

میکروبیوتا و سرطان دهانه رحم: بررسی نظام‌مند نقش میکروبیوتای واژن بر افزایش خطر سرطان دهانه رحم

انسپیه شرفی^{۱،۲}، زهرا کرامتی^۲، اسماء خورشید شمشیری^{۴،۵}، دکتر طیبیه حمزه لویی^۶، دکتر آیدا قلوبی^{۷*}

۱. کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. کارشناس ارشد گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. دانشیار ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. استادیار پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹

خلاصه

مقدمه: سرطان دهانه رحم، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان است. اگرچه ویروس پاپیلوما انسانی به‌عنوان عامل خطر اصلی سرطان شناخته می‌شود، اما نقش میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در مراحل سرطان‌زایی نیز اهمیت دارد. مطالعه مرور نظام‌مند حاضر با هدف بررسی ترکیب میکروبیوتا واژن و دهانه رحم و ارتباط آن با دیسپلازی سرطان رحم انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری، مقالات پژوهشی منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۷ تا فوریه ۲۰۲۵ از پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science با کلیدواژه‌های MeSH مرتبط با میکروبیوتای واژن، دهانه رحم، ویروس پاپیلوما انسانی، دیسپلازی و سرطان دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در ۱۸ مطالعه نهایی، ۴۲ گونه باکتری در میکروبیوم واژن و دهانه رحم گزارش شد. ۷ گونه باکتری لاکتوباسیل-کریسپاتوس، لاکتوباسیل-اینرس، پرووتلا، گاردنرلا، اسناتیا، مگاسفرا، لاکتوباسیل-جنسنی در طول مراحل مختلف سرطان‌زایی دهانه رحم در زنان افزایش یافته بود. به‌طور کلی، ۷ گونه باکتری با وضعیت سالم، ۱۱ گونه با پیامدهای ویروس پاپیلوما انسانی و ۲۴ گونه با سیتولوژی/دیسپلازی غیرطبیعی بودند که شامل ۷ گونه مرتبط با سرطان دهانه رحم مرتبط بودند و همچنین ۱۲ مطالعه تنوع آلفا و بتا را میان گروه‌های بیمار و سالم مقایسه کرده بودند.

نتیجه‌گیری: شناسایی گونه‌های باکتری مرتبط با سرطان‌زایی دهانه رحم می‌تواند در پیشگیری، تشخیص زودهنگام و طراحی درمان‌های هدفمند نقش داشته باشد. تمامی مطالعات ارتباط معنادار میکروبیوتای واژن با بروز یا پیشرفت سرطان دهانه رحم را تأکید کردند؛ اگرچه ترکیب میکروبی گزارش شده در جمعیت‌ها و مناطق مختلف متفاوت بوده است. این یافته‌ها می‌توانند مبنای توسعه مداخلات مبتنی بر میکروبیوتا در آینده باشند.

کلمات کلیدی: سرطان دهانه رحم، میکروبیوم واژن، ویروس پاپیلوما انسانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر آیدا قلوبی؛ مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۵۷۸
gholoubiad@mums.ac.ir پست الکترونیک:

مقدمه

سرطان دهانه رحم^۱ با حدود ۶۶۰ هزار مورد جدید و حدود ۳۵۰ هزار مرگ‌ومیر در سال ۲۰۲۲، چهارمین سرطان شایع در زنان در سراسر جهان گزارش شده است (۱). طبق گزارش گلوبوکان^۲ میزان شیوع سرطان دهانه رحم ۳/۲٪ از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد و تقریباً ۸٪ از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان زنان در سال مربوط به این بیماری است. حدود ۹۴٪ از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان دهانه رحم در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط رخ می‌دهد (۲، ۳). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۸ سرطان دهانه رحم در آسیا و در منطقه خاورمیانه از نظر میزان بروز، پس از سرطان پستان در رتبه دوم قرار گرفته است. طبق مطالعات انجام شده در ایران، بروز این سرطان ۴/۵ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر است (۴). میزان مرگ‌ومیر نیز حدود ۹ نفر در هر ۱۰۰ هزار زن مبتلا به این سرطان است (۴، ۵). عامل اصلی ایجاد سرطان دهانه رحم، عفونت پایدار با انواع ویروس پاپیلوما انسانی^۳ پرخطر انکوژنیک است. این ویروس در ۹۹/۷٪ نمونه‌های سرطان دهانه رحم یافت شده است (۵، ۶). انواع پرخطر HPV باعث نتوپلازی داخل اپی‌تلیال دهانه رحم^۴ (CIN2) می‌شوند که اگر در مراحل اولیه، طی غربالگری تشخیص داده نشوند و یا پس از تشخیص خوب درمان نشوند، ممکن است به سرطان دهانه رحم تبدیل شود (۷-۱۰). تقریباً ۹۰٪ عفونت‌های ناشی از HPV پرخطر گذرا هستند و خودبه‌خود پسرفت می‌کنند (۱۱). در واقع، خطر ابتلای یک زن به عفونت توسط هر نوع HPV در طول زندگی حدود ۸۰٪ است، در حالی که خطر ابتلاء به سرطان دهانه رحم در زنان ۰/۶٪ تخمین زده می‌شود (۱۲). اکثر زنان آلوده به HPV به سرطان دهانه رحم مبتلا نمی‌شوند، زیرا سیستم ایمنی با ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، عفونت را کنترل کرده و از ایجاد ضایعات دهانه رحم و پیشرفت آن به سرطان جلوگیری می‌کند (۱۳). بنابراین،

تنها بخش کوچکی از زنان آلوده به HPV به سرطان دهانه رحم مبتلا می‌شوند. این واقعیت نشان می‌دهد که عوامل دیگری از جمله: ژنتیک، میزبان، سن، تنوع میکروبیوتا و ... ممکن است بر پیشرفت ضایعات دهانه رحم به سرطان یا پسرفت آن تأثیر بگذارد (۱۴-۱۶). واژن انسان توسط مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها کلونیزه می‌شود که میکروبیوم یا میکروبیوتا^۵ طبیعی را تشکیل می‌دهند. بیش از ۵۰ گونه میکروبی در مجرای واژن شناسایی شده است که شامل گونه‌های لاکتوباسیلوس^۶ (لاکتوباسیلوس-کریپتاتوس^۷، لاکتوباسیلوس-گاسری^۸، لاکتوباسیلوس اینرس^۹ و لاکتوباسیلوس جنسنی^{۱۰}) و سایر گونه‌های کلیدی همچون بی‌هوازی‌ها (گاردنرلا^{۱۱}، آتوپوبیوم^{۱۲}، موبیلونکوس^{۱۳}، پرووتلا^{۱۴}، استرپتوکوک^{۱۵}، استافیلوکوک^{۱۶}، اورهاپالسا^{۱۷} و مگاسفارا^{۱۸}) و همچنین همچنین دارای قارچ فرصت‌طلب، کاندیدا آلبیکنس^{۱۹} است مطالعات بسیاری تأکید کرده‌اند که تعامل میکروب‌های دیگر مانند باکتری‌ها با ویروس‌های سرطان‌زا مانند HPV، سیتومگالوویروس^{۲۰}، ویروس هپاتیت C^{۲۱} و ویروس هپاتیت B^{۲۲} احتمال بروز سرطان را بسیار افزایش می‌دهد (۱۷، ۱۸). بنابراین، متابولیسم فعال میکروبیوتای واژن ممکن است ریزمحیط مناسب برای بقای HPV و سایر پاتوژن‌ها فراهم کند (۱۹). اکثر مطالعات در مورد عفونت HPV و میکروبیوتا از اصطلاح "CST"^{۲۳} استفاده می‌کنند

⁵ microbiota

⁶ Lactobacillus spp

⁷ L. Crispatus

⁸ L.gasser

⁹ L. iners

¹⁰ L. jensenii

¹¹ Gardnerella

¹² Atopobium

¹³ Mobiluncus

¹⁴ Prevotella

¹⁵ Streptococcus

¹⁶ Staphylococcus

¹⁷ Ureaplasma

¹⁸ Megaspheara

¹⁹ Candida albicans

²⁰ Cytomegalovirus(CMV)

²¹ Hepatitis C Virus(HCV)

²² Hepatitis B Virus(HBV)

²³ Type State Community

¹ Cervical cancer (CC)

² GLOBOCAN

³ Human Papillomavirus

⁴ Cervical intra_ epithelial neoplasia

که با فراوانی و تنوع نسبی گونه‌های لاکتوباسیلوس تعریف می‌شود (۲۰). ترکیب میکروبیوتای دهانه رحم تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند قومیت، تغییرات هورمونی، دوش واژینال، فعالیت جنسی، عادات بهداشتی و همچنین شیردهی، دیابت شیرین، استرس و عوامل غذایی قرار می‌گیرد و پویا است (۲۱-۲۳). میکروبیوم دهانه رحم با ریزمحیط محلی تعامل می‌کند و هموستاز بافتی را حفظ می‌کند (۲۴). هنگامی که این تعادل شکسته می‌شود، منجر به شرایطی به نام دیس‌بیوز (شرایط عدم تعادل میکروبیوتا) می‌شود (۲۵). فراوانی باکتری‌های مرتبط با دیس‌بیوز در زنان دارای HPV مثبت به‌طور قابل توجهی بیشتر است و ممکن است خطر ضایعات دهانه رحم را در طول عفونت HPV افزایش دهد (۲۶-۳۱). غنای میکروبی را می‌توان به‌عنوان شاخصی از وضعیت سلامت در نظر گرفت، زیرا تنوع میکروبیوتا می‌تواند با شرایط سلامت غیرمعمول همراه باشد و به‌طور معمول هرچه تنوع باکتریایی بیشتر باشد، وضعیت از حالت سالم دورتر می‌شود (۳۲). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییرات در میکروبیوتا دهانه رحم ممکن است خطر پیشرفت سرطان زایی دهانه رحم را افزایش دهد (۳۳-۳۵). هم-چنین مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوتا، نقش مهمی در ایجاد انواع مختلف سرطان ایفا می‌کند که

نشان‌دهنده دخالت آن در مکانیسم‌های مختلف سرطان زایی است (۳۶، ۳۷). برخی مطالعات اخیر، ارتباط بین میکروبیوتای دهانه رحم و عفونت HPV و همچنین ایجاد ضایعات دهانه رحم و سرطان دهانه رحم را گزارش کرده‌اند (۱۲، ۱۶، ۲۱، ۳۸-۴۰). با این حال، بررسی باکتری‌های خاص دهانه رحم و واژن در زنان که به‌ویژه در معرض خطر عوارض نامطلوب ژنیکولوژیک هستند، برای شناسایی عوامل خطر سرطان دهانه رحم ضروری است. با توجه به نرخ بالایی از دیس‌بیوز واژن، عفونت HPV و سرطان دهانه رحم در زنان، بررسی مطالعات گوناگون در مورد میکروبیوتای دهانه رحم اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. از این‌رو، مطالعه مرور نظام‌مند حاضر با هدف بررسی نقش میکروبیوتای واژن و دهانه رحم و ارتباط آن با سرطان دهانه رحم انجام شد.

روش کار

این مطالعه مرور نظام‌مند، با هدف بررسی تأثیر میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در ایجاد سرطان دهانه رحم انجام شد. مطالعه حاضر بر اساس دستورالعمل‌های PRISMA انجام و سؤال پژوهش بر اساس روش PICO طراحی گردید (پیوست ۱).

پیوست ۱- تعریف نمودن معیارهای پریسما برای مطالعه حاضر

PICO	
جمعیت (P ^۱)	زنان بزرگسال (بالتر از ۱۵ سال، غیر باردار، سالم، آلوده به انواع میکروبیوم، بیمار)
مداخله (I ^۲)	اثر میکروبیوم
مقایسه (C ^۳)	مقایسه زنان مبتلا به سرطان رحم با زنان سالم
پیامد (O ^۴)	رضایت بیمار، بهبود عملکردی و کیفیت زندگی

¹ population
² intervention
³ comparison
⁴ outcome

میکروبی یا ساختار جامعه میکروبی و معادل انگلیسی آنها شامل ("Cervical Cancer" OR vaginal) AND ("Cervical Neoplasms" microbiome" OR "microbiota" OR "microbial community composition" OR "microbial community structure") و بقیه MeSH های این کلیدواژه‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی ذکر شده، در بازه زمانی سال‌های ۲۰۱۷ تا فوریه ۲۰۲۵ مورد جستجو قرار گرفتند (پیوست ۲).

