

الميكروبيوتا المستوطنة للقناة التنفسية

THE INDIGENOUS MICROBIOTA OF THE RESPIRATORY TRACT

إن الوظيفة الرئيسة للجهاز التنفسي هي تزويد الدم بالأكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون من الدم، والذي ينتقل خلال كل الجسم عن طريق الجهاز القلبي الوعائي. ويحدث تبادل الغازات بين الجهازين في الغشاء التنفسي الذي يبطن الرئة. والجهاز التنفسي يتكون أساساً من: (١) تجمعات من الأنابيب (تعرف بالقناة التنفسية) لتوصيل الهواء، (٢) الغشاء التنفسي لتبادل الغازات، (٣) آلية تنفس (الرئة، الحجاب الحاجز، والعضلات المصاحبة) لتوصيل الغازات من وإلى الغشاء التنفسي. والمساحة السطحية الكلية للغشاء المخاطي التنفسي تبلغ حوالي ٨٠ م^٢ - تمثل هذه أكثر من ٢٥٪ من المساحة السطحية الكلية لأسطح الأغشية المخاطية في الشخص البالغ. والقسم الوحيد من الجهاز التنفسي الذي تستعمره الميكروبات هو القناة التنفسية.

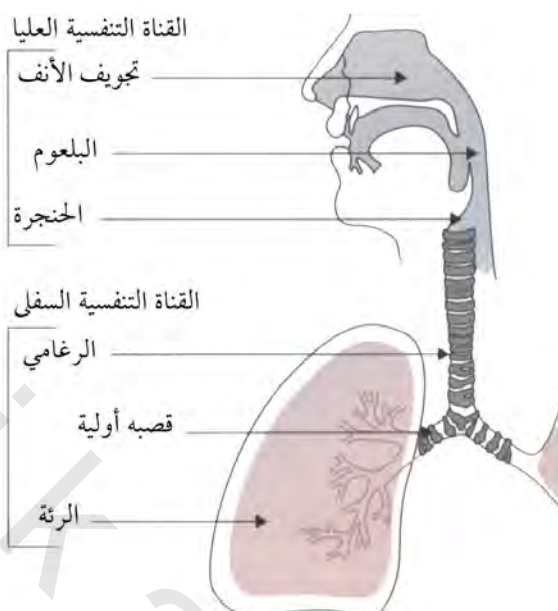
(١، ٤) تشريح وفسولوجيا الجهاز التنفسي

Anatomy and Physiology of the Respiratory Tract

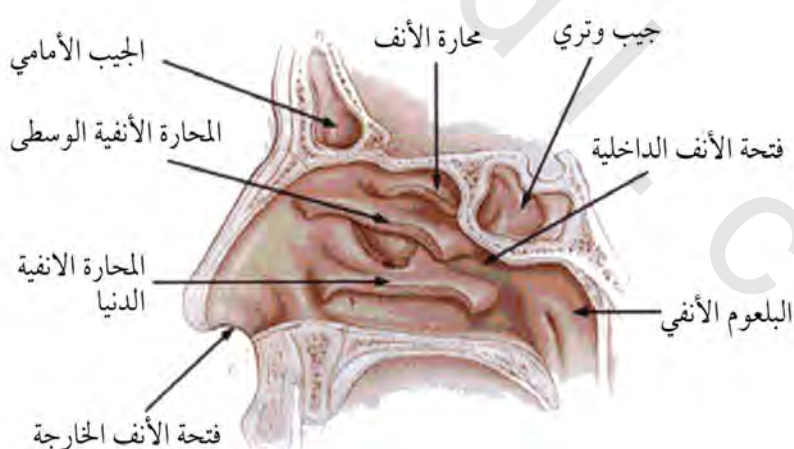
تتكون القناة التنفسية من منطقتين رئيسيتين (الشكل رقم ١، ٤): (١) القناة التنفسية العليا (الأنف والبلعوم)، (٢) القناة التنفسية السفلى (الحنجرة، والرقامي، والقصبات، والقصيبات، والقنوات السنخية، والجيوب السنخية والأسناخ). والقناة التنفسية العليا تكون مستعمرة بشدة بالميكروبات، في حين أن القناة التنفسية السفلى لا تحتوي على ميكروبيوتا مستوطنة. مع ذلك، فيمكن رصد ميكروبات في الأخير (خصوصاً في القصبه الهوائية والحنجرة) نتيجة رشف إفرازات محتوية على ميكروبات من القناة التنفسية العليا.

(١، ٤) الأنف Nose

تتكون الأنف من جزء خارجي ظاهر، وتجويف داخلي كبير في الجمجمة (الشكل رقم ٢، ٤). ويستنشق الهواء عن طريق فتحتي الأنف الخارجية والتي تحتوي على شعر لتصفية الجسيمات الكبيرة. ويمر الهواء بعد ذلك عبر ثلاثة نتوءات عظمية (قرينات الأنف) حيث تقسم تجويف الأنف إلى ثلاث ممرات هوائية تعرف بالصماخات. ويغطي المخاط قرينات الأنف، حيث تتعلق بها أي جسيمات صغيرة وكذلك يدفئ ويرطب الهواء.



الشكل رقم (١, ٤). الجهاز التنفسي في البشر. (من http://www.training.seer.cancer.gov/moudule_anatomy/anatomy_plcysiology_home.html)
 ممول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع
 جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.



الشكل رقم (٢, ٤). الأنف والتجويف الفموي للبشر. (من http://www.training.seer.cancer.gov/moudule_anatomy/anatomy_phyysiology_home.html)
 ممول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER] ، برنامج
 بالشراكة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

وتفتح كل من فتحتي الأنف الخارجية على دهليز والذي يشكل واحدة من الغرف الداخلية لتجويف الأنف. والمنطقة الأمامية للدهليز مبطننة بطبقة طلائية حرشفية طبقية متقرنة (ذات طبقة كيراتينية) والتي تحتوي على شعر، غدد دهنية وعرقية. وتمتد هذه إلى الداخل بمقدار ١-٢ سم، وتنضم إلى الطبقة الطلائية الحرشفية غير المتقرنة للمنطقة الخلفية. وتمثل هذه منطقة انتقالية بين الطبقة الطلائية المتقرنة للمنطقة الأمامية والغشاء المخاطي التنفسي لباقي تجويف الأنف. والغشاء المخاطي التنفسي هو طبقة طلائية عمودية طبقية كاذبة ذات أهداب، وبها العديد من خلايا جوبليت المفرزة للمخاط (الشكل رقم ٣، ٤). وتقوم الأهداب بتحريك المخاط والجسيمات المعلقة به إلى الخلف خلال فتحات الأنف الداخلية إلى الحنجرة حيث تبتلع أو تطرد عن طريق الكحة. وتفرز طلائية الأنف لتر تقريباً من السوائل (وتبتلع) كل يوم.

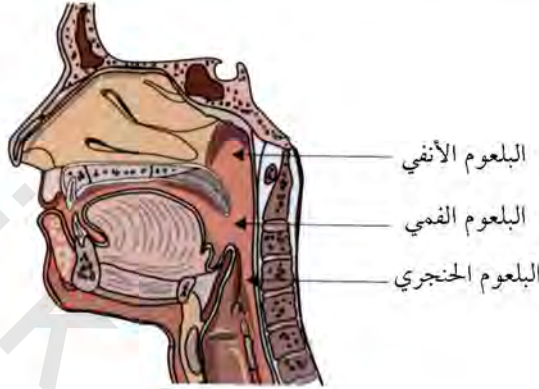


الشكل رقم (٣، ٤). (أ) صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع لقطاع عرضي في الطبقة الطلائية التنفسية توضح (G) خلايا جوبليت (C) خلايا مهدبة، و (B) خلايا قاعدية. شريط المقياس ١٠ ميكرومتر. (ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح للطبقة الطلائية التنفسية توضح قمم (G) خلايا جوبليت و (C) خلايا مهدبة. يمكن ملاحظة الحبيبات الإفرازية في خلايا جوبليت وتحت أغشيتها السيتوبلازمية. شريط المقياس ٣٠ ميكرومتر. مستنسخة بتصريح من: Jeffery, P.K. and Li, D. (1997). *Airway mucosa: Secretory Cells, mucus and mucins genes. European Respiratory Society Journal* 10, 1655-62. الجمعية الأوروبية للجهاز التنفسي المحدودة، شيفلد، المملكة المتحدة.

Pharynx (١، ٢، ٤) البلعوم

البلعوم هو أنبوية تمتد من الأنف الداخلية إلى أسفل متجهة إلى الحنجرة حتى البلعوم، وتتكون من ثلاث مناطق رئيسة - البلعوم الأنفي (الخيšوم)، والبلعوم الفمي (الحلقوم)، والبلعوم الحنجري (الشكل رقم ٤، ٤). والبلعوم الأنفي (الخيšوم) مبطن بطبقة طلائية عمودية، طبقة كاذبة ذات أهداب، بحيث تقوم أهدابها بدفع المخاط في اتجاه تجويف الفم (الشكل رقم ٣، ٤). وفي الخلف من البلعوم الأنفي توجد لوزة البلعوم. وفضلاً عن

أن البلعوم الفمي له اتصال بالبلعوم الأنفي (الخيšوم) والبلعوم الخنجري، فإن له فتحة على تجويف الفم (الحلق) حيث يمر من خلالها الغذاء، الشراب، والهواء. ويحتوي كذلك على لوزة الحنك واللسان. والبلعوم الفمي والبلعوم الخنجري مبطنان بطبقة طلائية حرشفية، طبقة غير متقرنة. ويعمل البلعوم كطريق مرور للغذاء، الشراب والهواء. ولكنه يأوي أيضاً اللوزتين وهي أنسجة ليمفاوية هامة.



الشكل رقم (٤، ٤). المناطق الرئيسية للبلعوم في البشر. (من http://www.training.seer.cancer.gov/module_anatomy/anatomy_physiology_home.html محمول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER] ، برنامج بالشراكة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية).

(٤، ١، ٣) Larynx الحنجرة

تقوم الحنجرة بربط البلعوم بالرغامى، وتعمل كعضلة عاصرة لمنع دخول أي شيء غير الهواء إلى الرئة (شكل ٥-٤). وهي مبطنة بشكل رئيسي بطبقة طلائية عمودية ذات أهداب.

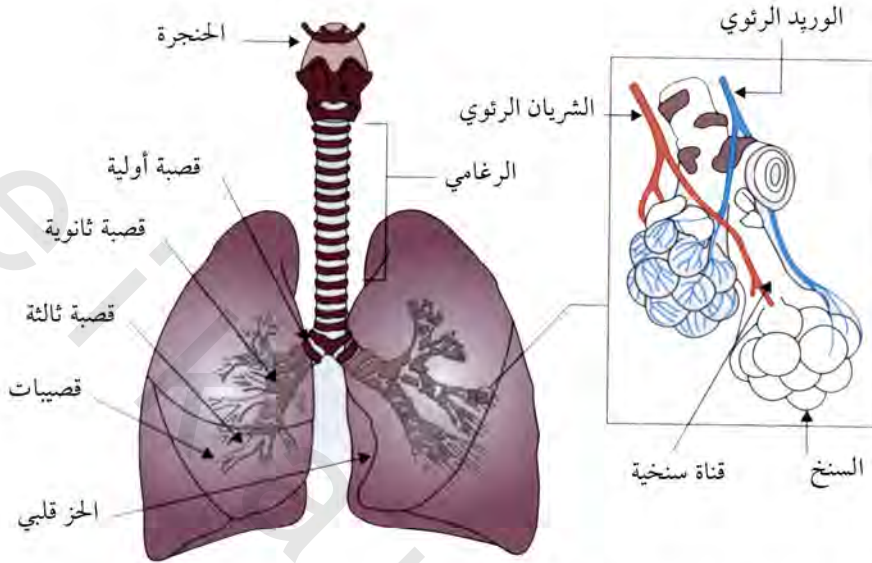
(٤، ١، ٤) Trachea الرغامى

يقوم الرغامى بربط الحنجرة بالرئتين، ويتفرع عند نهايته السفلى ليكون قصبتين. وهو مبطن بطبقة طلائية عمودية طبقة كاذبة ذات أهداب، وتحتوي على العديد من خلايا جوبليت (الشكل رقم ٤، ٣). تقوم الأهداب بتحريك المخاط والجسيمات المعلقة به إلى أعلى في اتجاه الحنجرة.

(٤، ١، ٥) Bronchi and Bronchioles القصبات والقصيبات

كل من الفرعين القصبيين الأولى من قاعدة الرغامى (القصبة اليسرى واليمنى الأولية) تنقسم بشكل متتابع لتكون القصبات الشئائية، القصبات الرباعية، القصيبات وأخيراً القصيبات الطرفية. وكلما أصبحت هذه التراكيب أضيق، تغيرت الطبقة الطلائية المبطنة: ومن ثم، فإن القصبات تكون مبطنة بطبقة طلائية عمودية، طبقة كاذبة ذات

أهداب، ومحتوية على خلايا جوبليت. والقصيبات الأكبر لديها طبقة طلائية عمودية بسيطة ذات أهداب وبها عدد قليل من خلايا جوبليت. ومن ناحية أخرى، فإن القصيبات الطرفية تكون ذات طبقة طلائية مكعبة، بسيطة غير مهدبة ولا تحتوي على خلايا جوبليت.



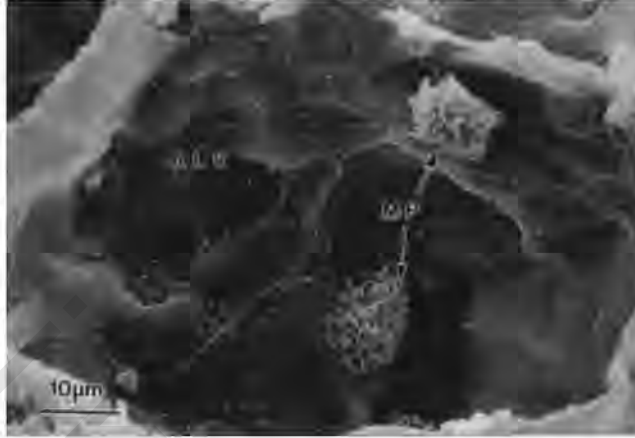
الشكل رقم (٥، ٤). القناة التنفسية السفلى في البشر. (من http://www.training.seer.cancer.gov/moudule_anatomy/anatomy_physiology/home.html من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER] برنامج بالشاركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية).

(٦، ١، ٤) السرخ Alveolus

تقوم القصبينات الطرفية بمزيد من الانقسام لتكون القصبينات التنفسية، والتي تنقسم كل منها إلى العديد (٢-١١) من القنوات السنخية. وكلا هذين التركيبين يكون مبطناً بطبقة طلائية بسيطة مكعبة غير مهدبة. وتفتح كل قناة سنخية إلى جيب سنخي والذي يتكون من عدد من السنوخ.

والسرخ هو تركيب مكعب الشكل، وهو مبطن بخلايا سنخية من النوع الأول I وهي عبارة عن خلايا طلائية بسيطة حيث تكون بطانة مستمرة تقريباً - هذا هو مكان تبادل الغازات ويمثل الغشاء التنفسي. ويتخلل الخلايا السنخية من النوع الأول خلايا سنخية من النوع الثاني II، وهي خلايا طلائية مكعبة ذات عدد هائل من الزوائد الدقيقة - تفرز السائل السنخي وكذلك خلايا جذعية، ولذلك فيمكنها أن تحل محل خلايا النوع الأول I النافقة. ويوفر السائل طبقة بيئية دافئة رطبة بين الهواء وخلايا النوع الأول I، وبالتالي يسهل من تبادل الغازات. ويحتوي السائل السنخي كذلك على مواد نشطة سطحياً (دهون فوسفاتية وبروتينات)، والتي تمنع من انهيار السنخ على بعضها البعض. وتحيط شبكة من الشعيرات الدموية السنخ، وينفصل الهواء في السنخ من الدم في الشعيرات الدموية بواسطة الغشاء التنفسي - وهو ذو سمك ٥، ٠ ميكرومتر تقريباً فقط و بالتالي يُسهل من عملية نفاذ الغازات. ويوجد حوالي ٣٠٠ مليون سنخ في

الرئتين، وهي ذات مساحة سطحية كلية حوالي ٧٠م^٢، وبالتالي تمكن من التبادل السريع للأوكسجين وثنائي أكسيد الكربون بين الدم والهواء.



الشكل رقم (٦، ٤). صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لرئة فأر، توضح محيطات كرات الدم الحمراء في الشعيرات الدموية المحيطة واثنين من المكروفاج (MP) في الفراغ السنخي (ALV). وتمثل مكروفاجات السنخ ٩٥٪ تقريباً من كرات الدم البيضاء في المساحات الهوائية للرئة البشرية. منقولة بتصريح من: Martin, T.R. and Frevert, C.W. (2005) *Innate Immunity in the lungs. Proc Am Thorac Soc* 2, 403-11. نيويورك، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية.

(٢، ٤) النظام الدفاعي المضاد للميكروبات للجهاز التنفسي

Antimicrobial Defense of the Respiratory Tract

لقد تطورت آليات دقيقة لحماية الجهاز التنفسي من الإصابة بالأعداد الهائلة من الميكروبات الموجودة في الأحجام الكبيرة من الهواء (١٠٠٠٠ لتر تقريباً) التي تستنشق يومياً. وإحدى هذه الآليات هي التنظيف المخاطي ذو الأهداب، والمستول بشكل كبير عن الحفاظ على أجزاء الجهاز التنفسي خالية من الميكروبات والأجسام الغريبة. وينطوي هذا النظام على اصطياد الميكروبات والأجسام الغريبة في طبقة من المخاط والتي تغطي السطح الطلائي. حيث تقوم الخلايا الطلائية ذات الأهداب بعد ذلك بطرد هذا المخاط، في اتجاه البلعوم الفمي، حيث يبتلع أو يطرد (يبصق) للخارج. ويوجد هذا النظام (عادةً ما يطلق عليه المصعد المخاطي ذو الأهداب) في الثلثين الخلفيين للتجويف الأنفي والبلعوم الأنفي، ومن الحنجرة إلى أسفل نحو - لكن لا يشمل - القصبيات الطرفية. والخلايا ذات الأهداب هي أكثر الخلايا عدداً في هذه المناطق، وكل خلية تحتوي على حوالي ٢٠٠ من الأهداب على سطحها الخارجي (الشكل رقم ٣، ٤، ٧). والطبقة الطلائية ذات الأهداب تكون مغطاة بغشاء (سمكه ٥٠-٦٠ ميكرومتر) من سائل سطح ممر الهواء (ASL)، والذي يتكون من طبقتين، الطبقة السفلى (سائل ما حول الأهداب) هي طبقة مائية على شكل محلول، بينما الطبقة العليا (طبقة هلام مخاطي) أكثر لزوجة وتكون هلام، ويفصل الطبقتين طبقة رقيقة من مادة نشطة سطحياً (الشكل رقم ٧، ٤).



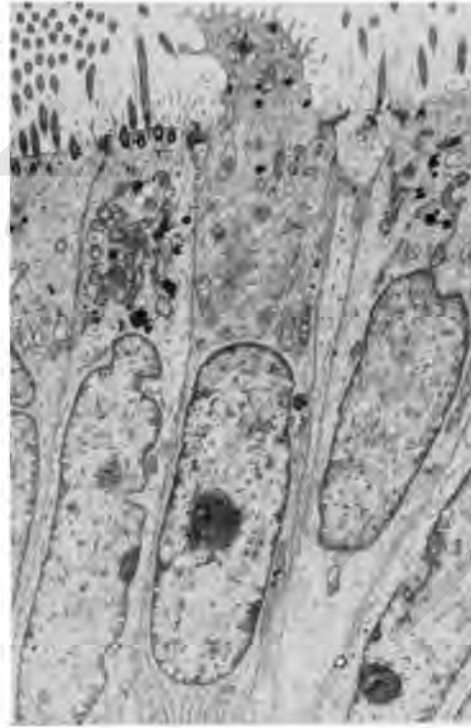
الجدول رقم (١, ٤). المركبات المضادة للميكروبات الموجودة في السائل الأنفي، وفي سائل ممر الهواء. تفاصيل الأنشطة المضادة للميكروبات لمختلف المركبات موضحة في الجدول رقم (١٢, ١).

مركب مضاد للميكروبات		وجوده (وتركيبه في حالة معرفته)	
		سائل الأنف	سائل ممر الهواء
ليسوزيم		٢٥٠-٥٠٠ ميكروجم/مل	١-٠, ١ مجم/مل
لاكتوفيرين		٨٠-٢٠٠ ميكروجم/مل	١-٠, ١ مجم/مل
مثبط بروتين كرات الدم البيضاء		٨٠-١٠ ميكروجم/مل	١-٠, ١ مجم/مل
الإفرازي A ₂ فوسفوليبيز		نعم	نعم
دفاعي ١-البشري من النوع بيتا		نعم	١ ميكروجم/مل
دفاعي ٢-البشري من النوع بيتا		٣, ٤-٠, ٤ ميكروجم/مل	١ ميكروجم/مل
بيتيد ١-النيتروفييل البشري		نعم	١٠ ميكروجم/مل
LL-37		نعم	نعم
إلافين		٧ نانوجم/مل	نعم
ستاثيرين		نعم	لا تتوفر بيانات
بروتين معزز للقتل البكتيري (BPI) النفاذية		نعم	نعم
جلانديولين		نعم	لا تتوفر بيانات
بيتيد سالب الشعنة		نعم	لا تتوفر بيانات
أكسيد النيتريك والأنواع المتفاعلة الأخرى من النيتروجين		لا تتوفر بيانات	٨, ٣-٠, ٣ ملمولر
SPLUNCI		نعم	نعم
IgA		٤٩-٢١٨ مجم/١٠٠ مل	٥-٢٠٠ مجم/١٠٠ مل
IgG		١٤-٣٦ مجم/١٠٠ م	٩-٢٠ مجم/١٠٠ مل
IgM		١٠< مجم/١٠٠ مل	نعم
لاكتوبروأوكسيديز		نعم	٦٥, ٠ مجم/مجم بروتين مفرز

(١, ٢, ٤) تجويف الأنف Nasal Cavity

يقوم الشعر الموجود في فتحتي الأنف الأمامية بإزالة الجسيمات الكبيرة المستنشقة والمحملة بالميكروبات، بينما تصبح الجسيمات الأصغر والميكروبات معلقة في المخاط الذي يغطي الغشاء المخاطي الأنفي، ويقوم المصعد المخاطي المهذب في الثلثين الخلفيين للغشاء المخاطي الأنفي بطرد الجسيمات العالقة بالمخاط إلى البلعوم. مع ذلك، ففي المنطقة الأمامية للغشاء المخاطي الأنفي (حيث لا يعمل المصعد المخاطي المهذب)، فإن المركبات القاتلة للميكروبات التي

تتجها الطبقة الطلائية (الشكل رقم ١٠، ٤)، والتي تفرز إلى السائل الأنفي (الجدول رقم ١، ٤) تقوم أساساً بقتل الميكروبات في هذه المنطقة. ويوفر العطس كذلك وسيلة فعالة لطرد الميكروبات العالقة بالمخاط في هذه المنطقة. ويشار كذلك لطبقة ASL على أنها السائل المبطن لممر الهواء (AFL) أو السائل المبطن للطبقة الطلائية (ELF). ويتخلل الخلايا المهذبة مجموعة متنوعة من الخلايا الإفرازية - خلايا جوبليت، خلايا كلارا، وخلايا مصلية - فضلاً عن فتحات الغدد تحت الغشاء المخاطي. إجمالاً، فإن هذه الخلايا تنتج سائل ما حول الأهداب والمخاط لسائل سطح ممر الهواء (ASL). وتوجد خلايا الكلارا (الشكل رقم ٨، ٤) في القصبيات الطرفية فقط، وتفرز مادة نشطة سطحياً (والتي سيتم تفصيلها لاحقاً)، وهي خلايا جذعية حيث يمكن أن تؤوّل إلى خلايا مهذبة أو خلايا مخاطية.



الشكل رقم (٨، ٤). صور بالمجهر الإلكتروني القاطع لخلايا كلارا مع بروز قمته في تجويف الممر الهوائي. شريط المقاس ٢ ميكرومتر.

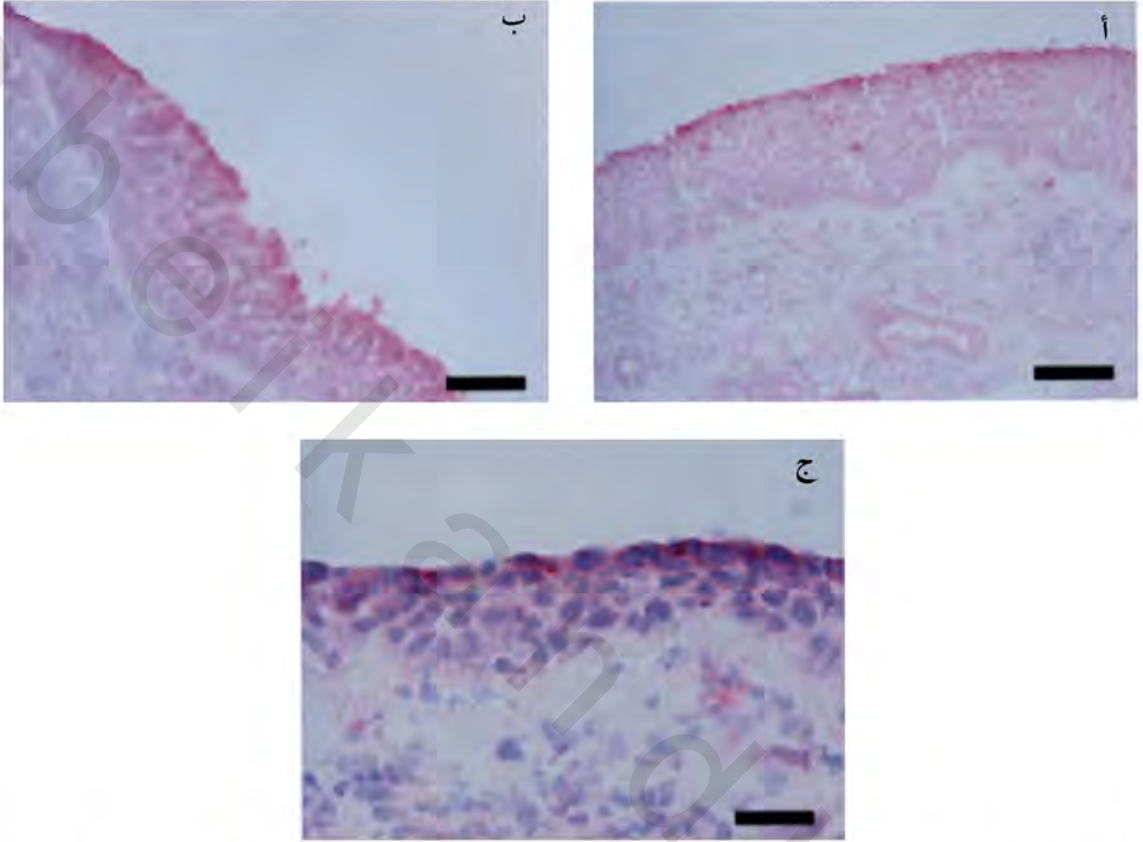
منقولة بتصريح من: Jeffer, P.K. and Li, D. (1997) Airway mucosa: Secretory cells, mucus and mucins genes. *European*

Respiratory Journal 10, 1655-65، مجلات الجمعية الأوروبية للجهاز التنفسي المحدودة، شيفلد، المملكة المتحدة.

ويحتوي سائل سطح ممر الهواء (ASL) على مجموعة متنوعة من المركبات - يمكن للعديد منها أن تعمل كمغذيات للميكروبات بينما لدى بعض المركبات الأخرى نشاطات مضادة للميكروبات (الجدول رقم ١، ٤) - تركيبها مفصل في الفقرة (٣، ٣، ٤).

وتنتج الخلايا الطلائية لممر الهواء جميع المستقبلات شبيهة الناقوس العشرة (TLRs)، (الشكل رقم ٩، ٤)، ومن المعتقد أن هذه المستقبلات تلعب دوراً هاماً في تنظيم تركيب الميكروبيوتا المستوطنة، رغم أن الوسيلة لعمل ذلك غير

واضحة حتى الآن (انظر الفقرة ١, ٢, ٤). إن معظم الدراسات على TLRs قد ركزت على دورها في رصد الميكروبات الممرضة بدلاً من ميكروبات الميكروبيوتا المستوطنة.



