

نقش میکروبیوتا بر سلامت باروری زنان: مکانیسم‌های دفاعی، پاتوژنز و اهمیت آن در چسبندگی رحم - مرور سیستماتیک

الهه اشتاد^۱، عطیه یعقوبی^۲، دکتر مجید خزاعی^{۳*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دکترای میکروبی‌شناسی، مدیریت امور آزمایشگاه‌های معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۲

خلاصه

مقدمه: حدود ۹٪ از کل میکروبیوتا بدن، میکروبیوتای سیستم تولید مثل را تشکیل می‌دهد. میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان، نقش مهمی در سلامت و بیماری دارند. عدم تعادل در میکروبیوتای واژن، منجر به اختلالاتی از جمله چسبندگی داخل رحمی (IUA) می‌شود که نشانه‌های بالینی معمول آن شامل آمنوره، ناباروری و درد لگنی است. مطالعه حاضر با هدف بررسی پژوهش‌هایی که نقش میکروبیوتای رحم را در سیستم دفاعی بدن، بیماری‌های مختلف و به‌خصوص نقش آن در پاتوژنز ایجاد چسبندگی رحم مطالعه کرده‌اند، انجام شد.

روش کار: در این مقاله مروری، مطالعات مربوط به میکروبیوتای واژن و چسبندگی‌های داخل رحمی در پایگاه داده‌های PubMed، Scopus، EMBASE، Web of Knowledge، SID و همچنین سیستم بررسی واژگان (Mesh) با استفاده از کلمات کلیدی Vaginal Microbiota، Uterine microbiota، Intrauterine adhesions و Dysbiosis مورد جستجو قرار گرفتند.

یافته‌ها: میکروبیوتا از طریق مکانیسم‌های متعدد، نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی انسان از جمله متابولیسم بدن، التهاب، سیستم ایمنی و ... دارد. لاکتوباسیلوس، میکروبیوتای غالب دستگاه تناسلی، به حفظ محیط اسیدی که برای باکتری‌های مضر نامناسب است، کمک می‌کند. ترکیب میکروبیوتا می‌تواند تحت تأثیر عواملی مانند سن و هورمون تغییر کند و هر عاملی مانند استفاده غیرمنطقی آنتی‌بیوتیک‌ها، تعادل میکروبیوتا را مختل کرده و منجر به بیماری‌هایی مانند چسبندگی رحم شود.

نتیجه‌گیری: عدم تعادل در میکروبیوتای بدن از جمله در دستگاه تناسلی می‌تواند منجر به عوارضی مانند چسبندگی رحم شود. درک کامل مکانیسم و سازوکار عملکرد میکروبیوتای دستگاه تناسلی در ایجاد، درمان و پیشگیری از بیماری‌های زنان، نیازمند مطالعات بالینی بیشتری در آینده می‌باشد.

کلمات کلیدی: چسبندگی داخل رحمی، دیس‌بیوز، میکروبیوتا

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید خزاعی؛ مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۲۳۰۹۳۸۰۳۸۱-۰۵۱؛ پست الکترونیک: Khazaeim@mums.ac

مقدمه

میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان و نقش آنها در سیستم دفاعی

دستگاه تناسلی شامل اندام‌های دستگاه تناسلی و مجاری ادراری است. میکروارگانیسم‌های ساکن در این ناحیه از بدن انسان، تنوع زیادی از خود نشان می‌دهند و یک اکوسیستم پویا و منحصر به فرد را تشکیل می‌دهند و بر فیزیولوژی، سلامت، بیماری و تولیدمثل متابولیک می‌توانند مؤثر باشند. محیط طبیعی واژن زنان بالغ شامل حدود ۱۰۰ نوع باکتری هوازی و بی‌هوازی است (۱). میکروبیوتای واژن با تغییرات کمی و کیفی، خود را متعادل می‌کند. نسبت باکتری‌های هوازی به بی‌هوازی ۲/۵ می‌باشد (۲). اکوسیستم واژن شامل باکتری‌هایی از جنس‌های *Prevotella*، *Bacterioides*، *Peptostreptococcus*، *Eubacterium*، *Porphyromonas*، *Klebsiella*، *Bifidobacterium*، *Gardnerella*، *Lactobacil* و *Fusiella*، *Fusiellasteria* spp می‌باشد (۳). در خصوص منشأ باکتری‌های رحم، فرض بر این است که میکروب‌ها از طریق کانال دهانه رحم، جریان خون، لوله‌های فالوپ و کانال‌های جراحی زنان، از واژن وارد حفره رحم می‌شوند. درک میکروبیوتا در مکان‌های آناتومیکی مختلف برای سیستم تناسلی زنان و بارداری بسیار مهم است. واژن، یک اکوسیستم مهم و پیچیده است که تحت سلطه لاکتوباسیلوس می‌باشد، اما تعداد کمی قارچ و انگل هم دارد. بنابراین جوامع میکروبی متعادل برای سلامت زنان مورد اهمیت واقع شده است (۴).

ترکیب میکروبیوتای واژن می‌تواند تحت تأثیر مصرف آنتی‌بیوتیک یا بارداری تغییر کند. میکروارگانیسم‌های ساکن در مجرای تناسلی، آن را از التهاب واژن محافظت می‌کنند، در حالی که تعادل میکروبی واژن به تأثیر باکتری‌ها و محصولات متابولیکی آنها، سطح استروژن و مقدار pH در واژن بستگی دارد (۵). ایجاد اختلال در آنها، بدن را مستعد ابتلاء به عفونت‌های واژینال می‌کند. محیط واژن در زنان سالم در درجه اول به سن، تغییرات هورمونی در بدن، رعایت بهداشت،

فعالیت جنسی و حتی رژیم غذایی بستگی دارد (۶). میکروارگانیسم‌هایی که به‌طور فیزیولوژیکی واژن را دربر می‌گیرند، از آن در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کنند و با تولید ترکیبات ضد میکروبی مختلف، پاسخ ایمنی را فعال می‌کنند. میکروبیوتای رحم و واژن، تحت سلطه باسیل‌های تولید کننده اسیدلاکتیک است که در زنان آفریقایی و آمریکایی بیشتر وجود دارد (۷). فرض بر این است که گونه‌های لاکتوباسیلوس ممکن است یک محیط محافظتی در برابر عوامل بیماری‌زا ایجاد کنند که این عوامل بیماری‌زا باعث عفونت‌های باکتریایی واژن می‌شوند. علاوه بر این، یک جزء طبیعی از میکروبیوتای واژن با افزایش دفنسین‌ها که پپتیدهای ضد میکروبی واژن (AMPs)^۱ هستند، مرتبط است که فعالیت محافظتی در برابر واژینیت باکتریایی نشان می‌دهد (۵، ۷).

مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که ترکیب میکروبیوتا می‌تواند تحت تأثیر عواملی مانند سن و هورمون تغییر کند و باعث ایجاد چسبندگی رحم شود (۸) و تعادل میکروبی در محیط واژن از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. جدول ۱ نشان‌دهنده تنوع میکروبیوتا در سنین مختلف می‌باشد (۹).

¹ Antimicrobial peptide

جدول ۱- خلاصه‌ای از انواع میکروبیوتای در گروه‌های سنی مختلف

گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم
آناروکوکوس، واریباکلم، پرووتلا، استریپکوک، لاکتوباسیلوس، انتروباکتر، کورینه باکتریوم، آنکاروسفارو، آنتروکوکوس	پیتوکوکوس، استافیلوکوک، گالیکولا، هواردلا، سوهگنیا، آناروراکس	آزوسپیرا، کورینه باکتریوم، گاردنرلا، رودویلا، تسارا، کوکوس، آرکنوباکتریوم، پاراپریوتلا	رودوکوکوس، اولیگلا، گلوسی باکتر، آنتروباکتر، پروتئینوفیلوس
همه گروه‌های سنی را شامل می‌شود.	۲۰-۴۹ و سنین بیشتر از ۷۰ سال	۲۰-۴۹ سال	بیشتر از ۷۰ سال
بیشترین تنوع و تفاوت در این گروه‌های سنی مشاهده می‌شود.			نتایج

حضور *Gardnerella vaginalis* ممکن است به دلیل عملکرد منفی سوپیه، که به تجزیه موکوس واژن با از بین بردن گلیکوپروتئین‌های موجود در آن اشاره دارد، به ماندگاری بیشتر عفونت HPV کمک کند (۱۳).

یکی از علل تغییر در میکروبیوتای واژن به استروژن و کاهش آن در دوران یائسگی نسبت داده می‌شود (۱۴). این هورمون در اپی‌تلیوم واژن به تجمع گلیکوژن کمک می‌کند که به نوبه خود مهم‌ترین سوبسترا برای اسید لاکتیک است. با این حال، باید توجه داشت که آنزیم آلفا - آمیلاز سهم خود را در تشکیل کلنی باسیل‌های اسید لاکتیک دارد که با تجزیه گلیکوژن به تشکیل قندهای ساده (عمدتاً مالتوز، مالتوتریوز) کمک می‌کنند (۱۵).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رحم میکروبیوتای خاص خود را دارد. با این حال، هیچ اتفاق نظری در مورد ترکیب میکروبیوتای آندومتر وجود ندارد، بنابراین نقش آن در محیط سالم رحم، هنوز یک موضوع ناشناخته است (۱۶). با توجه به شواهد اخیر، میکروبیوتای آندومتر ممکن است به روشی بسیار پویا با سیستم ایمنی در مرحله حوالی بارداری و بعداً در طول بارداری تعامل داشته باشد. به همین دلیل، وضعیت دیس بیوز ممکن است منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری شود (۱۷). مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش میکروبیوتای تناسلی در روند کلی و پیشرفت رشد چسبندگی داخل رحمی انجام شد.

چسبندگی رحمی (IUA) به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های باروری در زنان است و علت اصلی آن، آسیب شدید به یکپارچگی آندومتر است که منجر به چسبیدن سطوح دیواره‌های مخالف رحم می‌شود (۱۰). IUA به دنبال عوامل مختلفی از جمله عفونت یا التهاب رحم، آسیب رحم مانند زایمان سخت یا سقط جنین، پرتودرمانی در ناحیه لگن، جراحی قبلی رحم و اندومتریس مزمن می‌تواند ایجاد شود. ناباروری، ناهنجاری‌های قاعدگی، سقط‌های مکرر و دردهای زیر شکم، از عوارض بالینی آن هستند (۱۱).