بر این اساس، سؤال مطالعه این بود که "آیا حضور میکروبیوتای واژن و دهانه رحم، تأثیری در ایجاد نئوپلازی یا ایجاد سرطان دهانه رحم دارد یا خیر؟"

رویکرد پژوهش

جهت یافتن مطالعات، از پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، Scopus و PubMed با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط استفاده شد. برای دستیابی به تمام مقالات انگلیسی و فارسی موردنظر، کلید واژه‌های فارسی: سرطان دهانه رحم یا نئوپلاسم‌های دهانه رحم و میکروبیوم واژن یا میکروبیوتا یا ترکیب جامعه

پیوست ۲- راهبردهای جستجو در پایگاه‌های مختلف

راهبردهای جستجو در پایگاه Scopus

TITLE-ABS-KEY ((("Cervical Cancer" OR "Cervical Neoplasms, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervical" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancers, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cervical Cancers, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, CervixCancers, Cervix") AND ("Microbiome" OR "Microbiota" OR "Microbiomes" OR "Microbiome, Human" OR "Human Microbiomes" OR "Human Microbiome" OR "Microbial Community" OR "Community, Microbial" OR "Microbial Communities" OR "Microbial Community Composition" OR "Community Composition, Microbial" OR "Composition, Microbial Community" OR "Microbial Community Compositions" OR "Microbial Community Structure" OR "Community Structure, Microbial" OR "Microbial Community Structures")) AND PUBYEAR > 2016 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ed") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "bk") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "le")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Female"))

راهبردهای جستجو در پایگاه Web of Science

(("Cervical Cancer" OR "Cervical Neoplasms, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervical" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancers, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cervical Cancers, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, CervixCancers, Cervix") AND ("Microbiome" OR "Microbiota" OR "Microbiomes" OR "Microbiome, Human" OR "Human Microbiomes" OR "Human Microbiome" OR "Microbial Community" OR "Community, Microbial" OR "Microbial Communities" OR "Microbial Community Composition" OR "Community Composition, Microbial" OR "Composition, Microbial Community" OR "Microbial Community Compositions" OR "Microbial Community Structure" OR "Community Structure, Microbial" OR "Microbial Community Structures")) (Topic) and 2024 or 2022 or 2023 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 (Publication Years) and English (Languages) and 16TH AACR CONFERENCE ON THE SCIENCE OF CANCER HEALTH DISPARITIES IN RACIAL ETHNIC MINORITIES AND THE MEDICALLY UNDERSERVED or 44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY ASPO or 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIATION ONCOLOGY ASTRO or ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO or ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY ESMO or ASCO SITC CLINICAL IMMUNO ONCOLOGY SYMPOSIUM or INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS BIOLOGY ISB (Exclude – Conference Titles) and Review Article (Exclude – Document Types) and Meeting Abstract or Editorial Material or News Item or Book Chapters (Exclude – Document Types)

راهنمای جستجو در پایگاه PUBMED

(("Cervical Cancer" OR "Cervical Neoplasms, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancers, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cervical Cancers, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "Cancers, Cervix") AND ("Microbiome" OR "Microbiota" OR "Microbiomes" OR "Microbiome, Human" OR "Human Microbiomes" OR "Human Microbiome" OR "Microbial Community" OR "Community, Microbial" OR "Microbial Communities" OR "Microbial Community Composition" OR "Community Composition, Microbial" OR "Composition, Microbial Community" OR "Microbial Community Compositions" OR "Microbial Community Structure" OR "Community Structure, Microbial" OR "Microbial Community Structures")) Filters: Humans, Exclude preprints, English, from 2017 – 2024

از مطالعه نیز شامل: محتوای متفاوت از اهداف مطالعه، مقالات مرتبط با کشت باکتری، دریافت دارو، مصرف آنتی‌بیوتیک و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن، مطالعات ارائه شده در همایش‌ها، مطالعات مروری، مقالات نظام‌مند و متاآنالیز، نامه به سردبیر و عدم امکان دسترسی به متن کامل مطالعات، مطالعات مرتبط با درمان و مطالعات مربوط به زنان باردار بود.

کیفیت مطالعات:

تمام مطالعاتی که در این بررسی گنجانده شدند، از کیفیت بالایی برخوردار بودند. کیفیت مطالعات وارد شده در مطالعه نظام‌مند، توسط دو نویسنده به‌عنوان "خوب"، "متوسط" و "ضعیف" بر اساس مقیاس نیوکاسل اوتاوا^۲ برای ارزیابی کیفیت مطالعات غیرتصادفی (نسخه مقیاس کوهورت نیوکاسل اوتاوا و نسخه تعدیل شده آن برای مطالعات مقطعی) رتبه‌بندی شد و در مقیاس نیوکاسل و اوتاوا امتیازات با ستاره مشخص شدند. در مطالعات کوهورت، حداقل امتیاز صفر و حداکثر ۹ بود. مطالعات با امتیاز ۶ و بالاتر از آن، باکیفیت و کم‌خطر و مطالعات کمتر از ۶ امتیاز، بی‌کیفیت و پرخطر در نظر گرفته شدند. در مطالعات مقطعی، بی‌کیفیت‌ترین مطالعه دارای امتیاز صفر، مطالعه با کیفیت متوسط دارای امتیاز ۴ و باکیفیت‌ترین مطالعه متعلق به امتیاز ۱۰ بود. در مطالعات موردی-شاهدی، حداکثر امتیاز ۱۰ و مطالعات با نمره پایین‌تر از ۵، بی‌کیفیت طبقه‌بندی شدند (پیوست ۳).

با توجه به تعدد مطالعات مروری نظام‌مند منتشر شده پیش از سال ۲۰۱۷ و همچنین حجم بالای مطالعات اصلی مرتبط با نقش میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در خطر سرطان دهانه رحم در جمعیت‌های مختلف، به‌منظور استخراج دقیق‌تر داده‌ها و دستیابی به نتایج باکیفیت‌تر، بازه زمانی جستجو به‌طور هدفمند از سال ۲۰۱۷ تا اول فوریه ۲۰۲۵ انتخاب شد. تمامی رکوردهای بازبازی شده برای حذف موارد تکراری و سامان‌دهی اولیه، وارد نرم‌افزار مدیریت منابع EndNote (نسخه ۲۱) شدند.

معیارهای ورود و خروج

معیار اصلی ورود مطالعات در مطالعه مروری نظام‌مند حاضر، مقالات اصیل پژوهشی منتشر شده که تأثیر میکروبیوتا را در ایجاد سرطان دهانه رحم مورد بررسی قرار داده بودند. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: مشخص بودن اهداف، روش کار، مطالعات دارای معیارهای ورود و خروج مشخص، عدم مصرف آنتی‌بیوتیک در طول یک‌ماه قبل ورود به مطالعه، زنان غیرباردار با محدوده سنی ۱۵ سال و بیشتر، مطالعاتی که در آن‌ها ترکیب میکروبی واژن و دهانه رحم بر اساس انواع وضعیت جامعه میکروبی (CST^۱) شامل تیپ‌های غالب بر گونه‌های مختلف *Lactobacillus* یا باکتری‌های بی‌هوازی غیرلاکتوباسیل دسته‌بندی و دارای تجزیه و تحلیل‌های مربوط به میکروبیوتای دهانه رحم بر اساس توالی با توان بالا بودند. معیارهای خروج

² Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

¹ Community State Types

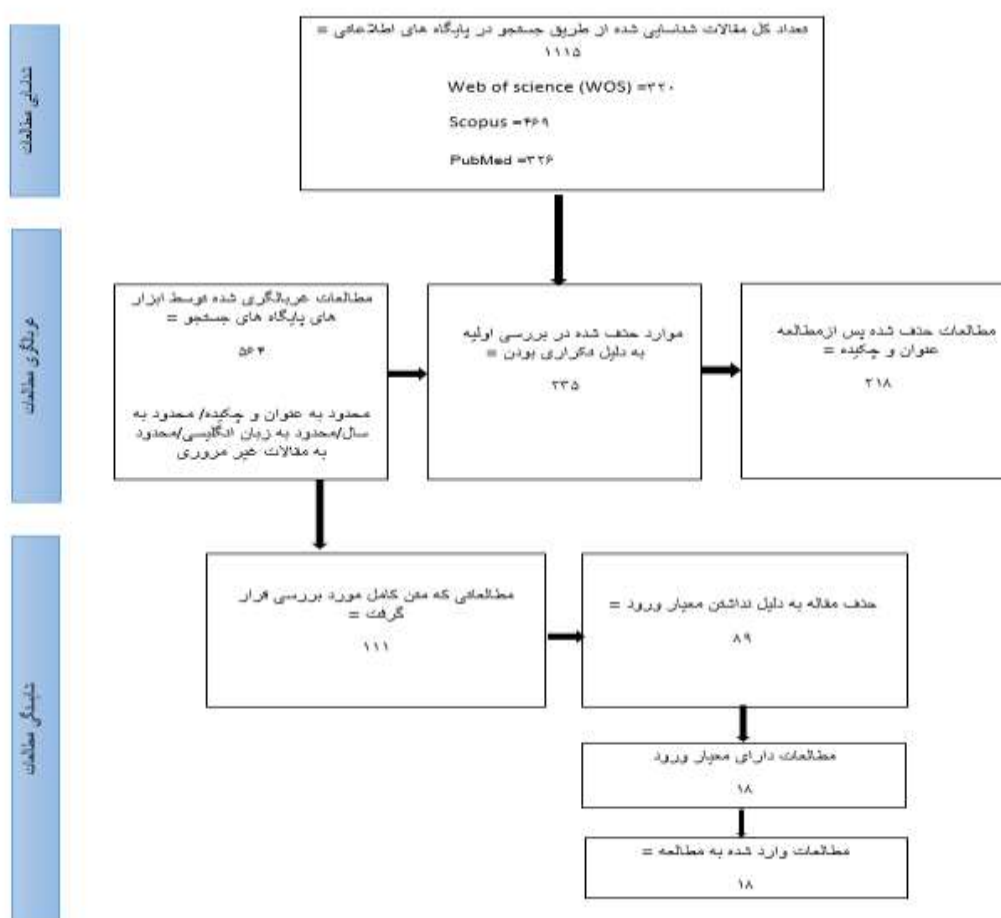
پیوست ۳- ارزیابی کیفیت مطالعات گنجانده شده با استفاده از ابزار ارزیابی کیفیت نیوکاسل - اوتاوا

مطالعات کوهورت								
منبع	گویا بودن گروه مواجهه	گویا بودن گروه غیر مواجهه	اطمینان از مواجهه	شواهد نامعلوم بودن پیامد موردنظر در ابتدای مطالعه	قابلیت مقایسه نمونه‌ها	ارزیابی پیامد	کافی بودن زمان پیگیری برای بروز پیامد	نمره کل
(۵۳)	**	**	**	-	*	*	*	۹
(۵۴)	*	*	**	-	**	*	-	۸
(۴۱)	**	**	**	-	*	*	*	۹
(۴۲)	**	**	*	**	*	*	-	۹
(۵۵)	*	*	*	*	*	*	*	۸
(۵۶)	**	**	**	*	*	-	-	۸
مطالعات مقطعی - تحلیلی								
منبع	گویا بودن نمونه	حجم نمونه	عدم پاسخدهی	تشخیص ابزار غربالگری / نظارت	قابلیت مقایسه نمونه‌ها	ارزیابی پیامد	آزمون آماری	نمره کل
(۴۳)	**	*	*	*	**	-	**	۹
(۴۴)	*	*	*	**	*	*	*	۸
(۴۵)	*	*	*	**	*	*	*	۸
(۴۶)	*	*	*	**	*	**	**	۱۰
(۴۷)	**	*	*	*	*	**	**	۱۰
(۴۸)	**	*	*	**	*	*	**	۱۰
(۴۹)	**	**	-	**	*	-	**	۹
(۵۷)	**	**	*	*	**	*	*	۱۰
(۵۸)	*	*	*	*	-	*	*	۶
(۵۰)	*	*	*	*	*	*	*	۷
(۵۱)	**	**	*	*	*	-	*	۸
مطالعات موردی - شاهدهی								
منبع	گویا بودن نمونه موردی	نماینده جامعه	انتخاب جامعه یکسان موردی و شاهد	گویا بودن گروه شاهد	قرار گرفتن در معرض	یکسان بودن روش سنجش نمونه موردی - شاهدهی	نرخ عدم پاسخدهی	نمره کل
(۵۲)	*	*	**	*	**	**	*	۱۰

یافته‌ها

استخراج اطلاعات و بررسی مطالعات: بر اساس استراتژی جستجو و کلیدواژه‌های تعیین شده، فهرستی از تمام مطالعات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی نام برده تهیه گردید. در مرحله اولیه، ۱۱۱۵ مقاله شناسایی شد که پس از اعمال محدودیت توسط ابزارهای پایگاه‌های اطلاعاتی، حذف موارد تکراری، بررسی عنوان و چکیده، حذف مطالعات غیرمرتبط (مطالعات مروری، کنفرانسی،

نامه به سردبیر، کتاب) و همچنین کنار گذاشتن مطالعات به علت عدم داشتن معیارهای ورود و خروج مشخص شده، در نهایت داده‌های ۱۸ مطالعه که دارای کیفیت بالا بوده و با هدف این تحقیق هم‌راستا بودند، برای تجزیه و تحلیل نهایی انتخاب شدند. شرح دقیق از رویکرد جستجو در شکل ۱ (دیاگرام جستجو بر اساس PRISMA) ارائه شده است.



شکل ۱- فلوچارت PRISMA در روند انتخاب مطالعات

ویژگی های مطالعات مورد تأیید:

ویژگی های کلیدی ۱۸ مطالعه اصلی در جدول ۱ گزارش شده است. بیشتر این مطالعات به صورت مقطعی (توصیفی، مبتنی بر جمعیت و شیوع) طراحی شده اند و مطالعه کیفی شناسایی نشد. این مطالعات بین سال های ۲۰۱۷ تا اول فوریه ۲۰۲۵ منتشر شده اند. بیشتر مطالعات متعلق به آسیا (چین و تایلند) (۴۱-۵۲) و ۶ مطالعه متعلق به قاره اروپا، آمریکا، آفریقا (۵۳-۵۸)

بود. روش متداول برای جمع آوری نمونه ها، سواب واژن / دهانه رحم (۴۴، ۴۵، ۴۷-۵۲، ۵۴، ۵۶-۵۸) و بیوپسی واژن / دهانه رحم (۴۱-۴۳، ۴۶، ۵۳) به همراه سیتوبراش (۵۲، ۵۷، ۵۹) گزارش شده بود. تاکنون هیچ مطالعه پژوهشی یا نظام مند مشابهی در زمینه بررسی ارتباط میکروبیوتای واژن با سرطان دهانه رحم در ایران ثبت نشده است (جدول ۲).