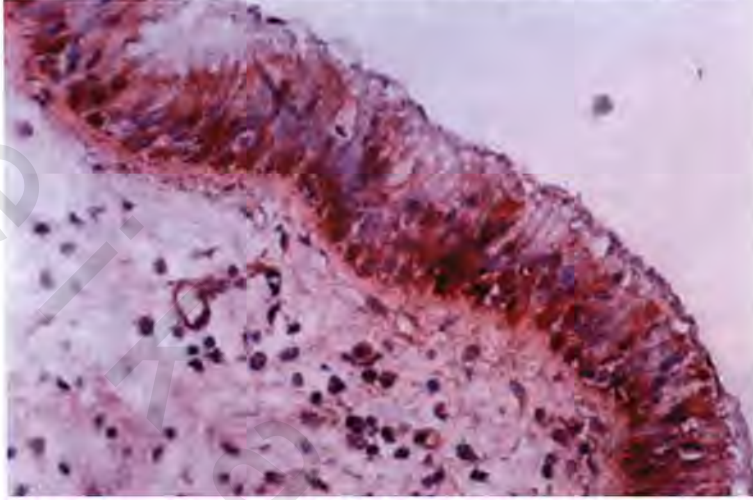
الشكل رقم (٩, ٤). التوضع الكيميائي النسيجي المناعي (المناطق المصبوغة باللون الأحمر اللامع) لـ (أ) TLR3 ، (ب) TLR4 و (ج) TLR2 في جزعات من الغشاء المخاطي الأنفي من أشخاص أصحاء. وأكثر التفاعلات المناعية شدة من الـ TLRs الثلاثة كانت في الطبقة الطلائية للممر الهوائي، خصوصاً في المناطق القمية للطبقة الطلائية. وكانت الصبغة واضحة كذلك في قليل من خلايا كرات الدم البيضاء المتناثرة فيما بين الطبقات الطلائية. أشرطة المقياس لـ (أ) و (ج) ٨٥ ميكرومتر، شريط المقياس لـ (ب) ٣٠ ميكرومتر. مستنسخة بتصريح من: Fransson, M., Adner, M., Erjefael, J., Jansson, L., Uddman, R. and Cardell, L.O. (2005) Up-regulation of toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis. *Respiratory Research* 6, 100 doi: 10.1186/1465-9921-2-100 © 2005 Fransson et al; License Biomed Central LTD,

.London, UK

(٢, ٢, ٤) مناطق أخرى من الجزء الموصل Other Regions of the Conducting Portion

في بقية الجزء الموصل في الجهاز التنفسي، فإن الإزالة أو التنظيف بواسطة المخاطي المهذب هي إحدى الآليات الدفاعية الرئيسة ضد الميكروبات. وفي القصبات والقصبيات، فإن ما يساعد على ذلك هو الطبيعة التفريعية للجهاز

والذي يؤدي إلى أن الميكروبات والجسيمات المستنشقة مع الهواء تصطدم بطبقة المخاط. ويمكن كذلك للعطس أو الكحة أن تطرد الميكروبات العالقة بالمخاط. وهذه الطرق المادية لطرد الميكروبات تستكمل بوجود مركبات مضادة للميكروبات في سطح ممر الهواء ASL (الجدول رقم ١، ٤). وتأثير بعض البيبتيدات المضادة للميكروبات الموجودة في سطح ممر الهواء ASL موضحة في الشكل رقم (١١، ٤).

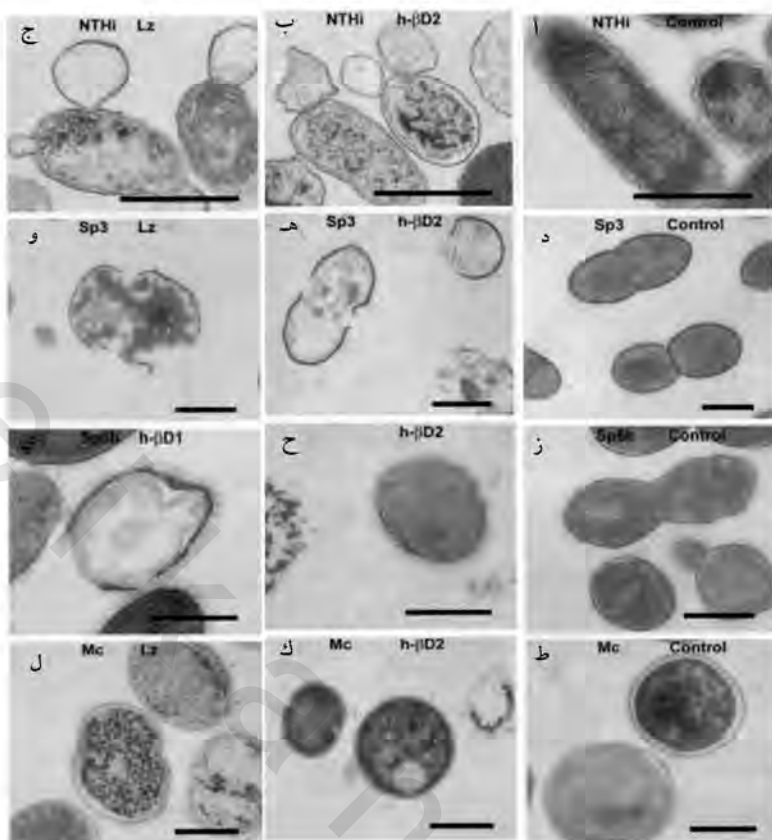


الشكل رقم (١٠، ٤). صبغة مناعية لـ HBD-2 في الغشاء المخاطي الأنفي لشخص بالغ سليم. يمكن ملاحظة إنتاج إيجابي لـ HBD-2 (مناطق مصبوعة باللون الأحمر الداكن) في الخلايا الطلائية، خصوصاً في الطبقة القاعدية (التكبير $\times 400$)
 مُستَنَسَخَةٌ من: Chen, P.H. and Fang, S.Y. (2004) Expression of human beta – defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur arch Otorhinolaryngol* 261, 238-41. بتصريح من علوم سبرنجر وأعمال الوسائط، برلين، ألمانيا.

(٤، ٣) الجزء التنفسي

Respiratory Portion

لا يعمل المصعد المخاطي ذو الأهداب في القصيبات أو السنخ التنفسية. ويغطي هذه الأسطح الطلائية السائل المبطن للسنخ، وهو عبارة عن بلازما فائقة الترشيح جنباً إلى جنب مع الإفرازات التي تفرزها أساساً الخلايا السنخية من النوع الثاني II. وتحتوي السنخ كذلك على نصاب كبير من المكروفاجات (حوالي ٧ مكروفاج لكل سنخ)، جنباً إلى جنب مع عدد قليل من الليمفوسيتات، كرات الدم البيضاء مفصصة النواة (PMNs). ويحتوي السائل المبطن للسنخ على مكونات مضادة للميكروبات بما في ذلك ليسوزيم، أحماض دهنية حرة، جلوبيولين مناعي (IgG بشكل رئيسي)، بروتينات رابطة للحديد، وبروتينات نشطة سطحياً (SPs). ولقد رصدت أربعة بروتينات نشطة سطحياً SPs في السائل (SP-A، SP-B، SP-C و SP-D)، وعليه فإن SP-A و SP-D ذات أهمية في الدفاع عن هذا القطاع من الجهاز التنفسي ضد الميكروبات. وهذان البروتينان النشاطان سطحياً يعملان كما الأوبسينات، مما يمكن من التهام الميكروبات بواسطة المكروفاجات الموجودة بكثرة جداً في السنخ (الشكل رقم ٦، ٤). وهي تثبط كذلك من نمو بعض البكتيريا سالبة الجرام. ويبحث الـ SP-A على هجرة كرات الدم البيضاء مفصصة النواة (PMNs)، ويحفز من تفجر الخلية القائم على الأكسدة في الـ PMNs.



الشكل رقم (١١، ٤). التغيرات التركيبية الفائقة في (أ) إلى (ج)، *H. influenzae*، (د) إلى (ك) *Streptococcus pneumoniae* strain 3، (ز) إلى (ع)

Streptococcus pneumoniae strain 3B، (ط) إلى (ك) *Mor. catarrhalis* التي تم تعريضها لليسوزيم، بيتا ديفينسين-٢، البشري أو بيتا ديفينسين-١ البشري. الـ *H. influenzae* غير المعالج موضح في (أ). ولقد عولجت البكتيريا لمدة ٣٠ دقيقة بـ (ب) بيتا ديفينسين-٢ (١٠ ميكروجرام/مل) أو بـ (ج) ١ ملجم/مل ليسوزيم بشري. شريط المقياس ٠,٥ ميكرومتر. *Streptococcus pneumoniae* strain 3 غير المعالجة موضحة في (ج). ولقد عولجت البكتيريا لمدة ٣٠ دقيقة بـ (ك) بيتا ديفينسين-٢ (١٠ ميكروجرام/مل)، أو بـ (ك) ١ ملجم/مل ليسوزيم بشري. شريط المقياس ٠,٥ ميكرومتر. *Streptococcus pneumoniae* strain 6B غير المعالجة موضحة في (أ). ولقد عولجت البكتيريا (ب) لمدة ٣٠ دقيقة بـ بيتا ديفينسين-٢ (١٠ ميكروجرام/مل) أو (د) لمدة ٣ ساعات بـ بيتا ديفينسين-١ (١٠ ميكروجرام/مل). شريط المقياس ٠,٥ ميكرومتر. *Mor. catarrhalis* غير المعالجة موضحة في (ي). ولقد عولجت البكتيريا لمدة ٣٠ دقيقة بـ (ل) بيتا ديفينسين-٢ (١٠ ميكروجرام/مل)، أو بـ (ح)، ١ ملجم/مل ليسوزيم بشري. شريط المقياس ٠,٥ ميكرومتر. منقولة من: Lee, H. Y., Andalibi, A., Webster, P. et al. (2004) Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Strep. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect. Dis.* 4, 12. Lee et al: License الطبع ١٢-٤-٢٣٣٤-١٤٧١/١٠، ١١٨٦: doi. (٢٠٠٤ م). ٥ مايو ٢٠٠٤. نشر على الإنترنت في ٥ مايو ٢٠٠٤. Biomedical Centre Ltd, London, UK هذا المقال متاح للجميع: يسمح بالنسخ الحرفي وإعادة التوزيع لهذا المقال في جميع الوسائط لأي غرض بشرط الحفاظ على هذه الملاحظة جنباً إلى جنب مع الموقع (على الإنترنت) الأصلي لهذا المقال.

(٤, ٣) المحددات البيئية في الجهاز التنفسي

Environmental Determinants within the Respiratory Tract

(١, ٣, ٤) تركيب الهواء الجوي Atmospheric composition

في الفتحات الأمامية للأنف، يحتوي الهواء على حوالي ٢١٪ أوكسجين و ٠٤, ٠٪ ثاني أكسيد الكربون. وفي السنخ، ينقص محتوى الأوكسجين إلى ١٤٪، بينما يزداد محتوى ثاني أكسيد الكربون إلى ٥٪ نتيجة تبادل الغازات مع مجرى الدم. ولذلك فإن الجهاز التنفسي بيئة هوائية بشكل دائم، ويوفر ظروفاً هوائية مناسبة لنمو الميكروبات الهوائية الإجبارية والميكروبات اللاهوائية اختياراً. مع ذلك، وحيث يمكن عزل ميكروبات لاهوائية إجبارية من بعض المناطق في الجهاز التنفسي، يجب أن تكون هناك مواطن دقيقة لاهوائية. وتظهر هذه المواطن نتيجة استهلاك الأوكسجين بواسطة الأنواع الميكروبية الهوائية الإجبارية واللاهوائية الاختيارية، وسوف يتفاهم نمو الميكروبات اللاهوائية الإجبارية نتيجة الخواص التشريحية الموضعية التي تعوق من تجديد الأوكسجين، مثل الأسطح الملتفة لبعض الخلايا الطلائية والخبايا (كريبتات) اللوزية.

(٢, ٣, ٤) الرقم الهيدروجيني pH

إن الرقم الهيدروجيني لسائل سطح ممر الهواء ASL عبر الجهاز التنفسي يكون حمضياً قليلاً، بمتوسط ٧,٨, ٦. وفي تجويف الأنف، يزداد الرقم الهيدروجيني للغشاء المخاطي من فتحتي الأنف الأمامية (٥, ٥) إلى درجة التعادل تقريباً (٩, ٦) على بعد ٦ سم من مقدمة الأنف.

(٣, ٣, ٤) المغذيات Nutrients

تعتمد الأنواع الرئيسة للمغذيات المستمدة من العائل والمتاحة لميكروبيوتا الجهاز التنفسي على الخواص التشريحية للمنطقة (الشكل رقم ١٢, ٤).

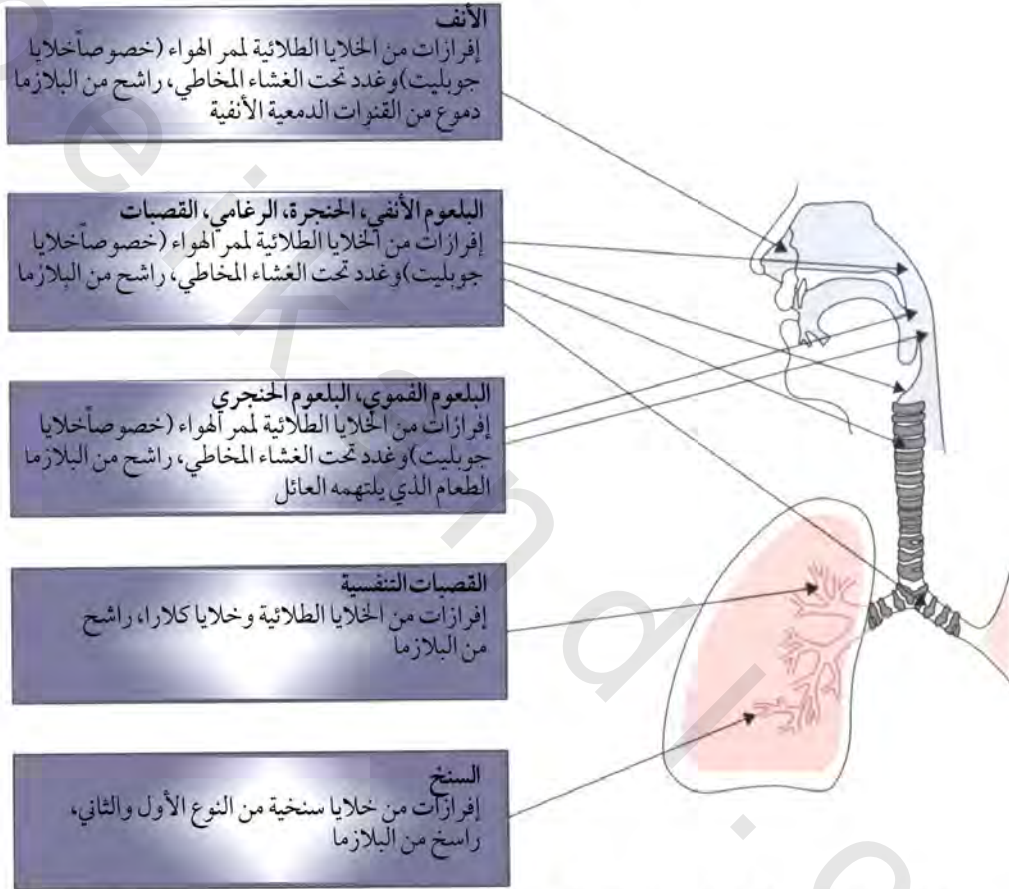
وفي جميع المناطق، فإن السائل الموجود على سطح طبقة الغشاء المخاطي يحتوي على رشحة من البلازما. بالإضافة إلى ذلك، فإن الطعام واللعاب الذي يمر عبر البلعوم قد يمثل مصادر إضافية من المغذيات للميكروبات التي تستعمر هذه المنطقة. مع ذلك، فإن زمن عبور الطعام واللعاب يكون سريعاً جداً (بين ١ - ٢ ثانية في البلعة الواحدة)، مما يجعل من غير المرجح أن تنتقل كمية ملمسة من الطعام إلى سائل سطح ممر الهواء ASL.

(١, ٣, ٣, ٤) تركيب سائل الأنف، سطح ممر الهواء والسائل المبطن للسنخ

Composition of Nasal Fluid, ASL, and Alveolar Lining Fluid

يحتوي سائل الأنف على إفرازات من الغشاء المخاطي الأنفي والغدد تحت الغشاء المخاطي، رشحه من الشعيرات الدموية للأنف، منتجات من الخلايا المقيمة في الغشاء المخاطي (خلايا البلازما، الليمفوسيتات، إلخ)،

والدموع التي تدخل عن طريق القناة الأنفية الدمعية. ولقد رصد أكثر من ١٠٠٠ نوع من البروتينات، ولكن أقل من نصفها فقط هو ما تم تعريفه. وأسموزية السائل الأنفي هي ٢٧٧ ملي أسموز/ لتر، وهي مشابهة جداً لأسموزية البلازما (٢٨٥ ملي أسموز/ لتر)، ويتراوح رقمه الهيدروجيني من ٥,٥ - ٧,٠. وتنتج الطبقة الطلائية للأنف لتر تقريباً من السائل يومياً، ومكوناته موضحة في الجدول رقم (٢, ٤).



الشكل رقم (١٢, ٤). مصادر المغذيات المستمدة من العائل للميكروبات المقيمة في الجهاز التنفسي.

وينتج ما إجماله ٢٠-١٠٠ مل من سائل سطح ممر الهواء ASL يومياً. ويتكون أساساً من ماء (٩٠-٩٥٪)، ميوسينات، وبروتينات (الجدول رقم ٢, ٤).

السائل المبطن للسنخ هو خليط معقد من بروتينات ودهون. والمحتوى البروتيني الكلي نحو ٩ مجم/مل - نصفه تقريباً عبارة عن زلال. ويحتوي كذلك على خليط من المركبات النشطة سطحياً والتي تعرف "المركبات الرئوية النشطة سطحياً"، حيث تقلل من التوتر السطحي للسائل، وبالتالي تمنع تحطم السنخ أثناء عملية الزفير. وتتكون المركبات الرئوية النشطة سطحياً بشكل رئيس من دهون فوسفاتية (٩٢٪ تقريباً)، والباقي عبارة عن بروتينات جنباً إلى جنب مع كميات قليلة من فيتامين سي وإي. ورقمه الهيدروجيني ٩, ٦. تقريباً.

الجدول رقم (٢، ٤). المكونات الرئيسية للسائل الأنفي، وسائل عمر الهواء ASL. المكونات ذات الخواص المضادة للميكروبات موضحة في الجدول رقم (١، ٤).

المكون	وجوده وتركيزه	وسائل الأنف	وسائل سطح عمر الهواء
بروتينات	٤١٤-٥٩٨ مجم/٠.٠١ مل	٣ جم/٠.٠١ مل	
ميوستات	٢٥-٢١١ مجم/٠.٠١ مل	٠,٠-١ جم/٠.٠١ مل	
زلال	١٣-٥٠١ مجم/٠.٠١ مل	٨٤-٣٧ مجم/٠.٠١ مل	
ليوكالين-١	٨-٨١ مجم/٠.٠١ مل	لا تتوفر بيانات	
دنا	٠.٤ ميكروجم/مل	٠.٨٢ ميكروجم/مل	
حمض اليوريك	٥-٦١ ميكرومول/مل	لا تتوفر بيانات	
حمض الهيالورونيك	لا تتوفر بيانات	٣ جم/٠.٠١ مل	
هيبارين	لا تتوفر بيانات	نعم	
كبريتات كوندرويتين	لا تتوفر بيانات	نعم	
IgA	٩٤-٢١٢ مجم/٠.٠١ مل	٥-٠.٠٢ مجم/٠.٠١ مل	
IgG	٤١-٦٣١ مجم/٠.٠١ مل	٩-٠.٠٢ مجم/٠.٠١ مل	
كربوهيدرات	لا تتوفر بيانات	٠.٥٩ مجم/٠.٠١ مل	
دهون	لا تتوفر بيانات	٠.٤٨ مجم/٠.٠١ مل	
بولينا	٣, ٣ ملمولر	لا تتوفر بيانات	
جلوتاثيون	لا تتوفر بيانات	٩٢٤ ميكرومول/لتر	
Na ⁺	٨٩-٥٢٢ ملمولر	٠.٨-٥٨ ملمولر	
Cl ⁻	٨٥١-٨٨١ ملمولر	٠.٧-٠.٨ ملمولر	
K ⁺	٣٢-٨٦ ملمولر	٥١ ملمولر	
Ca ²⁺	٣-٤١ ملمولر	لا تتوفر بيانات	
HPO ₄	٣-٧ ملمولر	لا تتوفر بيانات	

(٢، ٣، ٣، ٤) مساهمة الميكروبات المقيمة في الجهاز التنفسي في توفر المغذيات

Contribution of Microbial Residents of the Respiratory Tract to Nutrient Availability

في جميع مناطق الجهاز التنفسي، تزداد مجموعة المغذيات المتاحة في إفرازات الجهاز التنفسي تزداد نتيجة أنشطة بعض أعضاء الميكروبيوتا المستوطنة. ومن ثم، فإن الجزيئات الكبيرة في إفرازات الجهاز التنفسي سوف تتحول بواسطة إنزيمات البروتيزيس، سياليديزيس، جليكوسيديزيس، الليبيزيس إلخ إلى كربوهيدرات، أحماض أمينية وأحماض دهنية للاستخدام كمصادر للكربون، النيتروجين والطاقة (الشكل رقم ١٣، ٤).

(٤, ٤) الميكروبيوتا المستوطنة للجهاز التنفسي

Indigenous Microbiota of the Respiratory Tract

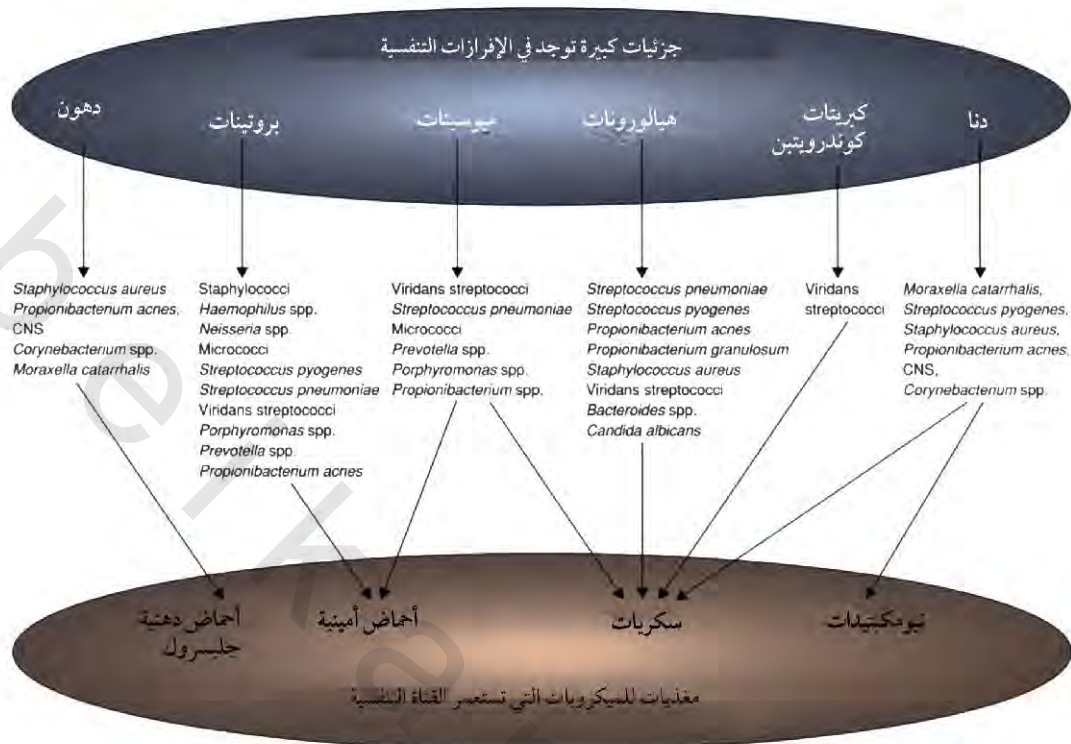
(١, ٤, ٤) أعضاء ميكروبيوتا الجهاز التنفسي Members of the Respiratory Microbiota

يستعمر نطاق واسع من الميكروبات مختلف مناطق القناة التنفسية العليا. والميكروبات الأكثر رسداً تشمل: سبحيات مسببة للاخضرار، *Staphylococcus pyogenes*، *Neisseria* spp.، *Haemophilus* spp.، *Moraxella* spp.، *Staphylococcus aureus*، CNS، *Corynebacterium* spp.، *Propionibacterium* spp.، *Prevotella* spp.، *Porphyromonas* spp.، *Mollicutes* (*Ureaplasma* spp و *Mycoplasma* spp) و *Kingella kingae*. ولقد جاء وصف *Corynebacterium* spp. و CNS و *Propionibacterium* spp. في الفصل الأول، في حين أن *Prevotella* spp. و *Porphyromonas* spp. هي مكونات رئيسة لميكروبيوتا الفم ويرد وصفها في الفصل الثامن. والميكروبات الأخرى لميكروبيوتا الجهاز التنفسي يرد شرحها هنا.

(١, ٤, ٤) سترپتوكوكس *Streptococcus* spp.

المكورات السبحية هي مكورات موجبة لصبغة الجرام، كروية أو بيضاوية الشكل وتتواجد عادةً في صورة أزواج أو سلاسل. ويتكون الجنس من ٣٩ نوعاً على الأقل، جميعها لها متطلبات غذائية خاصة وهي غير قادرة على التمثيل الغذائي التنفسي. وتحتاج بعض الأنواع إلى مستوى عالٍ من ثاني أكسيد الكربون (٥٪) من أجل النمو، وتخفز كذلك زيادة تركيز الغاز من نمو معظم الأنواع. وتتحمل بعض الأنواع الحموضة حيث تستطيع البقاء على قيد الحياة في رقم هيدروجيني منخفض حتى ١-٤. ونظام التصنيف القديم القائم على تفاعلات تحلل الدم (ألفا، بيتا، وغير محللة للدم) والخواص المناعية الكيميائية (مجموعات العالم لأنسيفيلد A، B، C، D إلخ) للأنواع المختلفة، لا يزال يستخدم على نطاق واسع لتقسيم الجنس لعدد من المجموعات الرئيسية. والخواص الرئيسية لـ *Streptococcus* spp. هي على النحو الآتي:

- لاهوائية اختيارية.
- غير جرثومية.
- سالبة لأنزيم الكتاليز.
- غير متحركة.
- محتوى G+C للدنا ٣٤-٤٦ مول٪.
- النمو في نطاق درجة حرارة ٢٠-٤٢ درجة مئوية.
- درجة الحرارة المثلى للنمو ٣٧ درجة مئوية.
- تخمر الكربوهيدرات لتنتج اللاكتات بشكل رئيس.



الشكل رقم (١٣، ٤). الجزئيات الكبيرة المستمدة من العائل كمصادر للمغذيات لميكروبيوتا الجهاز التنفسي.

(١، ١، ٤، ٤) سترپتوكوكس بيوجينز *Strep. pyogenes*: *Strep. pyogenes* هي بكتيريا سبحية محللة للدم من النوع بيتا (بمعنى أن مستعمراتها تكون محاطة بمنطقة واضحة من تحلل الدم على آجار الدم)، ولديها أنتيجين على الجدار الخلوي من المجموعة A للعالم لأنسفيد- كثيراً ما تعرف بـ "سبحيات المجموعة A". ولقد حددت تتابعات الجينوم للعديد من سلالات هذا الكائن الحي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ntsp16>). ويستطيع *Strep. pyogenes* الارتباط بالميو سين - أحد المكونات الرئيسة لسائل سطح ممر الهواء ASL - عن طريق اثنين من اللوصق البروتينية. وأحدهما هو البروتين M، بينما لم يتم تحديد هوية الآخر بعد. وأجزاء حمض السياليك المرتبطة عبر الرابطة ألفا ٢-٦ (2-6a) في الميو سين هي المستقبلات المكملة لهذه اللواصق البكتيرية. وكذلك فإن أجزاء حمض السياليك لبروتينات الغشاء الخلوي لخلايا البلعوم هي المستقبلات للاتصاق بالخلايا الطلائية والذي يتوسطه البروتين M. وبناءً على الخواص الأنتيجينية للمنطقة الطرفية N للبروتين M الخاص بها، يمكن تمييز أكثر من ٨٠ نمطاً مصلياً (سيروتيب) لـ *Strep. pyogene*. وقد أدت طريقة أخرى للتنميط (قائمة على الجين المشفر للبروتين M أو البروتينات الشبيهة ببروتين M، جين emm) إلى تمييز خمسة طرز من A-emm حتى E. ولواصق أخرى والتي ربما تشارك في التصاق هذا الكائن الحي بالخلايا الطلائية للجهاز التنفسي أو ركائز أخرى في الجهاز التنفسي، هي مدرجة في الجدول رقم (٣، ٤).

