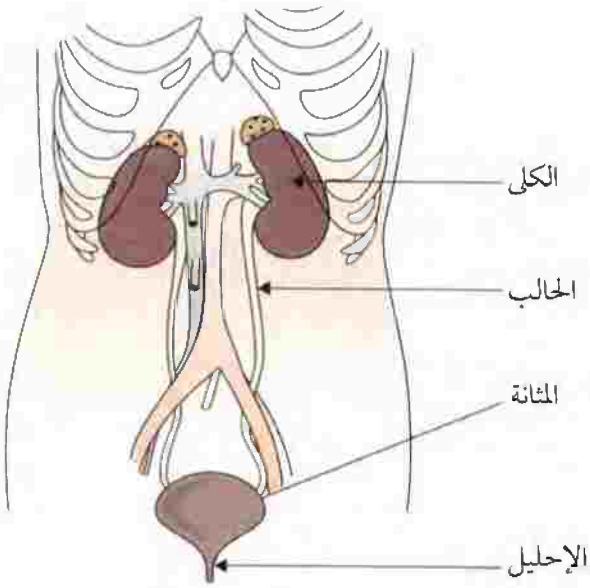
الفصل الخامس

الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز البولي للإناث
THE INDIGENOUS MICROBIOTA OF THE URINARY SYSTEM OF FEMALES

إن وظائف الجهاز البولي هي التخلص من فضلات عمليات الأيض، وتنظيم التركيب الكيميائي وحجم سوائل الجسم. ويتكون الجهاز من عدة أعضاء – كليتان، وحالبان، ومثانة، وإحليل (الشكل رقم ١ , ٥). وتقوم الكلى بترشيح الدم، التخلص من البولينا والفضلات الأخرى، وإخراج هذه الفضلات في صورة بول. ويقوم الحالبان بنقل البول من الكلى إلى المثانة حيث يخزن بشكل مؤقت. و تطرد المثانة البول بشكل دوري إلى الإحليل، ومنه يفرغ إلى البيئة (الخارج).



الشكل رقم (١, ٥). المكونات الرئيسة للجهاز البولي. (من: http://www.training.seer.concer.gov/module_anatomy /anatomy_ physiology_home.html) ممول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

ومن أجل الملائمة فسوف يتم تناول الجهاز البولي الذكري والجهاز البولي الأنثوي بشكل منفصل وذلك بسبب: (١) يختلف تشريح الجهاز في الذكور والإناث بشكل كبير، (٢) الجزء الطرفي للجهاز البولي في الذكور (الإحليل) هو كذلك جزء من الجهاز التناسلي، مما يؤدي إلى اختلافات وظيفية هامة عن الإحليل في الإناث، و (٣) فتحة الإحليل في الإناث تكون أقرب إلى فتحة الشرج منها في حالة الذكور، وكذلك تكون قريبة من فتحة المهبل، وتلك المواقع المستعمرة بكثافة هي مصادر للمستعمرين الميكروبيين المحتملين للإحليل. وتؤدي هذه العوامل الثلاثة إلى اختلافات كبيرة بين الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز البولي في الذكور وتلك المستوطنة للجهاز البولي للإناث.

المنطقة الوحيدة في الجهاز البولي الأنثوي ذات ميكروبيوتا مستوطنة هي الإحليل- الكلى، والحالبان، والمثانة تكون عادةً خالية من الميكروبات في الأشخاص الأصحاء.

(١ , ٥) تشريح وفسيولوجيا الجهاز البولي للإناث

Anatomy and Physiology of Urinary System of Females

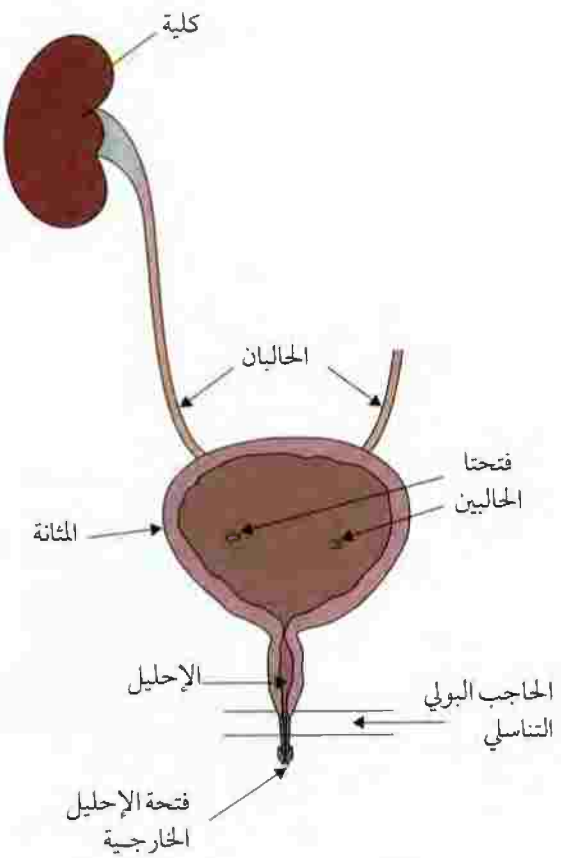
الإحليل في الإناث هو أنبوب قصير (طوله حوالي ٨ , ٣ سم تقريباً)، حيث يؤدي من قاعدة المثانة إلى البيئة الخارجية، عن طريق فتحة الإحليل الخارجية- تقع هذه أمام فتحة المهبل (الشكل رقم ٢ , ٥). والإحليل ذو تركيب معقد ويشمل العديد من الغدد (غدد جار الإحليل والمخاط)، وفجوات تشبه الحفر والتي تفتح إلى التجويف. والإحليل مبطن بطبقة طلائية حرشفية، طبقية (منضّدة) غير متقرنة، وهي مماثلة لتلك المبطنة للمهبل (الشكل رقم ٣ , ٥). مع ذلك، فإن الطبقة الطلائية تصبح متقرنة بالقرب من الفتحة الخارجية للإحليل.

