VAGİNAL/PLASENTAL MİKROBİYOM/PTD

PROF. DR. FÜSUN VAROL

KADıN HASTALıKLARı VE DOĞUM ABD

TRAKYA ÜNIVERSITESI

AKIŞ PLANI

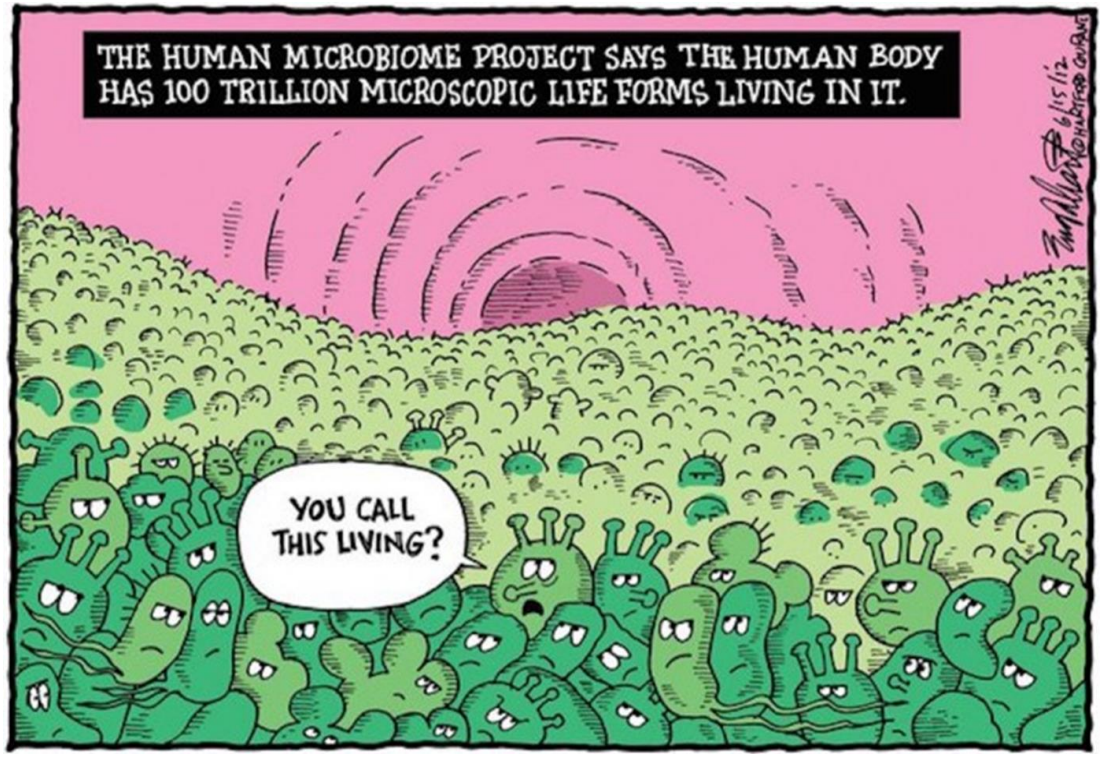
Tanımlar

Maternal-fetal arayüz steril değildir.

Plasental vaginal servikal oral ve intestin mikrobiyomları tanımlanmıştır.

Doğumun zamanlanması ve maternal mikrobiyomlar

Preterm Doğum ve maternal mikrobiyom



TANIMLAR

Mikrobiyom: Mikrobiyal Ekoloji

Erken Kolonizasyonu: Vaginal-intestine Mikrobiyomu

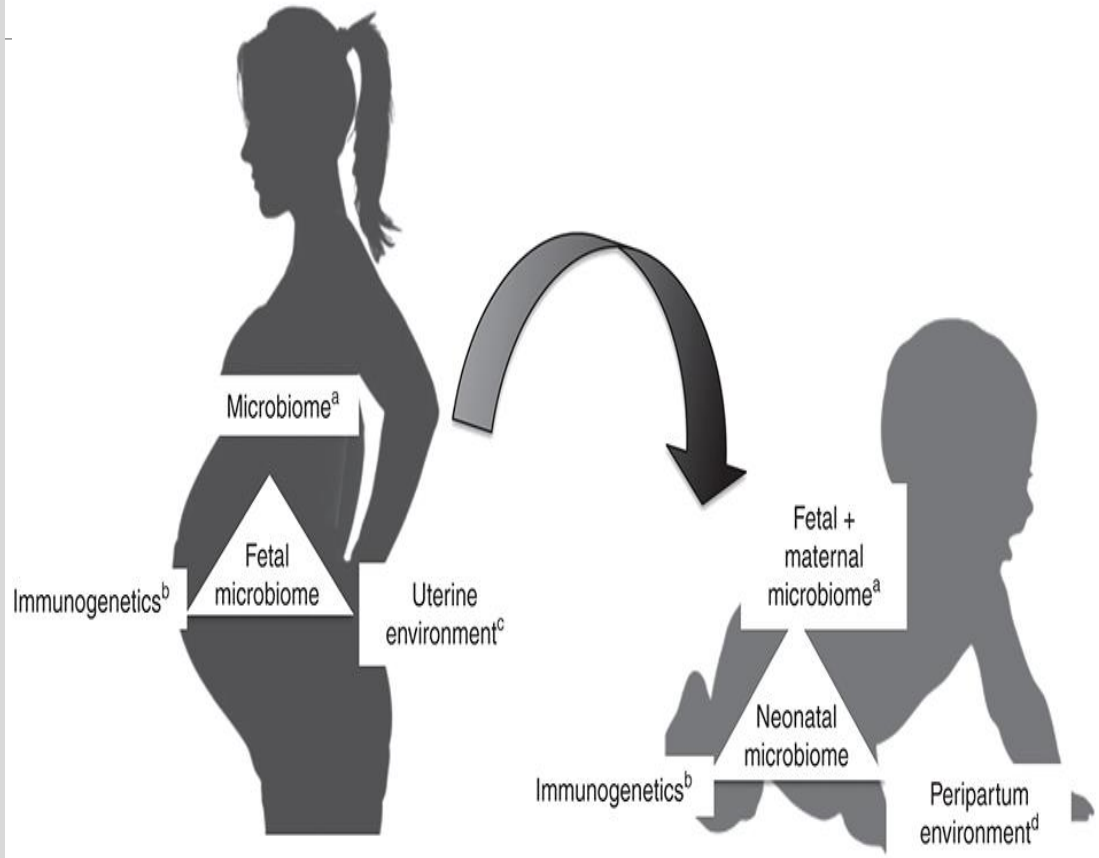
Disbiyosis: Uygun Olmayan Kolonizasyon

Maternal-Fetal Mikrobiyal Ekoloji (Mikrobiyom)

- Önceleri in utero çevrenin büyük ölçüde steril olduğu ve fetüsün doğuma kadar bakterilerle kolonize olmadığı düşünülürdü.
- Son çalışmalar plasentanın içinde olduğu kadar mekonyumda da bir mikrobiyom olduğunu yani kolonizasyon sürecinin doğumdan çok önce başladığını göstermekte.
- Mikrobiyomun oluşmasında *ilk ve en önemli katkı* maternal mikrobiyotanın vertikal transmisyonudur.

