

Kaisa Kervinen, Tiina Rantsi, Seppo Virtanen, Mervi Halttunen, Pekka Nieminen, Anne Salonen ja Ilkka Kalliala

Emättimen mikrobiomi terveyden ylläpitäjänä

Emättimen mikrobiomi on dynaaminen ekosysteemi, jonka koostumukseen ja tasapainoon vaikuttavat hormonaaliset tekijät, mikrobilääkkeet, raskauden ehkäisy ja elintavat. Verrattuna suoliston ja ihon mikrobiomiin, emättimen mikrobiomi on hyvin yksinkertainen ja koostuu tyypillisesti yhdestä vallitsevasta laktobasillilajista sekä 10–20 muusta bakteerisuvusta.

Uudet tekniikat mahdollistavat aiempaa tarkemman ja laajemman bakteerien tutkimisen sekä siirtymisen pois patogeenikeskeisestä ajattelusta – mikrobiomin mahdolliset vaikutukset ovat luultua laajemat. Emättimen mikrobiomin muutokset on liitetty muun muassa ennenaikaiseen synnytykseen, heikentyneeseen hedelmällisyyteen, alttiuteen sukupuolitaudeille, bakteerivaginoosiin sekä kohdunkaulan solumuutoksiin. Emättimen mikrobiomin ekologian ja kokonaistoimintamekanismien tunteminen on vielä alkutekijöissään, mutta alan aktiivisen tutkimustoiminnan vuoksi tiedon odotetaan lisääntyvän nopeasti.

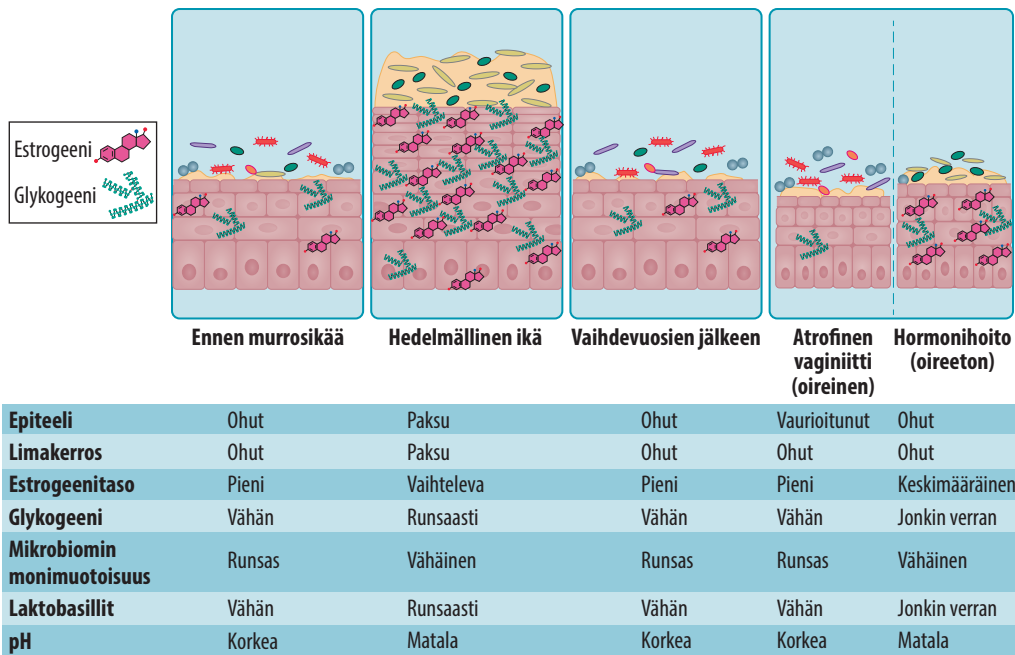
Mikrobeja on tutkittu tavanomaisesti valomikroskopiolla erilaisin värjäyksin tai viljelemällä. Sekvensointiin perustuvat kehittyneet menetelmät mahdollistavat ihmisen ihon ja limakalvojen bakteeriyhteisöjen eli mikrobiomien tutkimuksen aiempaa laajemmin. Jopa puolet tällä hetkellä tunnetuista noin 60 bakteerin pääjaksosta, taksonomisen luokittelun ylimmästä tasosta, ei sisällä yhtään lajia, joita osattaisiin viljellä tavanomaisessa laboratoriossa ja niitä tutkitaan yleensä vain DNA-pohjaisin menetelmin. Sekvensointitek-

