

## الميكروبيوتا المستوطنة للجهازين البولي والتناسلي للذكور

### THE INDIGENOUS MICROBIOTA OF THE URINARY AND REPRODUCTIVE SYSTEMS OF MALES

(١, ٧) تشريح وفسولوجيا

Anatomy and Physiology

إن الإحليل في الذكور هو أيضاً جزء من الجهاز التناسلي بخلاف الإناث (الشكل رقم ١, ٧). وبالتالي فهو يمر لكل من البول والسائل المنوي.

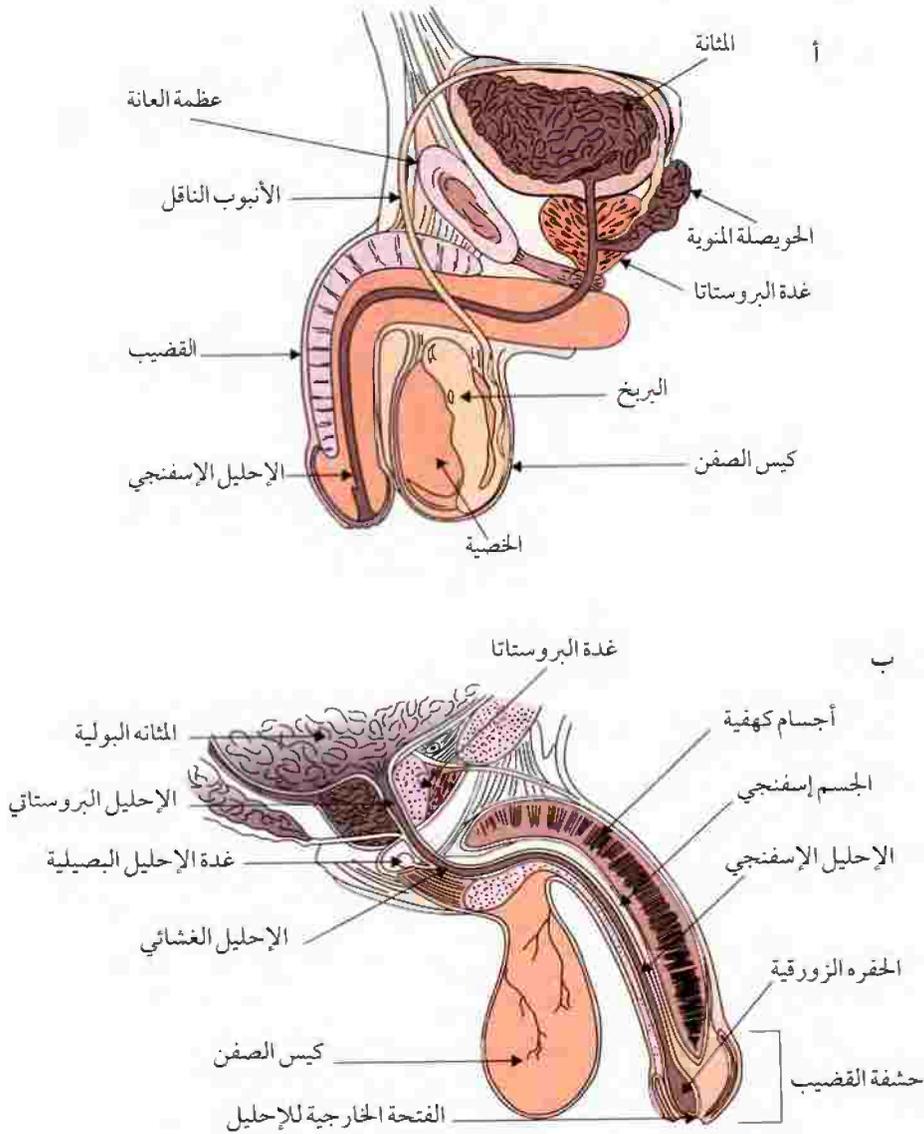
وطول الإحليل الذكري ٢٠ سم تقريباً، ويتكون من ثلاث مناطق: (١) قطاع الإحليل البروستاتي - يقع في نطاق البروستاتا وطوله ٣-٤ سم، (٢) الإحليل الغشائي - تحيط عضلة الإحليل العاصرة به وطوله حوالي ٢ سم، (٣) الإحليل القضيب (الإسفنجي) - يقع هذا القطاع في جسم القضيب وطوله حوالي ١٥ سم. ومعظم الإحليل يكون مبطناً بطبقة طلائية عمودية منضّدة أو منضّدة كاذبة - بصرف النظر عن قطاع الإحليل في حشفة القضيب، حيث يكون مبطناً بطبقة طلائية حرسية منضّدة، والتي تصبح متقرنة بالقرب من الفتحة الخارجية. ويوجد عدد هائل من الغدد (غدد الإحليل) على امتداد الطبقة الطلائية، والتي تحتوي كذلك على العديد من تجمعات صغيرة من الخلايا المخاطية (غدد ليتر (Littre)). وتقع الفتحة الخارجية للإحليل في حشفة القضيب، وهي مغطاة في الأفراد غير المختونين، بثنية قابلة للسحب - القلفة أو الجلد الأمامي. ويوجد على سطح حشفة القضيب غدد دهنية (غدد تايسون)، حيث تفرز مادة تعرف باللخن (إفراز شمعي أبيض). وطول الإحليل في الذكور يكون خمسة أضعاف طوله في الإناث، وهذا أحد الأسباب التي تفسر لماذا تكون الإصابات التصاعدية (أي إصابات تحدث بسبب ميكروبات مستمدة من الإحليل والمنطقة المحيطة به) للمثانة والكلى أقل شيوعاً في الذكور عنها في الإناث.

(٢, ٧) الدفاعات المضادة للميكروبات في الجهازين البولي والتناسلي الذكري

Antimicrobial Defenses of the Male Urinary and Reproductive Systems

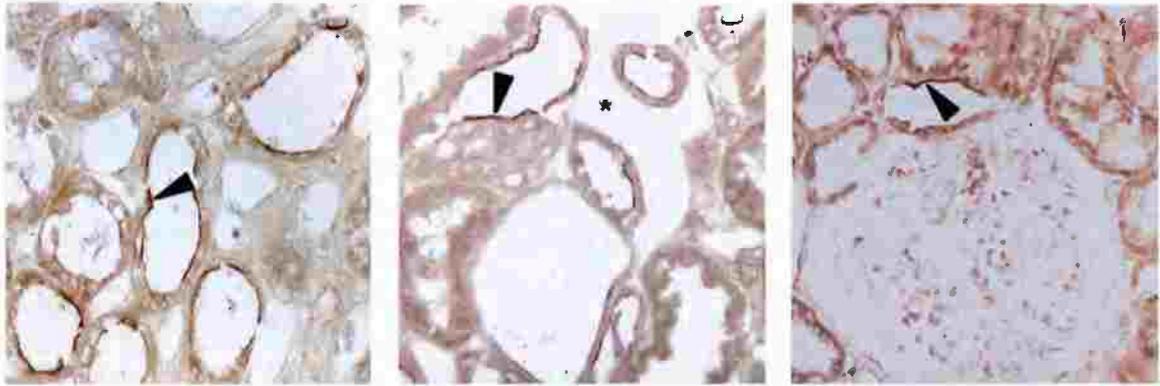
تشابه العديد من آليات الدفاع التي تعمل في الإحليل الذكري مع تلك التي تعمل في الإحليل الأنثوي ولقد ورد ذكرها في الفقرة (٢, ٥). وهي تشمل: عملية تقشر الخلايا الطلائية، تدفق البول، البيبتيدات المضادة للميكروبات

المشتقة من الطبقة الطلائية، ووجود عوامل مضادة للالتصاق في البول (جليكوبروتين تام هورس فال - Tamm Horsfall ، جلوبيولين مناعي إفرازي [SIgA]) وجزئيات ذات نشاط مضاد للميكروبات مثل البولينا، أجسام مضادة، وبيبتيدات مضادة للميكروبات (الشكل رقم ٢، ٧). مع ذلك، فإن الإحليل الذكري يعمل كذلك كمنبر للسائل المنوي، والذي يحتوي على مركبات إضافية مضادة للميكروبات.



