

مروری بر نقش میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان در سلامت باروری

عاطفه بیات^۱، فاطمه صفری^۱، هتاو قاسمی تهرانی^۱، منیر دودی^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: سلامت باروری زنان، با چالش‌های بنیادینی روبه‌روست. پژوهش‌های اخیر حاکی از آن است که میکروبیوم با آناتومی، بافت‌شناسی و سیستم ایمنی دستگاه تناسلی زنان، که ارکان اصلی حفظ سلامت باروری و پیشگیری از عوارض نامطلوب بارداری به شمار می‌روند، در تعامل است. با این حال، سازوکارهای دقیقی که زیربنای این تعامل و تأثیر میکروبیوم بر عملکردهای فیزیولوژیکی دستگاه تناسلی هستند، هنوز ناشناخته باقی مانده‌اند و به‌عنوان حوزه‌ای نوین در پژوهش‌های میکرواکولوژی دستگاه تناسلی زنان مطرح می‌شوند.

روش‌ها: در این مقاله مروری، با نگاهی نوین، به بررسی سازوکارهای تعامل میان میکروبیوم و آناتومی، بافت‌شناسی، و سیستم ایمنی دستگاه تناسلی زنان پرداخته شده است. همچنین عواملی که بر ترکیب میکروبیوم این دستگاه تأثیر می‌گذارند و رویکردهای پزشکی در مدیریت سلامت دستگاه تناسلی زنان مبتنی بر میکروبیوم مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: این مطالعه بر نقش محوری میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان در حفظ سلامت باروری و تأثیر آن بر بروز بیماری‌های مرتبط تأکید می‌کند. یافته‌های این پژوهش از اکتشاف رویکردهای نوآورانه در پیشگیری، پایش و درمان بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان بر پایه‌ی میکروبیوم حمایت می‌کند.

نتیجه‌گیری: این بررسی، گامی مهم در جهت درک عمیق‌تر ارتباط پیچیده‌ی میکروبیوم با سلامت باروری زنان است و افق‌های تازه‌ای را برای پژوهش‌های آینده و توسعه‌ی راهبردهای درمانی هدفمند می‌گشاید.

واژگان کلیدی: سلامت باروری زنان؛ میکروبیوم؛ دستگاه تناسلی زنان؛ آناتومی دستگاه تناسلی؛ میکرواکولوژی

ارجاع: بیات عاطفه، صفری فاطمه، قاسمی تهرانی هتاو، دودی منیر. مروری بر نقش میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان در سلامت باروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۸): ۱۰۲۷-۱۰۴۳.

مقدمه

دستگاه تناسلی زنان، یک محیط میکرواکولوژیکی پویا است که میزبان طیف گسترده‌ای از میکروب‌هاست. این جوامع میکروبی با مخاط دستگاه تناسلی در تعامل بوده و یک میکرواکوسیستم پیچیده و منحصر به فرد تشکیل می‌دهند که نقش حیاتی در سلامت باروری زنان دارد. اختلال در این تعادل میکروبی می‌تواند منجر به بیماری‌های دستگاه تناسلی شود (۱). با پیشرفت فناوری‌هایی مانند توالی‌یابی نسل بعدی (Next-Generation Sequencing) (NGS)، تحقیقات درباره‌ی ترکیب و عملکرد میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان سرعت گرفته است. این فناوری‌ها امکان شناسایی دقیق‌تر میکروب‌های ساکن در این ناحیه را فراهم کرده‌اند. با این وجود، هنوز اتفاق نظر کامل در مورد ترکیب دقیق این میکروبیوم و نقش آن در

سلامت و بیماری وجود ندارد (۲). در یک میکرواکولوژی متعادل دستگاه تناسلی زنان، عواملی مانند مخاط سالم، pH مناسب و پاسخ ایمنی مطلوب، شرایط ایده‌آلی را برای رشد میکروبیوم ساکن فراهم می‌کنند (۳). لاکتوباسیلوس‌ها (به‌ویژه در دهانه رحم و واژن) با تقویت سد اپیتلیال و جلوگیری از مهاجم باکتری‌های بیماری‌زا، نقش کلیدی در حفظ سلامت این ناحیه دارند (۴). میکروبیوم آندومتر (شامل لاکتوباسیلوس و باکتری‌های دیگر) نیز در سلامت دستگاه تناسلی فوقانی و فرآیندهای بارداری مؤثر است. این میکروارگانیسم‌ها با رقابت برای جایگاه‌های اکولوژیکی و تنظیم تحمل ایمنی مادر و جنین، از لانه‌گزینی موفق جنین حمایت می‌کنند (۵). سلول‌های ایمنی دستگاه تناسلی نیز با شناسایی و بلع

۱- دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: هتاو قاسمی تهرانی و فاطمه صفری: استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hghasemitehrani@gmail.com

در پایگاه‌های علمی (SID)، Web of Science، Google Scholar، Scopus و PubMed با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط شامل میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان، میکروبیوم واژن و ارتباط آن با سقط جنین، میکروبیوم دهانه رحم، آندومتر، لوله‌های فالوپ و تخمدان، سلامت باروری، پیشرفت‌های فناوری در تشخیص میکروبیوم، مکانیسم‌های تعامل میکروبیوتا با سیستم ایمنی و آناتومی و رویکردهای پزشکی مبتنی بر میکروبیوم صورت گرفت. پس از تهیه لیست اولیه منابع، مقالات غیرمرتبط حذف شدند و مقالات پژوهشی اصل، مروری، گزارش موارد و مطالعات کمی و کیفی منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۴ مورد بررسی قرار گرفتند. از میان ۱۲۵ منبع اولیه، در نهایت ۱۱۳ منبع که بیشترین ارتباط را با اهداف و پرسش‌های مطالعه داشتند، انتخاب شدند.

ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان

دستگاه تناسلی زنان به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود: دستگاه تناسلی تحتانی (واژن و دهانه رحم) و دستگاه تناسلی فوقانی (آندومتر، لوله‌های فالوپ و تخمدان‌ها) که از طریق دهانه رحم به هم متصل شده و به محیط خارجی راه دارند. برخلاف باورهای قبلی، مطالعات نشان داده‌اند که این مناطق کاملاً استریل نبوده و هر بخش دارای جامعه میکروبی خاص خود است (۱، ۹). جالب توجه این‌که با وجود اتصال این بخش‌ها، تفاوت‌های چشمگیری در ترکیب و تنوع میکروبیوم آن‌ها مشاهده می‌شود. به طور مشخص، با حرکت از بخش تحتانی به فوقانی، مقدار باکتری لاکتوباسیلوس و زیست توده باکتریایی کاهش یافته، در حالی‌که تنوع میکروبی افزایش می‌یابد (۱، ۹). جزئیات ترکیب میکروبیوم در بخش‌های مختلف دستگاه تناسلی زنان در ادامه ارائه خواهد شد.

ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی تحتانی

میکروبیوم واژن

واژن، به عنوان بخش ورودی دستگاه تناسلی زنان دارای بالاترین تراکم باکتریایی است و میزبان یک میکروبیوم تخصصی است که نقش اساسی در سلامت این ناحیه دارد (۱، ۱۴). در این محیط، باکتری لاکتوباسیلوس گونه غالب بوده و بیش از ۸۹ درصد جمعیت میکروبی را تشکیل می‌دهد، هرچند حضور سایر باکتری‌ها مانند پرئوتلا، اسنتیبا، استافیلوکوکوس، ویزلا و استرپتوکوکوس نیز گزارش شده است (۱، ۱۵).

تحقیقات نشان می‌دهد جوامع میکروبی واژن بر اساس گونه‌های غالب لاکتوباسیلوس به پنج گروه اصلی (Community state types) CSTs تقسیم می‌شوند (۱۶، ۱۷): CST I (لاکتوباسیلوس کریسپاتوس)، CST II (لاکتوباسیلوس گاسری)، CST III (لاکتوباسیلوس اینرس)، CST IV (ترکیبی از لاکتوباسیلوس و

عوامل بیماری‌زا و ترشح فاکتورهای ایمنی، در حفظ تعادل میکروبی و سلامت بافت‌ها نقش دارند (۶). اختلال در تعادل میکروبی (مانند افزایش باکتری‌های بیماری‌زا) می‌تواند تحمل ایمنی مادر را مختل کند و منجر به عوارضی مانند بازسازی زودرس دهانه رحم یا اختلال در لانه‌گزینی جنین شود (۷).

میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان، یک سیستم پویا و متنوع است که با آناتومی، بافت‌شناسی و سیستم ایمنی میزبان در تعامل است. این تعادل نه تنها بر سلامت عمومی تأثیر دارد، بلکه در پیشگیری یا بروز بیماری‌های مرتبط نیز نقش کلیدی دارد (۸، ۹). ترکیب میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان تحت تأثیر عوامل مختلف میزبان و محیطی قرار دارد که تغییرات آن می‌تواند منجر به تغییرات فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک در این ناحیه شود (۹). عواملی مانند افزایش سن، تغییرات چرخه قاعدگی و نوسانات سطح استروژن می‌توانند باعث تغییرات فیزیولوژیکی در میکروبیوتای این ناحیه شود (۱۰). اگرچه این تغییرات در برخی موارد طبیعی هستند، اما قرارگیری طولانی‌مدت در معرض عوامل نامطلوب میزبان و محیطی می‌تواند منجر به اختلال در تنظیم میکروبیوتا و بروز تغییرات پاتولوژیک شده که در نهایت ممکن است به بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان منجر شوند (۹، ۱۱).

پژوهش‌های جدید نشان می‌دهند که اصلاح عدم تعادل میکروبی (دیسبیوز) و افزایش جمعیت باکتری‌های مفید در دستگاه تناسلی زنان می‌تواند سلامت باروری را به‌طور معناداری بهبود بخشد و در درمان بیماری‌های این ناحیه مؤثر باشد (۱۲، ۱۳). این یافته‌ها بیانگر آن است که تنظیم ترکیب میکروبی و احیای تعادل میکرواکولوژیکی می‌تواند به یک راهبرد درمانی نوین و کارآمد در مدیریت سلامت دستگاه تناسلی زنان تبدیل گردد. مطالعات اخیر تأکید می‌کنند که جوامع میکروبی ساکن در این ناحیه نقش اساسی در سلامت و بروز بیماری‌های دستگاه تناسلی ایفا می‌کنند. بررسی نظام‌مند و دقیق این جوامع میکروبی ضروری است، چرا که درک بهتر تعاملات آنها با میزبان می‌تواند به توسعه روش‌های جدید پیشگیری و درمان بیماری‌های مرتبط منجر شود. در این مطالعه، با نگاهی جامع، جنبه‌های مختلفی از جمله ترکیب میکروبیوتا در بخش‌های مختلف دستگاه تناسلی زنان، پیشرفت‌های فناورانه در تشخیص میکروبیوم، مکانیسم‌های تعامل میکروارگانیسم‌ها با ساختارهای تشریحی، بافت‌شناسی و سیستم ایمنی، عوامل تأثیرگذار بر ترکیب میکروبیوم و رویکردهای درمانی مبتنی بر میکروبیوم مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش‌ها

این مطالعه به‌صورت یک مروری جامع درباره‌ی نقش میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان در سلامت باروری انجام شد که در آن جستجو

خطر سقط جنین ارتباط معناداری دارد (۳۰). مطالعات متعددی این رابطه را تأیید کرده‌اند (۲۸، ۳۱، ۳۲). از جمله مطالعه‌ی قبلی ما که با استفاده از توسعه یک روش Multiplex PCR با تکثیر نواحی خاص ژن rRNA ۱۶S بر روی زنان مبتلا به سقط جنین انجام شد، مشخص گردید که استریپتوکوکوس آگالاکتیه، مایکوپلاسما هومینیس و لیستریا مونوسیتوزنز بیشترین فراوانی را در ترشحات واژن زنان دچار سقط جنین داشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که حضور این باکتری‌های بیماری‌زا ممکن است با افزایش خطر سقط جنین مرتبط باشد (۳۳).