جدول ۱- مشخصات جمعیتی در مطالعات مورد بررسی

نویسنده / سال / منبع	نوع مطالعه	کل موارد مورد بررسی	نمونه جمع آوری شده	تعداد افراد سالم (HPV منفی)	تعداد افراد بیمار (سرطان دهانه رحم و دیسپلیز)	تعداد افراد آلوده (HPV مثبت)	سن	هدف مطالعه
میترا و همکاران (۲۰۲۰) (۵۳)	کوهورت	۸۷	بیوپسی	HPV = ۶ -	CIN2 = ۸۷	$HPV = ۷۹ +$ $HPV = ۳۰$ $HPV = ۳۰$ $HPV-M = ۵۲$ $HPV-S = ۲۸$	۲۰/۵ (۱۶/۰-۲۶/۵)	بررسی تعامل طولانی مدت بین ترکیب میکروبیوتای واژن (VMB) و نتوپلازی داخل اپی تلیال دهانه رحم (CIN)
وازنسکی و همکاران (۲۰۱۸) (۵۴)	کوهورت	۲۵۰	سواب دهانه رحم و واژن	گروه سالم = ۷۰	بررسی نشده	$HPV = ۱۸۰ +$ $LSIL -$ $HPV = ۹۵ -$ $HPV + HSIL = ۸۵ -$ $=$	$LSIL = ۲۵-۴۸$ $HSIL = ۲۹-۴۸$ $= ۲۱-۴۸$ سالم	بررسی ارتباط بین عفونت های دهانه رحم و واژن و ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم
چن و همکاران (۲۰۲۰) (۴۱)	کوهورت	۲۲۹	بیوپسی واژن	گروه سالم = ۶۸	CC = ۹	$CINs - +HPV = ۷۸$ $LSIL = ۵۱$ $HSIL = ۲۳$	میانگین سنی : $HPV = ۹/۶۳ \pm ۴۷/۷۸$ $LSIL = ۱۰/۱۹ \pm ۴۶/۰۰$ $HSIL = ۱۰/۷۴ \pm ۴۳/۷۰$ $= سرطان$ $۹/۰۲ \pm ۵۶/۱۱$ $= کنترل$ $۸/۶۹ \pm ۴۳/۰۰$	بررسی نقش میکروبیوتای واژن بر عفونت HPV و پیشرفت بیماری های CIN در جمعیت های چینی
وو و همکاران (۲۰۲۰) (۴۲)	کوهورت	۶۹	بیوپسی فورنیکس خلفی واژن	$(NILM)^1$ بدون ضایعه داخل اپی تلیال یا بدخیمی = ۳۱ $HPV = ۱۴ -$	بررسی نشده	$+HPV = ۵۵$ $LSIL = ۲۲$ $HSIL = ۱۶$	$۳۸ (۱۶-۵۰)$ $= سالم$ $۳۷ (۲۴-۵۰)$ $LSIL =$ $HSIL = (۱۶-۵۰) ۳۸$ $(۱۹-۵۰) ۴۱$	بررسی ساختار و تنوع میکروبیوتای واژن در زنان مبتلا به درجات مختلف نتوپلازی داخل اپی تلیال سنگفرشی
بریتو و همکاران (۲۰۲۳) (۵۵)	کوهورت	۲۲	سلول های اپی تلیال دهانه رحم / سیتوبراش	گروه سالم = ۱۱	بررسی نشده	HSIL = ۱۱	$= میانگین کل ۴۱/۷$ $= ۴۷/۹$ سالم $HPV + = ۳۵/۶$	بررسی ارتباط بین میکروبیوم، ایمنی و سرطان دهانه رحم در زنان برزیل.
هپل و همکاران (۲۰۲۳) (۵۶)	کوهورت	۳۳	ترشحات دیواره رحم	گروه سالم = ۸ HPV = ۸ -	بررسی نشده	$HPV = ۲۰$ $HPV-M = ۱۶$ $hr-HPV = ۱۸$	۱۵-۱۹	بررسی تعامل میان ویروس های DNA واژینال (به ویژه HPV)، ترکیب باکتریایی میکروبیوتای واژن و التهاب ژنیتال در

¹ no intra-epithelial lesion or malignancy

نوجوانان آفریقایی جنوبی								
بررسی ارتباط بین عفونت HPV و تغییرات میکروبیوتای واژن در زنان چینی واکسینه نشده.	۲۰-۷۰	+HPV = ۱۵۹ HPV-S = ۱۰۷ HPV-M = ۵۲	CIN = ۸۴ CIN _۱ = ۴۸ CIN _۲ = ۲۴ CIN _۳ = ۱۳	گروه سالم = ۱۱۳	بیوپسی دهانه رحم و واژن	۳۵۶	کوهورت	ژانگ و همکاران (۲۰۲۲) (۴۳)
مقایسه ترکیب میکروبیوتا بین زنان با وضعیت‌های مختلف HPV، BV، یا CIN و یافتن یک نشانگر امیدوار کننده برای دیسبیوز واژن	۲۵-۶۵	+ HPV = ۲۳۰ HR-HPV ^۱ = ۸۶ HR-HPV with BV = ۶۰	CIN = ۱۸۸ HR-HPV to CIN = ۹۴ HPV infected with CIN = ۹۴ infected with and CIN = BV, HPV, ۵۶	- = ۱۲۸ HPV گروه سالم = ۶۵	سواب ترشحات دهانه رحم و واژن	۴۲۳	مقطعی-تحلیلی	زو و همکاران (۲۰۲۲) (۴۴)
بررسی تفاوت‌های میکروبیوتای سرویکوواژینال (CVM) در زنان-HPV و HPV + با درجات مختلف SIL برای تفسیر ارتباط میان CVM، عفونت HPV و شدت ضایعات	۱۹-۵۰ -HPV = ۳۸/۵ (۲۹-۴۹) = HPV+NoSIL ۳۷/۷ (۲۲-۵۰) = HPV+LSIL ۳۳/۵ (۲۱-۴۷) HPV+HSIL = ۳۲/۱ (۹-۴۷)	+ HPV = ۱۱۹ ۴۰ HPV+NoSIL = +HPV LSIL = ۲۸ +HPV HSIL = ۵۱	بررسی نشده	-HPV = ۳۰	سواب ترشحات واژن	۱۴۹	مقطعی-تحلیلی	گوا و همکاران (۲۰۲۲) (۴۵)
بررسی ارتباط بین میکروبیوتای واژن و مراحل مختلف پیشرفت سرطان دهانه رحم	میانگین سالم = ۳۸/۵۰ سرطان = ۴۳/۴۵ HPV+ = ۳۷/۰۸ LSIL = ۳۸/۳۳ HSIL = ۴۰/۵۰	HR-HPV = ۱۳ LSIL = ۱۵ HSIL = ۱۰	CC = ۱۱	گروه سالم = ۱۰	بیوپسی واژن	۵۹	مقطعی-تحلیلی	وی و همکاران (۲۰۲۲) (۴۶)
نقش میکروبیوم دهانه رحم زنان در سنین باروری در پیشرفت ضایعات داخل اپی‌تلیال سنگفرشی (SIL) به سرطان دهانه رحم	۲۵-۵۲ = CC ۲۱-۵۰ = HSIL ۳۰-۴۶ = LSIL ۱۸-۴۸ = +HPV سالم = ۲۰-۵۲	+ HPV = ۱۲ HSIL = ۳۱ LSIL = ۱۰	CC = ۱۳	گروه سالم = ۲۸	سواب دهانه رحم	۹۴	مقطعی-تحلیلی	وو و همکاران (۲۰۲۱) (۴۷)
بررسی ارتباط بین میکروبیوتای دهانه رحم و وضعیت‌های مختلف عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) در زنان از نظر سیتولوژی سالم	۲۷-۶۵	+HPV = ۹۰	بررسی نشده	- HPV = ۴۳	سواب دهانه رحم	۱۳۳	مقطعی-تحلیلی	ریتو و همکاران (۲۰۱۹) (۴۸)
بررسی ویروم یوکاریوتی واژن در زنان با سطوح مختلف	میانگین کل = ۴۱/۲ سالم = ۳۹/۴ LSIL = ۴۱/۴	LSIL = ۴۶ HSIL = ۳۶	CC = ۲۶	گروه سالم = ۵۳	سواب واژن	۱۰۸	مقطعی-تحلیلی	لی و همکاران (۲۰۲۳)

¹ Multiple HPV infection

ضایعات دهانه رحم و بررسی ارتباط آنها با وضعیت مختلف بیماری دهانه رحم	HSIL= ۳۸/۴ CC = ۴۸/۳						(۴۹)
آیا انواع حالت جامعه میکروبیوم واژن (CAT) با سرطان پیش سرطانی و/یا مهاجم دهانه رحم با درجه بالا (HSIL/ICC) مرتبط است یا خیر؟	۵۲ (۴۳-۵۸)	lr-HPV= ۱۴ S-hr-HPV=۳۷ M- hr-HPV = ۳۱ NILM= ۱۹ LSIL= ۴۵ HSIL= ۵۷	ICC = ۳۰	- HPV = ۵۶	سواب دهانه رحم/ نمونه‌های لاواژ سرویکوواژینال (CVL) / سیتوپراش	۱۵۵	موسا و همکاران (۲۰۲۳) (۵۷) مقطعی- تحلیلی
بررسی رابطه بین میکروبیوم دهانه رحم و التهاب در زنان اسپانیایی تبار ساکن پورتوریکو ^۲ با در نظر گرفتن دیسپلازی دهانه رحم و خطر HPV ژنوتیپ	۳۷(۲۲-۵۶) سالیم = ۳۸/۵ (۲۱/۰ - ۶۰/۰) LGSIL= ۳۸/۵ (۲۵/۰ - ۵۶/۰) HGSIL = ۳۳ (۲۲-۵۲)	+HPV = ۳۰ hr-HPV = ۴۵ LSIL= ۱۸ HSIL= ۱۷		=۵۶ NILM ^۱ -HPV = ۲۷	سواب دهانه رحم در امتداد لومن	۹۱	توسادو- رودریگز و همکاران (۲۰۲۳) (۵۸) مقطعی- تحلیلی
بررسی رابطه بین HPV انکوژن E6/E7 و میکروبیوم واژن	۱۱/۴۹±۴۹/۷۴ = HPV ۹/۹۵ ± ۵۰/۰۰ = CIN ۷/۷۹ ± ۵۴/۲۰ = CC	hrHPV=۳۴	CIN=۴۰ CC=۴۱	ذکر نشده	خون و برس‌های دهانه رحم (سیتوپراش) / سواب	۱۱۵	لیو و همکاران (۲۰۲۲) (۵۰) مقطعی- تحلیلی
بررسی ترکیب و تنوع میکروبیوم واژن و همبستگی میکروب-های واژن در وضعیت بیماری‌های مختلف دهانه رحم (LSIL, HSIL و CC)	کل مراجعه کنندگان = ۳۹ (۲۰-۷۵) گروه سالم = ۲۳/۵ (۲۳-۶۳) NV+ HPV+= ۴۳/۵ (۲۹-۷۴) LSIL = ۴۰ (۲۶-۶۹) HSIL = ۳۴ (۲۶-۶۹) CC = ۵/۵۰ (۲۰-۷۵)	+HPV = ۱۱۸ LSIL = ۴۸ HISL= ۳۶ NV+ HPV+ = ۲۲ (یافت نرمال همراه با آلودگی HPV)	CC=۲۷	گروه سالم = ۳۰	سواب‌های میانی واژن	۱۶۰	ما و همکاران (۲۰۲۳) (۵۱) مقطعی- تحلیلی
جوامع باکتریایی، قارچی و ویروسی در دهانه رحم بیماران تایلندی آلوده به Hr- و HPV۱۶ در مراحل مختلف پیش‌سرطانی	۲۱-۵۰	HPV۱۶ = ۱۴ hrHPVs = ۱۴ other hrHPV infection=۷	CIN۱= ۲۱ CIN ۲/۳ = ۱۴ CIN۱-HPV۱۶ = ۸ CIN۱-hr-HPV=۶ CIN۲-HPV۱۶ = ۱ CIN۲-HPV۱۶-hr-HPV = ۵ CIN۲-hr-HPV=۱ CIN۳-HPV۱۶=۳ CIN۳-HPV۱۶-hr-	- HPV = ۵	فورنیکس خلفی دهانه رحم/ سواب	۳۵	ساسیویمولر اتانا و همکاران (۲۰۲۲) (۵۲) موردی- شاهدی

¹ Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy

² Puerto Rico(PR)

HPV = ۶
CIN۳-hr-HPV=۵
CIN۲/۳-HPV۱۶ = ۷
CIN۲/۳-HPV۱۶-hr-
HPV = ۸
CIN۲/۳-hr-HPV= ۶

+ : مثبت - : منفی

جمعیت میکروبیوتا:

در حالی که مطالعات بسیاری به تأثیر تغییرات جمعیت میکروبیوتا در بهبود یا پیشرفت ضایعات سرطان دهانه رحم اشاره نمودند، در ۱۸ مطالعه بررسی شده، میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در سطوح مختلف طبقه‌بندی (شاخه، خانواده، جنس و گونه) میان گروه‌های مختلف (سالم، HPV مثبت، HSI، ISIL و سرطان دهانه رحم) مقایسه شده است (۴۱-۵۸). تغییرات میکروبیوتای گزارش شده به صورت افزایش یا کاهش در گروه‌های مختلف در هر مطالعه مشخص شده است (جدول ۲). این مطالعات عمدتاً گزارش کرده‌اند که غنا و تنوع میکروبیوتا در گروه‌های HSIL و سرطان دهانه رحم بالاتر از گروه‌های سالم و LSIL است، به‌ویژه شاخص‌های چائو^۱، شانون^۲، تعداد گونه-های مشاهده شده (Sobs^۳) و سیمپسون معکوس^۴ در این گروه‌ها بالاتر بوده‌اند (۴۱-۴۶، ۵۲، ۵۸). در مطالعه ریتو و همکاران (۲۰۱۹) سه شاخص تنوع در مورد غنای میکروبیوتا در گروه HPV مثبت در مقایسه با زنان HPV منفی کمتر بود (جدول ۲) (۴۸). در تحلیل تنوع بتا^۵ (شاخص بری کورتیس^۶)، در بسیاری از مطالعات تفاوت آماری معناداری بین سه گروه اصلی (سالم، HPV مثبت و سرطان) مشاهده شد (۴۱، ۴۳، ۴۴، ۵۲-۵۵، ۵۸) (جدول ۲). در برخی مطالعات تنوع آلفا (تجزیه و تحلیل نقشه حرارتی داده‌های توالی^۷ و PCA^۸) و توزیع CST روند پیشرفت بیماری به‌طور قابل توجهی تغییر کرده و

درصد CST-I و CST-II به ترتیب در گروه سالم، گروه HPV مثبت و گروه سرطان دهانه رحم کاهش و در مقابل، درصد CST-III و CST-IV به ترتیب در گروه سالم، گروه HPV مثبت و گروه سرطان دهانه رحم افزایش یافته بود (۴۱، ۴۳-۵۳، ۵۸). هم‌چنین با افزایش ضایعات سرطان رحم و آلودگی به HPV، CSTs به یکدیگر تبدیل می‌شوند (CST-I به CST-III، CST-III به CST-IV) (۴۱، ۴۲، ۴۴، ۵۳) (جدول ۲). در سطح گونه، افزایش لاکتوباسیل اینرس و کاهش لاکتوباسیل-کریپتاتوس در HPV / LSIL مثبت مشاهده شد. هم‌چنین، افزایش گونه‌های بی‌هوازی مانند پرووتلا باویا^۹ (پرووتلا. بوسالیس^{۱۰}، پرووتلا. تیمونسی^{۱۱})، اتوپوبیوم واژن^{۱۲} و گاردنرلا واژن و کاهش لاکتوباسیلوس‌ها، به‌ویژه در سرطان گزارش شده بود (۴۳، ۴۶-۴۸، ۵۲-۵۴، ۵۶، ۶۰-۵۸).

