

## **Tinjauan Pustaka : Mekanisme *Bacterial Vaginosis* dalam Infeksi Intrauterin dan Dampaknya terhadap Kesehatan Reproduksi Wanita**

**Diah Ayuningtyas<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>, Sutarto<sup>3</sup>, TA Larasati<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Kandungan, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Epidemiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### **Abstrak**

Infeksi intrauterin merupakan kondisi peradangan yang melibatkan berbagai komponen kehamilan, termasuk cairan ketuban, plasenta, janin, membran amnion, dan desidua. Salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap infeksi ini adalah infeksi asenden dari traktus genital bawah, di mana mikroorganisme seperti *Ureaplasma*, *Escherichia coli*, dan *Streptococcus agalactiae* naik menuju rongga amnion. Ketidakseimbangan mikrobiota vagina, seperti pada bacterial vaginosis (BV), memperparah risiko infeksi asenden, dengan menggantikan dominasi *Lactobacillus* yang bersifat protektif dengan patogen anaerob. Kondisi ini dapat memicu berbagai komplikasi obstetri, termasuk persalinan prematur, pecahnya membran prematur, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas maternal serta neonatal. Penelitian menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota vagina dapat berdampak signifikan terhadap kesehatan reproduksi. Proses seperti menstruasi, aktivitas seksual, dan intervensi medis invasif dapat mengubah komposisi mikrobiota, mempengaruhi pH vagina, dan mengurangi dominasi *Lactobacillus*, sehingga meningkatkan risiko infeksi intrauterin. Selain itu, pompa rahim berperan dalam transfer mikroorganisme dari vagina ke rongga rahim, yang semakin meningkatkan risiko infeksi. Dengan kemajuan teknologi molekuler, pemahaman terhadap mikrobiota vagina dan rahim semakin berkembang, terutama dalam kaitannya dengan mekanisme infeksi intrauterin. Ketidakseimbangan mikrobiota tidak hanya berkontribusi terhadap inflamasi, tetapi juga mengubah jalur sinyal imunologi, mengurangi fungsi penghalang epitel endometrium, dan memungkinkan patogen menembus plasenta. Oleh karena itu, pendekatan berbasis mikrobiota, seperti penggunaan probiotik *Lactobacillus*, serta edukasi mengenai kesehatan reproduksi, menjadi strategi potensial dalam mencegah komplikasi yang berhubungan dengan infeksi intrauterin.

**Kata Kunci:** *Bacterial vaginosis*, infeksi asenden, infeksi intrauterin, kesehatan reproduksi, mikrobiota vagina

## **Literature Review: Mechanism of Bacterial Vaginosis in Intrauterine Infection and Its Impact on Women's Reproductive Health**

### **Abstract**

Intrauterine infection is an inflammatory condition involving various components of pregnancy, including the amniotic fluid, placenta, fetus, amniotic membranes, and decidua. One of the main mechanisms contributing to this infection is ascending infection from the lower genital tract, in which microorganisms such as *Ureaplasma*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus agalactiae* ascend into the amniotic cavity. Imbalances in the vaginal microbiota, such as in bacterial vaginosis (BV), exacerbate the risk of ascending infection, by replacing the protective *Lactobacillus* dominance with anaerobic pathogens. This condition can lead to various obstetric complications, including preterm labor, preterm rupture of membranes, and increased maternal and neonatal morbidity and mortality. Studies have shown that changes in the vaginal microbiota can have significant impacts on reproductive health. Processes such as menstruation, sexual activity, and invasive medical interventions can alter the composition of the microbiota, affect vaginal pH, and reduce the dominance of *Lactobacillus*, thereby increasing the risk of intrauterine infection. In addition, uterine pumps play a role in the transfer of microorganisms from the vagina to the uterine cavity, further increasing the risk of infection. With the advancement of molecular technology, the understanding of vaginal and uterine microbiota is growing, especially in relation to the mechanism of intrauterine infection. Microbiota imbalance not only contributes to inflammation, but also alters immunological signaling pathways, reduces the barrier function of the endometrial epithelium, and allows pathogens to cross the placenta. Therefore, microbiota-based approaches, such as the use of *Lactobacillus* probiotics, as well as education about reproductive health, are potential strategies in preventing complications associated with intrauterine infection.