(٢ , ٥) الدفاعات المضادة للميكروبات في الجهاز البولي الأنثوي

Antimicrobial Defenses of the Female Urinary System

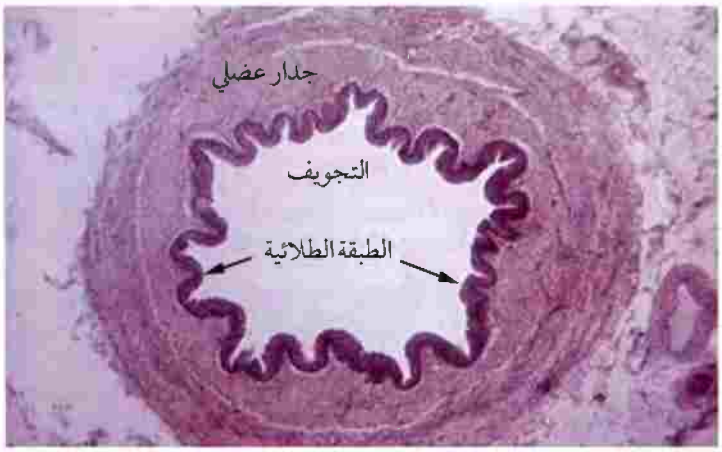
إحدى أهم آليات الدفاع المضادة للميكروبات في الإحليل هي تساقط الخلايا الخارجية بصحبة الميكروبات الملتصقة بها. مع ذلك ففي الإناث يكون ذلك تحت التحكم الهرموني، و حيث إن الإحليل في حالة السيدات في سن الحيض والسيدات بعد انقطاع الطمث (سن اليأس) ولكن يتعاطين علاج هرموني بديل(HRT) ، يكون وفيراً بالخلايا المتقشرة. في المقابل، فإن معدل التقشر يكون أبطأ في البنات ما قبل البلوغ (قبل بدء الحيض) أو في السيدات بعد انقطاع الطمث (سن اليأس) واللواتي لا يتعاطين العلاج الهرموني البديل. وتغطي الطبقة الطلائية طبقة من المخاط (تفرزها الغدد جار إحليلية)، وتقوم هذه باصطياد الميكروبات، وبالتالي تمنعها من الالتصاق بالطبقة الطلائية الكامنة. كذلك فإن التدفق الفجائي للبول يعيق الاستعمار الميكروبي. ويطرد إجمالياً بين واحد واثنين لتر من البول كل يوم أثناء التبول - بكميات ٢٠٠ -٤٠٠ مل - وبمعدل تدفق بين ٤٠ و ٨٠ مل/ ساعة. علاوة على ذلك، ففي منتصف الإحليل تقريباً (حيث يمر الإحليل عبر الحاجب البولي التناسلي)، تتواجد منطقة ذات ضغط عالٍ، مما يعيق من صعود الميكروبات من فتحة الإحليل إلى المثانة. والطبقة الطلائية مغطاة كذلك بطبقة جليكوبروتينية "تام هورس فال" Tamm- Horsfall (تعرف كذلك بيوروموديلين uromodulin)، والتي تمنع التصاق الميكروبات بسطحها. و يتم بناء هذا البروتين في

الكلى، وهو أكثر البروتينات وفرة في البول- حيث ينتج بين ٥٠ -١٠٠ مجم كل يوم. ويتم إيداعه من البول على الطبقة الطلائية بشكل مستمر، ويحتوي على مستقبلات لواصق البكتيريا المعوية (إنتيروبكتيريا) المختلفة، وتشمل النوع ١ و النوع S من شعيرات (فيمبريي) الـ *Escherichia* - الكائن الحي المسئول عادةً عن إصابات القناة البولية (UTIs). ويتم بعد ذلك إزالة البكتيريا الملتصقة بالبروتين عن طريق تأثير تدفق البول. ويرتبط البروتين كذلك بالخلايا البيضاء مفصصة النواة (PMNs)، بالتالي يحث على ابتلاع معقد البروتين- بكتيريا.



الشكل رقم (٢, ٥). الجهاز البولي في الإناث.

وبروتين آخر موجود في البول هو GP51، والذي تفرزه الخلايا الطلائية للمثانة. ويرتبط هذا البروتين بنطاق واسع من الكائنات الحية بما في ذلك *E .coli*، *Enterobacter cloacae*، *Klebsiella pneumoniae*، *Proteus* spp.، *Pseudomonas aeruginosa*، *Serratia marcescens*، *Staphylococcus aureus*، *Staphylococcus epidermidis*، و *Enterococcus faecalis*، وبالتالي يمنع التصاقها بالخلايا الطلائية. وتكون البكتيريا تجمعات حيث يتم إزالتها بفعل تدفق البول. ويحتوي البول كذلك على قليل (أوليجو) سكريدات المانوز والذي يرتبط باللواصق على النوع الأول من شعيرات (فيمبريي) الـ *E. coli*، وبالتالي يمنع الكائن الحي من الالتصاق بالطبقة الطلائية.



الشكل رقم (٣ , ٥).قطاع عرضي في الإحليل الأنثوي. حقوق الطبع ٢٠٠٦م، ديفيد كينج جامعة إيلينوي الجنوبية، مدرسة الطب، سبرينجفيلد وكربوندال، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية، استخدمت بتصريح.

الجدول رقم (١ , ٥). آليات الدفاع المضادة للميكروبات للجهاز البولي الأنثوي.

آلية الدفاع	طريقة العمل
التقشر	تتساقط الخلايا الخارجية مع الميكروبات الملتصقة بها- ولكن يكون ذلك تحت التحكم الهرموني
المخاط	يمنع التصاق الميكروبات بالطبقة الطلائية ويساعد في إزالة الميكروبات
تدفق البول	يزيل الميكروبات بطريقة ميكانيكية
الرقم الهيدروجيني للبول	يمكن للرقم الهيدروجيني المنخفض أن يثبط أو يقتل ميكروبات
إسموزية البول	يمكن للإسموزية العالية أن تكون قاتلة للميكروبات أو أن توقف نموها
البولينا	يمكن للتركيز العالي من البولينا أن يكون قاتلاً للميكروبات أو أن يوقف نموها
جليكوبروتين تام هورسفال	يمنع الالتصاق البكتيري بالطبقة الطلائية
قليل سكريات المانوز	يمنع الالتصاق البكتيري بالطبقة الطلائية
بروتين GPSI	يمنع الالتصاق البكتيري بالطبقة الطلائية
الأجسام المضادة IgA	يمنع الالتصاق البكتيري
هيبسيدين (١٠-٣٠ ميكروجرام/ لتر)	قاتل للميكروبات أو يوقف نموها
دفاعي (ديفسين)-١ البشري من النوع بيتا (١٠- ١٠٠ ميكروجرام/ لتر)	قاتل للميكروبات أو يوقف نموها
دفاعي-٥ البشري (٥٠ ميكروجرام/ لتر)	قاتل للميكروبات أو يوقف نموها

ويتراوح الرقم الهيدروجيني للبول في الأشخاص الأصحاء من ٦ , ٤ - ٥ , ٧ بمتوسط ٠ , ٦ (الجدول رقم ١ , ٥). وهذا الرقم الهيدروجيني المنخفض يمنع نمو بعض الميكروبات، وقد يكون قاتلاً للميكروبات. كذلك فإن المحتوى العالي

للبول من البولينا (٢٠٠ - ٤٠٠ ملمول/ لتر)، يمكن أن يكون ذا تأثير قاتل للميكروبات أو تأثير مثبط للنمو الميكروبي، تماماً كما هو الحال لتأثير الأسموزية العالية للبول (تصل إلى ١٣٠٠ مل أسموز/ كجم). والتأثير المضاد للبكتيريا للبول يكون أعلى ما يمكن في الأرقام الهيدروجينية المنخفضة.