در برخی مطالعات فراوانی باکتری‌های شاخه کورینوباکتریا^{۱۳} و فیرمیکوت‌ها^{۱۴} مخصوصاً گونه‌های لاکتوباسیل در گروه‌های بیمار کمتر و فراوانی اکتینوباکتری‌ها^{۱۵} (عمدتاً G. و A.) و گاماپروتئوباکتری‌ها^{۱۶} در چهار گروه بیماری بیشتر بود و گروه سرطانی بیشترین فراوانی را داشتند (۴۱، ۴۶، ۴۸، ۵۴-۵۶).

در برخی مطالعات نیز افزایش باکتری‌های بی‌هوازی خانواده پرووتلاسیا^{۱۷} در بیماران مبتلا به واژینو باکتریایی و HPV مثبت مشاهده شد، هرچند نشانگر

⁹ Prevotella bivia

¹⁰ P. buccalis

¹¹ P. timonensis

¹² Atopobium vaginae

¹³ Corynebacterium glaucum

¹⁴ Firmicutes

¹⁵ Actinobacteria

¹⁶ Gammaproteobacteria

¹⁷ Prevotellaceae

¹ Chao index

² shanon entropy

³ species observed

⁴ Simpson's index

⁵ Beta

⁶ Bray-Curtis

⁷ heat map analysis

⁸ Principal component analysis



زیستی قابل توجهی برای CIN یافت نشد (۴۴، ۵۵). مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۳) افزایش تنوع ویروس‌هایی مانند خانواده‌های پاپیلوماویروس^۱، آنلوویروس^۲، گاماتروکوویروس^۳، هرپس ویروس^۴ و آدنوویروس^۵ را در مبتلایان به سرطان گزارش کرد (۴۹).

در مطالعه ساسیویمولراتانا و همکاران (۲۰۲۲) بررسی قارچ‌ها نشان داد که کاندیدا آلبیکنس^۶، در هر دو گروه زنان سالم و مبتلا به سرطان رحم حضور داشتند و تفاوت معناداری نداشتند (۵۲). در برخی مطالعات در زنان سالم و آلوده به HPV مثبت در طی یک سال، تنها یک آکسون اکتینومایسس^۷ فراوانی متفاوتی ایجاد می‌کند و هم‌زمان با کاهش جمعیت پرتوقارچ اکتینومایسس^۸ نسبت به افراد سالم، افزایش قابل توجه اللوپرووتلا تانرا^۹ و اورهاپلازما پارووم^{۱۰} در افراد آلوده به HPV مثبت گزارش شده است (۴۸، ۵۴).

برای شناسایی دقیق از توالی‌یابی ژن 16S rRNA، متاژنومیک و NGS برای تأیید ماهیت میکروبیوتای واژن زنان مورد بررسی استفاده شده است (پیوست ۴).

¹ Polyomaviridae

² Anellovirus

³ gammatorquevirus

⁴ Herpesviridae

⁵ Adenoviridae

⁶ Candida albicans

⁷ Actinomyces

⁸ Actinomyces

⁹ Alloprevotella tannerae

¹⁰ Ureaplasma parvum

پیوست ۴- روش مولکولی تشخیص میکروبیوم‌ها در مطالعات بررسی شده

منبع	پلت فرم توالی‌یابی	تکنیک توالی‌یابی	توالی هدف	کیت استخراج DNA	دمای نگهداری نمونه	سیستم تجزیه و تحلیل انفورماتیک
(۵۳)	Illumina MiSeq	16S rRNA gene sequencing	قطعات فوق متغیر V1-V2	QIAamp DNA Mini kit (Qiagen, Venlo, Netherlands)	-۸۰	Mothur
(۵۴)	بررسی نشده	16S rRNA gene sequencing and next generation sequencing	ناحیه V4	DNA isolation kit (QIAamp DNA kit; cat. no. 51306; Qiagen (GmbH, Hilden, Germany))	-۸۰	بررسی نشده
(۴۱)	Illumina MiSeq Platform	16S rRNA gene sequencing	قطعه فوق متغیر V3-4	-	-۸۰	Mothur
(۴۲)	Illumina MiSeq sequencing	16S rRNA gene sequencing	قطعه فوق متغیر V3-4	ننوشته	-۸۰	ننوشته
(۵۵)	Illumina MiSeq platform	16S rRNA gene sequencing	قطعه فوق متغیر V3-4	HiYield™ Genomic DNA Mini Kit (Blood/Bacteria/Cultured Cells) (Real Genomics, Taiwan)	ننوشته	QIIME2
(۵۶)	Illumina MiSeq Platform	16S rRNA gene sequencing	ناحیه V4	High Pure Viral Nucleic acid extraction kit (Roche Life Sciences, Indianapolis, IN, USA)	-۸۰	ننوشته
(۴۳)	Illumina NovaSeq	16S rRNA gene sequencing	بررسی نشده	Fast DNA SPIN extraction kits (QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit, Qiagen, China)	۴	Mothur
(۴۴)	Illumina NovaSeq	۱۶S rRNA gene sequencing	قطعات فوق متغیر V3-V4 rDNA	DNA Spin Kit Fast MP Biomedicals, USA (	-	QIIME/Mothur
(۴۵)	Illumina NovaSeq	16S rRNA gene sequencing	قطعه فوق متغیر rDNA V4-V5	Dneasy PowerSoil Pro Kit (Qiagen, German).	-۸۰	R pwr package
(۴۶)	MiSeq Illumina	16S rRNA gene sequencing	قطعات فوق متغیر V3-V4 rDNA	SPIN extraction kits (MP Biomedicals, Santa Ana, CA)	-۸۰	QIIME
(۴۷)	Illumina NovaSeq6000	16S rRNA gene sequencing	ناحیه V4	PowerMax (stool/soil) DNA isolation kit (MoBio Laboratories, Carlsbad, CA, USA)	-۸۰	QIIME
(۴۸)	Illumina HiSeq 2500 platform	16S rRNA gene sequencing	ناحیه V4	QiAmp Mini DNA Kit (Qiagen) Power Soil DNA Isolation Kit (MO BIO Laboratories)	-۸۰	QIIME pipeline
(۴۹)	Illumina MiSeq Platform	16S rRNA gene sequencing & metagenomic sequencing	ناحیه V4	QIAamp MinElute virus kit (Qiagen, Germany) & TIANGEN bacterial DNA Kit (Tiangen Biotech Co., Ltd, China)	ابتدا ۴ درجه سپس -۸۰	QIIME 2
(۵۷)	Illumina MiSeq Platform	16S rRNA gene sequencing	V3-V4 variable region of bacterial 16S rRNA genes	کیت استخراج DNA از CVL Quick-DNA™ Fecal/Soil Microbe Miniprep kit	-۸۰	Seegene Viewer software
(۵۸)	ننوشته	16S rRNA gene sequencing	ناحیه V4	QIAGEN Power Soil Kit (QIAGEN LLC, Germantown Road, Maryland, USA)	-۸۰	QIITA
(۵۰)	Illumina HiSeq 2500 platform	metagenomic sequencing	HPV genotype, و E6/E7 oncogene Mrna	Qiagen DNeasy PowerSoil pro kit (catalog [cat.] number 47014) magnetic total RNA extraction kit (cat. number NAE-13; Biotron, Guangzhou, China)	-۸۰	Majorbio Online platform and the R package (R version 4.1

QIIME 2	۸۰-	TIANGEN bacterial DNA Kit (TIANGEN)	ناحیه V4	16S rRNA gene sequencing next generation sequencing (NGS)	Illumina MiSeq	(۵۱)
/PRINSEQ Docker and Ubuntu 20.04 LTS	۸۰-	The COBAS 4800 instrument automatically extracted total nucleic acid from the remaining cervical specimens (Roche, Basel, Switzerland).	نواحی فوق متغیر V1-V9 و fungal ITS1 and ITS2 genes	16S rRNA gene sequencing of bacteria and ITS gene of fungus	Illumina MiSeq Platform	(۵۲)

جدول ۲- یافته‌های به‌دست آمده از وضعیت میکروبیوتاها در مطالعات مورد بررسی

نویسنده / سال / رفرنس	تعداد کل میکروبیوتا	زنان سالم (فاقد هرگونه آلودگی)	زنان HPV منفی (همراه با آلودگی - های دیگر)	زنان HPV مثبت و زیرگروه HPV+HSIL HPV+LSIL	سایر میکروبیوتا	میکروبیوتای سرطان رحم و دیس بیوزوم	طبقه‌بندی میکروبیوتاها CST
میترا و همکاران (۲۰۲۰) (۵۳)	۱۶۰ گونه	گونه‌های لاکتوباسیل (↑↑)، آناروکوکوس (↑)، آتوپوبیوم (↑)، لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)	بررسی نشده	بررسی نشده	بررسی نشده	گونه‌های لاکتوباسیل (↓↓)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑)، پروتلا تیمونسس (↑↑)، مگاسفارا (↑↑)، آتوپوبیوم (↑↑)، BVAB1 (↑↑)، اسانتیا (↑↑)، آناروکوکوس (↑↑)، لاکتوباسیلوس. گاسری (↑↑)، گونه لاکتوباسیل - جنسنیا (↑↑)، لاکتوباسیل - اینرس (↑↑↑)	افراد سالم = CST I لاکتوباسیل - کریسپاتوس CSTII لاکتوباسیلوس. گاسری = HPV+ CST III لاکتوباسیل - اینرس CSTIV گونه‌های مختلف لاکتوباسیل‌ها سرطان دهانه رحم = CST V گونه لاکتوباسیل - جنسنیا CST III به CST IV CST III به CST I در HPV مثبت
واژن‌سکی و همکاران (۲۰۱۸) (۵۴)	۶۴۶۶ گونه باکتری (۷۴ کلاس)	کلاس: آکتینوباکتریوم (↑↑↑)، گاماپروتئو باکتری‌ها (↓↓↓)، جنس: گاردنرلا واژینالیس (↑↑↑)، پروپیونی باکتریوم آکنه (↑↑↑)¹، لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑)	بررسی نشده	کلاس: LSIL HPV(+) کلاس: آکتینومایسس تورینسنسیس² (↑↑)، گاماپروتئو باکتری‌ها (↓↓↓)، جنس: گاردنرلا واژینالیس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس³ (↑↑)	بررسی نشده	کلاس: گاماپروتئوباکتری‌ها (↑↑↑)	CST در زنان سالم: کلاس آکتینوباکتریوم شامل گاردنرلا واژینالیس پروپیونی باکتریوم آکنه (HPV+LSIL) CST: کلاس: آکتینومایسس تورینسنسیس شامل جنس گاردنرلا واژینالیس (HPV+HSIL) CST: گاردنرلا واژینالیس، کورینه باکتریوم گلوکوم،

¹ Propionibacterium acnes

² Actinomyces turicensis

³ Lactobacillus acidophilus

کورینه باکتریوم، ماتروشوتی پروپیونی، باکتریوم آکنه، پروپیونی باکتریوم، هومروسی	HSIL HPV(+) کلاس: گاما پروتئو باکتری ها (↓↓↓)، جنس: گاردنرلا واژینالیس (↑↑) کورینه باکتریوم گلوکوم ^۱ (↑↑↑)، کورینه باکتریوم ماتروشوتی ^۲ (↑↑↑)، پروپیونی باکتریوم آکنه ^۳ (↑↑↑)، پروپیونی باکتریوم هومروسی ^۴ (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↓↓↓)، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↓↓↓)، لاکتوباسیلوس تایواننسیس (↓↓↓)	لاکتوباسیلوس تایواننسیس (↑)، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (↓↓↓)، گاردنرلا واژینالیس (↓↓↓)
افراد سالم = CST III: لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑)، پرووتلا امنی (↑)، = HPV+ CST IV لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑)، باسیل های طبقه بندی نشده (↑↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑↑)، پرووتلا امنی (↑↑)، استرپتوکوکوس طبقه بندی نشده (↑↑↑)، سرطان دهانه رحم = نسبت CST IV به تدریج	شاخه: فیرمیکوت ها (↑)، اشریشیا شیگلا ^۵ (↑↑)، پرووتلا (↑↑)، مگاسفارا طبقه بندی نشده (↑↑)، باسیلوس طبقه بندی نشده (↑↑)، آناروکوکوس (↑↑)، اسناتیا (↑↑)، مگاسفارا (↑↑↑)، استرپتوکوک طبقه بندی نشده (↑↑↑)، فوزوباکتری ها (↑↑)، پروتئوباکتری ها (↑↑)، لاکتوباسیلوس جنسی (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس (↓↓↓)، گاردنرلا (↓↓↓)، اتوپوبیوم (↓↓↓)، LSIL HPV(+) شاخه:	شاخه: فیرمیکوت (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑)، اتوپوبیوم (↑↑)، پرووتلا (↓)، باسیلوس (↓)، فیرمیکوت ها (↑)، فوزوباکتری (↓)، پروتئوباکتری ها (↓)، اسناتیا (↓)، مگاسفارا (↓)، استرپتوکوک (↓)، آناروکوکوس (↓)، فیرمیکوت ها (↑↑↑)، لاکتوباسیل (↑↑)، اتوپوبیوم (↑↑)، باسیلوس (↓)، فیرمیکوت ها (↑↑)، لاکتوباسیل (↑↑)، اتوپوبیوم (↓)، فیرمیکوت ها (↓)، فوزوباکتری ها (↓)، پروتئوباکتری (↓)، اسناتیا (↓)، مگاسفارا (↓)، استرپتوکوک (↓)، آناروکوکوس (↓)
	بررسی نشده	چن و همکاران (۲۰۲۰) (۴۱) ۷۴۹ گونه ۳۷ شاخه