**Keywords:** Ascending infection, bacterial vaginosis, intrauterine infection, reproductive health, vaginal microbiota

Korespondensi: Diah Ayuningtyas, Alamat Jl. Malaka Raya, Kec. Duren Sawit, Jakarta Timur, Hp 081296079576, E-mail: [ayudiahts@gmail.com](mailto:ayudiahts@gmail.com)

## Pendahuluan

Infeksi intrauterin merupakan kondisi peradangan yang melibatkan cairan ketuban, plasenta, janin, membran amnion, atau desidua.<sup>1</sup> Berbagai mekanisme jalur invasi telah diidentifikasi sebagai kontribusi potensial dalam patogenesis infeksi intra-amniotik. Jalur tersebut mencakup infeksi asenden dari traktus genital bagian bawah melalui serviks, penyebaran hematogen dari lokasi jauh seperti usus atau rongga mulut melalui plasenta, penyebaran retrograde dari rongga peritoneum melalui tuba falopi, hingga introduksi mikroorganisme secara iatrogenik selama prosedur medis invasif. Di antara mekanisme tersebut, infeksi asenden dari traktus genital bagian bawah diakui secara luas sebagai jalur utama yang menyebabkan invasi mikroba ke dalam rongga amnion.<sup>2</sup> Hal ini didukung oleh temuan bahwa taksa bakteri yang paling sering diidentifikasi di rongga amnion umumnya merupakan anggota khas mikrobiota vagina manusia.<sup>3</sup>

Mikrobioma manusia terdiri dari triliunan mikroba yang hidup di berbagai bagian tubuh, terutama area vagina. Hal ini termasuk bakteri, archaea, protozoa, fungi, dan virus (genom kolektif ini disebut "mikrobioma").<sup>4</sup> Mikroorganisme utama yang berperan mencakup spesies *Ureaplasma*, *Escherichia coli*, dan *Streptococcus agalactiae*, yang dapat naik dari vagina menuju uterus.<sup>5,6</sup> Invasi asenden dari vagina menuju rongga intrauterin sering terjadi pada rongga amnion, yang mengakibatkan komplikasi obstetri seperti persalinan prematur, korioamnionitis, disfungsi persalinan, morbiditas maternal, serta morbiditas dan mortalitas neonatal.<sup>7</sup>

Bacterial vaginosis (BV) adalah penyakit infeksi saluran reproduksi wanita yang paling umum, dengan prevalensi global sekitar 21,2 juta (29,2%).<sup>8</sup> Kondisi ini merupakan ketidakseimbangan mikrobiota vagina, di mana spesies *Lactobacillus* yang biasanya dominan digantikan oleh campuran mikroorganisme anaerob obligat, yang secara khusus mencakup *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Sneathia*, dan lain-lain.<sup>9</sup> Gangguan ini umumnya

bermanifestasi sebagai peningkatan keputihan dengan bau khas dan dampaknya melampaui sekadar ketidaknyamanan.<sup>10</sup>

Ketidakeimbangan ini juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko patogen vagina lainnya untuk mencapai saluran genital bagian atas, termasuk rahim dan rongga amnion, melalui keberadaan enzim yang mengurangi kemampuan leukosit inang melawan infeksi. Selain itu, pelepasan endotoksin yang merangsang produksi sitokin dan prostaglandin dalam vagina dapat memicu proses inflamasi yang berujung pada infeksi intrauterin.<sup>11</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infeksi bakteri di vagina dapat menyebar ke uterus, dan flora vaginal merupakan sumber penting bagi kolonisasi bakteri pada endometrium pada wanita hamil. Bacterial Vaginosis dapat menyebabkan endometritis dan salpingitis secara asenden, yang mengarah pada hasil reproduksi yang buruk. Kondisi ini juga ditemukan berhubungan dengan berbagai masalah reproduksi, seperti keguguran, kelahiran prematur, pecahnya membran prematur, dan lain sebagainya.<sup>12</sup>