ويحتوي البول على العديد من البيبتيدات المضادة للميكروبات (الجدول رقم ١ , ٥)، ومنها تنتج الخلايا الطلائية البولية وفي الأنابيب الكلوية الـ LL-37/hCAP-18 بشكل مستمر (بنائي)، ولكن يزداد تخليق وتحرير البيبتيد بشدة في حالة وجود بكتيريا (الشكل رقم ٤ , ٥). يتواجد الجلوبيولين المناعي الإفرازي A (SIgA) في البول، جنباً إلى جنب مع كميات أصغر من IgG و IgM، وهو قادر على منع التصاق *E. coli* وبكتيريا أخرى بالخلايا الطلائية.

لا تتوافر سوى معلومات قليلة عن تواجد مستقبلات شبيهة الناقوس (TLRs) في القناة البولية، مع أنه من المعروف أن الخلايا الطلائية البولية البشرية تنتج TLR4، TLR3، TLR2، و TLR9 (الشكل رقم ٥ , ٥).

(٣ , ٥) المحددات البيئية في الإحليل الأنثوي

Environmental Determinants within the Female Urethra

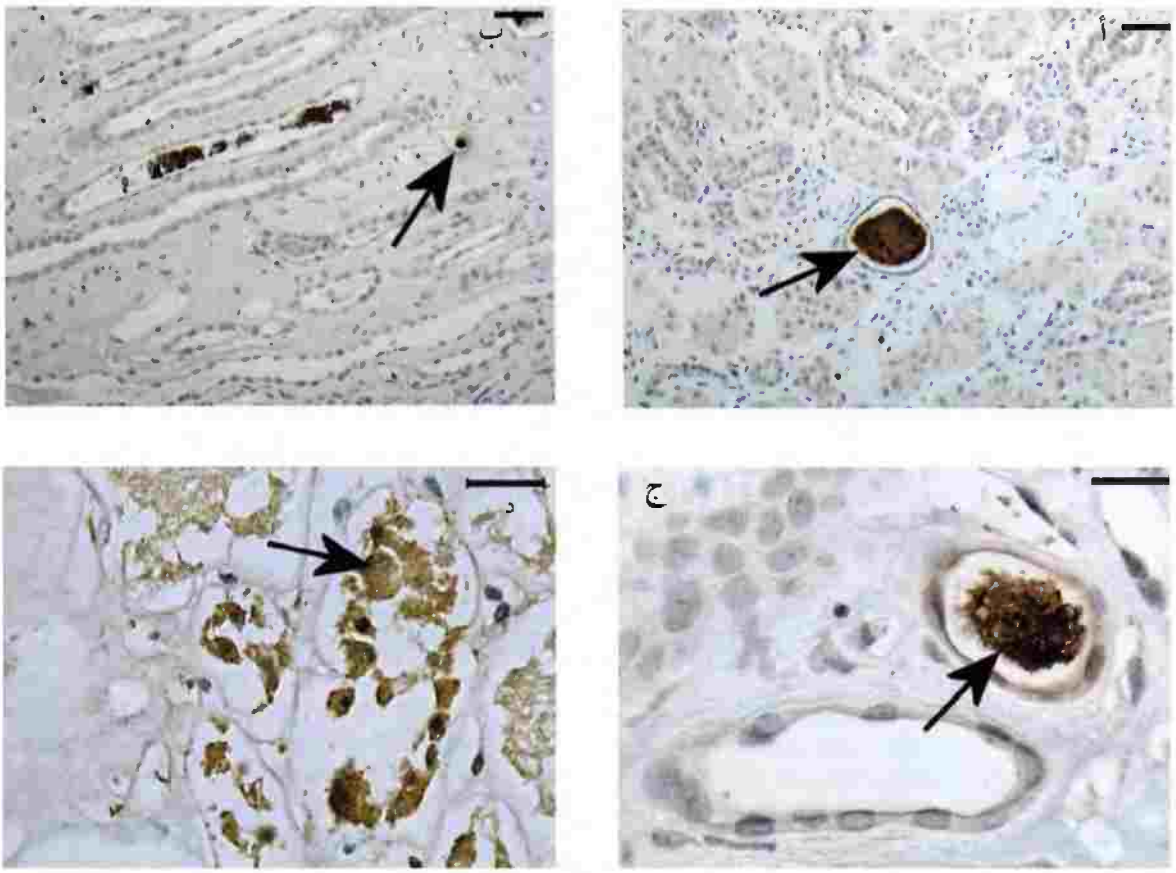
يتراوح الرقم الهيدروجيني في الإحليل من ٨ , ٥ في المنطقة البعيدة إلى ١ , ٦ في المناطق الدانية. مع ذلك، فإن التفريغ المتقطع للبول (ذو رقم هيدروجيني ٦ تقريباً) سوف يؤثر بالتأكيد على الرقم الهيدروجيني للإحليل. والإحليل هو منطقة هوائية، ومحتوى البول من الأوكسجين يكون عالياً، وبمتوسط ضغط جزئي ٨١ ملم زئبق تقريباً. ومصادر المغذيات لميكروبات الإحليل تشمل المخاط، مواد أخرى تفرزها الغدد المبطنة للإحليل، مواد موجودة في البول (انظر الجدول رقم ٢ , ٥)، والجزئيات المشتقة من الخلايا الطلائية الميتة. ويمكن لعدد من ميكروبات الإحليل (بما في ذلك عنقوديات سالبة الكواجيوليز [CNS]، ولاكتوباسلي، وسبحيات مسببة للاخضرار، وكرويات لاهوائية موجبة لصبغة الجرام [GPAC]، و *Bacteroides* spp.)، أن تحرر سكريات وأحماضاً أمينية من الميوسينات. والعديد من هذه الكائنات الحية هي كذلك هاضمة للبروتينات، وهكذا يمكن أن تنتج أحماضاً أمينية من بروتينات العائل للاستخدام كمصدر للكربون و/ أو الطاقة. ويوفر البول مصادر إضافية للنيتروجين (بولينا، وأيونات الأمونيا، وكرياتنين)، وفوسفات، وبعض العناصر الدقيقة (الجدول رقم ٢ , ٥)، ولكنه لا يوفر كربوهيدرات – إلا في حالة الأشخاص الذين يعانون من مرض سكر الدم.

ولكي تبقى الميكروبات على قيد الحياة في الإحليل، فيجب عليها – بالطبع – أن تكون قادرة على تحمل العدد الهائل من الآليات المضادة للميكروبات التي تحمي هذه المنطقة (انظر الجدول رقم ١ , ٥).

(٤ , ٥) الميكروبيوتا المستوطنة للإحليل الأنثوي

The Indigenous Microbiota of the Female Urethra

إن التهيج المتكرر للإحليل أثناء التبول هو عامل بيئي انتقائي قوي، مما يجعل من القدرة على الالتصاق بالطبقة الطلائية للإحليل مطلب رئيس لأي مستعمر ناجح لهذه المنطقة. وعلى النقيض من الذكور، فإن الإحليل في الإناث يكون عادةً مستعمراً بالميكروبات على امتداد طوله كله.