Ardissone et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth.

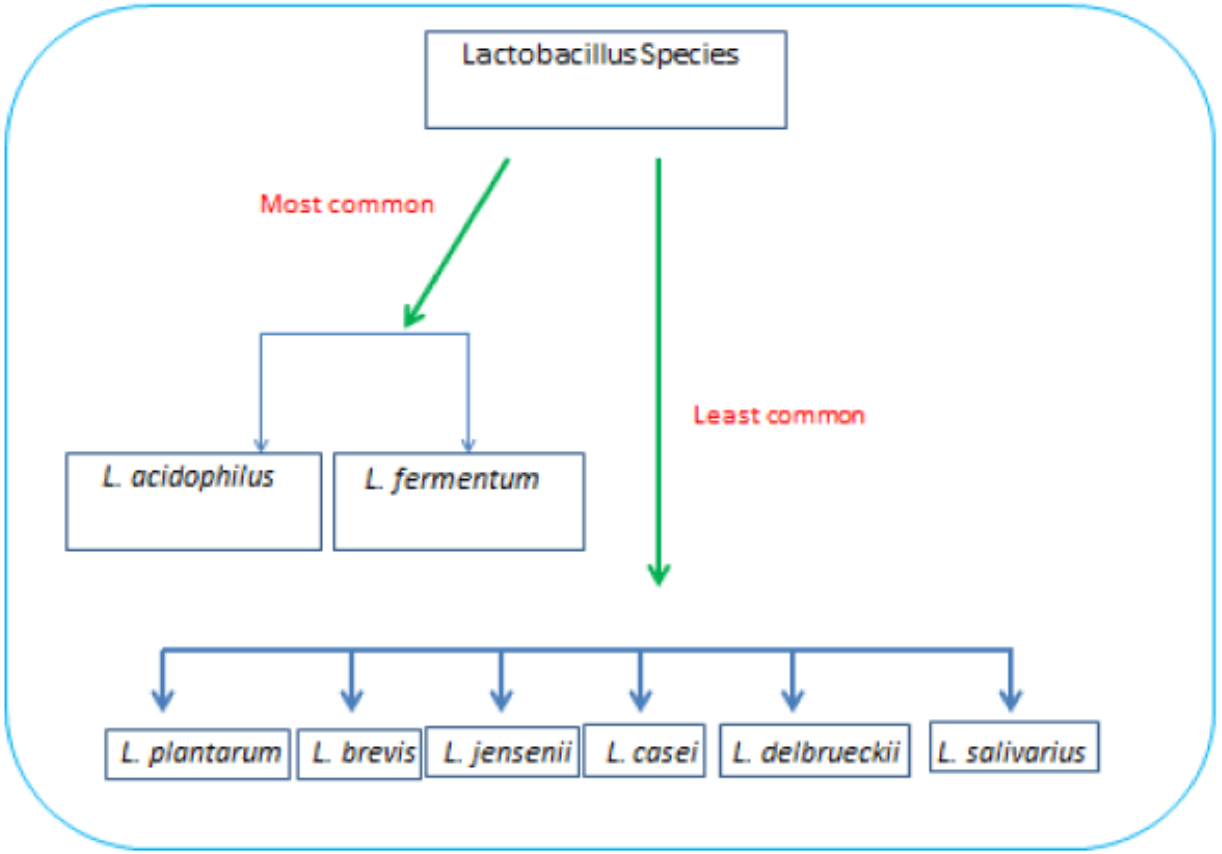
PLoSOne 2014



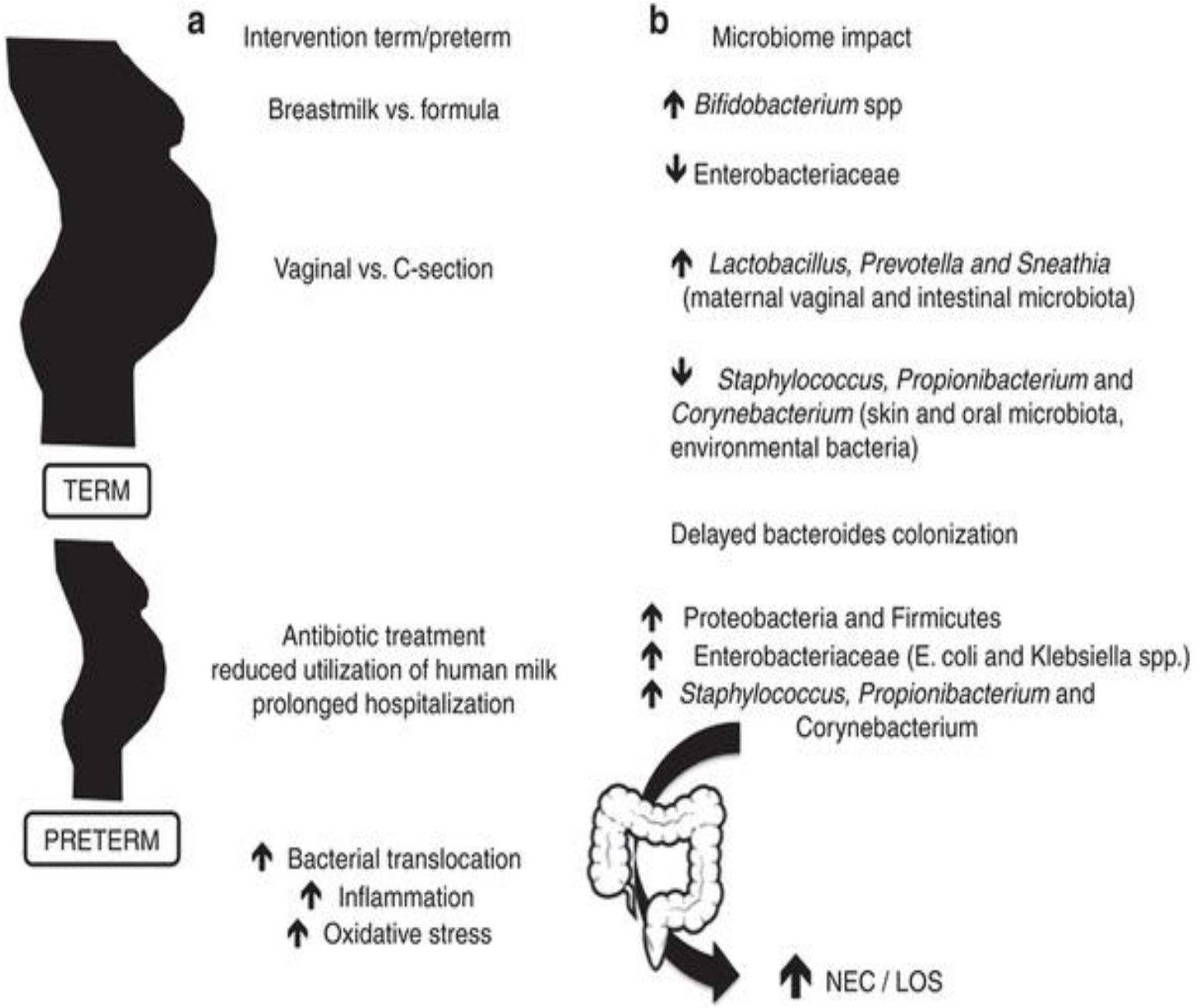
- **SPTD açısından yüksek riskli gebelerde erken belirteç ve önlemler konusu araştırmalara açıktır.**
  - ✓ **Vaginal mikrobiyom tanımlanmasının bu öngörüde rolü büyüktür.**