Emättimen mikrobiomin koostumus on yksilöllinen ja muuttuu naisen elämän aikana

niikoiden kehittyneimmistä versioista käytetään termiä uuden sukupolven sekvensointi (next generation sequencing, NGS) (1). NGS-tekniikoita käytetään mikrobiomin koostumuksen ja sen koko geenistön eli metagenomin tutkimiseen. Mikrobiomin koostumusta NGS-tekniikoilla tutkittaessa hyödynnetään yleensä 16S rRNA -geeniä, jonka konservoituneille alueille suunnitelluilla alukkeilla (primers) monistetaan polymeerasiketjureaktiossa (PCR) bakteerisuku- tai lajispesifisiä hypervarioivia alueita V1–V9. Saadut PCR-tuotteet sekvensoidaan, ja vertaamalla saatuja sekvenssejä tietokantoihin voidaan määrittää näytteen lajikoos-

tumus. Menetelmä kertoo lajien suhteelliset osuudet, mutta ei niiden absoluuttisia määriä. Menetelmät ovat monivaiheisia, eikä niistä vielä ole olemassa kattavia standardeja. Näytteenottomenetelmät, pakastusaika ja -viive, DNA:n eristysmenetelmä, alukkeiden

valinta, sekvensointiparametrit sekä tulosten tulkintaan käytetty bioinformatiikka voivat osaltaan aiheuttaa virheitä mitattuun bakteerikoostumukseen. On laskettu, että pelkästään bioinformatiikka voidaan tehdä 200 miljoonalla eri tavalla (2). Teknisiä virhelähteitä voidaan välttää välttämällä sisällyttämällä analyysiin koos-



KUVA 1. Emättimen limakalvon ominaisuudet eri ikäisillä naisilla.

tumukseltaan tunnettuja synteettisiä bakteerinäytteitä, joiden avulla käytetyt menetelmät voidaan varmentaa, sekä käyttämällä negatiivisia kontrollinäytteitä kontaminaation havaitsemiseksi. Emättimen bakteereita tutkittaessa on huomioitava, että usein käytetyt V1–V3 alukkeet eivät havaitse *Gardnerellaa*.

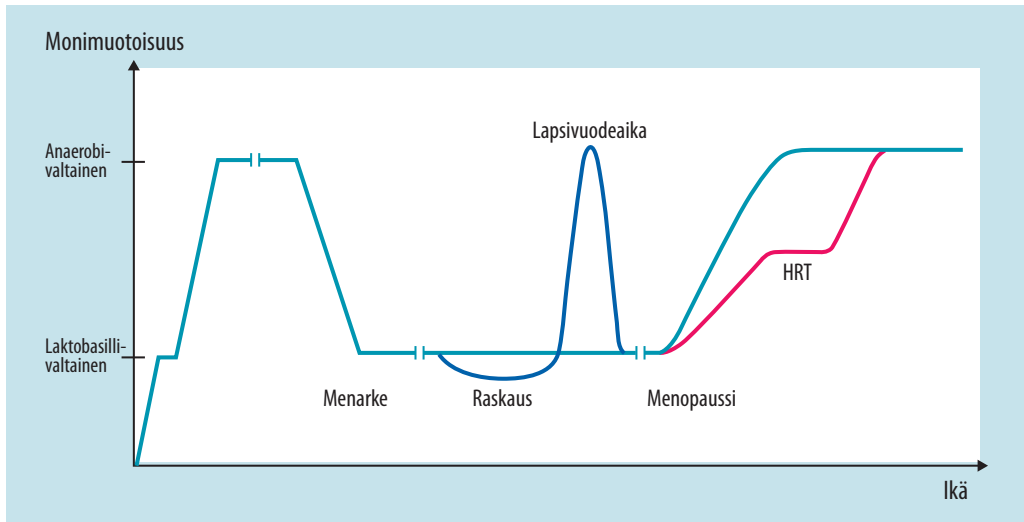
Yksittäisiä bakteereja voidaan tutkia PCR:llä käyttäen alukkeita, jotka tunnistavat tietyn bakteerilajin tai -suvun. Tämän tyyppiseen tekniikkaan perustuu muun muassa nykyään yleisesti kliinisessä käytössä oleva klamydiatesti. Multiplex-PCR:ssä useita lajeja voidaan määrittää yhdessä analyysissä, mutta näissä etsittävät lajit on aina valittava etukäteen.