الشكل رقم (٤ , ٥). التعبير الجيني لـ LL-37 في نسيج كلوي بشري سليم. صبغ القطاع باستخدام جسم مضاد متعدد النسائل (بولي كلونال) ضد LL-37 . يتواجد LL-37 (الصبغة البنية، مشار إليها بالأسهم) في مادة الهيالين في تجويف الأنابيب الكلوية (أ، ب)، وفي النيتروفيلات (ج). وبعد ٢٤ ساعة من التحضين في المختبر والتعرض للبكتيريا، يتم صباغة الخلايا الطلائية إيجابياً لـ LL-37 (د). أشرطة المقياس في (أ) و(ب) ٥٠ ميكرومتر، أشرطة المقياس في (ج) و (د) ٢٠ ميكرومتر. مستنسخة بتصريح من ماكميلان الناشرون المحدودة، لندن، المملكة المتحدة، من: *Nature Medicine*.

Chromek, M., Slamova, Z., Bergman, P., et al. (2006) The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Volume 12, pp.636-41. ©2006.

(١ , ٤ , ٥) أعضاء ميكروبيوتا الإحليل Members of Urethral Microbiota

الكائنات الحية الرئيسية التي تستعمر الإحليل الأنثوي هي *Corynebacterium* spp، CNS، *Lactobacillus* spp.، سبحيات مسببة للاخضرار، كرويات اللاهوائية موجبة الجرام GPAC، و *Mollicutes*. ولقد تم شرح *Corynebacterium* spp. و CNS في الفصل الثاني، بينما ورد شرح السبحيات المسببة للاخضرار في الفصل الرابع والثامن. وتم وصف *Mollicutes* في الفقرة (٦ , ١ , ٤ , ٤) و (١ , ٤ , ٦). *Lactobacillus* spp و *Bacteroides* spp هي من بين الكائنات الحية المهيمنة في المهبل والقولون، على التوالي- وسيتم شرح هذه الكائنات الحية في الفصل السادس والتاسع.

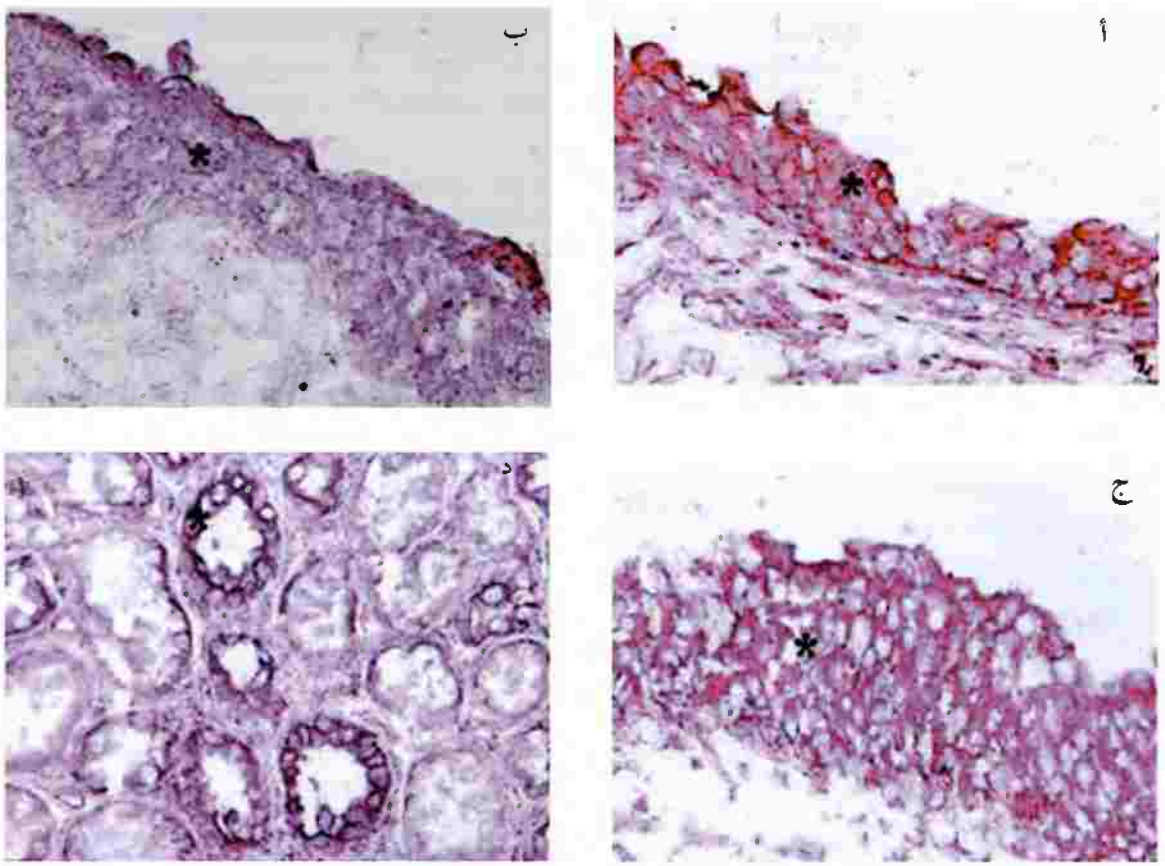
وتحتوي الكرويات اللاهوائية الموجبة لصبغة الجرام GPAC على الأجناس الآتية: *Peptococcus*، *Peptostreptococcus*، *Anaerococccus*، *Gallicola*، *Finegoldia*، *Parvimonas*، *Ruminococcus*، *Schleiferella*، *Coprococcus*، و *Sarcina*. والأنواع التي تنتمي إلى هذه الأجناس هي أعضاء من الميكروبيوتا المستوطنة للقناه البولية، تجويف الفم، المهبل، الجلد و القناة المعوية. وحتى وقت قريب، فإن العديد من أنواع GPAC كانت ضمن الأجناس *Peptostreptococcus* أو *Peptococcus*. مع ذلك، فقد حدثت تغيرات شديدة في تسمية هذه الكائنات الحية، وحالياً هناك نوع واحد فقط هو الذي ينتمي لـ *Peptococcus* – هو *Peptococcus niger* – في حين أعيد تصنيف أعضاء الجنس *Peptostreptococcus* إلى خمسة أجناس. والتسمية الجديدة للأنواع المشار إليها في هذا الفصل والفصول اللاحقة مدرجة في الجدول رقم (٣, ٥) وجميع أجناس الـ GPAC الإحدى عشر هي كرويات هوائية إجبارية، غير جرثومية، حيث تتواجد في شكل أزواج، أربعات، تجمعات أو سلاسل. وهي تحتاج إلى متطلبات معقدة للنمو، وعادةً ما يجب إمدادها بالعديد من الفيتامينات والأحماض الأمينية. والأنواع التي تنتمي للأجناس *Peptococcus*، *Peptostreptococcus*، *Anaerococcus*، *Peptoniphilus*، *Gallicola*، *Scheiferella*، *Finegcoldia*، و *Paruimonas* تستخدم البيبتون كمصدرها الرئيس للطاقة، و بالرغم من عدم حاجتها لها للنمو، فيمكن للبعض أن يخمر الكربوهيدرات. والمنتجات النهائية لعمليات الأيض الغذائي تشمل حمض الخليك وحمض البيوتيريك، رغم ذلك ينتج عدد قليل من الأنواع حمض أيزفاليريك أو حمض الكبروبك. و *Anaerococcus* spp هي محللة للسكريات ومنتجة للبيوتيرات، بينما *Peptoniphilus* spp غير محللة للسكريات ومنتجة للبيوتيرات. مع ذلك، فإن الأنواع التي تنتمي للأجناس *Ruminococcus*، *Coprococcus*، و *Sarcina* تحتاج بشدة إلى كربوهيدرات من أجل النمو، وتنتج لاكتات، فورمات، والسكسينات بشكل رئيس. و *Ruminococcus* spp هي من الأعضاء المهيمنة لميكروبيوتا الأمعاء، وسوف يرد ذكرها بتفصيل أكثر في الفصل التاسع. و تفرز GPAC نطاقاً واسعاً من الإنزيمات الخارجية بما في ذلك إنزيمات بروتيزيس، جليكوسيديزيس، هيالورونيديز، DNase، RNase، و الهيموليزينيز.