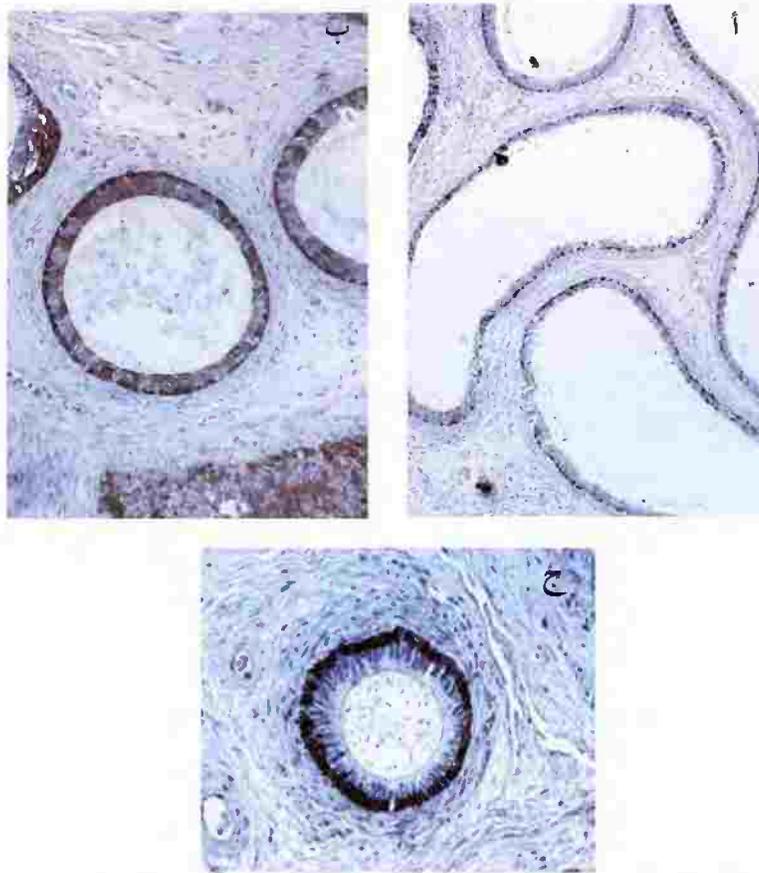
الشكل رقم (١، ٧). الجهاز التناسلي للذكر. (أ) المكونات الرئيسية للجهاز (ب) تركيب القضيب. (من: [http://www.training.seer.gov/cancer.gov/module\\_anatomy/anatomy\\_physiology\\_home.html](http://www.training.seer.gov/cancer.gov/module_anatomy/anatomy_physiology_home.html))  
 تمويل من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية).

ويتكون السائل المنوي من نطاف منوية معلقة في البلازما المنوية. والبلازما المنوية عبارة عن خليط من إفرازات من الغدد الجنسية الذكرية الثانوية (أي الخويصلة المنوية، غدة البروستاتا، وغدد كوبر Cowper)، غدد ليتر (التي تبطن الإحليل)، أنبوبة الأسهر (الجزء الأمامي من الأسهر)، والبربخ. وفيما يتعلق بالخواص المضادة للميكروبات للبلازما المنوية، فإن إفرازات البروستاتا تحتوي على تركيزات عالية من الزنك، والذي يمكنه أن يثبط نمو *Escherchia*، *Chlamydia trachomatis*، *Candida albicans*، و *Trichomonas vaginalis* في المستويات التي تتواجد في الكائن الحي. ويحتوي سائل البروستاتا كذلك على إنزيم فسفوليبيز A<sub>2</sub>. والمركبات الأخرى المضادة للميكروبات الموجودة في البلازما المنوية تشمل سبرميدين، سبرمين (والذي لديه نشاط ضد نطاق واسع من الكائنات الحية بما في ذلك *Chlam. trachomomatis*)، لاكتوفورين، HBD-1 (الشكل رقم ٣، ٧)، HBD-5، SLPI، HBD-4، ليزوزيم، hCAP-18/LL-37 (٩٠٠ نانوجرام/مل)، و SKALP/elafin (٤٠٠ نانوجرام/مل). ولقد تبين - مؤخرًا - أن البيبتيدات التي تنتج نتيجة فسخ البروتينات الموجودة في السائل المنوي - سيمينوجيلين I - semenogelin ذات نشاط مضاد للبكتيريا.



الشكل رقم (٢، ٧). التوضع الكيميائي النسيجي المناعي للهيبيسدين في القناة البولية البشرية. ويمكن ملاحظة إنتاج الهيبيسدين (رؤوس الأسهم) في مختلف مناطق الكلى شاملة (أ) طرف سميك صاعد (ب) أنبوية واصلة، و (ج) أنبوية صغيرة صاعدة. التكبير  $\times 450$  تقريباً مستنسخة بتصريح من Kulaksiz, H., Theilig, F., Bachmann, S., Gehrke, S.G., Rost, D., Janetzko, A., Cetin, Y. and Stremmel, W. (2005) *Endocrinol* 83, 361-70. حقوق الطبع محفوظة لجمعية الغدد الصماء، بريستول، المملكة المتحدة (٢٠٠٥م).

وتتواجد خلايا البلازما المنتجة لـ IgA و IgM على امتداد طول الإحليل القضيبية. ويوجد كذلك IgA، IgG، و - إلى حد أقل - IgM في السائل المنوي. ويستمد معظم IgG المتواجد من الدورة الدموية، بينما ينتج IgA في الإحليل موضعياً. ولقد أظهرت كيمياء الأنسجة المناعية أن الإحليل القضيبية يكون مغطى في مخاط يحتوي على IgA، IgG، و IgM، حيث يمثل ذلك حاجزاً مادياً فعالاً ضد الالتصاق والغزو الميكروبي.



الشكل رقم (٧, ٣). التوضع المناعي (مناطق ذات صبغة بنية داكنة) لـ بيتا ديفينسين-١ البشري في (أ) رأس، (ب) جسم و (ج) زيل البربخ. الصورة مقدمة من شارل بيني، إنسيرم يو٦٦، جامعة رينيس، فرنسا.

### (٧, ٣) المحددات البيئية في الجهازين البولي والتناسلي الذكري

#### Environmental Determinants within the Male Urinary and Reproductive Systems

نتيجة مرور البول المتكرر بمحتواه العالي عن الأوكسجين (٨١ ملم زئبق تقريباً)، فإن الإحليل هو بيئة هوائية دائمة.

ونتيجة تناوب تواجد البول (وهو حمضي) والسائل المنوي وهو قلوي قليلاً (الرقم الهيدروجيني ١, ٧ - ٥, ٧)، فهناك اختلافات شديدة تحدث في الرقم الهيدروجيني للإحليل. ويتراوح الرقم الهيدروجيني في حشفة القضيب من ٤, ٢ - ٧, ٢ بمتوسط ٦, ٠٢.

وهناك مجموعة متنوعة من مصادر المغذيات متوفرة لميكروبات الإحليل، وتشمل إفرازات مجموعة متنوعة من غدد الإحليل، الخلايا الطلائية المتقشرة، البول، والسائل المنوي. وكما ورد ذكره في الفقرة (٣, ٥)، فإن البول يوفر عدداً من مصادر النيتروجين (بولينا، أيونات الأمونيا، وكرياتينين)، فوسفات، ومجموعة متنوعة من العناصر النذرة (الجدول رقم ٢, ٥). وتتكون البلازما المنوية أساساً من ماء (٩٢٪)، ولكنها تحتوي كذلك على دهون، بروتينات،

كربوهيدرات، وأحماض أمينية (الجدول رقم ١, ٧). لذلك فإن مرور البول والسائل المنوي عبر الإحليل سوف يودع نطاقاً واسعاً من المغذيات، والتي يمكن أن تستخدمها ميكروبيوتا الإحليل (الجدول رقم ١, ٧).

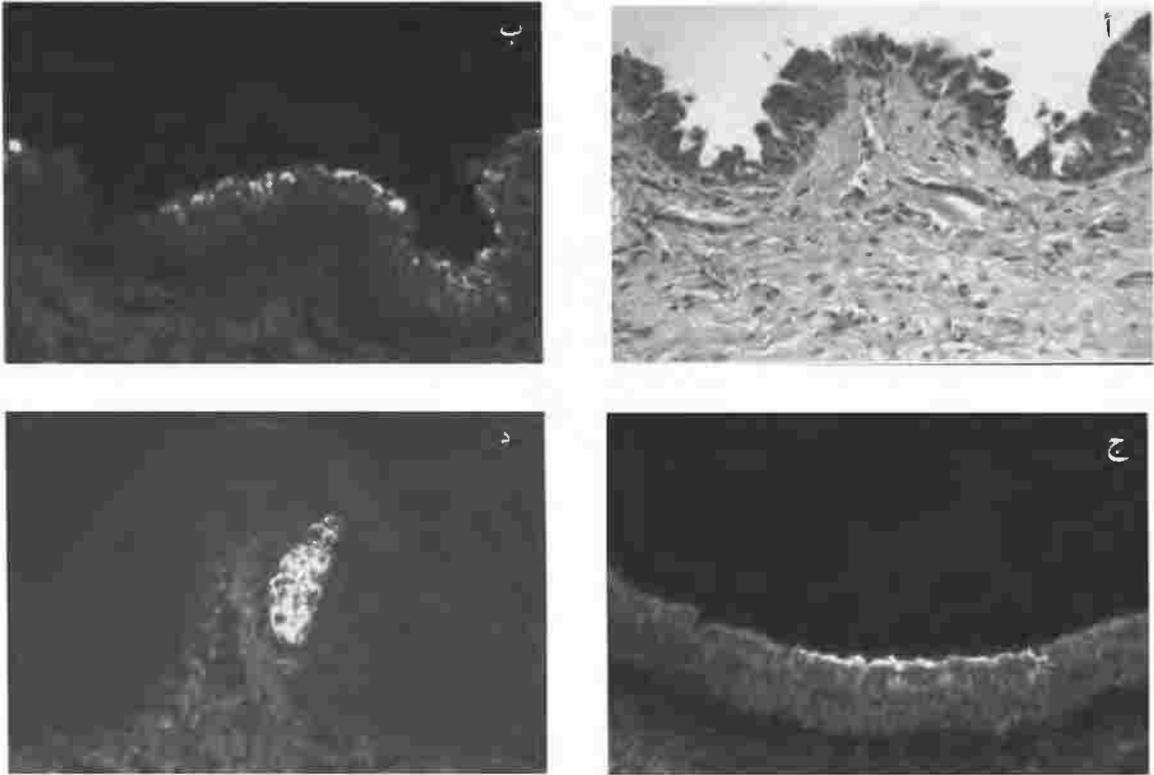
الجدول رقم (١, ٧). مواد تتواجد في إحليل الذكر، والتي يمكن أن تعمل كمغذيات للميكروبات.

