



الميكروبيوتا ثرمومتر الصحة والمرض

ا.د. محمد لبيب سالم
أستاذ علم المناعة
كلية العلوم - جامعة طنطا

"وفي أجسادنا تجري أنهار عذبة وبحور مالحة
من الميكروبات "

للميكروبات أهمية بالغة من أجل بقاء الإنسان،
حياته وصحته. والميكروبيوتا أو الجراثيم
الهضمية، التي يشار إليها غالباً باسم العضو
الافتراضي للجسم، عبارة عن نظام بيئي معقد
يتكون من تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة
التي تتفاعل مع فسيولوجيا الجسم بعدة طرق.
يبدأ هذا التفاعل في المراحل المبكرة من الحياة
ويستمر حتى الموت. ويخضع هذا النظام البيئي
للتغيرات التي تتعرض لها بيئة المضيف خاصة
تلك المستحدثة مثل الأطعمة فائقة المعالجة
وما فيها من إضافات غذائية، والأدوية خاصة
المضادات الحيوية وغيرها. وبالطبع تؤدي هذه
التغيرات في مجمل الميكروبيوتا إلى آثار سلبية
على صحة العائل ومرضه. وقد عرّفها العالم
الراحل المختص بالبيولوجيا الجزيئية والفائز
بجائزة نوبل جوشوا ليدربرغ Joshua
Lederberg والذي كان وراء تسمية
الـ "ميكروبيوتا Microbiota"، بأنها "المجتمع
البيئي للكائنات الحية الدقيقة المتعايشة
والمتكافلة والمتسببة بالأمراض التي تشترك في
مساحة أجسامنا".

ونظراً لهذا الدور المهم للميكروبيوتا في صحة
الإنسان فقد اهتمت الدراسات الحديثة بنوع وكم
الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء، الأمر الذي
يتطور تطوراً مذهلاً الآن. ولذلك فمن الأهمية

بمكان أن يكون جميع الأطباء على دراية بأحدث
المؤلفات في هذا المجال، خاصة تلك المتعلقة
بتطوير الوظائف الحيوية للميكروبات المعوية
فيما يتعلق بالصحة والمرض وكذلك المفهوم
الأساسي لاختلالات الجهاز الهضمي. وقد تفسر
أهمية الميكروبيوتا قول العرب قديماً إن "المعدة
بيت الداء والحمية رأس الدواء"، وأن "الطعام
نصفه يقيت ونصفه يميّت".

وتاريخياً، كان أول من اكتشف البكتيريا في الأمعاء
طبيب الأطفال النمساوي – الألماني Theodor
Escherich في ثمانينيات القرن التاسع عشر،
وسميت تلك البكتيريا لاحقاً
باسمها Escherichia coli، وتبعه اكتشاف أنواع
عدة، إلا أن الأبحاث الموسّعة على الميكروبيوم
البشري بدأت بقوة بعد العام 2007 بعدما تم
البدء في مشروع الميكروبيوم البشري
العالمي Human Microbiome Project الذي
استمر على مدى خمس سنوات، للتعرف على
المجتمعات الميكروبية في جسم الإنسان
وعلاقتها بالصحة والمرض. وقد أحدث ظهور
تقنيات تتبع المادة الوراثية DNA Sequencing
Technologies الجديدة دون الحاجة لزراعة
العينات في المختبر قفزة هائلة في الاستفادة
الكبيرة من هذا المشروع الهام، حيث توصل
العلماء في السنوات الثلاث الأولى من المشروع إلى
معرفة 200 نوع من البكتيريا، والتي قد يصل
عددها إلى ألف نوع مما يجعل جينوم الميكروبيوم



متنوعاً بصورة هائلة. فعلى سبيل المثال، قد يحمل كف الإنسان حوالي 150 نوعاً من البكتيريا، إلا أن 17% فقط من أنواع الميكروبات على اليد اليمنى واليسرى تتشابه، و13% تتشابه بين الأشخاص.

