مروری بر نقش میکروبیوم ها در پدیده مقاومت دارویی

A review of the role of microbiomes in the phenomenon of drug resistance

سعید طالبی[۱]

۱. دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی،دانشکده علوم پایه،دانشگاه غیرانتفاعی صبا ارومیه؛ ارومیه،ایران

چکیده :

میکروبیوم به مجموعه ای ازمیکروارگانیسم ها که شامل باکتری ها،قارچ ها،ویروس ها،آرکئا و دیگر میکروارگانیسم ها اطلاق می شود که در محیط های مختلف بدن انسان و دیگر موجودات زندگی می کنند که در حفظ و عملکرد طبیعی بدن نقش های متعددی ایفا می کنند. امروزوه میکروبیوم ها به عنوان یک ارگان حمایت کننده شناخته می شوند؛ زیرا در تقویت عملکردی روزمره بدن انسان نقش اساسی دارند ، علم میکروبیوم به اهمیت حضور رده های میکروبیوتا در بدن انسان و نقش آن در مکانیسم های مختلف بدن از جمله تغذیه،سرطان،سیستم گوارش،دستگاه قلب و عروق و..... می پردازد. میکروبیوم همانطور که گفته شود دارای عملکردهای مفید و ناباورانه ای است اما برخی عملکردهای آن به تعابیری به ضرر انسان تمام خواهد شد. در جلوتر ما در این مقاله به اهمیت میکروبیوم ها در جهبه های مختلف و ارتباط آن ها با مقاومت دارویی و نقش اساسی به کارگیری آن در جلوگیری از این پدیده از جمله پیوند میکروبیوم مدفوعFMT*،پری بیوتیک ها،پروبیوتیک ها و ..... و همچنین مطالعات جهانی که بر این موضوع دلالت دارند خواهیم پرداخت. در این مقاله از داده پایگاه های PubMed ,MDPI, Frontiers ,Civilika و جزوات دانشگاهی معتبر و صفحات وب جستجو و استفاده شده است .

واژگان کلیدی : میکروبیوم، میکروبیوتا ، میکروارگانیسم ، آرکئا ، مقاومت دارویی ، پروبیوتیک ، پری بیوتیک،FMT (Fecal microbiota Transpolantation)

مقدمه : میکروبیوم انسانی شامل همزیستی مسالمت آمیز میکروب با بدن انسان است که در تمام سطوح و نقاط مختلف بدن شامل پوست ، مخاط و مجاری دستگاه گوارشی پراکنده گردیده است اما بزرگترین و شاید اصلی ترین و بی بدیل ترین منبع و مخزن میکروبیوم روده ها هستند. (۱)

میکروبیوم فقط شامل خود میکروب یا میکروارگانیسم ها نیست بلکه ژن و محصول های متابولیکی آن ها را هم شامل می شود . اولین شواهد علمی مبتنی بر این که میکروارگانیسم ها بخشی از سیستم طبیعی انسان هستند در اواسط دهه ۱۸۸۰ظهور کرد ؛ در این دهه یک پزشک متخصص اطفال به نام تئودور اشریچ * نوعی باکتری در فلور روده کودکان سالم و کودکان مبتلا به اسهال مشاهده کرد که در سال های بعد (Ecoli) نام گرفت. دانشمندان تعدادی دیگر از میکروارگانیسم های موجود در بدن به طور مثال : دهان ،دستگاه گوارش ، دستگاه ادراری و دستگاه تنفس فوقانی شناسایی کردند. اما مفهوم اصلی میکروبیوم ها اساسا در دهه اول قرن ۲۱ مفهوم و معنا پیدا کرد و توسعه یافت و همچنان مورد بررسی واقع می گردند (۲).

اهمیت میکروبیوم ها

اهمیت میکروبیوم ها در جهت حفظ سلامت:	
_دستگاه گوارش	در هضم مواد غذایی ، تولیدvitهای مختلف و متابولیسم چربی ها
_ تقویت سیستم ایمنی	جلوگیری از کلینیزاسیون میکروب های بیماری زا
_ محافظت در برابر بیماری ها	جلوگیری از عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک و بیماری التهابی روده و دیابت و بیماری های قلبی
_ متابولیسم داروها	فعال یا غیر فعال کردن دارو و تأثیر بر اثر بخشی آن ها

اهمیت مضر و خطرناک میکروبیوم :
ذخیره ژن مقاومت آنتی بیوتیکی و انتقال آن به باکتری های بیماری زا

آنتی بیوتیک ها و بحث مقاومت دارویی

همه ما تجربه بیماری باکتریایی را دارا هستیم و به ناچار به دستور پزشک یا تجویز خودسرانه برای خود به مصرف آنتی بیوتیک پرداخته ایم. در سلامت عمومی ، عملکرد دارو و مقاومت آن نقش حیاتی دارند.(۳)