Seiring dengan kemajuan teknologi deteksi mikrobiota, pemahaman tentang peran mikroorganisme dalam saluran reproduksi wanita, khususnya yang terkait dengan infeksi intrauterin, semakin berkembang. *Bacterial vaginosis*, yang memengaruhi keseimbangan mikrobiota vagina, telah terbukti berhubungan erat dengan berbagai komplikasi reproduksi, seperti keguguran, kelahiran prematur, dan infeksi asenden, yang meningkatkan risiko morbiditas maternal dan neonatal.<sup>13</sup> Penelitian molekuler memberikan wawasan yang lebih mendalam mengenai komposisi dan keragaman mikrobiota dalam rongga amnion dan vagina, yang dapat memperkaya pengetahuan tentang mekanisme infeksi intrauterin dan interaksi mikrobiota antara kedua lokasi tersebut. Pemahaman mendalam terkait karakteristik mikrobiota vagina dalam perannya mempengaruhi implantasi embrio, perkembangan plasenta, dan hasil kehamilan yang optimal, sangat penting untuk meningkatkan kesehatan reproduksi wanita dan ibu hamil.

**Isi**

Metode yang digunakan pada penulisan ini adalah *literature review* dengan menggunakan beberapa artikel penelitian. Sumber literatur yang digunakan dicari menggunakan *PubMed*, *google scholar* dan *Science Direct*. Kriteria yang disertakan dari pencarian yaitu artikel yang menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan waktu publikasi 10 tahun terakhir (2014-2024). Untuk mencari artikel yang relevan, artikel dicari dengan kata kunci “*Bacterial Vaginosis*”, “*Intrauterine Infection*” dan “*Ascending Infection*”.

Ketidakseimbangan mikrobiota vagina telah menjadi perhatian utama dalam kesehatan reproduksi wanita, karena dapat memicu berbagai gangguan pada sistem reproduksi. Dalam kondisi normal, mikrobiota vagina didominasi oleh strain *Lactobacillus* yang menghasilkan asam laktat, yang berfungsi sebagai penghalang terhadap perkembangan patogen. Selain asam laktat, *Lactobacillus* juga menghasilkan senyawa lain seperti hidrogen peroksida dan bakteriocin yang berperan dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme berbahaya. Namun, perubahan keseimbangan ini, yang dikenal sebagai disbiosis, dapat memicu respon inflamasi dan imun yang berlebihan, berpotensi menyebabkan berbagai kondisi patologis pada saluran reproduksi wanita.<sup>14</sup>

Pada beberapa wanita, menstruasi atau aktivitas seksual dapat memicu pergantian

antara berbagai Tipe Mikrobiota Vagina (CST) pada waktu yang berbeda. Fase folikuler estrogen menyebabkan sel epitelium vagina menebal dan mengeluarkan lebih banyak glikogen; proses pemecahan glikogen ini menghasilkan asam laktat dan hidrogen peroksida, yang menurunkan pH vagina dan memfasilitasi serta cenderung menstabilkan proliferasi *Lactobacillus*, dengan mengurangi jumlah dan keragaman anaerob lainnya. Sebaliknya darah menstruasi menetralkan lingkungan asam vagina, dan kenaikan pH intravaginal menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam jumlah mikroorganisme anaerob sebagai simbiosis, dengan penurunan jumlah *Lactobacillus*.<sup>15</sup>