(٢, ٤, ٥) تركيب المجتمع الميكروبي في الإحليل الأنثوي Community Composition in the Female Urethra

إن المجموعات الرئيسة من الكائنات الحية التي تتواجد في إحليل الإناث تعتمد بشدة على السن والنضوج الجنسي للفرد. على الرغم من ذلك، فهي دائماً ما تشمل أعضاء من الأجناس *Lactobacillus*، *Corynebacterium*، *Staphylococcus*، *Bacteroides*، *Streptococcus*، *Fusibacterium* ، و *Veillonella* فضلاً عن GPAC. وهذه الكائنات الحية هي كذلك أعضاء في الميكروبيونا المستوطنة للجلد، المهبل، أو القناة المعوية ولذلك فمن المحتمل أن تكون مستمدة من هذه المناطق. ومن ثم، فقد بينت دراسات أن سلالات من *E. coli* و *Staphylococcus saprophyticus*– كلاهما مسبب متكرر لإصابات القناة البولية – مطابقة تماماً لتلك الموجودة في القناة المعوية لنفس الشخص.

إن التصاق الكائنات الحية لتركيب ما في العائل هو شرط رئيس لاستعمار أي منطقة. مع ذلك، فإن ذلك ذو أهمية خاصة في حالة الإحليل، نتيجة الحاجة لتحمل تأثير التدفق المتكرر للبول. ولم تُجْرَ سوى دراسات قليلة عن التصاق ميكروبات الإحليل بالخلايا الطلائية، ومعظم الدراسات من هذا النوع قد شملت الكائنات الحية الممرضة للجهاز البولي (مثل *E. coli* و *Staph. saprophyticus*)، و قد أوضحت أن البكتيريا لا تكون موزعة بشكل منتظم على

طلائية الإحليل، وأن معظم الخلايا لا تحتوي على بكتيريا ملتصقة بها. وعموماً، فإن الخلايا المستعمرة تحتوي على ١٠ بكتيريا ملتصقة والتي تكون موزعة بشكل متساوٍ على سطح الخلية الطلائية. والبكتيريا الملتصقة تكون عادةً على شكل فرادى أو أزواج - تتواجد مستعمرات دقيقة من آن لآخر فقط.



الشكل رقم(٥ , ٥). التعبير الجيني لـ TLR4 في الطبقة الطلائية في الجهاز البولي البشري. صبغت الجزعات بجسم مضاد وحيد النسيل (مونوكلونال) ضد TLR4 البشري وتم استظهاره بواسطة قوام أحمر سريع. وقد رصد TLR4 (موضحة باللون الأحمر) في الطبقة الطلائية (مشار اليها بنجوم) المبطنة لـ (أ) المثانة، (ب) الإحليل، (ج)، الحوض و (د) قشرة الكلى. التكبير ×٢٠٠ مستنسخة بتصريح من: Somuelsson, P., Hang, L., Wult, B., Irjala, H. and Svanborg, C. (2004) *Infect Immune* 72, 3179-86.

ومن المدهش أن عدداً قليلاً فقط من الدراسات على ميكروبيوتا الإحليل للإناث قد تم نشره، و لم تستخدم العديد من هذه الدراسات تقنية الاستزراع اللاهوائية، وهذا من سوء الحظ حيث إن الدراسات التي قامت بذلك (الاستزراع اللاهوائي) قد بينت أن الميكروبات اللاهوائية تمثل نسبة ملموسة من ميكروبيوتا هذه المنطقة. والعدد الكلي من البكتيريا الحية التي تستعمر الإحليل هو ١٠° وحدة مكونة للمستعمرة (CFU) تقريباً. وعلى النقيض من

الإحليل في حالة الذكور، وفيه تستعمر الميكروبات الجزء البعيد منه فقط (الفصل السابع)، رصدت البكتيريا على امتداد طول الإحليل الأنثوي. مع ذلك، فإن كثافة الاستعمار تنخفض مع زيادة المسافة من فتحة الإحليل الخارجية (الشكل رقم ٦, ٥). علاوة على ذلك، ففي حين تؤوي جميع السيدات بكتيريا في السنتيمتر الأول من الإحليل (أي الأقرب من فتحة الإحليل)، فإن ٥٠٪ تقريباً فقط من السيدات يؤوين بكتيريا في السنتيمتر الأخير من الإحليل.

الجدول رقم(٢, ٥). تركيب البول.

المذاب	التركيز (نانومول/ لتر)
بولينا	٢٠٠–٤٠٠
صوديوم	٥٠–١٣٠
الكلوريد	٥٠–١٣٠
بوتاسيوم	٢٠–٧٠
فوسفات	٣٠–٥٠
كالسيوم	٢٥–٦٠
كرياتينين	١٠–٢٤
حمض اليوريك	٦–٢٠
بيكربونات	٠,٧–٨,٧
بروتين	<١٠ مجم/ ١٠٠ مل
جلوكوز	نذرة (ضئيل جداً)