وقد أكدت الأبحاث الحديثة أن وجود الآلاف المؤلفة من البكتيريا النافعة في أجسادنا مفيد جدا لضبط العديد من الوظائف بالجسم ومنع الكثير من الأمراض. كما بينت هذه الدراسات أن أي خلل في مجمل هذه البيئة الميكروبية بالجسم Microbiota في الأمعاء يرتبط بالعديد من المشكلات الصحية خاصة أمراض ذاتية المناعة والأورام. وهناك توازن دقيق جدا في بيئة الميكروبيوم في الجسم بين النافع منها والضار. وبالطبع الجزء الأهم للجسم هو البكتيريا النافعة والتي تمثل جزءاً أساسياً من تكوين الجسم له العديد من الفوائد ومن أهمها تنظيم أعداد ونشاط ووظائف الخلايا المناعية.

وقد أوضحت الدراسات الحديثة أيضاً، أن مجموعة الميكروبات التي تعيش في الجهاز الهضمي للفرد تبلغ حوالي عشرة أضعاف عدد خلايا الجسم، وأن عدد هذه البكتيريا والميكروبات الأخرى تصل إلى 39 ألف مليار لدى الفرد الذي يزن 70 كجم. والغالبية العظمى من البكتيريا في جسم الإنسان لا تعود عليه بالضرر بفضل تأثيرات الحماية التي يوفرها جهاز المناعة لديه، بل إن العديد منها مفيد. ومع ذلك، فهناك أصناف قليلة من البكتيريا تسبب الأمراض والعدوى. واتضح أيضاً أن أنواع ونسب البكتيريا في مجمل الميكروبيوم يتوقف على الجنس والبيئة ونوع الغذاء والمدنية والسن وغيرها من العوامل التي تتحكم في بيئة الجهاز الهضمي

والأمعاء تحديداً. ولذلك أطلق العالم جوشوا ليدربرغ عليها البصمة الجينية الثانية Second Genome، كون كل فرد منا يتمتع بتنوع حيوي من الكائنات الدقيقة Microbiome داخل جهازه الهضمي وعلى سطح الجسم، وتكون خاصة بكل فرد، بحيث أن تنوع هذه الكائنات وفرادتها في جسم كل شخص تميز بين إنسان وآخر.

وهناك مصالح مشتركة بيننا وبين البكتيريا النافعة ممكن وصفها بعلاقة تكافلية، فهي تستفيد منا لخدمة مصالحها، ونحن نستفيد منها في حاجة وظائفنا الحيوية. وإذا ما نقصت أعداد البكتيريا النافعة، فإنها لن تقوم بدورها بالشكل المطلوب لخدمة الجسم بشكل كامل حيث أنها تقوم بمهام متنوعة، أهمها المساعدة على هضم محتويات الطعام والمحافظة على التوازن البيولوجي بين فصائل البكتيريا المختلفة التي تستقر في الأمعاء والتخلص من مخلفات الطعام والمساعدة على امتصاص بعض المعادن والفيتامينات والمساهمة في إنتاج مضادات الأكسدة وعدد من الأحماض العضوية التي تحافظ على البيئة الفسيولوجية الطبيعية في الأمعاء والمساهمة في إنتاج الفيتامين «ك» وقسم من الفيتامين «ب» 12 وانتاج مادة تحاكي في عملها عمل المضادات الحيوية هدفها محاربة البكتيريا الضارة والمساهمة في تقوية جهاز المناعة في الجسم وحمايته من خطر التعرض لسرطان القولون.

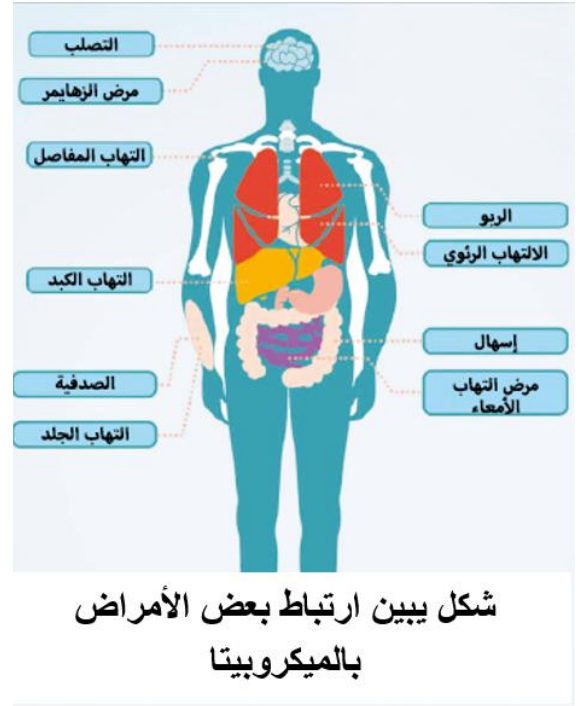
وبناءً على هذا الدور المهم الذي يلعبه الميكروبيوم فإن أي خلل فيه لصالح البكتيريا الضارة على حساب البكتيريا النافعة يعود بالضرر البالغ على صحة الإنسان، والذي قد يهدد الجسم بالعديد من الأمراض بما فيها السرطان والعديد من