Ketidakseimbangan flora vagina dapat meningkatkan kerentanannya terhadap infeksi atau komplikasi reproduksi. Ketika homeostasis mikroekologi vagina terganggu, terjadi ketidakseimbangan flora vagina, respons inflamasi abnormal, dan respons imun yang tidak normal. Kondisi ini dapat memicu risiko infeksi genital, penyakit radang panggul, serta hasil kehamilan yang merugikan, termasuk persalinan prematur dan preeklamsia.<sup>16, 17</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan dalam mikrobiota vagina terkait dengan persalinan prematur (PTB), pecahnya ketuban lebih awal, korioamnionitis, penghentian kehamilan, dan hasil kehamilan yang merugikan lainnya.<sup>17</sup>

**Tabel 1.** Penelitian Terbaru tentang Mikroba Saluran Reproduksi Wanita dan Kelahiran Prematur

No	Penulis	Pasien (N)	Taksa vaginal yang meningkat pada kelahiran prematur (PTB).	Taksa vaginal yang menurun pada kelahiran prematur (PTB).
1.	Payne <i>et al.</i> , 2021 <sup>18</sup>	Kelahiran prematur (n=58)	<i>Gardnerella spp.</i> , <i>Lactobacillus iners</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus Gasseri</i> , <i>Lactobacillus jensenii</i>
2.	Kosti <i>et al.</i> , 2020 <sup>19</sup>	Kelahiran prematur (n=112) Kelahiran Cukup Bulan (n=303)	<i>Olsenella</i> , <i>Clostridium sensu stricto</i> , <i>Didiister</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Atobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Aerococcus</i>	<i>Lactobacillus app.</i> <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus spp.</i>
3.	Fettweis <i>et al.</i> , 2019 <sup>20</sup>	Kelahiran prematur (n=45) Kelahiran Cukup Bulan (n=90)	<i>Aerococcus spp.</i> , <i>BVAB1</i> , <i>BVAB2</i> , <i>Coriobacteriaceae species</i> , <i>Dialister spp.</i> , <i>Parvimonassp</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Sneathia amnii</i> , <i>Sneathia sanguinegens</i> , <i>TM7-H1</i>	<i>Lactobacillus app.</i>

4.	Elovitz <i>et al.</i> , 2019 <sup>21</sup>	Kelahiran prematur (n=107) Kelahiran Cukup Bulan (n=432)		<i>Mobiluncus curtsii</i> , <i>Mobiluncus Mulieris</i> , <i>Sneathia sanguinegens</i> , <i>Atopobium spp</i> , <i>Megasphaera spp</i> , <i>Lactobacillus iners</i> , <i>b-defensin-2</i>	<i>Lactobacillus app.</i>
5.	Wittkin, <i>et al.</i> , 2019 <sup>22</sup>	Kelahiran prematur (n=56) Kelahiran Cukup Bulan (n=284)		<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus spp.</i>
6.	Callahan <i>et al.</i> , 2017 <sup>23</sup>	Kelahiran prematur (n=50) Kelahiran Cukup Bulan (n=85)		<i>Gardnerella spp.</i>	
7.	DiGiulio <i>et al.</i> , 2015 <sup>24</sup>	Kelahiran prematur (n=15) Kelahiran Cukup Bulan (n=49)		<i>Gardnerella spp</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Lactobacillus app.</i>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ketidakseimbangan mikrobiota vagina dapat menyebabkan dominasi bakteri patogen, seperti *Gardnerella spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Olsenella*, dan *Clostridium*. Kondisi ini menghambat pertumbuhan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Flavobacterium*, yang memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan reproduksi wanita. Flora normal ini, terutama *Lactobacillus*, memiliki peran protektif melalui produksi asam laktat yang menjaga pH vagina tetap asam, sehingga menciptakan lingkungan yang tidak mendukung bagi patogen. Ketidakseimbangan ini berimplikasi pada peningkatan risiko infeksi saluran reproduksi bawah, yang dapat meluas ke saluran reproduksi atas dan menyebabkan komplikasi seperti kelahiran prematur.<sup>25</sup>