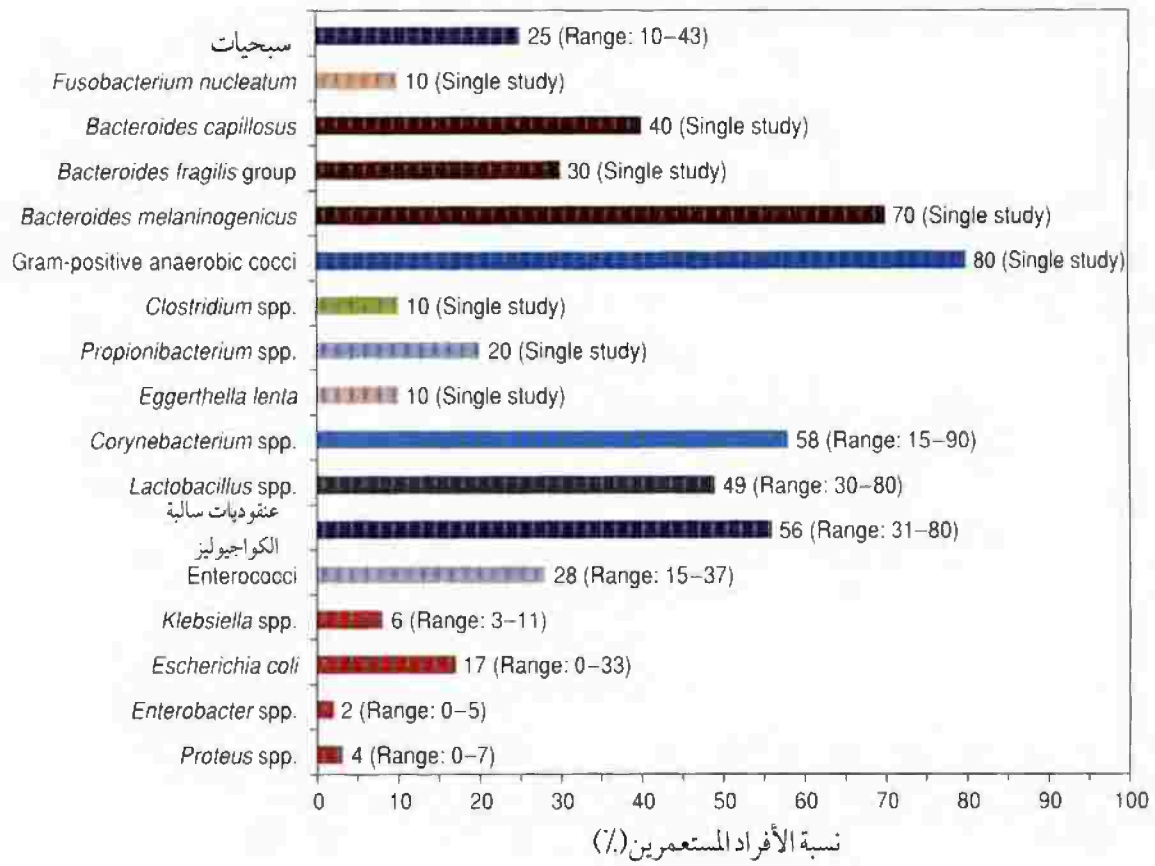
واستناداً إلى المعلومات المحدودة جداً المتوفرة، يبدو أن أكثر الكائنات الحية رصداً في إحليل الإناث هي CNS، *Bacteroides* spp، GPAC، *Corybacterium* spp، ولاكتوباسلي (الشكل رقم ٧, ٥).

الجدول رقم (٣, ٥). تسمية الكرويات اللاهوائية موجبة الجرام (GPAC) التي كانت تعتبر سابقاً تنتمي إلى جنس *Peptostreptococcus*.

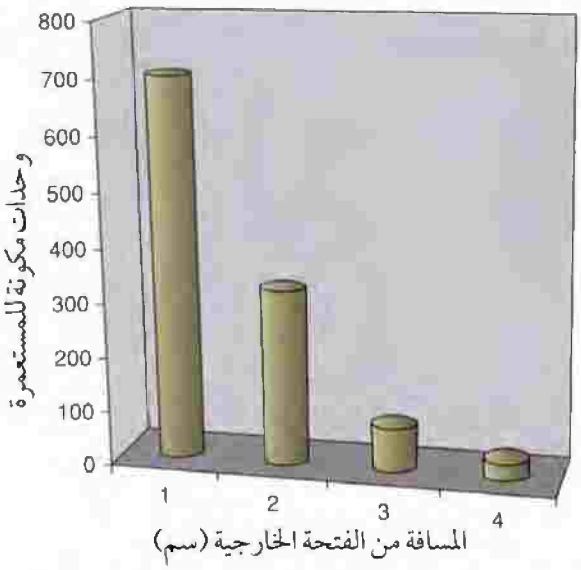
التسمية السابقة	التسمية الحالية أو المقترحة
Peptostreptococcus anaerobius	لم تتغير
Peptostreptococcus asaccharolyticus	*Peptoniphilus asscharolyticus*
Peptostreptococcus indolicus	*Peptoniphilus indolicus*
Peptostreptococcus magnus	*Finegoldia megna*
Peptostreptococcus micros	*Parvimonas micros*(سابقاً *Micromonas micros*)
Peptostreptococcus prevotii	*Anaerococcus prevotii*
Peptostreptococcus productus	*Ruminococcus productus*
Peptostreptococcus vaginalis	*Anaerococcus vaginalis*
Peptostreptococcus tetradius	*Anaerococcus tetradius*

- هناك تزايد في معدل عزل العصويات اختيارية التهوية سالبة الجرام في السيدات ما بعد انقطاع الطمث.
- هناك تناقص في معدل عزل اللاكتوباسلي في البنات ما قبل البلوغ والسيدات ما بعد انقطاع الطمث.
- تتناقص نسبة CNS و *Corynebacterium* spp. في السيدات ما بعد انقطاع الطمث.
- تتزايد نسبة العصويات اللاهوائية سالبة الجرام ذات الصبغة السوداء في السيدات ما بعد انقطاع الطمث.

والعديد من هذه التغيرات هي نتيجة لتغيرات في الإحليل مرتبطة بالسن، ومحفزة هرمونياً ومشابهة لتلك التغيرات التي تحدث في المهبل (الفقرة ١, ٣, ٦). و من ثم، فإن ميكوربيوتا السيدات ما قبل انقطاع الطمث والبنات قبل بدء الحيض تحتوي على نسبة عالية من اللاكتوباسلي، وهذه الكائنات الحية ذات تأثيرات مضادة للبكتيريا ومضادة للالتصاق (انظر الفقرة ١, ١, ٤, ٦)، ولذلك فإنها ذات تأثير جوهري على تركيب مكروبيوتا الإحليل.



الشكل رقم (٧, ٥). معدل عزل البكتيريا من الإحليل لإناث أصحاء. البيانات الموضحة هي متوسطات (ونطاقات) مستندة على نتائج ست دراسات شملت ٢١٩ أنثى في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث (٢-٧).



الشكل رقم (٦ , ٥). عدد البكتيريا الحية التي عزلت من قطاعات طولها ١ سم من الإحليل في ٥٢ أنثى بالغة. لسوء الحظ، فقد أجري استزراع هوائي فقط في هذه الدراسة (١).

ولقد رصد نطاق واسع من الكائنات الحية في ميكروبيوتا الإحليل، مع أن العديد منها يتواجد بأعداد صغيرة فقط- وهي مدرجة في الجدول رقم (٤ , ٥).