Emättimen normaali mikrobiomi

Useimmissa ihmisen mikrobiomeissa monimuotoisuutta pidetään terveyden merkinä, mutta emättimessä tilanne on päinvastainen ja mikrobiomi koostuukin tyypillisesti yhdestä vallitsevasta laktobasillilajista sekä 10–20 muusta bakteerisuvusta. Emättimen mikrobiomin koostumus on yksilöllinen ja muuttuu naisen elämän aikana (KUVA 1 ja 2). Lapsuudes-

sa mikrobiomi koostuu pääasiassa erilaisista anaeroobeista, difterioideista, koagulaasinegatiivisista stafylokokeista ja *Escherichia colista* (3). Murrosiässä kuukautiskierron käynnistyessä veren estrogeenipitoisuus suurenee ja emättimen limakalvon pintasolut alkavat tuottaa glykogeenia, jonka seurauksena mikrobiomi muuttuu laktobasillivoittoiseksi ja emättimen pH laskee. Samalla emättimen mikrobiomin bakteerilajien määrä vähenee (4). Laktobasillit ja levyepiteelin glykogeeni ylläpitävät emättimen ja kohdunnapukan levyepiteelin terveyttä muun muassa auttamalla levyepiteelisolujen uusiutumista sekä muodostamalla limakalvoja suojaavaa valkovuotoa. Menopausin jälkeen elimistön estrogeenipitoisuuksien pienentyessä ja epiteelisolujen glykogeenin tuotannon heikentyessä emättimen laktobasillien määrä vähenee ja mikrobiomi muuttuu vastaamaan menarkea edeltävää aikaa (5).

Valtaosalla valkoihoisista naisista emättimen mikrobiomi on tavallisesti yksi neljästä laktobasillivaltaisesta populaatiotyypistä, tyypillisimmillään *Lactobacillus crispatus* tai *Lactobacillus iners*-valtainen (6). Näin vaikuttaa olevan myös suomalaisnaisilla (Virtanen ym. julkaise-



KUVA 2. Emättimen mikrobiomin monimuotoisuuden muutokset iän mukaan.
HRT = hormonikorvaushoito

mattomat tulokset). Toisaalta noin neljäsosalla terveistä naisista emättimen mikrobiomin populaatiotyyppi ei ole laktobasillivaltainen (6). Tällaisen sekamuotoisen anaerobivoittoisen mikrobiomin on todettu olevan yleisempi etenkin tummaihoisilla ja latinalaisamerikkalaisilla naisilla (6) (TAULUKKO).

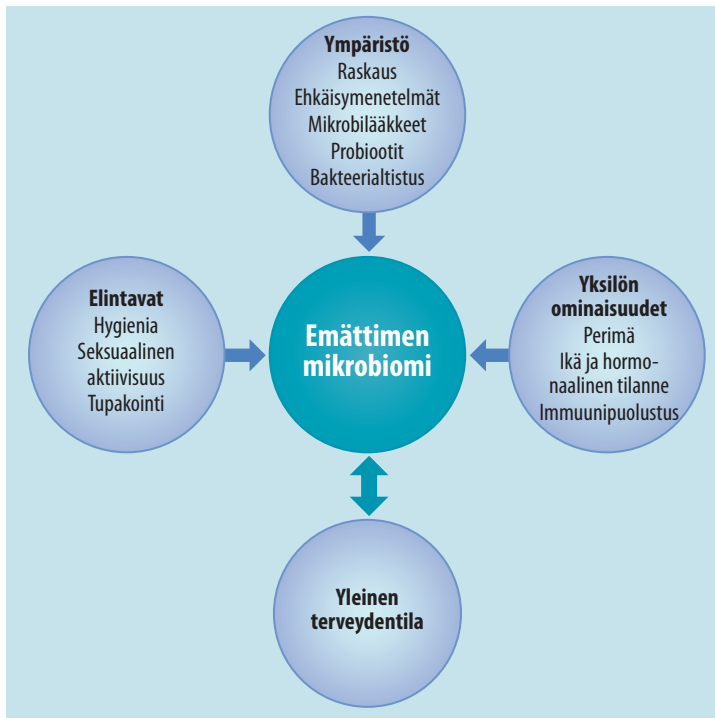
Emättimen mikrobiomiin vaikuttavat tekijät

Emättimen mikrobiomi on dynaaminen ympäristö, jonka koostumukseen ja tasapainoon vaikuttavat vallitsevat hormonaaliset tekijät, mukaan lukien kuukautiskierron eri vaiheet (7) (KUVA 3). Eri tekijöistä johtuvat häiriöt isäntä-mikrobiomisuhteessa voivat johtaa dysbioosiin, emättimen ekosysteemin polymikrobiaaliseen muutokseen ilman varsinaista aiheuttajapatogeenia. Pieni estrogeenipitoisuus ja vähentynyt laktobasillien määrä kuukautiskierron follikulaarivaiheen alussa altistavat dysbioosille, ja etenkin kuukautisvuodon aikaan emättimen mikrobiomi on herkkä bakteeritasapainon muutoksille (7). Uusi molekulaarinen tutkimus on johtanut emättimen mikrobiomin normaali-variaation parempaan ymmärtämiseen, mikä on keskeinen edellytys erilaisten häiriöiden ja patologisten tilojen tunnistamisessa (8).