الجدول رقم (٣، ٤). لواصلق *Strep. pyogenes* ومستقبلاتها المتممة.

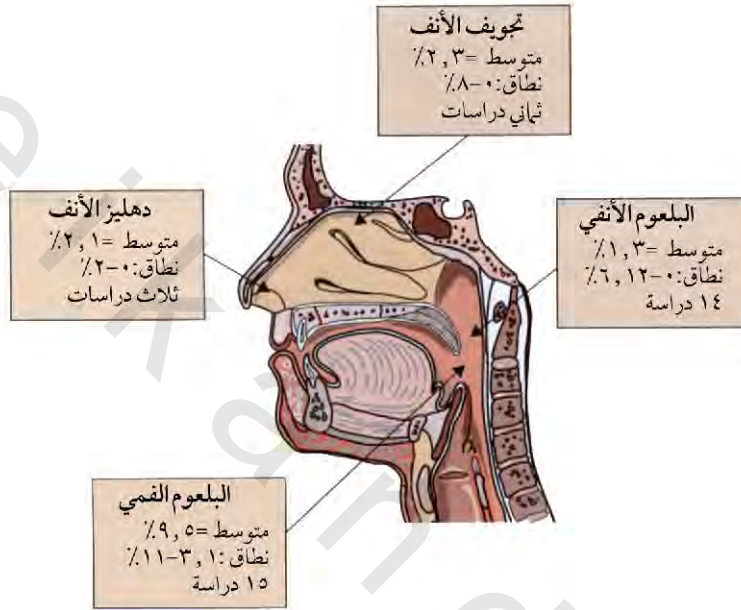
اللاصق	المستقبل
حمض ليبوتيكويك	فيبرونيكتين
بروتين M	فيبرينوجين، فيبرونيكتين، لامينين، جزيئات تحتوي علي حمض
Sf61 (بروتين-١ الرابط بالفبرونيكتين الخاص بالسبحيات)	السياليك، كبريتات الهيباران، هيبارين، جلاكتوز
بروتين F ₂	فيبرونيكتين
عامل الظلمة المصلي	فيبرونيكتين
Fb54 (بروتين ٤٥ الرابط للفبرونيكتين)	فيبرونيكتين
Fba (بروتين ٩ الرابط للفبرونيكتين)	فيبرونيكتين
جليسر الدهيد ٣-فوسفات دي هيدروجينيز	فيبرونيكتين، فيبرينوجين
حمض الهيالورونيك	ليجانادات CD44
Cpa (بروتين رابط للكولاجين الخاص بمجموعة A من السبحيات)	كولاجين النوع ١
SpeB بروتينيسيتين	إنتجريات، لامينين
بروتين رابط للفبرونيكتين	فيترونيكتين
Lbp (بروتين رابط للأمينين)	لامينين
إنزيم بوليولانيز	غير معروف

وتنتج *Strep. pyogenes* عدداً من الإنزيمات الخارج خلوية والتي تستطيع أن تحلل الجزيئات الكبيرة الموجودة في سوائل ممر الهواء لتنتج جزيئات يمكن أن تعمل كمصادر للكربون، النيتروجين، والطاقة. وتشمل إنزيمات هيالورونيديز (الذي يحرر حمض الجلوكورونيك وإن-جلوكوز أمين)، العديد من البروتيزيس، الذي-أوكسيريونيكليزيس (حيث تم تعريف ثلاثة منه على الأقل) والبليولانيزيس (الذي يحلل البليولان والنشا). وتنتج سلاسل "بروتين M نمط-٥٧" من هذا الكائن الحي بكتريوسين-ستريبتوكوكسين A-57، وهو مثبط لنمو عدد من الأنواع الموجبة لصبغة الجرام.

المواقع الرئيسية في الجهاز التنفسي التي تستعمرها *Strep. pyogenes* تشمل البلعوم القمي، البلعوم الأنفي، والتجويف الأنفي، رغم أن الكائن الحي يمكن أن يتواجد كذلك - ولكن أقل شيوعاً - في دهليز الأنف (الشكل رقم ١٤، ٤).

إن معدلات نقل هذا الكائن الحي تتباين بشدة بين الدراسات المختلفة، ويرتبط هذا التباين بأعمار الأشخاص الذين أجريت عليهم الدراسة، متغيرات الخلفية الجينية، الظروف الاجتماعية الاقتصادية مثل المسكن، والمكان، والرعاية الصحية، ومستوى النظافة الشخصية، وعدد أفراد العائلة، ومستوى التضخم السكاني، والذهاب للمدرسة، إلخ.

والـ *Strep. pyogenes* مسئولة عن نطاق واسع من الإصابات، بما في ذلك التهاب الحنجرة، والتهاب اللوزتين، والحصف، والالتهاب الرئوي، والتهاب اللغائف الناحر، والالتهاب السحائي، وتعفن النفس، والتهاب العضلات والتهاب النسيج الخلوي، والتهاب التامور (غلاف القلب)، والتهاب المفاصل التعفني، ومتلازمة السموم السبحية، وحُمى الروماتويد الحاد، والتهاب كيببات الكلية الحاد (ما بعد السبقيات)، والتهاب المفاصل المنعكس.



الشكل رقم (١٤, ٤). لواصلق *Strep. pyogenes* في مختلف المواقع في الجهاز التنفسي. وتمثل القيم نسب الأفراد (بالغين وأطفال) الذين يثوون الكائن الحي في المواقع المشار إليها، وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (١-٢٦).

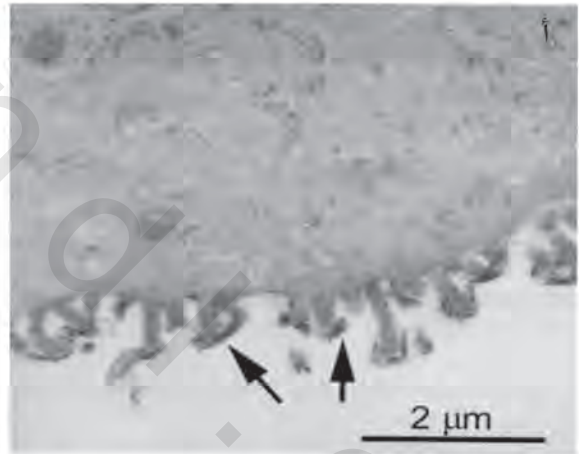
(٢, ١, ١, ٤, ٤) ستريبتوكوكس نيوموني *Strep. pneumoniae*: هي بكتيرية سببية محللة للدم من النوع ألفا (بمعنى أنه على آجار الدم تكون مستعمراتها محاطة بمنطقة مخضرة من تحلل جزئي للدم)، والتي يمكن تمييزها عن الأعضاء الأخرى لهذه المجموعة بحساسيتها للمضاد الحيوي إيثيل-هيدروكوبيرين (أوبتوشين). ولقد حددت تتابعات الجينوم لعدد من السلالات لهذا الكائن الحي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=bsp>). وتنظم الكرويات عادةً في صورة أزواج حيث تكون مغلفة في علبه من عديد السكريات. وهناك أكثر من ٩٠ نمطاً مصلياً يمكن تمييزها بناء على الخواص الأنتيجينية للعلبة.

وهناك عدد من اللواصلق منطوية على الحفاظ على هذا الكائن الحي في الجهاز التنفسي وهي مدرجة في الجدول رقم (٤, ٤) وفي بعض الحالات، فإن المستقبلات لهذه اللواصلق لا تزال في حاجة إلى أن تحدد. مع ذلك، فإن الجليكوزأمينوجليكانات تعتبر هامة في عملية الالتصاق (الشكل رقم ١٠, ٤)، ويحتوي على مستقبلات لبعض اللواصلق هذا الكائن الحي.

يفرز الكائن الحي عدداً من الإنزيمات الخارجية المحللة للجزيئات الكبيرة (إنزيم هيالورونيديز - ثلاثة من إنزيمات سياليديزيس، إنزيم جليكوسيديزيس، والعديد من البروتيزيس) حيث يمكنها أن تنتج مجموعة متنوعة من المغذيات الميكروبية من بوليمرات العائل.

الجدول رقم (٤، ٤). لواصلق *Strep. pneumoniae* ومستقبلاتها المتممة.

اللاصق	المستقبل
بروتين A الرابط للكلولين CpbA (ويعرف كذلك، PspC و SpsA)	مستقبل جلوبيولين مناعي متبلمر (pIgR)
إنزيم ٦- فوسفوجلوكونات دي هيدروجينيز	لا تتوفر بيانات
و عامل الضراوة والالتصاق للكرويات الرئوية (pavA)	فيرونيكتين
إنزيم جليسر الدهيد ٣- فوسفات دي هيدروجينيز	بلازمين، بلازمينوجين
الفا إيفوليز	بلازمين، بلازمينوجين
لاصق A السطحي للكرويات الرئوية	لا تتوفر بيانات



الشكل رقم (٤، ١٥). التصاق *Strep. pneumoniae* بالخلايا الطلائية للبلعوم الأنفي ودور الجليكوزأمينوجليكانات كمستقبلات.

(أ) صور بالمجهر الإلكتروني القاطع لخلية طلائية إفرازية في البلعوم الأنفي. وتواجد الجليكوزأمينوجليكانات

(GAG) على الذغابات الدقيقة كتركييب منتصبه ذات أطوال مختلفة (أسهم). (ب) صور بالمجهر الإلكتروني توضح

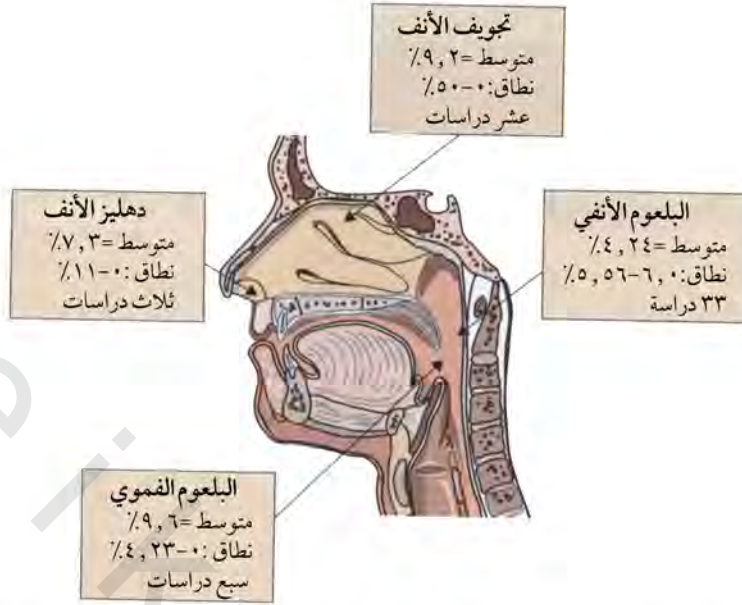
التصاق *Strep. pneumoniae* بالخلايا. وتواجد تراكييب GAG (أسهم) في واحد من مواقع الالتصاق، وهي موضحة في

الصور المضافة بتكبير أعلى. مستنسخة من: Tonnaer, E. L., Hafmans, T.G., Van Kuppeveld, T.H., Sanders, E.A., Verweiji, P.E. and Curfs, J.H. (2006) Involvement of glycosaminoglycans in the attachment of pneumococci to nasopharyngeal

epithelial cells. *Microbes and Infection* 8, 316-22 © 2006، بتصريح من إلسيفر، أمستردام، هولندا.

والمواقع الرئيسية في الجهاز التنفسي التي تستعمرها *Strep. pneumoniae* تشمل البلعوم الفمي، البلعوم الأنفي،

وتجويف الأنف، رغم أن الكائن الحي يمكن أن يتواجد كذلك في دهليز الأنف (الشكل رقم ٤، ١٦).



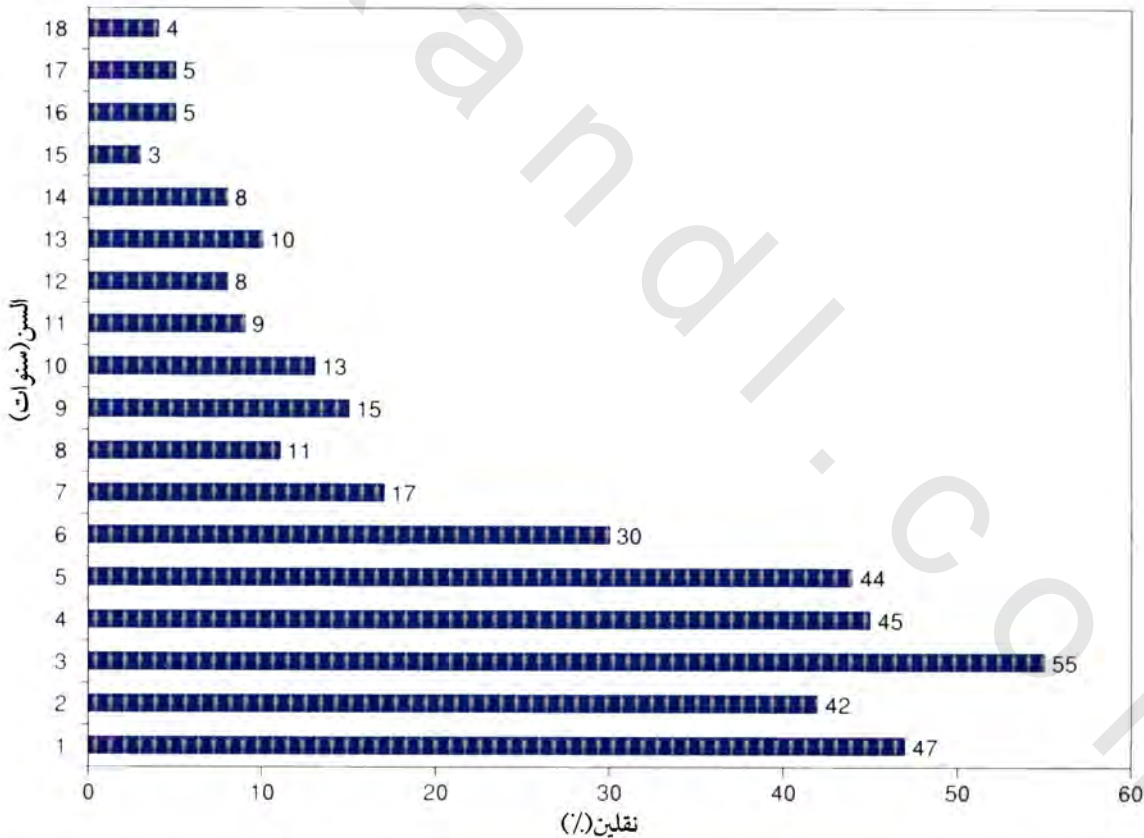
الشكل رقم (١٦, ٤). مدى انتشار *Strep. pneumoniae* في مختلف المواقع في القناة التنفسية. وتمثل القيم نسب الأفراد (بالغين وأطفال) الذين يتوون الكائن الحي في الموقع المشار إليه، وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (١, ٥, ٣-١٢, ١٠, ١٧, ١٩, ٢٠, ٢٣, ٢٧-٤٥).

إن معدل نقل هذا الميكروب يكون أعلى بكثير في الأطفال عنه في الأشخاص البالغين، وعملياً فإن *Strep. pneumoniae* تستعمر جميع الأطفال خلال السنتين الأوليين من حياتهم - يحدث اكتساب الكائن الحي إما أثناء الشهور القليلة الأولى وإما بعد بلوغ الطفل ستة أشهر بقليل. وأعلى معدلات نقل هذا الكائن هو في عمر ما قبل المدرسة (الشكل رقم ١٧, ٤). وتتأثر معدلات نقل الكائن بعدة عوامل متنوعة بما في ذلك متغيرات الخلفية الوراثية، التطعيم، والظروف الاجتماعية والاقتصادية، وعموماً فهي أعلى بكثير في الأطفال في الدول النامية. والـ *Strep. pneumoniae* هي ممرض هام للإنسان حيث إنها مسئولة عن نطاق من الأمراض بما في ذلك الالتهاب الرئوي، والالتهاب السحائي، والتهاب الأذن الوسطى، والتهاب الجيوب الأنفية.

(٣, ٤, ٤) المجموعة السببية المسببة للاخضرار *Viridans group streptococci*

تتكون المجموعة السببية المسببة للاخضرار من السببيات المحللة للدم من النوع ألفا - ما عدا *Strep. pneumoniae*. وتنتج بعض السببيات المسببة للاخضرار إنزيم سياليديز، وينتج العديد منها نطاق من إنزيمات الجليكوسيديزيس، ولذلك فهي قادرة على تحرير سكريات من ميوسينات الجهاز التنفسي. وينتج البعض كذلك إنزيمات هياليورونيديز، كوندرويتين سالفاتيز، بروتيزيس، ويوريزيس، ولذلك فيمكنها تحليل العديد من مكونات إفرازات الجهاز التنفسي لتنتج سكريات، أحماض أمينية، وأيونات الأمونيا. ويمكن لللاكتات، الذي ينتج كمنتج أيضي نهائي أن يعمل كمصدر للكربون و/أو للطاقة للأعضاء الآخرين لميكروبيوتا الجهاز التنفسي. والعديد من الأنواع لها القدرة على تثبيط نمو

الأعضاء الآخرين لميكروبيوتا الجهاز التنفسي، خصوصاً *Moraxella catarrhalis*، *Strep. pneumoniae*، *Strep. pyogenes* و *Haemophilus influenza*، رغم أن الآليات لعمل ذلك لا تزال غير واضحة. وحيث إن السبحيات المسببة للاضرار هي كذلك من بين الأعضاء السائدة لميكروبيوتا الفم، فإن معلومات أكثر سوف يتم ايضاحها في الفصل الثامن. وحيث إن السبحيات المسببة للاضرار لا تعد من الممرضات الرئيسة للإنسان (رغم أنها تسبب إصابات خطيرة مثل التهاب البكتيري لبطانة القلب)، فلا يعرف سوى القليل نسبياً فيما يتعلق بالأنواع الميكروبية التي تتواجد أو مدى انتشارها في المواقع المختلفة في الجهاز التنفسي. ويتعقد الموقف أكثر بحقيقة أنه يتواجد عادةً عدد من الأنواع في موقع معين حيث يصعب التفرقة بينها - عادةً ما يشار إليها ببساطة كـ "سبحيات مسببة للاضرار". والبلعوم الأنفي والبلعوم الفمي هي مواقع رئيسة للاستعمار، وتتواجد كذلك هذه الكائنات الحية في التجويف الأنفي والدهليز. والأنواع الأكثر تواجداً في البلعوم الأنفي والبلعوم الفمي تشمل: *Streptococcus mitis*، *Streptococcus mitis biovar 1*، *Streptococcus gordonii*، *Streptococcus vestibularis*، *Streptococcus salivarius*، *Streptococcus oralis*، *biovar 2*، *Strep. mitior* و *Streptococcus sanguinis*.



الشكل رقم (١٧، ٤). نتائج دراسة على نقل البلعوم الأنفي لـ *Strep. pneumoniae* في ٣١٩٨ طفلاً سليماً في هولندا. تحدث أعلى نسبة أثناء السنوات الثلاث الأولى من العمر، يتبعها انخفاض تدريجي حتي الوصول إلى معدل مستقر من الاستعمار بعد سن العشر سنوات (٣٤).

(٢, ١, ٤, ٤) نيزيريا *Neisseria spp*

Neisseria spp هي كرويات سالبة لصبغة الجرام، وتتواجد عادةً في شكل أزواج وخصائصها الرئيسة كما يلي:

- كرويات سالبة لصبغة الجرام.

- هوائية.

- يحفز ثاني أكسيد الكربون من النمو.

- النمو اللاهوائي في وجود النيريت حيث تعمل كمستقبل نهائي للإلكترون.

- غير جرثومية.

- غير متحركة.

- محتوى الـ G+C للدنا ٤٧-٥٢ مول.٪.

- النمو في درجة حرارة في نطاق ٢٢-٤٠ درجة مئوية.

- النمو الأمثل في درجة حرارة ٣٥-٣٨ درجة مئوية.

- موجبة الكتاليز.

- موجبة لإختبار الأوكسيديز.

- تؤكسد الكربوهيدرات لتنتج الخللات بشكل رئيس.

- النمو الأمثل يكون في رقم هيدروجيني ٤, ٦-٧, ٧.

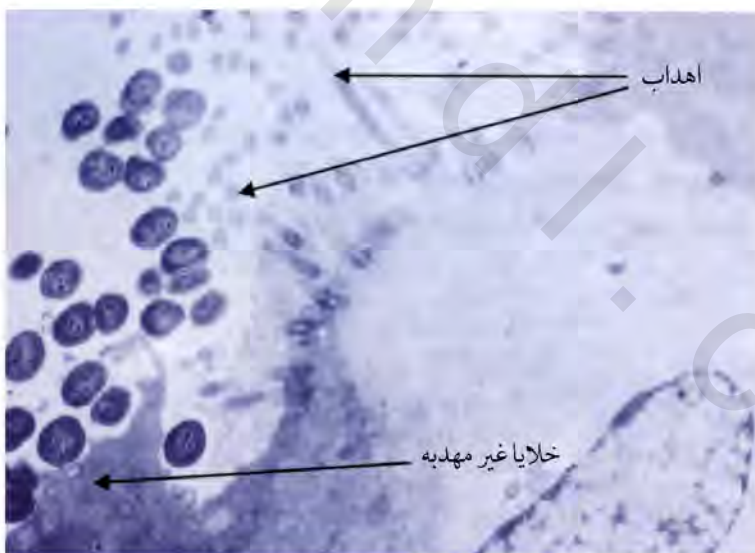
وهناك ١٦ نوعاً يتم تمييزها في هذا الجنس، و- بصرف النظر عن *Neisseria meningitidis* و *Neisseria gonorrhoea* -

فليس لها متطلبات غذائية خاصة.

الجدول رقم (٥, ٤). لوصف *N. meningitidis* ومستقبلاتها المتممة.

اللاصق	المستقبل
بروتينات PilC على الشعيرة من النوع IV	CD46 وبروتينات أخرى غير معلومة
بروتينات PilE على الشعيرة من النوع I	CD46 وبروتينات أخرى غير معلومة
MspA (بروتين A السيرين للكرويات السحائية)	مستقبل غير معروف على الخلايا الطلائية للقصبه الهوائية البشرية
App (بروتين لاصق و اختراقي)	لا تتوفر بيانات
NadA (لاصق A لـ <i>Neisseria</i>)	لا تتوفر بيانات
NahhA (لاصق شبيهة hsf / hia لـ <i>Neisseria</i>)	لامينين، كبريتات الهيباران
البروتينات الظلامية (Opc)	جزئيات التصاق الخلية بالانتجين السرطاني الجنيني (CEACAM) او
	CD66), كبريتات الهيباران، فيبرونيكتين
بروتينات Opc	كبريتات الهيباران فيبرونيكتين
قليل السكريدات الدهنية	أسيالوجليكوبروتينات

(١, ٢, ٤, ٤) نيزيريا ميننجيتيس *N. Meningitidis*: *N. meningitidis* - تعرف كذلك بالمكورات السحائية meningococcus - هي عضو في الميكروبيوتا المستوطنة للبلعوم الأنفي، وهي ممرض هام للإنسان. ولقد حددت تتابعات الجينوم الخاص بها ذات ٢٧, ٢ ميغا زوج من القواعد (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=gnm>). وتميز ١٣ مجموعة مصلية (A, B, C, D) إلخ لهذا الكائن الحي بناءً على الخواص الأنتيجينية لعديد السكريات الخاص بالعلبة. ومزيد من التمايز إلى ٢٠ نمطاً مصلياً و ١٠ أنماط مصلية تحتية يستند على الطبيعة الأنتيجينية لبروتينات البورين والبروتينات الأخرى للغشاء الخلوي الخارجي، على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، فيمكن تمييز ١٣ نمطاً مناعياً استناداً على الخواص الأنتيجينية لعديد السكريات الدهنية (ليبو عديد السكريات، LPS) - هذه تكون مسبقة بالحرف L. وبالرغم من استخدام الترميز المصلي بشكل واسع في الدراسات الوبائية لهذا الكائن الحي، فإنه محل استبدال الآن بطرق البيولوجيا الجزيئية مثل الألكتروفوريسيس الإنزيمي متعدد المواضع، وبصمة الدنا، وتفاعل البلمرة المتسلسل (بي سي آر). ويمكن لـ *N. meningitidis* أن تستخدم عدداً محدوداً من المواد كمصادر للكربون والطاقة - تشمل الجلوكوز واللاكتات. والخلات هو منتج نهائي رئيس لعلميات الأيض. ولقد تم تحديد مجموعة متنوعة من اللواصق باعتبارها هامة كوسيط لالتصاق الكائن الحي بالغشاء المخاطي التنفسي (الشكل رقم ١٨, ٤) و/أو الجزيئات الكبيرة الموجودة في إفرازات الجهاز التنفسي، وهي مدرجة في الجدول رقم (٥, ٤). والتركيب البلوري لإحدى اللواصق الهامة، موضح في الشكل رقم (١٩, ٤).



الشكل رقم (١٨, ٤). صور بالمجهر الإلكتروني الماسح لتسيج من البلعوم الأنفي مصاب بـ *N. meningitidis* لمدة ٢٤ ساعة. يمكن ملاحظة البكتيريا ملتصقة بخلية طلائية غير مهديبة ولكنها ليست ملتصقة بالخلايا الطلائية المهديبة. منقولة بتصريح من جمعية

الميكروبيولوجي العام، ريدينج، المملكة المتحدة من: Read, R.C., Fox, A., Muller, K., Gray, T., Jones, N., Borrows, R.,

D.M. and Finsh, R.G. (1995) Experimental infection of human nasal mucosal explants with *Neisseria meningitidis*, J

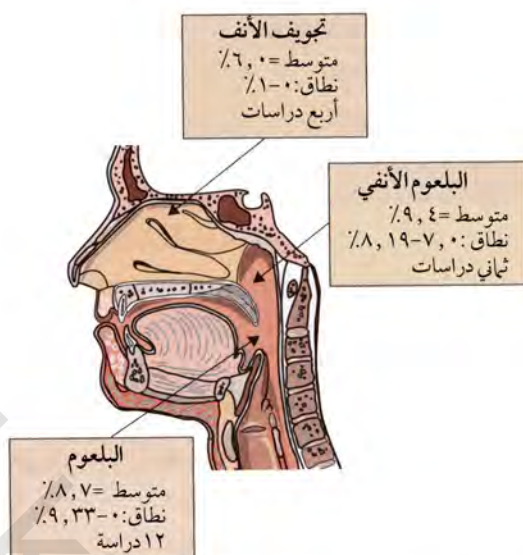


الشكل رقم (١٩, ٤). مسطح للاصق OpcA لـ *Neisseria meningitidis* ملون بجهد كهربائي إحصائي، حيث اللون الأزرق هو الشحنة الموجبة واللون الأحمر هو الشحنة السالبة. ويمكن رؤية موقع الارتباط البروتيوجليكاني وتركيزه من الشحنة الموجبة في الجزء الأعلى على اليسار من الجزيء. مستنسخة بتصريح من Prince, S.M., Achtman, M. and Derrick, J.P. (2002) Crystal Structure of OPCA integral membrane adhesion from *Neisseria meningitidis*. *Proc Nat Acad Sci USA* 99:3417-21 حقوق الطبع ٢٠٠٢م الأكاديمية الوطنية للعلوم، واشنطن، الولايات المتحدة الأمريكية.