إن عدد الأنواع البكترية القابل للاستزراع التي تتواجد في الإحليل الأنثوي، معدل رصد الكائنات الحية المكونة لها، وحصصها النسبية تتأثر جميعاً بشدة بمدى النضوج الجنسي للأنثى. وعموماً فإن عدد الأنواع التي رصدت تتناقص على النحو التالي: السيدات ما بعد انقطاع الطمث (ولا يتعاطين علاجاً هرمونياً بديلاً) > السيدات ما قبل انقطاع الطمث > البنات ما قبل البلوغ. وتهيمن *Corynebacterium* spp.، لاكتوباسلي، و CNS على الميكروبيوتا القابلة للاستزراع في إحليل الأناث ما قبل البلوغ والسيدات في سن الحيض (قبل انقطاع الطمث)، ولكن تهيمن *Bacteroides* spp. على ميكروبيوتا الإحليل في السيدات ما بعد انقطاع الطمث (الشكل رقم ٨ , ٥). و *Corynebacterium* spp. و CNS هي أكثر الكائنات الحية رصداً من جميع المجموعات، بينما تعزل اللاكتوباسلي كثيراً فقط في السيدات ما قبل انقطاع الطمث (الشكل رقم ٩ , ٥). والتغيرات الرئيسة في ميكروبيوتا الإحليل في الإناث المقترنة بالنضوج الجنسي هي على النحو الآتي:

- تنوع المجتمع الميكروبي وعدد الكائنات الحية المتواجدة يكون أعلى في مجموعات السن الأكبر.
- تهيمن الميكروبات اللاهوائية الاختيارية على ميكروبيوتا الإحليل في البنات ما قبل البلوغ والسيدات ما قبل انقطاع الطمث، بينما تهيمن الميكروبات اللاهوائية الإجبارية في السيدات ما بعد انقطاع الطمث.
- العصويات سالبة الجرام، اختيارية التهوية، تكون، عموماً غير موجودة في إحليل البنات قبل البلوغ والسيدات ما قبل انقطاع الطمث، ولكنها قد تتواجد في السيدات ما بعد انقطاع الطمث.

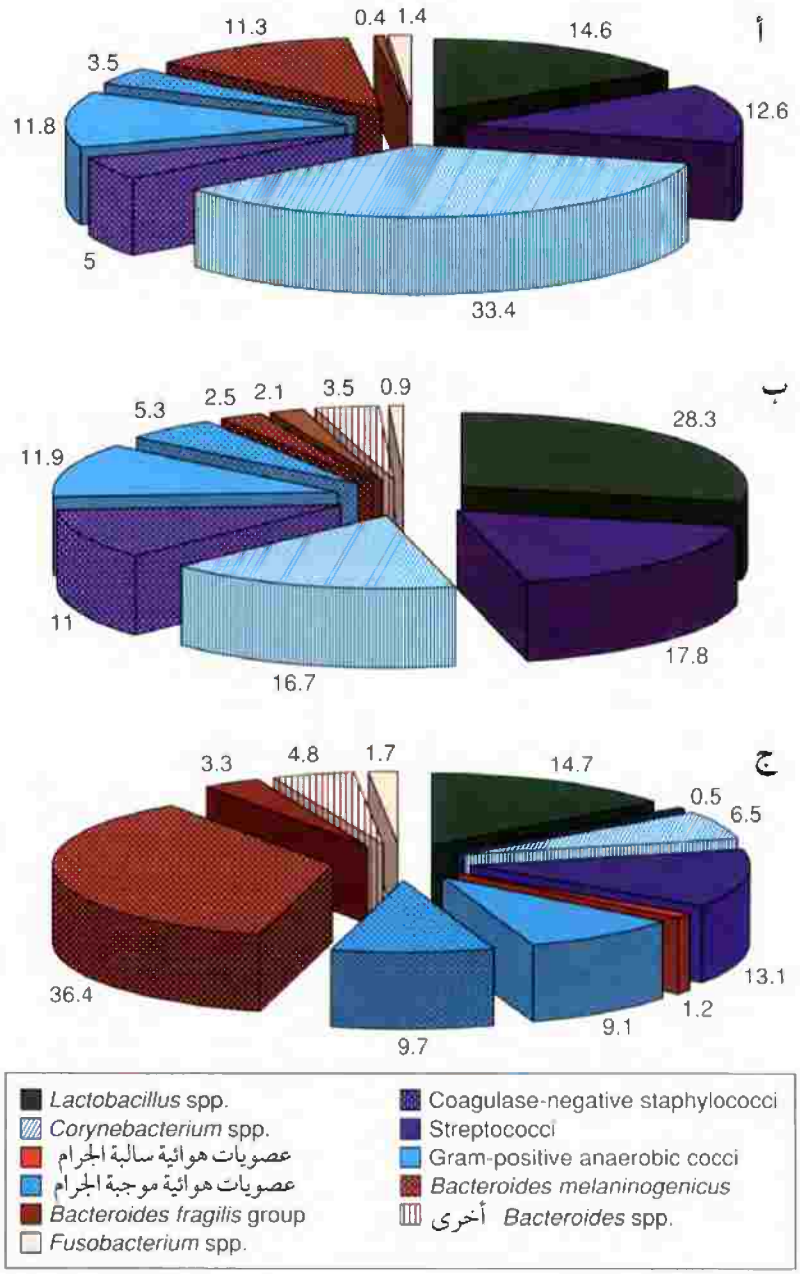
الجدول رقم (٤ , ٥). الكائنات الحية التي رصدت في ميكروبيوتا الإحليل في الإناث. وهذه ليست قائمة كاملة ولكنها مؤشر عن مدى تنوع ميكروبيوتا الإحليل.

لاهوائيات إجبارية	موليكتوتيس *Mollicutes*	هوائيات/ لاهوائيات اختبارية
Bacteroides capillosus	*Mycoplasma hominis*	*Staph. epidermidis*
Bacteriodes fragilis group	*Mycoplasma genitalium*	*Staph. aureus*
Bacteriodes amylophilus	*Mycoplasma fermentans*	*Micrococcus* spp.
Bacteriodes distasonis	*Ureaplasma urealyticum*	*Corynebacterium* spp.
Bacteriodes vulgatus		*Viridians streptococcui*
Bacteriodes ovatus		*Streptococcus agalactiae*
An. prevotii		*E. coli*
Veillonella spp.		*Proteus* spp.
Propionibacterium spp.		*Enterobacter* spp.
Finegoldia magna		*Citrobacter* spp.
Peptoniphilus asaccharolyticus		*Enterococcus* spp.
Fusobacterium nucleatum		*Acinetobacter* spp.
Pep. anaerobius		*Klebsiella* spp.
Rum. productus		*Lactobacillus* spp.
Eggerthella lenta		
Clostridium spp.		