عوامل ضدمیکروبی

مواد دارویی(Chemotherapeutic agents) برای درمان بیماریهای عفونی(Chemotherapy) یا جلوگیری از وقوع بیماری (Chemoprophylaxis)به کار می روند. این مواد معمولا از باکتری ها و قارچ ها بدست می آیند و اخیرا برخی از آن ها را در کارخانجات می سازند.(۳)

دزانفکتان ها و آنتی سپتیک ها، با دیگر داروهای ضدمیکروبی که به صورت سیستمیک مورد استفاده قرار می گیرند، تفاوت عمده ای دارند و آن اینکه مواد ضدعفونی کننده فاقد سمیت انتخابی اند و به همین دلیل، هم بر سلولهای میزبان و هم بر میکروارگانیسم ها اثر می گذارند. بنابراین، از این مواد فقط می توان در ضد عفونی کردن مکان های مختلف استفاده کرد و در شرایط خاصی، برای ضد عفونی کردن پوست قابل استفاده است. از مواد شیمیایی هنگامی می توان برای درمان بیماری های عفونی استفاده کرد که دارای اثر سمی انتخابی باشند، یعنی ضمن متوقف کردن رشد یا نابودی عامل مولد بیماری، به سلول میزبان آسیبی نرسانند یا زیان آنها به میزبان حداقل باشد. علاوه بر سمیت انتخابی، داروها باید بتوانند به داخل بافت ها و سلول های میزبان نفوذ کنند و تغییری در مکانیزم دفاعی طبیعی میزبان به وجود نیاورند(۴).

گنه گنه (کنین)، که از پوست درختی به نام cinchona به دست می آید، از زمان های بسیار قدیم توسط سرخپوستان آمریکای جنوبی در پرو برای بهبودی بیماری مالاریا مصرف می شده است.

آنتی بیوتیکها

در سال ۱۸۸۹ ، اولین بار وویمن، اصطلاح آنتی بیوز (Antibios) ، یعنی تضاد بین یک میکروارگانیسم و فرآورده میکروارگانیسم دیگر را که موجب از بین رفتن میکروارگانیسم اولی میشود، به کار برد. این امر رقابت طبیعی در اجتماعات بیولوژیکی را نشان می دهد.

مدت های مدید مشاهده شده بود که در کشت خاک یا هوا بین کلنی باکتری ها ناسازگاری پیدا می شود و بین کلی آن ها هاله ای به وجود می آید. کم کم این تصور به وجود آمد که ممکن است موادی که این میکروارگانیسم ها تولید می کنند برای درمان بیماری ها مفید باشند.(۵)

لو و امریک در سال ۱۸۹۹ دریافتند که پایوساناز، یعنی ماده مترشحه از سودوموناس آئروژینوزا، برخی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را نابود می سازد اما متاسفانه برای حیوانات سمی است.

به طور کلی، آنتی بیوتیک ها موادی هستند که توسط میکروارگانیسم ها تولید می شوند و مانع رشد بعضی از میکروارگانیسم های دیگر می گردند یا آن ها را از بین می برند. پنی سیلین، اولین آنتی بیوتیکی بود که در سال ۱۹۲۹ توسط الکساندر فلمینگ در آزمایشگاه بیمارستان سنت مری لندن کشف گردید. این دانشمند، ضمن بررسی کشت استافیلوکوکوس در سطح پتری دیش حاوی آگار مشاهده کرد که قسمتی از محیط کشت استافیلوکوک به وسیله کپکی به نام پنی سیلیوم نوتاتوم (Penecillum notatum)آلوده شده و این کپک از رشد استافیلوکوک ها جلوگیری کرده است.(۶)

او همچنین دریافت که مایع حاصل از کشت فارچ مذکور، رشد اکثر باکتری ها را متوقف می سازد، فلمینگ، این ماده ضد میکروبی موجود در عصاره استخراج شده از کشت پنی سیلیوم نوتاتوم را پنی سیلین نامید. بعد از کشف پنی سیلین، دوبو در سال ۱۹۳۹ یک آنتی بیوتیک به نام تایروتریسین را در کشت های فیلتر شده، که فاقد سلول باسیلوس برویس بود، یافت. بعد نشان داده شد که این آنتی بیوتیک دارای دو پلی پپتید قابل تبلور فعال به نام گرمیسیدین و تایروسیدین است.