Elintavat, kuten seksikumppaneiden mää-

rä, seksuaalinen aktiviteetti, emätinhuuhtelut, tupakointi, käytetty ehkäisy sekä mikrobilääkkeiden ja probioottien käyttö vaikuttavat emättimen mikrobiomin tasapainoon (4,7,9) (KUVA 3). Mikrobilääkkeiden käytön seurauksena emättimen mikrobiomin tasapaino voi häiriintyä ollen alttiimpi opportunistisille taudinaiheuttajille ja infektioille – muun muassa *Candida albicansin* liialliselle kasvulle ja hiivatu-lehdukselle. Estrogeenia ja progestiinia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet on liitetty normaaliin laktobasillivoittoiseen mikrobiomiin, mutta tulokset hormonikerukan vaikutuksesta mikrobiomin koostumukseen ovat olleet ristiriitaisia (10). Muu progestiiniehkäisy (progestiinipillerit, ehkäisykapselit) on liitetty niukka-*C. albicansin* kasvuun ja atrofiaan (11).

Emättimen normaalin mikrobiomin eroavaisuudet etnisyyden mukaan viittaavat mahdollisiin perinnöllisiin tekijöihin mikrobiomin valikoitumisessa. Vielä ei tarkalleen tiedetä, mikä tekijä laukaisee mikrobiomin muutoksen poikkeavaksi ja oireita aiheuttavaksi. Emättimen mikrobiomi vaikuttaa paikalliseen immuunivasteeseen, muun muassa erilaisten pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien erityykseen, mikä puolestaan vaikuttaa vastavuoroisesti mikrobiomiin (12). Immuunivasteessa, kuten sytokiinien ilmenemisessä, on laaja geneettinen variaatio (12). Emättimen mikrobiomin pää-



KUVA 3. Emättimen mikrobiomiin vaikuttavat tekijät.

tyypit vaihtelevat herkkyydeltään tasapainon muutoksiin: *L. crispatus* -valtaisen mikrobiomin on todettu olevan stabiilein ja ehkäisevän dysbioosia, kun taas *L. iners* -valtaiset mikrobiomit ovat alttiimpia muutoksille epäedulliseen suuntaan (7).

Emättimen mikrobiomi raskauden aikana

Raskausaikana emättimen mikrobiomin monimuotoisuus ja vaihtelevuus ovat vähäisempiä kuin muulloin (13,14). Tämän ajatellaan johtuvan tasaisemmasta hormonaalisesta ympäristöstä, kuukautisvuodon puuttumisesta tai mahdollisesti muuttuneesta seksuaalisesta aktiivisuudesta (13). Raskausaikana mikrobiomi koostuu pääasiassa laktobasillivaltaisista päätyypeistä etnisestä taustasta riippumatta, joskin muutoksille ja dysbioosille alttiimpi *L. iners* -valtainen mikrobiomi on yleisempi tummaihoisilla (13,15) (**TAULUKKO**). Raskauden edetessä laktobasillien määrä lisääntyy ja anaerobisten bakteerien määrä vähenee, mikä johtuu raskausajan suuremmasta estrogeeni-

pitoisuudesta, joka suosii laktobasilleja (13). Loppuraskaudessa emättimen mikrobiomin on todettu muuttuvan muistuttamaan raskautta edeltävää tilaa, jolla puolestaan voi olla vaikutusta synnytyksen käynnistymiseen (14). Synnytyksen jälkeen estrogeenitasojen laskiessa emättimen mikrobiomi muuttuu laktobasillivoittoisesta sekamuotoiseksi ja anaerobivoittoiseksi, riippumatta raskauden aikaisen mikrobiomin populaatiotyypistä tai naisen etnisestä taustasta (16).

Emättimen mikrobiomin dysbioosi ja sille altis *L. iners* on yhdistetty lisääntyneeseen ennenaikaisen synnytyksen riskiin, kun taas *L. crispatus* -valtaisella emättimen mikrobiomilla on todettu olevan ennenaikaisuudelta suojaava vaikutus (17). Tummaihoisilla naisilla tiedetään olevan suurentunut ennenaikaisuuden riski valkoisoihiin naisiin verrattuna, mikä emättimen mikrobiomi voisi osittain selittää.