¹ Corynebacterium glaucum
² Corynebacterium matruchotii
³ Propionibacterium acnes
⁴ Propionibacterium humerusii
⁵ Escherichia Shigella

٩٣

زو و	۱ خانواده	گونه‌های	گونه‌های لاکتوباسیل	گونه لاکتوباسیل‌ها	BV: خانواده :	لاکتوباسیل - اینرس	سالم =
هپل و همکاران (۲۰۲۳) (۵۶)	بررسی نشده	لاکتوباسیل کریسپاتوس (↑↑)، کورینه باکتريا (↑↑)، (c -) توبر کولوستاریسوم (c - آمیکولاتوم) (↑↑)	لاکتوباسیل کریسپاتوس (↑↑)، کورینه باکتريا (↑↑)، (c -) توبر کولوستاریسوم (c - آمیکولاتوم) (↑↑)	پارویموناس میکرو ^۲ (↑↑)، مگاسفرا (↑↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑)، فانی هسه واژن (↑↑)، آئروکوکوس گریس تنسنی (↑↑)، لاکتوباسیل کریسپاتوس (↓↓↓)، گونه‌های لاکتوباسیل (↓↓↓)	مگاسفرا (↑↑)، گاردنرلا واژینال (↑↑)، فانی هسا (↑↑)، آرئروکوکوس گریستنسنی (↑↑)	بررسی نشده	سالم = CST-I لاکتوباسیل کریسپاتوس HPV+ =CST-III لاکتوباسیل اینرس CST-IV= مگاسفرا =BVAB1 لاکتوباسیل اینرس، اسناتیا، آئروکوکوس گریس، تنسنی، فانی هسه واژن، گونه پرووتلا
ژانگ و همکاران (۲۰۲۲) (۴۳)	بررسی نشده	میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس (↑↑)، ، میکروبیوتای تحت سلطه غیر لاکتوباسیلوس (↓↓↓)، گونه‌های: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیل - اینرس (↓)، جنس‌های: استرپتوکوک (↑)، پرووتلا (↑)، کلامیدیا (↑)، بیفیدوباکتریوم (↑)، رالسٹونیا پیکتی (↑)، آروئوکوک ^۳ (↑)، سودومونادالس ^۴ (↑)، پروتلا بیویا (↑)، کوریو باکتريا (↑)، آتوپوبیوم (↑)، کلستریدیای ^۵ (↑↑)	میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس (↓)، میکروبیوتای تحت سلطه غیر لاکتوباسیلوس (↑)، گونه‌های: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↓)، لاکتوباسیل - اینرس (↑)، جنس‌های: استرپتوکوک (↑↑)، پرووتلا (↑↑)، کلامیدیا ^۶ (↑↑)، بیفیدوباکتریوم (↑↑)، رالسٹونیا پیکتی (↑↑)، آروئوکوک (↓)، سودومونادالس (↓↓↓)، پروتلا بیویا (↓↓↓)، شاتل ورثیا (↑↑)	میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس (↑↑)، گونه‌های: پرووتلا (↑↑)، کلامیدیا (↑↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑)، فانی هسا (↑↑)، آرئروکوکوس گریستنسنی (↑↑)	میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس (↓)، میکروبیوتای تحت سلطه غیر لاکتوباسیلوس (↑↑)، جنس: استرپتوکوک (↑↑)، پرووتلا (↑↑)، کلامیدیا (↑↑)، بیفیدوباکتریوم (↓↓↓)، رالسٹونیا (↓↓↓)، آروئوکوک (↑↑)، کوریو باکتريا (↑↑)، کلستریدیای (↓↓↓)، آتوپوبیوم واژین (↑↑) گونه‌های: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↓↓↓)، لاکتوباسیل - اینرس (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس. گاسری (↓↓↓)	بررسی نشده	سالم = CST I: لاکتوباسیل - کریسپاتوس CST II: لاکتوباسیلوس. گاسری تنها در ۲ مورد سالم بروز یافته. HPV+ CST II: گونه لاکتوباسیل - اینرس CST-IV-A: لاکتوباسیل - کریسپاتوس لاکتوباسیل - اینرس سرطان دهانه رحم = CST-IV-B: دسته‌های غیر تحت سلطه لاکتوباسیلوس مانند گاردنرلا واژینالیس، پروتلا آمنی ^۷ ، اسناتیا آمنی ^۸ ، اسناتیا سانگینگنس، رالسٹونیا پیکتی، پروتلا تیمونسیس، CST-V: گونه لاکتوباسیل - جنسنیا

¹ Coriobacteriaceae

² Parvimonas Micra

³ Aerococcus

⁴ Pseudomonadales

⁵ Clostridia

⁶ Chlamydia

⁸ Sneathia amnii

همکاران (۲۰۲۲)	۱۹ گونه	لاکتوباسیل (↑↑)، لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیل - اینرس (↓)	(↓↓) گونه‌های: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↓↓)، استرپتوکوک آنژینوزوس ^۱ (↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑)، پروتلا بیویا (↑)، پروتلا تیمونسیس (↑)، بیفیدوباکتریوم دنتیوم ^۲ (↑)، اسناتیا سنگوینگنس ^۳ (↑)، لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)، رالسئونیا پیکتی ^۴ (↑)	پرووتلاسیا (↑↑)	(↑↑)، گونه‌های لاکتوباسیل	CST I: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑)، CST II: لاکتوباسیل - گاسر (↑)، CST IV: گونه لاکتوباسیل (↑↑)، = HPV+ CST III: لاکتوباسیل - اینر s (↑)، CST IV: گونه لاکتوباسیل ها (↓)، سرطان دهانه رحم = CST III: لاکتوباسیل - اینرس (↑↑↑)، = گروه BV CST V: لاکتوباسیل - جنسنای (↑)، CST I به CST III در گروه HPV + (لاکتوباسیل - کریسپاتوس به لاکتوباسیل - اینرس)
گوا و همکاران (۲۰۲۲) (۴۵)	۳ شاخه ۷ تا ۱۵ گونه‌های باکتریایی رایج	گونه لاکتوباسیل ها (↑↑)	میکروبیوتای سرویکوواژینال ^۵ (CVM)، تحت سلطه لاکتوباسیلوس (LD) ^۶ ؛ CVM تحت سلطه غیر لاکتوباسیلوس (NLD) ^۷ ؛ جنس‌های: گاردنرلا (↑)، فانی هسی ^۸ (↑)، مگاسفرا ^۹ (↑)، پریوتلا (↑)، اسناتیا (↑)، استرپتوکوک (↑)، گونه لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑↑)	گونه‌های لاکتوباسیل (↓↓) HPV+HSIL: شاخه‌ها: فوزوباکتری ها (↑)، پروتئوباکتری ها (↑)، تئریکوت ها ^{۱۰} (↑)، خانواده: انتروکوک ^{۱۱} (↓↓)، جنس‌های: فوکیکولا ^{۱۲} (↑)، گاردنرلا (↑↑)، فانی هسی (↑↑)، مگاسفرا (↑)، پریوتلا (↑↑)، اسناتیا (↑↑)، استرپتوکوک (↑)، گونه:	بررسی نشده بررسی نشده	= سالم CST I: لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↑) = HPV+ CST II: لاکتوباسیلوس - اینرس (HPV+NoSIL) CST III (HPV+LSIL) لاکتوباسیلوس - گاسری (HPV+HSIL) لاکتوباسیلوس - دلبروکی

¹ Streptococcus anginosus
² Bifidobacterium dentium
³ Sneathia sanguinegens
⁴ Ralstonia pickettii
⁵ cervicovaginal microbiota
⁶ Lactobacillus-dominated
⁷ non-Lactobacillus-dominated
⁸ Fannyhessea
⁹ Megaspheara
¹⁰ Tenericutes
¹¹ Enterococcus
¹² Phocaeicola

لاکتوباسیلوس. دلبروکی (↑↑) :HPV+LSIL جنس‌های: گاردنرلا (↑↑)، فانی هسی (↑↑)، مگاسفرا (↑)، پریوتلا (↑↑)، اسناتیا (↑↑)، استرپتوکوک (↑↑)، گونه: لاکتوباسیل-گاسری (↑↑) :HPV+NoSIL¹ جنس‌های: گاردنرلا (↓)، فانی هسی (↓)، مگاسفرا (↓)، پریوتلا (↓)، اسناتیا (↓)، استرپتوکوک (↓)، گونه: لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)			
شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑)، باکتریوئیدها (↑)، فوزوباکتری‌ها (↑)، اکتینوباکتری‌ها (↓)، پروتئوباکتری‌ها (↑)، جنس‌های: فاکلی باکیلوم² (↑↑)، رودوکوک³ (↑↑)، روزبوریا⁴ (↑↑)، فاکلی باکتریوم⁵ (↑↑)، آلوپروتلا⁶ (↑↑)، گونه‌های: لاکتوباسیل (↑↑↑)، لاکتوباسیل- کریسپاتوس (↑↑↑)، کریسپاتوس (↑↑↑)	وی و همکاران (۲۰۲۲) (۴۶) ۳۳۳ گونه ۶ شاخه	بررسی نشده	بررسی نشده
HPV+ گونه‌های لاکتوباسیل (↑↑)، شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑↑)، باکتریوئیدها (↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑)، اکتینوباکتری‌ها (↑↑)، پروتئوباکتری‌ها (↑↑)، گونه‌های: تنریکوتس (↑↑)، لاکتوباسیل- کریسپاتوس (↓)، اسناتیا (↑↑)، سنگالی ماسیلیا (↑↑)، :HPV+HSIL شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑↑)، باکتریوئیدها (↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑)، اکتینوباکتری‌ها (↑↑)،	گونه‌های لاکتوباسیل (↑↓)، شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑↑)، باکتریوئیدها (↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑↑)، گونه (اسناتیا) اکتینوباکتری‌ها (↑↑↑) (گونه‌های: گاردنرلا) (G)، آتوپوبیوم¹ (A)، دیالیستر² (D)، پروتئوباکتری‌ها (↑↑) (گونه‌های: پریوتلا) (↑↑↑)، تنریکوتس (↑↑)، لاکتوباسیل-اینرها (↑↑↑)، آناروکوکوس. A، G. و D. (↑↑↑↑)، گونه‌های: لاکتوباسیل -	بررسی نشده	بررسی نشده
CST I غالب نرمال: لاکتوباسیل - کریسپاتوس با افزایش شدت بیماری کاهش یافت. CST II لاکتوباسیل - اینرس (↑↑↑) در بیماران شدت یافته CST IV تنها در دو نمونه HPV+LSIL یافت شد. CST III یافت نشد.	گونه‌های لاکتوباسیل (↑↓)، شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑↑)، باکتریوئیدها (↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑↑)، گونه (اسناتیا) اکتینوباکتری‌ها (↑↑↑) (گونه‌های: گاردنرلا) (G)، آتوپوبیوم¹ (A)، دیالیستر² (D)، پروتئوباکتری‌ها (↑↑) (گونه‌های: پریوتلا) (↑↑↑)، تنریکوتس (↑↑)، لاکتوباسیل-اینرها (↑↑↑)، آناروکوکوس. A، G. و D. (↑↑↑↑)، گونه‌های: لاکتوباسیل -	بررسی نشده	بررسی نشده