- SPTD vaginal mikrobiyomunda termdekilere nazaran daha düşük bakteriyel çeşitlilik ve daha az *Coriobacteriaceae, Sneathia, Prevotella*, and *Aerococcus* gibi bakterilerin zenginliği saptanmaktadır.

The Gestational **Vaginal Microbiome** and Spontaneous **Preterm Birth** among Nulliparous African American Women.
Nelson DB 2016



DOĞUMUN ŞEKLİ VE ZAMANI YENİDOĞANIN MİKROBİYOMUNU NASIL ŞEKİLLENDİRİR?

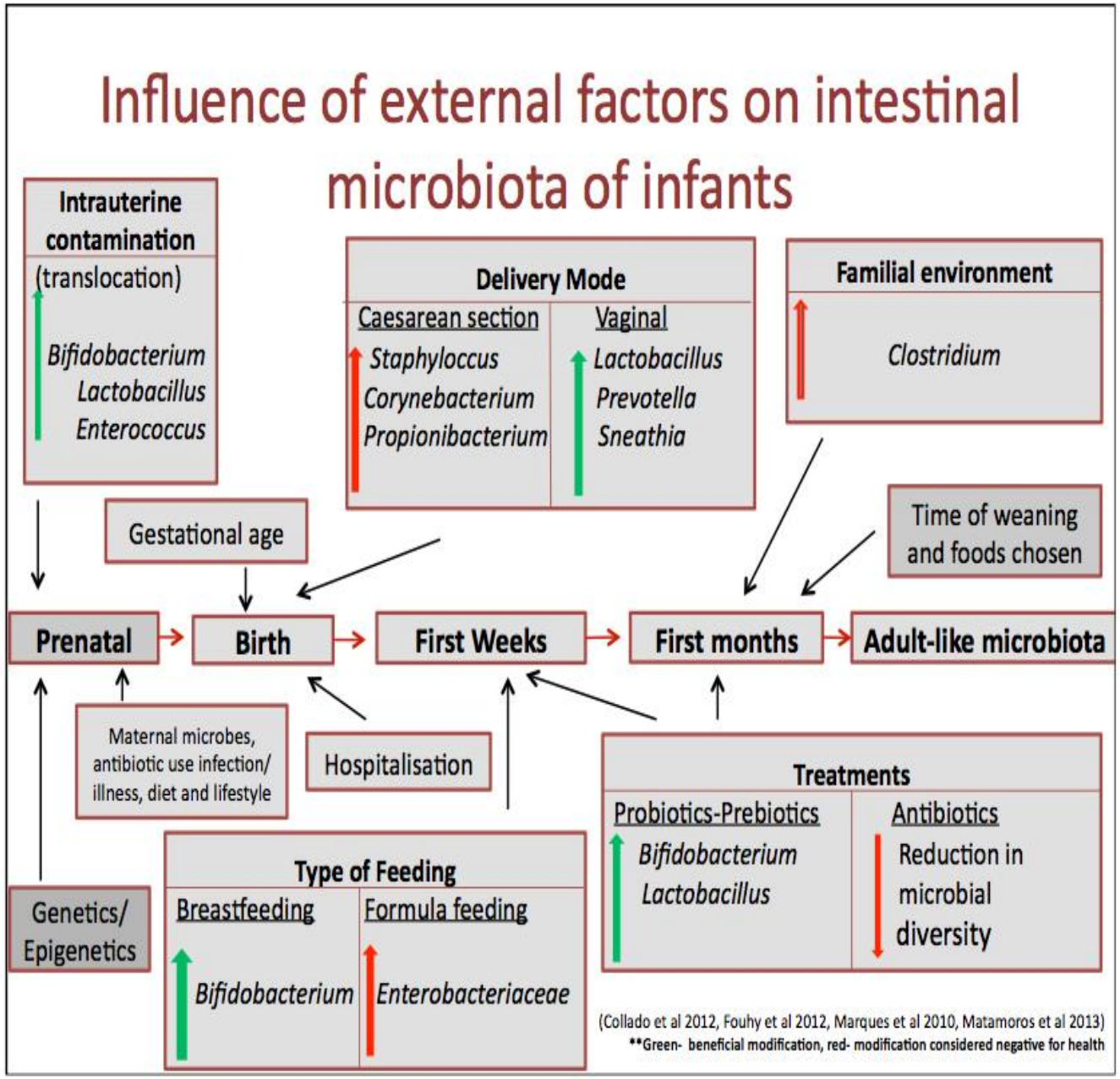


- **Vaginal mikrobiyom yenidoğandaki kolonizasyonları etkiler.**

Vaginal yolla doğanların intestinal kolonizasyonu ***Lactobacillus ve Prevotella türler gibi*** maternal vaginal floradan oluşurken