Synnytystapa vaikuttaa lapsen mikrobiomin kehitykseen. Alateitse syntyvän vastasyntyneen mikrobiomi muistuttaa aluksi kehonosasta riippumatta emättimen mikrobiomia, kun taas keisarileikkauksella syntyvän vauvan mikrobiomi

TAULUKKO. Terveen naisen emättimen yleisimmät mikrobiomityypit ja niiden tyypilliset piirteet.

Vallitseva bakteerilaji/suku	Lactobacillus crispatus	Lactobacillus gasseri	Lactobacillus iners	Atopobium Prevotella Sneathia Gardnerella Anaerococcus ym.	Lactobacillus jensenii
Tyypillisiä piirteitä	Yleisin populaatio-tyyppi valkoihoisilla Stabiilein Matalin pH Estää haitallisten bakteerien kasvua Suojaa mahdollisesti ennenaikaiselta synnytykseltä Pienin riski sukupuolitaudeille, HI-virukselle ja HPV:lle Suojaa kohdunkaulan solumuutoksilta	Mahdollisesti nopeuttaa paranemista HPV-infektiosta	Yleisempi tummaihoisilla Altis dysbioosille ja muutoksille Liitetty ennenaikaiseen synnytykseen Suurentunut riski HPV-infektioille ja kohdunkaulan solumuutoksille	Yleisin populaatio-tyyppi tummaihoisilla ja latinalais-amerikkalaista syntyperää olevilla Pieni laktobasillipitoisuus Monimuotoinen Altis dysbioosille Korkeampi pH Korkea Nugent-pisteytys Liitetty bakteerivaginoosiin Yhdistetty huonompiin raskaustuloksiin hedelmöityshoidoissa Suurentunut riski kohdunkaulan solumuutoksille	Lisääntyy raskausaikana

Emättimen mikrobiomia hallitsee tyypillisesti yksi taulukon Lactobacillus-lajeista tai se on sekamuotoinen, jossa laktobasiljeja esiintyy niukemmin. Kaikki viisi mikrobiomityyppiä ovat tavallisia ja vallitsevia terveillä naisilla. Sekamuotoinen mikrobiomi on yhdistetty usein erilaisiin tautitiloihin.

HPV = ihmisen papilloomavirus (human papilloma virus)

Dysbioosi = häiriintynyt mikrobiflooran tasapaino

Nugent-pisteytys= Gram-värijäykseen perustuva pisteytys (0-10) bakteerivaginoosin arviointiin. Nugent-pisteet >7 puhuu bakteerivaginoosin puolesta.

on äidin ihon kaltainen (18). On esitetty, että keisarileikkauksella syntyvän lapsen ”swabbauksella”, eli äidin synnytyskanavan eritteillä sivelyllä heti syntymän jälkeen, voitaisiin muokata vastasyntyneen mikrobiomia alateitse syntyvän lapsen mikrobiomin kaltaiseksi (19). Swabbauksen mahdollisia hyötyjä ja haittoja ei kuitenkaan vielä tunneta, mutta on huomioitava, että käytäntöön liittyy infektioriski eikä se myöskään altista vastasyntyntä suoliston mikrobiomin kehityksen kannalta tärkeille äidin ulostebakteereille.

Mikrobiomi eri taudeissa

Bakteerivaginoosi (BV) on emättimen dysbioosi – normaali laktobasillivaltainen mikro-

biomi korvautuu anaerobisella sekamuotoisella mikrobiomilla. Erot paikallisten tulehdusväliaineteiden erityksessä ja immunosuppressio on liitetty suurentuneeseen BV:n riskiin (20). BV:lle ei ole tiedossa selkeää yksittäistä aiheuttavaa patogeenia, eikä tilaan useinkaan liity aktiivista tulehdusreaktiota. BV voidaan jakaa oireiseen (kutina, pahanhajuinen runsas valkovuoto) ja oireettomaan muotoon, mutta toisaalta diagnostiikassa käytetyt eri määritysmenetelmät eivät anna yhteneviä tuloksia. Verrottuna oireettomaan dysbioottiseen sekamuotoiseen mikrobiomiin, oireisen BV:n kehittymisessä geneettisesti säädellyllä immuunivasteella on merkitystä ja joidenkin proinflammatoristen sytokiinien pitoisuus on suurempi oireisessa tulehduksessa (12,20).