توکسوپلازما گونایی، یک انگل درون‌سلولی، می‌تواند طیف وسیعی از مهره‌داران از جمله انسان را آلوده کند. توکسوپلازما سموز (عفونت ناشی از آن) به‌ویژه در مراحل اولیه بارداری با افزایش خطر سقط جنین مرتبط است (۳۴). کلامیدیا تراکوماتیس نیز با اختلال در تشکیل لایه دسیدوا و آزادسازی کموکاین‌ها در آندومتر، خطر سقط را افزایش می‌دهد (۳۵). ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (Human Papillomavirus) که در زنان باردار شایع‌تر است، در ۶۰ درصد سقط‌های خودبه‌خودی و ۲۰ درصد سقط‌های انتخابی شناسایی شده و ممکن است در پاتوژنز سقط نقش داشته باشد (۳۶). همچنین، ویروس‌های هرپس (HSV-1 و HSV-2) در ۴۳/۵ درصد سقط‌های خودبه‌خودی مشاهده شده‌اند که نشان‌دهنده نقش احتمالی آن‌ها در سقط جنین است (۳۷). به‌طور کلی، عوامل عفونی شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها با افزایش خطر سقط مرتبط هستند، اما برای تأیید قطعی این یافته‌ها، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر و روش‌های دقیق‌تر ضروری است.

میکروبیوم دهانه رحم

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که میکروبیوم دهانه رحم یک اکوسیستم متمایز از میکروبیوم واژن است (۱). فیرمیکوت‌ها به‌عنوان فراوان‌ترین شاخه باکتریایی در دهانه رحم شناخته می‌شوند که لاکتوباسیلوس جنس غالب آن بوده و تا ۸۰ درصد از جامعه میکروبی این ناحیه را تشکیل می‌دهد (۳۸). لاکتوباسیلوس کریسپاتوس با تولید لاکتیک‌اسید و ترکیبات ضد میکروبی می‌تواند التهاب را کاهش داده و خطر عفونت HPV را مهار کند (۳۹). باکتریوئیدها به‌عنوان دومین گروه فراوان میکروبی شناخته می‌شوند که پرپروتا جنس غالب آن است و از طریق تنظیم مسیر NF-kB/C-myc می‌تواند بر ایجاد ضایعات دهانه رحم و عفونت پایدار HPV تأثیر بگذارد (۴۰). اکتینوباکتری‌ها و فوزوباکتری‌ها به‌عنوان شاخه‌های باکتریایی بعدی مطرح هستند که در آن‌ها گاردنرلا و اسنتییا جنس‌های غالب محسوب می‌شوند (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که فراوانی این باکتری‌ها در زنان مبتلا به HPV پرخطر به‌طور قابل توجهی بیشتر است، که نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین این میکروارگانیسم‌ها و عفونت HPV

باکتری‌های مرتبط با واژینوز باکتریال (BV-associated Bacteria) و CST V (لاکتوباسیلوس جنسنی) (۱۸). در میان این گروه‌ها، CST I (لاکتوباسیلوس کریسپاتوس) با سلامت مطلوب واژن همراه است، در حالی که CST III (لاکتوباسیلوس اینرس) با افزایش حساسیت به عفونت‌های واژینال مرتبط می‌باشد (۲۰). این تفاوت‌ها ناشی از توانایی متفاوت گونه‌های لاکتوباسیلوس در تنظیم فاکتورهای التهابی و متابولیت‌های مؤثر بر محیط واژن است (۲۱). در حال حاضر CST‌های I، III و IV بیشترین فراوانی را دارند، در حالی که CST‌های II و V کمتر مشاهده می‌شوند (۱۹). درک بهتر این روابط پیچیده می‌تواند منجر به توسعه روش‌های جدید پیشگیری و درمان اختلالات واژینال شود (۱۹).

میکروبیوم واژن و سقط جنین

ترکیب میکروبیوتای واژن، تأثیر قابل توجهی بر بارداری دارد. افزایش تنوع میکروبی ممکن است منجر به استقرار عوامل بیماری‌زا و عفونت‌های صعودی شود که می‌تواند با تحریک پاسخ‌های ایمنی و التهابی، باعث انقباضات رحمی و آسیب به غشای جنینی گردد و در نتیجه خطر سقط جنین را افزایش دهد (۲۲). در مقابل، جوامع میکروبی غنی از لاکتوباسیلوس با جلوگیری از استقرار پاتوژن‌ها، خطر عوارض بارداری از جمله سقط را کاهش می‌دهند (۲۳). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که افزایش تنوع و غنای میکروبیوتای واژن با پیامدهای نامطلوب بارداری مانند زایمان زودرس و سقط جنین مرتبط است (۲۴). به‌ویژه، تحقیقات متعدد کاهش گونه‌های لاکتوباسیلوس و افزایش تنوع باکتریایی را با زایمان زودرس مرتبط دانسته‌اند. با این وجود، علیرغم پیشرفت‌های اخیر در شناخت میکروبیوم واژن، مکانیسم‌های دقیق تأثیر ترکیب میکروبی بر سقط جنین هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است (۲۵، ۲۶).

میکروبیوم واژن به‌طور قابل توجهی بر خطر سقط جنین تأثیر می‌گذارد. در سه ماهه اول، کاهش لاکتوباسیلوس و افزایش تنوع باکتریایی با سقط مرتبط است (۲۷). عفونت‌های ناشی از استریپتوکوکوس گروه B (Group B Streptococcus) GBS می‌تواند باعث تغییرات ساختاری و افزایش باکتری‌ها شده و خطر سقط را بالا ببرد (۲۸).

در سقط مکرر، جنس‌های باکتریایی مانند آتوپروبیوم، پرپروتا و استریپتوکوکوس بیشتر دیده می‌شود و سطح اوره‌پلاسما نیز بالاتر است (۲۳). کاهش لاکتوباسیلوس اینرس و حضور گونه‌های غیر لاکتوباسیلوس در نمونه‌های واژینال و آندومتریت مزمن، از عوامل پیش‌بینی‌کننده سقط هستند، در حالی که غلبه لاکتوباسیلوس کریسپاتوس خطر سقط دیررس را کاهش می‌دهد (۲۹). تحقیقات نشان می‌دهد کاهش سطح لاکتوباسیل‌ها در میکروبیوم واژن با افزایش

گذاشته و مهاجرت باکتری‌ها از دستگاه تناسلی تحتانی را تسهیل کند (۴۶، ۴۷). یک مطالعه مقایسه‌ای اخیر بین زنان سالم تحت توپکتومی و بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم رحمی، تفاوت معناداری در تنوع میکروبی یا فراوانی جنس‌های باکتریایی نشان نداد و لاکتوباسیلوس، پروتئولا، اسیتوباکتر، پروپیونی‌باکتریوم و فکالیباکتریوم را به‌عنوان شایع‌ترین جنس‌ها شناسایی کرد (۴۵). این یافته‌ها لزوم تحقیقات بیشتر برای تعیین ترکیب طبیعی میکروبیوم لوله‌های فالوپ و دستیابی به اجماع علمی در این زمینه را برجسته می‌سازد.

میکروبیوم تخمدان

تحقیقات درباره‌ی میکروبیوم تخمدان تاکنون محدود بوده و عمدتاً بر بیماران مبتلا به تومورهای تخمدانی (خوش‌خیم یا بدخیم) متمرکز شده است، در حالی‌که اطلاعات درباره میکروبیوم تخمدان در افراد سالم بسیار اندک است (۴۸). اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به بیماری‌های تخمدانی، جنس‌های باکتریایی مانند کورینه‌باکتریوم، بلاوتیا، اشرشیا، لاکتوباسیلوس و ترابولسیلا از غنی‌ترین گونه‌ها هستند، اما در موارد بدخیم تخمدان، فراوانی لاکتوباسیلوس به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۴۸). در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، ترکیب میکروبیوم تفاوت‌های چشمگیری با نمونه‌های طبیعی دارد و پدیدوکوکوس به‌عنوان شایع‌ترین میکروب شناسایی شده است، به‌دنبال آن اسیتوباکتر، استافیلوکوکوس، اسفنگوموناس، اتروکوکوس، کرایزوباکتریوم و بورخولدریا قرار دارند (۴۹). همچنین، میکروارگانسیم‌های بالقوه بیماری‌زای داخل سلولی مانند اسیتوباکتر، کلامیدیا و مایکوپلاسما در ۶۰ تا ۷۶ درصد موارد سرطان تخمدان یافت شده‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کاهش لاکتوباسیلوس و افزایش باکتری‌های خاص ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی تومورهای تخمدانی عمل کنند (۴۹، ۵۰). با این وجود، به‌دلیل چالش‌های نمونه‌برداری از تخمدان‌های سالم، ترکیب دقیق میکروبیوم طبیعی تخمدان هنوز ناشناخته است و انجام تحقیقات بیشتر با روش‌های نمونه‌گیری غیرتهاجمی ضروری به نظر می‌رسد. در شکل ۱ ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان اعم از واژن، دهانه رحم، لوله‌های فالوپ، تخمدان، و آندومتر در حالت‌های مختلف (سالم، التهابی، و سرطانی) ارائه شده است.

پیشرفت‌های تشخیصی در فناوری‌های تشخیص میکروبیوم

روش‌های کشت میکروبی به‌عنوان تکنیک‌های کلاسیک برای شناسایی باکتری‌ها نیازمند شرایط خاصی مانند محیط‌های کشت تعریف شده، دمای دقیق انکوباسیون، شرایط بی‌هوازی و pH بهینه هستند. با این وجود، این روش‌ها دارای محدودیت‌های جدی هستند، چرا که بسیاری از میکروارگانسیم‌ها به‌دلیل نیازهای پیچیده رشد یا شرایط محیطی خاص، در آزمایشگاه قابل کشت نیستند. این

پرخطر می‌باشد (۳۸، ۴۱). این یافته‌ها اهمیت درک بهتر ترکیب و عملکرد میکروبیوم دهانه رحم را در توسعه روش‌های تشخیصی و غربالگری HPV برجسته می‌سازند.

ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی فوقانی

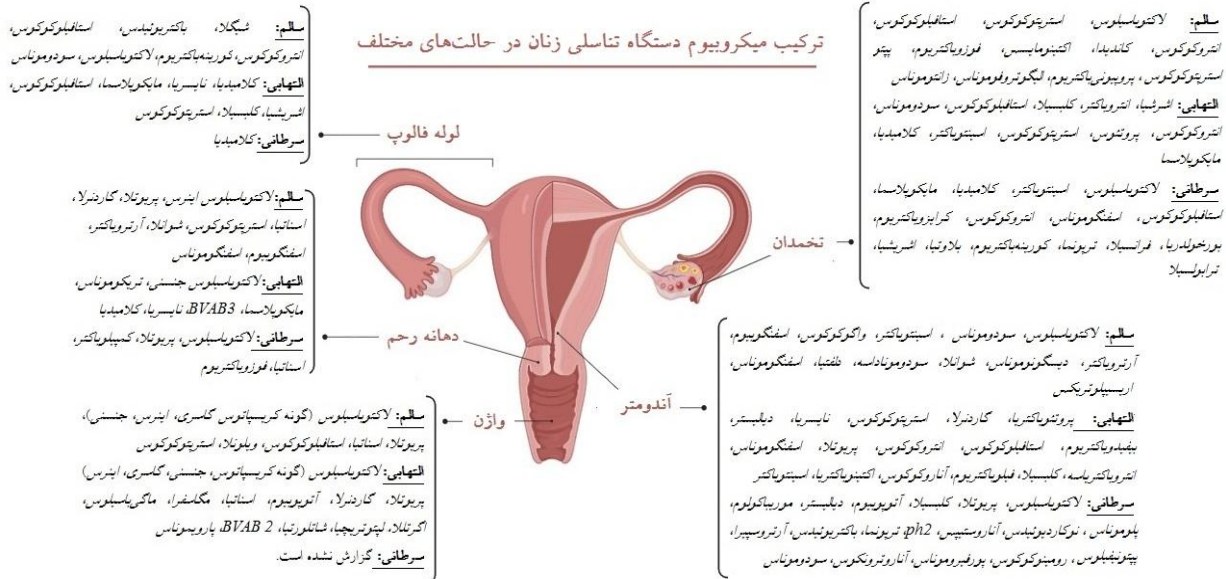
میکروبیوم آندومتر

برخلاف باور دیرینه که آندومتر را محیطی استریل می‌پنداشت، یافته‌های جدید نشان می‌دهد این بافت میزبان جامعه میکروبی کم‌تراکم اما متنوعی است (۴۲). تحقیقات ترکیب باکتریایی آندومتر را متفاوت گزارش کرده‌اند: برخی لاکتوباسیلوس، اسفنگوبیوم، اسیتوباکتر، متیلوباکتریوم و استرپتوکوکوس را باکتری‌های غالب می‌دانند (۴۲)، در حالی‌که مطالعاتی دیگر لاکتوباسیلوس (۷۱/۷٪)، گاردنرلا (۱۲/۶ درصد)، بیفیدوباکتریوم (۳/۷ درصد)، استرپتوکوکوس (۳/۲ درصد) و پروتئولا (۰/۸۶۶ درصد) را شایع‌ترین گونه‌ها معرفی کرده‌اند (۴۳). اگرچه درباره ترکیب دقیق میکروبیوم آندومتر زنان سالم اختلاف نظر وجود دارد، لاکتوباسیلوس به‌عنوان عضو ثابت و غالب شناخته شده است (۴۴). میکروبیوم آندومتر با غلبه لاکتوباسیلوس (LD) بیش از ۹۰ درصد) با نرخ بالاتر بارداری بالینی و تولد نوزاد زنده مرتبط است، در حالی‌که کاهش نسبی لاکتوباسیلوس (کمتر از ۹۰ درصد) و افزایش سایر باکتری‌ها (بیش از ۱۰ درصد) به‌عنوان دیس‌بیوز میکروبی شناخته می‌شود که با پیامدهای نامطلوب بارداری مانند سقط مکرر، زایمان زودرس، حاملگی بیوشیمیایی و نارسایی لانه‌گزینی مکرر (Recurrent Implantation Failure) همراه است (۴۴). امروزه میکروبیوم آندومتر به‌عنوان نشانگر زیستی مؤثری برای پیش‌بینی موفقیت باروری در نظر گرفته می‌شود و می‌تواند راهکارهای جدیدی برای پیشگیری و درمان عوارض بارداری ارائه دهد (۴۲).

میکروبیوم لوله‌های فالوپ

مطالعات محدودی در مورد میکروبیوم لوله‌های فالوپ در مقایسه با سایر بخش‌های دستگاه تناسلی انجام شده است (۴۵). تحقیقات اخیر مانند مطالعه Walther-António و همکاران بر روی ۳۱ بیمار که تحت هیستروکتومی و آدنکسکتومی قرار گرفته بودند، نشان داد که شنیگلا و باکتریوتیدس از جنس‌های اصلی باکتریایی در لوله‌های فالوپ هستند (۴۶). مطالعات دیگر حاکی از تفاوت‌های قابل توجه ترکیب میکروبی لوله‌های فالوپ با دستگاه تناسلی تحتانی و آندومتر است، به‌طوری‌که استافیلوکوکوس، اتروکوکوس، کورینه‌باکتریوم و لاکتوباسیلوس از جنس‌های غالب شناسایی شده‌اند که عمدتاً شامل باکتری‌های سازگار با محیط‌های قلیایی ضعیف بوده و سهم لاکتوباسیلوس در آن کم است (۴۷).

بیشتر این مطالعات بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم رحمی انجام شده که ممکن است بر سد فیزیولوژیکی دهانه رحم تأثیر



شکل ۱. ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان اعم از واژن (نمونه سواب)، دهانه رحم (نمونه سواب)، لوله‌های فالوپ (بافت لوله)، تخمدان (نمونه بافت؛ مایع فولیکولی)، و آندومتر (آندومتریوم؛ مایع آندومتر) در حالت‌های مختلف (سالم، التهابی، و سرطانی).

بارداری محسوب می‌شود (۵۹). بخش‌های بعدی به بررسی دقیق‌تر این تعاملات در قسمت‌های مختلف دستگاه تناسلی زنان خواهند پرداخت.

آناتومی، بافت‌شناسی و ایمنی واژن

میکروب‌های مختلف با پتانسیل همزیستی یا بیماری‌زایی در واژن ساکن هستند و با ساختارهای آناتومیک، بافت‌شناسی و سیستم ایمنی این ناحیه تعامل دارند. لاکتوباسیلوس‌های درون‌زا با کلونیزه کردن سلول‌های اپیتلیال و استفاده از گلیکوژن ذخیره‌شده، مواد مغذی و انرژی خود را در محیط اسیدی تأمین می‌کنند. این فرایند به بقای لاکتوباسیلوس‌ها و تعادل میکروبیوم واژن کمک می‌کند (۶۰). لاکتوباسیلوس‌ها با تولید لاکتیک‌اسید، محیط واژن را اسیدی می‌کنند، که رشد پاتوژن‌هایی مانند باکتری‌های واژینوز باکتریال (BVAB)، کلامیدیا تراکوماتیس، HSV-2 و HIV را مهار می‌کند. pH کمتر از ۴/۵ باعث غیرفعال شدن BVAB می‌شود، و pH زیر ۴ از رشد کلامیدیا تراکوماتیس جلوگیری می‌کند (۶۱). لاکتیک‌اسید آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی از سلول‌های اپیتلیال را کاهش می‌دهد و با القای سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند آنٹاگونیست گیرنده‌ی IL-1 و مهار تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی ناشی از فعال‌سازی TLRها، به حفظ سلامت اپیتلیوم واژن کمک می‌کند (۶۲). لاکتوباسیلوس کریسیپاتوس با تولید هر دو ایزومر لاکتیک‌اسید (D و L)، افزایش سطح D-لاکتیک‌اسید و نسبت D به L، در پیشگیری از عفونت‌های دستگاه تناسلی فوقانی نقش دارد. این باکتری همچنین با تولید پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و محدود کردن دسترسی پاتوژن‌ها به آهن از طریق سیستم انتقال آهن، از کلونیزاسیون باکتری‌های بی‌هوازی

محدودیت‌ها همراه با حساسیت بالای روش‌های کشت به شرایط آزمایشگاهی، عوامل انسانی و محیطی، منجر به نرخ شکست نسبتاً بالا در شناسایی و مطالعه میکروبیوم شده‌اند (۵۱، ۵۲). در مقابل، فناوری‌های پیشرفته تشخیص میکروبیوم امکان شناسایی طیف وسیع‌تری از میکروارگانیسم‌ها را در سطح گونه‌ها و حتی سویه‌ها فراهم کرده‌اند. این تکنیک‌ها نه تنها از دقت و حساسیت بالاتری برخوردارند، بلکه اجرای آسان‌تری داشته و کمتر تحت تأثیر عوامل تداخلی خارجی قرار می‌گیرند (۵۳). در جدول ۱ به‌طور جامع آخرین پیشرفت‌ها در زمینه فناوری‌های تشخیص میکروبیوم از نظر اصول، کاربردها، مزایا و معایب، خلاصه شده است.

اثرات متقابل میان میکروبیوم و آناتومی، بافت‌شناسی و ایمنی

دستگاه تناسلی زنان بر عملکردهای فیزیولوژیکی آن

دستگاه تناسلی زنان به‌عنوان یک سیستم پیوسته و هماهنگ، شامل لندام‌های واژن، دهانه رحم، آندومتر، لوله‌های فالوپ و تخمدان‌ها بوده که نقش حیاتی در تولیدمثل، ایجاد شرایط برای شکل‌گیری زندگی جدید و محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کند. تعامل پیچیده بین میکروبیوم و ساختارهای آناتومیک، بافت‌شناسی و سیستم ایمنی این دستگاه (به‌جز تخمدان‌ها که ارتباطات آن در زنان سالم هنوز ناشناخته است) برای عملکردهای فیزیولوژیکی آن ضروری می‌باشد (۵۹). این برهمکنش‌ها در حفظ سلامت و عملکرد بهینه دستگاه تناسلی نقش کلیدی دارند، اگرچه مکانیسم‌های اساسی تأثیر آن‌ها بر عملکردهای فیزیولوژیکی نیازمند تحقیقات بیشتر است. درک این مکانیسم‌ها به‌عنوان پایه‌ای برای حفظ سلامت باروری زنان و پیشگیری از عوارض نامطلوب

جدول ۱. مقایسه‌ی تکنیک‌های تشخیص میکروبیوم.

روش	اصول	برنامه‌های کاربردی	مزایا	معایب	منابع
کشت	میکروارگانسیم‌ها می‌توانند تحت شرایط خاصی رشد کنند	شناسایی میکروارگانسیم‌های فعال	اقتصادی، موثر	وقت گیر و پر زحمت؛ همه باکتری‌ها قابل کشت نیستند. این نمی‌تواند برای تمایز بین	(۵۲)
PCR	واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زیست‌شناسی	در میکروبیولوژی تشخیصی کاربرد دارد.	حساسیت بالا، آسان برای استفاده، زمان چرخش کوتاه	ارگانسیم‌های زنده و مرده استفاده شود؛ برای شناسایی میکروب‌های جدید مناسب نیست.	(۵۳)
ریزآرایه‌های DNA	قطعات DNA نشاندار شده با پروب‌های مکمل در مقیاس بزرگ که بر روی اسلایدها، میکروسفرها یا مهره‌ها ثابت شده‌اند هیبرید می‌شوند.	شناسایی عوامل بیماری‌زا	شناسایی همزمان باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و تک یاخته‌ها	فقط میکروارگانسیم‌های شناخته شده را هدف قرار می‌دهد؛ حساسیت کمتر از PCR	(۵۴)
FCM	داده‌های فلوسیتومتری کمی در زمان واقعی	استفاده ممکن برای تشخیص جامعه میکروبی	کمی‌سازی سریع سلولی، بیومارکرهای سلولی مناسب را ثبت کنید.	نمونه باید یک سوسپانسیون تک سلولی باشد.	(۵۵)
توالی‌یابی ژن ۱۶S rRNA	متکی بر ژن ۱۶S rRNA به عنوان توالی هدف است	به‌طور گسترده در آشکار کردن تنوع میکروبی و/یا تجزیه و تحلیل فیلوژنتیک استفاده می‌شود	برای شناسایی باکتری و تجزیه و تحلیل طبقه‌بندی	محدود به باکتری‌ها و آرکی‌ها، نادیده گرفتن ویروس‌ها و قارچ‌ها	(۵۶)
توالی‌یابی نسل بعدی (NGS)	تقویت پل فاز جامد یا واکنش زنجیره‌ای پلیمرز امولسیون، به دنبال توالی‌یابی میکروبی در طول سنتز	به‌طور گسترده برای مطالعه میکروبیوتا استفاده می‌شود.	توالی‌یابی میکروبی دارای توان عملیاتی بالا و عمق عمیق است.	کمبود در طول و دقت خواندن	(۵۷)
توالی‌یابی نسل بعدی متاژنومیک (mNGS)	توالی‌یابی عمیق مجموعه کامل اسیدهای نوکلئیک در یک نمونه معین	ارزیابی می‌کند که کدام موجودات در نمونه وجود دارند و نسبت آن‌ها	شامل DNA و RNA مشتق شده از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها می‌باشد؛ کشف میکروارگانسیم‌های جدید	آلودگی متقابل بالقوه؛ تفسیر بالینی گزارش‌های mNGS متمایز کردن وضعیت حامل/کلونیزاسیون و عفونت همچنان چالش برانگیز است؛ عدم استانداردسازی	(۵۸)
توالی‌یابی کل ژنوم (WGS)	تقویت قطعات DNA به‌طور تصادفی و تعیین توالی کل ژنوم ۱. توالی‌یابی سیگنال الکترونیکی نانو حفره: توالی‌یابی DNA نانو حفره تک مولکولی از Oxford Nanopore Technologies (ONT)	خصوصیات ژنوم کامل	تجزیه و تحلیل کل ژنوم؛ ارائه اطلاعات در سطح گونه و حتی سویه	گران و وقت‌گیر؛ تکنولوژی با پیچیدگی بالا	(۵۶)
توالی‌یابی نسل سوم (TGS)	۲. توالی‌یابی سیگنال فلورسانس تک مولکولی: از جمله فناوری توالی‌یابی در زمان واقعی تک مولکولی (SMRT) علوم زیستی اقیانوس آرام (PacBio) و فناوری توالی‌یابی تک مولکولی واقعی (tSMS) از Helicos Biosciences	برای رمزگشایی اکوسیستم‌های میکروبی پیچیده استفاده می‌شود.	توالی‌یابی طولانی خوانده شده، وضوح توالی نوکلئوتیدی بالاتر: بدون تقویت PCR؛ این می‌تواند به‌طور مستقیم تغییرات پایه طبیعی را شناسایی کرده و ژنوم RNA ویروسی را در حالت طبیعی خود توالی کند.	میزان خطای بالاتر از NGS	(۵۷)

دی سولفید را کاهش می دهند. این تغییرات متابولیکی منجر به فعال سازی مسیرهای استرس اکسیداتیو و ایجاد نکروز و آپوپتوز در سلول های اپیتلیال دهانه رحم می شوند (۶۸).