المغذي	المصدر الرئيس
بولينا	البول
NH <sup>4+</sup>	البول
كرياتينين	البول
حمض اليوريك	البول
عناصر نذرة (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Mg <sup>2+</sup> , So <sup>4-</sup> , Po <sup>4-3</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> )	البول، السائل المنوي
حمض السيترك	البروستاتا
سرمين	السائل المنوي
فركتوز	السائل المنوي
جلكوز	السائل المنوي
جليكوجين	البربخ
حمض السيترك	السائل المنوي
أحماض أمينية	السائل المنوي
بروتينات زلال، زلال أولي، أنسولين، ألفا-١ أنتينريسين ألفا-	السائل المنوي، خلايا مصلبة في الإحليل
جليكوبروتين، تراسفيرين, IgA, IgM	
دهون (فوسفاتيديل كولين، فوسفاتيديل إثنانولامين، سفينجومييلين)	البربخ، البروستاتا
ميوسينات	المخاط الذي تنتجه أنواع عديدة من الغدد
مغذيات مختلفة	الخلايا الطلائية الميتة/ أخذة في الموت

وينتج الإحليل عدداً من الميوسينات (MUC1, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC13, MUC15, MUC17, و MUC20) ومواضعها موضحة في الشكل رقم (٤, ٧).

ويمكن أن يتم تحليل الميوسينات، البروتينات، والدهون بواسطة عدد من الميكروبات المقيمة في الإحليل (مثل عنقوديات سالبة الكواجيليز CNS، سبقيات مسببة للاخضرار، كلوستريديا، كرويات لاهوائية موجبة الجرام [GPAC], *Prevotella spp.* و *Bacteroides spp.*)، وبالتالي توفر سكريات، أحماض أمينية، وأحماض دهنية.

وحشفة القضيب هي بيئة غنية بالدهون، وبها مصدر إضافي للمغذيات وهو اللخن، حيث يحتوي على حوالي ٢٧٪ دهون و ١٣٪ بروتين في الأفراد غير المختونين. وتخفض القلفة - في الأفراد غير المختونين - من فقدان الرطوبة والتقشر، مما يعني أن منطقة القلفة (المنطقة بين حشفة القضيب والقلفة التي تغطي) هي منطقة دافئة، رطبة وذات رقم هيدروجيني قلوي قليلاً ومحتوي أقل من الأوكسجين.



الشكل (٤, ٧) توزيع مختلف الميوسينات في الإحليل الذكري التي رصدت بواسطة الكيمياء النسيجية المناعية. (أ) كنترول يوضح قطعاً عرضياً في الإحليل الذكري. ويمكن ملاحظة الارتباط القمي السائد لـ (ب) MUC1 و (ج) MUC41 (مناطق بيضاء) مع - في كل حالة - بعض التموضع في الأجزاء التحت قيمة من الطبقة الطلائية. (د) يمكن ملاحظة تواجد MUCSAC بشكل رئيس في غدد لتر، مع رصد ارتباط قليل أو عدم ارتباط على الأسطح القمية الطلائية الإحليلية منقولة بتصريح من: Russo, C.L., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A., Pudney, J., Anderson, D. and Gipson, I.K. (2006) Mucin gene expression in human male urogenital tract epithelia, *Hum reprod* 21, 2783-93

الطبع محفوظة ٢٠٠٦م للجمعية الأوروبية للتناسل البشري وعلم الأجنة، بجيم، بلجيكا.

### (٤, ٧) الميكروبيوتا المستوطنة للجهازين البولي والتناسلي الذكري

#### The Indigenous Microbiota of Male Urinary and Reproductive Systems

#### (١, ٤, ٧) أعضاء الميكروبيوتا Members of the Microbiota

الكائنات الحية الرئيسة التي تستعمر الإحليل الذكري هي *Corynebacterium* spp، CNS، سبقيات مسببة للاخضرار، كرويات لاهوائية موجبة الجرام GPAC، و *Mollicutes*. ويرد وصف CNS و *Corynebacterium* spp في الفصل الثاني، بينما يرد وصف السبقيات المسببة للاخضرار في الفصلين الرابع والثامن. في حين يرد وصف *Mollicutes* في الفصلين الرابع والسادس، في حين يرد وصف GPAC في الفصل الخامس.

*Mycoplasma genitalium* هو مقيم متكرر للإحليل الذكري، وهو أصغر خلية معروفة قادرة على التكاثـر الذاتي. وكان الجينوم الخاص به واحداً من الجينومات الأولى التي حددت تنابعها، وهو ذو ٥٨٠ كيلو من القواعد فقط - أصغر جينوم لأي كائن حي يعيش حراً وقادراً على النمو في مزرعة نقية (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=gmg>). ومن الـ ٥١٧ جين التي تم تعريفها، فإن ٤٩٢ جيناً يشفر لبروتينات. ويمكنه تخمير الجلوكوز، ولكنه ذات قدرة تخليقية محدودة جداً، وله متطلبات غذائية خاصة جداً، ويحتاج إلى بيئة معقدة للنمو. وهو ميكروب هوائي، رغم ذلك فإن ثاني أكسيد الكربون (٥٪) يحفز من النمو. ودرجة الحرارة المثلى للنمو هي ٣٦ - ٣٨ درجة مئوية. وهو ذات تركيب طرفي معقد يعرف بـ "عضي" طرفي حيث يتكون من اللواصق المسئولة عن التوسط في الالتصاق بخلايا العائل. وبالرغم من أنه لا يمتلك أسواطاً أو زوائد، فإنه يستطيع أن يتحرك عبر الأسطح الصلبة عن طريق آلية غير معروفة.

#### (٢, ٤, ٧) ميكروبيوتا الإحليل الذكري *Microbiota of the Male Urethra*

العديد من الكائنات الحية الأكثر عزلاً من الإحليل الذكري (مكورات العنقودية، بكتيريا الكورين، وسبقيات) هي أعضاء في الميكروبيوتا الجلدية، ويفترض أنها مكتسبة من هذا المصدر. والإحليل في الذكور النشيطين جنسياً يكون ذا ميكروبيوتا أكثر تنوعاً من تلك في الأفراد غير النشيطين جنسياً، والعديد من الكائنات الحية الموجودة سوف تكون قد اكتسبت من مهبل وعنق الرحم للشريك الجنسي الأنثوي (انظر الفقرة ١, ٢, ٤, ٦ و ٢, ٢, ٤, ٦).