Ydinasiat

- ▶ Uudet sekvensointitekniikat ovat mahdollistaneet emättimen mikrobiomin aiempaa huomattavasti kattavamman kartoittamisen.
- ▶ Muutokset emättimen mikrobiomissa on yhdistetty useisiin gynekologisiin ja obstetrisiin sairauksiin.
- ▶ Mikrobiomi säätelee suorasti ja epäsuorasti muun muassa immuunijärjestelmän kautta emättimen alttiutta infektioille.
- ▶ Emättimen mikrobiomikoostumus on hyvin dynaaminen, ja tasapainoon vaikuttavat ainakin vallitsevat hormonaaliset tekijät, perintötekijät ja elintavat.

Uusilla menetelmillä BV:hen on liitetty bakteerisuvuista ainakin *Gardnerella*, *Sneathia*, *Megasphera*, *Prevotella* ja *Clostridium*, mutta aiempaa selkeämpiä uusille menetelmille perustuvia diagnostisia kriteereitä ei vielä ole luotu. Perinteinen bakteeriviljely ei myöskään sovellu BV:n diagnostiikkaan. BV hoidetaan yleensä metronidatsolilla, jolloin muutoksia emättimen mikrobiomissa voidaan nähdä jo vuorokauden kuluttua (21). Metronidatsoli-hoidon loputtua sekamuotoisten anaerobisten bakteerien määrä lisääntyy uudelleen nopeasti, mikä voi selittää BV:n toistuvaa luonnetta (21). Mikrobilääkehoidon aikana suun kautta otetut probiootit saattavat muuttaa emättimen mikrobiomia laktobasillivaltaisempaan suuntaan (22). Yhdistelmäehkäisy on liitetty vähentyneeseen ja kuparikierukan käyttö lisääntyneeseen BV:n riskiin verrattuna naisiin, joilla ei ole mitään ehkäisyvalmistetta käytössä (10,23). Myös seksuaalisen käyttäytymisen on todettu vaikuttavan BV:n esiintyvyyteen ja esimerkiksi kondomin käyttö vähentää riskiä (24).

Kohdunkaulan solumuutokset. Ihmisen papilloomavirus (HPV) on välttämätön muttei yksinään riittävä edellytys kohdunkaulan solumuutosten ja -syövän kehittymiseen. Emättimen matalan pH:n on havaittu vähentävän virusten (muun muassa HPV, HIV, HSV) tart-

tuvuutta, ja HPV:n paranemisnopeus saattaa riippua mikrobiomin tyypistä. Emättimen mikrobiomin monimuotoisuus ja bakteerivaginoo- si on myös yhdistetty HPV-tulehdukseen tai sen aiheuttamiin solumuutoksiin (25). Mikrobiomin lajikirjon on lisäksi havaittu nousevan portaittain solumuutosten vakavuuden mukaan (25). Seurantatutkimuksia mikrobiomista ja kohdunkaulan solumuutoksista ei vielä ole, eikä syysuhdetta mikrobiomin ja kohdunkaulan syövän välillä ole osoitettu.

Sukupuolitaudit. Emättimen poikkeava mikrobiomi, mukaan lukien BV, on yhdistetty sukupuoliteitse leviäviin muihin taudinaiheuttajiin, kuten *Chlamydia trachomatikseen*, *Neisseria gonorrhoeaen*, *Trichomonas vaginalikseen*, *Herpes simplex* ja HI-virukseen (26). Anaerobitai *L. iners* -valtaisen emättimen mikrobiomin on todettu lisäävän *C. trachomatiksen* tartuntakykyä ja yksilön herkkyyttä saada tartunta (27), kun taas laktobasillien on havaittu estävän *C. trachomatiksen* kasvua muun muassa maitohapon ja vetyperoksidin tuotannon sekä sitä seuraavan happamuuden lisääntymisen avulla (28). BV:hen liittyvä laktobasillien määrän väheneminen käynnistää kohdunkaulaa suojaavaa limaa hajottavien entsyymien tuotannon, ja liman hajoaminen mahdollistaa tulehduksen etenemisen ja nousun emättimestä kohdunkaulaa pitkin sisäsynnyttimiin (29). Pitkittyessään tai usein toistuessaan sisäsynnytintulehdus (pelvic inflammatory disease; PID) voi arpeuttaa munanjohtimia ja altistaa munanjohdinperäiselle lapsettomuudelle ja kohdun ulkopuoliselle raskaudelle (30). Paitsi yksilön geneettisesti säädellyllä immuunivasteella, myös emättimen vallitsevilla mikrobiomilla on todettu olevan iso merkitys yksilöiden välisille eroille klamydiatartunnan aiheuttamien jälkitautien kehitymisessä (28). PID voi olla alkuvaiheessa vähäoireinen tai oireeton, ja *C. trachomatiksen* aiheuttama klamydiatulehdus tai *N. gonorrhoeaen* aiheuttama tippuri löydetään sen taustalta yhä harvemmin. PID on usein sekamuotoinen tulehdus, jossa BV:hen liitetyillä emätinbakteereilla on merkittävä osuus. Paitsi yhdistettynä *C. trachomatikseen* tai *N. gonorrhoeaen*, BV:n on todettu olevan myös PID:n itsenäinen riskitekijä.