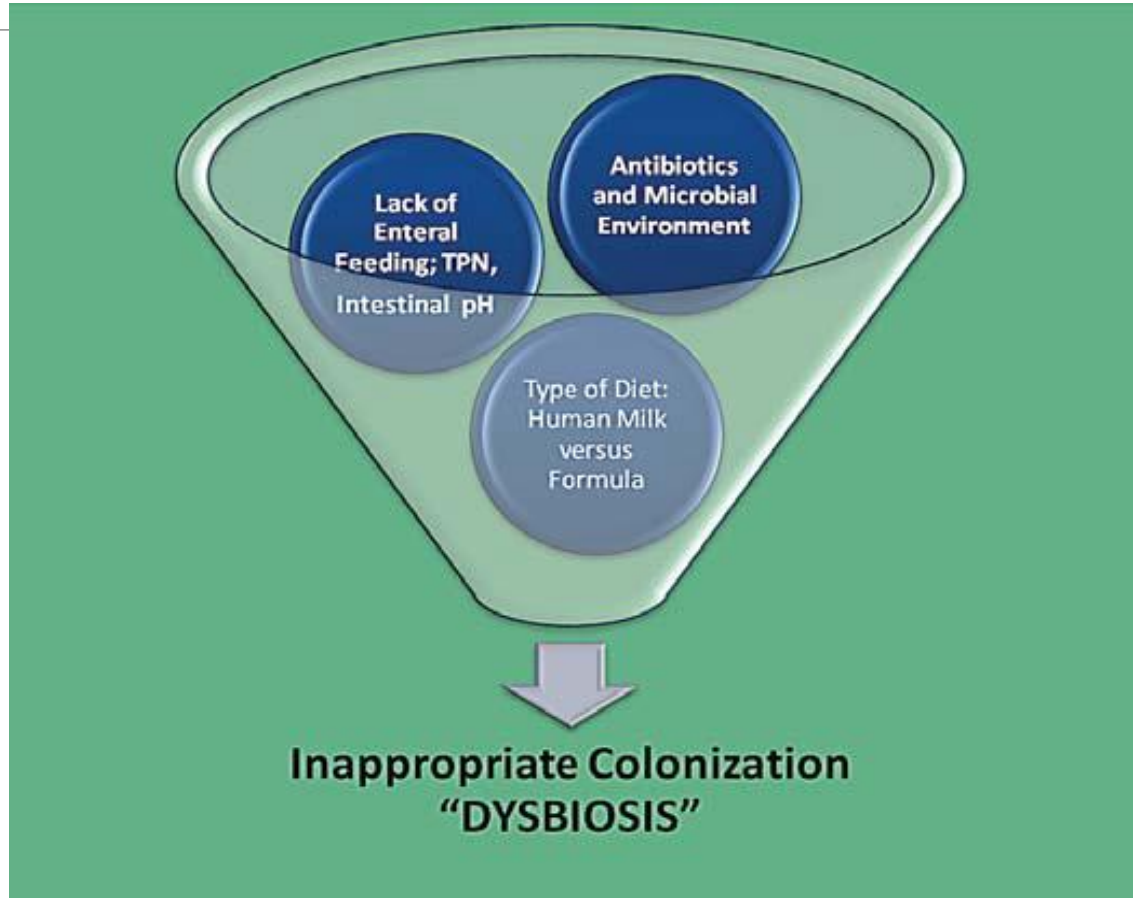
Sezaryenle doğanlar vaginal flora yerine ***Clostridium, Staphy lococcus, Propionobacterium, ve Corynebacterium gibi epidermal türlerle kolonize olmakta.***

Görüldüğü gibi doğum şekli yenidoğanın mikrobiyatasının çeşitliliğini ve işlevini etkilemekte ve bu etki aylar belki de daha uzun süre devam etmekte.