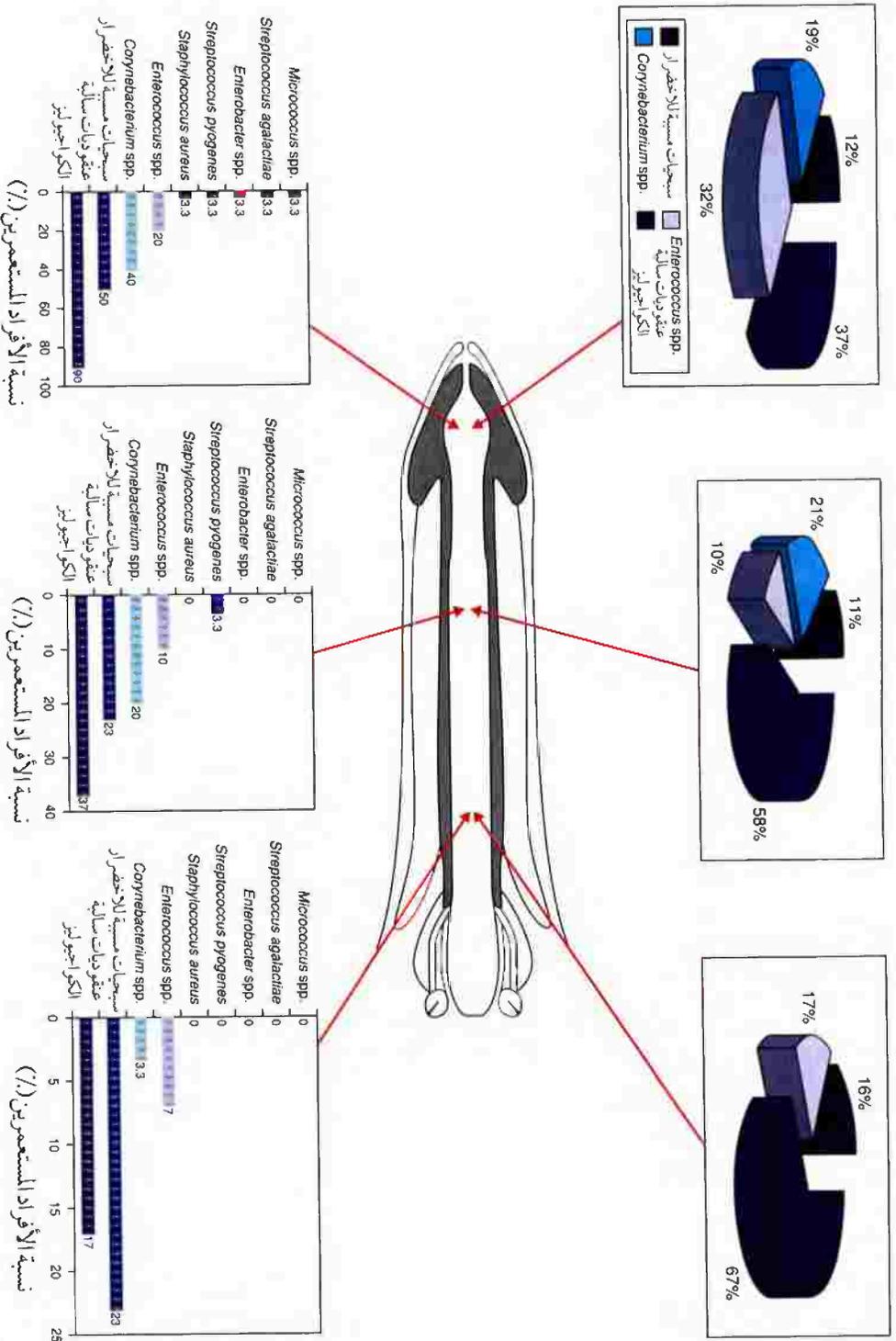
وتستعمر الميكروبات عادةً الستة ستميرات الأولى فقط من الإحليل الذكري، وتتأثر أنواع الميكروبات المتواجدة بالمتغيرات المعتادة (الفقرة ١, ١)، وكذلك بعدد كبير من العوامل الخاصة بتلك الموقع. والعوامل التي تؤثر على تكوين ميكروبيات الإحليل هي على النحو التالي:

- النضوج الجنسي للفرد.
  - ما إذا كان الفرد مختوناً أم لا.
  - ما إذا كان الفرد يقوم بالجماع الجنسي.
  - نوع الشريك الجنسي (ذكر أم أنثى).
  - معدل الجماع الجنسي.
  - عدد الشركاء الجنسيين.
  - طبيعة مانع الحمل المستخدم (في حالة استخدامه أثناء الجماع).
  - ما إذا كان الفرد يمارس الجنس الفموي، أو الجنس الشرجي، أو الجنس المهبلي.
- وتستند دراسات ميكروبيوتا الإحليل عادةً على مسحات لإحليل واحد، عينات من السائل المنوي، وعينات

من البول. وتفشل مثل هذه الطرق في رصد التغيرات الممكنة في المجتمعات الميكروبية على امتداد الإحليل. ولقد أظهرت الدراسات القليلة التي استخدمت عينات من مختلف مناطق الإحليل أن معظم الكائنات الحية تتواجد بالقرب من الفتحة الخارجية للإحليل. ويتناقص العدد بعد ذلك بزيادة المسافة من الفتحة الخارجية حتى - بعد ٦ سم تقريباً - لا يمكن رصد بكتيريا بشكل عام. ويمكن ملاحظة التنوع المحتمل لميكروبيوتا الإحليل من الجدول رقم (٧, ٢) حيث يدرج بعض الكائنات الحية التي رصدت. مع ذلك فإن عدد الأنواع المعزولة من فرد واحد بالغ عادةً ما تكون خمسة أو أقل.

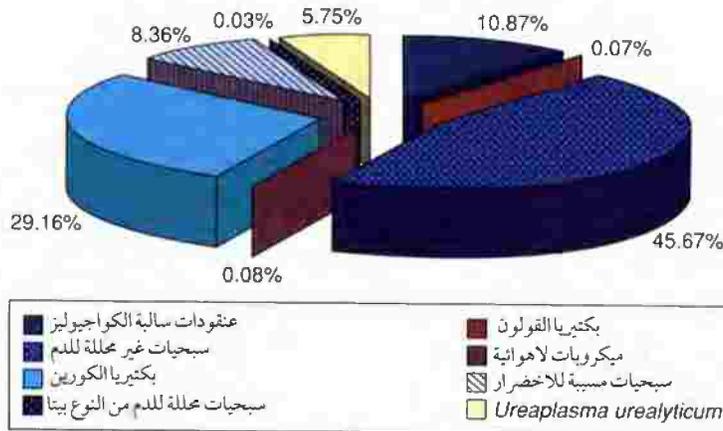
الجدول رقم (٧, ٢). الكائنات الحية التي رصدت في ميكروبيوتا الإحليل. وهذه ليست قائمة كاملة، ولكنها مؤشر عن تنوع ميكروبيوتا الإحليل.

<i>Propionibacterium anaerobius</i>	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Finogoldia magna</i>	<i>Actinomyces meyeri</i>
<i>Proteas mirabilis</i>	<i>Fusobacterium mortiferum</i>	<i>Actinomyces viscosus</i>
<i>Ruminococcus products</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Anaerococcus prevotii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Fusobacterium varium</i>	<i>Anaerococcus tetradius</i>
<i>Staphylococcus auricularis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Arthrobacter</i> spp.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Bacteroides capillosus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus parainfluenza</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Staphylococcus simulans</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i>	<i>Bacteroides ureolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactia</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Bacteroides vulgates</i>
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp.
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Peptococcus</i> spp.	<i>Brevibacterium</i> spp.
<i>Streptococcus milleri</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	<i>Clostridium arciformis</i>
<i>Streptococcus morbillorum</i>	<i>Prophyromonas gingivalis</i>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Prevotella bivia</i>	<i>Corynebacterium mucifaciens</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Prevotella bucalis</i>	<i>Corynebacterium</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Prevotella corporis</i>	<i>Corynebacterium stariatum</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Prevotella disiens</i>	<i>Dermabacter hominis</i>
<i>Turicella otitidis</i>	<i>Prevotellaintermidia</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Ureaplasma parvum</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Veillonella alkalescens</i>	<i>Prevotella oralis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Prevotella ruminicola</i>	<i>Escherichia coli</i>



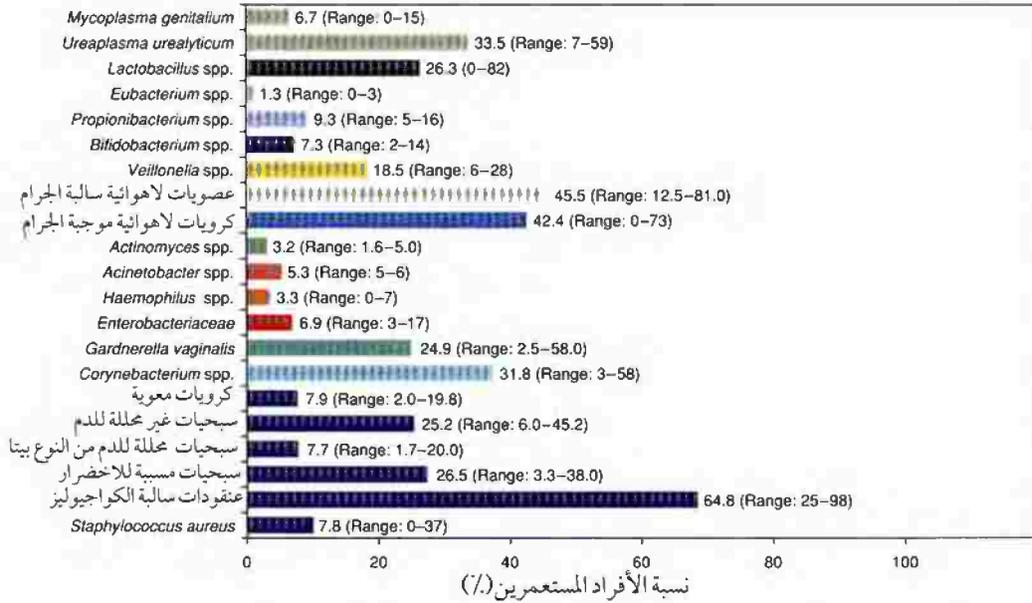
الشكل رقم (٥، ٧). البكتيريا الهوائية واللاهوائية الاختيارية التي عوزت من ثلاث مناطق مختلفة للإحليل في ٣٠ ذكراً بالغاً. ولم تجر محاولة لرصد الأنواع اللاهوائية الاختيارية في هذه الدراسة. توضع القيم تركيب الميكروبيوتا القابلة للاستزراع في كل موقع ونسبة الذكور المستعمرون بكل مكان، حي في كل من المواقع الثلاثة.