المفيدة للجسم للدفاع ضد الفيروسات والبكتيريا والديدان وكذلك عدم مهاجمة خلايا الجسم.

وبينت الدراسات الحديثة أن أكبر عدو لحدوث خلل في البيئة الميكروبية في الجسم هو تناول المضادات الحيوية واسعة النطاق خاصة لفترات طويلة، وكذلك العلاج الكيماوي بأنواعه. كما يشكل ازدياد استعمال الصابون المضاد للميكروبات والمطهرات مشكلة كبيرة لأنها تقتل البكتيريا الجيدة بجانب السيئة، كما أن التوتر العصبي بسبب الإجهاد العقلي والعاطفي يتسبب في إفراز هرمونات الإجهاد من الغدة الكظرية مثل الكورتيزول والأدرينالين. وهرمونات التوتر هذه تعمل على الدماغ، وتحفز العصب المبهم أو العصب التائه Vagus nerve، وهذا العصب هو حلقة الاتصال بين الدماغ والأمعاء، وهو العصب المشترك بحالات التوتر، ويعمل التوتر على تقليل تدفق كمية الدم اللازمة لعملية هضم الأطعمة وإدارة توازن البكتيريا، إلا أن هذا التوازن بين الدماغ والأمعاء هو طريق ذو اتجاهين، فكما يضر التوتر بعملية الهضم، يؤدي سوء الهضم إلى الشعور بتوتر أكبر، وعندما تحصل هذه الحلقة المفرغة تقل كمية البكتيريا الجيدة Bacteroidetes، وبالتالي قد يؤدي ذلك إلى زيادة أسرع في الوزن.

ومن المعروف حتى الآن، أن البشر يولدون بدون ميكروبات نافعة في أجسامهم ولكن بالطبع يكتسب الطفل الرضيع هذه البيئة الميكروبية النافعة مع الوقت من أمه والبيئة المحيطة رويدا رويدا. ومن المعروف احصائيا أن حوالي 79% من المواليد يعانون من انخفاض في الوزن بعد الولادة، وهم معرضون لخطر متزايد للالتهابات البكتيرية، وبالتالي فإن 87% من الأطفال حديثي الولادة ذوي الوزن المنخفض الشديد يتلقون المضادات الحيوية أثناء أول ثلاثة أيام من حياتهم.

الأمراض ذاتية المناعة مثل الروماتويد والتهاب وتقرحات القولون حتى وصل الأمر بربط هذا الخلل مع مرض الألزهايمر والتوحد وتصلب الأعصاب. ولذلك يحاول الكثير من الباحثين في السنوات الأخيرة إعطاء أهمية كبيرة للدراسات حول فهم كينونة الميكروبيوم في الجسم وعلاقته بوظائف الأعضاء المختلفة وكذلك جينوم الميكروبيوم حتى أصبحت محركات البحث العلمي المتخصصة لا تخلوا يوميا من بحث أو أكثر عن الميكروبيوم من زوايا متعددة ومختلفة.