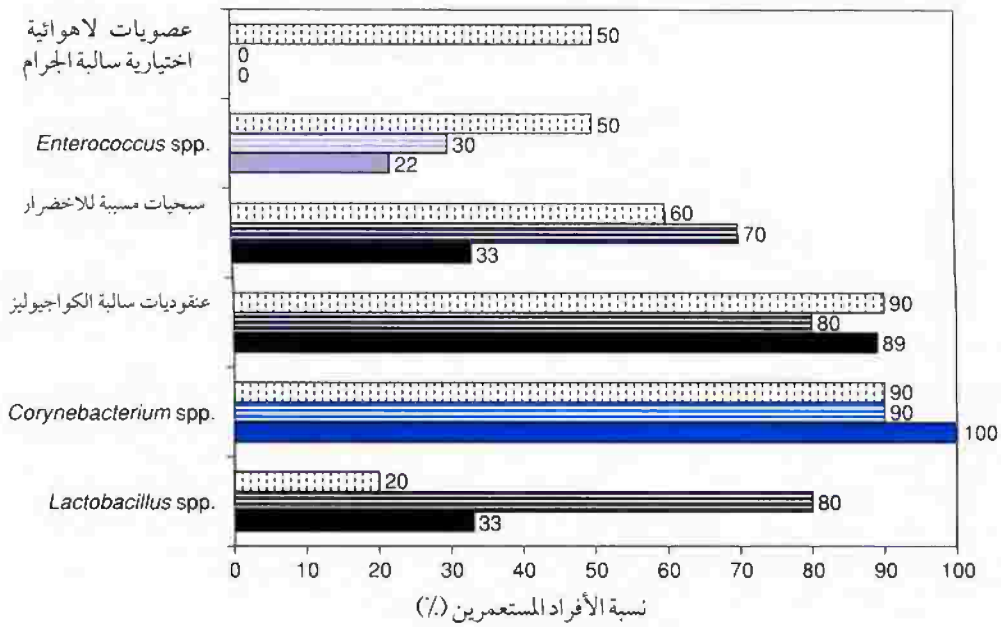
(٥ , ٥) نظرة عامة على ميكروبيوتا الجهاز البولي للإناث

Overview of the Microbiota of the Urinary Tract of Females

إن الاستعمار الميكروبي للجهاز البولي للإناث تتم إعاقته نتيجة تأثير تدفق البول الفجائي المتكرر، وعن طريق إنتاج عدد من الجزئيات التي تمنع التصاق الميكروبات بالطبقة الطلائية، فضلاً عن مجموعة من الآليات الدفاعية المعتادة الموجودة على أسطح الأغشية المخاطية. ومن الجهاز البولي الأنثوي، فإن الإحليل فقط هو الذي يحتوي على ميكروبات مقيمة، و حيث إنه قصير إلى حد ما، يمكن رصد الميكروبات على امتداد طوله كله. لقد وجهت دراسات قليلة جداً فقط نحو التحقق من تركيب ميكروبيوتا الإحليل، وجميع هذه الدراسات التي أجريت لهذا الهدف كانت معتمدة على الاستزراع. والكائنات الحية الأكثر عزلاً تشمل *Corynebocterium* spp.، كرويات لاهوائية موجبة لصبغة الجرام CNS ،*Bacteroides* spp.، GPAC، واللاكتوباسلي. مع ذلك، فإن النضوج الجنسي للأنثى له تأثير جوهري على تركيب المجتمع الميكروبي. وتهيمن CNS ،*Corynebocterium* spp.، سبحيات، واللاكتوباسلي على ميكروبيوتا البنات قبل البلوغ (قبل بدء الحيض) والسيدات قبل انقطاع الطمث، في حين تهيمن العصويات اللاهوائية سالبة الجرام واللاكتوباسلي على الإناث بعد انقطاع الطمث.



الشكل رقم (٨,٥). الحصص النسبية لمجموعات الكائنات الحية التي تمثل ميكروبيوتا الإحليل القابلة للاستزراع لـ (أ) تسع بنات ما قبل البلوغ، (ب) ١٠ سيدات في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث، و (ج) ١٠ سيدات في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث.



الشكل رقم (٩, ٥). معدل عزل البكتيريا من إحليل تسع بنات في مرحلة ما قبل البلوغ (مشار إليها بأشرطة صلبة)، ١٠ سيدات ما قبل انقطاع الطمث (مشار إليها باشرطة مخططة)، و١٠ سيدات في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث (مشار إليها بأشرطة مشرطة).

المراجع

5.6 SOURCES OF DATA USED TO COMPILE FIGURES

1 Cox, C.E. (1966) *South Med J* 59, 621–6.
2 Levendoglu, F., Ugurlu, H., Ozerbil, O.M., Tuncer, I. and Ural, O. (2004) *Spinal Cord* 42, 106–9.
3 Montgomerie, J.Z., McCary, A., Bennett, C.J., Young, M., Matias, B., Diaz, F., Adkins, R. and Anderson, J. (1997) *Spinal Cord* 35, 282–5.
4 Marrie, T.J., Swantee, C.A. and Hartlen, M. (1980) *J Clin Microbiol* 11, 654–9.
5 Pfau, A. and Sacks, T. (1981) *J Urol* 126, 630–4.
6 Elkins, I.B. and Cox, C.E. (1974) *J Urol* 111, 88–92.
7 Fair, W.R., Timothy, M.M., Millar, M.A. and Stamey, T.A. (1970) *J Urol* 104, 426–31.

5.7 FURTHER READING

Apodaca, G. (2004) The uroepithelium: Not just a passive barrier. *Traffic* 5, 1–12.

Chowdhury, P., Sacks, S.H., Sheerin, N.S. (2006) Toll-like receptors TLR2 and TLR4 initiate the innate immune response of the renal tubular epithelium to bacterial products. *Clin Exp Immunol* 145, 346–56.

Chromek, M., Slamová, Z., Bergman, P., Kovács, L., Podracká, L., Ehrén, I., Hökfelt, T., Gudmundsson, G.H., Gallo, R.L., Agerberth, B. and Brauner, A. (2006) The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 12, 636–41.

Ganz, T. Defensins in the urinary tract and other tissues. (2001) *J Infect Dis* 183, S41–2.

Kunin, C.M., Evans, C., Bartholomew, D. and Bates, D.G. (2002) The antimicrobial defense mechanism of the female urethra: A reassessment. *J Urol* 168, 413–19.

Levendoglu, F., Ugurlu, H., Ozerbil, O.M., Tuncer, I. and Ural, O. (2004) Urethral cultures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 42, 106–9.

Lewis, S.A. (2000) Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol: Renal Physiol* 278, F867–74.

Marrie, T.J., Harding, G.K.M. and Ronald, A.R. (1978) Anaerobic and aerobic urethral flora in healthy females. *J Clin Microbiol* 8, 67–72.

Marrie, T.J., Swantee, C.A. and Hartlen, M. (1980) Aerobic and anaerobic urethral flora of healthy females in various physiological age groups and of females with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 11, 654–9.

Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J. and Ganz, T. (2001) Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 276, 7806–10.

Saemann, M.D., Weichhart, T., Horl, W.H., Zlabinger, G.J. (2005) Tamm-Horsfall protein: A multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 35, 227–35.

Samuelsson, P., Hang, L., Wullt, B., Irjala, H. and Svanborg, C. (2004) Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 72, 3179–86.

Serafini-Cessi, F., Monti, A. and Cavallone, D. (2005) *N*-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconj J* 22, 383–94.

Volgmann, T., Ohlinger, R. and Panzig, B. (2005) *Ureaplasma urealyticum* – Harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. *Arch Gynecol Obstet* 273, 133–9.

Zhang, D., Zhang, G., Hayden, M.S., Greenblatt, M.B., Bussey, C., Flavell, R.A. and Ghosh, S. (2004) A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 303, 1522–6.