دهانه رحم در طول بارداری تغییرات فیزیولوژیکی پیچیده ای را تجربه می کند که شامل مراحل نرم شدن، بلوغ، گشاد شدن در حین زایمان و ترمیم پس از زایمان است (۶۹). در سه ماهه اول و دوم، دهانه رحم به صورت محکم بسته باقی می ماند تا جنین را حفظ کند، اما در سه ماهه سوم به تدریج نرم شده و برای زایمان آماده می شود. این تغییرات با افزایش حلالیت کلاژن و شل شدن ماتریکس کلاژن در استرومای دهانه رحم همراه است (۶۹). برخی باکتری های بیماری زا مانند *گاردنرلا وازینالیس*، *آتوپریوم وازینا*، *پریوتلا بیویا* و *سودونوکارڈیا آسکارولیتیکا* می توانند آنزیم های ماتریکس متالوپروتیناز (MMPs) شامل MMP-۱، MMP-۹، MMP-۱۰ را ترشح کنند که قادر به تخریب کلاژن نوع I و IV (اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی دهانه رحم و واژن) هستند (۶۸). این مکانیسم های باکتریایی می توانند یکپارچگی ساختاری بافت دهانه رحم را از طریق تخریب کلاژن و تغییر سیگنال های التهابی مختل کنند و به طور بالقوه بر فرایندهای طبیعی بازسازی دهانه رحم در دوران بارداری تأثیر منفی بگذارند (۶۸).

آناتومی، بافت شناسی و ایمنی آندومتر

آندومتر، محیطی مناسب برای کولونیزاسیون میکروبیوم ساکن بافتی فراهم می کند که از طریق مکانیسم های مختلفی مانند تنظیم هورمونی و موانع مخاطی تعدیل می شود. نوسانات هورمون های استروئیدی (استروژن و پروژسترون) در چرخه قاعدگی به طور قابل توجهی بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم آندومتر تأثیر می گذارد (۷۰). تفاوت های واضحی در ترکیب میکروبیوم بین مراحل تکثیر و ترشحاتی چرخه وجود دارد، به طوری که در مرحله ترشحاتی، سلول های اپیتلیال آندومتر تکثیر یافته و سد آناتومیکی محکمی تشکیل می دهند که از تماس باکتری ها با سیستم ایمنی جلوگیری می کند. مطالعات نشان می دهند آندومتر تحت تسلط لاکتوباسیلوس با نرخ بالاتر لانه گزینی موفق جنین همراه است (۷۰). به ویژه، لاکتوباسیلوس *رامنوسوس GR-۱* با مهار تولید سایتوکاین های پیش التهابی در سلول های میومتر انسان، محیط مناسبی برای لانه گزینی جنین ایجاد می کند (۵). در مقابل، حضور بیوماس باکتریایی زیاد یا باکتری های خاصی مانند *فوزوباکتریوم* و *جونکتوتا* می تواند با تحریک سیستم ایمنی و تخریب بافت همراه باشد. دیس بیوز میکروبیوم آندومتر منجر به فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ التهابی، عدم تعادل سلول های Th17/Tregs و در نهایت شکست لانه گزینی می شود. این یافته ها نشان می دهند که تعاملات

جلوگیری می کند (۶۳). در مقابل، جامعه ی میکروبی تحت سلطه ی لاکتوباسیلوس / اینرس ناپایدار است و تنها L-لاکتیک اسید تولید می کند، که آن را مستعد انتقال به حالت CST-IV (میکروبیوم نامطلوب) می سازد. مطالعات نشان می دهند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس در محافظت از میزبان در برابر پاتوژن ها مؤثرتر از لاکتوباسیلوس اینرس عمل می کند (۱۸).

باکتری های بیماری زا نیز بخشی از میکروبیوم واژن محسوب شده و در لایه مخاطی این ناحیه ساکن هستند. ریزش دوره ای سلول های اپیتلیال به عنوان یک مکانیسم دفاعی طبیعی، باکتری های بیماری زا را چسبیده به آن ها را حذف می کند (۶۴). با این وجود، برخی پاتوژن ها مانند *گاردنرلا و پریوتلا* با تولید آنزیم سیالی داز که موسین های محافظتی را تجزیه می کند، می توانند به سد اپیتلیال نفوذ کنند. در پاسخ به این آسیب، سلول های اپیتلیال واژن (Vaginal epithelial cells) VECs سایتوکاین های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ ترشح می کنند که موجب جذب سلول های ایمنی و آغاز پاسخ دفاعی می شود (۶۰). تجمع قابل توجه باکتری های بیماری زا و ایجاد دیس بیوز می تواند حساسیت به بیماری های مقاربتی را افزایش دهد، به ویژه از طریق افزایش سطح سایتوکاین های التهابی ($IL-17$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-23$) و جذب سلول های $CCR5+CD4 T$ که با افزایش حساسیت به HIV مرتبط است (۶۵). دیس بیوز ناشی از آنتی بیوتیک ها نیز با افزایش $IL-33$ موجب سرکوب ایمنی تطبیقی و اختلال در پاسخ ضد ویروسی علیه HSV-2 می شود. این تعاملات پیچیده بین میکروبیوم، اپیتلیوم و سیستم ایمنی، نقش کلیدی در تنظیم هموستاز یا دیس بیوز واژن و سلامت دستگاه تناسلی زنانه ایفا می کند (۶۶).

آناتومی، بافت شناسی و ایمنی دهانه رحم

یک رابطه ی همزیستی بین لاکتوباسیلوس کریسپاتوس و اپیتلیوم مخاط دهانه رحم وجود دارد که در آن لاکتوباسیلوس کریسپاتوس با ترشح لاکتیک اسید موجب افزایش بیان پروتئین های سدکننده ی اپیتلیال مانند کلودین ۱ و کلودین ۴ می شود و به تقویت سد اپیتلیال و محافظت در برابر عوامل بیماری زا کمک می کند. همچنین مایع رویی حاصل از این باکتری می تواند افزایش بیان miRNA ناشی از پاتوژن ها را کاهش دهد و پاسخ ایمنی را تعدیل کند (۴). در مقابل، سوپرناتانت های باکتری های بیماری زا می توانند مانند موبیلونکوس مولیریس و *گاردنرلا وازینالیس* باعث افزایش نفوذپذیری سلولی و بیان miR-۱۴۳ و miR-۱۴۵ شده که به کاهش تکثیر سلولی و تخریب اپیتلیوم منجر می شود (۶۷). مطالعات همچنین نشان داده اند که پاتوژن هایی مانند *پریوتلا بیویا*، *استاتیا آمنی*، *فوزوباکتریوم گونیدیفورمانس* و *فوزوباکتریوم نوکلنوم* سطح ۲- هیدروکسی گلو تارات را افزایش می دهند، در حالی که باکتری هایی مانند *اگر تولا* و *موبیلونکوس* سطح سیستئینیل گلیسین و سیستینیل گلیسین

نقش دارند. برای درک بهتر این تفاوت‌ها و توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده، بررسی‌های بیشتری مورد نیاز است (۷۶).

سن

میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان در طول عمر تغییرات قابل توجهی را نشان می‌دهد. در دوران نوزادی، این میکروبیوم شامل مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی است، در حالی که پیش از بلوغ، جوامع میکروبی بی‌هوازی غالب می‌شوند. با شروع بلوغ و در سنین باروری، لاکتوباسیلوس به گونه غالب تبدیل می‌شود (۷۵). پس از یائسگی، فراوانی لاکتوباسیلوس کاهش یافته و باکتری‌هایی مانند *اشریشیا کلای* افزایش می‌یابند که می‌تواند منجر به واژینیت و خشکی واژن شود (۷۷). مطالعات نشان می‌دهند با افزایش سن، تنوع میکروبی رحم کاهش ولی تنوع میکروبی واژن افزایش می‌یابد که احتمالاً با کاهش سطح استروژن مرتبط است. سن به‌عنوان یک عامل کلیدی تأثیر عمده‌ای بر میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان و سلامت باروری آن‌ها دارد و بررسی دقیق‌تر این رابطه می‌تواند به کاهش بیماری‌های تولید مثلی مرتبط با سن و بهبود سلامت زنان کمک کند (۱۰).

بارداری

بارداری، به‌عنوان یک دوره حیاتی موجب تغییرات قابل توجهی در میکروبیوم واژن می‌شود. در این دوره، تنوع و غنای میکروبیوم واژن نسبت به زنان غیرباردار پدیدارتر می‌شود. از مراحل اولیه بارداری، لاکتوباسیلوس به گونه غالب تبدیل شده و این تسلط در طول بارداری حفظ می‌شود، ضمن آن‌که فراوانی آن با پیشرفت سن حاملگی افزایش می‌یابد؛ تغییری که احتمالاً به نوسانات هورمونی و تغییرات در اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFA) (Short-chain fatty acids) مرتبط است (۷۸). مقایسه‌ها نشان می‌دهد که زنان با زایمان ترم (Full-term) نسبت به زنان نارس، از تنوع میکروبی غنی‌تر و فراوانی بالاتری از لاکتوباسیلوس (به‌جز گونه *اِنِرِس*) برخوردارند، در حالی که باکتری‌های بی‌هوازی در آن‌ها کمتر است. پس از زایمان طبیعی، کاهش استروژن و ترشح لوچیا منجر به کاهش لاکتوباسیلوس و افزایش تنوع باکتری‌های بی‌هوازی مانند *آناروکوکوس*، *پروتلا* و *پیتونی‌فیلوس* می‌شود که ممکن است تا یک سال پس از زایمان ادامه یابد (۷۹). جلب توجه آن‌که تغییرات میکروبیوم واژن در اواخر بارداری به افزایش ذخیره انرژی مادر و رشد جنین کمک می‌کند. درک این تغییرات می‌تواند به بهبود نتایج بارداری و سلامت مادر و جنین بینجامد (۱۰).

روش زایمان

روش زایمان (سزارین یا طبیعی)، تأثیرات پایداری بر میکروبیوم واژن زنان در بزرگسالی دارد. تحقیقات نشان می‌دهد زنانی که زایمان طبیعی داشته‌اند، از فراوانی بالاتر لاکتوباسیلوس‌های مفید مانند

پیچیده بین آندومتر، سیستم ایمنی و میکروبیوم آن تأثیر مهمی بر سد مخاطی رحم و موفقیت لانه‌گزینی جنین دارد (۴۲، ۴۷).