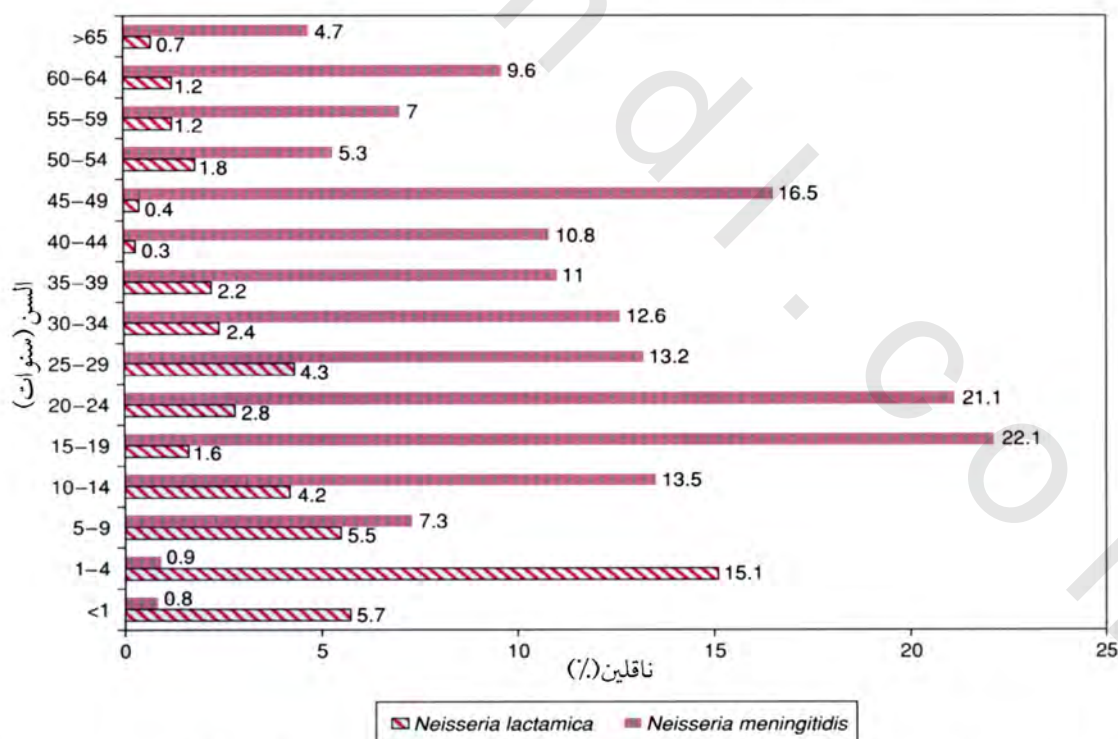
وتنتج *N. meningitidis* إنزيم بروتيز IGA وإنزيم سيرين بروتيز، والتي لها القدرة على تحليل البروتينات الموجودة في إفرازات الجهاز التنفسي تحليلاً جزئياً. وهي تنتج كذلك الخلايا كمنتج نهائي رئيس لعلميات الأيض، حيث يمكن للكائنات الحية الأخرى أن تستخدمه كمصدر للكربون والطاقة.

يؤوي ١٠٪ تقريباً من الناس *N. meningitidis* في قناتهم التنفسية العليا في وقت من الأوقات، مع كون البلعوم الأنفي و البلعوم الفمي هي المواقع الرئيسة المستعمرة، مع أن الكائن الحي قد رصد كذلك في تجويف الأنف والفم كذلك (الشكل رقم ٢٠, ٤). إن أعلى معدلات نقل (حمل) هذا الميكروب يكون بين المراهقين وأقلها في الرضع (الشكل رقم ٢١, ٤). وبصورة عامة، فإن معدل نقل الميكروب يكون عادةً أقل من ٣٪ في الأطفال أقل من ٤ سنوات، ٢٤-٣٧٪ في المراهقين البالغين صغار السن، وأقل من ١٠٪ في المجموعات الأكبر سناً.

والأمراض الرئيسة التي يسببها الكائن الحي هي الالتهاب السحائي، وتسمم الدم ولكنه قد يكون مسئولاً كذلك عن التهاب المفاصل التعفني، والالتهاب الرئوي، والتهاب ملتحمة العين، والتهاب التامور (غلاف القلب)، والتهاب الأذن، والتهاب الجيوب الأنفية.

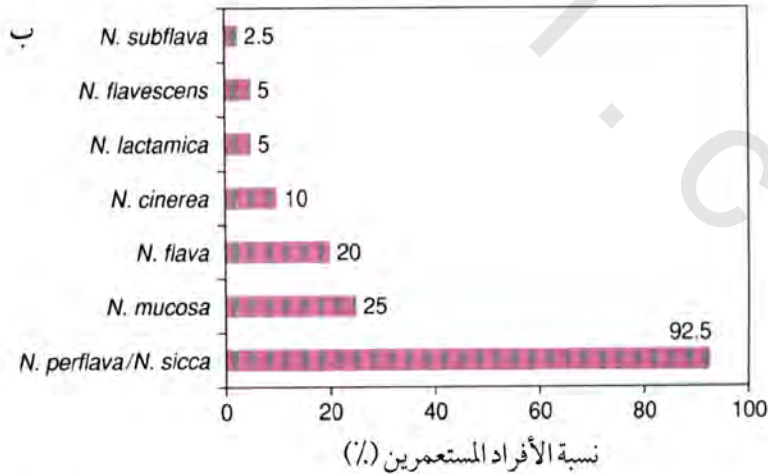
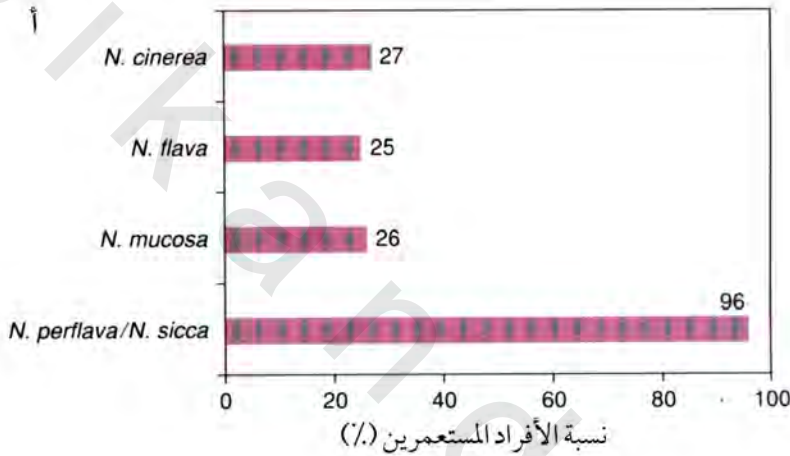


الشكل رقم (٢٠، ٤). مدى انتشار *N. meningitidis* في مختلف المواقع في القناة التنفسية. وتمثل القيم نسبة الأفراد الأصحاء (بالغين وأطفال) الذين يثوون الكائن الحي في الموقع المشار إليه وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (١٢، ١٩، ٢٣، ٢٠، ٣٣، ٤٥-٥٥).



الشكل رقم (٢١، ٤). معدل نقل البلعوم الأنفي لـ *N. lactamica* و *N. meningitidis* في ٩٤٣٩ شخصاً سليماً في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وتشير الأشرطة إلى نسبة الأشخاص في كل مجموعة عمرية والمستعمرة بالكائن الحي (٥٥).

(٢, ٢, ١, ٤, ٤) أنواع أخرى من *Neisseria spp*: إن استعمار الجهاز التنفسي بواسطة *Neisseria lactamica* - كائن حي وثيق الصلة بـ *N. meningitidis* - قد اجتذب اهتماماً كبيراً حيث من المعتقد أن وجود هذا الكائن الحي يحمي الجهاز التنفسي من الاستعمار بواسطة الأخير (الشكل رقم ٢١, ٤). ومن المرجح أن مثل هذه الحماية ترجع إلى قيام *N. lactamica* بحفز إنتاج أجسام مضادة نشطة تبادلياً. ومعدل عزل الكائن الحي يكون عالياً أثناء الأربع سنوات الأولى من العمر (الشكل رقم ٢١, ٤)، ولكنه يتناقص تدريجياً بعد ذلك. ولقد قامت دراسات قليلة فقط بدراسة تواجد الأنواع الأخرى من *Neisseria spp* في الجهاز التنفسي. مع ذلك، فيبدو أن أكثر المستعمرين لكل من البلعوم الفمي والأنفي هم *Neisseria perflava* / *Neisseria sicca* (الشكل رقم ٢٢, ٤).



الشكل رقم (٢٢, ٤). معدل عزل مختلف أنواع *Neisseria spp* من (أ) البلعوم الفمي لـ ١٧٥ شخصاً بالغاً سليماً (٥٦) و (ب) البلعوم الأنفي لـ ٤٠ شخصاً بالغاً سليماً (٨٨).

Haemophilus spp (٤, ٤, ١, ٣)

Haemophilus spp هي كائنات حية سالبة لصبغة الجرام متعددة الأشكال - وحسب ظروف النمو - فقد تكون كروية عصوية أو عصويات خيطية. و *Haemophilus* spp هي صارمة في متطلباتها الغذائية، حيث تحتاج كل الأنواع إلى هيمين و/ أو نيكوتين أميد أدينين ثنائي النيكليوتيد للنمو في المختبر. الخواص الرئيسية لـ *Haemophilus* spp على النحو التالي:

- عصويات سالبة لصبغة الجرام.
- العديد من الأنواع ذات علبة.
- عموماً، فإن زيادة مستوى ثاني أكسيد الكربون (٥-١٠٪) تحفز من النمو.
- غير متحركة.
- لا تكون جراثيم.
- محتوى الـ G+C للدنا ٣٧-٤٤ مول٪.
- النمو في نطاق درجة حرارة ٢٠-٤٠ درجة مئوية.
- النمو الأمثل في درجة حرارة ٣٥-٣٧ درجة مئوية.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو ٦, ٧.
- تخمر الكربوهيدرات لتنتج أحماض السكسينيك، اللاكتيك والخليك.

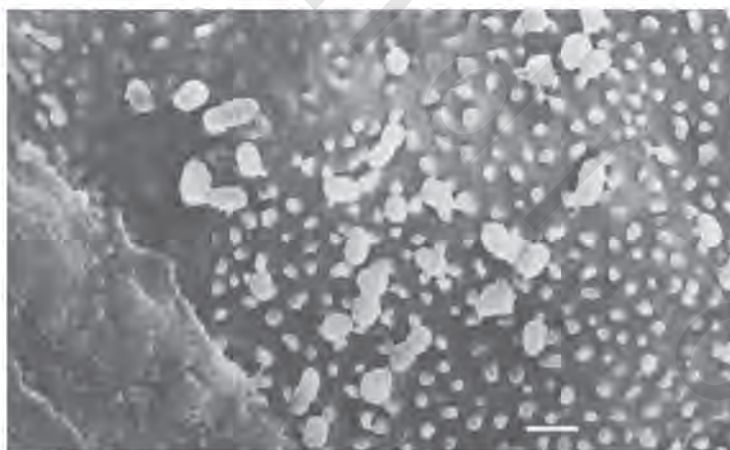
H. influenzae (٤, ٤, ١, ٣, ١) هيموفيلس إنفلونزا: النوع الأكثر دراسة من أنواع *Haemophilus* هو *H.*

influenza، وقد حددت تنابعات الجينوم الخاص به ذات ٨٣, ١ ميجا زوج من القواعد (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ghi>). وعلى أساس التركيب والخواص الأنتيجينية لعلبتها، فيمكن تمييز ستة أنماط مصلية (من a إلى f) لـ *H. influenzae*. والأفضل دراسة من هذه هو *H. influenzae* type b (Hib)، وهو المسئول عن العديد من الأمراض الغازية الحادة التي يسببها هذا الكائن الحي. ويشار عادةً إلى السلالات التي لا تحتوي على علبة على أنها "*H. influenzae* غير قابلة للتنميط" (NTHi)، رغم أنه - بالتعبير الدقيق - يجب أن يشار إليها كـ "*H. influenzae* غير معلبة". والواصلق الرئيسة للكائن الحي مدرجة في الجدول رقم (٦, ٤) والتصاق الكائن الحي بخلايا البلعوم الأنفي البشري موضح في الشكل رقم (٢٣, ٤).

وينتج الكائن الحي بروتين IgA والذي يمكن أن يحلل الـ IgA جزئياً - يمكن للتحلل اللاحق بواسطة إنزيمات البروتيزيس الأخرى أن تحرر أحماض للاستخدام كمصدر للكربون، النيتروجين، والطاقة. وينتج كذلك إنزيم سياليديز. ويمكن لمنتجاته الأيضية النهائية (أحماض السكسينيك، اللاكتيك، والخليك) أن تعمل كمصادر للكربون والطاقة لميكروبات الجهاز التنفسي الأخرى. ومعظم سلالات النوع b تنتج بكتريوسين، هيموسين، وهو سام لجميع سلالات الكائن الحي تقريباً التي ليست من النوع b، بعض الأنواع الأخرى من *Haemophilus* spp، وبعض أعضاء عائلة *Enterobacteriaceae*، مثل *Escherichia coli*. ولذلك، فإن الهيموسين ربما يلعب دوراً في الحفاظ على سلالات النوع b في الجهاز التنفسي.

الجدول رقم (٦, ٤). لوصق *H. influenzae* ومستقبلاتها المتممة.

المستقبل و/أو الخلايا المستهدفة	اللاصق
Hap (بروتين الالتصاق والاختراق لـ <i>Haemophilus</i>)	فيرونيكتين، لامينين وكولاجين من النوع IV
بروتين HMW1 (١٢٥ كيلودالتون)	جليكوبروتينات ذات ألفا ٢-٣ من السيالين
بروتين HMW2 (١٢٥ كيلودالتون)	لا تتوفر بيانات
Hia (لاصق <i>H. influenzae</i>)، (بروتين ذات وزن ١١٠ كيلودالتون)	خلايا البلعوم القموي والبلعوم الحنجري
Hsf (ليف - فيبريل - سطحي لـ <i>Haemophilus</i>)	خلايا خدية، مخاط جانجليوسيدات
بروتين HifA في الشعيرة	الأجزاء المحتوية على حمض السياليك
P2 (بروتين غشاء الخلية الخارجي)	جزئ التصاق الخلية بالانتجين السرطاني الجنيني-١
فيمبرين P5	CEACAM1، جزئي للتصاق الداخل خلوي-١ CAM-
OapA (بروتين A المقترن بالظلمة)	(CD54, 1) ميوسين تنفسي خلايا البلعوم الأنفي



الشكل رقم (٢٣, ٤). صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لـ *H. influenzae* الملتصقة بالبروزات السطحية (ثنيات دقيقة) للخلايا الطلائية البلعومية

البشرية. شريط المقياس ١ ميكرومتر إعادة الطبع من: Ndour, C.T., Ahmed, K., Nakagawa, T., Nakano, Y., Ichinose, A.,

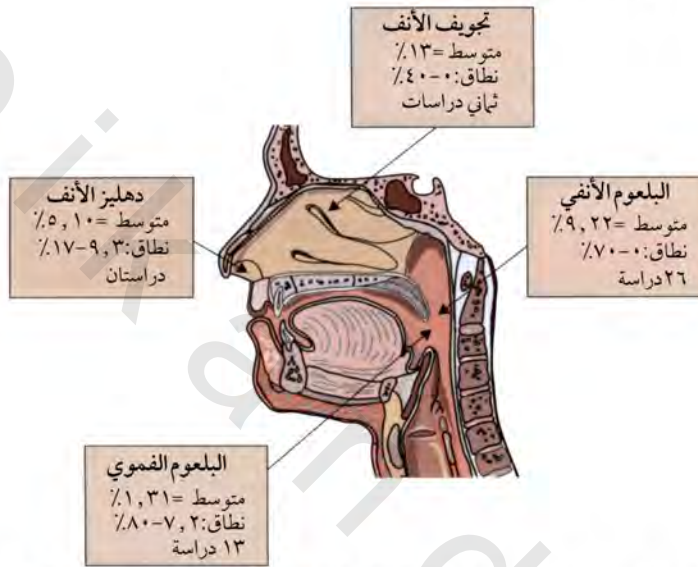
Tarhan, G., Aikawa, M. and Nagatake, T. (2001) Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of

Haemophilus influenzae. *Microbial Pathogenesis* 30, 121-71, ©2001. بتصريح من إيسيفر، أمستردام، هولندا.

المواقع الرئيسية في الجهاز التنفسي التي يستعمرها *H. influenzae* تشمل البلعوم القمي و البلعوم الأنفي، مع ذلك فقد يتواجد الكائن الحي أيضاً في تجويف الأنف والدهاليز (الشكل رقم ٢٤, ٤). ويتواجد كذلك في الفم.

لقد انخفض معدل نقل Hib إلى مستويات منخفضة جداً في تلك الدول ذات برامج التطعيم القوية ضد هذا الكائن الحي. وعموماً، فإن نقل الأنماط المصلية الأخرى يكون منخفضاً في الأشهر الستة الأولى من العمر، وتصل إلى أقصى معدلاتها في الأعمار بين ٣ و ٥ سنوات، ويتناقص تدريجياً بعد ذلك مع البلوغ.

H. influenzae هو ممرض هام للإنسان، والأمراض الرئيسية المسبب لها تشمل التهاب السحائي، التهاب الرئوي، التهاب اللسان المزماري، والتهاب الأذن الوسطى، والتهاب الجيوب الأنفية، والتهاب الشعب الهوائية، والتهاب ملتحمه العين، والتهاب المفاصل.



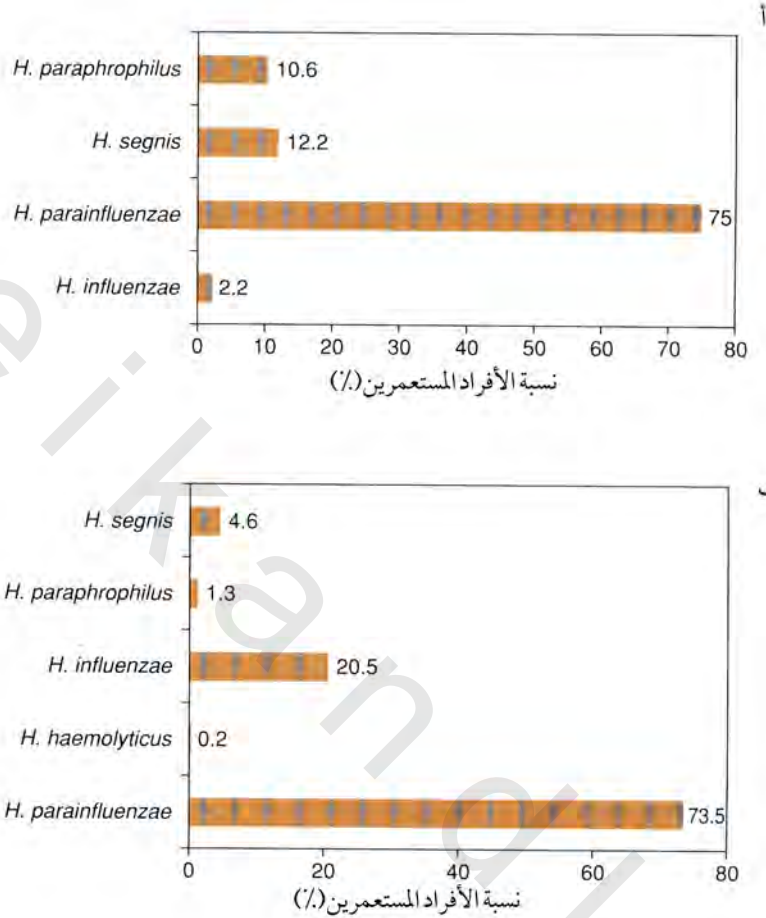
الشكل رقم (٢٤، ٤). مدى انتشار *H. influenzae* في مختلف المواقع في القناة التنفسية. وتمثل القيم نسبة الأفراد الأصحاء (بالغين وأطفال) الذين يؤوّن الكائن الحي في الموقع المشار إليه، وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (٣، ٥-١٩، ١٧، ١٢، ١٠، ٢٣، ٢٥، ٢٧، ٣٣، ٣٨، ٤٣، ٤٥، ٥٧-٦٠).

(٢، ٣، ١، ٤، ٤) أنواع أخرى من *Haemophilus spp.* : لقد أجريت دراسات قليلة فقط لتحديد هوية الأنواع الأخرى من *Haemophilus spp.* التي تتواجد في الجهاز التنفسي. مع ذلك، ففي إحدى هذه الدراسات، وجد أن *Haemophilus parainfluenzae* هو أكثر أنواع *Haemophilus spp.* رسداً في البلعوم الفموي في الأشخاص البالغين والأطفال- الأنواع الأخرى من *Haemophilus spp.* المتواجدة كانت *H. segnis*، *H. paraphrophilus*، و *H. haemolyticus* (الشكل رقم ٢٥، ٤).

(٤، ٤، ١، ٤) موراكسيلا كاترهاليس *Moraxella catarrhalis*

Mar. catarrhalis هو كروي هوائي، غير متحرك، سالب لصبغة الجرام، ويتواجد عادةً كأزواج من الكريات. ويستطيع أن ينمو في نطاق من درجة الحرارة ٢٠-٤٢ درجة مئوية، ولكن النمو الأمثل عند ٣٧ درجة مئوية. وهو موجب لاختبارات الكتاليز والأوكسيديز. ولا ينتج حمض من الجلوكوز أو من الكربوهيدرات الأخرى. واللواصق الرئيسية للكائن الحي ومستقبلاتها المتممة مدرجة في الجدول رقم (٧، ٤) وكما هو موضح في الشكل رقم (٢٦، ٤)

فإن طراز التصاق الكائن الحي بخلايا طلائية الشعب الهوائية البشرية يعتمد على نوع السلالة.

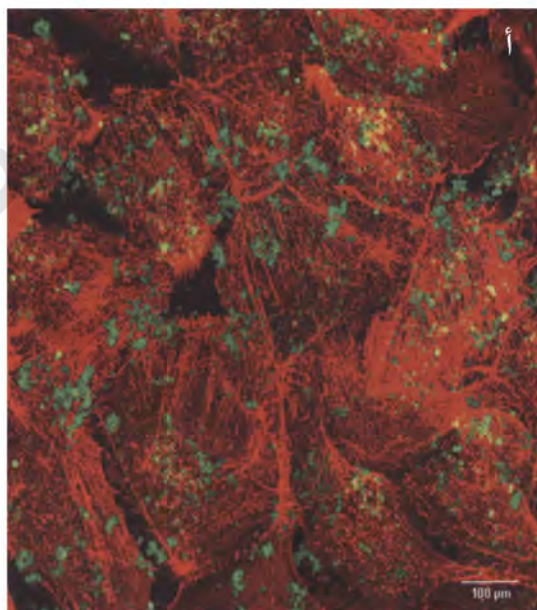
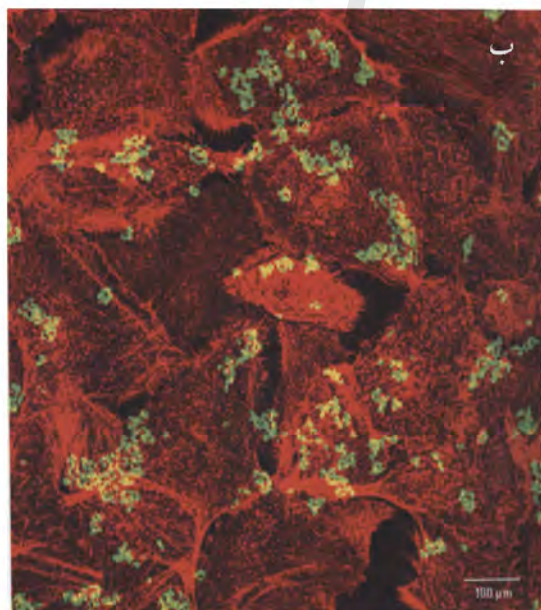


الشكل رقم (٢٥، ٤). معدل عزل مختلف أنواع *Haemophilus spp* من البلعوم القموي لـ (أ) عشرة أشخاص بالغين أصحاء و (ب) عشرة أطفال أصحاء (عمرهم ٢-٧ سنوات) (٦٠).

وينتج *Mar. catarrhalis* إنزيمات DNase، فسفوليبيز وإستيريز حيث - بتحليلها للجزيئات الكبيرة في إفرازات الجهاز التنفسي - تساهم في مجموعة المغذيات المتاحة لميكروبيوتا الجهاز التنفسي. والمواقع الرئيسية في الجهاز التنفسي التي يستعمرها *Mar. catarrhalis* تشمل البلعوم الفمي، البلعوم الأنفي، وتجويف الفم، مع ذلك فقد يتواجد الكائن الحي كذلك في دهليز الأنف (الشكل رقم ٢٧، ٤). ويمكن رصد *Mar. catarrhalis* في معظم الأطفال خلال السنة الأولى من الحياة، في حين أن هذا الكائن الحي يستعمر عدداً قليلاً من البالغين (حوالي ٣٪ تقريباً). وكما هو الوضع في حالة الأعضاء الأخرى لميكروبيوتا الجهاز التنفسي، فإن معدلات النقل تتأثر بشدة بالموقع الجغرافي، والحالة الاجتماعية والاقتصادية (انظر الفقرة ٣، ٢، ٤، ٤).

الجدول رقم (٤, ٧). لواصلق *Mor. catarrhails* ومستقبلاتها المتممة.

اللاصق	المستقبل و/أو الخلية المستهدفة
ميوسين	بروتين CD (بروتين غشاء الخلية الخارجي)
الخلايا طلائية	UspA1 (بروتين A1 السطحي دائم التواجد)
فيبرونيكتين، فيبرونيكتين	UspA2 (بروتين A2 السطحي دائم التواجد)
IgD (يوجد في إفرازات الجهاز التنفسي)، خلايا طلائية	بروتين Hag (تلازن الدم)
خلايا طلائية	McaP (بروتين التصاق <i>Mor. catarrhalis</i>)
IgD، خلايا طلائية	بروتين MID <i>Mor. catarrhalis</i> رابط للجلوبيولين المناعي D
جانجليوسيدات الأهداب	شعيرات النوع IV
خلايا طلائية	قليل السكريدات الدهنية
خلايا الرئة والحنجرة	McmA (لاصق <i>Mor. catarrhalis</i> الشبيه بإنزيم البيبتيداز المعدني)



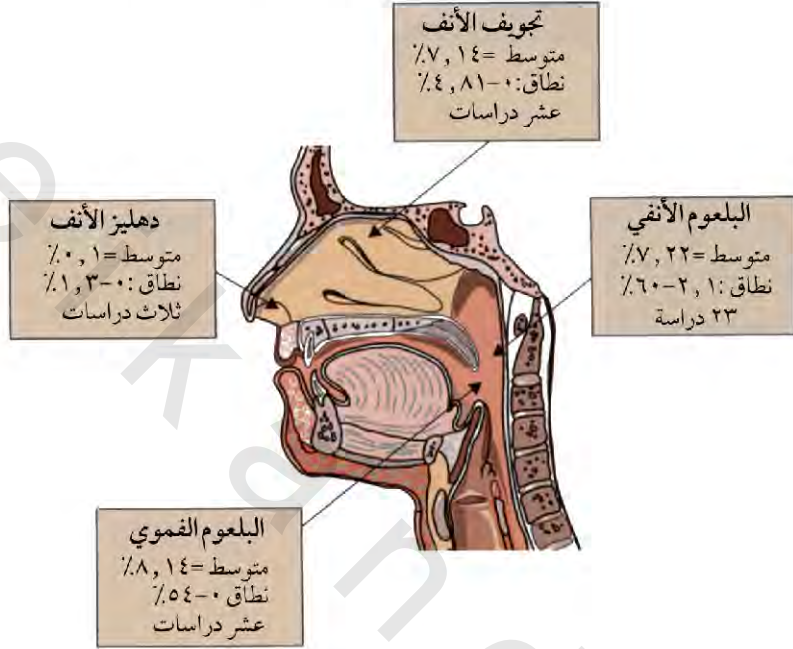
الشكل رقم (٤, ٢٦). الفحص المجهرى متحد البؤر لـ *Mor. catarrhalis* السلالات ATCC2538 و O35E الملتصقة بالقصبة الهوائية البشرية.