وقد بينت الأبحاث الحديثة أن نواتج الميكروبيوم وبخاصة الأحماض الدهنية القصيرة Short Chain Acids (SCFA) ومشتقاتها وأهمها الزبدات Butyrate والبروبيونات Propionate هي أهم المواد الفعالة التي يستفيد منها الجسم من الميكروبيوم نتيجة لتأثيراتها المفيدة جدا لبناء وتجديد وحماية الغشاء المبطن من الخلايا الطلائية للأمعاء وتنظيم نشاط الخلايا المناعية



استخدام المضادات الحيوية للأطفال الخدج يجب أن يؤخذ بعناية لتقليل حدوث تعطيل للأمعاء الدقيقة، وربما يقلل من خطر حدوث مشاكل صحية في وقت لاحق من الحياة حيث أن نوع الميكروبات التي يحتمل أن تنجو من العلاج بالمضادات الحيوية ليست هي تلك التي ترتبط عادةً مع أمعاء صحية. وقد تم نشر هذه الدراسة في 9 سبتمبر 2019 ولمزيد من المعلومات عن هذه الدراسة ونتائجها المستفيضة يمكن الرجوع إلى [هذا الرابط](#)

وأوضح الباحثون في هذه الدراسة أن العلاج بالمضادات الحيوية أثناء الطفولة يرتبط بالتغيرات المناعية الدائمة ومرض الأمعاء الالتهابي، مما يسلط الضوء على الإمكانيات الضارة على المدى الطويل للعلاج في وقت مبكر من الحياة بالمضادات الحيوية. وأشار الباحثون إلى أنه من غير المعروف ما إذا كانت الآثار قصيرة المدى للمضادات الحيوية على المجتمعات الميكروبية في الأمعاء في أمعاء الرضيع، قد يكون لها آثار طويلة الأجل على مخاطر التمثيل الغذائي. حيث تشير البيانات إلى أن التغيرات الميكروبية في الأمعاء المبكرة ترتبط باضطرابات التمثيل الغذائي والمناعة المزمنة في وقت لاحق من الحياة، بما في ذلك الحساسية والصدفية والسمنة ومرض السكري وأمراض التهاب الأمعاء. ووصل الأمر إلى زرع الميكروبيوم من البراز Fecal Microbiota Transplant من أفراد أصحاء لمرضى كعلاج للعديد من الأمراض بهدف استرجاع الميكروبيوم إلى حالته المثالية. وقد أظهرت هذه الأبحاث نتائج مشجعة جداً لصالح المرضى.

ولمعرفة ما إذا كانت الميكروبات من الأطفال الخدج الذين عولجوا بالمضادات الحيوية يعاد توازنها بمرور الوقت، استخدم الباحثون تقنيات

كما أن أكثر من 11 % من المواليد الأحياء من جميع أنحاء العالم يولدون قبل موعد ولادتهم الطبيعية (الخدج)، ولذلك يتم إعطاءهم المضادات الحيوية في المستشفى بشكل روتيني خلال الأسابيع الأولى من حياتهم للمساعدة في منع أو علاج الالتهابات البكتيرية المميتة. ومع أن هذه الأدوية يمكن أن تنقذ الأرواح، فإنها وفقاً لنتائج الأبحاث التي أجراها علماء في كلية الطب بجامعة واشنطن في سانت لويس قد تسبب أضراراً جانبية طويلة الأمد في بيئة الميكروبيوم (مجمل الميكروبات المفيدة في الجسم). ولأن تحديد بيئة الميكروبيوم الهضمي يتم إلى حد كبير خلال السنوات الثلاث الأولى من حياة الطفل ثم تبقى مستقرة تقريباً، فإن تمكنت الميكروبات غير الصحية من الحصول على موطن قدم مبكر من الحياة فإنها يمكن أن تبقى لفترة طويلة جداً. ولذلك فقد تؤدي جرعة أو جرعتين من المضادات الحيوية في الأسبوعين الأولين من العمر إلى ضرر عندما تبلغ من العمر أربعين عاماً.

وقد أظهرت [دراسة حديثة](#) نشرت هذا الشهر في 9 سبتمبر 2019 أن معالجة الأطفال حديثي الولادة بالمضادات الحيوية لفترات طويلة قد يؤدي إلى ظهور بؤر من البكتيريا الضارة في الكبر على حساب البكتيريا النافعة. وقد أجريت هذه الدراسة على 58 رضيعاً حتى بعد مرور عام ونصف على مغادرة وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، وقد وجدت أن الأحياء المجهرية للأمعاء الرضع الذين تلقوا المضادات الحيوية في المستشفى، تحتوي على مزيدٍ من البكتيريا المرتبطة بالمرض، وعدد أقل من الأنواع المرتبطة بالصحة الجيدة، والمزيد من السلالات المقاومة للمضادات الحيوية مقارنةً بالميكروبات المعوية للأطفال الأصحاء ممن أكملوا مدة الحمل والذين لم يتلقوا المضادات الحيوية. وتشير النتائج إلى أن



الموجودة عند الأطفال الأكبر سناً (عند عمر 21 شهر) كانت هي نفس البكتيريا التي ظهرت في وقت مبكر والتي تتسبب في التهابات المسالك البولية ومجرى الدم وغيرها من المشكلات.