محیط میکروبی واژن دارای تنوع گونه‌ای است و وجود میکروارگانیسم‌های خاص می‌تواند باعث التهاب در دستگاه تناسلی شود. ساختارهای باکتریایی مانند لیپوپلی ساکارید باسیل‌های گرم منفی، پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت در القای سایتوکین‌های پیش‌التهابی و تشکیل پاسخ‌های سلولی و هومورال بدن نقش دارند و در پیشگیری از سرطان دهانه رحم، تشخیص شرایط پیش‌سرطانی با در نظر گرفتن عوامل بیماری‌زایی که بر پیشرفت ضایعات موجود تأثیر می‌گذارند، مهم هستند (۱۲). عامل اتیولوژیک سرطان دهانه رحم، عفونت مزمن با انواع انکوژنیک ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)^۴ می‌باشد. وجود ضایعات دیسپلاستیک در اپی‌تلیوم گردن رحم بستگی به وجود همزمان التهاب تناسلی و وضعیت سیستم ایمنی بدن دارد (۹، ۱۲). کاهش تعداد باسیل‌های اسیدلاکتیک و

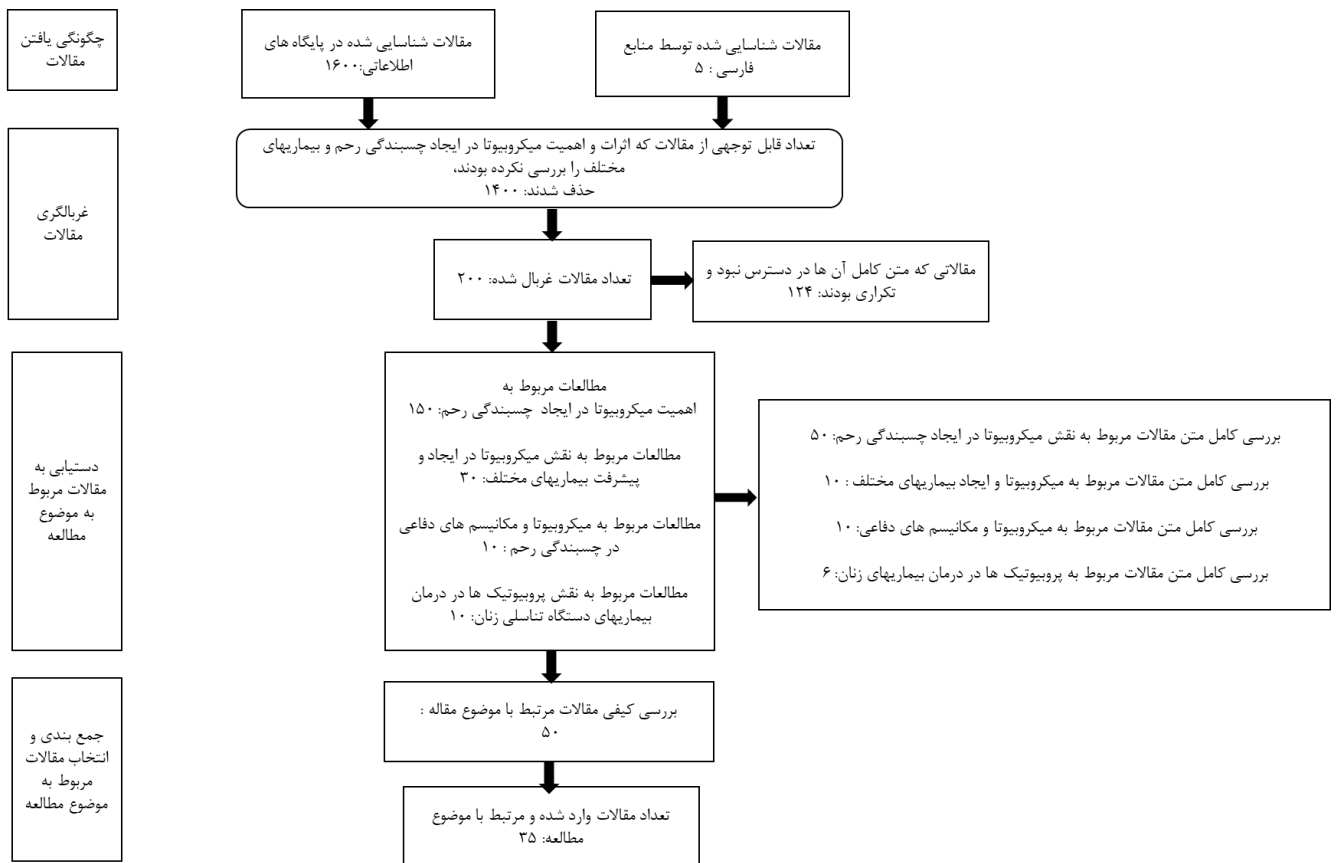
³ Intra uterine Adhesion

⁴ Human papillomavirus

روش کار

این مطالعه به منظور بررسی و تحلیل کامل نقش پیچیده و چندوجهی میکروبیوتای تناسلی در روند کلی و پیشرفت رشد چسبندگی داخل رحمی انجام شد. در این مطالعه جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، EMBASE، SID و سیستم بررسی واژگان Web Knowledge (Mesh) با استفاده از کلمات کلیدی: Uterine microbiota، Microbiota، Dysbiosis، Intrauterine adhesions، بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۳ به هر دو زبان فارسی و انگلیسی مورد جستجو قرار گرفتند. تمام تلاش‌های تحقیقاتی تجربی با هدف بررسی نقش میکروبیوتای تناسلی و تأثیر آنها بر چسبندگی داخل رحمی با دقت انجام شد. در فرآیند انتخاب مقالات، محدودیت‌های

زمانی مورد توجه قرار نگرفت. معیارهای ورود به این مطالعه جامع شامل: مجموعه مقالاتی است که نحوه القای چسبندگی توسط میکروبیوتای تناسلی و همچنین پیامدهای میکروبیوتا بر پیشرفت بیماری و روش‌های درمان را روشن می‌کنند. مقالاتی که فاقد ارتباط بودند، به‌طور سیستماتیک حذف شدند، در حالی که مقالاتی که با موضوع تحقیق هماهنگ بودند، با تفکر در مطالعه گنجانده شدند. متعاقباً متن کامل مقالات مربوطه، به شیوه‌ای دقیق ارزیابی شد. با توجه به عدم دسترسی متن کامل برای مقالات خاص، تعدادی از مطالعات کنار گذاشته شدند و در نهایت منجر به گنجاندن مقالات با متون کامل در این مطالعه جامع شد. شکل ۱، نشان‌دهنده روش انتخاب و گنجاندن مقاله در مطالعه حاضر است.



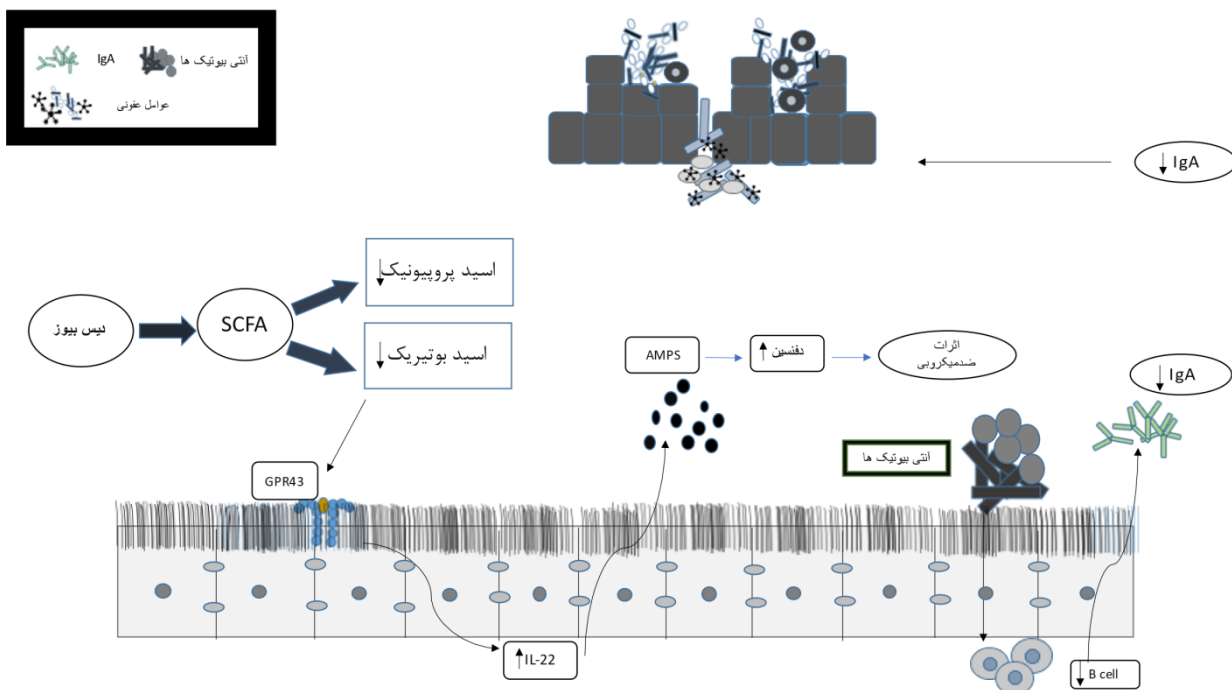
شکل ۱- مراحل و فرآیندهای انجام شده در پژوهش

یافته‌ها

نقش میکروبیوتا در سیستم دفاعی

میکروبیوتا، نقش اساسی در فرآیندهای متعدد فیزیولوژیکی انسان، از جمله متابولیسم بدن، التهاب، سیستم ایمنی و ... دارد. میکروبیوتا با برهم زدن عملکرد ایمنی و دفاعی بدن می‌تواند باعث بیماری‌هایی مانند اندومتریوز رحم و ایجاد سرطان در بدن شود. در نتیجه میکروبیوتا می‌تواند همانند شمشیری دو لبه عمل کنند و در عین مفید بودن می‌تواند باعث ایجاد بیماری نیز شود (۱۸). همانطور که اشاره شد، یک میکروبیوتای سالم و گونه غالب آن در محیط واژن، لاکتوباسیلوس است که می‌تواند با ایجاد محیط اسیدی تشکیل شده توسط متابولیت‌های مرتبط به‌ویژه اسید لاکتیک، یکپارچگی سد اپی‌لیال گردن رحم را حفظ کرده و سیستم ایمنی مخاطی را تثبیت کند. دیس‌بیوز^۱ و آنتی‌بیوتیک‌ها، دو اثری هستند که منجر به مهار فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی در سطح

میکروبیوتا می‌شوند (۱۹). دیس‌بیوز از تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند اسید پروپیونیک و اسید بوتیریک جلوگیری می‌کند که بر روی ساختار میکروبیوتا (از طریق سیگنال‌های آبشاری) اثر می‌گذارد و منجر به افزایش بتا-دیفنسین‌ها با اثرات ضد میکروبی می‌شود. برهمکنش SCFAs بر روی میکروبیوتا با اتصال به G - پروتئین، باند شونده به گیرنده G43 (GPR43) منجر به افزایش اینترلوکین 22 (IL-22) شده که باعث افزایش AMPs و تولید دیفنسین می‌شود. به‌طور مشابه، درمان دارویی با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند ترکیب میکروبیوتا را تغییر دهد و می‌تواند منجر به کاهش تحریک سیستم ایمنی شود. این امر می‌تواند به دنبال کاهش تولید ایمونوگلوبولین‌ها (IgA) باشد، زیرا فلور باکتریایی که بر روی میکروبیوتا اثر می‌گذارد، تولید سلول‌های B سیستم ایمنی و انتشار بعدی IgA را تحریک می‌کند (۱۸، ۱۹) (شکل ۲).



شکل ۲- مکانیسم اثر میکروبیوتا و سیستم دفاعی بدن. SCFAs: اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه. IgA: ایمونوگلوبولین A.

¹ Dysbiosis

IL-22: اینترلوکین ۲۲.