وفي دراسات ميكروبيوتا الإحليل الهوائية القابلة للاستزراع، وجد أن الكائنات الحية الأكثر عزلاً من الفتحة الخارجية للإحليل هي عنقوديات، سبحيات مسببة للاخضرار و *Corynebacterium* spp. (الشكل رقم ٥، ٧). ويتناقص معدل عزل المجموعات البكتيرية الثلاثة، فضلاً عن مدى تعقيد المجتمع الميكروبي مع زيادة المسافة من الفتحة الخارجية. من ثم، فقد استزرعت CNS، *Staphylococcus aureus*، سبحيات مسببة للاخضرار، *Corynebacterium* spp، سبحيات محللة للدم من النوع بيتا، *Enterobacter* spp. ومكورات دقيقة من الفتحة الخارجية. في المقابل، فقد رصدت CNS، سبحيات مسببة للاخضرار، *Corynebacterium* spp.، ومكورات معوية فقط في الإحليل القضيبى. وهذه إحدى الدراسات القليلة التي أجريت لتحليل نسب الكائنات الحية التي تمثل ميكروبيوتا الإحليل، حيث وجد أن السبحيات المسببة للاخضرار هي الأنواع المهيمنة في جميع المواقع الثلاثة جميعها. ولكن يجب أن لا يغيب عن البال - مع ذلك - أن الدراسة لم تأخذ في الاعتبار أعضاء الميكروبيوتا اللاهوائية. على الرغم من ذلك، فعندما شملت الدراسة الكائنات الحية اللاهوائية فيبدو أن CNS، السبحيات، بكتيريا الكورين، ما زالت هي المهيمنة (الشكل رقم ٦، ٧).

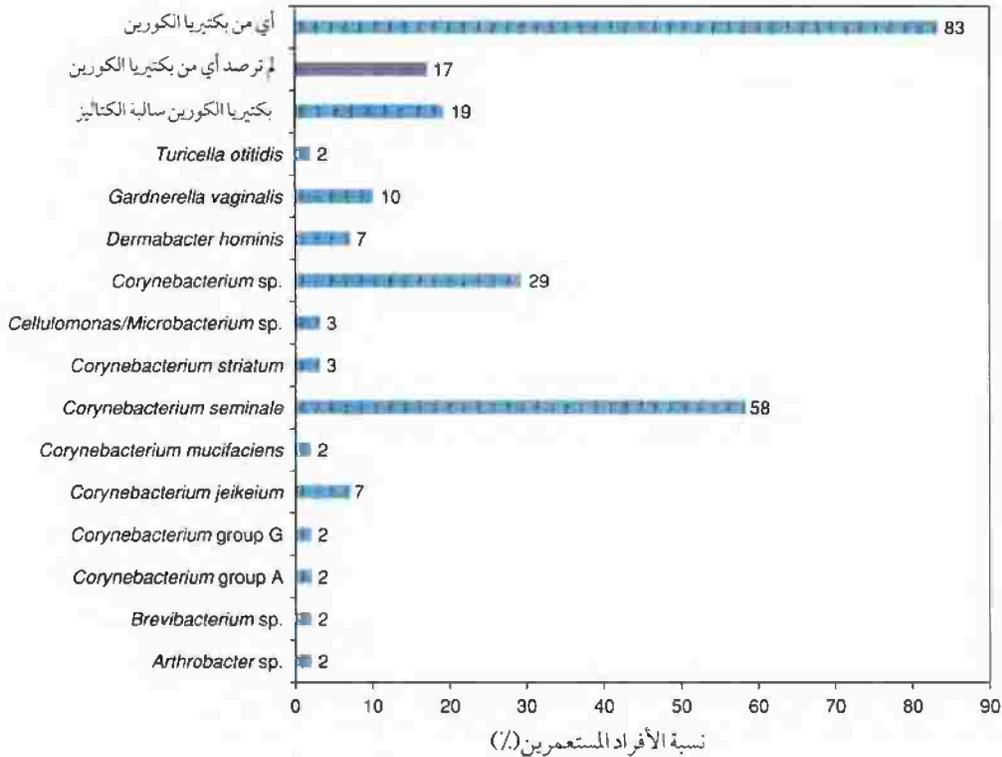


الشكل رقم (٦، ٧). الحصص النسبية لمختلف الكائنات الحية التي تمثل ميكروبيوتا الإحليل القابلة للاستزراع لذكور بالغين. والبيانات مشتقة من دراسة لعينات سائل منوي لـ ٦٠ ذكراً بالغاً (٢).

ويوضح الشكل رقم (٧، ٧) نتائج عدد من الدراسات عن مدى انتشار نطاق من الميكروبات - بما في ذلك الميكروبات اللاهوائية - في الإحليل الذكري. ومنه يمكن ملاحظة أن الميكروبات اللاهوائية، خصوصاً GPAC، عصويات لاهوائية سالبة الجرام (GNAB)، و *Veillonella* spp هي مكونات متكررة لميكروبيوتا إحليل الذكور. وتتواجد مجموعة بكتيريا الكورين دائماً في الإحليل، ولكنها نادراً ما تم تعريفها على مستوى النوع. وفي إحدى الدراسات حيث أجري ذلك، فقد وجد أن الأنواع الأكثر رسداً هي *Corynebacterium seminale* (يعرف كذلك بـ *Corynebacterium glucuronolyticum*)، وهو كائن حي يبدو أن موطنه الوحيد هو الجهاز البولي الجنسي الذكري (الشكل رقم ٨، ٧).

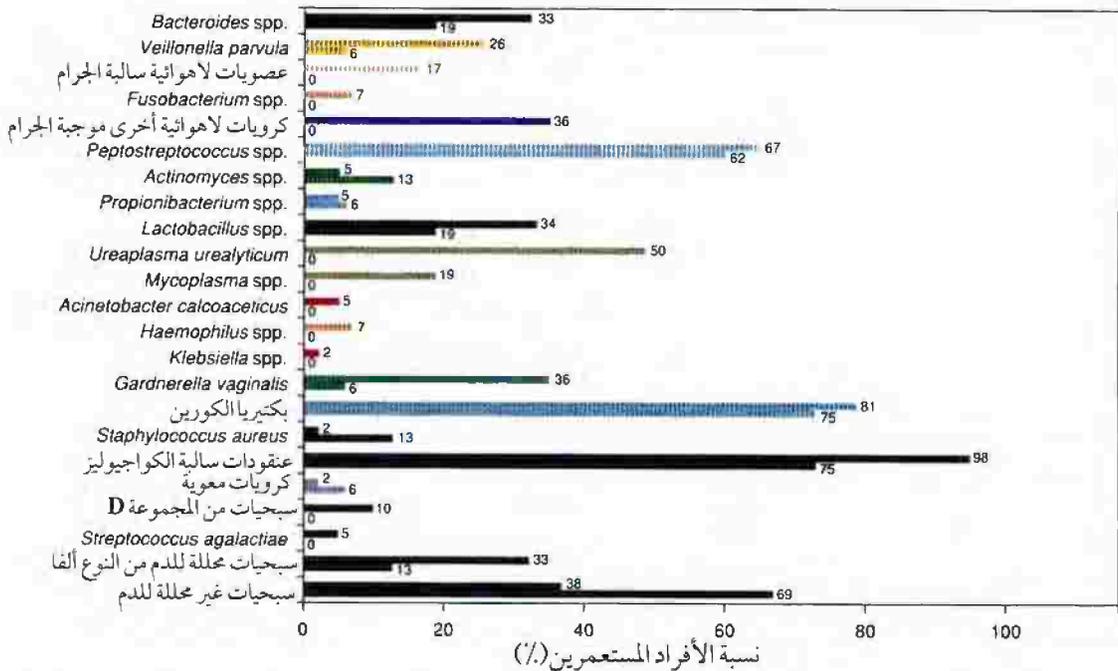


الشكل رقم (٧, ٧). معدل رصد مختلف الميكروبيوتا في الإحليل للذكور أصحاء. والبيانات الموضحة هي متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من نتائج ١١ دراسة شملت ٧٢٣ شخصاً (١-١١).



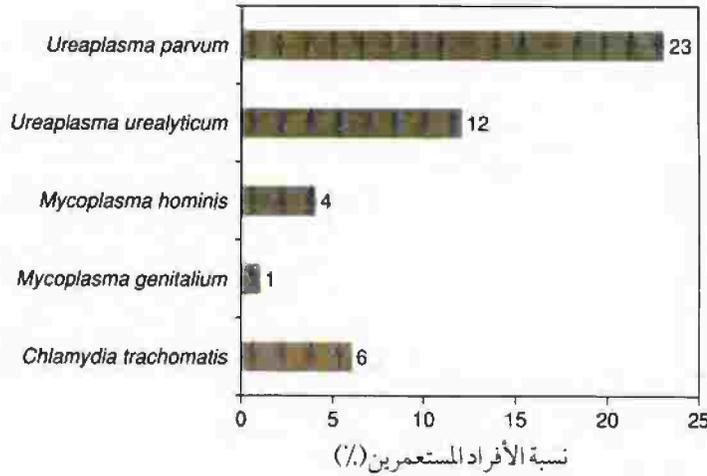
الشكل رقم (٧, ٨). معدل عزل مختلف بكتيريا الكورين من إحليل ٥٩ ذكراً بالغاً سليماً. والبيانات الموضحة هي متوسط قيم.