آناتومی، بافت‌شناسی و ایمنی لوله‌های فالوپ

لوله‌های فالوپ، نقش حیاتی در لقاح تخمک و اسپرم و انتقال زیگوت ایفا می‌کنند. مایع ترشح شده توسط سلول‌های لوله‌های فالوپ حاوی پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌های خاص، مولکول‌های چسبنده و نمک‌های معدنی است که محیط مناسبی برای رشد میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌کند (۷۱). اپیتلیوم مخاطی لوله‌ها دارای ساختار مژگانی پیشرفته‌ای است که برای دفع پاتوژن‌ها، تسهیل لقاح و حرکت زیگوت ضروری می‌باشد. این عملکرد مژگانی می‌تواند توسط پاتوژن‌هایی مانند *نایسریا گونوره*، *مایکوپلاسما* و *کلامیدیا* مختل شود و منجر به آسیب‌هایی مانند ادم، نکروز سلولی و اختلال عملکرد مژک‌ها گردد (۷۲). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که لاکتوباسیلوس *رامنوسوس GG* قادر به کاهش آسیب‌های پاتولوژیک ناشی از عفونت *کلامیدیا موریداریوم* در لوله‌های فالوپ می‌باشد (۷۳).

عوامل مؤثر بر میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان

تعامل میان میکروبیوم، میزبان و محیط می‌تواند ترکیب میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان را به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم تحت تأثیر قرار دهد، اما تاکنون نتیجه‌گیری قطعی درباره عوامل مؤثر بر آن ارائه نشده است. عوامل کلیدی مؤثر بر تغییرات این میکروبیوم به دو دسته اصلی عوامل مرتبط با میزبان و عوامل محیطی تقسیم می‌شوند (۹). در ادامه به بررسی این عوامل پرداخته می‌شود.

عوامل مرتبط با میزبان

نژاد

میکروبیوم واژن، در زنان نژادهای مختلف تفاوت‌های قابل توجهی دارد. باکتری‌های بی‌هوازی بیشتر در زنان سفیدپوست، آسیایی و قفقازی دیده می‌شوند، در حالی که *کاندیدا* در زنان سیاه‌پوست شایع‌تر است (۷۴). عفونت‌های *مایکوپلاسما*، *اوره‌اپلاسما* و *اوره‌آلیکتیکوم* و *نایسریا گونوره* در زنان سیاه‌پوست بیشتر است و *کلامیدیا تراکوماتیس* نیز در زنان سیاه‌پوست و اسپانیایی تبار شیوع بالاتری نسبت به زنان سفیدپوست دارد. همچنین، تنوع میکروبی واژن در زنان سیاه‌پوست و اسپانیایی تبار بیشتر از زنان آسیایی و سفیدپوست است. از نظر فراوانی لاکتوباسیلوس، زنان سفیدپوست (۸۹٫۷ درصد) و آسیایی (۸۰٫۲ درصد) سطوح بالاتری نسبت به زنان سیاه‌پوست (۶۱٫۹ درصد) یا حتی ۳۷ درصد در برخی مطالعات) و اسپانیایی تبار (۵۹٫۶ درصد) دارند (۷۵). همچنین، BVAB در زنان سیاه‌پوست ۲۵٫۸ درصد بیشتر از زنان سفیدپوست است که ممکن است با تغییرات ژنتیکی مرتبط باشد. دلایل دقیق این تفاوت‌های نژادی به‌طور کامل شناخته نشده، اما احتمالاً عوامل ژنتیکی، جغرافیایی و سبک زندگی

میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان دارد. در فاز تکثیر، فعالیت باکتریایی در واژن و آندومتر افزایش یافته و ثبات میکروبیوم کاهش می‌یابد (۸۴). مطالعات نشان می‌دهند استروژن درمانی در زنان یائسه با واژینیت آتروفیک، به شکل معناداری جمعیت لاکتوباسیلوس را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، روش‌های پیشگیری از بارداری هورمونی (مانند قرص‌های ضدبارداری و آیودی) ممکن است اثرات نامطلوبی بر میکروبیوم داشته باشند، از جمله تسهیل کلونیزاسیون میکروب‌های بی‌هوازی و اکتینومیست‌ها و افزایش خطر ابتلا به BV در استفاده طولانی مدت (۸۵). مطالعات نشان می‌دهند استروژن درمانی در زنان یائسه با واژینیت آتروفیک، به شکل معناداری جمعیت لاکتوباسیلوس را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، این یافته‌ها بر اهمیت توجه به تأثیر هورمون‌ها بر میکروبیوم تناسلی تأکید داشته و لزوم تحقیقات بیشتر در این زمینه را برای توسعه راهکارهای هورمونی تنظیم میکروبیوم، کاهش بیماری‌های وابسته به هورمون و بهبود سلامت باروری زنان نشان می‌دهد (۸۶).

رژیم غذایی

رژیم غذایی به‌عنوان عاملی کلیدی بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم واژن تأثیر می‌گذارد. این تأثیر از دو مسیر صورت می‌گیرد: مهاجرت میکروبیوتای روده به واژن و انتقال متابولیت‌های میکروبی مانند اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) از طریق جریان خون (۸۷). مطالعات نشان می‌دهند کمبود ریزمغذی‌های حیاتی مانند ویتامین‌های A، C، E و B- کاروتن همراه با مصرف غذاهای دارای گلیسمی بالا، خطر ابتلا به BV را افزایش می‌دهد (۸۸). در مقابل، مصرف بتائین و فولیک اسید اثر محافظتی داشته و رژیم‌های غنی از نشاسته با کاهش pH واژن، سلامت واژن را بهبود می‌بخشند. این یافته‌ها به وضوح نشان می‌دهند که یک رژیم غذایی متعادل و سرشار از مواد مغذی نه تنها برای سلامت عمومی، بلکه برای حفظ تعادل میکروبیوم دستگاه تناسلی و ارتقای سلامت باروری زنان ضروری است (۸۹).

آنتی‌بیوتیک‌ها

مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها اگرچه برای درمان عفونت‌های دستگاه تناسلی ضروری است، اما پیامدهای قابل توجهی بر میکروبیوم این ناحیه دارد. این داروها به‌ویژه در دوران بارداری می‌توانند موجب تغییرات پایداری در میکروبیوم تناسلی مادر شوند که بر کلونیزاسیون میکروبی اولیه نوزاد تأثیر می‌گذارد. استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها نه تنها تعادل طبیعی میکروبیوم را مختل می‌کند، بلکه به ظهور میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو (Drug resistant) Marnach (microorganisms) DRM منجر می‌شود (۷۸). مطالعه‌ی Marnach و همکاران نشان داده‌اند که مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها خطر ابتلا به عفونت‌های قارچی مانند کاندیدیازیس واژینال را افزایش

لاکتوباسیلوس جنسینی و لاکتوباسیلوس اینرس برخوردارند، در حالی که در زنانی که سزارین شده‌اند، باکتری‌های مانند پریوتلا بیویا افزایش می‌یابد (۸۰). نکته قابل توجه اینکه خطر ابتلا به CST IV (وضعیت کاهش لاکتوباسیلوس) در زنان سزارین شده سه برابر بیشتر است که می‌تواند استعداد به عفونت‌های مقاربتی و عوارض بارداری را افزایش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد زایمان طبیعی نه تنها برای سلامت نوزاد، بلکه برای سلامت طولانی مدت دستگاه تناسلی زنان نیز اهمیت اساسی دارد، چرا که الگوی میکروبیوم ایجاد شده در اثر روش زایمان تا بزرگسالی پایدار می‌ماند (۸۰).

تعداد زایمان‌های قبلی

تعداد زایمان‌های قبلی، تأثیر قابل توجهی بر ترکیب میکروبیوم واژن و آندومتر دارد. تحقیقات نشان می‌دهد با افزایش تعداد زایمان‌ها، فراوانی لاکتوباسیلوس کریسپاتوس به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد؛ از ۵۸/۱ درصد در زنان نخست‌زا به ۲۵/۷ درصد در زنان یک‌زا و ۱۵/۴ درصد در زنان چندزا. در مقابل، لاکتوباسیلوس گاسری و لاکتوباسیلوس اینرس با تعداد بیشتر زایمان‌ها افزایش می‌یابند (۸۱). این یافته‌ها حاکی از آن است که نداشتن تجربه زایمان عامل کلیدی در حفظ سطوح بالای لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (ارتباط‌دار با سلامت واژن) است (۸۱). مطالعات حیوانی نیز این الگو را تأیید می‌کنند؛ در گاوهای چندزا نسبت به نخست‌زها، فوزوباکتریوم و باسیلوس کاهش و بیفیدوباکتریوم و استفیلوکوکوس افزایش می‌یابد. این نتایج بر اهمیت در نظر گرفتن تعداد زایمان‌های قبلی به‌عنوان فاکتوری تعیین‌کننده در بررسی میکروبیوم تناسلی و تأثیر آن بر باروری تأکید دارد (۸۲).

pH واژن

pH واژن، عامل تعیین‌کننده‌ای در ترکیب میکروبیوم واژن محسوب می‌شود. هنگامی که pH واژن از ۴/۷ فراتر می‌رود، لاکتوباسیلوس جایگاه غالب خود را از دست می‌دهد. تغییرات pH می‌تواند تعادل میکروبی را برهم زده و شرایط پاتولوژیک ایجاد کند (۷۵). شستشوی واژن به‌عنوان یک عامل مخرب، با افزایش مکرر pH، مهار رشد لاکتوباسیلوس و ایجاد محیط مناسب برای باکتری‌های خارجی عمل می‌کند. این عمل نه تنها مواد خارجی تغییردهنده pH را وارد می‌کند، بلکه باکتری‌های مفید را نیز به‌صورت مکانیکی حذف کرده و تعادل اکولوژیکی واژن را مختل می‌سازد (۸۳). این یافته‌ها اهمیت توجه به تغییرات میکروبیوم در سطوح مختلف pH و ضرورت حفظ pH طبیعی با اجتناب از اقدامات مخرب مانند شستشوی مکرر را به‌خوبی نشان می‌دهد (۸۳).

عوامل محیطی

هورمون‌ها

تغییرات هورمونی در طول چرخه‌ی قاعدگی، تأثیر عمیقی بر

صورت استفاده از نوارهای بهداشتی با کیفیت پایین یا تعویض نامنظم آن‌ها، ممکن است باکتری‌های بیماری‌زا در خون تکثیر شده و باعث عفونت شوند. بنابراین، برای حفظ تعادل میکروبیوم واژن و پیشگیری از عفونت‌ها، توجه به کیفیت نوار بهداشتی و رعایت بهداشت فردی در دوران قاعدگی ضروری است (۹۴).

سبک زندگی

ورزش منظم و خواب کافی با کاهش التهاب به حفظ تعادل میکروبیوم کمک می‌کند، در حالی که سبک زندگی ناسالم می‌تواند این تعادل را مختل کند. رفتارهایی مانند خشک کردن لباس در محیط‌های بسته یا استفاده از لباس زیر مصنوعی ممکن است منجر به رشد بیش از حد *کاندیدا* شود (۷۷). مطالعات نشان می‌دهند استفاده از مایع شستشوی واژن (۲۶ درصد) نسبت به عدم استفاده (۲۰ درصد) با کلونیزاسیون بیشتر *کاندیدا* همراه است. شستشوی بیش از حد واژن یا تمیز کردن ناحیه فرج با مواد محرک مانند صابون‌های قوی، حمام جاب‌دار یا اسپری‌های واژینال می‌تواند میکروبیوم واژن را تخریب کند. همچنین، سیگار کشیدن با کاهش لاکتوباسیلوس و افزایش خطر BV مرتبط است (۹۵). ارتقای آموزش بهداشت باروری و ترویج سبک زندگی سالم شامل رعایت بهداشت مناسب و پرهیز از رفتارهای پرخطر می‌تواند به حفظ تعادل میکروبیوم واژن و بهبود سلامت کمک کند (۷۷). در شکل ۲ عوامل مؤثر بر میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان به‌طور خلاصه ارائه شده است.