میکروبیوتا با رقابت برای مواد مغذی و فضای مخاطی با عوامل بیماری‌زا، مکانیسم دفاعی کنترل شده مناسبی را اعمال می‌کند. در واقع رحم یک محفظه غیر استریل است، زیرا میکروبیوتای خاص خود را دارد و نشان داده شده است که میکروبیوتا می‌تواند بر عملکرد سیستم ایمنی میزبان تأثیر بگذارد که یک رابطه همزیستی با میکروبیوتا را حفظ می‌کند (۱۹). توانایی میکروبیوتا برای تعدیل پاسخ ایمنولوژیک، هم به صورت موضعی و هم از نظر سیستمی، نیازمند حس کردن میکروبیوتا و به دنبال آن ارتباط پیچیده بین اجزای ذاتی و سازگار سیستم ایمنی است. اجزای ایمنولوژیک مخاط رحم، توسط طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی مانند: ماست سل‌ها، ماکروفاژها (MΦ)، نوتروفیل‌ها (Neu)، سلول‌های دندریتیک (DC)، سلول‌های T و B پر شده است (۲۰). وجود توده‌های لنفاوی در بافت آندومتر نشان می‌دهد که این یک مکان فعال برای ایمنی سلولی است. توده‌های لنفوئیدی که در زیر آندومتر یافت می‌شوند، از سلول‌های B در هسته داخلی تشکیل شده‌اند که توسط سلول‌های CD8 + CD4 و یک لایه بیرونی ماکروفاژها احاطه می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) CD56+ و سلول‌های CD4+(T) نیز در بین توده‌های لنفاوی یافت می‌شوند (۲۱).

همچنین شواهدی هم مربوط به نقش باکترئوئید فراژیلیس^۱ یافت شده است که جزء باکتری بی‌هوازی گرم منفی مهم است و معمولاً در قسمت تحتانی دستگاه گوارش یافت می‌شود. با این حال، همانطور که قبلاً اشاره شد، به میکروبیوتای آندومتر در زنان غیرباردار تعلق دارد. این باکتری با ترشح پلی‌ساکارید A (PSA)، جمعیت سلول‌های CD4⁺ را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، PSA با انتقال یک پیوند سیگنالینگ به TLR2^۲ آن را فعال می‌کند که منجر به تمایز سلول‌های Th1^۳ و ایجاد تعادل مناسب بین Th1 و Th2 می‌شود. به همین دلیل، می‌توان فرض

کرد که PSA بیان شده توسط *Bacteroides* به دلیل اثر تعدیل کننده ایمنی، نقشی در پذیرش آندومتر ایفا می‌کند (۱۸، ۲۲).

مطالعه دیگری در یک مدل حیوانی نشان داد که PSA می‌تواند فعال‌سازی TLR2 را در سد مخاطی روده افزایش دهد و سلول‌های Foxp3⁺ و Treg^۵ را برای تحمل ایمنی تقویت کند. در نتیجه باکترئوئیدس فراژیلیس می‌تواند در سیستم دفاعی نقش مهمی ایفا کند و مفید واقع شود (۲۳). در مقابل، دیس‌بیوز میکروبیوتا و تغییرات همراه آن در متابولیت‌های میکروبی می‌تواند هم به لایه مخاط آسیب برساند و هم با ایجاد عدم تعادل در سیستم ایمنی، پاسخ را به سمت پیش‌التهابی پیش برده و باعث ترشح سایتوکاین‌های التهابی و پیش‌التهابی شود و سد اپی‌تلیال دهانه رحم را مختل می‌کند که باعث القای واکنش التهابی، استرس اکسیداتیو، تغییر miRNA سلول‌های اپی‌تلیال دهانه رحم، کاهش اتصالات داخل سلولی و توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و نکروز می‌شود. بنابراین، نفوذپذیری اپی‌تلیال را افزایش داده و عملکرد این سد را مختل می‌کند (۱۹، ۲۴).

یکی از مسیرهایی که میکروبیوتا می‌تواند در فرآیند سرطان‌زایی دخیل باشد، شرایطی همانند: تروما و فاکتورهای مربوط به رژیم غذایی است که موجب شکستن موانع مخاطی می‌شوند و در نتیجه عفونت‌هایی را ایجاد می‌کنند (۲۵). به‌طور کلی این آسیب سد مخاطی به سرعت ترمیم می‌شود و هموستاز بافتی را بازسازی می‌کند، اما انعطاف‌پذیری سلول‌های میزبان را کاهش می‌دهد و با آسیب مداوم به سد، منجر به اختلال و شکست در ترمیم همئوستاتیک می‌شود. در این حین میکروبیوتا ممکن است با تغییر تکثیر سلول میزبان، بر سرطان‌زایی، مرگ و اختلال در سیستم دفاعی اثر بگذارد (۲۶، ۲۷) (شکل ۳).

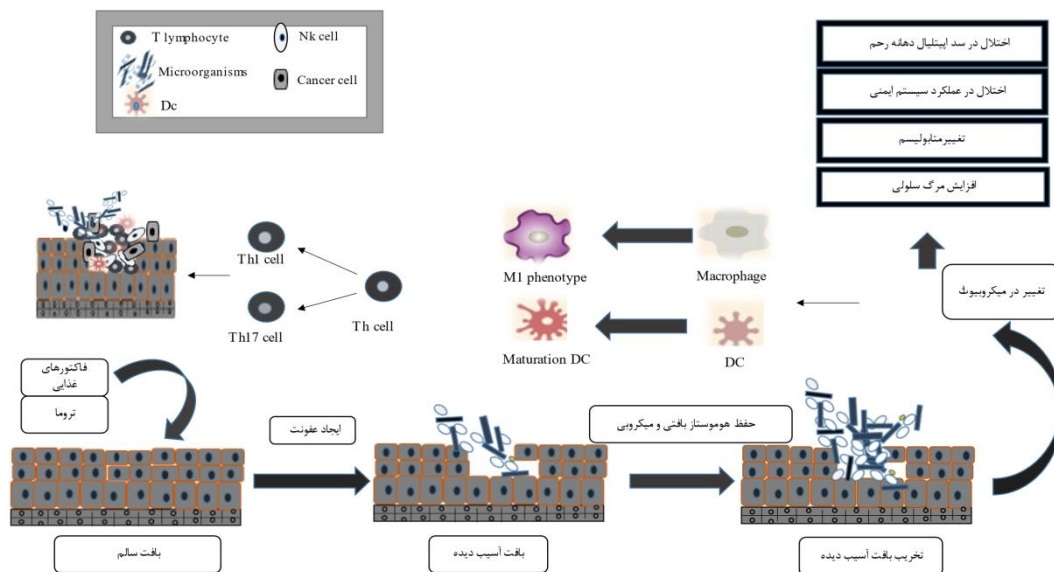
¹ *Bacteroides fragilis*

² Toll-like receptors

³ T-helper-1

⁴ Forkhead helix box P3

⁵ T Regulatory



شکل ۳- مکانیسم اثر میکروبیوتا در ایجاد سرطان و ایجاد اختلال در عملکرد سیستم ایمنی

سلول‌های B و $CD8^+$ T است. تعداد و فنوتیپ این سلول‌ها در طول چرخه قاعدگی تغییر می‌کند. در سال‌های اخیر مشخص شده است که فنوتیپ و عملکرد سلول‌های ایمنی را می‌توان تحت تأثیر میکروبیوتا قرار داد. سلول‌های ایمنی می‌توانند حضور میکروب‌ها را از طریق گیرنده‌های تشخیص الگوی خود حس کنند و برهم‌کنش باکتری و میزبان را تنظیم کنند (۳۲).

نقش میکروبیوتا در ایجاد بیماری‌های زایی

نقش میکروبیوتا در سلامت و بیماری‌ها از زمان کشف آن توسط مطالعات متعدد نشان داده شده است. بسته به مناطق موضعی، میکروبیوتا را می‌توان به میکروبیوتای روده، دهان، تنفس و پوست طبقه‌بندی کرد. جوامع میکروبی در همزیستی با میزبان هستند و به هموستاز و تنظیم عملکرد سیستم ایمنی کمک می‌کنند. با این حال، اختلال در میکروبیوتا می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد بدن و بیماری‌هایی از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان‌ها، بیماری‌های تنفسی و غیره شود (۳۳) (جدول ۲). در جدول ۲- خلاصه‌ای از بیماری‌های مهم آورده شده و مابقی به‌صورت خلاصه در متن آمده است.

اندومتریوز یک اختلال التهابی و وابسته به استروژن است که با مهاجرت بافت آندومتر به خارج از رحم نمایان می‌شود. با توجه به عدم تعادل هورمونی در اندومتریوز و تأثیر میکروبیوتا بر اختلال عملکرد ایمنی، تصور می‌شود که میکروبیوتای انسانی ممکن است در پاتوژنز آن نقش داشته باشد (۲۸). با توجه به مطالعه انجام شده در سال‌های اخیر، بیان شده است که سطح استروژن در بیماران یائسه با انواع گونه‌ها در میکروبیوتای روده و سطح گونه کلستریدیا در نمونه‌های مدفوع مرتبط است (۲۹). شناسایی یک فنوتیپ اندومتریوز در میکروبیوتای روده، راه را برای رویکردهای درمانی با پروبیوتیک‌های قبل از جراحی هموار می‌کند. علاوه بر این، تشخیص دیس‌بیوز - در زمینه تظاهرات بالینی اندومتریوز - استراتژی‌های مدیریتی جدیدی را در اختیار پزشک قرار می‌دهد و از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند (۳۰).

آندومتر انسان حاوی تعداد قابل توجهی از سلول‌های ایمنی، عمدتاً سلول‌های کشته‌کننده طبیعی (NK) است که از نظر فنوتیپی از سلول‌های سیتوتوکسیک محیطی، سلول‌ها و ماکروفاژها متمایز هستند (۳۱). آندومتر همچنین حاوی تعداد کمی توده‌های لنفاوی شامل

¹ Natural killer

جدول ۲- خلاصه‌ای از میکروبیوتای نرمال بدن و اختلالی که در تغییر میکروبیوتا ایجاد می‌شود.

بیماری‌های ایجاد شده توسط تغییر میکروبیوتای طبیعی بدن	میکروبیوتای نرمال بدن	اختلال ایجاد شده توسط تغییرات میکروبیوتا	فرانس
بیماری‌های قلبی-عروقی	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i>	افزایش واسطه‌های التهابی IL-6، CRP، LPS، SCFAs و تحریک مسیرهای سیگنالینگ، NF-κB و MAPK	(۳۴)
سرطان	<i>P. gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i>	ایجاد التهاب مزمن و تولید انکومتابولیت‌ها، فعال شدن تحریک مسیر سیگنالینگ NF-κB، Wnt/β-catenin و PI3K، JAK1/STAT3 فعال می‌شود.	(۳۵)
دیابت شیرین	<i>R. faecis</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>C. coccoides</i> , <i>E. rectale</i>	افزایش سایتوکاین‌های التهابی مثل IL-1β، IL-6 و TNF-α و کاهش سایتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و IL-13 TLR4/MyD88 و فعال شدن مسیر NF-κB، IL-6 و TNF-α فعال می‌باشد.	(۳۶)
بیماری‌های مزمن تنفسی	<i>S. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>M. catarrhalis</i> F. <i>prausnitzii</i> , <i>R. mucilaginosa</i> , <i>M. salivarium</i>	فعال شدن مسیرهای التهابی با واسطه Th17/IL-17 و افزایش TNF-α، IL-6، IFN-γ	(۳۷)
بیماری‌های التهابی روده	<i>E. coli</i> , <i>H. pylori</i>	افزایش CXCL2، TNF-α، IL-6	(۳۸)
بیماری‌های مزمن کلیه	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>E. coli</i>	افزایش TMAO (Trimethylamin N-oxide)	(۳۹)
بیماری‌های مزمن کبد	<i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Erysipelotrichi</i> , <i>P. gingivalis</i>	TGF-β از طریق فعال کردن	(۴۰)

سلول‌های T کمکی (Th1، Th2، Th17) و سلول‌های T تنظیمی تأثیر می‌گذارد. اختلال در رشد میکروبیوتا در طول تکمیل شدن سیستم ایمنی می‌تواند منجر به بیماری‌های خودایمنی شود. به علاوه، مولکول‌های ناهمگن تولید شده توسط میکروبیوتا ممکن است پاسخ ایمنی را القاء کنند و التهاب یا آسیب مزمن بافت را تحریک کنند (۴۲).