گرمیسیدین علیه باکتری های استرپتوکوک همولیتیک، پنوموکوک، تتانوس)عامل کزاز(و گانگرن گازی عمل می کند. در حالی که تایروسیدین بر انواع مختلفی از باکتری های گرم مثبت در محیط آزمایشگاهی موثر است اما در بدن میزبان تاثیر ندارد، زیرا این ماده به وسیله مایعات بدن مانند خون و سرم غیر فعال می شود. هر دو داروی فوق را می توان به بدن حیوانات آزمایشگاهی تلقیح کرد، ولی در انسان فقط برای استعمال موضعی به کار می روند. جستجو برای یافتن آنتی بیوتیک های دیگر، بخصوص علیه باکتری های گرم منفی و عامل مولد بیماری سل، ادامه یافت. در سال ۱۹۴۴ ، واکسمن و همکاران او، استرپتومایسین را از استرپتومایسس گریزئوس موجود در خاک ایزوله کردند که بر عامل بیماری سل موثر بود. تعداد دیگری از آنتی بیوتیک ها در سال های بعد کشف شد. این داروها ممکن است هم دارای اثرات سو و هم اثرات مفید باشند.(۷)

بنابراین، پزشک باید از خواص و مضرات این مواد اطلاع کافی داشته باشد. برای آن که یک آنتی بیوتیک در درمان بیماری انسان مفید واقع شود باید دارای خواص زیر باشد:

ـ دارای فعالیت ضدمیکروبی در بدن باشد.

ـ واکنش های مضر یا نامطلوب در بدن بیمار ایجاد نکند. نباید سمی یا همولیتیک باشد و اثرات هیستامین یا واکنش های آلرژی را تولید نکند.

ـ در آب، سرم فیزیولوژیک و مایعات بدن محلول باشد.

ـ در بدن پایدار باشد.

ـ نباید موجب پیدایش موتانت های مقاوم شود.

ـ فلور طبیعی بدن را از بین نبرد، زیرا این امر، تعادل طبیعی بدن را مختل می سازد.

ـ باید بتوان آن را به طور خوراکی یا تزریقی تجویز کرد بدون اینکه به وسیله اسید معده خنثی شود یا واکنش های دیگری را در بدن موجب گردد.

ـ باید بتوان غلظت آنتی بیوتیک را در خون به اندازه ای بالا برد که بدون اینکه به سلول های بدن آسیبی برساند، عوامل عفونی را نابود کند. برخی از آنتی بیوتیک های یافت شده، بعضی از خواص فوق را دارند اما فقط تعداد کمی از آن ها دارای تمام خواص ذکر شده هستند.(۸)

سمیت انتخابی(selective toxicity) واژه ای است که به اثر ضد میکروبی یک ترکیب موثر روی سلول های میکروبی هدف اشاره کرده و نشان می دهد این عامل ضد میکروبی روی میکروارگانیسم های فلور و مفید بدن یا میکروب های مفید در محیط اثر مهاری ندارد. داشتن این ویژگی از مزایای مهم یک ترکیب ضدمیکروبی است.(۹)

طیف ضدمیکروبی

انواع مختلف آنتی بیوتیک ها به وسیله طیف ضد میکروبی آن ها مشخص و شناسایی می شوند. طیف ضد میکروبی با سنجش قدرت ماده شیمیایی، که از رشد انواع متفاوتی از میکروارگانیسم ها جلوگیری می کند، تعیین می گردد. برای مثال، پنی سیلین رشد بعضی از باکتری های گرم مثبت و تعداد کمی از باکتری های گرم منفی را متوقف می سازد. برعکس، پلی میکسین مانع رشد انواع باکتری های گرم منفی می شود اما علیه باکتری های گرم مثبت بی اثر است و استرپتومایسین، کلرآمفنیکل و تتراسایکلین رشد اکثر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را متوقف می سازند. هنگامی آنتی بیوتیک جدیدی به دست آید، برای تعیین هویت آن، سنجش قدرت ضد میکروبی آن علیه ۱۵ تا ۲۰ نوع باکتری آسان تر از انجام روش های شیمیایی است.

برای مثال، ماده ای را که قدرت متوقف کردن رشد میکروب های آن شبیه باسیتراسین باشد می توان مشابه این آنتی بیوتیک دانست یا گفت که از نظر قدرت ضد میکروبی برتر از آن نیست.(۱۰)

«مقاومت به داروهای ضدمیکروبی»

چگونگی ایجاد مقاومت در برابر داروهای ضدمیکروبی

مکانیزم های متعددی که بر اساس آنها، باکتری ها نسبت به داروهای مختلف از خود مقاومت نشان می دهند عبارتند از:

_میکروارگانیسم ها، آنزیم های متعددی تولید می کنند که موجب تخریب داروها می شوند، مانند استافیلوکوک مقاوم به پنی سیلینG که با تولید آنزیم بتالاکتاماز، دارو را بی اثر می سازد. بتالاکتامازهای دیگری توسط باکتری های گرم منفی مانند گونوکوک و هموفیلوس تولید می شوند. مقاومت تعدادی از باکتری های گرم منفی نسبت به داروهای آمینوگلیکوزیدی به وجود پلاسمیدهایی بستگی دارد که با تولید آنزیم هایی مانند آدنیلاز، فسفوریلاز و استیلاز می توانند داروها را بی اثر کنند. مقاومت باکتری های گرم منفی نسبت به کلرآمفنیکل مربوط به پلاسمید تولید کننده استیل ترانسفراز است. (۱۰)