Infeksi ascendens intrauterin merupakan mekanisme utama penyebaran bakteri patogen dari saluran reproduksi bawah ke rongga rahim. Meskipun lendir serviks berfungsi sebagai penghalang alami, bukti menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu, mekanisme ini dapat terganggu. Misalnya, hubungan seksual memungkinkan air mani yang mengandung mikroorganisme memasuki rahim melalui lendir serviks. Studi pada manusia dan hewan mengungkapkan bahwa transfer mikroba lain seperti *Escherichia coli* dapat terjadi dalam

waktu singkat, yaitu sekitar 15 menit setelah aktivitas seksual, melalui proses pompa rahim.<sup>26,27</sup> Penelitian telah menunjukkan bahwa pompa rahim mampu mentransfer isotop radioaktif dari vagina ke rahim dalam waktu 15 menit setelah berhubungan seksual. Sejalan dengan hipotesis ini, sebuah penelitian pada tikus hamil menemukan bahwa terdapat mikrobiota lain seperti *Escherichia coli* bioluminescent yang dapat berpindah dari vagina ke rongga rahim dan menyebabkan kelahiran prematur.<sup>27</sup>

Selain hubungan seksual, prosedur medis seperti pengambilan oosit dalam teknologi reproduksi berbantu, pemasangan atau pengangkatan alat kontrasepsi intrauterin, serta intervensi invasif lainnya dapat merusak integritas sumbat lendir serviks, sehingga memfasilitasi perpindahan bakteri dari vagina ke rongga rahim. Proses ini meningkatkan risiko infeksi intrauterin, yang telah dikaitkan dengan perubahan komposisi mikrobiota rahim, inflamasi, dan komplikasi obstetrik seperti kelahiran prematur dan chorioamnionitis.<sup>28</sup>

Mikrobiota rahim normal seharusnya mendukung kehamilan melalui dominasi bakteri menguntungkan. Namun, keberadaan patogen seperti *Bacteroides*, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus*, dan *Ureaplasma urealyticum* dapat mengganggu homeostasis ini. Bakteri-bakteri

tersebut diketahui mampu menembus membran amnion dan korion plasenta, menyebabkan infeksi intrauterin yang memicu respons inflamasi sistemik dan lokal, serta meningkatkan risiko kelahiran prematur dan komplikasi kehamilan lainnya.<sup>29</sup> Kehamilan itu sendiri merupakan suatu proses biologis yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem kekebalan tubuh dan reproduksi manusia, karena janin (yang tidak memiliki genetik yang sepenuhnya terpisah dari kedua orang tua) harus dipertahankan sepanjang periode gestasi.<sup>30</sup> Keseimbangan mikrobiota rahim memegang peranan krusial dalam menjaga stabilitas imunologi selama kehamilan. Mekanisme ini dapat dijelaskan melalui beberapa aspek:<sup>31</sup>

1) Ketidakseimbangan mikrobiota memengaruhi jalur sinyal molekuler melalui aktivasi reseptor *toll-like*, yang dapat memicu respons inflamasi. Respons ini melibatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang mengubah lingkungan imunologi lokal di rahim dan berpotensi merusak perkembangan janin. 2) Beberapa patogen diketahui mengurangi kadar protein junction pada epitel endometrium, sehingga mengganggu fungsi penghalang dan memfasilitasi penetrasi patogen ke plasenta. Mikroorganisme menguntungkan memiliki kemampuan untuk menghambat proliferasi patogen melalui kompetisi nutrisi dan produksi metabolit seperti asam lemak rantai pendek, yang bersifat antimikroba. 3) Mikrobiota lokal menghasilkan metabolit yang dapat berfungsi sebagai molekul sinyal, mengatur aktivitas sel imun, dan mendukung toleransi imun terhadap janin.