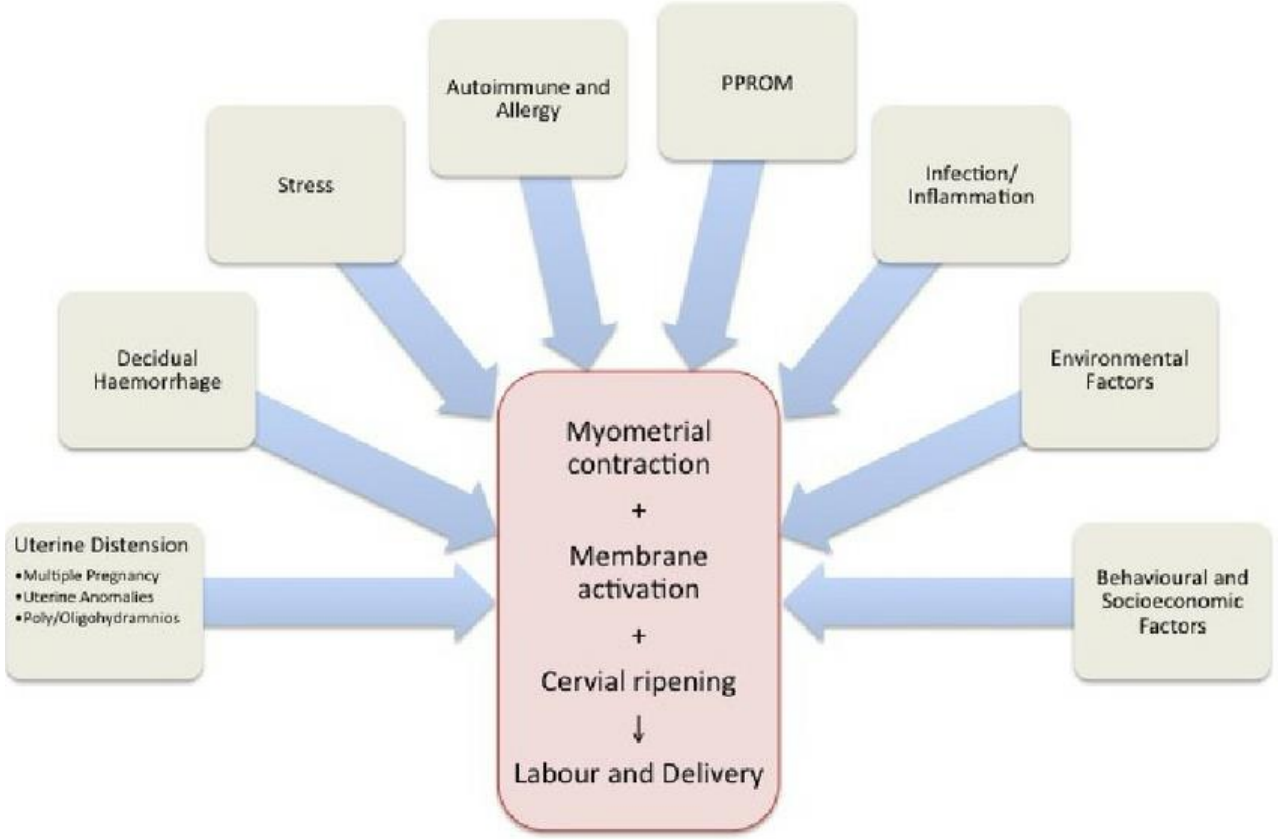


DİSBİYOSİS

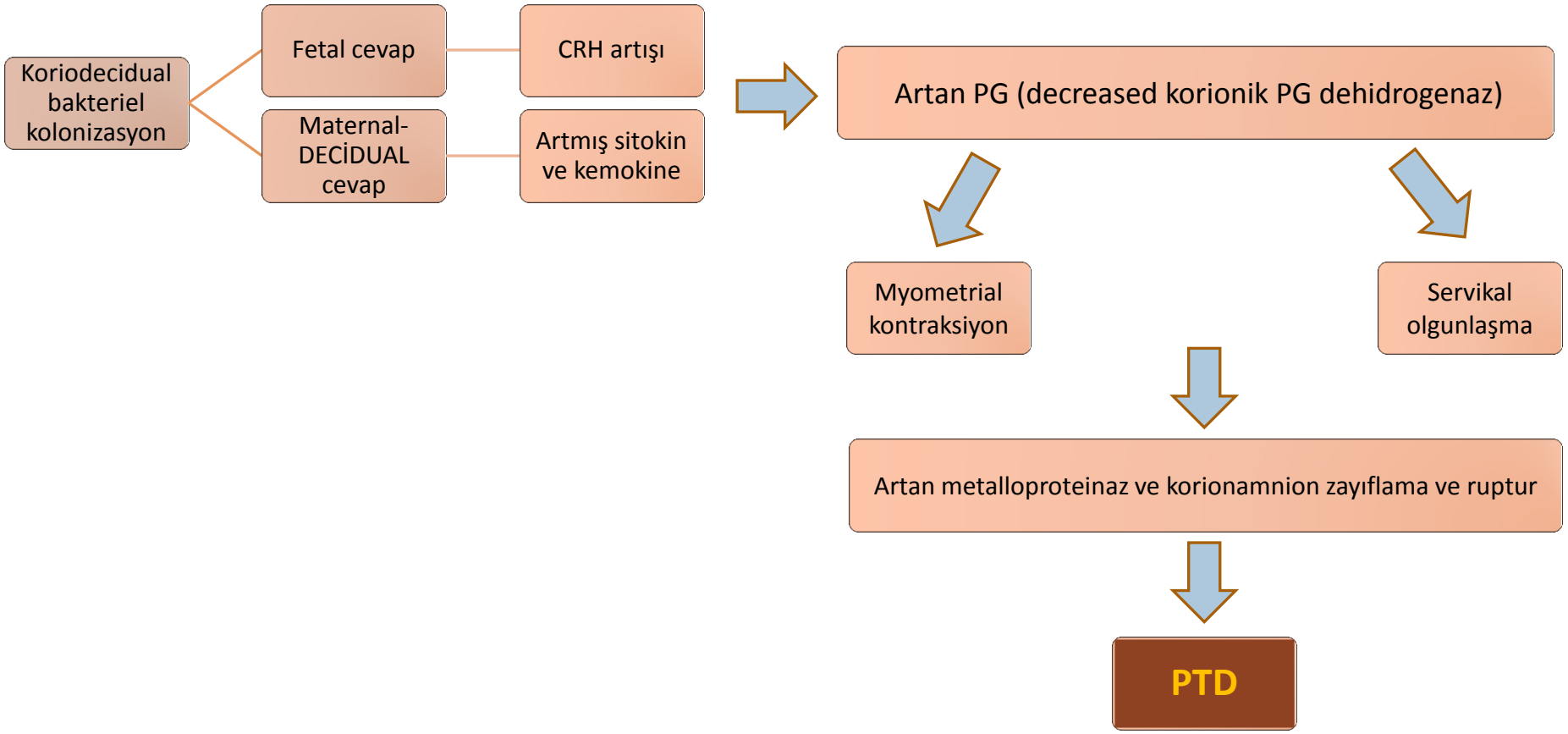
- *Diyet, antibiyotiklere maruz kalım* veya *enfeksiyonlar* mikrobiyal ekolojiyi bozar.
- **Pro- ve anti inflammatuar** denge sisteminde yer alan bağışıklığın ince ayarları bozulur.