وتزيد ممارسة الجماع الجنسي من تعقيد ميكروبيوتا الإحليل بشدة، حيث كان متوسط عدد العزلات التي تم الحصول عليها من شخص نشط جنسياً تقريباً ضعف تلك التي في الشخص غير النشط جنسياً. وتشمل التغيرات الملموسة الأخرى: (١) زيادة في معدل عزل *Gardnerella vaginalis*، الكرويات الهوائية واللاهوائية سالبة الجرام، *Streptococcus galactiae*، المجموعة D من السبقيات، *Veillonella parvula*، GPAC، *Mycoplasma spp*، GNAB، *Mycoplasma spp* و *Ureaplasma urealyticum*، و (٢) تناقص في معدل عزل السبقيات المحللة للدم من النوع ألفا، و *Actinomyces spp* و *Staph. aureus* (الشكل رقم ٩، ٧). والعديد من الكائنات الحية ذات الانتشار العالي في إحليل الذكور النشطين جنسياً هي أعضاء من الميكروبيوتا المهبلية (مثل *Streptococcus galactiae*، *G. vaginalis*، GNAB، و *U. urealyticum*)، ولذلك فمن المرجح أنها قد اكتسبت أثناء الجماع الجنسي.



الشكل رقم (٩، ٧). معدل عزل ميكروبات من إحليل ذكور نشطة جنسياً (الأشرطة العليا)، وذكور لا يمارسون نشاطاً جنسياً (الأشرطة السفلى). وتمثل البيانات متوسط قيم ٥٨ شخصاً تم دراستهم.

في وقت كتابة هذا الكتاب (منتصف عام ٢٠٠٧م)، يبدو أن دراسة واحدة فقط غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الإحليل كانت قد نشرت. ولقد أجري في هذه الدراسة "تحليل قطع محددة متنوعة الأطوال (RFLP)" على النواتج المنسلة لتضخيم (بواسطة بي سي آر) جينات 16S rRNA الموجودة في دنا تم الحصول عليه من ميكروبيوتا الإحليل لخمسة أفراد أصحاء. ولقد وجد ٧١ نمط RFLP type مختلف في هذه المجموعة من الأفراد، وكانت التتابعات مناظرة لمجموعة متنوعة كبيرة من الكائنات الحية بالإضافة إلى أنماط تطويرية جديدة.



الشكل رقم (١٠، ٧) تقدير غير معتمد على الاستزراع لدى انتشار *Mollicutes* في الإحليل لـ ١٠٠ شخص بالغ سليم. وقد أجري تضخيم لجينات 16S rRNA باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل على الدنا المستخلص من العينات، باستخدام بادئات متخصصة لعدد من *Mollicutes* (١٤).

وتمثل القائمة الآتية فقط بعضاً من الـ ٧١ نمطاً RFLP type المرصودة - تلك التي كانت مهيمنة على العينات (١٣).

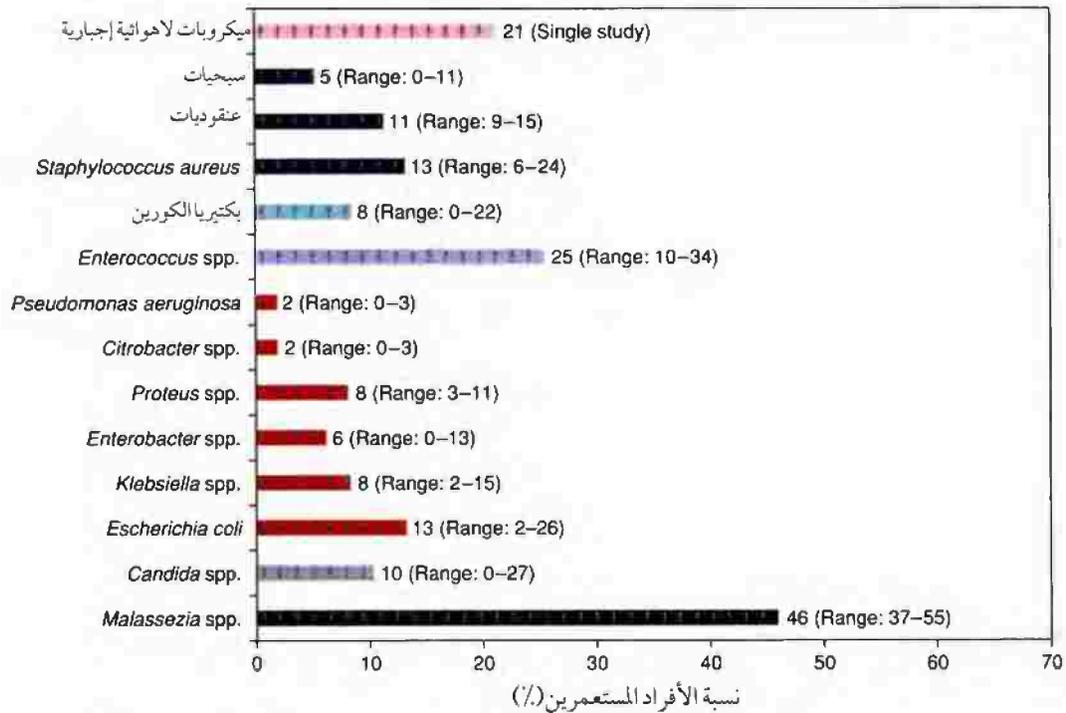
- *Pseudomonas gassardii*
- *Pseudomonas libanensis*
- *Pseudomonas synxantha*
- *Pseudomonas fluorescens*
- *Pseudomonas veronii*
- *Pseudomonas picketti*
- *Pseudomonas* sp strain IC038771
- *Pseudomonas* sp clone NBO.IH852
- *Streptococcus* sp. oral strain H6 1043

والعديد من التتابعات المناظرة لكائنات حية لم يسبق رصدها في الإحليل من قبل قد شملت عدد من *Pseudomonas*، *Ralstonia*، و *Sphingomonas*، وهي عادة ما تتواجد في عينات المياه، ولذلك ربما تمثل ملوثات (مشتقة من الماء الذي استخدم غسل الإحليل قبل أخذ العينات)، وليست أعضاء حقيقية لميكروبيوتا الإحليل. ومن الكائنات الحية المستزرعة من الإحليل الذكري (مدرجة في الجدول رقم ٢، ٧)، فإن عدداً من *Streptococcus* فقط قد رصد بشكل متكرر باستخدام هذا المنهج غير المعتمد على الاستزراع.

ولقد أجريت كذلك دراسة غير المعتمدة على الاستزراع لتقدير مدى انتشار *Mollicutes* في الإحليل، ولقد وجدت هذه الدراسة أن *Ureaplasma spp* كانت أكثر انتشاراً بكثير من عدد من *Mycoplasma* (الشكل رقم ١٠، ٧). علاوة على ذلك، فقد أظهر معدل عزل *Ureaplasma spp* ارتباطاً كبيراً مع زيادة النشاط الجنسي.

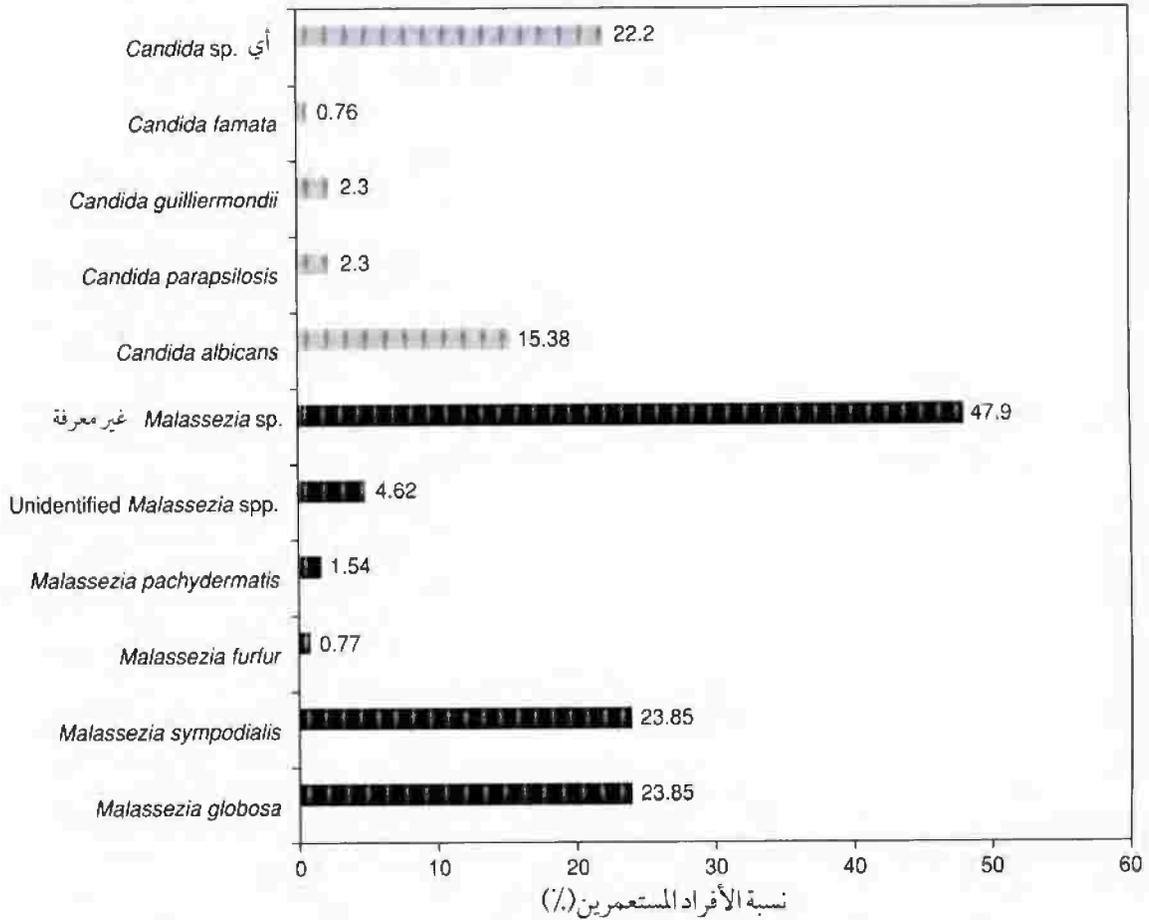
### (٧، ٤، ٣) ميكروبيوتا حشفة القضيب *Microbiota of the Glans Penis*