Ketidakeimbangan mikrobiota vagina yang memicu dominasi patogen telah dikaitkan dengan risiko infeksi ascendens intrauterin dan komplikasi kehamilan seperti kelahiran prematur. Upaya pencegahan yang berfokus pada pemulihan keseimbangan mikrobiota, misalnya melalui probiotik berbasis *Lactobacillus*, menawarkan pendekatan yang menjanjikan dengan memperkuat perlindungan alami tubuh terhadap infeksi. Selain itu, edukasi terkait praktik seksual yang aman, pengurangan prosedur medis invasif yang tidak perlu, serta pemantauan mikrobiota selama kehamilan menjadi langkah penting untuk melindungi ibu dan janin.<sup>32</sup>

## Simpulan

Keseimbangan mikrobiota vagina penting untuk dominasi bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Flavobacterium* yang mendukung kesehatan reproduksi. Ketidakseimbangan mikrobiota, dengan peningkatan patogen seperti *Gardnerella spp.* dan *Ureaplasma spp.*, berpotensi memicu infeksi ascendens intrauterin yang dapat menyebabkan komplikasi kehamilan, termasuk kelahiran prematur dan infeksi janin

## Daftar Pustaka

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Washington, DC: ACOG; 2017.
2. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion: a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019;47(9):915–31.
3. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324-35.
4. Lloyd PJ, Abu A, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51.
5. Rittenschober B, Besseling-van der Vaart I, Schreurs N, Kiss H, Fuchs A, Berger A, et al. Intrauterine detection of *Ureaplasma* species after vaginal colonization in pregnancy and neonatal outcome. *Neonatology.* 2024;121(2):187–94.
6. Akgör E. The female genital tract microbiome: a review. *Jinekoloj Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2024.
7. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, Maymon E, Romero R. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Perinat Med.* 2018;46(1):9–20.

8. Arini M, Putri AI, Wulandari D. The analysis study of prevalence, diagnosis, and management of bacterial vaginosis: a comprehensive systematic review. *Int J Med Sci Health Res.* 2024.
9. Kairys N, Carlson K, Garg M. Bacterial vaginosis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
10. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: an insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog.* 2019.
11. Priya A, Devi P, Kumar V, et al. Insights into bacterial vaginosis. 2024;641-66.
12. Cobo T, Kacerovsky M, Vives I, Fernandez Y, Carmona F, Palacio M. Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(5):570–9.
13. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DS, Sun CL, Costello EK, Jansson JK, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(37):966–71.
14. Shen L, Zhang Y, Zhou W, Wang X, Li Y, Li C, et al. The function and mechanism of action of uterine microecology in pregnancy immunity and its complications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;1–16.
15. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. *Front Microbiol.* 2020;11:551.
16. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018;26(1):16–32.
17. Fettweis J, Serrano MG, Sheth NU, Mayer CM, Glascock AL, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–21.
18. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease. 2017;10-15.
19. Kosti I, Latorre-Pérez A, Trejo-Castillo D, et al. Meta-analysis of vaginal microbiome data provides new insights into preterm birth. *Front Microbiol.* 2020;11:476.
20. Fettweis J, Serrano MG, Sheth NU, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–21.
21. Elovitz MA, Anton L, Bastek JA, Brown AG. Cervicovaginal microbiota local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. 2019;10(1):1305.
22. Witkin SS, Fettweis JM, Serrano MG, et al. Vaginal biomarkers that predict cervical length and dominant bacteria in the vaginal microbiomes of pregnant women. *mBio.* 2019;10(5).
23. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DS, Sun CL, Costello EK, Jansson JK, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(37):966–71.
24. DiGiulio DB, Callahan BJ, Goltsman DS, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(35):11060–5.
25. Lenz JD, Dillard JP. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* and the host defense in ascending infections of human fallopian tube. *Front Immunol.* 2018;9:2710.
26. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875.
27. Suff N, Story L, Shennan A. Ascending vaginal infection using bioluminescent bacteria evokes intrauterine inflammation, preterm birth, and neonatal brain injury in

- pregnant mice. *Am J Pathol.* 2018;188(10):2164–76.
28. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Elias RT. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Pathog.* 2016.
  29. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):177–8.
  30. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. *Front Microbiol.* 2020;11:551.
  31. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancy pathologies and altered microbiota. *Front Immunol.* 2019;10:282.
  32. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Hobeika E, Elias RT. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Pathog.* 2016;469-70.
- .