¹ HPV infection without significant SIL

² Faecalibaculum

³ Rhodococcus

⁴ Roseburia

⁵ Faecalibacterium

⁶ Alloprevotella

اسناتیا (↑)، سنگالی ماسیلیا ^۱ (↑)، تنریکوتس ^۲ (↑)، استوباکتر تاکسا (↑↑↑)	پروتئوباکتری‌ها (↑↑)، گونه‌های: لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)، رالستونیا (↑↑↑)، آناروکوکوس. A, G. و D. (↑↑)، تنریکوتس (↑↑)، لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↓↓)، HPV+LSIL: شاخه‌های: فیرمیکوت‌ها (↑↑)، باکتریوئیدها (↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑)، اکتینوباکتری‌ها (↑↑)، پروتئوباکتری‌ها (↑↑)، گونه‌های: تنریکوتس (↑↑)، گونه لاکتوباسیل - اینرس (↑)، گونه لاکتوباسیل - کریسپاتوس (↓↓)، جنس: استرپتوکوک (↑↑↑)	کریسپاتوس (↓↓)
۷۷ و همکاران (۲۰۲۱) (۴۷)	۱۰ جنس باکتریایی	جنس لاکتوباسیلوس
بررسی نشده		
جنس: پروتلا HPV+ HSIL: جنس: لاکتوباسیلوس (↓↓)، پروتلا (↑↑)، مگاسفارا (↑↑)، فوزوباکتریوم (↑↑)، اسناتیا (↑↑↑)، HPV+ ISIL: جنس: لاکتوباسیلوس زانتوباکتر ^۵ (↑↑) ترموس ^۶ (↑↑)، فلاویدسولی باکتر ^۷ (↑↑)، اسفنگوپیکسیس ^۸ (↑↑)، سدیمینی باکتریوم، ^۱ (↑↑)	جنس: لاکتوباسیلوس (↓↓)، پروتلا (↑↑)، مگاسفارا (↑↑)، مایکوپلاسما ^۳ ، پورفیروموناس ^۴ ، فوزوباکتریوم کمپیلوباکتر ^۵ ، دیالیستر پیتونیفیلوس ^۶ ، پیتوسترپتوکوک ^۷ آناروکوکوس ^۸ ، WAL_1855D	جنس: لاکتوباسیلوس (↓↓)، پروتلا (↑↑)، مگاسفارا (↑↑)، مایکوپلاسما ^۳ ، پورفیروموناس ^۴ ، فوزوباکتریوم کمپیلوباکتر ^۵ ، دیالیستر پیتونیفیلوس ^۶ ، پیتوسترپتوکوک ^۷ آناروکوکوس ^۸ ، WAL_1855D
CSTIII (افراد سالم)= لاکتوباسیل - اینرس (↑)،		
CSTIV = گونه لاکتوباسیل‌ها، گونه‌های باکتری‌های بی‌هوازی: گاردنرلا، مگاسفارا، اسناتیا، پروتلا، (HPV+LSIL) =CSTIII لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)، CSTIV (سرطان رحم)= گونه لاکتوباسیل‌ها، گونه‌های باکتری‌های		

³ Atopobium
⁴ Dialister
¹ Senegalimassilia
² Tenericutes
⁵ Xanthobacter
⁶ Thermus
⁷ Flavisolibacter
⁸ Sphingopyxis

بی‌هوازی: گاردنرلا		ژئوباسیلوس ^۲ (↑↑)			
مگاسفارا، اسناتیا، پروتلا					
CST I					
لاکتوباسیلوس اینر S		جنس های باکتریایی:			
CST II		الوپرووتلا تانرا (↑↑↑)،		جنس باکتریایی:	
لاکتوباسیل کریسیاتوس		پرووتلا نیگرس ^{۱۴}		بروکوتریکس ^۹	
CST III		(↑↑↑)،		(↑↑↑)،	
ADEV_s – گاردنرلا،		پرووتلا اولوروم ^{۱۵}		ازاکیلا ^۱ (↑↑↑)،	
لپتوتریشیا آمینیونی،		(↑↑↑)،		دیپلوریکتسیا ^{۱۱}	
گونه سودوموناس،		دیالستر اینویسوس ^{۱۶}		(↑↑↑)،	
CST IV		(↑↑↑)،		فاکلی باکتریوم ^{۱۲}	
ADEV_s – گاردنرلا،		اوره‌پالاسما پاروم		(↑↑↑)،	
آتوپوبیوم واژن،		(↑↑↑)،		فوزوباکتریوم	
لاکتوباسیلوس اینرس،		فوزوباکتریوم نوکلثاتوم ^{۱۷}		(↑↑↑)،	
CST V		(↑↑↑)،		سودوموناس	
سالمونلا انتریکا،		لاکتوباسیلوس دلبروکی		آئروژینوزا ^{۱۳} (↑↑↑)،	
گونه های لاکتوباسیلوس،		(↓↓↓)،		قارچ اکتینومایسس	
گونه سودوموناس،		قارچ اکتینومایسس		(↑↑↑)	
گونه پروتلا،		(↓↓↓)			
گونه استرپتوکوک					
		LSIL:			
پاپیلوماویریده (↑↑↑)،		پاپیلوماویروس (↑↑↑)،			
hrHPVs (↑↑↑)،		آلفا پاپیلوماویروس			
آلفا پاپیلوماویروس		(↑↑↑)،			
CST-I=		گاما پاپیلوما ویروس		هرپس ویرید	
آنلوویروس (↑)،		(↑↑↑)،		(↑)،	
پاپیلوماویروس (↑)،		گاما پاپیلوما (↑↑↑)،		پاپیلوما ویروس	
CST III=		hrHPVs (↑↑↑)،		۷ خانواده	
آنلوویروس (↑↑↑)،		آنلوویروس (↑)،		ویروسی	
پاپیلوماویروس (↑↑↑)،		هرپس ویرید (↑↑↑)،		آدنوویروس (↑)،	
CST-IV =		پلیوماویریده (↑↑↑)،		رتروویروید ^{۱۸} (↑)،	
آنلوویروس (↑)،		آدنوویروس (↑↑↑)،		هپادناویروید ^{۱۹} (↑)	
پاپیلوماویروس (↑↑↑)،		رتروویروید (↑↑↑)،			
		هپادناویروید (↑↑↑)،			
		: HSIL			

- 1 Sediminibacterium
- 3 Mycoplasma
- 4 Porphyromonas
- 5 Campylobacter branch
- 6 Peptoniphilus
- 7 Peptostreptococcus
- 8 Anaerococcus
- 2 Geobacillus
- 9 Brochothrix
- 10 Ezakiella
- 11 Diplorickettsia
- 12 Faecalibacterium
- 13 Pseudomonas aeruginosa
- 14 Prevotella nigrescens
- 15 Prevotella oulorum
- 16 Dialister invisus
- 17 Fusobacterium nucleatum
- 18 Retroviridae
- 19 Hepadnaviridae

		پاپیلوماو ویروس (↑↑↑)، آنلو ویروس (↑)، هرپس ویرید (↑↑)، پلیوماو ویروس (↑↑↑)، آدنوویروید (↑↑)، رتروویروید (↑↑)، هپادناویروید (↑↑)					
موسا و همکاران (۲۰۲۳) (۵۷)	بررسی نشده	بررسی نشده	بررسی نشده	پرووتلا (↑↑)، مگاسفارا طبقه‌بندی نشده (↑↑)، باسیلوس طبقه‌بندی نشده (↑↑)، آناروکوکوس (↑↑)، اسناتیا (↑↑)، مگاسفارا (↑↑↑)، استرپتوکوک طبقه‌بندی نشده (↑↑↑)، فوزوباکتری‌ها (↑↑)، پروتئوباکتری‌ها (↑↑)، لاکتوباسیلوس جنسنی ^۱ (↑↑↑)، لاکتوباسیلوس (↓↓)، گاردنرلا (↓↓)، اتوپوبیوم (↓↓)	لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)، لاکتوباسیلوس اینرس (↑)، اتوپوبیوم (↑↑)، پروتلا (↓)، باسیلوس (↓)		
		ISIL لاکتوباسیل اینرس (↑↑)، لاکتوباسیل کریسپاتوس (↓↓)، HSIL لاکتوباسیل اینرس (↑↑↑↑)، لاکتوباسیل کریسپاتوس (↓↓↓↓)، گونه لاکنو اسپیراسا ^۲ (↑↑)، گونه پرووتلا بیویا (↑↑)، آتوپوبیوم واژن (↑↑)، گاردنرلا واژینالیس (↑↑)		بررسی نشده	لاکتوباسیل اینرس (↓↓)، لاکتوباسیل کریسپاتوس (↑↑)	بررسی نشده	توسادو- رودریگز و همکاران (۲۰۲۳) (۵۸)
CST IV-C غیر لاکتوباسیلوس، CST IV-A گاردنرلا واژینالیس	بررسی نشده	بررسی نشده					
سال = CST I لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)، CST II لاکتوباسیلوس گاسری		سرطان دهانه رحم: جنس: لاکتوباسیل (↓↓)، گاردنرلا (↓)، گاردنرلا واژینالیس (↓)، پرووتلا (↑↑)	بررسی نشده	کلامیدیا تراکوماتیس (↑↑↑)، انتروباکتر هورمایچی (↑↑↑)، بیفیدوباکتریوم لانگوم (↑↑↑)	کلامیدیا تراکوماتیس ^۳ (↓↓)، انتروباکتر هورمایچی (↓↓)، بیفیدوباکتریوم لانگوم ^۴ (↓↓)	بررسی نشده	لیو و همکاران (۲۰۲۲) (۵۰)

¹ Lactobacillus jensenii

² Lachnospiraceae sp

³ Chlamydia trachomatis

⁴ Bifidobacterium longum,

بیفیدوباکتریوم	بیفیدوباکتریوم بیفیدوم	لاکتوباسیلوس اینرها	(↑↑)
بیفیدوم ^۱ (↓↓)	(↑↑↑)	(↓↓)	CST III:
ویلونا	جنس لاکتوباسیل	لاکتوباسیلوس	لاکتوباسیلوس اینرس (↑)،
مونتهپلیرنسیس ^۲	(↑↑↑)	کریسپاتوس (↓↓↓)	HPV+
(↓↓)	ویلونا مونتهپلیرنسیس	میکروبیوم واژن تحت سلطه لاکتوباسیلوس	CST I:
	(↑↑↑)	(↓↓↓)	لاکتوباسیلوس کریسپاتوس
	جنس:	نووپلازی داخل اپی تلیال	(↑)
	گاردنرلا (↓↓)	گردن رحم (CIN):	CST III:
	گاردنرلا واژینالیس	جنس:	لاکتوباسیلوس اینر (↑↑)،
	(↓↓)	لاکتوباسیل (↓)	سرطان دهانه رحم=
	پرووتلا (↓↓)	گاردنرلا (↑↑)	CST IV:
	لاکتوباسیلوس اینرس	گاردنرلا واژینالیس	باکتری های بی هوازی
	(↑↑)	(↑↑)	واژینیت باکتریایی ^۷
	لاکتوباسیلوس	پرووتلا (↓)	واژینیت تریکوموناس ^۸
	کریسپاتوس (↑↑↑)	لاکتوباسیلوس اینرها	
	میکروبیوم واژن تحت سلطه لاکتوباسیلوس	(↓)	
	(↑↑↑)	لاکتوباسیلوس	
	سالمونلا (↑↑↑)	کریسپاتوس (↓↓)	
	اسانتیا (↑↑↑)	میکروبیوم واژن تحت سلطه لاکتوباسیلوس	
	پسدوموناس (↑↑↑)	(↓↓)	
	لیتوتریکا ^۳ (↑↑↑)	اسانتیا (↑↑↑)	
	روزواریوس ^۴ (↑↑↑)	مگاسفرا (↑↑↑)	
	اورها پلاسما ^۵ (↓↓)		
	کلبسیلا ^۶ (↓↓)		

ما و همکاران (۲۰۲۳) (۵۱)	۲۰ شاخه و ۲۶۵ جنس	گونه های لاکتوباسیل	HPV+HSIL:	بررسی نشده	میکروبیوم تحت سلطه	سالم= CST I:
	جنس: لاکتوباسیل.	گونه های لاکتوباسیل	جنس: لاکتوباسیل.		لاکتوباسیلوس (↓↓)	لاکتوباسیلوس کریسپاتوس (↑↑)
	کریسپاتوس (↑↑↑)	(↑↑)	کریسپاتوس (↓)		(به ویژه لاکتوباسیل.	(↑↑)
	لاکتوباسیلوس اینرس (↓↓)	جنس لاکتوباسیلوس اینرس (↑↑↑)	پروتلا (↑↑)		کریسپاتوس (↓↓↓)	(HPV+HSIL)
			اسانتیا (↑↑↑)		جنس: باکتریوئیدها (↑↑↑)	=CSTIV
			لاکتوباسیلوس اینرس (↑↑↑)		لاکتوباسیلوس اینرس (↑↑↑↑)	گونه لاکتوباسیل ها، گونه-های باکتری های بی هوازی:
			فاستیدیوسیپیلا ^۹ (↑↑↑)		پروتلا (↑↑↑)	گاردنرلا، مگاسفرا، اسانتیا، پروتلا، (HPV+LSIL)
			مگاسفرا (↑↑↑)		پپتو استرپتوکوک ^{۱۱} (↑↑↑)	= CSTIII
			دیالیستر (↑)		دیالیستر (↑↑↑)	لاکتوباسیل - اینرس (↑↑)
			فینگولدیا ^{۱۰} (↑↑)		اسانتیا (↑↑↑)	
			ویبریو (↑)		مگاسفرا (↑↑↑)	

¹ Bifidobacterium bifidum² *Veillonella montpellierensis*³ Leptotrichia

⁴ *Roseovarius*

⁵ Ureaplasma

⁷ bacterial vaginitis

8 trichomonas vaginitis

⁹ *Fastidiosipila*¹⁰ Finegoldia¹¹ Peptostreptococcus

12 Dialister

↓: تغییرات میکروبیوتاها را نشان می‌دهد. هرچی این تغییرات بیشتر یا کمتر باشد، تعداد این "↑↓" تغییر می‌کند.

⁸ Influenza A virus (H1N1)

بحث

در این مطالعه مرور نظام‌مند، نقش میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در ایجاد سرطان دهانه رحم مورد ارزیابی قرار گرفت. این کار با مقایسه تغییرات میکروبیوتا در افراد سالم، افراد آلوده به HPV و بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم انجام شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که همراه با پیشرفت ضایعات دهانه رحم، تنوع میکروبیوتای دهانه رحم به تدریج افزایش یافته و فراوانی گونه‌های لاکتوباسیلوس، به‌ویژه گونه لاکتوباسیل-کریپتاتوس، کاهش یافته است (۵۰، ۵۱، ۵۴، ۵۹). افزایش تنوع و پیچیده‌تر شدن هم‌زمان شبکه‌های گوناگون میکروب‌های واژن در وضعیت شدید آلودگی، به‌ویژه در سرطان دهانه رحم، نشان‌دهنده اثرات هم‌افزایی میکروب‌های مختلف توسط برهمکنش باکتری - باکتری و تخریب واژن سالم و تشکیل یک ریزمحیط مطلوب تومور است (۴۴-۴۶، ۵۱، ۵۴، ۵۹).