هناك تباين هائل في ميكروبيوتا حشفة القضيب بين الأفراد ويعتمد ذلك على: (١) ما إذا كان الفرد مختوناً أم لا، (٢) مستوى النظافة الشخصية، و (٣) نوع ومعدل النشاط الجنسي (إن وجد) الذي يزاوله الفرد. وفي حالة الأفراد غير المختونين يكون انتشار الحرارة، تبخر السوائل، وتقشر الطبقة الطلائية أقل كفاءة نتيجة وجود القلفة، مما يؤدي إلى أن المنطقة الكامنة (فراغ القلفة) تكون بيئة دافئة، أكثر رطوبة، لاهوائية، بيئة ذات رقم هيدروجيني متعادل إلى قلوي. وأحد المصادر الهامة للمغذيات في هذه المنطقة هو اللخن (انظر الفقرة ٣، ٧). وكثافة النصاب الميكروبي لحشفة القضيب تكون أعلى في الأفراد المختونين عنها في الأفراد غير المختونين، وترصد الميكروبات اللاهوائية سالبة الجرام، المكورات المعوية، *Staph. aureus*، وعضويات لاهوائية اختيارية سالبة الجرام أكثر في الفئة الأولى (غير المختونين)، (الشكل رقم ١١، ٧). وترصد كذلك كثيراً *Malassezia spp* (بشكل رئيس *Mal. sympodialis* و *Mal. glibosa* و *Can. albicans*). وهناك ثلاثة أنواع من *Trichomonas spp* توجد مقترنة بلخن الأفراد غير المختونين - *T. phagedensis*، *T. refringens*، و *T. minutum*.



الشكل رقم (٧، ١١). معدل عزل ميكروبات من حشفة القضيب لذكور غير مختونين. والقيم الموضحة هي متوسط قيم (ونطاقات) مشتقة من نتائج سبع دراسات شملت ٥٤٢ ذكراً من جميع الأعمار (١٥-٢١).

وفي الأفراد المختونين تكون الميكروبيوتا أقل تنوعاً، وتميل إلى أن تشبه تلك الخاصة بمناطق الجلد الغنية بالدهن الدهنية- تتواجد *Propionibacterium acnea*، CNS، و مجموعة بكتيريا الكورين بشكل متكرر. ويمكن أن تعزل مجموعة متنوعة من الخميرة من حشفة القضيب في الأفراد غير المختونين (الشكل رقم ١٢، ٧). والـ *Malassezia spp* هي الخميرة الأكثر عزلاً، وربما يرجع ذلك إلى تراكم اللجن تحت القلف - حيث تفضل *Malassezia spp* البيئات الغنية بالدهون.



الشكل رقم (٧، ١٢). معدل عزل الخمائر من حشفة القضيب لـ ١١٧ شخصاً بالغاً سليماً غير مختون.

#### (٧، ٤، ٤) ميكروبيوتا البروستاتا *Microbiota of the Prostate*

ما إذا كانت بروستاتا الفرد السليم تأوي ميكروبيوتا أم لا، فإنها لا تزال قضية جدلية، وذلك بسبب الصعوبة في تفسير النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسات التي أجريت. ومشكلة رئيسية هي الحصول على عينات خالية من التلوث بكائنات حية من الإحليل. مع ذلك، فحتى في حالة دراسة جذعات من البروستاتا، فإن النتائج لم تكن جازمة - فقد أفادت دراسات مستخدمة كلاً من منهجيات جزئية والاستزراع، بوجود وغياب البكتيريا.

## (٧, ٥) نظر عامة على ميكروبيوتا الجهازين البولي و التناسلي الذكري

## Overview of the Microbiota of the Male Urinary and Reproductive Systems

من مختلف مناطق القناة البولية والتناسلية في الذكور، فيبدو أن الميكروبات تستعمر الجزء السفلي من الإحليل وحشفة القضيب فقط. و بخلاف الإناث، حيث تتواجد الميكروبات على امتداد طول الإحليل، فإنه يمكن رصد الميكروبات في الستة ستميرات السفلى فقط من الإحليل الذكري. والكائنات الحية الأكثر عزلاً هي CNS، سبقيات مسببة للاخضرار، *Corynebacterium* spp، GPAC، وGNAP، ويتباين تركيب الميكروبيوتا على امتداد الإحليل. إن ممارسة النشاط الجنسي تكون ذات تأثير شديد (دراماتيكي) على ميكروبيوتا الإحليل - تصبح أكثر تعقيداً وتحتوي على كائنات حية مشتقة من المهبل. وتختلف ميكروبيوتا حشفة القضيب بشدة بين الأفراد المختونين وغير المختونين - حيث تكون كثافة النصاب الميكروبي والتنوع أعلى في الأخير. وتتواجد عادةً *Malassezia* spp الميكروبات اللاهوائية، والعصوبات اللاهوائية الاختيارية سالبة الجرام في الأفراد غير المختونين، في حين تهيمن *Corynebacterium* spp و *Propionibacterium* spp في الأفراد المختونين. ولقد نشرت دراسات قليلة جداً غير قائمة على الاستزراع لميكروبيوتا الإحليل.

## المراجع

## 7.6 SOURCES OF DATA USED TO COMPILE FIGURES

- 1 Montagnini Spaine, D., Mamizuka, E.M., Pereira Cedenho, A. and Srougi, M. (2000) *Urology* 56, 207-10.
- 2 Cottell, E., Harrison, R.F., McCaffrey, M., Walsh, T., Mallon, E. and Barry-Kinsella, C. (2000) *Fertil Steril* 74, 465-70.
- 3 Korrovits, P., Punab, M., Turk, S. and Mandar, R. (2006) *Eur Urol* 50, 1338-44.
- 4 Mazuecos, J., Aznar, J., Rodriguez-Pichardo, A. et al. (1998) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10, 237-42.
- 5 Bowie, W.R., Wang, S.P., Alexander, E.R., Floyd, J., Forsyth, P.S., Poilock, H.M., Lin, J.S., Buchanan, T.M. and Holmes, K.K. (1977) *J Clin Invest* 59, 735-42.
- 6 Furness, G., Kamat, K.L.H., Kaminski, Z. and Seebode, J.J. (1973) *Invest Urol* 10, 378-91.
- 7 Chambers, C.V., Shafer, M.A., Adger, H., Ohm-Smith, M., Milkstein, S.G., Irwin, C.E. Jr., Schachter, J. and Sweet, R. (1987) *J Pediatr* 110, 314-21.
- 8 Iser, P., Read, T.R.H., Tabrizi, S., Bradshaw, C., Lee, D., Horvarth, L., Garland, S., Denham, I. and Fairley, C.K. (2005) *Sex Transm Inf* 81, 163-5.
- 9 Bradshaw, C.S., Tabrizi, S.N., Read, T.R.H., Garland, S.M., Hopkins, C.A., Moss, L.M. and Fairley, C.K. (2006) *J Infect Dis* 193, 336-45.
- 10 Levendoglu, F., Ugurlu, H., Ozerbil, O.M., Tuncer, I. and Ural, O. (2004) *Spinal Cord* 42, 106-9.
- 11 Eggert-Kruse, W., Rohr, G., Strock, W., Pohl, S., Schwalbach, B. and Runnebaum, B. (1995) *Human Reprod Update* 1, 462-78.
- 12 Turk, S., Korrovits, P., Punab, M. and Mandar, R. (2007) *Int J Androl* 30, 123-8.
- 13 Riemersma, W.A., van der Schee, C.J., van der Meijden, W.I., Verbrugh, H.A. and van Belkum, A. (2003) *J Clin Microbiol* 41, 1977-86.
- 14 Takahashi, S., Takeyama, K., Miyamoto, S., Ichihara, K., Maeda, T., Kunishima, Y., Matsukawa, M. and Tsukamoto, T. (2006) *J Infect Chemother* 12, 269-71.
- 15 Iskit, S., Ilkit, M., Turaç-Biçer, A., Demirbindi, H. and Turker, M. (2006) *Med Mycol* 44, 113-17.
- 16 Mayser, P., Schütz, M., Schuppe, H.C., Jung, A. and Schill, W.B. (2001) *BJU Int* 88, 554-8.
- 17 Savaş, C., Çakmak, M., Yorgancıgil, B. and Bezir M. (2000) *Int Urol Nephrol* 32, 85-7.
- 18 Tokgöz, H., Polat, F., Tan, M.O., Sipahi, B., Sultan, N. and Bozkirli, I. (2005) *Int Urol Nephrol* 37, 101-5.
- 19 Agartan, C.A., Kaya, D.A., Öztürk, C.E. and Gulcan, A. (2005) *Jpn J Infect Dis* 58, 276-8.
- 20 Gunsar, C., Kurutepe, S., Alparlan, O., Yilmaz, O., Daglar, Z., Sencan, A., Genc, A., Taneli, C. and Mir, E. (2004) *Urol Int* 72, 212-15.
- 21 Serour, F., Samra, Z., Kushel, Z., Gorenstein, A. and Dan, M. (1997) *Genitorin Med* 73, 288-90.

