteriyel topluluklara rastlanmış ve elde edilen topluluklar altı kümeye ayrılmıştır. Seminal mayide saptanan bakterilerin çoğunun anaerobik bakteriler olduğu ve vajinada bulunan ve dört grup arasında bu bakteriyel toplulukların oranı ile ilgili önemli bir farklılık görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda, infertil erkeklerin sağlıklı semen vericileri ile karşılaştırıldığında değişmiş ya da olağandışı semen bakteriyel topluluklara sahip olmadığı düşünülmüştür. Sadece *Anaerococcus*'un varlığının düşük sperm kalitesi için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (30). Weng ve ark. (2014) semendeki bakteriyel toplulukların semen kalitesine ve erkek fertilitésini etkisini incelemek amacıyla 96 semen örneğinin analizi yapılmış. Sonuç olarak tüm örneklerde en fazla bulunan türlerin *Lactobacillus* (% 19.9), *Pseudomonas* (% 9.85), *Prevotella* (% 8.51) ve *Gardnerella* (% 4.21) olduğu belirtilmiştir. Normal örneklerde *Lactobacillus* ve *Gardnerella*'nın oranı anlamlı olarak yüksek iken, düşük kaliteli örneklerde *Prevotella*'nın oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca seminal bakteri topluluk tiplerinin semen sağlığı ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve *Lactobacillus*'un sadece semen kalitesinin korunması için potansiyel bir probiyotik olabileceği değil aynı zamanda *Prevotella* ve *Pseudomonas*'ın olumsuz etkilerini önlemeye karşı da yardımcı olabileceği belirtilmiştir (3).

SONUÇ

Yapılan derlemede incelenen araştırmalar sonucunda inferilité ve mikrobiyota arasında potansiyel bir ilişki olduğu ifade edilebilir. Bununla beraber bu alanda literatürde tam bir dil birliği oluşmadığı görülmektedir. Araştırmalardan bazıları kadın ve erkekte patojen organizmaların doğrudan ya da dolaylı etkilerle inferilitéye neden olabileceğine yönelik anlamlı düzeyde sonuçlar elde ederken, bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişkiler kurulamamıştır. Üreme sisteminde meydana gelen enfeksiyonların fertilité üzerine etkileri olduğu gibi, üreme sistemi dışında da meydana gelen enfeksiyonların üreme sistemini dolaylı yoldan etkileyebileceği üzerinde durulmalıdır. Vücudun başka bir bölgesinde meydana gelen enfeksiyon nedeniyle ilgili alandaki inflamatuvar yanıt sonucu salınan sitokinlerin ve üretilip dolaşıma verilen antikorların üreme sistemi fonksiyonlarına etkileri ile ilgili farkındalığın artırılması gerekmektedir. Sağlık bakım profesyonellerinin mikrobiyotanın üreme sağlığı üzerine etkilerine dair eğitilmesi, ardından kazanılan bilgi ve beceriler doğrultusunda çiftlere doğru bakımı ve eğitimi verilmesi gerekmektedir. Sadece üreme sağlığı alanında çalışan sağlık bakım profesyonellerinin değil tüm alanlarda çalışanların farkındalığının artırılması, gelecekte meydana gelebilecek olası fertilité kayıplarının azaltılmasında, çiftlerin beden ve ruh sağlığının iyileştirilmesi ve maliyet etkinliğinin artırılmasında önem teşkil etmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kurumsal ve Finansal Destek Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir kurum veya kuruluşun destek alınmamıştır.

REFERANSLAR

1. Consortium HMP. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
2. Stumpf RM, Wilson BA, Rivera A, Yildirim S, Yeoman CJ, Polk JD, et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. *American journal of physical anthropology*. 2013;152 Suppl 57:119-34.
3. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PloS one*. 2014;9(10):e110152.
4. Bilgiç D, Yüksel P, Gülhan H, Şirin F, Uygun H. Üniversitede Yurtta Kalan Kız Öğrencilerin Genital Hijyen Davranışları ve Sağlık Sonuçları. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018.
5. Topuz Ş, Büyükkayacı-Duman N, Güneş A. Sağlık Bilimleri Fakültesi Birinci Sınıftaki Kız Öğrencilerin Genital Hijyen Uygulamaları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2015;6(3):85-90.
6. Aslan E, Bektaş H, Başgöl Ş, Demir S, Vural PI. Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Sağlık Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Davranışları. *STED*. 2014;23(5):174-82.
7. Yurttaş A, Gültekin Ü, Ejder-Apay S. İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren 15-49 Yaş Arası Kadınların Perine Bakımı Uygulamalarının İncelenmesi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018;9(3):297-301.
8. Taş BG, Öztürk GZ, Maç ÇE, Egici MT, Toprak D. Sağlık Çalışanları İle Mikrobiyotik Üzerine Kesitsel Çalışma. *JAREN*. 2018:1-7.
9. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and sterility*. 2018;110(3):327-36.
10. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
11. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature reviews Microbiology*. 2011;9(1):27-38.
12. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PloS one*. 2013;8(11):e80074.
13. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of physiology*. 2017;595(2):451-63.
14. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Seminars in reproductive medicine*. 2014;32(1):35-42.
15. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2018;58(3):341-8.
16. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(4):795-803.
17. Tamarelle J, Thiebaut ACM, de Barbeyrac B, Bebear C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018.
18. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, Ross T, Beagley KW, Knox CL. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PloS one*. 2013;8(3):e59062.
19. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(6):684-703.
20. Tsyurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, Gzgyan AM, Kogan IY. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal Of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):5-15.
21. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reproductive Medicine and Biology*. 2018;17(3):297-306.
22. Graspeuntner S, Bohlmann MK, Gillmann K, Speer R, Kuenzel S, Mark H, et al. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility. *PloS one*. 2018;13(1):e0191047.
23. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010;131:743-60.
24. Akcali A, Bostanci N, Ozcaka O, Ozturk-Ceyhan B, Gumus P, Buduneli N, et al. Association between polycystic ovary syndrome, oral microbiota and systemic antibody responses. *PloS one*. 2014;9(9):e108074.
25. Nwhator SO, Opeodu OI, Ayanbadejo PO, Umezudike KA, Olamijulo JA, Alade GO, et al. Could Periodontitis Affect Time to Conception? *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(5):817-22.
26. Shanthi V, Vanka A, Bhambal A, Saxena V, Saxena S, Kumar SS. Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012;9(4):368-80.
27. Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(5):1332-42.
28. Santos CM, Pires MC, Leao TL, Hernandez ZP, Rodriguez ML, Martins AK, et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology (Reading, England)*. 2016;162(7):1195-207.
29. Mandar R, Turk S, Korrovits P, Ausmees K, Punab M. Impact of sexual debut on culturable human seminal microbiota. *Andrology*. 2018;6(3):510-2.
30. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1261-9.
31. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016;4:16.
32. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Ravel J, Prodder JL, Serwadda D, et al. Penile Microbiota and Female Partner Bacterial Vaginosis in Rakai, Uganda. *mBio*. 2015;6(3):e00589.