مطالعه حاضر نشان داد که در میکروبیوتای دهانه رحم افراد سالم و HPV منفی، فراوان‌ترین و مهم‌ترین جمعیت باکتریایی با غلبه گونه‌های لاکتوباسیل مانند لاکتوباسیل-کریپتاتوس، آتوپوبیوم واژن و لاکتوباسیل-گاسری است که در اکثر مطالعات تأیید می‌شود. تعدادی از مطالعات نشان دادند که ریزمحیط واژن با غلبه باکتری‌های غیر لاکتوباسیل مانند گونه‌های گاردنرلا، مگاسفرا، فانی هنس و لاکتوباسیل-اینرس در رحم زنان سالم فراوانی بسیار کمی دارند؛ درحالی‌که در زنان HPV مثبت یا مبتلا به سرطان دهانه رحم، فراوانی این باکتری‌ها افزایش قابل توجهی دارد (۴۲، ۴۴، ۴۶، ۴۷، ۴۹، ۵۱-۵۳، ۵۵-۵۸). این نتایج تأیید می‌کنند که گونه‌های بسیاری در پاک‌سازی و پایداری آلودگی HPV مرتبط است. در زنانی که فراوانی بیشتری از گونه لاکتوباسیل-اینرس و گونه‌های غیرلاکتوباسیل مانند پرووتلا، دیالیستر، گاردنرلا و مگاسفرا دارند، حذف و پاک‌سازی آلودگی HPV دشوارتر است و آلودگی به HPV به آسانی در آنها ماندگار می‌شود، در مقابل رحمی که فراوانی لاکتوباسیل کریپتاتوس بالاتری دارد، ریزمحیط

پایداری نیز داشته و احتمال پاک‌سازی HPV در آن بیشتر است (۴۵-۴۳، ۵۶، ۵۸، ۶۲). یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج بررسی نظام‌مند مانسیلا و همکاران (۲۰۲۴) شامل ۲۲ مقاله در جمعیت لاتین همخوانی داشت. در این پژوهش فراوانی بالاتری از لاکتوباسیل-اینرس و فراوانی کمتری از لاکتوباسیل-کریپتاتوس در افراد مبتلا به ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان دهانه رحم گزارش شده بود (۶۰).

در مطالعه حاضر مقادیر ویژه‌ای که برای فراوانی "زیاد" و "کم" گونه‌های لاکتوباسیلوس استفاده شده است، که همراه با مطالعات بسیار دیگر ثابت می‌کند (۴۱، ۴۴، ۶۱)، عفونت HPV می‌تواند غنا و تنوع باکتریایی واژن را افزایش دهد و موجب کاهش درصد لاکتوباسیلوس شود. در تعدادی از مطالعات، ۱۱ گونه باکتری شامل لاکتوباسیل-اینرس، پرووتلا، مگاسفرا، استرپتوکوک، لاکتوباسیل-جنسنی، لاکتوباسیل-گاردنرلا، دیالیستر، فانی هنس، کلامیدیا و اسناتیا، فراوان‌ترین باکتری‌ها در دهانه رحم زنان با عفونت HPV گزارش شدند (۴۱-۴۷، ۴۹، ۵۱، ۵۲، ۵۴-۵۸).

چندین مطالعه به‌طور همسو گزارش دادند که سواب‌های فلور دهانه رحم به‌دست آمده از داوطلبان و زنان آلوده به عفونت $HPV+HSIL \leq HPV$ به‌ترتیب فراوانی، عمدتاً غنی از باکتری‌های HPV+، اینرس، پرووتلا، مگاسفرا، گاردنرلا و اسناتیا بوده است. همچنین بیشترین میکروبیوم‌ها متعلق به کلاس گاردنرلا واژینالیس، لاکتوباسیلوس اینرس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، گاماپروتئوباکتری و اکتینوباکتریوم بودند (۴۱، ۴۶، ۴۷، ۵۱، ۵۴). از طرفی در برخی دیگر از مطالعات، HPV16 غالب‌ترین گونه ویروس HPV و شایع‌ترین ویروس در همه گروه‌ها بود. HPV16 و لاکتوباسیلوس به‌ترتیب به‌عنوان عامل خطر و محافظ مهم برای سرطان دهانه رحم شناخته می‌شوند (۴۵، ۵۳-۵۵، ۵۷، ۵۸).

نکته قابل توجه این است که هم‌زمانی مثبت و مؤثر HPV16 و ۱۲ ژنوتیپ HPV دیگر، از جمله HPV-های پرخطر ۱۸، ۳۳، ۵۳، ۵۶ و ۶۸ و کم‌خطر ۳۰، ۴۰، ۴۳، ۴۴، ۵۴، ۶۱ و ۶۹ در واژن زنان آلوده نشان

مطالعات بسیاری تأکید دارند که کاهش تدریجی CST I (تحت سلطه گونه لاکتوباسیل-کریسپاتوس) همراه با رشد تدریجی CST III (تسلط بر گونه لاکتوباسیل-اینرس) از گروه‌های کنترل به LSIL و بیشتر به HSIL نشان‌دهنده این نکته است که زنان با کاهش CST I و گسترش CST III، صرف‌نظر از اینکه به کدام گروه تعلق دارند، در معرض خطر بالایی برای پیشرفت بیماری‌های دهانه رحم و حتی ایجاد سرطان دهانه رحم هستند که با مشاهده کاهش لاکتوباسیل-کریسپاتوس در رحم زنان مبتلا به سرطان کاملاً مشخص می‌شود. بنابراین، غربالگری معمول دهانه رحم و نظارت بر گونه‌های خاص لاکتوباسیلوس در کلینیک ممکن است برای ارزیابی بالینی خطر سرطان دهانه رحم مفید باشد (۴۳-۴۵، ۴۹، ۵۱-۵۳، ۵۵-۵۷).

در مطالعه حاضر مشخص شد که گونه‌های گاردنرلا واژن، پرووتلا و مگاسفرا در سه وضعیت: دیسپلازی دهانه رحم، نئوپلازی دهانه رحم و آلودگی‌های HPV فراوانی بسیاری دارند. در این بین، فراوانی گاردنرلا واژینالیس به‌طور مکرر در میکروبیوتای واژن زنان مبتلا به HPV و HR-HPV گزارش شده است که با عفونت و همچنین ماندگاری HPV مرتبط است (۵۲، ۵۵، ۵۶). در این مطالعه، چندین بررسی جداگانه، گزارش‌های متناقضی از فراوانی نسبی گونه‌های لاکتوباسیل-اینرس، لاکتوباسیل-کریسپاتوس و فانی هنس در زنان مبتلا به دیسپلازی دهانه رحم ارائه داده‌اند. می‌توان این تناقضات را به‌علت تفاوت در تعداد نمونه‌ها، جغرافیا، قومیت و نژاد زنان مورد مطالعه در نظر گرفت. در زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم، مقدار کل میکروبیوتای واژن کمی تغییر می‌کند، اما پیچیدگی میکروبیوتا به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و زمانی که عفونت هم‌زمان رخ می‌دهد، غنا و یکنواختی باکتری‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۴۴-۴۶، ۵۴).

به‌طور کلی، گونه‌های لاکتوباسیلوس دارای مکانیسم‌های مختلفی هستند که به‌عنوان یک سد دفاعی در برابر باکتری‌های مهاجم عمل می‌کنند. آنها مقادیر قابل توجهی باکتریوسین را برای کلونیزه شدن

می‌دهند که بروز ژنوتیپ‌های HPV اغلب هم‌زمان رخ می‌دهند و ممکن است هم‌زمانی بین ژنوتیپ‌های خاص HPV نسبت به سایرین رایج‌تر باشد (۵۸). اگرچه مکانیسم اساسی تأثیر HPV بر شیوع باکتری‌های رحم کاملاً مشخص نیست، در بررسی چن و همکاران (۲۰۲۰) گزارش شد که عفونت HPV محیط اسیدی واژن را تغییر می‌دهد که ممکن است باعث افزایش فراوانی باکتری‌ها شود. علاوه بر این، عفونت HPV ممکن است با القای پاسخ ایمنی مخاط میزبان و التهاب دستگاه تناسلی منجر به تغییراتی در میکروبیوتای واژن شود. التهاب بالای دستگاه تناسلی با افزایش pH واژن و میکروبیوتای غیر لاکتوباسیلوس غالب، با تداوم HPV و پیشرفت به سمت سرطان دهانه رحم مرتبط است (۴۱). از سوی دیگر در دو مطالعه میترا و همکاران (۲۰۲۰، ۲۰۱۵) مشخص شد که افزایش شدت نئوپلازی دهانه رحم با کاهش فراوانی نسبی لاکتوباسیلوس و افزایش تنوع باکتریایی همراه است (۳۹، ۵۳). با این وجود، در مطالعه حاضر غنا و تنوع باکتریایی بالاتری در گروه سرطان دهانه رحم نسبت به گروه‌های HSIL و LSIL با HPV مشاهده شد، اما با وجود تفاوت در فراوانی، هیچ تفاوت معناداری در مقایسه بین هر دو گروه HPV، LSIL و HSIL مشاهده نشد.

در بررسی دیگری، ژانگ و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که غنای گونه‌های میکروبیوتا در افراد مبتلا به آلودگی HPV و نئوپلازی اپی‌تلیال درونی دهانه رحم بیشتر از افراد سالم است (۴۳). سیتولوژی یا دیسپلازی غیرطبیعی، مانند پاپ‌اسمیر غیرطبیعی، SILs، دیسپلازی دهانه رحم و نئوپلازی دهانه رحم در زنان، ارتباطی با ۲۴ باکتری منحصر به فرد نشان داد (جدول ۳). مطالعات متعدد در این دسته نشان می‌دهند که واژن زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم به‌طور قابل توجهی از باکتری‌های بی‌هوازی و تحت سلطه غیر لاکتوباسیلی غنی بوده و ۵ باکتری مگاسفرا، گاردنرلا واژینالیس، پرووتلا، اسناتیا و لاکتوباسیل-اینرس، از مهم‌ترین باکتری‌های معرف ابتلای سرطان دهانه رحم می‌باشند (۴۱، ۴۷، ۵۰-۵۳).

باکتری‌ها تولید کرده و از گلیکوژن موجود برای تولید اسید لاکتیک، کاهش pH واژن و لیز کردن دیگر باکتری‌ها استفاده می‌کنند. ممکن است بتوان ارتباط بین از دست دادن استراتژی دفاعی که با کاهش جمعیت لاکتوباسیل‌ها همراه است را با افزایش گونه پروتلا و گونه گاردنرلا توضیح داد (۵۸، ۶۲). همچنین، یافته‌های مطالعه حاضر با اکثر مطالعاتی که ارتباط بین لاکتوباسیل - اینرس و HPV مثبت را نشان دادند، مطابقت داشت. گونه لاکتوباسیل - اینرس ظرفیت کاهش یافته‌ای را برای حفظ مداوم محیط اسیدی واژن نشان می‌دهد؛ برعکس، شیوع گونه لاکتوباسیل - کریسپاتوس با سطوح اسیدی بالاتر، pH پایین‌تر و کاهش تنوع میکروبی در میکروبیوتای واژن مرتبط است (۴۴، ۵۰، ۵۲، ۵۴، ۵۸، ۶۳، ۶۴).

در این مطالعه نقش عوامل محیطی با ترکیب و تنوع میکروبیوتای واژن بررسی گردید و هیچ ارتباط معنی - داری بین سایر عوامل از جمله: روش‌های پیشگیری از بارداری، سابقه سقط جنین، سن، زایمان، نوع زایمان، وضعیت قاعدگی، عادات دوش واژینال، تعداد شریک جنسی، سیگار کشیدن، شاخص توده بدنی (BMI)، وضعیت یائسگی، شاخص‌های بیوشیمیایی کبد، عملکرد کلیه و لیپیدهای سرم با ترکیب میکروبیوم واژن بین سه گروه مشاهده نشد (۴۸-۵۱، ۵۳).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند به‌روشنی نشان می‌دهند که ترکیب میکروبیوتای واژن می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر میکروبیولوژیک بالقوه برای پیش‌بینی پیشرفت یا کنترل عفونت HPV و خطر ابتلاء به ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان دهانه رحم در نظر گرفته شود. در اغلب مطالعات بررسی شده، تغییرات مشخصی در غنا و تنوع میکروبی (به‌ویژه در گونه‌های لاکتوباسیلوس) با شدت دیسپلازی و وضعیت عفونت HPV همبستگی داشته است. این امر بر نقش حیاتی میکروبیوتای واژن در حفظ تعادل ایمنی - التهابی مخاط تناسلی تأکید دارد.

وجود الگوهای خاص از جوامع میکروبی، به‌ویژه کاهش گونه‌های محافظ لاکتوباسیلوس کریسپاتوس و افزایش ارگانسیم‌های بی‌هوازی مانند گاردنرلا و اتوپوبیوم ممکن است برای توسعه ابزارهای تشخیصی جدید و مداخلات درمانی هدفمند در زنان HPV مثبت سودمند باشد. همچنین، شناسایی نوع CST و تنوع آلفا و بتا می‌تواند در طراحی راهکارهای غربالگری مبتنی بر میکروبیوم مورد استفاده قرار گیرد.