PTD nedenleri



PTD ve İnfeksiyon



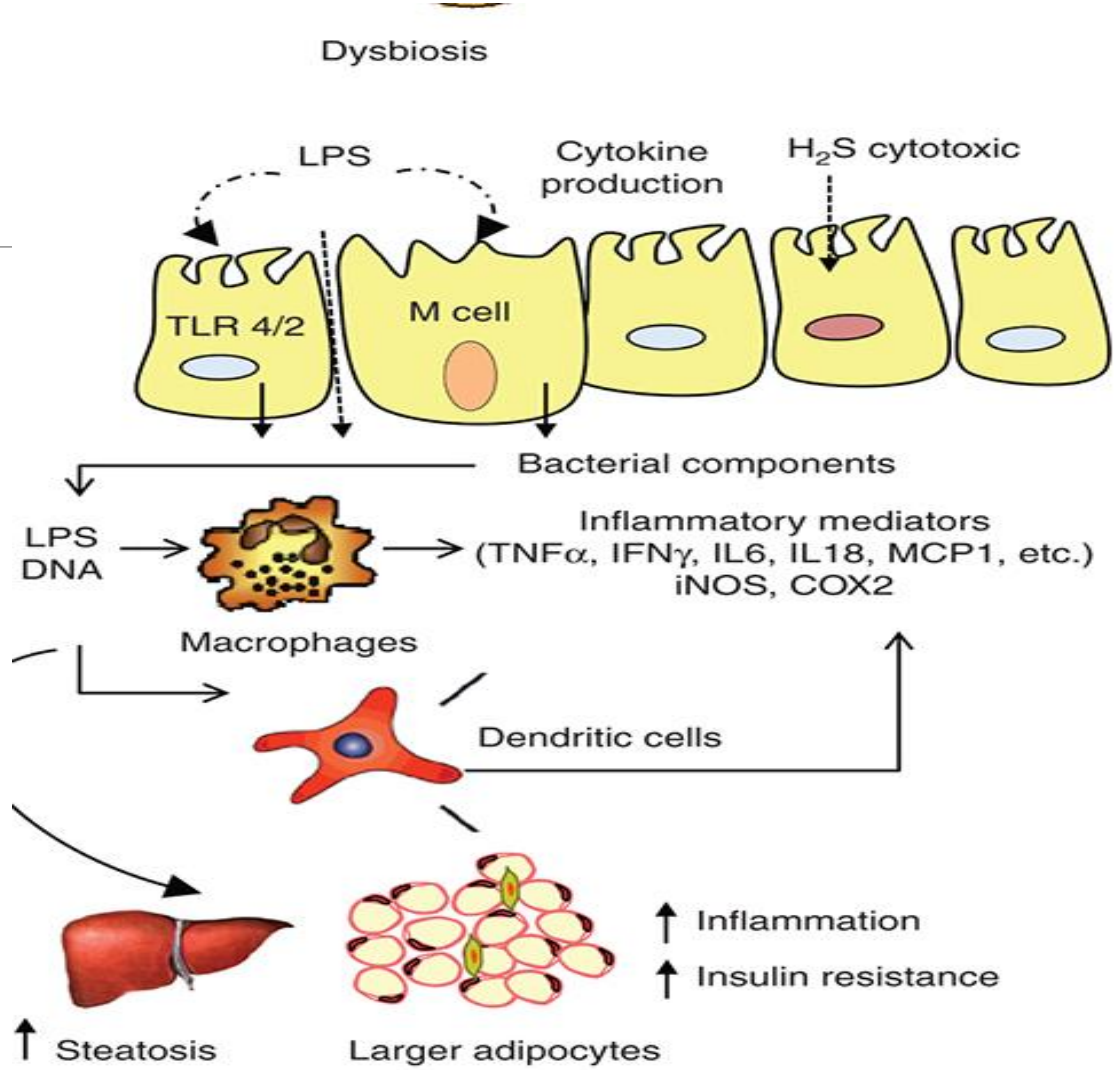
PRETERM DOĞUM HETEROJEN ETYOLOJİ

- İNFLAMASYON VE İNFEKSİYON HİPOTEZİ PTD MEKANİZMASINI TAMAMEN AÇIKLAMAZ.
- ANTİBİYOTİKLER TAMAMEN OLAYI AZALTMAMIŞTIR.
- Doğuşla kazanılan immun sistem infeksiyon inflamasyon ve hemoraji tarafından uyarılır.
- Mikroorganizmalar alt genitalden hematojen yol ve invasiv medikal işlemlerle amniotik kaviteye ve fetusa ulaşır.
- Mikroorganizmalar pattern recognition reseptörleri olan Toll-like reseptörlerle tanınır.

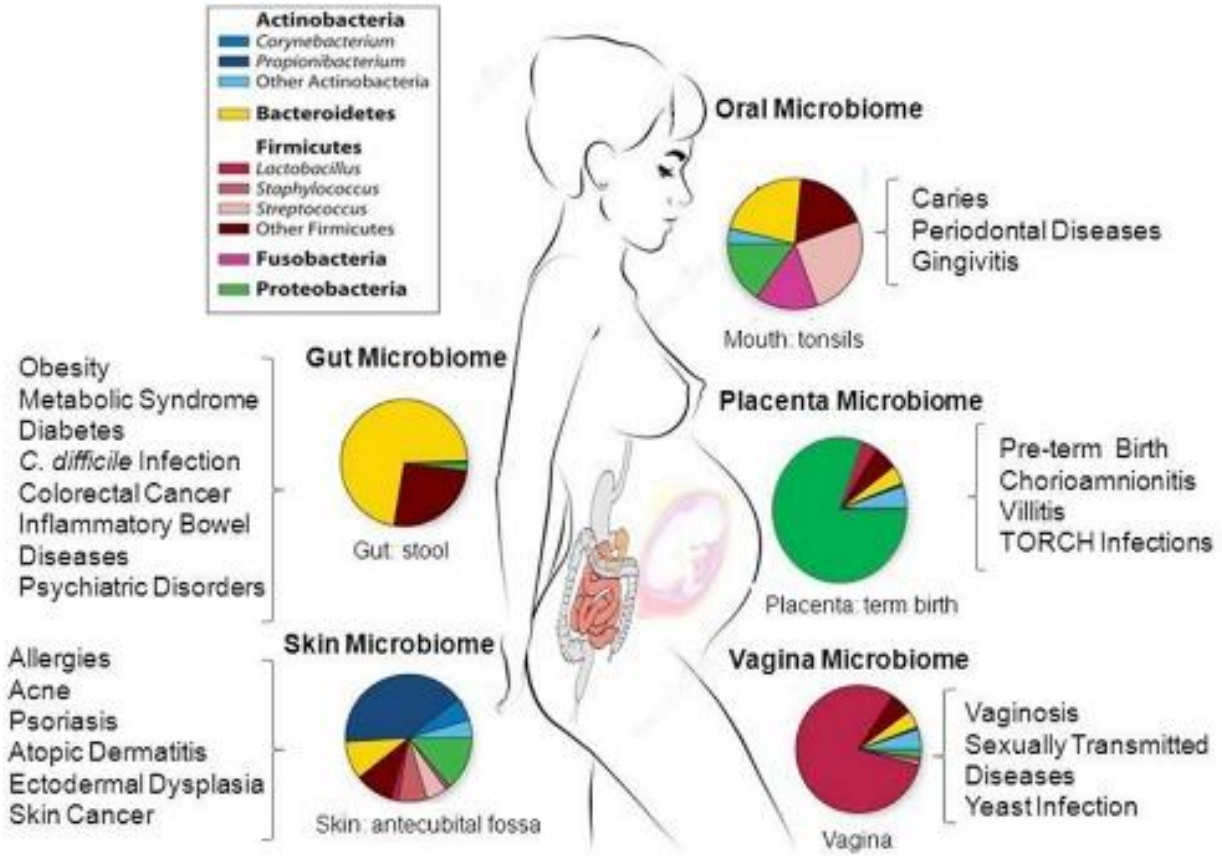
- **Gram negatif mikroorganizmalar ‘Proteobakteriler’ ‘Toll-like receptor-TLR’ tarafından tanınan lipopolisakkaridden zengin hücre duvarlarına sahiptirler.**

- **TLR4 polimorfizm ile PTD ve PROM ilişkilidir.**

Interactions between environmental factors and maternal-fetal genetic variations: strategies to elucidate risks of preterm birth.
Pereyra S,2016



VAGİNAL MİKROBİYOMUN PTB DE ROLÜ NEDİR?



LAKTOBASİLLUS (iners, crispatus) DOMİNANT VAGİNA ASCENDİNG İNFEKSİYONLARA KARŞI BİR BARİYER OLUŞTURUR.