الكائنات الحية مصبوغة باللون الأخضر، بينما استخدم F-actin الأحمر لتصوير الخلايا الطلائية. (أ) أوضحت السلالة O35E أساساً نمط التصاق نافذ مع مستوى منخفض من التجمع. (ب) تكون السلالة ATCC25238 تجمعات متعددة الخلايا تشبه عنقود العنب على سطح الخلية. منقول بتصریح من: Slevogt, H., Tiwari, K.N., Schmeck, B., Hocke, A., Opitz, B., Suttrop, N. and Seybold, J. (2006) Adhesion of *Moraxella catarrhalis* to human bronchial epithelium

characterized by a novel fluorescence-based assay. *Med Microbial Immunol* (Berl) 195, 73-83

سبرنجر وأعمال الوسائط، برلين، ألمانيا.

والكائن الحي هو مسبب دائم لالتهابات الجيوب الأنفية والأذن الوسطى في الأطفال، ويمكن كذلك أن يسبب إصابات في القناة التنفسية السفلى، خصوصاً في الأشخاص البالغين ذوي مرض الانسداد الرئوي المزمن. وقد كان مسئولاً كذلك عن أوبئة لإصابات الجهاز التنفسي للمرضى المقيمين في المستشفى.



الشكل رقم (٢٧، ٤). مدى انتشار *Mor. catarrhalis* في مختلف المواقع في القناة التنفسية. تمثل القيم نسبة الأشخاص الأصحاء (بالغين وأطفال) الذين يتوون الكائن الحي في الموقع المشار إليه وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (٣)، ٥-١٠، ١٧، ١٢، ٢٠، ٢٣، ٢٧-٣٣، ٣٨، ٦١-٦٣).

(٥، ٤، ١، ٤) المكورات العنقودية *Staphylococci*

(٥، ٤، ١، ٤، ٤) *Staph. aureus* أوريكس: لقد ذكرت الخواص الرئيسة للجنس *Staphylococcus* في الفصل الثاني. ويتم تمييز *Staph. aureus* عن الأعضاء الأخرى للجنس بقدرته على إنتاج إنزيم الكواجيليز. ولقد حددت تتابعات جينوم العديد من سلالات هذا الكائن الحي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ntsa.8>). وينتج الكائن الحي إنزيمات (إنزيم كازينيز، وجيلاتينيز، وإليستيز، ونيكليزيس، وإنزيم هياالورونيت ليز) لها القدرة على تحليل عدد من الجزيئات الكبيرة الموجودة في إفرازات الجهاز التنفسي. ويفرز كذلك العديد من السموم الخلوية والهيموليزين حيث يمكنها قتل مجموعة متنوعة من خلايا العائل، وبالتالي تحرر مغذيات للاستخدام بواسطة ميكروبيوتا الجهاز التنفسي. وتنتج *Staph. aureus* عدداً من البكتريوسينات ذات نشاط واسع النطاق (الجدول رقم ٨، ٤).

الجدول رقم (٨، ٤). بعض البكتريوسينات التي تنتجها *Staph. aureus*.

بكتريوسين	نطاق النشاط المضاد للميكروبات
ستافيلوكوكسين ١٨٨	<i>Corynebacterium</i> , <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>diphtheraea</i> والعديد من <i>Staphylococcus spp.</i>
ستافيلوكوكسين BacR1	بعض سلالات <i>Staph. aureus</i> , بعض CNS, بعض السبقيات المسببة للاخضرار، <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i>
ستافيلوكوكسين Bac1829	بعض سلالات <i>Staph. aureus</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>H.</i> <i>Pasteurella multocida</i> و <i>parasuis</i> , <i>Bordetella spp.</i> , <i>Moraxella bovis</i> ,
أوريوسين A70	العديد من الأنواع سالبة الجرام بما في ذلك <i>Listeria monocytogenes</i>
أوريوسين A53	سلالات عديدة من <i>Lis. monocytogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>Staph. simulans</i> , <i>M. luteus</i>
ستافيلوكوكسين Bac201	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus galactiae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Acinetobacter</i> , والعديد من <i>Staphylococcus spp.</i>
ستافيلوكوكسين C55α و C55β	ذات نشاط تآزري ضد سلالات عديدة من <i>M. luteus</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>Staph. earmosus</i>

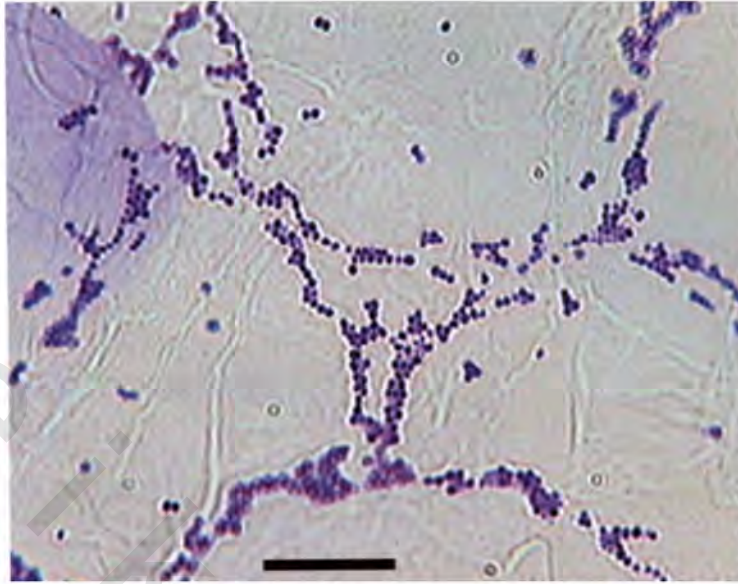
ولدى *Staph. aureus* مجموعة متنوعة من اللواصق (الجدول رقم ٩، ٤)، مع ذلك فأى من هذه اللواصق يكون مهماً في الحفاظ على الكائن الحي في معظم المواقع الحاملة له، فإن ذلك لا يزال في حاحه للتحقق. وفي الدهليز الأنفي فإن الموقع الدقيق للاستعمار هو طبقة الطلائية الحرشفية الرطبة على الحاجز المجاور لفتحة الفم التي تخلو من الشعر. ويبدو أن عامل التجمع B هو اللاصق الرئيس المنطوي على الحفاظ على الكائن الحي في هذا الموقع، والمستقبل المتم له هو سيتوكيراتين K١٠، والذي يتج على سطح الخلايا الطلائية للأنف وخلايا التقرن (الكيراتينوسينات). ولقد أظهرت دراسات أجريت على التصاقه بالكورنيوسينات البشرية، إنه يلتصق على محيط هذه الخلايا (الشكل رقم ٢٨، ٤). ويتواجد الكائن الحي أساساً في دهليز الأنف، ولكنه يتواجد كذلك في تجويف الأنف، البلعوم الأنفي، والبلعوم الفمي، فضلاً عن مواقع خارج الجهاز التنفسي (الشكل رقم ٢٩، ٤ و ٣٠، ٤). ولقد أظهرت الدراسات المقطعية أن حوالي ٢٧٪ تقريباً من البالغين الأصحاء يثوون *Staph. aureus* في دهليز الأنف، ولكن الدراسات الطولية قد أوضحت مجموعتين من الناقلين لهذا الميكروب: (١) أولئك الذين يمكن رصد الكائن الحي فيهم في ظروف متعددة (ويعرفون بـ ناقلين دائمين) - هؤلاء الأفراد يكونون مستعمرين بسلالة معينة من الكائن الحي، و (٢) أولئك الذين يمكن رصد الكائن الحي فيهم في واحدة من عينات مناسبات متعددة (ناقلين متقطعين) - في هؤلاء الافراد، فإن السلالة المستعمرة تتغير مع الوقت. ويتأثر معدل نقل (حمل) الميكروب أكثر - من بين العوامل الأخرى - بالسن - يكون معدل النقل الدائم أعلى في الأطفال منه في البالغين (الشكل رقم ٣١، ٤). ولقد أظهرت دراسات حديثة أن ١٪ و ١،٥٪ من الناس في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة، على التوالي، يثوون في دهليز الأنف سلالات مقاومة للميثيسيلين من الكائن الحي.

الجدول رقم (٩، ٤). لوصاق *Staph. aureus* ومستقبلاتها المتتممة.

اللاصق	المستقبل و/ أو الخلية المستهدفة
FnbA (بروتين A الرابط للفيبرونيكتين)	فيبرونيكتين، فيبرينوجين، إلاستين
FnbB (بروتين B الرابط للفيبرونيكتين)	فيبرونيكتين، فيبرينوجين، إلاستين
Cna (لاصق للكلولاجين)	كولاجين
ClfA (عامل A للتجمع)	فيبرينوجين
ClfB (عامل B للتجمع)	فيبرينوجين
IsdA (محدد A السطحي المنظم للحديد)	فيبرونيكتين، فيبرينوجين
Bsp (بروتين رابط لسيالوبروتين العظمي)	سيالوبروتين العظم
Eap (بروتين خارج خلوي لاصق)	سيالوبروتين العظم، فيبرونيكتين، فيبرينوجين، فيبرونيكتين، خلايا طلائية، فيبروبلاستات، CAM-1
Emp (بروتين رابط لبروتين القوام الخارج خلوي)	فيبرونيكتين، فيبرينوجين، كولاجين، فيبرونيكتين
Ebps (بروتين S الرابط للإستين)	الإستين
بروتين ذات ٦٠ كيلو دالتون	ميوسن القصبة الهوائية البشرية
بروتينات رابطة لـ Ca^{2+} ذات ٥١ و ٧١ كيلو دالتون	ميوسين الغدد اللعابية البشرية

والكائن الحي مسئول عن نطاق واسع من الإصابات، وتتراوح بين أمراض بسيطة (مثل دمايل وتقيحات الجلد) إلى أمراض مهددة للحياة مثل الالتهاب الرئوي، والتهاب العظام، والتهاب بطانة القلب، وإصابات الجروح، وتسهم الدم. علاوة على ذلك، فهو مسئول عن عدد من التسممية بما في ذلك تسمم الغذاء، تنخر الجلد التسممي، ومتلازمة الصدمة السامة.

(٢، ٥، ١، ٤، ٤) المكورات العنقودية سالبة الكواجيليز CNS: ولقد ورد تفصيل المكورات العنقودية سالبة الكواجيليز CNS في الفصل الثاني. ولقد رصدت المكورات العنقودية غير *Staph. aureus* في جميع مناطق القناة التنفسية العليا (الشكل رقم ٣٢، ٤). مع ذلك، ففي معظم الحالات لم يتم تعريف الكائنات الحية تعريفاً كاملاً، وقد سجلت ببساطة على أنها "عنقوديات سالبة الكواجيليز". وعندما أجري التعريف بشكل مفصل، اتضح أن *Staphylococcus epidermidis* هي الأكثر انتشاراً بين الـ CNS. ومن الأنواع الأخرى من *Staphylococcus* التي سجلت تواجدها هي *Staph. capitis*، *Staph. haemolyticus*، *Staph. warneri*، *Staph. hominis*، *Staph. lugdunensis*، *Staph. cohnii*، و *Staph. auricularis*.

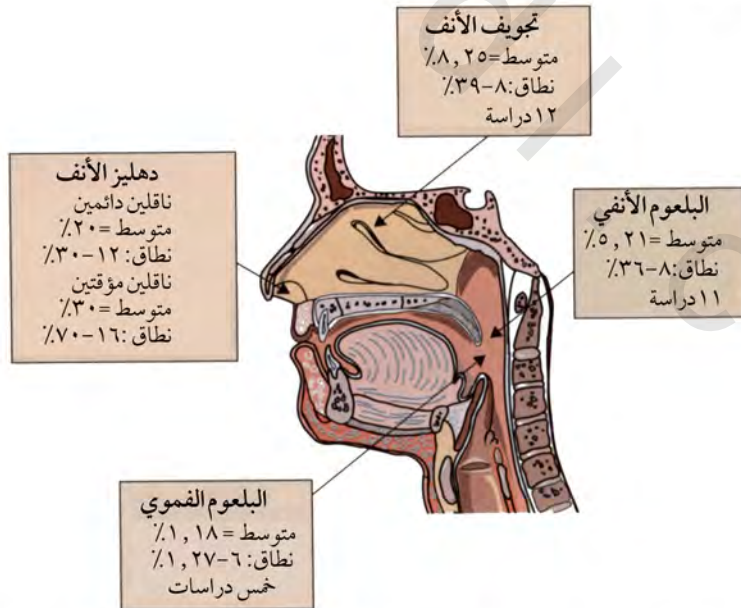


الشكل رقم (٢٨ ، ٤). صور مجهرية توضح التصاق *Staph. aureus* بالخلايا المتقرنة تم الحصول عليها من شخص بالغ سليم. يلتصق

الكائن الحي بشكل رئيس بأطراف الخلايا. شريط المقياس ١٠ ميكرو متر. مستنسخة بتصريح من دار بلاك ويل

للنشر المحدودة، أكسفورد المملكة المتحدة، من: Simou, C., Hill, P.B., Forsythe, P.J. and Thoday, K.I. (2005) Specis : specificity in the adherence of staphylococci to canine and human corneocytes: A preliminary study. *Vet Dermatol*

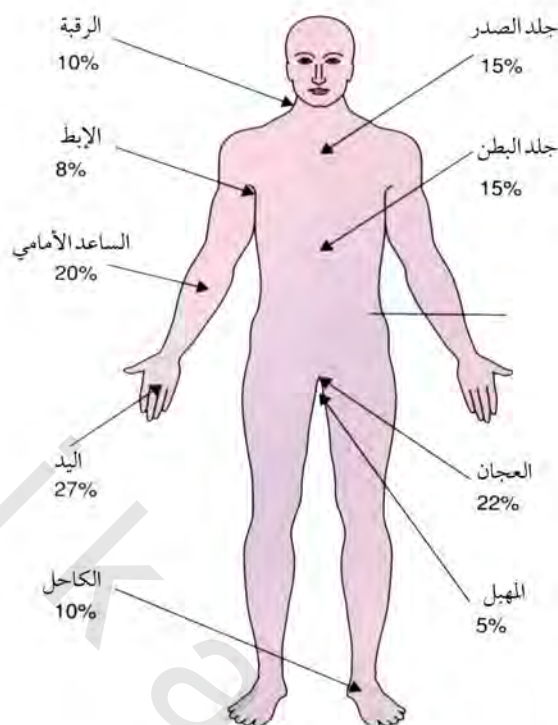
. 16, 156-61



الشكل رقم (٢٩ ، ٤). مدى انتشار *Staph. aureus* في مختلف المواقع في القناة التنفسية. وتمثل القيم نسبة الأفراد الأصحاء (بالغين وأطفال)

الذين يثوون الكائن الحي في المواقع المشار إليها، وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (٦ - ٨ ،

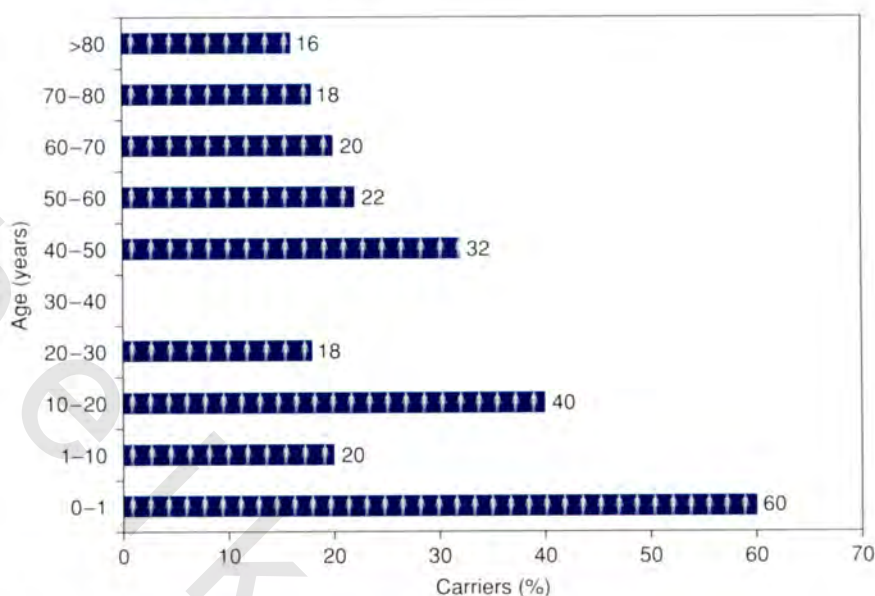
١٨-٢٠، ٢٣، ٢٩، ٣١، ٣٤، ٤٥، ٦٤-٦٦).



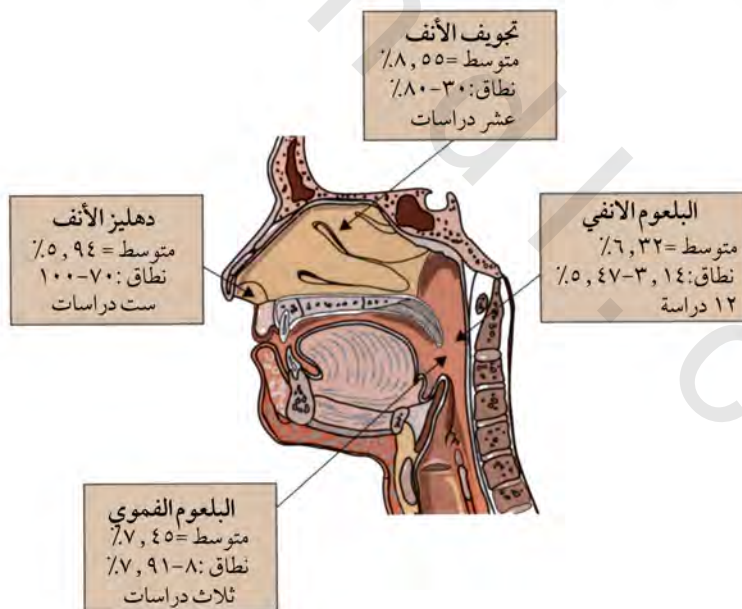
الشكل رقم (٤, ٣٠). معدل نقل *Staph. aureus* في مواقع خارج الجهاز التنفسي. وتمثل القيم نسب الأفراد الأصحاء المستعمرين بـ *Staph. aureus* في المواقع الموضحة (٦٧).

(٦, ٤, ٤, ٤) موليكوتس *Mollicutes*

الموليكوتس *Mollicutes* هي طائفة من البكتيريا لا تحتوي على جدار خلوي، وهي أصغر الكائنات الحية المعروفة التي تعيش حرة - بعض الأنواع ذات محيط ٢, ٠ ميكرومتر فقط. هي ذات جينوم صغير جداً (> ٦٠٠ كيلو زوج من القواعد في بعض الأنواع)، والتي حددت تنابعاتها في عدد من الأنواع (انظر الفقرة ٦, ٤, ١ و ١, ٤, ٧). وهي بطيئة النمو، ذات متطلبات غذائية خاصة، ودقيقة في متطلباتها البيئية. وثلاثة من بين ثمانية أجناس تنتمي لهذه الطائفة (*Mycoplasma*, *Ureaplasma*, و *Acholeplasma*) لديها أنواع أعضاء في الميكروبيوتا المستوطنة للبشر. وهذه الأجناس الثلاثة هي لاهوائية اختيارية، ويمكن التمييز بينها على أساس متطلباتها للستيرويدات، القدرة على تخمير الجلوكوز، القدرة على استخدام الأرجينين، وتحليل البولينا. وتحلل *Ureaplasma spp.* (محتوى G+C = ٢٧-٣٠ مول.٪) البولينا، ولكنها غير قادرة على التمثيل الغذائي للجلوكوز أو الأرجينين. ومن الناحية الأخرى، فإن *Mycoplasma spp.* (محتوى G+C = ٢٣-٤١ مول.٪) لا تستطيع تحليل البولينا، ولكن يمكن لمعظم الأنواع أن تستهلك الأرجينين، ويمكن للعديد منها التمثيل الغذائي للجلوكوز. وبخلاف الجنس الآخرين، فإن *Acholeplasma spp.* (محتوى G+C = ٢٧-٣٦ مول.٪) لا تحتاج إلى ستيرويدات من أجل النمو.



الشكل رقم (٤, ٣١). تأثير العمر على معدل نقل *Staph. aureus* في دهليز الأنف. وتشير الأشرطة إلى نسبة الأشخاص في كل فئة عمرية مستعمرة بالكائن الحي. لم تكن هناك بيانات متاحة للفئة العمرية ٣٠-٤٠ سنة (٦٧).



الشكل رقم (٤, ٣٢). مدى انتشار العنقوديات سالبة الكوجيوليز (CNS) في مختلف المواقع في القناة التنفسية. وتمثل القيم نسبة الأفراد (بالغين وأطفال) الذين يثوون الكائن الحي في الموقع المشار إليه، وهي مستندة على دراسات أجريت في عدد من الدول (٢٣, ٢٥, ٢٦, ٣٣, ٤٥, ٦٤, ٦٨-٧١).

ومن الصعب استزراع *Mollicutes*، حيث إن قليلاً من دراسات ميكروبيوتا الجسم فقط هي التي استخدمت بيئات وظروف التحضين المتخصصة الضرورية لرصدها وتحديد كميتها. وبالتالي، فلا يعرف سوى القليل فيما يتعلق بتواجدها في المجتمعات الميكروبية المتنوعة التي تقطن البشر - يبدو أن مواطنها الرئيسة هي الأسطح المخاطية للجهاز التنفسي للأشخاص الأصحاء.

والـ *Mollicutes* التي رصدت في القناة التنفسية البشر الأصحاء تشمل *Acholeplasma*، *Mycoplasma*، *Mycoplasma orale*، *Mycoplasma lypophilum*، *Mycoplasma fermentas*، *Mycoplasma fucium*، *buccale*، *primatum*، و *Mycoplasma salivarius*. ومن هؤلاء، فإن *Mycoplasma fermentas* قادرة على أن تعمل كممرض انتهازية للجهاز التنفسي.

(٧، ٤، ٤، ٤) كينجيلا كينجيلا *Kingella kingae*

Kingella kingae هي عصويات لا هوائية اختيارية، غير متحركة، سالبة لصبغة جرام، ذات نهايات مدببة، وتتواجد في أزواج أو سلاسل قصيرة. ويقوم ثاني أكسيد الكربون بتحفيز النمو. وهي محللة للدم من النوع بيتا، موجبة لاختبار الأوكسيديز، سالبة للكيتاليز واليوريث. وهي ذات متطلبات غذائية دقيقة، وتنتج حمضاً من الجلوكوز والمالتوز. وتنتج إنزيمات الفوسفاتازيس الحمضية والقلوية. وموطنها الرئيس هو البلعوم الفمي، حيث يمكن أن تتواجد في ١٨٪ من الأطفال في المجموعة الفئة العمرية ١٩-٤٨ شهراً. وأعلى معدلات نقل (حمل) الميكروب تكون في العمر من ٦ أشهر إلى أربعة أعوام، وعموماً فإنها لم تعزله في الأطفال أقل من ستة أشهر. وفي الأطفال الصغار هي مسبب هام للإصابات الغازية مثل التهاب المفاصل التعفني، والتهاب العظام، والتهاب الفقرات، وتلوث الدم، والتهاب بطانة القلب.

(٢، ٤، ٤) تركيب المجتمع في مختلف المواقع في الجهاز التنفسي

Community Composition at Various Sites within the Respiratory Tract

إحدى المحددات الرئيسة لتواجد كائن حي في القناة التنفسية هي قدرته على الالتصاق بموقع معين في هذا الجهاز المعقد. وبصرف النظر عن المناطق الأمامية لدهليز الأنف، والذي يحتوي على طبقة طلائية تختلف عن تلك الموجودة في باقي الجهاز التنفسي، فإن المشاكل التي تواجه الكائن الحي في محاولته للالتصاق بمعظم مناطق الجهاز تكون متشابهة - لأن معظم الأسطح المخاطية للجهاز التنفسي تكون مغطاة بطبقة من المخاط. وأعضاء عديدة من ميكروبيوتا الجهاز التنفسي لها القدرة على الالتصاق بطبقة مخاط الجهاز التنفسي، وهذه تشمل *H. influenzae* (كلاً من النوع b والسلاسل غير قابلة للتنميط)، *Strep. pneumoniae*، *Staph. aureus*، *Mor. catarrhalis*، *Strep. pyogenes*، وسببها مسببة للاخضرار. مع ذلك، فإن أعضاء آخرين من ميكروبيوتا الجهاز التنفسي - بما في ذلك *N. meningitides* - لا يظهرون قابلية عالية لمخاط الجهاز التنفسي. واللواصق والمستقبلات المنطوية على التصاق أعضاء ميكروبيوتا الجهاز التنفسي موضحة في الجدول رقم (١٠، ٤).

الجدول رقم (١٠، ٤). اللوصق والمستقبلات الضالمة في استعمار مخاط الجهاز التنفسي بواسطة أعضاء هامة من الميكروبيوتا التنفسية.

الكائن الحي	اللاصق	المستقبل و/أو الميوسين المستهدف
<i>Strep. pyogenes</i>	بروتين M	أجزاء حمض السياليك ذات الرابطة ٢-٦ ألفا في الميوسين
	إنزيم بوليولايبز مرتبط بالسطح	ميوسينات اللعاب
<i>H. influenzae</i>	P2 و P5	أجزاء حمض السياليك ذات الرابطة ٢-٣ ألفا في الميوسين
		ميوسين الأذن الوسطى البشرية، البلعوم الأنفي البشري
	HifA (بلين)	ميوسين القصبة-الرغامى البشري
<i>Strep. pneumoniae</i>	غير معروف	أجزاء حمض السياليك ذات الرابطة ٢-٣ ألفا و ٢-٣ ألفا في الميوسين
	بروتين ذات ٥، ١٧	ميوسين الأذن الوسطى البشرية، ميوسين البلعوم الأنفي البشري
	بروتين ذات ٥، ٢٠ كيلو دالتون	ميوسين الأذن الوسطى البشرية، ميوسين البلعوم الأنفي البشري
	بروتين SP1492	ميوسين الحنزيير والبقر
<i>Mor. catarrhalis</i>	بروتين CD	أجزاء حمض السياليك، ميوسين الأذن الوسطى البشرية، ميوسين البلعوم الأنفي البشري
<i>Staph. aureus</i>	بروتين ذات ٦٠ كيلو دالتون	ميوسين القصبة الهوائية البشرية
	بروتين رابط لـ Ca^{2+} ذات ١٥٠ و ١٧٠ كيلو دالتون	ميوسين الغدة اللعابية البشرية
	بروتينات ذات ١٢٧-١٣٨ كيلو دالتون	ميوسين الأنف البشري

إن أي تداخل في الكفاءة الوظيفية للمصعد المخاطي المهذب سوف يساعد على الاستعمار الميكروبي، وهناك عدد من الكائنات الحية لها القدرة على عمل ذلك عن طريق إتلاف الخلايا الهدبية، أو تثبيط نشاط الأهداب، أو تغيير لزوجة المخاط أو التأثير على كمية المخاط المنتج. بالإضافة إلى طبقة المخاط، فهناك مواقع أخرى محتملة للاستعمار بما في ذلك الطبقة المحيطة بالأهداب والطبقة الطلائية ذاتها. وتستبدل الطبقة المحيطة بالأهداب بمعدل أقل كثيراً من الطبقة المخاطية، لذلك فإنها تمثل موقعاً أكثر دواماً للاستعمار الميكروبي. وتوفر الطبقة الطلائية عدداً من المواقع الممكنة للاستعمار - الخلايا

ذات الأهداب (بصرف النظر عن البلعوم الفمي والسنخ)، والخلايا غير المهذبة، وخلايا جوبيلت، والخلايا المصلية، وخلايا كلارا، والميوسينات، وجزئيات القوام الخارج خلوي التي تنتجها العديد من هذه الخلايا. مع ذلك، فإن الخلايا المهذبة السليمة نادراً ما يكون بها ميكروبات ملتصقة، ورغم ذلك فإنها تصبح عرضة للاستعمار الميكروبي بمجرد إتلافها بطريقة ما. وربما يرجع ذلك إلى كشف (إزالة الغطاء) مستقبلات اللواصق البكتيرية الإضافية. علاوة على ذلك، ففي حالة الإلتلاف الشديد، فإن جزئيات القوام الخارج خلوية الكامنة قد تصبح مكشوفة، وبالتالي توفر مواقع إضافية للارتباط. وكما هو موضح في الجدول رقم (٤، ٤) و (٤، ٥) و (٤، ٦) و (٤، ٧) و (٤، ٩) و (٤، ١٠)، فإن الكائنات الحية التنفسية لديها مجموعة واسعة من اللواصق والتي قد تتوسط الارتباط لمجموعة متنوعة من الخلايا والجزئيات الكبيرة للعائل. وبقاء البكتيريا بشكل دائم أو مستمر في الجهاز التنفسي يمكن تحقيقه كذلك عن طريق غزو الغشاء المخاطي. فعلى سبيل المثال فإن *Strep. pyogenes*، *N. meningitidis*، *Sterp. pneumoniae*، و *H. influenzae*، يمكن لها جميعاً أن تغزو الخلايا الطلائية التنفسية في التجارب المعملية.