Heikentynyt hedelmällisyys

Poikkeava emättimen mikrobiomi, erityisesti BV, on yhdistetty naisen heikentyneeseen hedelmällisyyteen. Jopa 39 %:lla lapsettomuustutkimuksiin hakeutuvista naisista on todettu mikrosopiaan perustuen poikkeava emättimen mikrobiomi (31). Vahvin yhteys on todettu BV:n ja munanjohdinperäisen lapsettomuuden välillä (32). Myös naisilla, joilla on munarakulan kypsymishäiriöön perustuva hedelmättömyys, emättimen laktobasillit saattavat olla korvautuneet sekamuotoisella anaerobiflooralla (32). Osa niin sanotusta selittämättömästä lapsettomuudesta voikin selittyä poikkeavalla emättimen mikrobiomilla tai kohdunkaulan tulehduksellisella vasteella vallitsevaan mikrobiomiin (33).

Aiemmin kohtuontelon ajateltiin olevan steriili, mutta nykykäsityksen mukaan myös kohdun limakalvolla on oma mikrobiominsa, joka on samankaltainen emättimen ja kohdunkaulan mikrobiomin kanssa (34). Emättimen ja kohdun limakalvon mikrobiomin on todettu vaikuttavan hedelmöityshoitojen tuloksiin (34). Noin joka kolmas koeputkihedelmöityksen jälkeinen alkionsiirto johtaa alkion kiinnittymiseen kohdun limakalvoon. Tähän vaikuttaa paitsi siirrettävän alkion laatu, myös kohdun limakalvon vastaanottavuus. Emättimen mikrobiomin on todettu vaihtelevan koeputkihedelmöityshoitosyklin aikana, mikä riippuu hormonaalisesta tilanteesta. BV ja anaerobipainotteinen sekamuotoinen emättimen mikrobiomi on yhdistetty huonompiin raskaustuloksiin, kun taas alkionsiirtohetkellä laktobasillivoittoisen mikrobiomin on todettu ennustavan onnistunutta raskautta (35). Alkionsiirtohetkellä vallitsevalla kohdun limakalvon mikrobiomilla uskotaan olevan merkitystä alkion kiinnittymiseen (34). Myös hedelmöityshoidon jälkeisen keskenmenon riski ensimmäisen raskauskolmanneksen loppuun saakka saattaa olla suurempi BV:tä sairastavilla naisilla (31).

Lopuksi

Uudet tekniikat avaavat mielenkiintoisia näkymiä ja muuttavat käsitystämme bakteereista,

tautien synnystä ja jopa normaalista fysiologiasta. Voimme siirtyä pois pelkästään patogeenikeskeisestä ajattelusta ja ymmärtää mikrobiomin merkityksen ihmiselle aiempaa laajemmin. Erilaiset muutokset emättimen mikrobiomin koostumuksessa onkin yhdistetty moniin sairauksiin, ja tiedon määrän odotetaan lisääntyvän kiihtyvällä vauhdilla merkittävien tutkimusinvestointien myötä.

Bakteerit eivät ole pelkästään taudinaiheuttajia, vaan eri mikrobiomit ovat erottamaton osa toimivaa ihmiskehoa. Mikrobiomiperäisten geenien määrä on satoja kertoja suurempi kuin ihmisen genomien. Näin ollen mikrobiomit voidaan nähdä osana ihmisten geneettistä monimuotoisuutta, ja ne vaikuttavat yksilölliseen sairastumisalttiuteen ja taudinkulkuun. Nykytiedon valossa patologisten tulehdus- ja tautivasteiden ymmärretään johtuvan myös mikrobiomien ekologisista muutoksista, ei yksin yksittäisten bakteerilajien aiheuttamasta tulehduksesta (3). Ymmärrys yksilö- ja ympäristötekijöiden moninaisista vaikutuksista mikrobiomin rakenteeseen ja ominaisuuksiin lisääntyy ja luo perustan sille, että mikrobiomeja voitaisiin tulevaisuudessa muokata terveyttä edistävään suuntaan. ■