_ میکروارگانیسم ها خاصیت نفوذ پذیری خود را نسبت به دارو تغییر می دهند، مانند تتراسایکلین که در باکتری های حساس وارد می شود ولی به باکتری های غیر حساس، به علت غیر قابل نفوذ بودن غشا، وارد نمی شود. مقاومت به پلی میکسین نیز به تغییر نفوذپذیری آنها نسبت به دارو بستگی دارد. استرپتوکوک ها، سد نفوذناپذیر طبیعی نسبت به آمینوگلیکوزیدها دارند که این دیواره گاهی در اثر حضور داروی دیگری نظیر پنی سیلین شکسته و نفوذپذیر می شود. مقاومت نسبت به آمیکاسین و بعضی از آمینوگلیکوزیدهای دیگر بر اثر پیدایش نفوذناپذیری غشا سلول نسبت به دارو رخ می دهد.(۱۱)

_ گیرنده های سطحی میکروارگانیسم ها جهت دریافت دارو تغییر می یابند. برای مثال مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزید که منشا کروموزومی دارد معمولا با از بین رفتن یا تغییر پروتئین های گیرنده دارو در ارتباط با قطعهS ۳۰ ریبوزوم رخ می دهد. مقاومت میکروارگانیسم هانسبت به اریترومایسین با تغییر گیرنده های مخصوص دارو در ارتباط با قطعهS ۵۰ ریبوزوم همراه است. که RNA ریبوزومیS ۲۳ ، متیله

می شود. مقاومت باکتری ها نسبت به برخی از پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها ممکن است به علت اختلال عمل یا از بین رفتن گیرنده پروتئین متصل شونده به پنی سیلین(PBPs)باشد.

_ میکروارگانیسم ها قادرند راه های متابولیکی دیگری را به کار برند که تحت تاثیر دارو قرار نمی گیرند. برای مثال، بعضی از باکتری های مقاوم به سولفونامیدها، مانند سلول های جانوری، نیازی به اسید پاراآمینوبنزوئیک (PABA)خارج سلولی ندارند و اسید فولیک آماده را مصرف می کنند.

_ میکروارگانیسم ها آنزیم های تغییر یافته یا جدیدی را تولید می کنند که این آنزیم ها نسبت به داروها مقاوم تر از آنزیم های اصلی و اولیه باکتری هستند. برای مثال تتراهیدروپتروئیک اسید سنتتاز (tertrahydopetroic acid

synthetase)در باکتری های حساس به سولفونامیدها، میل ترکیبی شدیدی با سولفونامیدها دارد تا PABA ، در صورتی که در باکتری های مقاوم به سولفونامیدها، عکس آن مشاهده می شود.

نکته: مقاوم شدن باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها از انواع حالات انتخاب طبیعی جهت دار محسوب می شود.

«منشا مقاومت نسبت به دارو»

منشا مقاومت نسبت به دارو ممکن است ژنتیکی یا غیر ژنتیکی باشد.(۱۲)

منشا غیر ژنتیکی مقاومت

داروها معمولا بر باکتری های فعال موثرند. باکتری هایی که از نظر متابولیکی غیر فعالند، یعنی در حال رشد و تقسیم نیستند، نسبت به دارو مقاومند اما باکتری های تولید شده از آن ها نسبت به دارو حساس خواهند بود.

به عنوان مثال، اکثر مایکوباکتری ها می توانند در بافت های بدن سالم پایدار بمانند و در اثر دفاع میزبان قادر به تقسیم و تکثیر نیستند. این گونه باکتری ها نسبت به دارو مقاومند و به وسیله دارو ریشه کن نمی شوند.

چنانچه این باکتری ها فعالیت خود را آغاز کنند و تکثیر یابند(برای مثال به دنبال اختلال در ایمنی میزبان و درمان با داروهای کورتیکواستروئیدها)، باکتری های تولید شده نسبت به دارو حساس خواهند بود. همچنین میکروارگانیسم ها ممکن است میزبان را در جایگاه هایی از بدن مبتلا به عفونت کنند که داروهای ضد میکروبی حضور ندارند یا فعال نیستند.

میکروارگانیسم ها گاهی ساختمان خود را که به دارو حساس است برای چندین نسل از دست می دهند و بدین ترتیب، نسبت به دارو مقاوم می شوند برای مثال، باکتری های حساس به پنی سیلین گاهی به شکل ال (L) تبدیل می گردند و در این حالت، اکثر داروهایی که از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می کنند(نظیر پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها)بر آن ها اثری ندارند. بدین ترتیب، باکتری ها مدتی در بدن پایدار باقی می مانند .