رویکردهای پزشکی در مدیریت سلامت دستگاه تناسلی زنان

براساس میکروبیوم

سلامت باروری به یک نگرانی جهانی تبدیل شده و رابطه بین میکروبیوم و سلامت باروری توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. شواهد جدید نشان می‌دهند که تنظیم ترکیب میکروبی دستگاه تناسلی می‌تواند به‌عنوان یک روش نوین برای هدیریت دیس‌بیوز و ارتقای سلامت دستگاه تناسلی زنان مورد استفاده قرار گیرد (۱۰). در این راستا، رویکردهای میکروبیوم‌محور در پزشکی، شامل استفاده هدفمند از آنتی‌بیوتیک‌ها، مداخله در بیوفیلماها و پیوند میکروبیوتای واژن، در حال توسعه هستند که پتانسیل بالایی برای بهبود سلامت باروری و درمان اختلالات مرتبط با میکروبیوم دارند (۱۰).

آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور گسترده برای درمان بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان مانند BV، سروسیست، آندومتریوز و سالپنژیت استفاده می‌شوند (۹۶). این درمان‌ها با هدف حذف پاتوژن‌ها و بازیابی هموستاز (تعادل) در محیط میکروبی دستگاه تناسلی زنان انجام می‌شوند (۹۷). مترونیدازول به‌عنوان درمان خط اول BV قادر است باکتری‌های مرتبط با BV را کاهش دهد و ۶۰-۷۰ درصد بیماران را

می‌دهد و این خطر با طول مدت مصرف تشدید می‌شود. این یافته‌ها بر اهمیت استفاده منطقی و هدفمند از آنتی‌بیوتیک‌ها برای حفظ سلامت باروری و پیشگیری از اختلالات میکروبیوم تأکید دارند. پژوهش‌های بیشتر درباره مکانیسم‌های تعامل آنتی‌بیوتیک‌ها با میکروبیوم دستگاه تناسلی می‌تواند راهکارهای مؤثری برای کاهش عوارض جانبی این داروها ارائه دهد (۷۷).

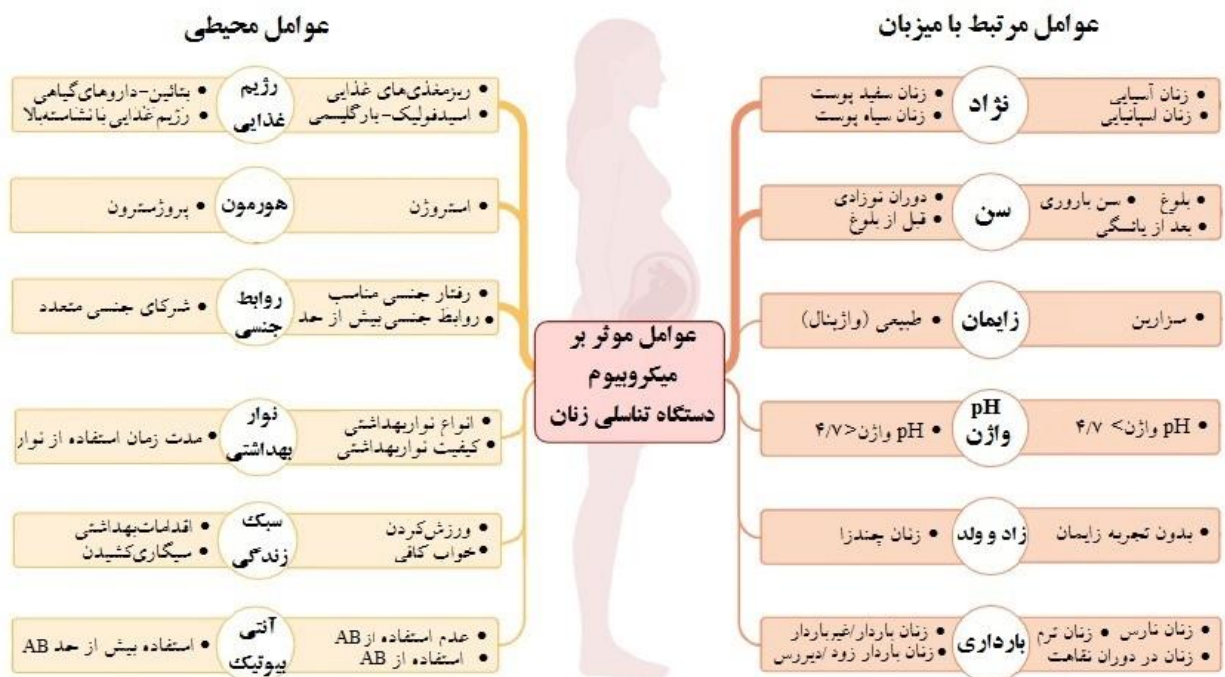
روابط جنسی

فعالیت جنسی می‌تواند موجب انتقال میکروبیوم مفید شود، اما در عین حال، غلبه باکتری‌های مضر مانند *گاردنریلا واژینالیس* در زنان نه تنها با التهاب دستگاه تناسلی در مردان مرتبط است، بلکه رفتارهای جنسی نامناسب می‌تواند تعادل میکروبیوم واژن را در زنان در سنین باروری به‌شدت مختل کند (۹۰). مطالعات نشان می‌دهند که احتمال ابتلا به بیماری‌های مقاربتی در افراد ۱۵ تا ۲۴ ساله به‌ویژه در اثر رفتارهای پرخطر مانند چند شریک جنسی افزایش می‌یابد (۹۱). به‌عنوان مثال، BV می‌تواند از طریق تماس جنسی بین شرکا منتقل شود، به‌طوری که شیوع آن در زنانی با بیش از دو شریک جنسی ۱/۷۷ برابر بیشتر از زنانی است که یک یا هیچ شریک جنسی ندارند. این شرایط به کاهش لاکتوباسیلوس‌های محافظ و بی‌ثباتی میکروبیوم واژن منجر می‌شود (۱). همچنین، مایع منی به‌عنوان یک عامل قلیایی، pH واژن را موقتاً افزایش می‌دهد که در صورت مقاربت مکرر در مدت زمان کوتاه، این افزایش pH پایدار مانده و رشد پاتوژن‌های فرصت‌طلب را تسهیل می‌کند. بنابراین، رعایت رفتارهای جنسی ایمن و مسئولانه نقشی کلیدی در حفظ تعادل میکروبیوم واژن و سلامت دستگاه تناسلی دارد (۱).

نوار بهداشتی

نوع نوار بهداشتی و نحوه استفاده از آن می‌تواند بر ترکیب میکروبیوم واژن تأثیر بگذارد و در صورت رعایت نکردن اصول بهداشتی، منجر به کلونیزاسیون پاتوژن‌ها شود. برخی مطالعات مانند تحقیق Hickey و همکاران نشان داده‌اند که نوارهای بهداشتی مختلف تأثیر قابل‌توجهی بر میکروبیوم واژن در مراحل مختلف چرخه قاعدگی ندارند (۹۲). با این حال، پژوهش‌های دیگر گزارش کرده‌اند که بین گروه‌های استفاده‌کننده از نوارهای بهداشتی مختلف، تفاوت‌های آماری معناداری در شیوع باکتری‌هایی مانند *گاردنریلا واژینالیس* و باکتری‌های گرم‌منفی بی‌هوازی وجود دارد (۹۳).

استفاده از نوار بهداشتی در دوره‌های غیرقاعدگی ممکن است با کاهش گردش هوا، افزایش دما و رطوبت ناحیه تناسلی و تغییر pH واژن همراه باشد که این شرایط می‌تواند رشد پاتوژن‌هایی مانند *کاندیدا* و *استافیلوکوکوس اورئوس* را تسهیل کند (۷۷). در دوران قاعدگی، خون محیط مناسبی برای رشد باکتری‌ها فراهم می‌کند و در



شکل ۲. عوامل مؤثر بر میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان.

داشته است (۱۰۳). در مورد کلامیدیا تراکوماتیس، داکسی‌سایکلین (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز) با اثربخشی ۱۰۰ درصد و آزیترومایسین (۱ گرم در یک دوز)، با اثربخشی ۹۷ درصد، مؤثرترین گزینه‌ها هستند (۱۰۴). برای مایکوپلازما ژنیالیوم، ماکرولیدها (آزیترومایسین، پرستینامایسین)، تتراسایکلین‌ها (داکسی‌سایکلین، مینوسیکلین) و کینولون‌ها (موکسی‌فلوکساسین، سیتافلوکساسین) به‌عنوان درمان‌های اصلی توصیه می‌شوند. تشخیص و درمان به موقع این عفونت‌ها برای پیشگیری از عوارض جدی ضروری است (۱۰۵).

آندومتريت مزمن (CE)، به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار بر نتایج باروری شناخته می‌شود که درمان آن نیازمند رویکردهای دقیق است (۱۰۶). داکسی‌سایکلین به مدت ۱۴ روز به‌عنوان درمان خط اول با موفقیت ۹۲/۳ درصد در بیماران با سابقه‌ی شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF) گزارش شده است (۱۰۷). موارد مقاوم، درمان ترکیبی سیپروفلوکساسین و مترونیدازول به‌عنوان خط دوم مؤثر بوده، هرچند در ۵۳/۸ درصد موارد حتی پس از درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (داکسی‌سایکلین، مترونیدازول و سفتریاکسون)، التهاب پایدار مشاهده شده که با کاهش ۳۲ درصد در نرخ بارداری همراه بوده است (۱۰۸). رویکردهای درمانی هدفمند بر اساس پاتوژن‌های شناسایی شده شامل: آموکسی‌سیلین/کلارولانیک اسید برای باکتری‌های گرم مثبت، سیپروفلوکساسین برای باکتری‌های گرم منفی،

طی ۴ هفته درمان کند، اما ممکن است منجر به ایجاد میکروبیوم تحت سلطه لاکتوباسیلوس اینرس شود که با افزایش خطر عود BV همراه است (۹۸). مطالعات نشان داده‌اند که تشکیل بیوفیلم‌های مقاوم و تعامل باکتری‌های بی‌هوازی در مقاومت به مترونیدازول نقش دارند. تینیدازول و کلیندامایسین به‌عنوان جایگزین‌های مؤثر مطرح شده‌اند که تینیدازول در دوزهای پایین‌تر موفقیت درمانی ۹۵-۹۷ درصد با عوارض جانبی کمتر نشان داده است (۹۷). هرچند کلیندامایسین و مترونیدازول اثربخشی مشابهی دارند، کلیندامایسین حساسیت دارویی بالاتری نسبت به گاردنرلا واژینالیس نشان می‌دهد (۹۹). با این حال، نرخ عود بیماری تا یک سال پس از درمان ممکن است به ۵۰ درصد برسد، که لزوم توسعه روش‌های درمانی مؤثرتر برای افزایش طول مدت اثربخشی و کاهش عود BV را نشان می‌دهد (۱۰۰).