(١، ٢، ٤، ٤) دهليز الأنف Nasal Vestibule

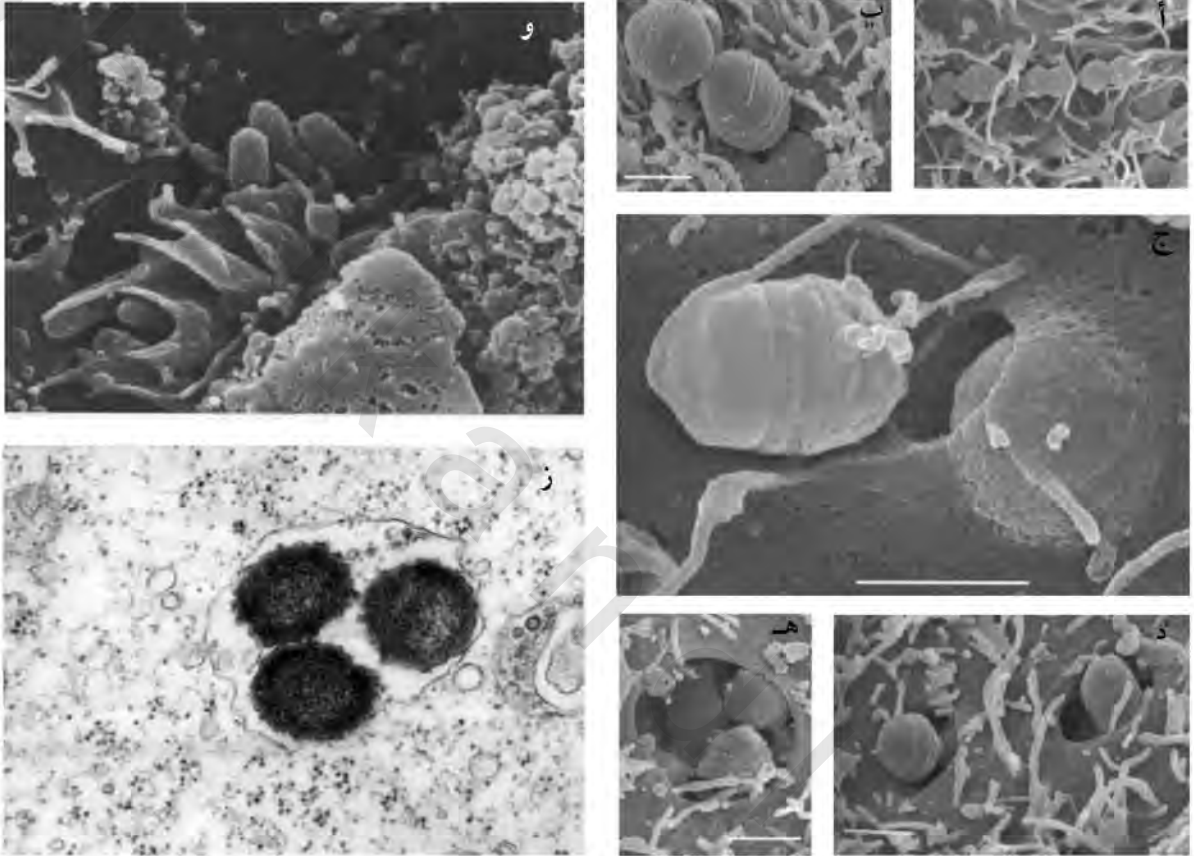
توفر هذه المنطقة عدداً من المواقع للاستعمار الميكروبي وتشمل بصيلات الشعر، الخلايا الطلائية المتقرنة وغير المتقرنة، الشعر، القوام الخارج خلوي، سائل الأنف والأعضاء الأخرى لميكروبيوتا الأنف. والعدد الكلي للبكتيريا في فتحة الأنف الواحدة يكون عادةً بين 10^6 و 10^9 . ودهليز الأنف هو الموقع الرئيس لنقل المرض البشري الهام *Staph. aureus*، وقد أجريت العديد من الدراسات لتحديد معدلات نقل هذا الكائن الحي في هذا الموقع. مع ذلك، فإن دراسات قليلة جداً قد حددت أيّاً من الكائنات الحية الأخرى التي تتواجد. *CNS*، *Corynebacterium* spp.، و *Propionibacterium* spp. هي الكائنات الحية الأكثر رصداً وعموماً فهي تسود الميكروبيوتا (الشكل رقم ٤، ٣٤). ولا ترصد عادةً بكتيريا سالبة الجرام، وعندما تتواجد، فإنها تمثل عادةً نسبة ضئيلة من الميكروبيوتا. وعدد قليل جداً من الدراسات فقط هو الذي حدد الحصص النسبية لمختلف الميكروبات التي تتألف منها ميكروبيوتا دهليز الأنف. ويبدو أن *Corynebacterium* spp.، خصوصاً الدفترويدات المحبة للدهون (*Corynebacterium jeikeium*، *Corynebacterium urealyticum*، و *Corynebacterium afermentans*) تسود الميكروبيوتا (الشكل رقم ٤، ٣٥).

ولقد وجد أن معظم الـ *CNS* المتواجدة في دهليز الأنف هي سلالات من *Staph. epidermidis*، رغم ذلك فإن الـ *Staph. hominis* يرصد كثيراً كذلك (الشكل رقم ٤، ٣٦).

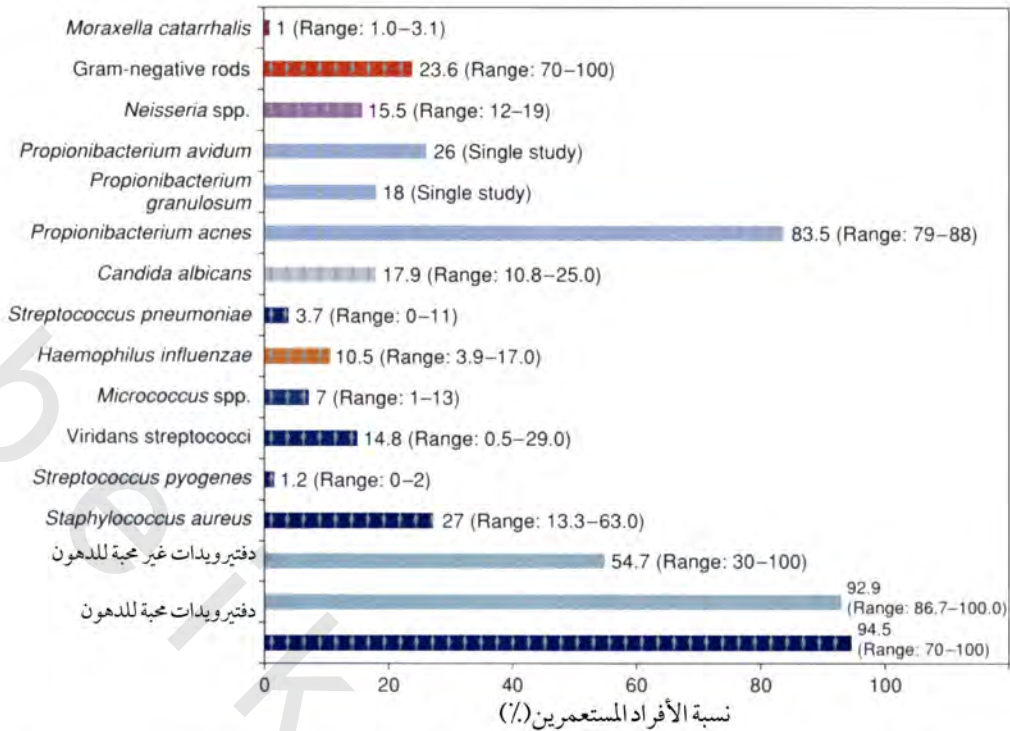
(٢، ٢، ٤، ٤) تجويف الأنف Nasal Cavity

في معظم الدراسات الخاصة بتجويف الأنف، فإن الكائنات الحية الأكثر رصداً كانت هي *CNS*، *Corynebacterium* spp.، و *Propionibacterium* spp. (الشكل رقم ٤، ٣٧). ومع ذلك، فقد وجد في إحدى الدراسات أن *Rhodococcus* spp. و *Aureobacterium* (الآن توجد ضمن الجنس *Microbacterium* spp.) هي مستعمر متكرر لهذه

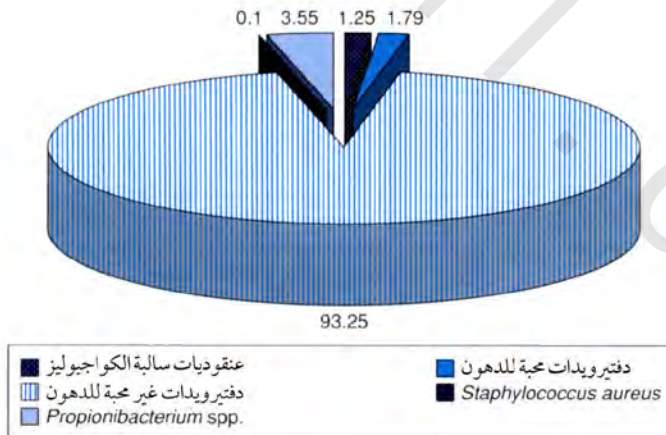
المنطقة. و *Microbacterium spp* هي بكتيريا عصوية هوائية موجبة لصبغة الجرام، غير جرثومية، وتنتج حمضاً من الجلوكوز. ويتكون الجنس *Rodococcus* من مجموعة من العصويات موجبة الكتاليز، غير متحركة، هوائية، وموجبة لصبغة الجرام. وتظهر الأنواع المختلفة في هذا الجنس تنوعاً واسعاً فيما يتعلق بالشكل المظهري، أنماط النمو، والخواص الكيموحيوية. ومحتوى الدنا من G+C ٦٣-٧٣ مول %.



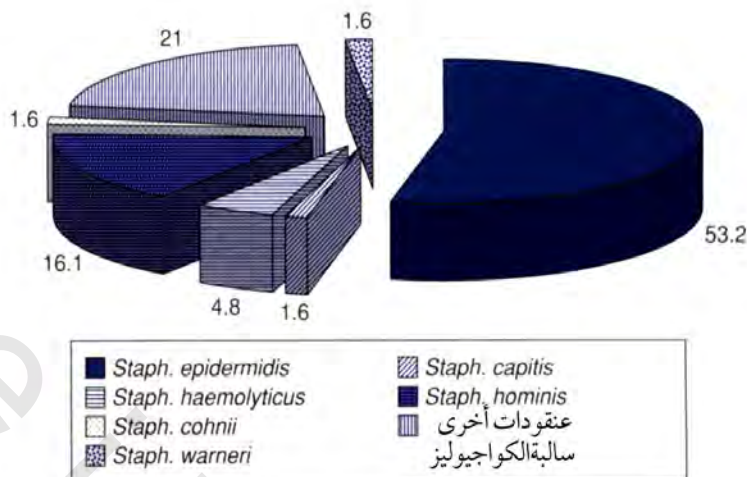
الشكل رقم (٤, ٣٣). (أ-هـ) صور بالمجهر الإلكتروني الماسح توضح وصول *Strep. pyogens* إلى داخل الخلايا الطلائية البشرية. بعد ساعة من الإصابة فإن البكتيريا (أ) تكون ملتصقة بالخلايا حقيقية النواة، أو (ب-هـ) في حالة غزو للخلايا حقيقية النواة. ويتكون انعماد عند نقطة التلامس بين البكتيريا وغشاء خلية العائل (واضحة في ب-هـ). أشرطة المقياس ١ ميكرومتر. منقولة بتصريح من دار بلاك ويل للنشر المحدودة، أكسفورد المملكة المتحدة من: Molinari, G., Rohde, M., Guzman, C.A., and Chhatwal, G.S. (2005) Two distinct pathways for the invasion of *Streptococcus pyogenes* in non phagocytic cells. *Cell Microbial* 2, 145-54. (و) غزو *H. influenzae*. خلايا طلائية لنسج غددي مستزرع (ز) يمكن ملاحظة منصات الصفائح تلتصق بالخلايا الملتصقة، حيث تنضوي داخل الحويصلات المرتبطة بالغشاء مستنسخة بتصريح من دار بلاك ويل للنشر المحدودة، أكسفورد المملكة المتحدة، من St Geme, J.W. (2002) Molecular and cellular determinants of nontypeable *Haemophilus influenzae* adherence and invasion. *Cell Microbial* 4, 191-200.



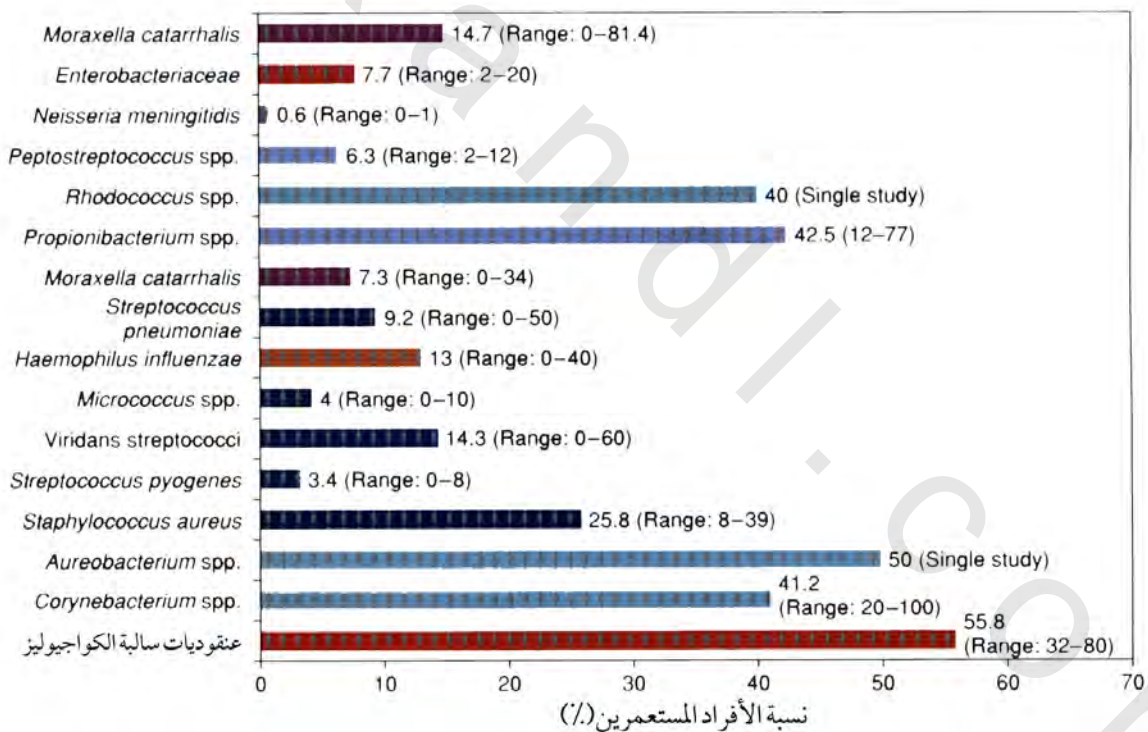
الشكل رقم (٤, ٣٤). معدل رصد (متوسط قيم ونطاقات) مختلف الميكروبات في دهليز الأنف. استمدت بيانات لـ *Staph. aureus*, *Strep.* CNS, *pneumonia*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Mor. catarrhalis*, و (٤, ١٤) و (٤, ١٦) و (٤, ٢٠) و (٤, ٢٤) و (٤, ٢٧) و (٤, ٢٩) و (٤, ٣٢). وبالنسبة للكائنات الحية الأخرى الموضحة، فإن البيانات مستمدة من سبع دراسات أجريت على ١٠٧٨ شخصاً (بما في ذلك بالغين وأطفال) في عدد من الدول (٦٤, ٢٦, ٧٧–٨١).



الشكل رقم (٤, ٣٥). الحصص النسبية (%) لمختلف الميكروبات التي تمثل الميكروبيوتا القابلة للاستزراع لدهليز الأنف في ثمانية أشخاص بالغين (٧٩).



الشكل رقم (٣٦، ٤). الحصص النسبية (%) لمختلف أنواع CNS التي تتواجد في دهليز الأنف في ١٦ شخصاً بالغاً سليماً (٨٢).



الشكل رقم (٣٧، ٤). معدل رصد (متوسط قيم ونطاقات) مختلف الميكروبات في التجويف الأنفي. استمدت بيانات لـ *Staph. aureus* من دراسات استخدمت لعمل الشكل رقم (١٤، ٤) و (١٦، ٤) و (٢٠، ٤) و (٢٤، ٤) و (٢٧، ٤) و (٢٩، ٤) و (٣٢، ٤). بالنسبة للكائنات الحية الأخرى الموضحة، فإن البيانات مستمدة من ١٢ دراسة أجريت على ١٢١٠ أشخاص (بما في ذلك بالغين وأطفال) في عدد من الدول (٦، ٢٣، ٢٤، ٣٣، ٦٨–٧٥).

إن *Staph. epidermidis* هي الأكثر رسداً من مجموعة CNS و تشمل الأنواع الأخرى من *Staphylococcus* التي تتواجد *Staph. capitis*, *Staph. hamolyticus*, *Staph. hominis*, و *Staph. lugdunensis*. والأنواع التي رصدت من *Corynebacterium* spp. تشمل *C. accolens*, *C. propinquum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. afermentans*, و *C. macginleyi*. وجميع *Propionibacterium* spp. التي رصدت تقريباً هي سلالات من *Propionibacterium acnes*. وعلى الرغم من أنه من النادر أن يتواجد *H. influenzae*, *Strep. pneumoniae* في تجويف الأنف في البالغين، إلا أنها دائماً ما تتواجد في الرضع.

(٣، ٢، ٤، ٤) البلعوم الأنفي Nasopharynx

إن البلعوم الأنفي يعزز من مجتمع ميكروبي كبير ومتنوع - تتراوح كثافة الاستعمار من 10^3 إلى 10^4 وحدة مكونة للمستعمرة (CFU)، بمتوسط حوالي 10^6 وحدة مكونة للمستعمرة (CFU). وتتواجد معظم الكائنات الحية إما في ASL (سائل سطح ممر الهواء) أو ملتصقة بالخلايا الطلائية غير المهذبة، كل منها قد يحتوي ما بين ١٠ - ٥٠ خلية بكتيرية ملتصقة، وقد تدعم بعض الخلايا من تكوين مستعمرات دقيقة. والبلعوم الأنفي هو موقع رئيس لنقل العديد من الأمراض البشرية الهامة - *Strep. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mor. Catarrhalis*, و *Strep. pyogenes*. ولقد اتجهت الدراسات البكتيولوجية للبلعوم الأنفي نحو التركيز على دراسة مدى انتشار الأمراض السالف ذكرها في النصاب الميكروبي بدلاً من محاولة تحديد التركيب الكلي للميكروبيوتا المعقدة التي تستوطن هذا الموقع. إن تواجد هذه الأمراض المحتملة في البلعوم الأنفي يتأثر بعوامل عديدة بما في ذلك السن، والجنس، والمناخ، والعوامل الاجتماعية (الجدول رقم ١١، ٤). ونسب الأطفال والبالغين الذين يثوون هذه الكائنات الحية في بلعومهم الأنفي موضحة في الشكل رقم (٣٨، ٤). بالإضافة للكائنات الحية السالف ذكرها، فإن السبقيات المسببة للاخضرار تستعمر البلعوم الأنفي في البالغين والأطفال بشكل متفاوت. وتتواجد عادةً كذلك *Haemophilus* spp، *Neisseria* spp، *Corynebacterium* spp، و CNS، ومجموعة متنوعة من اللاهوائيات الإجبارية (الشكل رقم ٣٨، ٤) والجدول رقم ١٢، ٤).

ومن الممكن أن تتواجد الميكروبات اللاهوائية الإجبارية في هذه البيئة الهوائية، وذلك نتيجة استهلاك الأوكسجين بواسطة الأنواع الهوائية واللاهوائية الاختيارية الموجودة، حيث يؤدي ذلك إلى تكوين مواطن دقيقة لاهوائية، خصوصاً في انغمادات الخلايا الطلائية، وفي داخل المستعمرات الدقيقة حيث لوحظت على الخلايا الطلائية (الشكل رقم ٣٩، ٤). إن النفاذ المحدود لإفرازات الجهاز التنفسي الغنية بالأوكسجين لهذه المواطن الدقيقة - بالاقتران مع استهلاك الأوكسجين بواسطة الميكروبات المقيمة - يخلق بيئة ذات تركيزات منخفضة من الأوكسجين، وبالتالي تمكن الميكروبات اللاهوائية من البقاء على قيد الحياة.

(٤، ٢، ٤، ٤) البلعوم الفمي Oropharynx

إن إفرازات البلعوم الأنفي واللغاب - كل منها يحتوي على ميكروبيوتا كثيفة ومتنوعة - في حالة ضخم مستمر إلى البلعوم الفمي. لذلك فإن ميكروبيوتا البلعوم الفمي تكون معقدة جداً ومن الصعب جداً تحديدها. وتتواجد دائماً السبقيات المحللة للدم من النوع ألفا، السبقيات غير المحللة للدم، *Haemophilus* spp و *Neisseria* spp بنسب متساوية تقريباً، وتمثل معاً ما يصل إلى ٨٠٪ من الميكروبيوتا (الشكل رقم ٤٠، ٤).

الجدول رقم (١١، ٤). تأثير مختلف العوامل على نقل الأعضاء الهامة للميكروبيتا المستوطنة للبلعوم الأنفي.

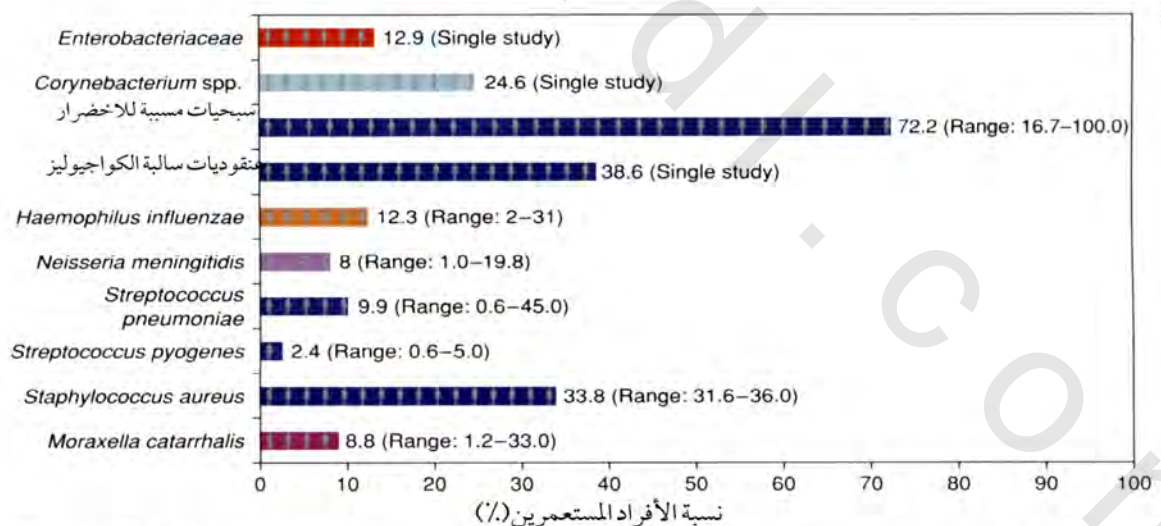
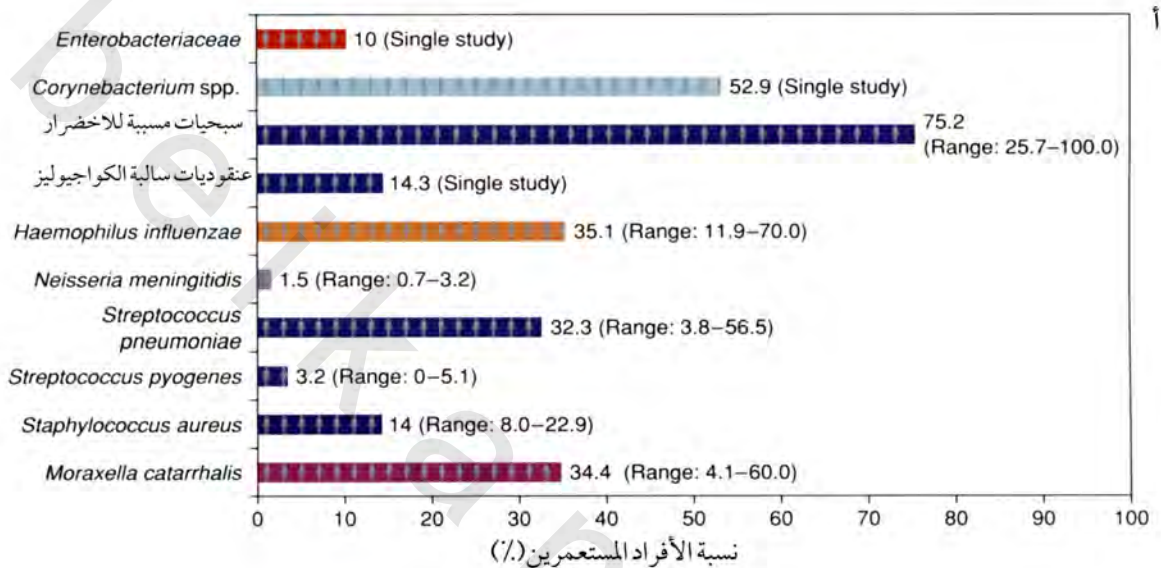
العامل	التأثير
السن (العمر)	انتشار <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mor. catarrhalis</i> وتتناقص على النحو التالي: حديثي الولادة < الأطفال < البالغين
الموسم	انتشار <i>N. meningitidis</i> منخفض في حديثي الولادة وكبار السن وفي أعلى معدلاته في المراهقين والشباب يكون انتشار <i>Strep. pneumoniae</i> في أطفال المدارس أعلى في فصل الصيف منه في فصل الشتاء يكون انتشار <i>Mor. catarrhalis</i> أعلى في الشتاء والخريف منه في فصل الربيع والشتاء يكون انتشار <i>Staph. aureus</i> في حديثي الولادة أعلى في فصل الشتاء منه في فصل الصيف
الجنس	كثافة الاستعمار <i>Staph. aureus</i> في حديثي الولادة تكون أعلى في الذكور عنها في الإناث
عوامل اجتماعية	يكون انتشار <i>N. meningitidis</i> في أعلى معدلاته في المستويات الاجتماعية الاقتصادية المنخفضة وفي معسكرات الأفراد مثل السجناء ومعسكرات المجندين، العسكريين، إلخ يكون انتشار <i>Strep. pneumoniae</i> و <i>H. influenzae</i> في أعلى معدلاته في المستويات الاجتماعية الاقتصادية المنخفضة
الأطفال الذين لديهم أشقاء يكونون ذوي معدل نقل متزايد من <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	

مثل البلعوم الأنفي، فإن البلعوم الفمي يأوي أحياناً الممرضات *Strep. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* و *Mor. catarrhalis* (الشكل رقم ١٦، ٤ و ٤، ٢٠ و ٤، ٢٤ و ٤، ٢٧). بالإضافة إلى ذلك، فإن البلعوم الفمي هو الموطن الرئيس للمرض الهام *Strep. pyogenes* (الشكل رقم ١٤، ٤). إن نقل هذا الكائن الحي في البالغين الأصحاء يكون عادةً بين ٥٪ و ١٠٪، ولكنه يكون عموماً أعلى في أطفال المدارس، وفيهم قد يصل معدل نقل الميكروب إلى ٢٠٪ أثناء فترة الشتاء والربيع.