وقد أشارت اختبارات أخرى في هذه الدراسة إلى أن جميع الأطفال البالغين واحد وعشرين شهراً قد وجد لديهم ميكروبات متنوعة بنسبة ما. ولكن طورت المعالجة بالمضادات الحيوية بشكل كبير تنوع الميكروبيوم بشكل أبطأ لدى الرضع الخدج الذين عولجوا بجرعات أقل من المضادات الحيوية. أما الأطفال الخدج الذين عولجوا بالجرعات الكبيرة من المضادات الحيوية فظهروا ليس فقط بطيء في نمو الميكروبات ولكن أيضاً اختلاف في التركيب الكلي للمجتمعات الميكروبية في الأمعاء حيث كان يحملون مجموعات أقل من البكتيريا السليمة مثل البيفيدوباكتريا، وزيادة في عدد الأنواع من البكتيريا غير الصحية.

وأشار الباحثون إلى أن النتائج تحث بالفعل على إجراء تغييرات على كيفية استخدام المضادات الحيوية لعلاج الأوبئة لدى الرضع عموماً والخدج خاصة. فمن الممكن استخدام بدائل للمضادات الحيوية واسعة الطيف كاستراتيجية روتينية لعلاج العدوى وذلك باستخدام المضادات الحيوية ضيقة المدى وكذلك العلاج بالبروبيوتيك، وكذلك تحسين دقة وسرعة التشخيصات لتقليل عدد الجرعات غير الضرورية للمضادات الحيوية.

التسلسل الجيني لتحليل البكتيريا في 437 عينة براز تم جمعها من 58 رضيعاً من وقت الولادة حتى عمر 21 شهراً. وُلد 41 من الأطفال قبل حوالي شهرين ونصف من الولادة الطبيعية، بينما وُلد 17 آخرون بعد فترة حمل كاملة. تم علاج جميع الأطفال الخدج بالمضادات الحيوية في الحضانات (العناية المركزة) حيث تلقى تسعة منهم دورة واحدة من المضادات الحيوية، وتم إعطاء باقي الرضع ثماني دورات أثناء بقائهم نصف وقتهم في وحدة العناية المركزة بهذه العلاجات وباقي المدة في منازلهم. وفي المقابل لم يتلق أي من الأطفال الرضع كاملي مدة الحمل أي مضادات حيوية.

وقد أظهرت نتائج الدراسة للرضع عند عمر 21 شهراً أن الأطفال الخدج الذين تم علاجهم بإجمالي ثماني جرعات من المضادات الحيوية قد حملوا بكتيريا أكثر مقاومة للأدوية بشكل كبير في الأمعاء مقارنة بالرضع الذين تلقوا دورة واحدة فقط من المضادات الحيوية، وكذلك مقارنة بالأطفال الذين لم تعط لهم المضادات الحيوية. ومع أن وجود البكتيريا المقاومة للعقاقير قد لا يسبب أي مشاكل فورية للرضع، لأن معظم بكتيريا الأمعاء غير ضارة، ولكن إذا انتقلت هذه البكتيريا المقاومة من من الأمعاء إلى مجرى الدم أو المسالك البولية أو أجزاء أخرى من الجسم، فقد يتسبب ذلك في جعل أي عدوى ناتجة أصعب في العلاج.

من خلال استنبات البكتيريا من عينات البراز التي تم فصلها من 8 إلى 10 أشهر، اكتشف الباحثون أيضاً أن السلالات البكتيرية المقاومة للعقاقير

المرجع:

Andrew J. Gasparrini et al., [Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome](https://www.nature.com/articles/s41564-019-0550-2). Nature Microbiology.

Published: 09 September 2019 (<https://www.nature.com/articles/s41564-019-0550-2>)