در حال حاضر شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد میکروبیوتای واژن بر سلامت جنین، نوزادان و زنان باردار تأثیر می‌گذارد (۴۳). شایع‌ترین بیماری زنان در سنین باروری مربوط به میکروفلور واژن است که با افزایش خطر عفونت‌های تناسلی، بیماری التهابی لگن و پیامدهای نامطلوب بارداری (از جمله زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی) همراه می‌باشد (۴۴). تغییرات در فلور واژن، منجر به نتایج متفاوت بارداری می‌شود. در دوران

روده دارای اکوسیستمی متشکل از موکوس و میکروبیوتای هم‌سو با سلامت بدن است. میکروبیوتا رشد سلول‌های نرمال را تقویت می‌کند، به هضم غذا کمک می‌کند و از سلول‌های میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند. التهاب روده ترکیب میکروبیوتا را تغییر می‌دهد، مقاومت کلونیزاسیون را مختل می‌کند و رشد پاتوژن را افزایش می‌دهد. بنابراین، برخی از پاتوژن‌ها می‌توانند میزبان خود را از طریق سطوح مخاطی دستگاه تنفسی، ادراری تناسلی یا دستگاه گوارش آلوده می‌کنند (۴۱). دستگاه گوارش، میزبان دارای تعداد زیادی سلول ایمنی است که دائماً با میکروبیوتای روده در ارتباط هستند. یکی از مکانیسم‌های میکروبیوتای روده که بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارد، به واسطه مهاجرت نوتروفیل است که متعاقباً بر تمایز سلول‌های T به انواع مختلف مانند:

بارداری را دارند. اختلالات چسبندگی جفت مانند: جفت سرراهی و آکرتا نسبتاً نادر (۱٪) هستند (۴۸). بسیاری از عوامل در حال حاضر برای جلوگیری از ایجاد و پیشرفت IUA استفاده شده است مانند: موانع فیزیکی، هورمون، سلول، یا عوامل زیستی، و غیره. علی‌رغم فناوری‌های پیشرفته، درمان IUA به دلیل عود مکرر چسبندگی و عوامل خطر مانند: زایمان، عفونت، چاقی، میومکتومی و غیره می‌تواند پیچیده‌تر شود (۴۹). به‌طور خاص، میکروبیوتای باکتریایی و عفونت باکتریایی بیماری‌زا با علت شناسی دستگاه تناسلی و پیشرفت زایمان زودرس بعدی و سقط جنین دیررس با تنظیم پاسخ‌های ایمنی در دوران بارداری ارتباط داشتند. به‌عنوان مثال، مایکوباکتریوم توپراکلوزیس در دستگاه تناسلی معمولاً می‌تواند منجر به IUA شدید شود (۵۰).

نقش میکروبیوتا در ایجاد چسبندگی رحم (مکانیسم‌های ایجاد چسبندگی)

اولین مدرک کلونیزاسیون آندومتر در زنان سالم در سال ۱۹۸۵ به‌دست آمد و متعاقباً نشان داده شد که میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان حدود ۹٪ از کل دارای سویه‌هایی از جنس لاکتوباسیلوس هستند که اسید لاکتیک تولید می‌کنند و این سویه‌ها در میکروبیوتای واژن غالب هستند. سایر ترکیبات تولید شده توسط لاکتوباسیلوس در محیط واژن، مانند پراکسید هیدروژن و باکتروسیین، توسعه پاتوژن‌های بالقوه را علاوه بر اسید لاکتیک محدود می‌کنند (۵۲). این مولکول‌ها در ریزمحیط واژن ایجاد می‌شوند و تغییرات تعادل واژن در طبیعت انسان منجر به دیس‌باکتریوز، پاسخ‌های التهابی غیرطبیعی و پاسخ‌های ایمنی می‌شود که باعث بروز بسیاری از بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان از جمله چسبندگی می‌شود. یکی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد چسبندگی مربوط به اثر میکروبیوتا در ایجاد این بیماری می‌باشد (۵۳).

استروژن فاز فولیکولی باعث ضخیم شدن سلول‌های اپی‌تلیال واژن و ترشح گلیکوژن بیشتر می‌شود (۵۴) که این موضوع باعث تجزیه اسید لاکتیک و پراکسید

بارداری، سطح استروژن همچنان افزایش می‌یابد و لاکتوباسیلوس نقش بیشتری ایفا می‌کند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات در میکروبیوتا با پارگی زودرس غشاها، کوریوآمیونیوت، ختم بارداری و سایر پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط است. همچنین یکی از بیماری‌هایی که توسط میکروبیوتا می‌تواند ایجاد شود، IUA است که دلایل زیادی دارد و شایع‌ترین آنها آسیب به آندومتر می‌باشد (۳۳).

چسبندگی رحم و علت آن

به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های باروری در زنان، IUA به‌طور گسترده‌ای در دهه گذشته افزایش یافته است و علت اصلی آن، آسیب شدید به یکپارچگی آندومتر است که منجر به چسبیدن سطوح دیواره‌های مخالف رحم می‌شود (۴۵). برای حفظ یکپارچگی آندومتر، سه مرحله کلیدی شامل محدود کردن التهاب، فعال‌سازی چرخه‌ای سلول‌های بنیادی و ترمیم بدون ایجاد بافت اسکار آندومتر وجود دارد. آسیب آندومتر که علت اصلی IUA است، در حال حاضر هیچ پیشگیری و درمان مؤثری برای آن وجود ندارد. IUA به‌دنبال عوامل مختلفی از جمله: عفونت یا التهاب رحم، آسیب به رحم مانند: زایمان سخت یا سقط جنین، پرتودرمانی در ناحیه لگن، جراحی قبلی رحم و آندومتریت مزمن ایجاد می‌شود. ناباروری، ناهنجاری‌های قاعدگی، سقط-های مکرر و دردهای زیر شکم، از عوارض بالینی آن هستند (۱۰، ۴۶).

در سال ۱۸۹۴ برای اولین بار آمنوره مرتبط با IUA، در زنی که تحت کورتاژ پس از زایمان قرار گرفته بود، توصیف شد. بعدها، آشرمن در سال‌های ۱۹۴۸ و ۱۹۵۰ دو گزارش از این قبیل در مورد علت و فراوانی چسبندگی‌های داخل رحمی منتشر کرد و از آن زمان، اصطلاح سندرم آشرمن اغلب به‌طور نادرست و به‌جای IUA استفاده می‌شود، با این حال، مهم است که بدانیم سندرم آشرمن فقط مربوط به IUAهای شدید پس از بارداری است (۴۷). در بین زنان مبتلا به چسبندگی داخل رحمی، ناباروری تقریباً ۴۳٪ این افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. لازم به ذکر است که زنانی با چسبندگی داخل رحمی، ۱۴٪ احتمال سقط مکرر

یک مطالعه که در سال ۲۰۲۳ انجام شده است نشان داده شده است که $\text{NF-}\kappa\text{B}$ یک تنظیم کننده مهم التهاب و فیبروز می باشد که در پاسخ به تحریک فاکتور التهابی فعال و به هسته منتقل می شود و به طور خاص به محل اتصال پروموتور فعال کننده $\text{TGF-}\beta 1$ متصل و $\text{TGF-}\beta 1$ را افزایش می دهد و مسیر سیگنالینگ $\text{TGF-}\beta 1/\text{SMADs}$ را فعال می کند (۵۹). پروتئین SMADs فسفریله می شود و به محل اتصال مربوط به $\text{NF-}\kappa\text{B}$ که فسفریله شده در هسته متصل و رمزگزاری را آغاز می کند، در نتیجه تولید عوامل التهابی سلولی بیشتری مثل $\text{IL-1}\beta$ و $\text{TNF-}\alpha$ افزایش می یابد که باعث آسیب مداوم به سلول ها و ایجاد تمایز فیبروبلاست، تولید فیبر کلژن و متعاقباً فیبروز می شود. در نهایت تعادل میکروبیوتای واژن را مختل می کند (۵۷، ۵۹) (شکل ۴).

فاکتور رشد $\text{TGF-}\beta$ ممکن است در پاسخ ایمنی به عفونت قارچی در دستگاه تناسلی نقش داشته باشد. تیلور و همکاران (۲۰۰۰) دریافتند که بیان $\text{TGF-}\beta 1$ به طور قابل توجهی در بافت واژن موش های مبتلا به کاندیدیازیس افزایش یافته است. علاوه بر این، $\text{TGF-}\beta 1$ در تخلیه گره های لنفاوی غالب است، اما در غدد لنفاوی غیرتخلیه کننده غالب نیست. این یافته ها نشان می دهد که $\text{TGF-}\beta 1$ ممکن است در تنظیم ایمنی عفونت های کاندیدا واژینال نقش داشته باشد (۶۰، ۶۱). مطالعات دیگر نشان داده اند که $\text{TGF-}\beta$ نقش خاصی در فرآیند شناسایی مورفولوژی قارچ توسط سلول های دندریتیک ایفا می کند (۶۲). گزارش شده است که درمان دارویی نسبت سایتوکاین اینترلوکین پیش التهابی $\text{IL-1}\beta$ به سایتوکاین ضد التهابی $\text{TGF-}\beta$ را کاهش می دهد و در نتیجه تعداد نوتروفیل ها در واژن کاهش می یابد. $\text{TGF-}\beta$ یک سایتوکاین کلیدی در بافت انسانی و مدل های حیوانی بیماری های فیبروتیک مانند IUA است و نشان داده شده است که تأثیر قابل توجهی بر تکثیر فیبروبلاست و تولید ماتریکس خارج سلولی در شرایط آزمایشگاهی دارد. فعل و انفعال بین پروتئین های Smad و سایر

هیدروژن می شود که pH واژن را کاهش می دهد و تکثیر لاکتوباسیل ها را تسهیل می کند و تمایل به تثبیت تکثیر لاکتوباسیل ها را دارد و در عین حال تعداد و تنوع سایر بی هوازی ها را کاهش می دهد. خون قاعدگی، محیط اسیدی واژن را خنثی می کند و افزایش pH داخل واژن منجر به افزایش قابل توجهی در تعداد میکروارگانیسم های بی هوازی به عنوان همزیست ها با لاکتوباسیلوس کمتر می شود (۵۵). عدم تعادل فلور واژن می تواند منجر به حساسیت به عفونت یا عوارض در تولید مثل شود. هنگامی که هموستاز میکروبیوتای واژن مختل می شود، عدم تعادل فلور واژن، پاسخ های التهابی غیرطبیعی و پاسخ های ایمنی و غیره را به وجود می آورد. این امر ممکن است منجر به واژینوز باکتریایی، نئوپلازی داخل اپی تلیال دهانه رحم، سرطان های زنانه و سایر بیماری های زنانه مانند چسبندگی شود (۵۶).