إن تنوع الأنواع الميكروبية لميكروبيوتا البلعوم الفمي يكون كبيراً، ولقد عزل ١٥ نوعاً على الأقل من *Streptococcus* spp. ومع ذلك فإن *Strep. salivarius*, *Strep. mitis* biovar 1&2 و *Strep. anginosus* تمثل - عموماً - أكثر من ٧٥٪ من المكورات السبحية الموجودة (الشكل رقم ٤١، ٤).

والـ *H. parainfluenzae* هو الأكثر رسداً من أنواع *Haemophilus* spp. في البلعوم الفمي (الشكل رقم ٢٥، ٤). وأنواع أخرى من أنواع *Haemophilus* التي ترصد كثيراً تشمل *H. segnis*, *H. paraphrophilus* و *H. influenzae*. وأكثر أنواع *Neisseria* spp. رسداً في البالغين هي *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. cinerea* و *N. lactamica* (انظر الشكل رقم ٢٢، ٤). وأنواع أخرى من *Neisseria* spp. التي تتواجد تشمل *N. subflava* و *N. lactamica*. وتتواجد أحياناً كذلك الـ CNS، مجموعة بكتيريا الكورين، والميكروبات اللاهوائية (خصوصاً الأنواع سالبة الجرام). و *Staph. epidermidis* هي الـ CNS الرئيسة التي ترصد، ولكن قد عزلت كذلك *Staph. cohnii* و *Staph. mucilaginous* من البلعوم الفمي. ولقد

أوضحت الدراسة التفصيلية الوحيدة لمجموعة بكتيريا الكورين الموجودة في البلعوم الفمي أن الأنواع الأكثر رصدًا هي *Corynebacterium durum* و *Rothia dentocariosa* (الشكل رقم ٤٢، ٤). والبكتيريا اللاهوائية الأكثر رصدًا هي *Bacteroides* spp.، *Prevotella melaninogenica*، *Propionibacterium* spp.، *Veillonella* spp. و *Peptostreptococcus* spp.



الشكل رقم (٤٣، ٤). الكائنات الحية الأكثر رصدًا في البلعوم الأنفي في (أ) أطفال (عمرهم ٥–٧ سنوات) و(ب) بالغين (> ١٨ سنة). استمدت بيانات لـ *Staph. aureus*، *Strep. pneumoniae*، *N. meningitidis*، *H. influenzae*، *Mor. catarrhalis* من دراسات استخدمت لعمل الشكل رقم (٤٤، ١٦) و(٤٢، ٢٠) و(٤٢، ٢٤) و(٤٢، ٢٧) و(٤٢، ٢٩) و(٤٢، ٣٢). وبالنسبة للكائنات الحية الأخرى الموضحة، فإن البيانات مستمدة من دراسة أجريت على ٣٨٠ شخصًا سليمًا (٨).

الجدول رقم (١٢، ٤). الكائنات الحية التي قد ترصد في البلعوم الأنفي لأشخاص أصحاء. القائمة ليست شاملة ولكنها إشارة لمدى تعقيد ميكروبيوتا البلعوم الأنفي.

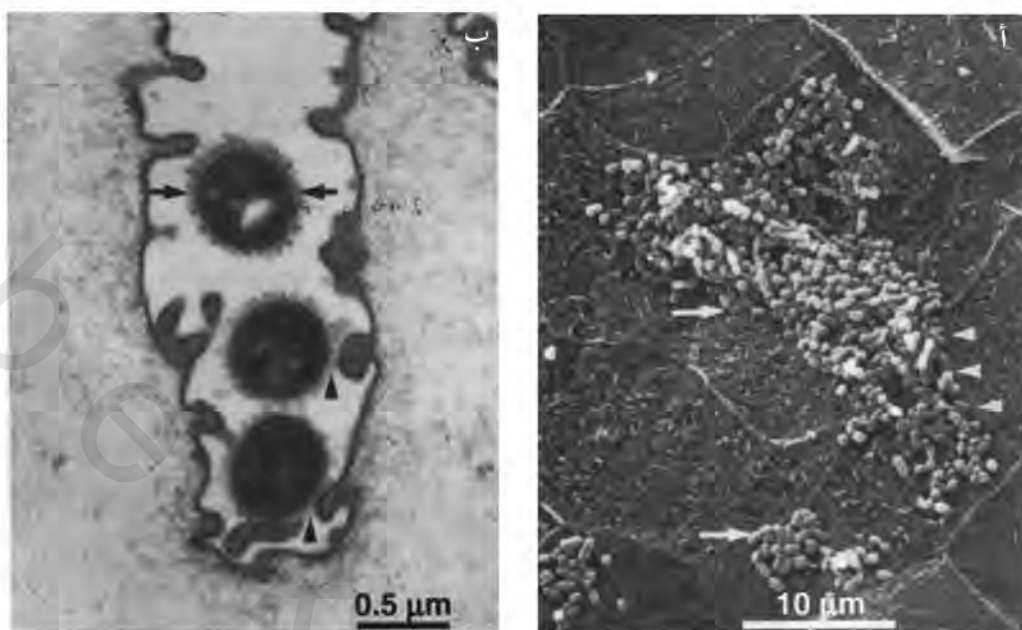
ميكروبات هوائية	ميكروبات لاهوائية اختيارية	ميكروبات لاهوائية اجبارية
<i>H. influenzae</i>	<i>Strep. pneumoniae</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>H. parainfluenza</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Prevotella</i> spp.
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Strep. anginosus</i>	<i>Porphyromans</i> spp.
<i>H. segnis</i>	<i>Strep. constellatus</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Propionibacterium</i> spp.
<i>N. meningitidis</i>	<i>Strep. gordonii</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>N. cinerea</i>	<i>Strep. mitis</i>	<i>Veillonella</i> spp.
<i>N. sica</i>	<i>Streptococcus parasanguis</i>	—
<i>N. subflave</i>	<i>Streptococcus crista</i>	—
<i>N. mucosa</i>	<i>Strep. pyogenes</i>	—
<i>N. lactamica</i>	<i>Staph. aureus</i>	—
<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Staph. epidermidis</i>	—
<i>Mor. catarrhalis</i>	<i>Staph. cohnii</i>	—
—	<i>Kin. kingae</i>	—

ويبدو أن البلعوم الفمي هو أحد المواطن الرئيسية لـ *Mollicutes*، وقد رصد ١١ نوعاً على الأقل من *Mollicutes* في هذا الموقع، بما في ذلك *Myc. salivarium*، *Myc. orale*، *Myc. buccale*، *Myc. faucium*، *Myc. lipophilum*، و *Acholeplasma laidlawii*. مع ذلك، فلا يعرف سوى القليل عن مدى انتشارها أو كثافة النصاب.

واللوزتان في البلعوم الفمي وهي أنسجة ليمفاوية هامة. وتتواجد البكتيريا في ثلاثة مواضع على الطبقة الطلائية اللوزية: على طبقة المخاط (الشكل رقم ٤٣، ٤٤)، ملتصقة بالخلايا الطلائية (الشكل رقم ٣٩، ٤٣، ٤٤)، وداخل الخلايا الطلائية (الشكل رقم ٤٣، ٤٤).

وتتشابه ميكروبيوتا سطح اللوزتين مع تلك الخاصة ببقية البلعوم الفمي من حيث كون الكائنات الحية الأكثر عزلاً هي السبحيات المحللة للدم من النوع ألفا، *Neisseria* spp، *H. influenzae*، *H. parainfluenzae*، و *Staph. aureus*. أن الخلايا الطلائية لها نمط مميز من الحواف الدقيقة (انظر الشكل رقم ٣٩، ٤٤)، ويبدو أن هذه الحواف دائماً ما "تقبض" على البكتيريا (الشكل رقم ٤٤، ٤٤).

ولقد أجريت مؤخراً دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المستوطنة على سطح اللوزتين لخمسة أشخاص بالغين أصحاء (الجدول رقم ١٣، ٤٤). وقد وجد أن الميكروبيوتا كانت شديدة التنوع - متوسط عدد الأنواع التي رصدت في الشخص الواحد كانت ١٩ نوعاً. والأنواع الأكثر رسداً كانت *Strep. mitis* biovar 1، *Strep. Granulicatella adiacens*، و *Gemella haemolysans*، *Gemella sanguinis*، *mitis* biovar 2.



الشكل رقم (٤, ٣٩). المواطن الدقيقة اللاهوائية في القناة التنفسية. (أ) مستعمرات دقيقة لبكتيريا (أسهم) على سطح الطبقة الطلائية اللوزية. لاحظ نمط الحواف الدقيقة على الخلايا الطلائية المتجاورة. وتشير الأسهم ثنائية الرأس إلى وصلة بين خلايا طلائية متجاورة. (ب) صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع توضح بكتيريا في أخدود في خلية طلائية. مواد العلبة (أسهم) ظاهرة على الخلايا البكتيرية، وهي على تلامس مع بروزات على سطح الخلية الطلائية (رؤوس الأسهم). الصور مقدمة - بكرم - من البروفيسور لارس إريك ستينفورس، جامعة ترمسو، ترمسو، النرويج، ومنقولة بتصریح من: Fedriksen, F., Raisanen, S., Myklebus, R. and Stenfors, L. E. (1996) Bacterial adherence to the

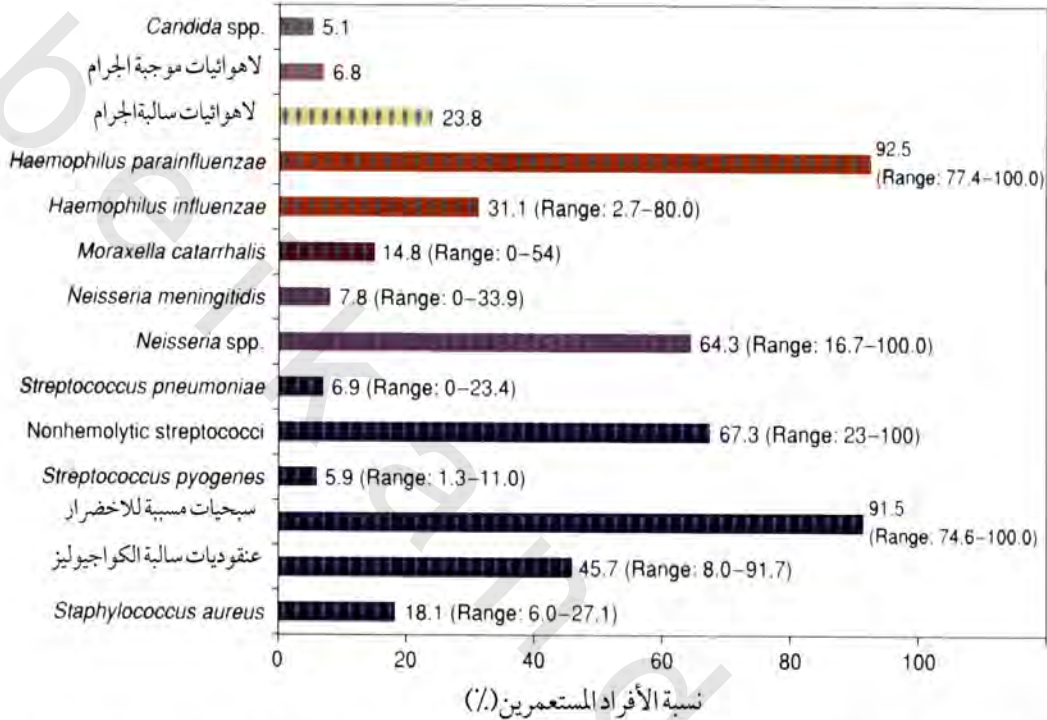
surface and isolated cell epithelium of palatine tonsils. *Acta Otolaryngol* 116, 620-6

واللوزتان بهما عدد كبير من الإنغمادات العميقة، الملتفة، المتفرعة والتي تعرف بـ "خبايا" (كريبتات)، وبسبب محدودية وصول الأوكسجين، فإن هذه المناطق تعزز من نصاب كثيف من البكتيريا اللاهوائية، والتي تمثل تقريباً نصف الميكروبيوتا المستوطنة القابلة للاستزراع. وفي دراسة لميكروبيوتا خبايا اللوزتين، كانت *Prevotella spp* هي أكثر الكائنات الحية عزلاً، وكانت تمثل ٢٦٪ من إجمالي العزلات، مع كون أكثر الأنواع عزلاً هي *Prev. Melaninogenica*، *Prev. oralis* و *Prev. loescheii*، *Prev. corporis* (الشكل رقم ٤٥، ٤).

(٥, ٤, ٢, ٤) القناة التنفسية السفلى Lower Respiratory Tract

إن الحنجرة، الرغامى، والقصبات، والقصبيات، والسرخ لا تكون عادةً مستعمرة بالميكروبات في الأشخاص الأصحاء. مع ذلك، فيمكن دائماً عزل عدد محدود من البكتيريا من هذه المناطق، خصوصاً الحنجرة والرغامى، نتيجة من رشف السوائل من القناة التنفسية العليا. ورشف السوائل هو حدث متكرر خصوصاً أثناء النوم حيث إن ٥٠٪

تقريباً من الأشخاص الأصحاء يرشفون إفرازات البلعوم الفمي إلى الرئتين. ورغم أن كمية السائل صغيرة جداً (٠,٠١ إلى ٠,٢ مل في الليلة الواحدة)، فإن التركيز العالي للبكتيريا (يصل إلى 10^8 CFU/مل) في هذه الإفرازات يعني أن عدد البكتيريا التي تدخل القناة التنفسية السفلى قد يكون كبيراً.



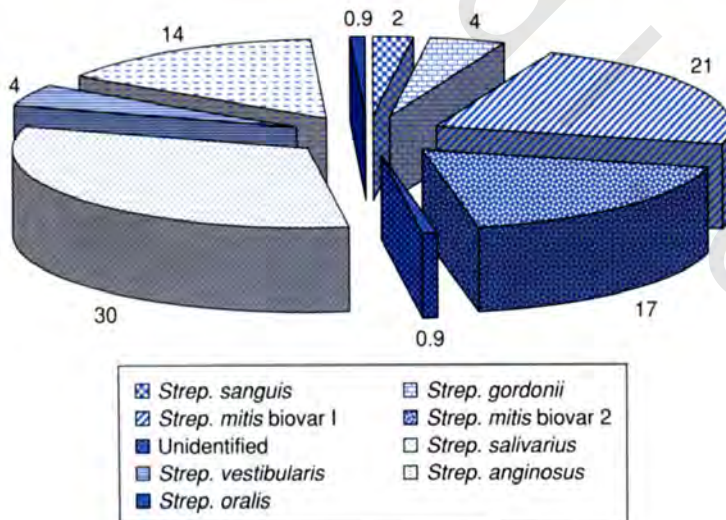
الشكل رقم (٤, ٤٠). ميكروبيوتا البلعوم الفموي. أستخدمت بيانات لـ *Staph. aureus*, *Strep. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Mor. catarrhalis*, و CNS من دراسات استخدمت لعمل الشكل رقم (٤, ١٤) و (٤, ١٦) و (٤, ٢٠) و (٤, ٢٤) و (٤, ٢٧) و (٤, ٢٩) و (٤, ٣٢). وبالنسبة للكائنات الحية الأخرى الموضحة، فإن البيانات مستمدة من دراسات شملت ما مجموعه ٢٠١ شخص (بما في ذلك بالغين وأطفال) في عدد من الدول (٤٥, ٦٠, ٦٤, ٨٣).

(٤, ٤, ٣) تبادل الآثار (التفاعلات) بين أعضاء ميكروبيوتا الجهاز التنفسي

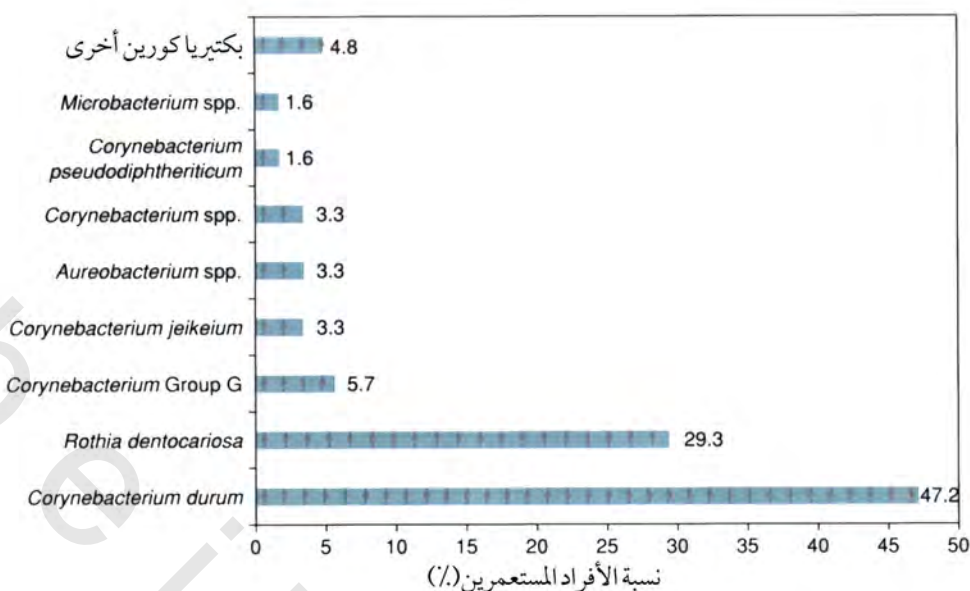
Interactions among Members of the Respiratory Microbiota

إن توافر المغذيات عن طريق تحليل الجزيئات الكبيرة أو إخراج منتجات الأيض النهائية، هو التفاعل النفعي الرئيس الذي يحدث فيما بين أعضاء ميكروبيوتا الجهاز التنفسي. والجزيئات الكبيرة الموجودة في إفرازات الجهاز التنفسي والتي تعرف بتحليلها بواسطة الميكروبات الموجودة في الجهاز التنفسي تشمل ميويسينات، بروتينات، حمض هيالورونيك، كبريتات الكوندرويتين، ودهون (انظر الشكل رقم ١٣, ٤). ويمكن لمنتجات أيضية نهائية – مثل اللاكتات والتي تنتجها مكورات سبحية، عنقوديات، و *Haemophilus* spp. – أن تستخدم كمصادر للكربون والطاقة بواسطة *Neisseria* spp. و *Veillonella* spp. واستهلاك الأوكسجين بواسطة *Neisseria* spp. و *Haemophilus* spp. و *Mar.*

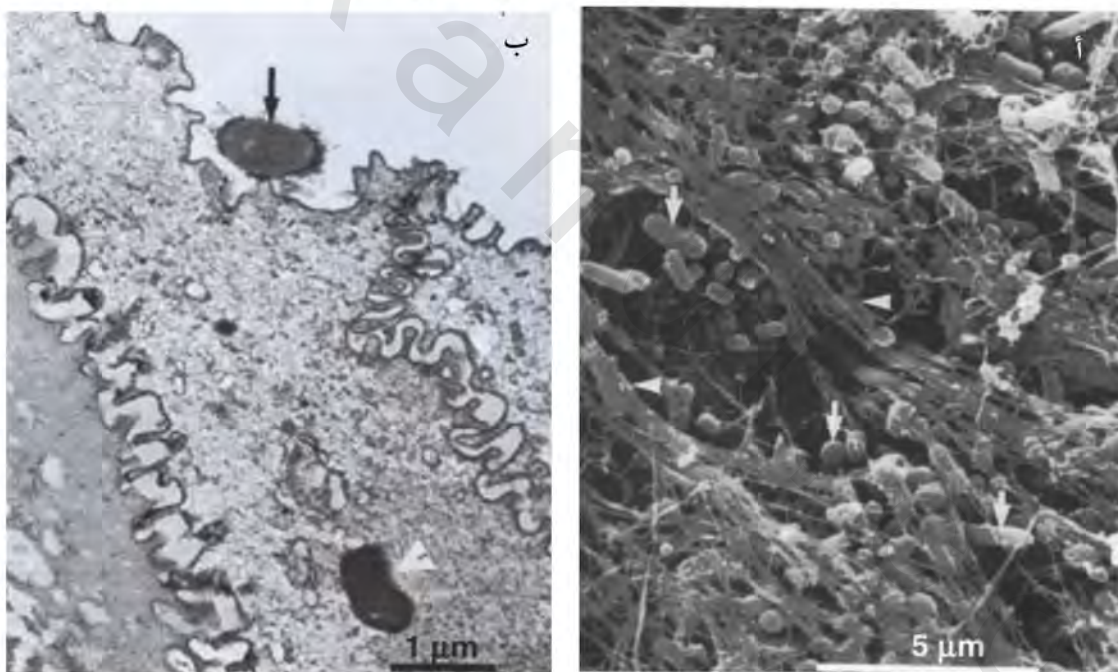
catarrhalis، سوف يساهم كذلك في إنشاء مواطن دقيقة ذات تركيزات منخفضة من الأوكسجين، وهكذا يمكن من نمو البكتيريا المحبة لتركيزات منخفضة من الأوكسجين (ميكروإيروفيلية) والبكتيريا اللاهوائية. وقد أظهرت عدد من الدراسات العملية أن العديد من الأنواع التي تقطن الجهاز التنفسي لها القدرة على تثبيط أو قتل أعضاء أخرى لميكروبيوتا الجهاز التنفسي. ومع ذلك، فإن هوية المركبات المستولة عن ذلك عموماً غير معروفة. والمركبات التضادية التي تنتجها أعضاء ميكروبيوتا الجهاز التنفسي تشمل بكتريوسينات، وأحماضاً دهنية، وفوق أكسيد الهيدروجين. بالإضافة إلى ذلك، فإن إنتاج الحمض واستهلاك الأوكسجين بواسطة ميكروبات الجهاز التنفسي يمكن أن تخلق بيئة دقيقة ذات رقم هيدروجيني منخفض و/ أو محتوى أوكسجيني منخفض، على التوالي، وسوف يحد ذلك أو يمنع من نمو بعض الأنواع. ولقد تبين أن المكورات السبحية المسببة للاخضرار تثبط من نمو العديد من سلالات *Strep. Mor. catarrhalis*، *NTHi*، *pneumoniae*، و *Strep. pyogenes*. ولقد استمد دليل على حدوث مثل هذه التفاعلات في جسم الإنسان من دراسات كانت قد سجلت علاقة عكسية بين وجود المكورات السبحية المحللة للدم من النوع ألفا وعدد من ممرضات الجهاز التنفسي في البلعوم الأنفي. إن مثل هذه المشاهدات قد حثت على محاولات إكلينيكية لاستخدام المكورات السبحية المسببة للاخضرار في منع وعلاج الإصابات الناتجة عن *Strep. pyogenes*. والـ *Prevotella spp.* و *Peptostreptococcus* المعزولة من البلعوم الأنفي لها القدرة على تثبيط نمو *Mor. catarrhalis*، *NTHi*، *Strep. pneumoniae*، و *Strep. pyogenes*. وتظهر *Strep. pneumoniae* أثر مضاد ضد *H. influenzae*، *Mor. catarrhalis*، *Staph. aureus*، و *N. meningitides*، وربما يرجع ذلك إلى إنتاج فوق أكسيد الهيدروجين بواسطة *Strep. pneumoniae*.



الشكل رقم (٤١، ٤). هوية ونسبة حصص (%) السبقيات المسببة للاخضرار التي رصدت في البلعوم القموي لستة أشخاص بالغين أصحاء (٨٤).



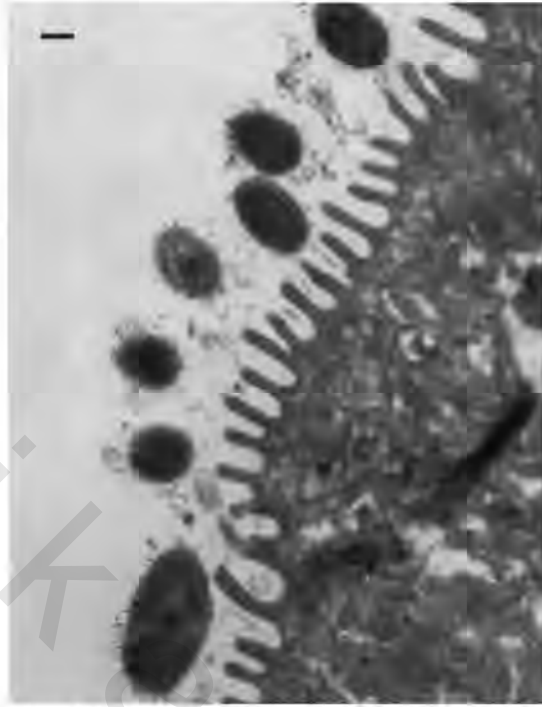
الشكل رقم (٤٢, ٤). هوية ومدى انتشار مجموعة بكتيريا الكورين في البلعوم الفموي لـ ١١٣ شخصاً بالغاً سليماً (٨٥).



الشكل رقم (٤٣, ٤). (أ) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح توضح بكتيريا (أسهم) محاطة بالمخاط الذي انكمش ليكون أليافاً (رؤوس أسهم) أثناء تحضير العينة. شريط المقياس ٥, ٠ ميكرومتر (ب) صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع توضح بكتيريا ملتصقة بـ (سهم أسود) وفي (رأس السهم الأبيض) الطبقة الطلائية اللوزية. شريط المقياس ١ ميكرومتر. الصور مقدمة - بكرم - من بروفيسر لارس إريك ستينفورس، جامعة ترمسو، ترمسو، النرويج، ومنقولة بتصريح من:

Fedriksen, F., Raisanen, S., Myklebus, R. and Stenfors, L. E. (1996) Bacterial adherence to the surface and isolated

cell epithelium of palatine tonsils. *Acta Otolaryngol* 116, 620-6



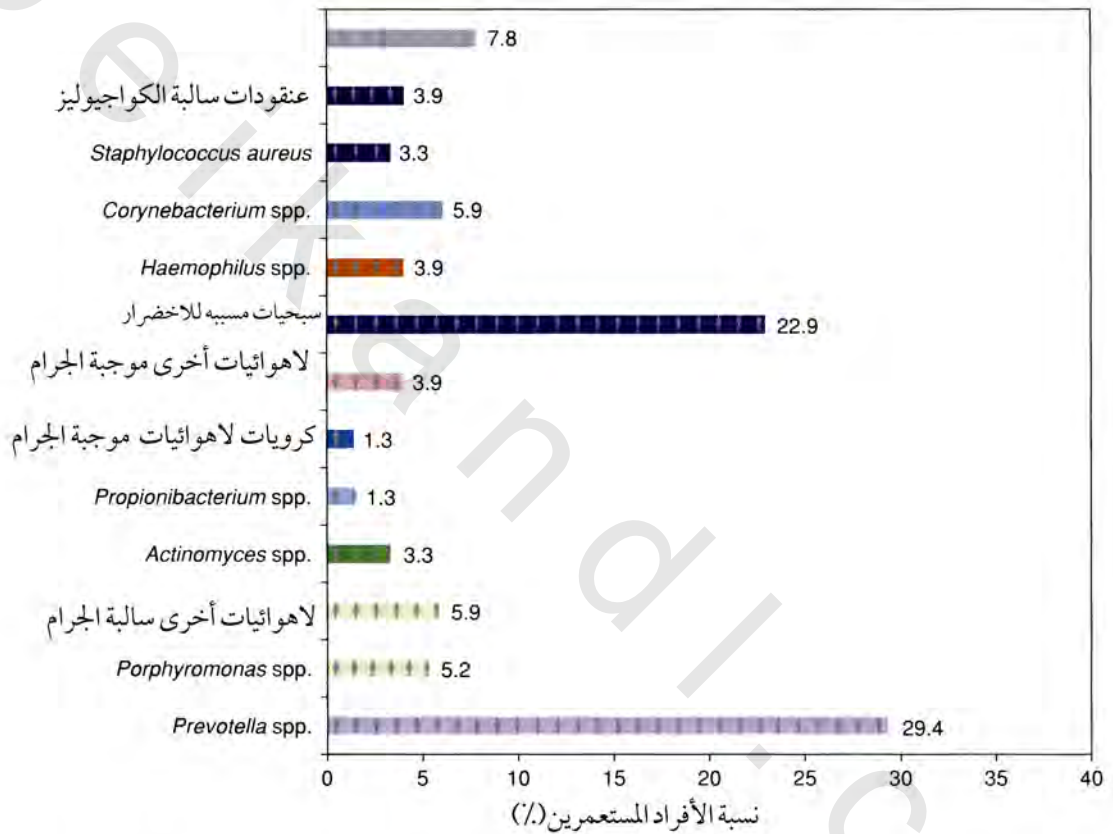
الشكل رقم (٤٤, ٤). صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع توضح *Strep. pyogenes* ملتصقة بقمة البروزات الخلوية (حواف دقيقة) للطبقة الطلائية في اللوزية. البكتيريا مغلفة بمصل مضاد - من أرنب - ضد *Strep. pyogenes* موسوم بجزيئات ذهب. شريط المقياس ٥٠٠ نانومتر. الصور مقدمة - بكرم - من البروفيسور لارنس إريك ستينفورس، جامعه ترمسو، ترمسو، النرويج.