سرویسیت که در بیش از ۲۵/۵ درصد زنان بدون علامت ظاهر می‌شود، در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به بیماری‌های التهابی لگن (PID) (Pelvic inflammatory diseases) و ناباروری شود. پاتوژن‌های اصلی شامل نایسریا گونوره‌آ، کلامیدیا تراکوماتیس و مایکوپلازما ژنیالیوم هستند که هرکدام نیازمند درمان اختصاصی می‌باشند (۱۰۱). برای سرویسیت گنوکوکی، سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفتریاکسون/سفیکسیم) خط اول و آزیترومایسین خط دوم درمان محسوب می‌شوند (۱۰۲). اگرچه مقاومت به سفیکسیم در اروپا (۲۰۰۹-۲۰۱۶) کاهش یافته، اما مقاومت به آزیترومایسین نوساناتی

مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ را کاهش دهد و تعادل میکروبیوم را با افزایش لاکتوباسیلوس‌های مفید و کاهش باکتری‌های مضر مانند *انتروباکتر* و *انتروکوکوس بازگردلند*. VMT همچنین مقاومت دارویی را کاهش داده و از عود BV پیشگیری می‌کند (۴۲). با این حال، خطرات بالقوه‌ای مانند انتقال پاتوژن‌های ناشناخته یا میکروب‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک وجود دارد که نیازمند غربالگری دقیق اهداکنندگان است (۱۱۲). یک مطالعه آزمایشی در سال ۲۰۱۹ با ۲۰ شرکت‌کننده نشان داد که غربالگری جامع می‌تواند ایمنی و اثربخشی VMT را بهبود بخشد، اما برای تأیید قطعی این نتایج، انجام مطالعات بالینی بزرگ‌تر با طراحی تصادفی شده و کنترل‌شده با دارونما ضروری است (۱۱۳).

نتیجه‌گیری

درک کنونی از میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان، با چالش‌های متعددی مواجه است، از جمله: (۱) خطر آلودگی نمونه‌ها در مراحل جمع‌آوری و پردازش، (۲) مشکلات دسترسی به نمونه‌های طبیعی از بخش‌های فوقانی دستگاه تناسلی (رحم، لوله‌های فالوپ و تخمدان) به دلایل اخلاقی و فنی، (۳) تمرکز تحقیقات بر نمونه‌های بیماران که ممکن است نماینده دقیقی از میکروبیوم طبیعی نباشد، و (۴) عدم توجه کافی به عوامل خارجی تأثیرگذار مانند سبک زندگی، رژیم غذایی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و هورمون‌ها. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، توسعه روش‌های نمونه‌برداری دقیق‌تر، انجام مطالعات طولانی‌مدت و بررسی جامع عوامل خارجی ضروری است. اگرچه رویکردهای پزشکی مبتنی بر میکروبیوم پتانسیل بالایی برای درمان هدفمند بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان نشان داده‌اند، اما پیشرفت در این حوزه مستلزم تحقیقات بیشتر درباره مکانیسم‌های عملکرد میکروبیوم و متابولیت‌های آن است. همچنین توسعه روش‌های نوین پیشگیری، نظارت و درمان بیماری‌های مرتبط با میکروبیوم دستگاه تناسلی زنان می‌تواند به ارتقای سلامت زنان و بهبود استراتژی‌های درمانی در آینده منجر شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی / پایان‌نامه نمی‌باشد.

و جوزامایسین/امینوسیکلین برای مایکوپلاسما و اوره‌پلاسما بوده که موفقیت درمانی ۸۳/۳ درصد را نشان داده‌اند (۱۰۹). این یافته‌ها بر برتری درمان‌های هدفمند نسبت به روش‌های وسیع‌الطیف در بهبود پیامدهای بارداری تأکید دارند (۱۰۹).

درمان سالپنژیت عملاً مبتنی بر ترکیبات آنتی‌بیوتیکی شامل سفتریاکسون، داکسی‌سایکلین، مترونیدازول، افلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، آزیترومایسین و کلیندامایسین است. مطالعات نشان می‌دهند که درمان ترکیبی با گسترش طیف اثر ضد میکروبی، اثربخشی درمان را افزایش می‌دهد (۱۱۰). ترکیب سفتریاکسون با داکسی‌سایکلین با موفقیت ۹۴ درصد توانسته پاتوژن‌های شایع شامل کلامیدیا تراکوماتیس، نایسیریا گونوره‌آ و باکتری‌های هوازی بی‌هوازی را کنترل کند، ضمن اینکه عوارض جانبی محدودی دارد. همچنین، ترکیب کلیندامایسین با جنتامایسین با موفقیت ۸۷ درصد در ریشه‌کشی کلامیدیا و نایسیریا مؤثر بوده که قابل مقایسه با نتایج درمان ترکیبی سفالوسپورین و داکسی‌سایکلین (۸۴ درصد) است. این یافته‌ها بر مزایای درمان ترکیبی در مدیریت سالپنژیت تأکید دارند (۱۱۰).

مختل‌کننده‌های بیوفیلم

درمان‌های نوظهور برای BV و دیس‌بیوز واژینال شامل ۴۳- TOL ، یک عامل ضد عفونی‌کننده مبتنی بر بوریک‌اسید با قابلیت تخریب بیوفیلم‌هاست. کارآزمایی بالینی فاز II با ۱۰۶ شرکت‌کننده نشان داد این درمان هم به فرم ژل واژینال و هم فرم استعمال داخلی ایمن و قابل تحمل است، با نرخ بهبودی بالینی ۵۹ و ۵۰ درصد به ترتیب در روزهای ۹-۱۲ پس از درمان (۱۱۱). همچنین شواهد، بوریک‌اسید را به‌عنوان گزینه‌ای ایمن و مؤثر برای کاندیدیازیس عودکننده ولوواژینال معرفی می‌کند. پیش‌بینی می‌شود عوامل مختل‌کننده بیوفیلم به استراتژی درمانی جدیدی برای مدیریت BV و ارتقای سلامت باروری تبدیل شوند (۱۱۱).

پیوند میکروبیوتای واژن

پیوند میکروبیوتای واژن (Vaginal microbiota transplantation) VMT روشی درمانی است که در آن میکروبیوم واژن از اهداکنندگان سالم به بیماران مبتلا به BV منتقل می‌شود (۴۲). مطالعات نشان داده‌اند این روش می‌تواند سطوح سایتوکاین‌های التهابی

References

1. 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.
2. Koedooder R, Mackens S, Budding A, Fares D, Blockeel C, Laven J, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update* 2018; 25(3): 298-325.
3. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71(6): 618-23.
4. Delgado-Diaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, Tyssen D, Alisoltani A, Potgieter M, et al. Lactic acid from

- vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. *Microbiome* 2022; 10(1): 141.
5. Kim B, Shynlova O, Lye S. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 is a unique prophylactic agent that suppresses infection-induced myometrial cell responses. *Sci Rep* 2019; 9(1): 4698.
 6. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update* 2015; 21(3): 353-77.
 7. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial microbiota and immune tolerance in pregnancy. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3): 2995.
 8. Wang N, Chen L, Yi K, Zhang B, Li C, Zhou X. The effects of microbiota on reproductive health: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2024; 64(6): 1486-507.
 9. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol* 2020; 17(4): 232-50.
 10. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun* 2021; 12(1): 4191.
 11. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(9): 521-38.
 12. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1906-15.
 13. Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, Yamamoto T, Watanabe E, Mizuuchi M, et al. Therapeutic intervention based on gene sequencing analysis of microbial 16S ribosomal RNA of the intrauterine microbiome improves pregnancy outcomes in IVF patients: a prospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40(1): 125-35.
 14. Integrative H, Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, et al. The integrative human microbiome project. *Nature* 2019; 569(7758): 641-8.
 15. Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol* 2022; 94(9): 4478-84.
 16. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2018; 110(3): 327-36.
 17. 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.
 18. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome* 2020; 8: 1-15.
 19. Doyle R, Gondwe A, Fan Y-M, Maleta K, Ashorn P, Klein N, et al. A *Lactobacillus*-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84(6): e02150-17.
 20. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol* 2009; 9: 116.
 21. Fuochi V, Cardile V, Petronio G, Furneri PM. Biological properties and production of bacteriocin-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *J Appl Microbiol* 2019; 126(5): 1541-50.
 22. Saadaoui M, Singh P, Ortashi O, Al Khodor S. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1232825.
 23. Zhang F, Zhang T, Ma Y, Huang Z, He Y, Pan H, et al. Alteration of vaginal microbiota in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Exp Ther Med* 2019; 17(5): 3307-16.
 24. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med* 2018; 16(1): 9.
 25. Kiecka A, Macura B, Szczepanik M. Can *Lactobacillus* spp. be a factor reducing the risk of miscarriage? *Pol J Microbiol* 2021; 70(4): 431-46.
 26. Xu L, Huang L, Lian C, Xue H, Lu Y, Chen X, et al. Vaginal microbiota diversity of patients with embryonic miscarriage by using 16S rDNA high-throughput sequencing. *Int J Genomics* 2020; 2020(1): 1764959.
 27. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, Mannino R, Lee YS, Smith A, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG* 2020; 127(2): 264-74.
 28. Bayat A, Doudi M, Ahadi AM, Ghasemi-Tehrani H. Molecular detection of *Streptococcus agalactiae* and its abundant capsular serotypes in vaginal secretions of women with abortion in Isfahan, Iran. *International Journal of Molecular and Clinical Microbiology* 2022; 12(1): 1621-31.
 29. Shahid M, Quinlivan JA, Peek M, Castaño-Rodríguez N, Mendz GL. Is there an association between the vaginal microbiome and first trimester miscarriage? A prospective observational study. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; 48(1): 119-28.
 30. Singer M, Borg M, Ouburg S, Morré SA. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment—A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48(4): 223-9.
 31. Bayat A, Ahadi AM, Doudi M, Ghasemi Tehrani H. Frequency of *Listeria monocytogenes* and *Brucella abortus* Infections in the Vaginal Secretions of Women with Spontaneous Abortion :A case study. *Microbiology, Metabolites and Biotechnology* 2023; 6(2): 37-45.

32. Bayat A, Ghasemi Tehrani H, Doudi M, Ahadi AM. The Frequency of Streptococcus agalactiae in the Vaginal Secretions of Women with Abortion at Gynecology and Infertility Medical Centers in Isfahan City. *J Isfahan Med Sch* 2024; 41(746): 1074-66.
33. Bayat A, Doudi M, Ahadi AM, Ghasemi Tehrani H. Isolation and Characterization of Streptococcus agalactiae and its Capsular Antigen, Along with Mycoplasma hominis and Listeria monocytogenes, as Abundant Infections in Women with Abortion in Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2023; 16(10): e141748.
34. Nayeri T, Sarvi S, Moosazadeh M, Amouei A, Hosseininejad Z, Daryani A. The global seroprevalence of anti-Toxoplasma gondii antibodies in women who had spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(3): e0008103.
35. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Brown J, Wade J, Simitsidellis I, Gibson D, et al. Chlamydia trachomatis infection of human endometrial stromal cells induces defective decidualisation and chemokine release. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2001.
36. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes* 1997; 14(1): 13-7.
37. Kapranos NC, Kotronias DC. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques. *In Vivo* 2009; 23(5): 839-42.
38. Onywera H, Williamson A-L, Mbulawa ZZ, Coetzee D, Meiring TL. The cervical microbiota in reproductive-age South African women with and without human papillomavirus infection. *Papillomavirus Res* 2019; 7: 154-63.
39. Keburiya LK, Smolnikova VY, Pripitnevich TV, Muravieva VV, Gordeev AB, Trofimov DY, et al. Does the uterine microbiota affect the reproductive outcomes in women with recurrent implantation failures? *BMC Womens Health* 2022; 22(1): 168.
40. Dong B, Huang Y, Cai H, Chen Y, Li Y, Zou H, et al. Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of childbearing age via host NF- κ B/C-myc. *J Med Virol* 2022; 94(11): 5519-34.
41. Onywera H, Williamson A-L, Mbulawa ZZ, Coetzee D, Meiring TL. Factors associated with the composition and diversity of the cervical microbiota of reproductive-age Black South African women: a retrospective cross-sectional study. *PeerJ* 2019; 7: e7488.
42. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol* 2021; 12: 748447.
43. Fransiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(1): 129-36.
44. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(6): 684-703.
45. Canha-Gouveia A, Pérez-Prieto I, Rodríguez CM, Escamez T, Leonés-Baños I, Salas-Espejo E, et al. The female upper reproductive tract harbors endogenous microbial profiles. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1096050.
46. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med* 2016; 8(1): 122.
47. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2018; 111(6): 933-43.
48. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril* 2017; 107(3): 813-20 .e1.
49. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Alwine JC, et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017; 8(22): 36225-45.
50. Zhou B, Sun C, Huang J, Xia M, Guo E, Li N, et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1691.
51. Mashyn S, Borodanov S, Klymenko O, Lev I, Shipova K. The role of Lactobacilli in the human microbiome and methods of their cultivation and preservation. *Georgian Med News* 2022(326): 23-35.
52. Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG. Cultivation of a Synergistetes strain representing a previously uncultivated lineage. *Environ Microbiol* 2010; 12(4): 916-28.
53. Deng H, Xu Y, Liu Y, Che Z, Guo H, Shan S, et al. Gold nanoparticles with asymmetric polymerase chain reaction for colorimetric detection of DNA sequence. *Anal Chem* 2012; 84(3): 1253-8.
54. Huang W, Yang Y, Zhang X, Zhao C, Yin A, Zhang X, et al. An easy operating pathogen microarray (EOPM) platform for rapid screening of vertebrate pathogens. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 437.
55. Duygan BDÖ, van der Meer JR. Recent advances in microbial community analysis from machine learning of multiparametric flow cytometry data. *Curr Opin Biotechnol* 2022; 75: 102688.
56. Khachatryan L, de Leeuw RH, Kraakman ME, Pappas N, Te Raa M, Mei H, et al. Taxonomic classification and abundance estimation using 16S and WGS—A comparison using controlled reference samples. *Forensic Sci Int Genet* 2020; 46: 102257.
57. Akacin I, Ersoy Ş, Doluca O, Güngörmüşler M. Comparing the significance of the utilization of next generation and third generation sequencing technologies in microbial metagenomics. *Microbiol Res* 2022; 264: 127154.
58. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet* 2019; 20(6): 341-55.

59. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the female reproductive tract. *J Mol Med (Berl)* 2021; 99(4): 531-53.
60. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. *Pathogens* 2022; 11(6): 618.
61. Gong Z, Luna Y, Yu P, Fan H. Lactobacilli inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS One* 2014; 9(9): e107758.
62. Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S, et al. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. *Future Microbiol* 2022; 17(18): 1501-13.
63. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D-and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio* 2013;4(4): e00460.
64. Maseroli E, Vignozzi L. Testosterone and vaginal function. *Sex Med Rev* 2020; 8(3): 379-92.
65. Gosmann C, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA, Padavattan N, et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity* 2017; 46(1): 29-37.
66. Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2): 266.
67. Anton L, Sierra L-J, DeVine A, Barila G, Heiser L, Brown AG, et al. Common cervicovaginal microbial supernatants alter cervical epithelial function: mechanisms by which *Lactobacillus crispatus* contributes to cervical health. *Front Microbiol* 2018; 9: 2181.
68. Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021; 7(1): 88.
69. Read CP, Word RA, Ruschinsky MA, Timmons BC, Mahendroo MS. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction* 2007; 134(2): 327-40.
70. Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, et al. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol* 2022; 13: 928475.
71. Pérez-Cerezales S, Ramos-Ibeas P, Acuña OS, Avilés M, Coy P, Rizo D, et al. The oviduct: from sperm selection to the epigenetic landscape of the embryo. *Biol Reprod* 2018; 98(3): 262-76.
72. Barton BE, Herrera GG, Ananthmakula P, Rock JK, Willie AM, Harris EA, et al. Roles of steroid hormones in oviductal function. *Reproduction* 2020; 159(3): R125-R37.
73. Zhou Z, Sun X, Zhang Q, Zeng F, Yin J, Wang L. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates the pathology of *Chlamydia muridarum* in the upper genital tract in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2021; 46(11): 1187-94.
74. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity. *Front Public Health* 2020; 8: 326.
75. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1(Suppl 1): 4680-7.
76. Newton ER, Piper JM, Shain RN, Perdue ST, Peairs W. Predictors of the vaginal microflora. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5): 845-55.
77. Marnach ML, Wygant JN, Casey PM, editors. Evaluation and management of vaginitis. *Mayo Clin Proc* 2022;97(2): 347-58.
78. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2(1): 10.
79. Severgnini M, Morselli S, Camboni T, Ceccarani C, Laghi L, Zagonari S, et al. A deep look at the vaginal environment during pregnancy and puerperium. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 838405.
80. Stennett CA, Dyer TV, He X, Robinson CK, Ravel J, Ghanem KG, et al. A cross-sectional pilot study of birth mode and vaginal microbiota in reproductive-age women. *PLoS One* 2020; 15(4): e0228574.
81. Kervinen K, Holster T, Saqib S, Virtanen S, Stefanovic V, Rahkonen L, et al. Parity and gestational age are associated with vaginal microbiota composition in term and late term pregnancies. *EBioMedicine* 2022; 81.
82. Bogado Pascottini O, Spricigo J, Van Schyndel S, Mion B, Rousseau J, Weese J, et al. Effects of parity, blood progesterone, and non-steroidal anti-inflammatory treatment on the dynamics of the uterine microbiota of healthy postpartum dairy cows. *PLoS One* 2021; 16(2): e0233943.
83. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel T, Zhang J, Schwebke JR, Kai FY, et al. Why do women douche? A longitudinal study with two analytic approaches. *Ann Epidemiol* 2008; 18(1): 65-73.
84. Sola-Leyva A, Andrés-León E, Molina NM, Terron-Camero LC, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, et al. Mapping the entire functionally active endometrial microbiota. *Hum Reprod* 2021; 36(4): 1021-31.
85. Shen J, Song N, Williams CJ, Brown CJ, Yan Z, Xu C, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016; 6(1): 24380.
86. Whitney BM, Srinivasan S, Tapia K, Muriuki EM, Chohan BH, Wallis JM, et al. Influence of intramuscular depot medroxyprogesterone acetate initiation on vaginal microbiota in the postpartum period. *Clin Infect Dis* 2021; 72(12): e1093-102.
87. Amabebe E, Anumba DO. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae. *Front Immunol* 2020; 11: 2184.
88. Tohill BC, Heilig CM, Klein RS, Rompalo A, Cu-Uvin S, Piwoz EG, et al. Nutritional biomarkers associated with gynecological conditions among US women with or at risk of HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1327-34.

89. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol* 2016; 7: 1936.
90. Vodstrcil LA, Twin J, Garland SM, Fairley CK, Hocking JS, Law MG, et al. The influence of sexual activity on the vaginal microbiota and *Gardnerella vaginalis* clade diversity in young women. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171856.
91. Kreisel KM, Spicknall IH, Gargano JW, Lewis FM, Lewis RM, Markowitz LE, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2018. *Sex Transm Dis* 2021; 48(4): 208-14.
92. Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn III TW, et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 2013; 120(6): 695-706.
93. Chase DJ, Schenkel BP, Fahr A-M, Eigner U. A prospective, randomized, double-blind study of vaginal microflora and epithelium in women using a tampon with an apertured film cover compared with those in women using a commercial tampon with a cover of nonwoven fleece. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1219-24.
94. Zhang Z, Li T, Zhang D, Zong X, Bai H, Bi H, et al. Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China. *BMC Microbiol* 2021; 21(1): 90.
95. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509(7500): 357-60.
96. Taghavian Sh, Yekdaneh A, Ghasemi Tehrani H, Valiani M, Alian S, Beiranvand R. Effect of vaginal gel containing propolis extract and oral metronidazole pill on dyspareunia in woman with trichomoniasis at Isfahan in 2019. *Iranian Journal of Gynecology, Obstetrics and Infertility* 2021; 23(12): 76-85.
97. Tomas M, Palmeira-de-Oliveira A, Simoes S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm* 2020; 587: 119659.
98. Mtshali A, San JE, Osman F, Garrett N, Balle C, Giandhari J, et al. Temporal changes in vaginal microbiota and genital tract cytokines among South African women treated for bacterial vaginosis. *Front Immunol* 2021; 12: 730986.
99. Li T, Zhang Z, Wang F, He Y, Zong X, Bai H, et al. Antimicrobial susceptibility testing of metronidazole and clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in planktonic and biofilm formation. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020; 2020(1): 1361825.
100. Bradshaw CS, Sobel JD. Current treatment of bacterial vaginosis—limitations and need for innovation. *J Infect Dis* 2016; 214(Suppl 1): S14-S20.
101. Salmanov AG, Kocjuk IM, Ihnatieva OK, Artyomenko V, Paliga I, Suslikova L. Prevalence of healthcare-associated cervicitis and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek* 2022; 75(9 pt 2): 2189-97.
102. Unemo M, Seifert HS, Hook III EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon J-AR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 79.
103. George CR, Enriquez RP, Gatus BJ, Whiley DM, Lo Y-R, Ishikawa N, et al. Systematic review and survey of *Neisseria gonorrhoeae* ceftriaxone and azithromycin susceptibility data in the Asia Pacific, 2011 to 2016. *PLoS One* 2019; 14(4): e0213312.
104. Käding N, Schmidt N, Scholz C, Graspeuntner S, Rupp J, Shima K. Impact of first-line antimicrobials on *Chlamydia trachomatis*-induced changes in host metabolism and cytokine production. *Front Microbiol* 2021; 12: 676747.
105. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2014; 59(1): 24-30.
106. Tehrani HG, Rezaei M, Mehrabian F, Naghshineh E, Moghoofei M. Viral Infection in Endometritis: Is There an Important Role or Not? *Am J Reprod Immunol* 2024; 92(3): e13930.
107. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78(5): e12719.
108. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93(2): 437-41.
109. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30(2): 323-30.
110. Walker CK, Landers DV, Ohm-Smith MJ, Robbie MO, Luft J, Schachter J, et al. Comparison of cefotetan plus doxycycline with cefoxitin plus doxycycline in the inpatient treatment of acute salpingitis. *Sex Transm Dis* 1991; 18(2): 119-23.
111. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Perlowski C, Pontius A, Dithmer D, et al. Safety and efficacy of a novel vaginal anti-infective, TOL-463, in the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: a randomized, single-blind, phase 2, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68(5): 803-9.
112. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019; 25(10): 1500-4.
113. DeLong K, Bensouda S, Zulfiqar F, Zierden HC, Hoang TM, Abraham AG, et al. Conceptual design of a universal donor screening approach for vaginal microbiota transplant. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 306.

A Review of the Role of the Female Reproductive Tract Microbiome in Reproductive Health

Atefeh Bayat¹, Fatemeh Safari¹, Hatav Ghasemi Tehrani², Monir Doudi³

Review Article

Abstract

Background: Women's reproductive health faces fundamental challenges. Recent studies indicate that the microbiome interacts with the anatomy, histology, and immune system of the female reproductive tract, key elements in maintaining reproductive health and preventing adverse pregnancy outcomes. However, the precise mechanisms underlying this interaction and the microbiome's influence on the physiological functions of the reproductive tract remain unknown, emerging as a novel field in female reproductive tract microecology research.

Methods: This review article employs a novel approach to examine the interaction mechanisms between the microbiome and the anatomy, histology, and immune system of the female reproductive tract. It also analyzes factors affecting the composition of this microbiome and microbiome-based medical approaches in managing female reproductive health.

Findings: The study highlights the pivotal role of the female reproductive tract microbiome in maintaining reproductive health and its impact on the development of related disorders. The findings support the exploration of innovative microbiome-based approaches for the prevention, monitoring, and treatment of female reproductive tract diseases.

Conclusion: This review represents a significant step toward a deeper understanding of the complex relationship between the microbiome and women's reproductive health, while opening new horizons for future research and the development of targeted therapeutic strategies.

Keywords: Women's Reproductive Health; Microbiome; Female Genital Tract; Genital Anatomy; Microecology

Citation: Bayat A, Safari F, Ghasemi Tehrani H, Doudi M. **A Review of the Role of the Female Reproductive Tract Microbiome in Reproductive Health.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(828): 1027-43.

1- PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Microbiology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hatav Ghasemi Tehrani & Fatemeh Safari, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. Email: hghasemitehrani@gmail.com