یکی دیگر از مکانیسم های ایجاد چسبندگی توسط میکروبیوتا مکانیسمی می باشد که سلول های Th17 درگیر هستند و با ترشح IL-17 ، IL-17F ، IL-6 ، IL-22 ، و TNF-a^1 نقش مهمی در التهاب بافت و فعال سازی نوتروفیل ها برای مبارزه با پاتوژن های خارج سلولی بازی می کنند و تحریک سیستم ایمنی و کنترل فرآیند التهابی را واسطه گری می کنند (۵۷). به طور کلی، سلول های Th1 پاسخ های ایمنی سلولی را تسهیل می کنند، در حالی که سلول های Th2 پاسخ های هومورال را تقویت می کنند. سایتوکاین های آزاد شده توسط جمعیت های Th1 ، Th2 و Th17 با یکدیگر رقابت می کنند و در هر زمان، پاسخ یک زیرگروه به یک پاتوژن خاص بیشتر از سایرین است. میکروبیوتا می تواند بر $\text{TGF-}\beta^2$ تأثیر بگذارد و جمعیت سلولی Th17 یا Treg را افزایش دهد. سلول های Treg با تولید $\text{TGF-}\beta$ و IL10 از تکثیر اضافی سلول های T و تولید سایتوکاین های پیش التهابی جلوگیری می کنند، اما اختلال در عملکرد سلول Treg با خودایمنی، التهاب، آلرژی و عفونت های حاد و مزمن و چسبندگی همراه است (۵۷، ۵۸).

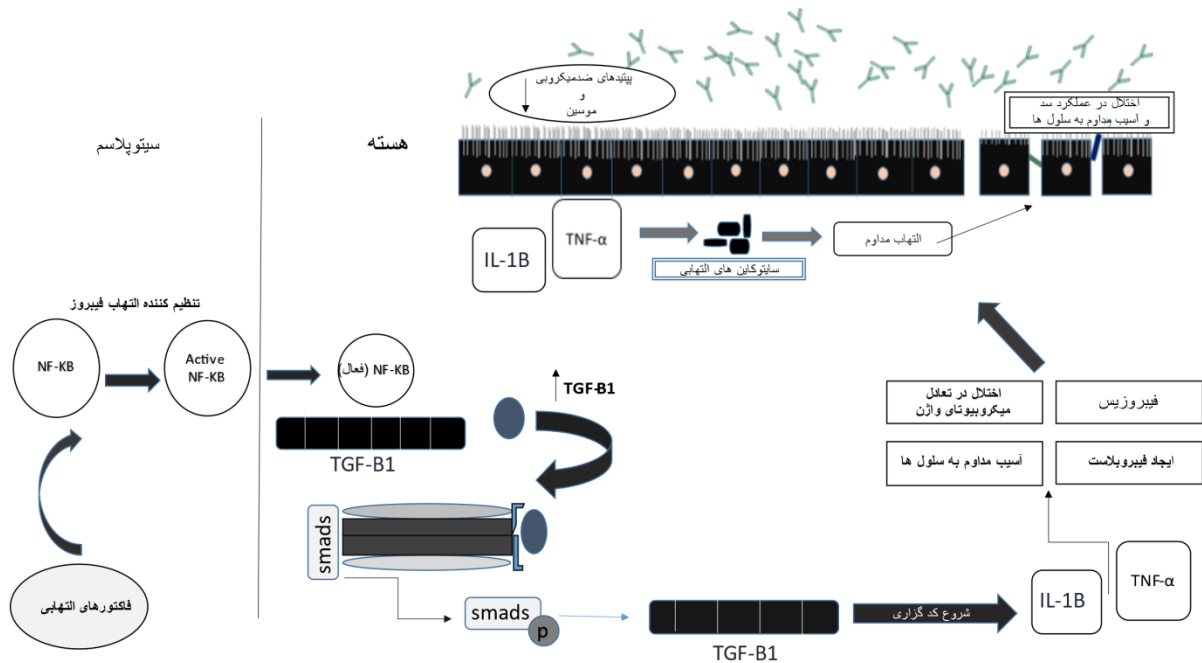
¹ Tumor Necrosis Factor-alpha

² Transforming Growth Factor- β

³ Nuclear Factor Kappa B

کاندیدای آلبیکنس نیز ممکن است منجر به IUA شود و مکانیسم تنظیم ایمنی ممکن است با فعال شدن مسیر سیگنالینگ TGF- β /Smad توسط کاندیدا/آلبیکنس مرتبط باشد (۵۷، ۶۱، ۶۲).

پروتئین‌ها در مسیر سیگنالینگ TGF- β ، سیگنال‌های تنظیمی را که بیان ژن‌های هدف را کنترل می‌کنند، واسطه قرار می‌دهد. بنابراین آنها واسطه‌ها و اجزای ضروری مسیر سیگنالینگ TGF- β هستند. عفونت



شکل ۴- مسیرهای ایجاد چسبندگی که با افزایش فعالیت فاکتورهای التهابی مانند: TNF- α و IL-1 β ، TGF- β ، NF-KB نقش مهمی در فیبروز، تخریب سلول‌ها و ایجاد چسبندگی ایفا می‌کنند.

فلووباکتریوم بیفیدوباکتریوم، گاردنرلا، پروتلا و استرپتوکوک هستند. لاکتوباسیلوس و فلاووباکتریوم به‌عنوان فراوان‌ترین جنس شناسایی شده در گروه‌هایی هستند که چسبندگی نداشتند (۴۶، ۶۳، ۶۶). مطالعات مختلف نشان می‌دهد که تحقیقات بیشتری برای درک کامل رابطه بین میکروبیوتا و چسبندگی رحم مورد نیاز است، اما این مطالعات نشان می‌دهد که حفظ میکروبیوتای سالم ممکن است عامل مهمی در جلوگیری از ایجاد چسبندگی رحم باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد انواع خاصی از باکتری‌ها مانند: لاکتوباسیلوس، می‌توانند با ترویج میکروبیوتای سالم در دستگاه تناسلی، از ایجاد چسبندگی‌های رحمی جلوگیری کنند (جدول ۳). در جدول ۳- خلاصه‌ای از مطالعات مربوط به تغییر میکروبیوتا و ایجاد چسبندگی رحم آورده شده است.

اکثر مطالعات اولیه، گونه‌های لاکتوباسیلوس، گاردنرلا و ژینالیس، انتروباکتر و مایکوپلاسما هومینیس را از طریق نمونه‌گیری سرویکال شناسایی کردند (۶۳). بعدها میچل و همکاران (۲۰۱۵) فراوانی گونه‌های پروتلا و لاکتوباسیلوس کریسپاتوس را در ۹۵٪ نمونه‌های واژینال به‌دست‌آمده از ۵۸ زن با نشانه‌های غیرسرطانی تحت هیستروکتومی، شناسایی کردند. با این حال، DNA باکتریایی کمتری در نمونه‌های دستگاه تناسلی فوقانی (URT)؛ یعنی اندوسرویکس و آندومتر به‌دست آمد (۶۴). این یافته‌ها توسط چن و همکاران (۲۰۲۴) تأیید شد که نشان دادند محتوای باکتریایی واژن حدوداً ۴ برابر بیشتر از آندومتر می‌باشد (۶۵). مطالعات بیشتر نشان داد که لاکتوباسیلوس در نمونه‌های آندومتر جنس غالب می‌باشد و سایر جنس‌هایی که معمولاً شناسایی می‌شوند شامل:

جدول ۳- مروری بر مطالعات تجربی در طول ۵ سال گذشته در زمینه تغییر ترکیب میکروبیوتای رحم و اثر آن در ایجاد چسبندگی

نویسنده / سال / رفرنس	تعداد بیماران	گروه‌های مورد آزمایش	میکروبیوتای مرتبط با چسبندگی	نتایج
وانگ و همکاران (۲۰۲۱) (۶۷)	۱۴۵ زن با سن ۷۱-۱۹ سال	۶ گروه که تقسیم‌بندی آنها هر ۱۰ سال صورت گرفته بود.	تنوع میکروبی واژینال و رحم با افزایش سن در بیماران دارای چسبندگی کاهش یافت.	میکروبیوتا در حفره رحم یک اکوسیستم متمایز را در یک منطقه کوچک ایجاد می‌کند. میکروبیوتیک-های رحم و واژینال در ساختار/ ترکیب/ و تغییرات مرتبط با سن متفاوت هستند.
لوزانو و همکاران (۲۰۲۳) (۶۸)	۲۱ نفر	گروه‌های دارای چسبندگی: ۱۲ نفر و گروه‌های فاقد چسبندگی: ۹ نفر	میکروبیوتا در گروه‌های دارای چسبندگی تنوع بیشتری داشت، در گروه دارای چسبندگی نمونه‌های یافت شده شامل <i>استریتوکوک / آکینوباکتری / اگزالوباکتری/تیبیدی موناس /</i> گروه فاقد چسبندگی: <i>لاکتوباسیلوس و استافیلوکوک</i> بیشتر یافت شدند.	میکروبیوتا در گروه دارای چسبندگی اختلال دارند.
لوزانو و همکاران (۲۰۲۱) (۶۲)	۶۰ نفر	گروه‌های دارای چسبندگی و بدون چسبندگی	تنوع میکروبیوتا در گروه‌های حاوی چسبندگی بیشتر بود و گونه‌های <i>لاکتوباسیلوس</i> را نداشتند و یا خیلی کم مشاهده شد و بیشتر <i>گاردنرلا و رالستونیا</i> باکتری بودند.	رابطه واضحی بین تغییرات فلور واژن و چسبندگی وجود دارد.
وینترز و همکاران (۲۰۱۹) (۶۳)	۲۵ نفر	گروهی که متحمل هیستروکتومی شدند و گروهی که چسبندگی آنها بدون هیستروکتومی ایجاد شد.	هر دو گروه تحت سلطه <i>باکتریویید و یزدوموناس و باسیلوس سریوس</i> بودند، اما <i>لاکتوباسیل</i> ها نسبتاً نادر بودند.	<i>لاکتوباسیل</i> ها در افراد دارای چسبندگی نادر بودند و میکروبیوتای اصلی آنها شامل <i>یزدوموناس / باسیلوس / ایموبیلیس</i> بود که از اجزای اصلی بودند.
چن و همکاران (۲۰۱۷) (۶۶)	۱۱۰ نفر	میکروبیوتا به‌طور سیستماتیک از ۶ محل در دستگاه تناسلی زنان در سن باروری جمع‌آوری شد که شامل یک سوم پایین واژن / فورنیکس خلفی / مخاط کانال گردن // فالوپ راست و چپ / مایع صفاقی از شیار داگلاس می‌باشد.	مخاط کانال گردن و یک سوم پایین واژن دارای <i>لاکتوباسیلوس سلیکار</i> و سایر گونه‌های آن بودند و <i>لاکتوباسیلوس</i> در نمونه‌های های فورنیکس خلفی کمتر از نمونه‌های واژینال بود. <i>لاکتوباسیلوس</i> در آندومتر برجسته نبود و نمونه‌های دیگر مانند <i>سودوموناس و تونیا</i> برجسته بودند. با باز شدن فالوپ چپ درصد <i>سودوموناس</i> و <i>باسیلوس آموبیلیس</i> افزایش یافت. <i>لاکتوباسیلوس</i> در نمونه‌های مایع صفاقی وجود نداشت.	این مطالعه برای کشف ماهیت میکروبیوتای واژن و رحم انجام شد.
فرانسیک و همکاران (۲۰۱۶) (۴۶)	۳۳ نفر	گروه اول: میکروبیوتاهای رحم در اولین سقط جنین بررسی شدند، اما گروه دوم سقط جنین نداشتند.	<i>لاکتوباسیلوس و فلاووفاکتوریوم</i> در رحم افرادی که سقط نداشتند، مشاهده شدند و تعداد آنها در افرادی که سقط داشتند، ۳۰٪ کاهش یافته بود.	سقط جنین می‌تواند یکی از عوامل ایجاد کننده چسبندگی باشد. بنابراین مقدار <i>لاکتوباسیلوس و فلاووفاکتوری</i> در این افراد کمتر مشاهده شد.