هنگامی که باکتری های ال(L) به شکل اولیه خود تبدیل شوند و دیواره سلولی خود را سنتز کنند، نسبت به داروهای فوق حساس خواهند شد.(۱۳)

منشا ژنتیکی مقاومت

اکثر مقاومت هایی که نسبت به داروها ایجاد می شود بر اثر تغییرات ژنتیکی رخ می دهد. تغییرات ژنتیکی از یک باکتری به باکتری دیگری به روش های مختلفی انتقال می یابد.(۱۴)

مقاومت کروموزومی:

این امر بر اثر جهش خودبخودی در ژن های کنترل کننده حساسیت باکتری به داروی ضدمیکروبی روی می دهد. وجود داروی ضد میکروبی به عنوان عامل انتخابی خواهد بود که موجب از بین رفتن باکتری های حساس و تسریع رشد باکتریهای جهش یافته می شود. میزان رویداد جهش خود به خودی در حدود ۱۲ - ۱۰ تا ۷ - ۱۰ در هر تقسیم سلولی خواهد بود. بنابراین، احتمال رویداد جهش در هر بیمار اندک است. با این همه، موتانت

های مقاوم با منشا کروموزومی نسبت به ریفامپین (ریفامپیسین) حدود ۵ - ۱۰ تا ۷ - ۱۰ رخ می دهند و به همین علت، درمان عفونت های باکتری توسط ریفامپین اغلب به تنهایی با موفقیت همراه نیست. موتانت های کروموزومی اغلب بر اثر تغییری در ساختمان گیرنده دارو ایجاد می شوند. برای مثال، پروتئین ۱۲ Pدر قطعه۳۰ S ریبوزوم معمولا گیرنده استرپتومایسین است. جهش در ژن ساختمانی این پروتئین، منشا پیدایش مقاومت نسبت به استرپتومایسین خواهد بود. ناحیه کوچکی در کروموزوم باکتری وجود دارد که اکثر پروتئین های گیرنده داروهایی نظیر اریترومایسین، لینکومایسین و آمینوگلیکوزیدها را کد می کند. بر اثر جهش گاهی پروتئین متصل شونده به پنی سیلین Penicillin-binding)

proteins, PBPS) از بین می رود یا تغییر می یابد و در نتیجه موتانت های مقاوم نسبت به داروهای بتالاکتام به وجود می آیند.(۱۵)

مقاومت خارج کروموزومی (پلاسمیدی):

بعضی از باکتری ها، قطعات ژنتیکی خارج کروموزومی به نام پلاسمید دارند. عوامل R ، گروهی از پلاسمیدهای حامل ژن های مقاوم نسبت به یک یا چند داروی ضدمیکروبی و فلزات سنگین هستند. ژن های مقاوم به دارو که در پلاسمید قرار دارند، با تولید آنزیم هایی موجب غیر فعال شدن دارو می گردند. به عنوان مثال، پلاسمیدهای مسئول مقاومت نسبت به پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها معمولا دارای ژن هایی هستند که بتالاکتاماز تولید می کنند. پلاسمیدهای مسئول مقاومت نسبت به کلرآمفنیکل دارای ژن های ضروری برای تولید آنزیم های استیل ترانسفراز است یا مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدهای مختلف با تولید آنزیم های آدنیلاز، استیلاز و فسفوریلاز ایجاد می شود. در مورد تتراسایکلین، آنزیم های کد شده توسط ژن موجود در پلاسمید موجب تخریب آنزیم های مسئول انتقال فعال دارو به درون باکتری می شوند. مواد ژنتیکی و پلاسمیدها به روش های مختلفی)مانند ترانسداکشن، ترانسفورمیشن، کانجوگیشن(از یک باکتری به باکتری دیگر انتقال می یابند.(۱۶)

مقاومت متقاطع یا مقاومت متقابل

میکروارگانیسم هایی که به یک دارو مقاومند، نسبت به داروهای دیگری که مکانیزم اثر آن ها مشابه داروی اولی باشد مقاومت نشان می دهند که آن را مقاومت متقاطع نامند. این رابطه به طور عمده در بین عواملی وجود دارد که از نظر ساختمان شیمیایی مشابه یکدیگرند)مانند انواع متفاوت آمینوگلیکوزیدها(، یا نحوه عمل ی اتصال آن ها شبیه است)مانند ماکرولیدها و لینکومایسین ها(. هسته فعال ماده شیمیایی در بعضی از داروهای ضد میکروبی یکسان است (نظیر تتراسایکلین) که مقاومت متقاطع در بین این داروها نیز وجود دارد.(۱۷)