## 7.7 FURTHER READING

- Agartan, C.A., Kaya, D.A., Ozturk, C.E. and Gulcan, A. (2005) Is aerobic preputial flora age dependent? *Jpn J Infect Dis* 58, 276–8.
- Aridogān, I.A., Ilkit, M., Izol, V. and Ates, A. (2005) *Malassezia* and *Candida* colonisation on glans penis of circumcised men. *Mycoses* 48, 352–6.
- Balat, A., Karakok, M., Guler, E., Ucaner, N. and Kibar, Y. (2007) Local defense systems in the prepuce. *Scand J Urol Nephrol* 21, 1–3.
- Bourgeon, F., Evrard, B., Brillard-Bourdet, M., Collet, D., Jégou, B. and Pineau, C. (2004) Involvement of semenogelin-derived peptides in the antibacterial activity of human seminal plasma. *Biol Reprod* 70, 768–74.
- Chambers, C.V., Shafer, M.A., Adger, H., Ohm-Smith, M., Millstein, S.G., Irwin, C.E. Jr., Schachter, J. and Sweet, R. (1987) Microflora of the urethra in adolescent boys: Relationships to sexual activity and nongonococcal urethritis. *J Pediatr* 110, 314–21.
- Chowdhury, P., Sacks, S.H. and 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.
- Cottell, E., Harrison, R.F., McCaffrey, M., Walsh, T., Mallon, E. and Barry-Kinsella, C. (2000) Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? *Fertil Steril* 74, 465–70.
- Deguchi, T., Yoshida, T., Miyazawa, T., Yasuda, M., Tamaki, M., Ishiko, H. and Maeda, S.I. (2004) Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 31, 192–5.
- Ganz, T. (2001) Defensins in the urinary tract and other tissues. *J Infect Dis* 183, S41–2.
- Hochreiter, W.W., Duncan, J.L. and Schaeffer, A.J. (2000) Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 163, 127–30.
- Iser, P., Read, T.R.H., Tabrizi, S., Bradshaw, C., Lee, D., Horvarth, L., Garland, S., Denham, I. and Fairley, C.K. (2005) Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: A case control study. *Sex Transm Inf* 81, 163–5.
- Iskit, S., Ilkit, M., Turaç-Biçer, A., Demirhindi, H. and Turker, M. (2006) Effect of circumcision on genital colonization of *Malassezia* spp. in a pediatric population. *Med Mycol* 44, 113–17.
- Ivanov, Y.B. (2007) Microbiological features of persistent nonspecific urethritis in men. *J Microbiol Immunol Infect* 40, 157–61.
- Jensen, J.S. (2004) *Mycoplasma genitalium*: The aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18, 1–11.
- Jensen, J.S., Björnellus, E., Dohn, B. and Lidbrink, P. (2004) Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 42, 683–92.
- Korrovits, P., Punab, M., Türk, S. and Mändar, R. (2006) Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV Category) prostatitis. *Eur Urol* 50, 1338–44.
- Lee, J.C., Muller, C.H., Rothman, L., Agnew, K.J., Eschenbach, D., Ciol, M.A., Turner, J.A. and Berger, R.E. (2003) Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol* 169, 584–8.
- Levendoglu, E., Ugurlu, H., Ozerbil, O.M., Tuncer, I. and Ural, O. (2004) Urethral cultures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 42, 106–9.
- Maeda, S.I., Deguchi, T., Ishiko, H., Matsumoto, T., Naito, S., Kumou, H., Tsukamoto, T., Onodera, S. and Kamidono, S. (2004) Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in patients with non-gonococcal urethritis using polymerase chain reaction-microtiter plate hybridization. *Int J Urol* 11, 750–4.
- Mayer, P., Schütz, M., Schuppe, H.C., Jung, A. and Schill, W.B. (2001) Frequency and spectrum of *Malassezia* yeasts in the area of the prepuce and glans penis. *BJU Int* 88, 554–8.
- Mazuecos, J., Aznar, J., Rodriguez-Pichardo, A., Marmesat, F., Borobio, M.V., Perca, E.J. and Camacho, F. (1998) Anaerobic bacteria in men with urethritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10, 237–42.
- Montagnini Spaine, D., Mamizuka, E.M., Pereira Cedenho, A. and Srougi, M. (2000) Microbiologic aerobic studies on normal male urethra. *Urology* 56, 207–10.
- Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J. and Gauz, T. (2001) Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 276, 7806–10.
- Pudney, J. and Anderson, D.J. (1995) Immunobiology of the human penile urethra. *Am J Pathol* 147, 155–65.
- Riemersma, W.A., van der Schoe, C.J., van der Meijden, W.I., Verbrugh, H.A., and van Belkum, A. (2003) Microbial population diversity in the urethras of healthy males and males suffering from nonchlamydial, nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol* 41, 1977–86.
- Saemann, M.D., Weichhart, T., Horl, W.H. and Zlabinger, G.J. (2005) Tamm-Horsfall protein: A multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 35, 227–35.
- Sanočka-Maciejewska, D., Ciupińska, M. and Kurpisz, M. (2005) Bacterial infection and semen quality. *J Reprod Immunol* 67, 51–6.

- 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. *Glycoconjugate J* 22, 383-94.
- Sirigu, P., Perra, M.T. and Turno, F. (1995) Immunohistochemical study of secretory IgA in the human male reproductive tract. *Andrologia* 27, 335-9.
- Spaine, D.M., Mamizuka, E.M., Cedenho, A.P. and Srougi, M. (2000) Microbiologic aerobic studies on normal male urethra. *Urol* 56, 207-10.
- Svenstrup, H.F., Jensen, J.S., Björnelius, E., Lidbrink, P., Birkelund, S. and Christiansen, G. (2005) Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 43, 3121-8.
- Takahashi, S., Takeyama, K., Miyamoto, S., Ichihara, K., Maeda, T., Kunishima, Y., Matsukawa, M. and Tsukamoto, T. (2006) Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 12, 269-71.
- Taylor-Robinson, D., Gilroy, C.B. and Keane, F.E. (2003) Detection of several *Mycoplasma* species at various anatomical sites of homosexual men. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22, 291-3.
- Tokgöz, H., Polat, F., Tan, M.O., Sipahi, B., Sultan, N. and Bozkirli, I. (2005) Preputial bacterial colonisation in preschool and primary school children. *Int Urol Nephrol* 37, 101-5.
- Turk, S., Korrovits, P., Punab, M. and Mandar, R. (2007) Coryneform bacteria in semen of chronic prostatitis patients. *Int J Androl* 30, 123-8.
- Virecoulon, F., Wallet, F., Fruchart-Flamenbaum, A., Rigot, J.M., Peers, M.C., Mitchell, V. and Courcol, R.J. (2005) Bacterial flora of the low male genital tract in patients consulting for infertility. *Andrologia* 37, 160-5.
- 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.
- Wijesinha, S., Atkins, B.L., Dudley, N.E. and Tam, P.K.H. (1998) Does circumcision alter the periurethral bacterial flora? *Pediatr Surg Int* 13, 146-8.
- Wildeboer-Veloo, A.C., Harmsen, H.J., Welling, G.W. and Degener, J.E. (2007) Development of 16S rRNA-based probes for the identification of Gram-positive anaerobic cocci isolated from human clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 13, 985-92.
- Willen, M., Holst, E., Myhre, E.B. and Olsson, A.M. (1996) The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men. *Scand J Urol Nephrol* 30, 387-93.
- Woolley, P.D. (2000) Anaerobic bacteria and non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 11, 347-8.
- Woolley, P.D., Kinghorn, G.R., Talbot, M.D. and Duerden, B.I. (1990) Microbiological flora in men with non-gonococcal urethritis with particular reference to anaerobic bacteria. *Int J STD AIDS* 1, 122-5.
- Yoshida, T., Deguchi, T., Ito, M., Maeda, S., Tamaki, M. and Ishiko, H. (2002) Quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 40, 1451-5.