با این‌حال، تفاوت‌های گزارش شده در ترکیب میکروبیوتا بین مطالعات مختلف، به‌ویژه به‌دلیل ناهمگونی در جمعیت‌های مورد بررسی، موقعیت جغرافیایی، روش‌های نمونه‌گیری و تنوع نژادی، نشان می‌دهد که لازم است داده‌ها در هر منطقه و جمعیت به‌طور مستقل بررسی شوند. در همین راستا، با توجه به فقدان مطالعات مشابه در ایران، این تحقیق به‌عنوان نخستین مرور نظام‌مند در زمینه نقش میکروبیوتای واژن و دهانه رحم در خطر سرطان سرویکس در ایران، ضرورت انجام پژوهش‌های جمعیت‌محور بومی را برای تبیین دقیق‌تر نقش میکروبیوم در زنان ایرانی مطرح می‌سازد. این داده‌ها می‌توانند پایه‌ای برای توسعه روش‌های غربالگری زودهنگام، سیاست‌گذاری بهداشت باروری و پیشگیری از سرطان دهانه رحم در ایران باشند.

محدودیت مطالعه:

علی‌رغم تلاش برای ارائه تصویری جامع از ارتباط میان میکروبیوتای واژن و خطر سرطان دهانه رحم، این مطالعه با چند محدودیت مهم مواجه بود. نخست، به‌دلیل گستردگی مقالات منتشر شده در این زمینه، مرور حاضر تنها مطالعات انجام شده از سال ۲۰۱۷ به بعد را دربر می‌گیرد؛ در نتیجه، امکان بهره‌مندی از برخی یافته‌های پیشین از بین رفته است. دوم، نبود مطالعات اولیه و نظام‌مند در جمعیت زنان ایرانی، مانع از تعمیم مستقیم نتایج این مرور به شرایط بومی ایران شده است. اگرچه نتایج به‌دست آمده می‌توانند به‌عنوان مدلی مفهومی و پایه‌ای برای طراحی پژوهش‌های آینده مورد استفاده قرار گیرند، ولی برای اعتباربخشی نهایی، انجام مطالعات بومی‌سازی شده در ایران ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی و استانداردهای عمومی برای انتشار مقاله از جمله اجتناب از سرقت ادبی، جعل، ساخت داده‌ها یا تحریف داده‌ها و عدم ارسال همزمان یک مقاله در چندین مجله به‌طور کامل توسط نویسندگان این مطالعه رعایت شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان مقاله در طراحی مطالعه، طراحی استراتژی، جستجوی مقالات و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند. همچنین متن کامل مقاله مورد تأیید تمام نویسندگان است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری دانشگاه علوم پزشکی مشهد و اساتید محترم که ما را در انجام این پژوهش راهنمایی کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

حمایت مالی

جهت تأمین هزینه‌های مالی از هیچ سازمانی بودجه دریافت نشده است. نویسندگان جهت تأمین هزینه‌های مالی با یکدیگر تعامل داشتند.

منابع

1. Organization WH. Cervical cancer: key facts Geneva: WHO: Geneva: WHO; 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
2. Bokulich NA, Laniewski P, Adamov A, Chase DM, Caporaso JG, Herbst-Kralovetz MM. Multi-omics data integration reveals metabolome as the top predictor of the cervicovaginal microenvironment. *PLoS computational biology* 2022; 18(2):e1009876.
3. Organization WH. Cervical cancer: key facts Geneva: WHO: Geneva: WHO; 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
4. Farajzadegan Z, Nourbakhsh SF, Mostajeran M, Loghmani A. Cervical cancer screening status in 35 to 60 year-old women in Isfahan, Iran. *Journal of Isfahan Medical School* 2012; 30(208):1542-9.
5. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical science* 2017; 131(17):2201-21.
6. Gholoobi A, Meshkat Z, Abnous K, Mobarhan MG, inventors. Aptamers for targeting hpv16-positive tumor cells. United States patent US 11,560,564; 2023.
7. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers* 2022; 14(7):1732.
8. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science* 2006; 110(5):525-41.
9. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1):17-27.
10. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus research* 2017; 231:119-27.
11. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic oncology* 2008; 110(3):S4-7.
12. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?. *Translational Research* 2017; 179:168-82.
13. Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, Morgun A. Menage a trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends in microbiology* 2014; 22(6):345-53.
14. Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, Padavattan N, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity* 2015; 42(5):965-76.
15. 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.
16. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PloS one* 2016; 11(4):e0153274.

17. Zangouei M, Mohajertehran F, Gholoobi A. The Role of the Microbiome in Gastric Cancer: A Systematic Review. *Govaresh* 2023; 28(2):83-99.
18. Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: two sides of the same coin. *Current opinion in virology* 2019; 37:37-43.
19. Yang Q, Wang Y, Wei X, Zhu J, Wang X, Xie X, et al. The alterations of vaginal microbiome in HPV16 infection as identified by shotgun metagenomic sequencing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020; 10:286.
20. Chee WJ, Chew SY, Than LT. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial cell factories* 2020; 19(1):203.
21. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. *Microbiome* 2016; 4(1):58.
22. Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Frontiers in medicine* 2018; 5:181.
23. Rousseau V, Lepargneur JP, Roques C, Remaud-Simeon M, Paul F. Prebiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal lactobacilli and pathogenic microorganisms. *Anaerobe* 2005; 11(3):145-53.
24. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449(7164):811-8.
25. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nature Reviews Urology* 2020; 17(4):232-50.
26. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clinical microbiology reviews* 2016; 29(2):223-38.
27. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC infectious diseases* 2011; 11(1):10.
28. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis ; 2012.
29. Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infectious agents and cancer* 2019; 14(1):29.
30. Wei ZT, Chen HL, Wang CF, Yang GL, Han SM, Zhang SL. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection. *Frontiers in Public Health* 2021; 8:587298.
31. Cheng L, Norenhag J, Hu YO, Brusselaers N, Fransson E, Åhrlund-Richter A, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *npj Biofilms and Microbiomes* 2020; 6(1):39.
32. Tango CN, Seo SS, Kwon M, Lee DO, Chang HK, Kim MK. Taxonomic and functional differences in cervical microbiome associated with cervical cancer development. *Scientific reports* 2020; 10(1):9720.
33. Teeuwssen M, Fodde R. Cell heterogeneity and phenotypic plasticity in metastasis formation: The case of colon cancer. *Cancers* 2019; 11(9):1368.
34. Khan I, Nam M, Kwon M, Seo SS, Jung S, Han JS, et al. LC/MS-based polar metabolite profiling identified unique biomarker signatures for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia using global and targeted metabolomics. *Cancers* 2019; 11(4):511.
35. Arokiyaraj S, Seo SS, Kwon M, Lee JK, Kim MK. Association of cervical microbial community with persistence, clearance and negativity of Human Papillomavirus in Korean women: a longitudinal study. *Scientific reports* 2018; 8(1):15479.
36. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(4):326-44.
37. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, Suzuki Y, Venter JC, Telenti A, et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prevention Research* 2017; 10(4):226-34.
38. Curty G, Costa RL, Siqueira JD, Meyrelles AI, Machado ES, Soares EA, et al. Analysis of the cervical microbiome and potential biomarkers from postpartum HIV-positive women displaying cervical intraepithelial lesions. *Scientific reports* 2017; 7(1):17364.
39. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific reports* 2015; 5(1):16865.
40. Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21(7):674-e1.
41. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC infectious diseases* 2020; 20(1):629.
42. Wu M, Gao J, Wu Y, Li Y, Chen Y, Zhao F, et al. Characterization of vaginal microbiota in Chinese women with cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer* 2020; 30(10):1500-4.

43. Zhang Y, Xu X, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. Vaginal microbiota changes caused by HPV infection in Chinese women. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2022; 12:814668.
44. Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. *Scientific Reports* 2022; 12(1):6609.
45. Guo C, Dai W, Zhou Q, Gui L, Cai H, Wu D, et al. Cervicovaginal microbiota significantly changed for HPV-positive women with high-grade squamous intraepithelial lesion. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2022; 12:973875.
46. Wei B, Chen Y, Lu T, Cao W, Tang Z, Yang H. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer. *Genetics and molecular biology* 2022; 45(2):e20200450.
47. Wu S, Ding X, Kong Y, Acharya S, Wu H, Huang C, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecologic Oncology* 2021; 163(2):348-57.
48. Ritu W, Enqi W, Zheng S, Wang J, Ling Y, Wang Y. Evaluation of the associations between cervical microbiota and HPV infection, clearance, and persistence in cytologically normal women. *Cancer Prevention Research* 2019; 12(1):43-56.
49. Li Y, Cao L, Han X, Ma Y, Liu Y, Gao S, et al. Altered vaginal eukaryotic virome is associated with different cervical disease status. *Virologica Sinica* 2023; 38(2):184-97.
50. Liu H, Liang H, Li D, Wang M, Li Y. Association of cervical dysbacteriosis, HPV oncogene expression, and cervical lesion progression. *Microbiol Spectr* 2022; 10 (5):e0015122.
51. Ma Y, Li Y, Liu Y, Cao L, Han X, Gao S, et al. Vaginal microbiome dysbiosis is associated with the different cervical disease status. *Journal of Microbiology* 2023; 61(4):423-32.
52. Sasivimolrattana T, Chantrata W, Sensorn I, Chaiwongkot A, Oranratanaphan S, Bhattarakosol P, et al. Cervical microbiome in women infected with HPV16 and high-risk HPVs. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(22):14716.
53. Mitra A, MacIntyre DA, Nritisos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nature communications* 2020; 11(1):1999.
54. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncology letters* 2018; 16(6):7035-47.
55. Britto AM, Siqueira JD, Curty G, Goes LR, Policarpo C, Meyrelles AR, et al. Microbiome analysis of Brazilian women cervix reveals specific bacterial abundance correlation to RIG-like receptor gene expression. *Frontiers in Immunology* 2023; 14:1147950.
56. Happel AU, Balle C, Havyarimana E, Brown B, Maust BS, Feng C, et al. Cervicovaginal human papillomavirus genomes, microbiota composition and cytokine concentrations in South African adolescents. *Viruses* 2023; 15(3):758.
57. Musa J, Maiga M, Green SJ, Magaji FA, Maryam AJ, Okolo M, et al. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-central Nigeria. *BMC cancer* 2023; 23(1):683.
58. Tosado-Rodríguez E, Mendez LB, Espino AM, Dorta-Estremera S, Aquino EE, Romaguera J, et al. Inflammatory cytokines and a diverse cervicovaginal microbiota associate with cervical dysplasia in a cohort of Hispanics living in Puerto Rico. *Plos one* 2023; 18(12):e0284673.
59. Bommana S, Hu YJ, Kama M, Wang R, Kodimerla R, Jijakli K, et al. Unique microbial diversity, community composition, and networks among Pacific Islander endocervical and vaginal microbiomes with and without *Chlamydia trachomatis* infection in Fiji. *MBio* 2024; 15(1):e03063-23.
60. Mancilla V, Jimenez NR, Bishop NS, Flores M, Herbst-Kralovetz MM. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection, and cervical carcinogenesis: a systematic review in the latina population. *Journal of Epidemiology and Global Health* 2024; 14(2):480-97.
61. Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, Padavattan N, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity* 2015; 42(5):965-76.
62. Camargo M, Vega L, Muñoz M, Sánchez R, Patarroyo ME, Ramírez JD, et al. Changes in the cervical microbiota of women with different high-risk human papillomavirus loads. *Viruses* 2022; 14(12):2674.
63. Rokos T, Holubekova V, Kolkova Z, Hornakova A, Pribulova T, Kozubik E, et al. Is the physiological composition of the vaginal microbiome altered in high-risk HPV infection of the uterine cervix?. *Viruses* 2022; 14(10):2130.
64. 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. *Journal of medical virology* 2022; 94(9):4478-84.

Microbiota and Cervical Cancer: A Systematic Review of the Role of Vaginal Microbiota in Increasing the Risk of Cervical Cancer

Ensieh Sharafi^{1,2}, Zahra Keramati³, Asma Khorshid Shamshiri^{4,5},
Tayebeh Hamzehloei⁶, Aida Gholoobi^{7*}

1. M.Sc. in Genetics, Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. M.Sc. in Genetic, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. M.Sc. in Genetic, Medical Genetics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. PhD Student in Medical Genetics, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
5. PhD Student in Medical Genetics, Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
6. Associate Professor of Medical Genetics, Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
7. Assistant Professor of Molecular Medicine, Medical Genetic Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: May 25, 2025 Accepted: Aug 31, 2025

Abstract

Introduction: Cervical cancer is one of the most common cancers in women. Although human papillomavirus is known as the main risk factor for cervical cancer, the role of the vaginal and cervical microbiota in the stages of carcinogenesis is also important. This systematic review study was conducted with aim to evaluate the composition of the vaginal and cervical microbiota and its association with cervical cancer dysplasia.

Methods: In this review study, the research articles published between 2017 and Februar 2025 from Scopus, PubMed, and Web of Science databases were extracted and evaluated with MeSH keywords related to vaginal microbiota, cervix, HPV, dysplasia, and cervical cancer.

Results: In the final 18 studies, 42 unique bacterial species were reported in the vaginal and cervical microbiome. Seven bacterial species, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Lactobacillus jensenii*, were increased during different stages of cervical carcinogenesis in women. Overall, 7 species were associated with healthy status, 11 species with human papillomavirus sequelae, and 24 species with abnormal cytology/dysplasia, including 7 species associated with cervical cancer. Also, 12 studies had compared alpha and beta diversity between diseased and healthy groups.

Conclusion: Identifying bacterial species associated with cervical carcinogenesis may play a significant role in prevention, early diagnosis, and design of targeted therapies. All studies emphasized the significant association of the vaginal microbiota with the occurrence or progression of cervical cancer. However, the reported microbial composition varied across populations and regions. These findings could form the basis for the development of microbiota-based interventions in the future.

Keywords: Cervical Cancer, Human Papillomavirus, Vaginal Microbiome

► Please cite this article as:

Sharafi E, Keramati Z, Khorshid Shamshiri A, Hamzehloei T, Gholoobi A. Microbiota and Cervical Cancer: A Systematic Review of the Role of Vaginal Microbiota in Increasing the Risk of Cervical Cancer. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(6):78-108. DOI: 10.22038/ijogi.2025.86624.6376