کنترل موتانت های مقاوم به آنتی بیوتیک ها

برای کاهش پیدایش موتانت های مقاوم به دارو در بدن میزبان می توان از دوزهای بالای آنتی بیوتیک به منظور ریشه کن کردن یکباره عامل عفونی استفاده کرد. انجام این کار فقط در شرایطی امکان پذیر است که دارو فاقد خاصیت سمی باشد یا اثر سمی اندکی داشته باشد، بیمار نسبت به دارو آلرژی نداشته باشد و موتانت های مقاوم به دارو به سرعت ایجاد نشود. تجویز همزمان دارو ها نیز ظهور باکتری های مقاوم را کاهش می دهد. مقاومت نسبت به چند آنتی بیوتیک مختلف به طور مستقل ایجاد می شود. سلول های مقاوم به یک آنتی بیوتیک ممکن است به نسبت یک در هر میلیون تقسیم سلولی ظاهر گردد و سلول های مقاوم به دومین آنتی بیوتیک ممکن است در هر میلیون تقسیم سلولی ایجاد شوند. بنابراین، احتمال ظهور یک سلول مقاوم به هر دو آنتی بیوتیک، یک در یک تریلیون است؛ شانسی که بی نهایت اندک است. از طرفی، اعتماد به آنتی بیوتیک ها باعث شد که بعضی از پزشکان، تکنیک های ضد عفونی را کمتر مراعات کنند و بیماری های عفونی مختلف را بدون تشخیص کافی درمان کنند. این کوشش تا قبل از پیدایش باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک موفقیت آمیز بود. به علاوه، بعضی از آنتی بیوتیک ها بدون نسخه در دسترس عموم قرار گرفت و مصرف بیش از حد آن ها در درمان بیماری های جزئی در بسیاری از افراد موجب حساسیت شدید)آلرژی(گردید. در این قبیل افراد، در صورت پیدایش عفونت های شدید، نمی توان از آنتی بیوتیک های قبلی استفاده کرد.(۱۸)

مقاومت به دارو را می توان با به کار بردن نکات زیر محدود ساخت:

ـ خودداری از به کار بردن بی رویه آنتی بیوتیک هایی که ارزش کلینیکی واقعی ندارند.

ـ اجتناب از تجویز بی رویه آنتی بیوتیک های سیستمیک برای عفونت های موضعی
ـ استفاده از دوز کافی آنتی بیوتیک مناسب جهت غلبه سریع به عفونت
ـ تجویز همزمان آنتی بیوتیک هایی که قدرت تاثیر آن ها به اثبات رسیده است.
ـ تعویض آنتی بیوتیک تجویز شده در مواقعی که احتمال بروز موتانت های مقاوم به دارو احساس می شود.
ـاجتناب از تماس میکروارگانیسم ها با یک داروی ارزشمند توسط محدود کردن کاربرد آن به ویژه در بیمارستان ها

مشکلات درمانی ناشی از مقاومت به داروهای ضدمیکروبی

چندین مثال از پیدایش باکتری های مقاوم به دارو در زیر توضیح داده شده است:

-گونوکوک

در اواخر سال های دهه ۱۹۳۰ ، که سولفونامیدها برای اولین بار در درمان بیماری سوزاک به کار رفتند، تقریبا تمام نژادهای گونوکوک به دارو حساس بودند و اکثر موارد بیماری توسط این دارو درمان شدند.

چند سال بعد، اکثر نژادهای گونوکوک به سولونامیدها مقاوم شدند و درمان آن ها بی نتیجه گردید، اما در این هنگام، گونوکوک ها به پنی سیلین حساس بودند. بعد از مدتی، افزایش تدریجی در مقاومت گونوکوک ها نسبت به پنی سیلین ظاهر شد، به طوری که در سال های ۱۹۷۰ ، گونوکوک هایی که بتالاکتاماز تولید می کردند، ابتدا در فیلیپین و آفریقای جنوبی ظاهر شدند و سپس به صورت کانون های اندمی در سراسر جهان انتشار یافتند. درمان این عفونت ها توسط پنی سیلین موثر واقع نشد و اسپکتینومایسین به جای آن به کار رفت. مقاومت به اسپکتینومایسین نیز اکنون ظاهر شده است و امروزه برای درمان عفونت های گونوکوکی از سفالوسپورین های نسل سوم (Ceftriaxone)یا کینولون ها استفاده می شود.

-منگوکوک

تا سال ۱۹۶۲ ، منگوکوک ها نسبت به سولفونامیدها حساس بودند و از این داروها، هم به عنوان درمان و هم به عنوان پیشگیری استفاده می شد. بتدریج منگوکوک های مقاوم به سولفونامیدها ظاهر شدند و در سراسر جهان انتشار یافتند. به طوری که امروزه، سولفونامیدها را نمی توان برای درمان منژیت منگوکوکی تجویز کرد. برای درمان عفونت های منگوکوکی می توان از پنی سیلین ها و برای پیشگیری از آن، از داروی ریفامپین استفاده کرد. با این همه، در حدود یک درصد افرادی که ریفامپین را به عنوان پیشگیری دریافت کرده اند، منگوکوک های مقاوم به ریفامپین ظاهر شده اند.