(٤, ٥) نظرة عامة على ميكروبيوتا القناة التنفسية

Overview of the Respiratory Microbiota

تحتوي المناطق العليا فقط من الجهاز التنفسي (الأنف والبلعوم) على مجتمعات ميكروبية مقيمة، حيث تكون المناطق السفلى خالية من الميكروبات إلى حد كبير. ومن أجل تجنب الطرد خارج الجهاز التنفسي، فإن القدرة على الالتصاق بقوام معين في القناة التنفسية هو شرط أساسي للميكروبات المستعمرة المحتملة. وبالرغم من أن الكائنات الحية القابلة للاستزراع والسائدة في المجتمعات الميكروبية التي تتواجد في كل موقع في الجهاز التنفسي معروفة، فإن التركيب الدقيق لكل مجتمع معقد ولم يتم تحديده بشكل جيد. وذلك ليس فقط بسبب تعقيد هذه المجتمعات، ولكنه يعزى أيضاً إلى حقيقة أن مناطق مختلفة من الجهاز التنفسي هي مواقع ناقلة لعدد من الممرضات البشرية الهامة جداً (*Staph. aureus* و *Mor. catarrhalis*، *H. influenzae*، *Strep. pneumoniae*، *N. meningitidis*، *Strep. pyogenes*) وبالتالي فقد ركزت معظم الدراسات البكتيريولوجية على رصد تلك الكائنات الحية. وأعضاء أخرى - ذات عدد أكبر - في المجتمعات الميكروبية قد تلقت القليل من الاهتمام. والكائنات الحية السائدة في البلعوم الفمي والأنفي تشمل أنواع تنتمي إلى الأجناس *Streptococcus* (أساساً السبقيات المسببة للاخضرار)، *Staphylococcus*، *Neisseria*، *Haemophilus*، *Porphyromonas*، *Bacteroides*، *Propionibacterium*، *Prevotella*، *Corynebacterium*، (أساساً CNS)، *Veillonella* و

وكثيراً ما تتواجد *Mollicutes*، ولكن لا يعرف سوى القليل فيما يتعلق بهويتها ومدى انتشارها بالضبط. وتختلف ميكروبيوتا دهليز وتجويف الأنف عن تلك الخاصة بمناطق البلعوم ويهيمن عليها *Corynebacterium spp.* و *Propionibacterium spp.* مخيباً للآمال، فقد أجريت دراسات قليلة جداً فقط غير معتمدة على الإستزراع على المجتمعات المتواجدة في الجهاز التنفسي.



الشكل رقم (٤٥، ٤). معدل عزل مختلف الكائنات الحية من جيوب (كريبتات) اللوز لـ ١٧ شخصاً بالغاً سليماً (٨٧).

المراجع

4.6 SOURCES OF DATA USED TO COMPILE FIGURES

- 1 Herruzo, R., Chamorro, L., Garcia, M.E., Gonzalez, M.C., Lopez, A.M., Mancenido, N. and Yebenes, L. (2002) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 65, 117–23.
- 2 Putnam, S.D., Gray, G.C., Biedenbach, D.J. and Jones, R.N. (2000) *Clin Microbiol Infect* 6, 2–8.
- 3 Brook, I. and Gober, A.E. (2005) *Chest* 127, 2072–5.
- 4 Durmaz, R., Durmaz, B., Bayraktar, M., Ozerol, I.H., Kalcioğlu, M.T., Aktas, E. and Cizmeci, Z. (2003) *J Clin Microbiol* 41, 5285–7.
- 5 Gunnarsson, R.K., Holm, S.E. and Soderstrom, M. (1998) *Scand J Prim Health Care* 16, 13–17.
- 6 Glück, U. and Gebbers, J.O. (2000) *Laryngoscope* 110, 426–8.
- 7 Principi, N., Marchisio, P., Schito, G.C. and Mannelli, S. (1999) *Pediatr Infect Dis J* 18, 517–23.
- 8 Konno, M., Baba, S., Mikawa, H., et al. (2006) *J Infect Chemother* 12, 83–96.
- 9 Christenson, B., Sylvan, S.P. and Noreen, B. (1997) *Scand J Infect Dis* 29, 555–8.
- 10 Ingvarsson, L., Lundgren, K. and Jursing, K. (1986) *Acta Oto-Laryn Supplement* 982, 94–6.
- 11 Pichichero, M.E., Marsocci, S.M., Murphy, M.L., Hoeger, W., Green, J.L. and Sorrento, A. (1999) *Arch Pediatr Adolesc Med* 153, 624–8.
- 12 Liassine, N., Gervais, A., Hegi, R., Strautmann, G., Suter, S. and Auckenthaler, R. (1999) *Eur J Clin Micro Infect Dis* 18, 217–20.
- 13 Peters, J.E. and Gackstetter, G.D. (1998) *Mil Med* 163, 667–71.
- 14 Braitto, A., Galgani, I., Mohammed, M.R., Iozzi, C., Ame, S.M., Haji, H.S. and Zanchi, A. (2004) *East Afr Med J* 81, 307–12.
- 15 Fazeli, M.R., Ghaemi, E., Tabarraei, A., Kaplan, E.L., Johnson, D.R., Vakili, M.A. and Khodabakhshi, B. (2003) *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22, 475–8.
- 16 Levy, R.M., Huang, E.Y., Roling, D., Leyden, J.J. and Margolis, D.J. (2003) *Arch Dermatol* 139, 467–71.
- 17 Gazi, H., Kurutepe, S., Surucuoglu, S., Teker, A. and Ozbakkaloglu, B. (2004) *Indian J Med Res* 120, 489–94.
- 18 Levy, R.M., Leyden, J.J. and Margolis, D.J. (2005) *Clin Microbiol Infect* 11, 153–5.
- 19 Berkovitch, M., Bulkowstein, M., Zhovtis, D., Greenberg, R., Nitzan, Y., Barzilay, B. and Boldur, I. (2002) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 63, 19–24.
- 20 Van Staaïj, B.K., Van den Akker, E.H., De Haas Van Dorsser, E.H., Fleer, A., Hoes, A.W. and Schilder, A.G. (2003) *Acta Otolaryngol* 123, 873–8.
- 21 van der Veen, E.L., Sanders, E.A.M., Videler, W.J.M., van Staaïj, B.K., van Benthem, P.P.G. and Schilder, A.G.M. (2006) *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263, 750–3.
- 22 Stjernquist-Desatnik, A., Prellner, K. and Schalen, C. (1991) *J Laryngol Otol* 105, 439–41.
- 23 Jousimies-Somer, H.R., Savolainen, S. and Ylikoski, J.S. (1989) *J Clin Microbiol* 27, 2736–43.
- 24 Glück, U. and Gebbers, J.O. (2003) *Am J Clin Nutr* 77, 517–20.
- 25 Hoeksma, A. and Winkler, K.C. (1963) *Acta Leiden* 32, 123–33.
- 26 Lina, G., Boutite, F., Tristan, A., Bes, M., Etienne, J. and Vandenesch, F. (2003) *Appl Environ Microbiol* 69, 18–23.
- 27 Hjaltestad, E.K.R., Bernatoniene, J., Erlendsdottir, H., Kaltenis, P., Bernatoniene, G., Gudnason, T., Haraldsson, A. and Kristinsson, K.G. (2003) *Scand J Infect Dis* 35, 21–6.
- 28 Marchisio, P., Gironi, S., Esposito, S., Schito, G.C., Mannelli, S. and Principi, N. (2001) *J Med Microbiol* 50, 1095–9.
- 29 Wolf, B., Gama, A., Rey, L., Fonseca, W., Roord, J., Fleer, A. and Verhoef, J. (1999) *Ann Trop Paediatr* 19, 287–92.
- 30 Sulikowska, A., Grzesiowski, P., Sadowy, E., Fiett, J. and Hryniewicz, W. (2004) *J Clin Microbiol* 42, 3942–9.
- 31 Zemlickova, H., Urbaskova, P., Adamkova, V., Motlova, J., Lebedova, V. and Prochazka, B. (2006) *Epidemiol Infect* 134, 1179–87.
- 32 Chi, D.H., Hendley, J.O., French, P., et al. (2003) *Am J Rhinol* 17, 209–14.
- 33 Ylikoski, J., Savolainen, S. and Jousimies-Somer, H. (1989) *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 51, 50–5.
- 34 Bogaert, D., van Belkum, A., Sluijter, M., Luijendijk, A., de Groot, R., Rumke, H.C., Verbrugh, H.A. and Hermans, P.W. (2004) *Lancet* 363, 1871–2.

- 35 Kellner, J.D., McGeer, A., Cetron, M.S., Low, D. E., Butler, J.C., Matlow, A., Talbot, J. and Ford-Jones, E.L. (1998) *Pediatr Infect Dis J* 17, 279–86.
- 36 Perez, J.L., Linares, J., Bosch, J., Lopez de Goicoechea, M.J. and Martin, R. (1987) *J Antimicrob Chemother* 19, 278–80.
- 37 Laval, C.B., Andrade, A.L., Pimenta, F.C., de Andrade, J.G., Oliveira, R.M., Silva, S.A., Lima, E.C., Fabio, J.L., Casagrande, S.T. and Brandileone, M.C.C. (2006) *Clin Microbiol Infect* 12, 50–5.
- 38 Lieberman, D., Shleyfer, E., Castel, H., Terry, A., et al. (2006) *J Clin Microbiol* 44, 525–8.
- 39 de Lencastre, H. and Tomasz, A. (2002) *J Antimicrob Chemother* 50, 75–81.
- 40 Faden, H., Heimerl, M., Goodman, G., Winkelstein, P. and Varma, C. (2002) *J Clin Microbiol* 40, 4748–9.
- 41 Kononen, E., Jousimies-Somer, H., Bryk, A., Kilp, T. and Kilian, M. (2002) *J Med Microbiol* 51, 723–30.
- 42 Marchisio, P., Esposito, S., Schito, G.C., Marchese, A., Cavagna, R. and Principi, N. (2002) *Emerg Infect Dis* 8, 479–84.
- 43 Zeta-Capeding, R., Nohynek, H., Sombrero, L., Esparar, G., Mondoy, M., Pascual, L., Esko, E., Leinonen, M. and Ruutu, P. (1995) *J Clin Microbiol* 33, 3077–9.
- 44 García-Rodríguez, J.A. and Fresnadillo Martínez, M.J. (2002) *J Antimicrob Chemother* 50 (Suppl S2), 59–73.
- 45 Chapalain, J.C., Dusseau, J.Y., Perrier-Gros-Claude, J.D., Rouby, Y. and Bartoli, M. (1994) *J Antimicrob Chemother* 33, 151–5.
- 46 Mueller, J.E., Yaro, S., Traoré, Y., Sangaré, L., Tarnagda, Z., Njanpop-Lafourcade, B.M., Borrow, R. and Gessner, B.D. (2006) *J Infect Dis* 193, 812–20.
- 47 Gazi, H., Surucuoglu, S., Ozbakkaloglu, B., Akcali, S., Ozkutuk, N., Degerli, K. and Kurutepe, S. (2004) *Ann Acad Med Singapore* 33, 758–62.
- 48 Dominguez, A., Cardenosa, N., Izquierdo, C., Sanchez, F., Margall, N., Vazquez, J.A. and Salleras, L. (2001) *Epidemiol Infect* 127, 425–33.
- 49 Bakir, M., Yagci, A., Ulger, N., Akbenlioglu, C., Ilki, A. and Soyletir, G. *Eur J Epidemiol* (2001) 17, 1015–18.
- 50 Gold, R., Goldschneider, I., Lepow, M.L., Draper, T.F. and Randolph, M. (1978) *J Infect Dis* 137, 112–21.
- 51 Amadou Hamidou, A., Djibo, S., Elhaj Mahamane, A., Moussa, A., Findlow, H., Sidikou, F., Cisse, R., Garba, A., Borrow, R., Chanteau, S. and Boisier, P. (2006) *Microbes Infect* 8, 2098–104.
- 52 Caugant, D.A., Fogg, C., Bajunirwe, F., Piola, P., Twesigye, R., Mutebi, F., Frøholm, L.O., Rosenqvist, E., Batwala, V., Aaberge, I.S., Rottingen, J.A. and Guerin, P.J. (2006) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100, 1159–63.
- 53 MacLennan, J., Kafatos, G., Neal, K., Andrews, N., Cameron, J.C., Roberts, R., Evans, M.R., Cann, K., Baxter, D.N., Maiden, M.C. and Stuart, J.M. (2006) *Emerg Infect Dis* 12, 950–7.
- 54 Bogaert, D., Hermans, P.W.M., Boelens, H., Sluijter, M., Luijendijk, A., Rümke, H.C., Koppen, S., van Belkum, A., de Groot, R. and Verbrugh, H.A. (2005) *Clin Infect Dis* 40, 899–902.
- 55 Trotter, C.L., Gay, N.J. and Edmunds, W. (2006) *Epidemiol Infect* 134, 556–66.
- 56 Knappi, J.S. and Hook, E.W. (1988) *J Clin Microbiol* 26, 896–900.
- 57 Kuroki, H., Ishikawa, N., Uehara, S., Himi, K., Sonobe, T. and Niimi, H. (1997) *Acta Paediatr Jpn* 39, 541–5.
- 58 Bricks, L.F., Mendes, C.M., Lucarevski, B.R., Oplustil, C.P., Zanella, R.C., Bori, A. and Bertoli, C.J. (2004) *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 59, 236–43.
- 59 Barbosa-Cesnik, C., Farjo, R.S., Patel, M., Gilsdorf, J., McCoy, S.I., Pettigrew, M.M., Marrs, C. and Foxman, B. (2006) *Pediatr Infect Dis J* 25, 219–23.
- 60 Kuklinska, D. and Kilian, M. (1984) *Eur J Clin Microbiol* 3, 249–52.
- 61 Ejlersen, T., Thisted, E., Ebbesen, F., Olesen, B. and Renneberg, J. (1994) *J Infect* 29, 23–31.
- 62 Sehgal, S.C. and al Shaimy, I. (1994) *Infection* 22, 193–6.
- 63 Quinones, D., Llanes, R., Torano, G. and Perez, M. (2005) *Arch Med Res* 36, 80–2.
- 64 Golin, V., Mimica, I.M. and Mimica, L.M.J. (1998) *Sao Paulo Med J* 116, 1727–33.
- 65 Creech, C.B. II., Kernodle, D.S., Alsentzer, A., Wilson, C. and Edwards, K.M. (2005) *Pediatr Infect Dis J* 24, 617–21.
- 66 Mainous, A.G. 3rd, Hueston, W.J., Everett, C.J. and Diaz, V.A. (2006) *Ann Fam Med* 4, 132–7.
- 67 Wertheim, H.F., Melles, D.C., Vos, M.C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H.A. and Nouwen, J.L. (2005) *Lancet Infect Dis* 5, 751–62.
- 68 Gordts, F., Halewyck, S., Pierard, D., Kaufman, L. and Clement, P.A. (2000) *J Laryngol Otol* 114, 184–8.
- 69 Klossek, J.M., Dubreuil, L., Richet, H., Richet, B., Sedallian, A. and Beutter, P. (1996) *J Laryngol Otol* 110, 847–9.
- 70 Nadel, D.M., Lanza, D.C. and Kennedy, D.W. (1999) *Am J Rhinol* 13, 87–90.
- 71 Rasmussen, T.T., Kirkeby, L.P., Poulsen, K., Reinholdt, J. and Kilian, M. (2000) *APMIS* 108, 663–75.
- 72 Araujo, E., Palombini, B.C., Cantarelli, V., Pereira, A. and Mariante, A. (2003) *Am J Rhinol* 17, 9–15.
- 73 Savolainen, S., Ylikoski, J. and Jousimies-Somer, H. (1986) *Rhinology* 24, 249–55.
- 74 Douglas, M., Nadel, D.M., Lanza, D.C. and Kennedy, D.W. (1999) *Am J Rhinol* 13, 87–90.
- 75 Gordts, F., Abu Nasser, I., Clement, P.A.R., Pierard, D. and Kaufman, L. (1999) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 48, 163–7.
- 76 Kostamo, K., Richardson, M., Virolainen-Julkunen, A., Leivo, I., Malmberg, H., Ylikoski, J. and Toskala, E. (2004) *Rhinology* 42, 213–18.
- 77 Uehara, Y., Nakama, H., Agematsu, K., Uchida, M., Kawakami, Y., Abdul Fattah, A.S. and Maruchi, N. (2000) *J Hosp Infect* 44, 127–33.
- 78 Larson, E.L., McGinley, K.J., Foglia, A.R., Talbot, G.H. and Leyden, J.J. (1986) *J Clin Microbiol* 23, 604–8.

- 79 Heczko, P.B., Hoffer, U., Kasproicz, A. and Pulverer, G. (1981) *J Med Microbiol* 14, 233–41.
- 80 Winkler, K.C. and Hoeksma, A. (1963) *Acta Leiden* 32, 123–33.
- 81 Leyden, J.J. and McGinley, K.J. (1992) Coryneform bacteria. In: Noble W.C (ed.). *The Skin Microflora and Microbial Skin Disease*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 102–17.
- 82 Marples, R. (1982) *Curr Med Res Opin* 7 (Suppl 2), 67–70.
- 83 Hokama, T. and Imamura, T. (1998) *J Trop Pediatr* 44, 84–6.
- 84 Frandsen, E.V., Pedrazzoli, V. and Kilian, M. (1991) *Oral Microbiol Immunol* 6, 129–33.
- 85 von Graevenitz, A., Punter-Streit, V., Riegel, P. and Funke, G. (1998) *J Clin Microbiol* 36, 2087–8.
- 86 Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., Olsen, I. and Dewhirst, F.E. (2005) *J Clin Microbiol* 43, 5721–32.
- 87 Stjernquist-Desatnik, A. and Holst, E. (1999) *Acta Otolaryngol (Stockh)* 119, 102–6.
- 88 Saez Nieto, J.A., Marcos, C. and Vindel, A. (1998) *Int Microbiol* 1, 59–63.
- Cole, A.M., Dewan, P. and Ganz, T. (1999) Innate antimicrobial activity of nasal secretions. *Infect Immun* 67, 3267–75.
- Cole, A.M., Tahk, S., Oren, A., Yoshioka, D., Kim, Y.H., Park, A. and Ganz, T. (2001) Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol* 8, 1064–9.
- Courtney, H.S., Hasty, D.L. and Dale, J.B. (2002) Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci *Ann Med* 34, 77–87.
- Davidson, T. and Tonjum, T. (2006) Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol* 4, 11–22.
- De Lencastre, H. and Tomasz, A. (2002) From ecological reservoir to disease: The nasopharynx, day-care centres and drug-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 50 (Suppl S2), 75–81.
- Devine, D.A. (2003) Antimicrobial peptides in defence of the oral and respiratory tracts. *Mol Immunol* 40, 431–43.
- Diamond, G., Legarda, D. and Ryan, L.K. (2000) The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol Rev* 173, 27–38.
- Diggle, M.A. and Clarke, S.C. (2006) Molecular methods for the detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. *Expert Rev Mol Diagn* 6, 79–87.
- Erwin, A.L. and Smith, A.L. (2007) Nontypeable *Haemophilus influenzae*: Understanding virulence and commensal behavior. *Trends Microbiol* 15, 355–62.
- Ganz, T. (2002) Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. *J Clin Invest* 109, 693–7.
- Garcia-Rodriguez, J.A. and Fresnadillo Martinez, M.J. (2002) Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 50 (Suppl C), 59–73.
- Grubor, B., Meyerholz, D.K. and Ackermann, M.R. (2006) Collectins and cationic antimicrobial peptides of the respiratory epithelia. *Vet Pathol* 43, 595–612.
- Gunnarsson, R.K., Holm, S.E. and Soderstrom, M. (1998) The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. *Scand J Prim Health Care* 16, 13–17.
- Hood, D.W. (2003) The genome sequence of *Haemophilus influenzae*. *Methods Mol Med* 71, 147–59.
- Karalusa, R. and Campagnaria, A. (2000) *Moraxella catarrhalis*: A review of an important human mucosal pathogen. *Microbes Infect* 2, 547–59.
- Konno, M., Baba, S., Mikawa, H., et al. (2006) Study of upper respiratory tract bacterial flora: first report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory tract infection and healthy subjects and variations by subject age. *J Infect Chemother* 12, 83–96.
- Kononen, E., Jousimies-Somer, H., Bryk, A., Kilp, T. and Kilian, M. (2002) Establishment of streptococci in the upper respiratory tract: Longitudinal changes in the mouth and nasopharynx up to 2 years of age. *J Med Microbiol* 51, 723–30.
- Kozlova, I., Vanthanouvong, V., Johannesson, M. and Roomans, G.M. (2006) Composition of airway surface

4.7 FURTHER READING

Ball, S.L., Siou, G.P., Wilson, J.A., Howard, A., Hirst, B.H. and Hall, J. (2007) Expression and immunolocalization of antimicrobial peptides within human palatine tonsils. *J Laryngol Otol* 26, 1–6

Bals, R. and Hiemstra, P.S. (2004) Innate immunity in the lung: How epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 23, 327–33.

Bernardini, G., Braconi, D. and Santucci, A. (2007) The analysis of *Neisseria meningitidis* proteomes: Reference maps and their applications. *Proteomics* 7, 2933–46.

Boucher, R.C. (1999) Molecular insights into the physiology of the thin film of airway surface liquid. *J Physiol* 516, 631–8.

Brook, I. and Gober, A.E. (2005) Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest* 127, 2072–5.

Bullard, B., Lipski, S. and Lafontaine, E.R. (2007) Regions important for the adhesin activity of *Moraxella catarrhalis* Hag. *BMC Microbiol* 7, 65.

Cantin, A.M. (2001) Biology of respiratory epithelial cells: Role in defense against infections. *Pediatric Pulmonol* 26 (Suppl 23), 167–9.

Caugant, D.A., Tzanakaki, G. and Kriz, P. (2007) Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 31, 52–63.

Choi, C.S., Yin, C.S., Bakar, A.A., Sakewi, Z., Naing, N.N., Jamal, F. and Othman, N. (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J Microbiol Immunol Infect* 39, 458–64.

Clarke, S.R. and Foster, S.J. (2006) Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol* 51, 187–224.

- liquid determined by X-ray microanalysis. *Ups J Med Sci* 111, 137–53.
- Laube, D.M., Yim, S., Ryan, L.K., Kisich, K.O. and Diamond, G. (2006) Antimicrobial peptides in the airway. *Curr Top Microbiol Immunol* 306, 153–82.
- Leiberma, A., Dagan, R., Leibovitz, E., Yagupsky, P. and Fliss, D.M. (1999) The bacteriology of the nasopharynx in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 49 (Suppl 1), S151–3.
- LeVine, A.M. and Whitsett, J.A. (2001) Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. *Microbes Infect* 3, 161–6.
- Lopez, R. (2006) Pneumococcus: The sugar-coated bacteria. *Int Microbiol* 9, 179–90.
- Lux, T., Nuhn, M., Hakenbeck, R. and Reichmann, P. (2007) Diversity of bacteriocins and activity spectrum in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* Aug 17; (Epub ahead of print).
- Manetti, A.G., Zingaretti, C., Falugi, F., Capo, S., Bombaci, M., Bagnoli, F., Gambellini, G., Bensi, G., Mora, M., Edwards, A.M., Musser, J.M., Graviss, E.A., Telford, J.L., Grandi, G. and Margarit, I. (2007) *Streptococcus pyogenes* pili promote pharyngeal cell adhesion and biofilm formation. *Mol Microbiol* 64, 968–83.
- Marrs, C.F., Krasan, G.P., McCrea, K.W., Clemans, D.L. and Gilsdorf, J.R. (2001) *Haemophilus influenzae* – human specific bacteria. *Front Biosci* 6, 41–60.
- Mitchell, T.J. (2006) *Streptococcus pneumoniae*: Infection, inflammation and disease. *Adv Exp Med Biol* 582, 111–24.
- Mukundan, D., Ecevit, Z., Patel, M., Marrs, C.F. and Gilsdorf, J.R. (2007) Pharyngeal colonization dynamics of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus haemolyticus* in healthy adult carriers. *J Clin Microbiol* Aug 8; (Epub ahead of print).
- Nascimento, J. dos S., Giambiagi-deMarval, M., de Oliveira, S.S., Ceotto, H., dos Santos, K.R. and Bastos, Mdo C. (2005) Genomic fingerprinting of bacteriocin-producer strains of *Staphylococcus aureus*. *Res Microbiol* 156, 837–42.
- Nassif, X. (2002) Genomics of *Neisseria meningitidis*. *Int J Med Microbiol* 291, 419–23.
- Nilsson, P. and Ripa, T. (2006) *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 44, 3334–9.
- Nochi, T. and Kiyono, H. (2006) Innate immunity in the mucosal immune system. *Curr Pharm Des* 12, 4203–13.
- Obaro, S. and Adegbola, R. (2002) The pneumococcus: Carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 51, 98–104.
- Palmer, L.B., Albulak, K., Fields, S., Filkin, A.M., Simon, S. and Smaldone, G.C. (2001) Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 464–8.
- Paterson, G.K. and Mitchell, T.J. (2006) Innate immunity and the pneumococcus. *Microbiology* 152, 285–93.
- Peacock, S.J., de Silva, I. and Lowy, F.D. (2001) What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 9, 605–10.
- Pericone, C.D., Overweg, K., Hermans, P.W. and Weiser, J.N. (2000) Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect Immun* 68, 3990–7.
- Randell, S.H. and Boucher, R.C. University of North Carolina Virtual Lung Group. (2006) Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol* 35, 20–8.
- Rasmussen, T.T., Kirkeby, L.P., Poulsen, K., Reinholdt, J. and Kilian, M. (2000) Resident aerobic microbiota of the adult human nasal cavity. *APMIS* 108, 663–75.
- Rogan, M.P., Geraghty, P., Greene, C.M., O'Neill, S.J., Taggart, C.C. and McElvaney, N.G. (2006) Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. *Respir Res* 7, 29.
- Rose, M.C. and Voynow, J.A. (2006) Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 86, 245–78.
- Shopsin, B. and Kreiswirth, B.N. (2001) Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 7, 323–6.
- Snyder, L.A., Davies, J.K., Ryan, C.S. and Saunders, N.J. (2005) Comparative overview of the genomic and genetic differences between the pathogenic *Neisseria* strains and species. *Plasmid* 54, 191–218.
- Stannard, W. and O'Callaghan, C. (2006) Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med* 19, 110–15.
- Stjernquist-Desatnik, A. and Holst, E. (1999) Tonsillar microbial flora: Comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils. *Acta Oto-Laryngol (Stockholm)* 119, 102–6.
- Travis, S.M., Singh, P.K. and Welsh, M.J. (2001) Antimicrobial peptides and proteins in the innate defense of the airway surface. *Curr Opin Immunol* 13, 89–95.
- Trotter, C.L., Gay, N.J. and Edmunds, W.J. (2006) The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 134, 556–66.
- van Belkum, A. (2006) Staphylococcal colonization and infection: Homeostasis versus disbalance of human (innate) immunity and bacterial virulence. *Curr Opin Infect Dis* 19, 339–44.
- Verduin, C.M., Hol, C., Fleer, A., van Dijk, H. and van Belkum, A. (2002) *Moraxella catarrhalis*: From emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev* 15, 125–44.
- Yazdankhah, S.P. and Caugant, D.A. (2004) *Neisseria meningitidis*: An overview of the carriage state. *J Med Microbiol* 53, 821–32.