GEBELİK İLERLEDİKÇE VAGİNAL MİKROBİOM (L.VAGİNALİS,LCRİSPATUS,L.JENSENİİ) STABİL OLUR VE DİVERSİTY AZALIR.

BAKTERYEL COMMUNİTE STABİLİTESİ SAĞLIK YÖNÜNDEN ÖNEMLİ (Romero,2014, Aagard 2012)

LAKTOBASİLLUSTEN ZAYIF GARDNELLA UREAPLASMADAN ZENGİN FLORA PTB İLE İLİŞKİLİ (DiGiulio,2015) HATTA PREDİKTİVE

PATOLOJİK VAGİNAL FLORAYI TEDAVİ ETMEMİZE RAGMEN PTD Yİ AZALTMAMAKTAYIZ. Çünkü değişik genomik yapı değişik sonuçlar doğurabilir

Vinturache 2016

SERVİKAL MİKROBİYOM

VAGİNAL MİKROBİYOMA BENZER FLORA, BU GEÇİT YERİ STERİLİ NONSTERİLDEN AYIRAN BİR PLUG SERVİKAL MİKROBİYOM DA ORAL KAVİTE ORİGİNLİDİR. SERVİKAL OLGULAŞMADA DOĞUMUN BAŞLAMASINDA SERVİKAL MİKROBİYOMUN ROLÜ BÜYÜK.

ANCAK PTB İLİŞKİLİ MİKROBİYOM ÇALIŞMASI YOK.

KISA SERVİKS DİSBİYOSİSE NEDEN OLABİLİR.

PLASENTAL MİKROBİYOM:

PLASENTA TAMAMEN STERİL Mİ YOKSA KENDİNE HAS MİKROBİYAL BİR ORTAMI MI VAR?

TERMDE DOĞURANLARDAKİ PLASENTALARDA DA MİKROBİYOM VARDIR.

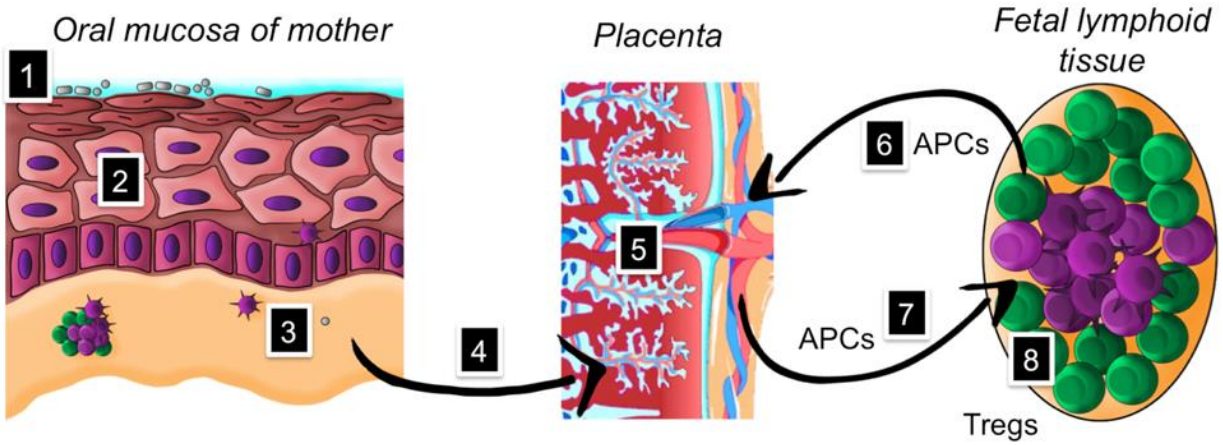
PLASENTADA DÜŞÜK FAKAT ÇOĞUNLUKLA METABOLİK ZENGİN MİKROBİYOM TANIMLANDI (AAGARD). 16S rDNA PYROSEQUENCİNG İLE BAKTERYEL KOLONİZASYON İZOLE EDİLMİŞTİR.

Uterus tamamen steril değildir.

Plasenta mikrobiyomu oral kavite-mikrobiyoma benzerdir. Amniotik sıvıda bakterinin sayısından çok, bazı bakteri türlerin oranlarındaki değişmeler PTD kaskadını başlatabilir.

Fetal düzenleyici T hücreleri anne mikrobiyomu güvenli bir ortam olarak kabul etme görevini üstlenirler.

Sonuç olarak, Fetal ve neonatal mikrobiyomlar vaginadan çok oral kaviteye benzer.



1 – Oral microbiome of mother; microbial cells attach to the oral epithelium
2 – Loosening of epithelial cell contacts due to pregnancy hormones; oral bacterial penetration
3 – Bacterial cells reach lamina propria and vascular tissues of the oral mucosa
4 – Transfer of bacterial cells to the placenta via blood stream
5 – Oral bacteria of mother are trapped in placental tissue
6 – Fetal Antigen Presenting Cells (APCs) acquire the alloantigen information in placenta
7 – Fetal APCs return to fetal peripheral lymphoid organs
8 – Fetal regulatory T cells (Tregs) that recognize mother's microbiome as "safe" are generated in fetal lymphoid tissue

Ancak PTD üzerine vaginal plasental ve oral mikrobiyom etkilidir.

Plasental mikrobiom çalışması ve bazal plate çalışmaları intrauterin çevrenin steril olmadığını göstermiştir (Ganu,2013, Stout,2014)) . 27% gebelikte bazal plakta intracellular bakteri göstermiştir. Bu gebeliklerin %35 ptb olmuştur.

PTD ile ilgili olabilecek mikrobiyomlar klasik kültür metodları yerine 16S rDNA PYROSEQUENCİNG gibi yüksek dizinleme teknikleri ile araştırılır.

PTB ve metabolomiks

Diğer bir alan PTD öngörüsü ve infeksiyonlarla ilişkisi metabolomiks (metabolit profil) çalışılmalarıdır (Romero,2010).

Amniotik sıvıda serviko vaginal metabolomların AA yükselmesi veya CHO seviyelerinin azalması PTD de görülür.

Pratik sonuç:İntakt membran olması durumunda antimikrobial önlem etkinliği saptanmamıştır.

Bakteriyel Vaginosis (BV) Tiplemesindeki Karmaşıklık

- ✓Mikrobiyom içindeki laktobasillus gardenalla gibi baskın mikroorganizmaların BV ile yer değiştirmesi.
- ✓Anne kanında TNF genotype analizi ile PTB insidans artışı (**Macone**)
- ✓qPCR ile en az 8 tip BV analiz edildi.