اهمیت بالینی

همانطور که اشاره شد، میکروبیوتای انسان شامل گروهی از میکروارگانیسم‌ها است که در بدن انسان وجود دارند. برهم خوردن تعادل میکروبیوتا ممکن است بر تنظیم متابولیک و سیستم ایمنی تأثیر بگذارد که این به نوبه خود موجب افزایش خطر ابتلاء به رنج گسترده‌ای از بیماری‌ها می‌شود. اخیراً، میکروبیوتا به‌عنوان یک عنصر اجتناب‌ناپذیر در توسعه سرطان و همچنین نقطه عطفی امیدوار کننده در تغییر روش‌های درمانی مرسوم سرطان در نظر گرفته شده است (۶۹). جالب توجه است که پروبیوتیک‌ها مانند پلی‌فنول‌ها، پروبیوتیک‌ها (فکالی باکتریوم، بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس و بورخولدریا)، پست‌بیوتیک‌ها (اینوزین، بوتیرات و پروپیونات) و نانوداروهای نوآورانه در ایجاد ایمنی ضدتوموری نقش دارند و می‌توانند مقاومت‌های موجود در درمان را نیز کاهش دهند. این مطالعات چشم‌اندازی جامع در مورد تعامل بین میکروبیوتای انسانی و توسعه راهکارهای درمانی سرطان، به‌ویژه در سرطان‌های گوارشی، با تمرکز بر استفاده از پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و نانوداروها ارائه می‌دهد (۱۱، ۷۰). علاوه بر این، عملکرد میکروبیوتا، کلید برخی از داروهای مورد استفاده در پزشکی مدرن است و عوامل فارماکوتراپی می‌تواند میکروبیوتا را به‌طور قابل توجهی تغییر دهد (۷۱).

چن و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که برخی میکروارگانیسم‌ها مانند: لاکتوباسیلوس کریسیپاتوس در تجویز واژینال از طریق بازیابی میکروبیوتای واژن می‌توانند در از بین بردن چسبندگی و درمان این بیماری مؤثر واقع شوند (۷۲). در مدل‌های حیوانی چسبندگی مشاهدات نشان داد که از طریق تزریق داخل رحمی لاکتوباسیلوس کریسیپاتوس به‌طور قابل توجهی درجه فیبروز رحمی و سطوح $TNF_α$ و $IL_1β$ و مسیر $TGF-B1/SMADs$ در خون مدل چسبندگی کاهش یافت. همچنین درمان با لاکتوباسیلوس کریسیپاتوس، فراوانی لاکتوباسیلوس‌ها و باکتری‌های *Oscillospira* را افزایش داد (۷۳، ۷۴).

استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان چسبندگی رحم

یکی از زمینه‌های درمان چسبندگی رحم، استفاده از پروبیوتیک‌ها است. پروبیوتیک‌ها معمولاً به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده (مخمرها یا باکتری‌ها) تعریف می‌شوند که می‌توانند تأثیر مثبتی در روند درمانی داشته باشند (۷۵). میکروبیوم واژن برای میزبان مفید است و تأثیر قابل توجهی بر سلامت و بیماری فرد دارد. ارتباط نزدیکی بین دیس‌بیوز میکروبیوتای طبیعی دستگاه تناسلی- ادراری، (که غالباً به‌دنبال کاهش گونه‌های لاکتوباسیل رخ می‌دهد) و افزایش خطر ابتلاء به عفونت‌ها وجود دارد (۷۶). پروبیوتیک‌ها می‌توانند آنتی‌توکسین‌ها (سرین پروتئاز و فسفاتاز) را علیه توکسین سویه‌های *اشرشیاکلی* و *کلیستریدیم دیفیسیل* آزاد کنند. علاوه بر این، این باکتری‌های مفید با القای دو نوع سایتوکین $IL-10$ و $IL-6$ و پاسخ ایمنی $Th1$ موجب تقویت پاسخ ایمنی می‌شوند (۷۷). گونه‌های *کاندیدا*، از جمله *کاندیدا آلبیکنس*، بخشی از فلور مخاطی اکثر زنان با میکروبیوتای سالم هستند. تحت شرایط مناسب، آنها می‌توانند در مخاط ولوواژینال زندگی کنند و در صورت برهم خوردن تعادل می‌توانند *کاندیدایزیس ولوواژینال*^۱ علامت‌دار ایجاد کنند (۷۸). بر اساس تجزیه و تحلیل توالی‌های ژن *16srRNA*، پیشرفت زیادی در بررسی ترکیب و ساختار جامعه باکتریایی واژن حاصل شده است. علاوه بر این، محققان چندین مطالعه در مورد اینکه آیا میکروبیوم واژن در زمان عفونت کاندیدایز تغییر می‌کند یا خیر، انجام داده‌اند که نتایج حاصل نشان داده است کلونیزاسیون واژینال پروبیوتیک‌ها در میکروارگانیسم‌های واژن، به‌ویژه لاکتوباسیلوس، می‌تواند به‌طور مؤثری خطر ولوو واژینیت را کاهش داده و آن را درمان کند (۷۵، ۷۹). بر اساس مطالعات انجام شده، نتایج توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا نشان داد که پروبیوتیک‌ها به‌طور قابل توجهی فراوانی نسبی *باکترئیدس* و *لاکتوباسیلوس* را افزایش و تعداد پروتئوباکتری‌های بیماری‌زای *اریزیپلوتریکس*، *کلبسیلا* و *سراشیا* را کاهش داده است. در نتیجه، پروبیوتیک‌ها می‌توانند با بازگرداندن تعادل

¹ vulvovaginal candidiasis

پیش‌تهابی از جمله $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ را در بافت‌های سرم و رحم مدل حیوانی IUA کاهش می‌دهد و منجر به مهار مسیرهای سیگنالینگ التهابی (TLR-TGF- β /Smads) در رحم می‌شود (۸۰، ۸۱) و درمان با سویه‌های لاکتوباسیلوس را تا حد زیادی افزایش و گونه‌های بیماری‌زا کلبسیلا را کاهش می‌دهد (۷۵، ۸۱). این نتایج پیشنهاد می‌دهند که درمان با پروبیوتیک برای بسیاری از بیماری‌ها مفید خواهند بود. دوزهای خوراکی که برای این منظور پیشنهاد می‌شود شامل 1×10^9 CFU (۱ میلیارد) باکتری زنده یک یا دو بار در هفته یا بیشتر شامل 1×10^{10} CFU (۱۰۰ میلیون) مصرف روزانه می‌باشد (۸۲).

میکروبی و کاهش التهاب و فیبروز ناشی از جراحی، چسبندگی‌های شکمی را به‌طور مؤثر کاهش دهند (۷۹). مطالعه ليو و همکاران (۲۰۲۰) بیان کرد که تجویز واژینال لاکتوباسیلوس کریسپاتوس موجب بازیابی میکروبیوتای واژن می‌شود. مشاهدات حاکی از آن است که تزریق داخل رحمی لاکتوباسیلوس کریسپاتوس به‌طور قابل توجهی سطح $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و همچنین مسیر سیگنالینگ TGF- β /SMADS را در موش IUA کاهش و فراوانی باکتری‌های مفید *Oscillospira* و *Lactobacillus* را به میزان قابل توجهی افزایش داده است (۴۷). نتایج مطالعه کونگ و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که کاربرد واژینال سویه‌های *L. crispatus*-pMG36e-mCXCL12 به‌طور قابل توجهی سطوح فاکتورهای

جدول ۴- خلاصه‌ای از گونه‌های پروبیوتیک اصلی مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان

پروبیوتیک‌ها	نتیجه / عملکرد	مکانیسم عمل	رفرنس
<i>Lactobacillus rhamnosus GR1</i> and <i>Lactobacillus reuteri RC14</i>	کاهش زایمان زودرس- فلور طبیعی واژن و PH اسیدی را بازیابی می‌کند.	این سویه‌ها به‌صورت محکم به سلول‌های واژینال و اپی‌تلیوم ادراری متصل شده و به توانایی آنها در جلوگیری از اتصال باکتری‌های بیماری‌زا کمک می‌کنند.	(۸۳، ۸۴)
<i>Bifidobacterium longum</i> (5×10^6 CFU), <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> (5×10^5 CFU), and <i>Streptococcus thermophilus</i> (5×10^5 CFU)	کمک به تغییر حالت ضدالتهابی به حالت پیش‌التهابی در سه ماهه سوم بارداری که برای زایمان مهم است.	<i>Bifidobacterium longum</i> استرس اکسیداتیو را تسکین می‌دهد، آسیب روده را کاهش می‌دهد و پاسخ التهابی را کم می‌کند. این باکتری باعث القای بازسازی بافت اپی‌تلیال و کاهش التهاب می‌شود که به اثرات ضدالتهابی آن کمک می‌کند.	(۸۵، ۸۶)
<i>Bifidobacterium lactis V9</i>	درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک	از طریق محور روده- مغز با دستکاری میکروبیوم روده، ترشح هورمون‌های جنسی در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) را تنظیم می‌کند. این تنظیم سطوح هورمون جنسی از طریق تأثیر آن بر میکروبیوم روده انجام می‌شود که میکروبیوم روده را تعدیل می‌کند و به نوبه خود بر ترشح هورمون‌های جنسی در بیماران PCOS تأثیر می‌گذارد.	(۸۷، ۸۸)
<i>L. crispatus</i> CTV-05 (Lactin-V)	بازیابی میکروبیوتای طبیعی واژن در بیمار مبتلا به واژینوز باکتریایی	مصرف آن التهاب مجاری تناسلی را کاهش داده و یکپارچگی سد مخاطی را افزایش می‌دهد که به بازگرداندن میکروبیوم طبیعی واژن کمک می‌کند. علاوه بر این، <i>L. crispatus</i> CTV-05 دارای اثر محافظت‌کننده سلولی است که می‌تواند به بازگرداندن فلور طبیعی واژن و جلوگیری از عفونت‌های مکرر ادراری کمک کند.	(۸۹، ۹۰)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 (5×10^9 CFU/mL)	کاهش بار کاندیدای واژن در زنان مبتلا به کاندیدایز ولوواژینال	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (VVC)، شامل تعاملات چندگانه با کاندیدا آلبیکنس، پاتوژن قارچی مسئول VVC، است. تحقیقات نشان داده‌اند که <i>S. cerevisiae</i> به صورت مثبت بر روند VVC تأثیر می‌گذارد و حذف کاندیدا آلبیکنس از واژن را تسریع می‌کند. این اثر از طریق چندین مکانیسم از جمله تجمع با آلبیکنس که از الصاق آن به سلول‌های اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند و سرکوب عوامل بیماری‌زای اصلی آلبیکنس، مانند توانایی آن برای تبدیل از مخمر متورم به فرم میسلیمی، انجام می‌شود. این تعاملات نهایتاً به پیشگیری و درمان VVC کمک می‌کنند. علاوه بر این، نشان داده شده است که <i>S.</i>	(۹۱، ۹۲)

cerevisia در مدل‌های آزمایشگاهی عفونت‌های واژینال اثرات مفیدی داشته است.

مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها مکمل پروبیوتیک، فیزیولوژی مغز و در نتیجه اضطراب و افسردگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، با استفاده از مدل‌های حیوانی پیشنهاد شده است. تغییرات در بیان گیرنده‌های نوروترانسمیتر GABA در نواحی مغز موش همراه با تغییرات در رفتار مرتبط با اضطراب و درمان آن با لاکتوباسیلوس رامنوسوس نشان داده شده است. تحقیقات بیشتری برای تعیین مکانیسم دقیق پروبیوتیک‌ها در کاهش دیابت بارداری مادر (GDM) مورد نیاز است.