-استافیلوکوک

در سال ۱۹۴۴ ، اکثر نژادهای استافیلوکوک به پنی سیلین حساس بودند و فقط تعداد بسیار اندکی به پنی سیلین مقاومت نشان می دادند. در سال1948 ، حدود ۶۵ تا ۸۵ درصد از نژادهای استافیلوکوک ایزوله شده از بیمارستان ها، معمولا بتالاکتاماز تولید می کردند و بنابراین، به پنی سیلین مقاوم بودند. پیدایش پنی سیلین های مقاوم به بتالاکتاماز(مانند متی سیلین)موجب شد که مدت طولانی تری از پنی سیلین ها استفاده شود، اما اکنون وجود استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین نیز گزارش گردیده است. در سال ۱۹۸۶ ، نه تنها استافیلوکوک های ایزوله شده از بیمارستان، بلکه حدود ۸۰ تا ۹۰ در صد از استافیلوکوک های موجود در جامعه به پنی سیلین مقاوم بودند. استافیلوکوک ها به داروهای دیگری نظیر تتراسایکلین مقاوم شده اند. استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین اغلب موجب بروز عفونت های بیمارستانی می شوند اما اکثر این نژادها هنوز به وانکومایسین حساسند.(۲۰)

-پنوموکوک

قبل از سال ۱۹۶۳ ، پنوموکوک ها به پنی سیلین G حساس بودند. در آن سال، تعدادی پنوموکوک مقاوم به پنی سیلین در گینه جدید ایزوله شد. باکتری های مقاوم به پنی سیلین از سال ۱۹۷۷ موجب عفونت هایی در بیمارستان شده اند. با اینکه آن ها بتالاکتاماز تولید نمی کنند، به پنی سیلین مقاومند و احتمالا پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین آن ها تغییر یافته است. این امر، درمان عفونت های مننژیتی ناشی از پنوموکوک را مشکل ساخته است. (۲۱)

-باکتری های گرم منفی روده ای

اکثر مقاومت های دارویی در باکتری های روده ای به انتقال پلاسمیدها نسبت داده شده اند. حدود نصف نژادهای انواع شیگلا در اکثر نقاط دنیا اکنون به چندین دارو مقاوم سالمونلاهای موجود در حیوانات اغلب نسبت به داروهایی(مانند تتراسایکلین)که همراه با غذا به آن ها داده می شود مقاومند. خوراندن دارو همراه شده اند.

با غذا به حیوانات موجب رشد سریع آن ها می گردد، اما این عمل باعث افزایش باکتری های روده ای مقاوم به دارو می شود که با مدفوع کارکنانی که با این حیوانات سروکار دارند دفع می گردد. افزایش عفونت های سالمونلایی مقاوم به دارو در انگلستان موجب شده که استفاده از آنتی بیوتیک در غذای حیوانات محدود شود. مصرف ممتد تتراسایکلین ها در غذای حیوانات در آمریکا باعث شده که پلاسمیدهای مقاوم به دارو در سالمونلا ها انتشار یابد.

پلاسمیدهایی که ژن های مقاوم به دارو را با خود حمل می کنند، در بعضی از باکتری های گرم منفی روده ای که جز فلور طبیعی روده هستند یافت شده اند. مصرف ممتد داروهای ضد میکروبی، بخصوص در بیماران بستری در بیمارستان ها، موجب گردیده که فلور طبیعی روده حساس با دارو حذف شود و شرایط برای رشد و پایداری باکتری های مقاوم به دارو مانند انتروباکتر، کلبسیلا، پروتئوس، سودوموناس، سراشیا و قارچ ها فراهم گردد. انتقال این میکروارگانیسم های مقاوم به داروهای ضد میکروبی از طریق کارمندان و اشیا و همچنین بر اثر تماس مستقیم مساعد می گردد. (۲۲)

-باسیل سل

موتانت های مقاوم به دارو نیز در بیماران مبتلا به سل به ویژه در افراد آلوده با HIV یافت شده که مشکلاتی را در درمان بیماران فراهم ساخته است. این نژادهای باسیل سل مقاوم به دارو ممکن است در هنگام تماس به دیگران منتقل شوند.

وابستگی باکتری های به دارو

برخی از باکتری ها نه تنها به دارو مقاوم می شوند بلکه برای رشد خود نیز به دارو نیازمند می گردند. این امر بیش تر از همه در مورد استرپتومایسین مشاهده شده است. چنانچه مننگوکوک های وابسته به استرپتومایسین به موش تزریق گردد، فقط در صورتی بیماری به مرگ منجر می شود که ضمن درمان از استرپتومایسین نیز استفاده شود؛ در فقدان استرپتومایسین، باکتری قادر به تکثیر نیست و موش مورد آزمایش به حیات خود ادامه خواهد داد. به نظر نمی رسد که این پدیده نقشی در عفونت های انسانی داشته باشد. از باکتری های وابسته به دارو در تهیه واکسن های حیوانی استفاده شده است.(۲۳)

«نکات قابل توجه در مصرف آنتی بیوتیکها»

نکات مهمی که در هنگام استفاده از آنتی بیوتیک ها باید در نظر داشت عبارتند از:

_مصرف آنتی بیوتیک ها و تغییراتی در فلور میکروبی بدن.