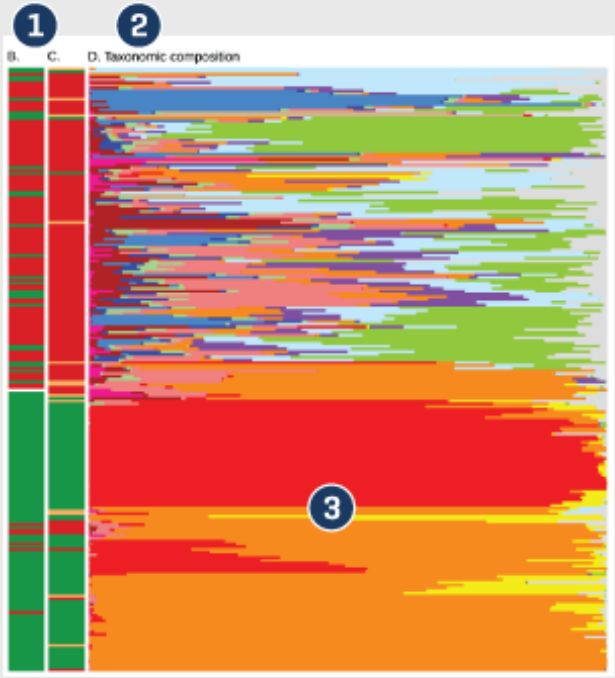
Gelecek: Bakteriyel dizinleme teknikleri ile hangi tiplerin PTD ile birlikte olabileceği?

Vaginal microbiome: good vs. bad

This chart shows how different species of bacteria are associated with bacterial vaginosis and healthy (non-BV) vaginas in a group of 220 women from a study published by Dr. David Fredricks and collaborators in 2012.

1. **B/C columns:** Red indicates women with BV and green indicates women without BV.
2. **The "taxonomic composition" column:** Shows the species of bacteria present in each woman in the study.
3. **Color analysis:** Women without BV tend to have almost all Lactobacillus crispatus (bright red), Lactobacillus iners (orange) and/or Lactobacillus jensenii (yellow) bacteria ("good") .

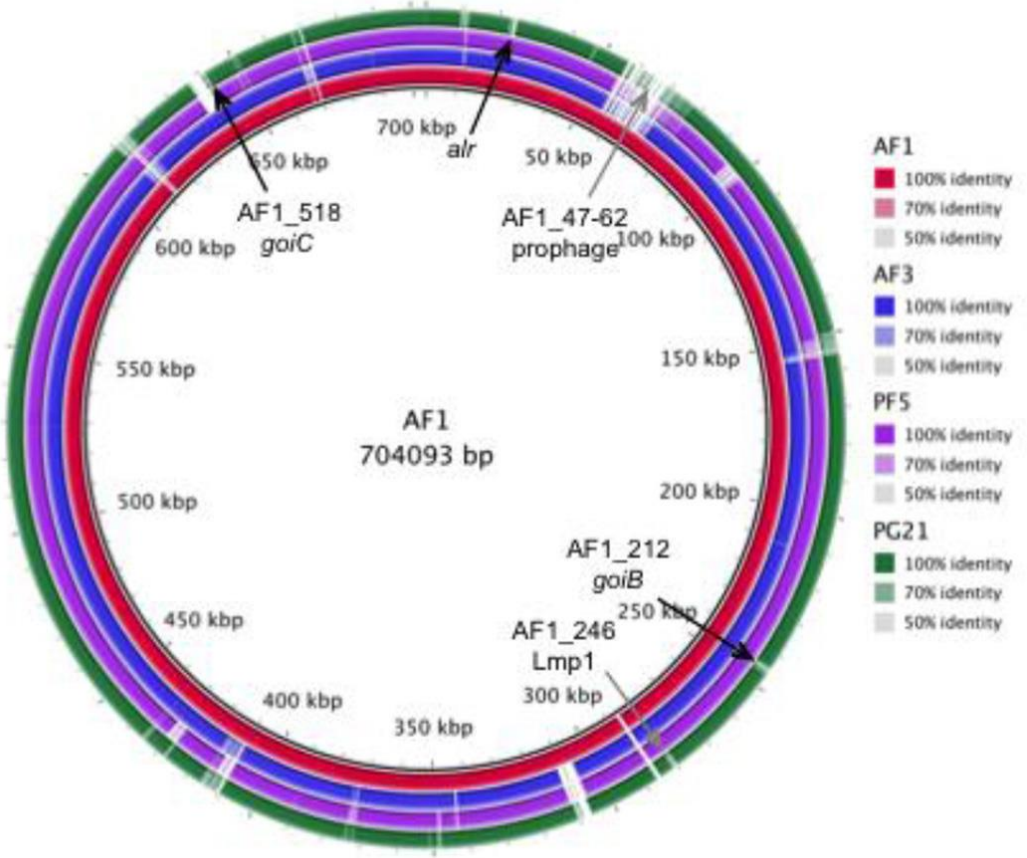
Women with BV have a diverse mix of completely unrelated bacteria (all the other colors) and have mostly lost the Lactobacilli bacteria.



Source: Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, et al. (2012) Bacterial Communities in Women with Bacterial Vaginosis: High Resolution Phylogenetic Analyses Reveal Relationships of Microbiota to Clinical Criteria. PLoS ONE 7(6): e37818. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037818

STD-PTD

- Trikomonas neiseria klamidya
- Ureaplasma ve mycoplasma
- Tüm genom dizinleme yapılarak 2 izole genin kolonizasyonu ve gebelikte üst reprodüktif sistem infeksiyonundan sorumluluğu gösterilmiştir.



(Allen-Daniels :**Identification of a gene in *Mycoplasma hominis* associated with preterm birth and microbial burden in intra-amniotic infection 2015**)

Diğer İnfeksiyonlar-PTD

- Pyelonefritis (Romero)
- HPV (Cervantes,2013)
- HSV (Brown)ve influenza (Romero)
- Viral infeksiyonlar ve placenta disfunction (hücre ölümü) (Koi,2001)
- İnfluenza vaccination (Fell,2015)
- Periodontal infeksiyon (Michalowicz,2006)
- AB ve PTB insidansında düşme olmaması
- Önlemde Antibiotik tedavisi
- AB treatment vs plasebo (PROM) (Kenyon,2015) recommended

Gelecek

- Normal kolonizasyon tanımı
- Maternal mikrobiyom önemli noktalarının tanımlanması
- Normal doğum ve infeksiyon birlikte olan preterm doğumda olabilecek maternal fetal plasental mikrobiyomdaki fizyolojik ve patolojik değişmeler
- Doğumun şekli ve zamanlaması yenidoğan mikrobiyomunu şekillendirmesi