Lactobacillus rhamnosus HN001 (6 × 10⁹ CFU/day)
From 14–16 days of pregnancy to 6 months of breastfeeding
کاهش دیابت بارداری مادر، واژینوز باکتریایی و افسردگی و اضطراب پس از زایمان

بحث

سازوکار عملکرد میکروبیوتای واژن در ایجاد، درمان و پیشگیری از بیماری‌های زنان نیازمند مطالعات بالینی بیشتری در آینده می‌باشد.

نتیجه‌گیری

عدم تعادل در میکروبیوتای بدن از جمله در دستگاه تناسلی می‌تواند منجر به عوارضی مانند چسبندگی رحم شود. درک کامل مکانیسم و سازوکار عملکرد میکروبیوتای دستگاه تناسلی در ایجاد، درمان و پیشگیری از بیماری‌های زنان، نیازمند مطالعات بالینی بیشتری در آینده می‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان تضاد منافی در نگارش این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی خاصی ندارد.

حمایت مالی

حمایت مالی از سوی مؤسسه یا دانشگاهی انجام نشده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در فرایند طراحی مطالعه، جستجوهای اولیه و تأیید نهایی مقاله مشارکت داشته‌اند. پیش‌نویس اولیه توسط الهه اشتاد تهیه شده است و عطیه یعقوبی و مجید خزاعی آن را بازنویسی کردند.

جراحی‌های داخل رحمی، عفونت و التهاب‌های ناشی از جراحی، کورتاژ و آسیب به آندومتر، از علل اصلی چسبندگی هستند. جراحی‌ها اثر محافظتی مخاط دهانه رحم را بر روی حفره رحم مختل و در حین عمل آنتی‌بیوتیک‌ها تعادل میکروبیوتا را از بین برده و به‌دنبال آن ایجاد التهاب‌های موضعی را تشدید می‌کنند که تمامی این موارد منجر به التهاب دستگاه تناسلی و افزایش خطر ابتلاء به بیماری‌هایی مانند: اندومتریوز، اختلال در لانه‌گزینی جنین، اندومتریوز مزمن و چسبندگی در این افراد می‌شود. لاکتوباسیلوس‌ها بیشترین گونه موجود در واژن هستند که می‌توانند عوامل التهابی را کاهش دهند و از ایجاد چسبندگی و التهاب جلوگیری کنند. از طرفی دیگر با تولید اسیدلاکتیک می‌تواند بر بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی تأثیر گذاشته و میزان چسبندگی را کاهش دهند. طبق بررسی‌های انجام شده، باکتری‌های بیماری‌زایی همچون *گاردنرلا* و *پرووتلا* در بیماران مبتلا به چسبندگی، افزایش بیشتری می‌یابند، در حالی که مقدار لاکتوباسیل‌ها از ۹۷ تا ۴۰ درصد کاهش پیدا می‌کند. میکروارگانیسم‌های دستگاه تناسلی زنان نقش مهمی در سلامت و بیماری آن‌ها دارند از این رو می‌توان گفت که عدم تعادل و بروز هرگونه اختلال در میکروبیوتای ساکن دستگاه تناسلی، احتمالاً پیوندی مهمی را در مکانیسم تشکیل چسبندگی حفره رحم ایفا می‌کند. رژیم غذایی، سبک زندگی، داروها و عوامل محیطی، از جمله عوامل تأثیرگذار بر تنوع و عملکرد میکروبیوتا می‌باشند. با این حال درک کامل مکانیسم و

منابع

1. Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(13):10920.
2. Wen Y, Wu Q, Zhang L, He J, Chen Y, Yang X, et al. Association of intrauterine microbes with endometrial factors in intrauterine adhesion formation and after medicine treatment. *Pathogens* 2022; 11(7):784.
3. Colella M, Topi S, Palmirotta R, D'Agostino D, Charitos IA, Lovero R, et al. An overview of the microbiota of the human urinary tract in health and disease: current issues and perspectives. *Life* 2023; 13(7):1486.
4. Domingues C, Cabral C, Jarak I, Veiga F, Dourado M, Figueiras A. The debate between the human microbiota and immune system in treating aerodigestive and digestive tract cancers: a review. *Vaccines* 2023; 11(3):492.
5. He M, Chen Q, He J, Zhao Q, Jiang H, Xia Y. Reproductive outcomes of women with moderate to severe intrauterine adhesions after transcervical resection of adhesion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2023; 102(11):e33258.
6. Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S, et al. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. *Future microbiology* 2022; 17(18):1501-13.
7. Santacroce L, Palmirotta R, Bottalico L, Charitos IA, Colella M, Topi S, et al. Crosstalk between the resident microbiota and the immune cells regulates female genital tract health. *Life* 2023; 13(7):1531.
8. Lin Q, Duan H, Wang S, Guo Z, Wang S, Chang Y, et al. Endometrial microbiota in women with and without adenomyosis: A pilot study. *Frontiers in microbiology* 2023; 14:1075900.
9. Chang Y, Peng J, Zhu Y, Sun P, Mai H, Guo Q, et al. How platelet-rich plasma (PRP) intra-uterine injection improve endometrial receptivity of intrauterine adhesions in women: A time-series-based self-controlled study. *Journal of Reproductive Immunology* 2023; 156:103796.
10. Qiu T, Liu L, Zhou H, Sheng H, He Y, Liu M, et al. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing. *Annals of Translational Medicine* 2021; 9(3).
11. Wang Y, Zhao Y, Ge Y, Cen J, Liao Y, Xu G. Reproductive outcomes and reproductive tract microbiota shift in women with moderate-to-severe intrauterine adhesions following 30-day post-hysteroscopic placement of balloon stents or intrauterine contraceptive devices: A randomized controlled trial. *EClinicalMedicine* 2022; 43.
12. Chen P, Li T, Yang X, Chen L, Guo Y, Chen P, et al. Association between monoaromatic hydrocarbons exposure and vaginal microbiota disorder in recurrent implantation failure. *Journal of Hazardous Materials Advances* 2023; 10:100320.
13. Jarzabek-Bielecka G, Mizgier M, Boroch J, Pisarska-Krawczyk M, Pawlaczyk M, Jakubek E, et al. Patient suffering from lichen sclerosus together with partial labial fusion (adhesion) and inflammatory infection of the vulva, vagina and anal area. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2020; 47(2):315-9.
14. Dothard MI, Allard SM, Gilbert JA. The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women. *Climacteric* 2023; 26(3):182-92.
15. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2020; 19:1-19.
16. Korczynska L, Zeber-Lubecka N, Zgliczynska M, Zarychta E, Zareba K, Wojtyla C, et al. The role of microbiota in the pathophysiology of uterine fibroids—a systematic review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2023; 13:1177366.
17. Wang W, Feng D, Ling B. *Biologia Futura*: endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. *Biologia Futura* 2022; 73(3):291-300.
18. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial microbiota and immune tolerance in pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(3):2995.
19. Khaskhachikh D, Potapov V. Influence of microbial colonization of the endometry on its function and development of hyperproliferative conditions. *The Journal of VN Karazin Kharkiv National University, series "Medicine"* 2023; (46):72-9.
20. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Frontiers in immunology* 2020; 10:2823.
21. Hua X, Xu L, Li Q, Zhang M, Chen X, Zhu Y, et al. Deep grouping analysis of the altered cervical canal microbiota in intrauterine adhesion patients. *Reproductive Sciences* 2022; 29(12):3494-507.
22. Bisseye C, Van Der Sande M, Morgan WD, Holder AA, Pinder M, Ismaili J. *Plasmodium falciparum* infection of the placenta impacts on the T helper type 1 (Th1)/Th2 balance of neonatal T cells through CD4+ CD25+ forkhead box P3+ regulatory T cells and interleukin-10. *Clinical & Experimental Immunology* 2009; 158(3):287-93.
23. Bouic PJ. Endometriosis and infertility: the hidden link between endometritis, hormonal imbalances and immune dysfunctions preventing implantation!. *JBRA Assisted Reproduction* 2023; 27(2):144.
24. Dong M, Dong Y, Bai J, Li H, Ma X, Li B, et al. Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2023; 13:1124591.

25. Rahman MM, Islam MR, Shohag S, Ahasan MT, Sarkar N, Khan H, et al. Microbiome in cancer: Role in carcinogenesis and impact in therapeutic strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022; 149:112898.
26. Wu F, Kong Y, Chen W, Liang D, Xiao Q, Hu L, et al. Improvement of vaginal probiotics *Lactobacillus crispatus* on intrauterine adhesion in mice model and in clinical practice. *BMC microbiology* 2023; 23(1):78.
27. Shen L, Wang W, Hou W, Jiang C, Yuan Y, Hu L, et al. The function and mechanism of action of uterine microecology in pregnancy immunity and its complications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2023; 12:1025714.
28. Yang J, Li J, Wang J, Wu J, Yin L, Dou H, et al. Oroxylin A relieves intrauterine adhesion in mice through inhibiting macrophage pyroptosis via SIRT3-SOD2-ROS pathway. *International immunopharmacology* 2023; 118:110023.
29. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *Journal of translational medicine* 2012; 10:1-11.
30. Johary J, Xue M, Zhu X, Xu D, Velu PP. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *Journal of minimally invasive gynecology* 2014; 21(1):44-54.
31. Liu Z, Kong Y, Gao Y, Ren Y, Zheng C, Deng X, et al. Revealing the interaction between intrauterine adhesion and vaginal microbiota using high-throughput sequencing. *Molecular Medicine Reports* 2019; 19(5):4167-74.
32. Kisovar A, Becker CM, Granne I, Southcombe JH. The role of CD8+ T cells in endometriosis: a systematic review. *Frontiers in Immunology* 2023; 14:1225639.
33. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* 2022; 7(1):1-28.
34. Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, Hayumbu V, Ertuglu LA, Ishimwe J, et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *Journal of Human Hypertension* 2022; 36(11):952-9.
35. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *The Cancer Journal* 2014; 20(3):181-9.
36. Młynarska E, Wasiak J, Gajewska A, Steć G, Jasińska J, Rysz J, et al. Exploring the Significance of Gut Microbiota in Diabetes Pathogenesis and Management—A Narrative Review. *Nutrients* 2024; 16(12):1938.
37. Calcinotto A, Brevi A, Chesi M, Ferrarese R, Garcia Perez L, Grioni M, et al. Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression. *Nature communications* 2018; 9(1):4832.
38. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2022; 12:733992.
39. Lohia S, Vlahou A, Zoidakis J. Microbiome in chronic kidney disease (CKD): an omics perspective. *Toxins* 2022; 14(3):176.
40. Shalaby N, Samocha-Bonet D, Kaakoush NO, Danta M. The role of the gastrointestinal microbiome in liver disease. *Pathogens* 2023; 12(9):1087.
41. Yan J, Wang L, Gu Y, Hou H, Liu T, Ding Y, et al. Dietary patterns and gut microbiota changes in inflammatory bowel disease: current insights and future challenges. *Nutrients* 2022; 14(19):4003.
42. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annual review of immunology* 2020; 38(1):23-48.
43. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llurba Olivé E, Garcia Algar O, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. *Nutrients* 2020; 12(1):133.
44. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Archives of microbiology* 2021; 203:3793-802.
45. Zou Y, Liu X, Chen P, Wang Y, Li W, Huang R. The endometrial microbiota profile influenced pregnancy outcomes in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. *Journal of reproductive immunology* 2023; 155:103782.
46. Liu NN, Zhao X, Tan JC, Liu S, Li BW, Xu WX, et al. Mycobiome dysbiosis in women with intrauterine adhesions. *Microbiology Spectrum* 2022; 10(4):e01324-22.
47. Zhao X, Zhao Q, Zhu X, Huang H, Wan X, Guo R, et al. Study on the correlation among dysbacteriosis, imbalance of cytokine and the formation of intrauterine adhesion. *Annals of Translational Medicine* 2020; 8(4).
48. Wang ZN, Wang MS, Xi X. Clinical evidence of positive correlation between intrauterine adhesions and chronic endometritis: a retrospective study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2023; 27(10).
49. Wang N, Chen L, Yi K, Zhang B, Li C, Zhou X. The effects of microbiota on reproductive health: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2024; 64(6):1486-507.
50. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders?. *Frontiers in immunology* 2018; 9:208.
51. Liu Y, Ran W, Shen Y, Feng W, Yi J. High-intensity focused ultrasound and laparoscopic myomectomy in the treatment of uterine fibroids: a comparative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017; 124:36-9.