KAISA KERVINEN, LL, erikoistuva lääkäri

TIINA RANTSI, LL, erikoistuva lääkäri

Naistentaudit ja synnytys, Helsingin yliopisto ja HYKS

SEPPO VIRTANEN, LL, DI, erikoistuva lääkäri

Naistentaudit ja synnytys, Helsingin yliopisto ja HYKS ja immunobiologian tutkimusohjelma, bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum

MERVI HALTTUNEN-NIEMINEN, dosentti, LKT, kliininen opettaja

PEKKA NIEMINEN, dosentti, LKT, osastonylilääkäri

Naistentaudit ja synnytys, Helsingin yliopisto ja HYKS

ANNE SALONEN, dosentti, FT, yliopistotutkija

Immunobiologian tutkimusohjelma, bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum

ILKKA KALLIALA, LT, erikoistuva lääkäri, Honorary Clinical Lecturer

Naistentaudit ja synnytys, Helsingin yliopisto ja HYKS ja Department of Surgery and Cancer, Institute of Reproductive and Developmental Biology, Faculty of Medicine, Imperial College, Lontoo

SIDONNAISUUDET

Kaisa Kervinen, Tiina Rantsi, Mervi Halttunen, Pekka Nieminen,

Anne Salonen: Ei sidonnaisuuksia

Ilkka Kalliala: Apurahana (Eemil Aaltosen säätiö, Sigrid Juséliuksen säätiö)

KIRJALLISUUTTA

1. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016;17:333–51.
2. Callahan BJ, Proctor D, Relman DA, ym. Reproducible research workflow in R for the analysis of personalized human microbiome data. *Pac Symp Biocomput* 2016;21:183–94.
3. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017;595:451–63.
4. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, ym. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res* 2012;160:267–82.
5. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42–50.
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, ym. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4680–7.
7. Gajer P, Brotman RM, Bai G, ym. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012;4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
8. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, ym. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One* 2014;9. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
9. Brotman RM, He X, Gajer P, ym. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014;14:471.
10. Brooks JP, Edwards DJ, Blithe DL, ym. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception* 2017;95:405–13.
11. Donders G, Bellen G, Janssens D, ym. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:43–8.
12. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, ym. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunology* 2015;42:965–76.
13. Romero R, Hassan SS, Gajer P, ym. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2:4.
14. Aagaard K, Riehle K, Ma J, ym. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012;7:e36466.
15. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, ym. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci* 2014;21:32–40.
16. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, ym. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015;5:8988.
17. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, ym. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017;5:6.
18. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, ym. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971–5.
19. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, ym. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250–3.
20. Murphy K, Mitchell CM. The interplay of host immunity, environment and the risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis* 2016;214(Suppl 1):S29–35.
21. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, ym. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2015; 212:793–802.
22. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, ym. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:27799.
23. Ferraz do Lago R, Simões JA, Bahamondes L, ym. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception* 2003;68:105–9.
24. Muzny CA, Schwelbe JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis* 2016;214(Suppl 1):S1–5.
25. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, ym. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* 2016;4:58.
26. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015;104:1351–7.
27. van der Veer C, Bruisten SM, van der Helm JJ, ym. The cervicovaginal microbiota in women notified for chlamydia trachomatis infection: a case-control study at the sexually transmitted infection outpatient clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2017;64:24–31.
28. Ziklo N, Huston WM, Hocking JS, ym. Chlamydia trachomatis genital tract infections: when host immune response and the microbiome collide. *Trends Microbiol* 2016;24:750–65.
29. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015;372:2039–48.
30. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, ym. Risk of sequelae after chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010;201(Suppl 2):134–55.
31. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, ym. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28:1809–15.
32. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. *BJOG* 2002;109:714–7.
33. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, ym. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med* 2001;46:806–10.
34. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, ym. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684–703.
35. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, ym. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016;31:795–803.

SUMMARY

Vaginal microbiome and health

Vaginal microbiome is a dynamic ecosystem. Its composition and equilibrium is influenced not only by hormonal factors, but also by antibiotics, contraception, and general health and lifestyle. Compared with the intestinal microbiome or that of the skin, vaginal microbiome is fairly simple, typically consisting of one dominant *Lactobacillus* species and ten to twenty other bacterial genera. Recent advances in molecular techniques have enabled more accurate and extensive characterization of bacterial communities and shown that the vaginal microbiome is far more important to a woman's health than previously thought. Changes in normal vaginal microbiome have been linked to adverse reproductive outcomes, such as prematurity and subfertility, sexually transmitted diseases, bacterial vaginosis and cervical neoplasia. The knowledge of the ecology and dynamics of vaginal microbiome is still scarce, but due to the very active research the understanding is swiftly expanding.