52. Pedro NA, Mira NP. A molecular view on the interference established between vaginal Lactobacilli and pathogenic Candida species: Challenges and opportunities for the development of new therapies. *Microbiological Research* 2024; 127628.
53. Ottinger S, Robertson CM, Branthoover H, Patras KA. The human vaginal microbiota: from clinical medicine to models to mechanisms. *Current Opinion in Microbiology* 2024; 77:102422.
54. Zhang Q, Pan Y, Wang M, Sun L, Xi Y, Li M, et al. In vitro evaluation of probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from the vagina of yak (*Bos grunniens*). *PeerJ* 2022; 10:e13177.
55. Iniesta S, Esteban S, Armijo Ó, Lobo S, Manzano S, Espinosa I, et al. *Ligilactobacillus salivarius* PS11610 exerts an effect on the microbial and immunological profile of couples suffering unknown infertility. *American Journal of Reproductive Immunology* 2022; 88(1):e13552.
56. Li X, Xu F, Sha X, Chen X, hui Pan Q, He X, et al. Biochemical indicators and vaginal microecological abnormalities indicate the occurrence of intrauterine adhesions. *Medicine in Microecology* 2022; 11:100050.
57. Zhu Y, Wang T, Bao MJ, Qu XH, Li ZM. Effect of stem cell conditional medium-loading adhesive hydrogel on TGF- β 1-induced endometrial stromal cell fibrosis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2023; 11:1168136.
58. Wang Y, Wang X, Zhu M, Ge L, Liu X, Su K, et al. The interplay between cervicovaginal microbial dysbiosis and cervicovaginal immunity. *Frontiers in Immunology* 2022; 13:857299.
59. ERMİŞ IS, DEVECİ E, AŞIR F. NF- κ B expression in endometriosis induced rat uterine tissue. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2023; 13(4):33-6.
60. Taylor BN, Saavedra M, Fidel Jr PL. Local Th1/Th2 cytokine production during experimental vaginal candidiasis: potential importance of transforming growth factor- β . *Medical Mycology* 2000; 38(6):419-31.
61. Zhao X, Sun D, Zhang A, Huang H, Li Y, Xu D. *Candida albicans*-induced activation of the TGF- β /Smad pathway and upregulation of IL-6 may contribute to intrauterine adhesion. *Scientific reports* 2023; 13(1):579.
62. Sun D, Zhao X, Pan Q, Li F, Gao B, Zhang A, et al. The association between vaginal microbiota disorders and early missed abortion: a prospective study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2022; 101(9):960-71.
63. Li X, Hong W, Wu Z, Li L, Wang B. History of hysteroscopic adhesiolysis treated intrauterine adhesions and subsequent risk of adverse obstetrical outcome: a matched cohort study of Chinese pregnant women. *Authorea Preprints* 2023.
64. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(5):611.
65. Teh HE, Pung CK, Arasoo VJ, Yap PS. A Landscape View of the Female Genital Tract Microbiome in Healthy Controls and Women With Reproductive Health Conditions Associated With Ectopic Pregnancy. *British Journal of Biomedical Science* 2024; 80:12098.
66. Zhao Z, Mao X, Zheng Y, Liu Y, Zhao S, Yao S, et al. Research progress in the correlation between reproductive tract microbiota and intrauterine adhesion. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical Sciences* 2022; 47(11):1495-503.
67. 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. *Nature Communications* 2021; 12(1):4191.
68. Lozano FM, Lledó B, Morales R, Cascales A, Hortal M, Bernabeu A, et al. Characterization of the endometrial microbiome in patients with recurrent implantation failure. *Microorganisms* 2023; 11(3):741.
69. Li L, Somerset S. The clinical significance of the gut microbiota in cystic fibrosis and the potential for dietary therapies. *Clinical Nutrition* 2014; 33(4):571-80.
70. Poosari A, Nutravong T, Namwat W, Sa-Ngiamwibool P, Ungareewittaya P, Boonyanugomol W. Relationship between helicobacter pylori infection and the risk of esophageal cancer in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2023; 24(3):1073.
71. Abayomi B. Bolaji., et al. "Induced Abortion is a Risk Factor for Intrauterine Adhesion Among Sub-fertile Sub-sahara Black African Women". *EC Gynaecology* 2022; 11:20-31.
72. Chen YB, Hochstedler B, Pham TT, Alvarez MA, Mueller ER, Wolfe AJ. The urethral microbiota: a missing link in the female urinary microbiota. *The Journal of urology* 2020; 204(2):303-9.
73. Kong Y, Liu Z, Xiao Q, Wu F, Hu L, Deng X, et al. Protective effects of engineered lactobacillus crispatus on intrauterine adhesions in mice via delivering CXCL12. *Frontiers in Immunology* 2022; 13:905876.
74. Wu F, Kong Y, Chen W, Liang D, Xiao Q, Hu L, et al. Improvement of vaginal probiotics Lactobacillus crispatus on intrauterine adhesion in mice model and in clinical practice. *BMC microbiology* 2023; 23(1):78.
75. Mashatan N, Heidari R, Altafi M, Amiri A, Ommati MM, Hashemzaei M. Probiotics in vaginal health. *Pathogens and Disease* 2023; 81:ftad012.
76. 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. *Frontiers in immunology* 2022; 13:928475.
77. 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. *Nature Communications* 2021; 12(1):4191.
78. Bhat RG, Rao BK. The gut microbiota: A novel player in the pathogenesis of uterine fibroids. *Reproductive Sciences* 2023; 30(12):3443-55.
79. Lema VM. Recurrent vulvo-vaginal candidiasis: diagnostic and management challenges in a developing country context. *Obstet Gynecol Int J* 2017; 7(5):260.

80. Kong Y, Liu Z, Xiao Q, Wu F, Hu L, Deng X, et al. Protective effects of engineered lactobacillus crispatus on intrauterine adhesions in mice via delivering CXCL12. *Frontiers in Immunology* 2022; 13:905876.
81. Gohil P, Nanavati B, Patel K, Suthar V, Joshi M, Patil DB, et al. Assessing the efficacy of probiotics in augmenting bovine reproductive health: an integrated in vitro, in silico, and in vivo study. *Frontiers in Microbiology* 2023; 14:1137611.
82. Pendharkar S, Skafte-Holm A, Simsek G, Haahr T. Lactobacilli and their probiotic effects in the vagina of reproductive age women. *Microorganisms* 2023; 11(3):636.
83. Dhanasekar KR, Shilpa B, Gomathy N, Kundavi S. Prenatal probiotics: The way forward in prevention of preterm birth. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics* 2019; 8(3):63-9.
84. Yefet E, Colodner R, Strauss M, Gam Ze Letova Y, Nachum Z. A randomized controlled open label crossover trial to study vaginal colonization of orally administered *Lactobacillus reuteri* RC-14 and *rhamnosus* GR-1 in pregnant women at high risk for preterm labor. *Nutrients* 2020; 12(4):1141.
85. Chen Y, Li Z, Tye KD, Luo H, Tang X, Liao Y, et al. Probiotic supplementation during human pregnancy affects the gut microbiota and immune status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019; 9:254.
86. Mazziotto C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells* 2023; 12(1):184.
87. Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *American Journal of Reproductive Immunology* 2019; 82(5):e13177.
88. Corrie L, Awasthi A, Kaur J, Vishwas S, Gulati M, Kaur IP, et al. Interplay of gut microbiota in polycystic ovarian syndrome: role of gut microbiota, mechanistic pathways and potential treatment strategies. *Pharmaceuticals* 2023; 16(2):197.
89. 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. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(20):1906-15.
90. Armstrong E, Hemmerling A, Miller S, Burke KE, Newmann SJ, Morris SR, et al. Sustained effect of LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Microbe* 2022; 3(6):e435-42.
91. Cayzele-Decherf A, Pélerin F, Jüsten P. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 as a natural breakthrough for vaginal health: A clinical study. *Med. J. Obstet. Gynecol* 2017; 5(4).
92. Gaziano R, Sabbatini S, Roselletti E, Perito S, Monari C. *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotics as novel antimicrobial agents to prevent and treat vaginal infections. *Frontiers in Microbiology* 2020; 11:718.
93. Barthow C, Wickens K, Stanley T, Mitchell EA, Maude R, Abels P, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16:1-14.
94. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JM, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017; 24:159-65.
95. Kamińska K, Stencik D, Błażejewska W, Bogdański P, Moszak M. Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (gdm): a review. *Nutrients* 2022; 14(20):4303.

The Role of Microbiota on Women's Reproductive Health: Defense Mechanisms, Pathogenesis, and Its Importance in Uterine Adhesion: A Systematic Review

Elahe Eshtad¹, Atieh Yaghoubi², Majid Khazaei^{3*}

1. M.Sc. Student of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Ph.D of Microbiology, Management Affairs of Laboratories of Vice President of Treatment, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Professor, Department of Physiology, Metabolic Syndrome Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: Jul 23, 2024 Accepted: Oct 29, 2024

Abstract

Introduction: About 9% of the total microbiota of the body is the microbiota of the reproductive system. The microbiota of the female genital tract plays an important role in health and disease. An imbalance of vaginal microbiota leads to disorders such as intrauterine adhesions (IUA) that its common clinical symptom includes amenorrhea, infertility, and pelvic pain. The present study was conducted with aim to investigate the role of uterine microbiota in the defense system, different diseases, and pathogenesis of uterine adhesions.

Methods: In this review article, studies related to vaginal microbiota and intrauterine adhesions were searched in PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Knowledge, and MeSH databases using keywords of Vaginal Microbiota, Uterine microbiota, Intrauterine adhesions, and Dysbiosis.

Results: Microbiota through different mechanisms affects human physiological processes such as metabolism, infection, and immune system. Lactobacillus is the dominant microbiota of the genital tract, which creates an acidic environment that prevents the growth of harmful bacteria. The composition of microbiota can change under the influence of factors such as age and hormones, and any factor such as irrational use of antibiotics disturbs the balance of microbiota and leads to diseases such as uterine adhesions.

Conclusion: An imbalance in the body microbiota including the reproductive system can cause complications such as uterine adhesions. A complete understanding of the mechanism of the microbiota of the reproductive system in the development, treatment and prevention of women's diseases requires more clinical studies in the future.

Keywords: Dysbiosis, Intrauterine Adhesion, Microbiota

► Please cite this article as:

Eshtad E, Yaghoubi A, Khazaei M. The Role of Microbiota on Women's Reproductive Health: Defense Mechanisms, Pathogenesis, and Its Importance in Uterine Adhesion: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(8):81-100. DOI: 10.22038/ijogi.2024.77392.5968