_ خطرات ناشی از مصرف بی مورد آنتی بیوتیک ها

_ انتخاب داروی مناسب

مصرف آنتی بیوتیک ها و تغییراتی در فلور میکروبی بدن

داروهای ضدمیکروبی نه فقط بر میکروب های بیماری زا بلکه بر میکروب های فلور طبیعی بدن هم اثر می گذارند در نتیجه، موجب عدم تعادل در فلور میکروبی می شوند که این امر ممکن است به ایجاد بیماری منجر گردد. چندین مثال از این موارد عبارتند از:

ـ در بیماران بستری شده در بیمارستان که تحت درمان ضدمیکروبی باشند، تکثیر فلور طبیعی بدن آن ها به شدت کاهش می یابد و این امر به ایجاد خلا نسبی منجر می گردد که این خلا به سرعت توسط میکروارگانیسم های محیط(به ویژه باکتری های گرم منفی مقاوم به دارو مانند سودوموناس، استافیلوکوک بیمارستانی و قارچ ها) پر می شود. بدین ترتیب، این دسته از میکروارگانیسم ها که Superinfactants نامیده می شوند موجب عفونت های بسیار شدید و مقاوم به آنتی بیوتیک خواهند شد.

ـ در زنانی که تتراسایکلین را از طریق خوراکی مصرف می کنند ممکن است فلور طبیعی واژن حذف شود و زمینه مناسبی برای رشد کاندیدا فراهم آید. این امر موجب التهاب موضعی و ترشحات فراوان می شود که کنترل این ترشحات مشکل است.

ـدر صورت انسداد مجاری ادراری، به احتمال زیاد، عفونت مثانه پیش خواهد آمد. در چنین مواردی، چنانچه عامل عفونت، باکتری حساسی باشد(مانند اشریشیاکلی) عفونت را می توان با داروی مناسبی درمان کرد، اما در اکثر موارد، عفونت بعدی توسط باکتری های مقاوم به داروها انواع پروتئوس، سودوموناس و انتروباکتر ایجاد می شود. این حالت یا حالتی مشابه با آن در عفونت دستگاه تنفسی به ویژه در بیمارانی که برای برونشیت و برونشکتازی تحت درمان با داروهای ضدمیکروبی قرار می گیرند مشاهده می شود.

ـ در افرادی که داروهای ضد باکتری را از راه خوراکی مصرف می کنند، میکروب های طبیعی فلور روده حذف می شوند و در نتیجه، استافیلوکوک ها یا کلستریدیوم دیفسیل مقاوم به دارو می توانند در روده این افراد جایگزین شوند و انتروکولیت را ایجاد کنند.(۲۵)

خطرات ناشی از مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها

ـحساس شدن افراد که به صورت تظاهرات آنافیلاکسی، پیدایش کهیر، تب، اختلالات خونی، هپاتیت ناشی از انسداد مجاری صفراوی و احتمالا بیماری کلاژن عروقی مشاهده می شود.

ـپیدایش تغییراتی در فلور میکروبی بدن و بروز عفونت هایی که نتیجه این تغییرات است. احتمالا عفونت های ثانوی توسط باکتری های مقاوم به دارو ایجاد می گردد.

ـپنهان شدن عفونت های مهم بدون اینکه که کاملا از بین بروند، به عنوان مثال، علائم کلینیکی یک آبسه ممکن است متوقف گردد، در صورتی که روند عفونت آن ادامه دارد، یا شانکر سیفلیسی، اگر بدون تشخیص به کمک پماد آنتی بیوتیک و به طریق موضعی درمان شود، ظاهرا ناپدید می گردد اما بیماری ادامه خواهد یافت و عوارض ناراحت کننده و گاهی غیر قابل جبرانی را ایجاد می کند.

ـعوارض ناشی از سمیت دارو، بخصوص در هنگام استفاده طولانی و ممتد از بعضی از آنتی بیوتیک ها، حائز اهمیت است. برای مثال، گرانولوپنی یا کاهش پلاکتهای خون در هنگام مصرف سفالوسپورین ها و پنی سیلین ها و عوارض کلیوی یا عوارض اعصاب شنوایی ناشی از مصرف آمینوگلیکوزیدها.

ـ پیدایش باکتری های مقاوم به دارو، به ویژه با از بین بردن میکروارگانیسم های حساس، در مکان هایی که از آنتی بیوتیک به مقدار زی اد استفاده می شود، مانند بیمارستان ها و جایگزین شدن آن ها توسط نژادهای مقاوم نیز اغلب مشاهده می گردد.

انتخاب داروی مناسب

انتخاب داروی مناسب به اصول زیر بستگی دارد:

تشخیص بیماری: تشخیص بیماری باید بر اساس یافته های کلینیکی و تجربیات پزشکی انجام گیرد و با استفاده از تشخیص به درمان اقدام کرد. به عنوان مثال، در هنگام عفونت های پنومونی لوبر یا عفونت های دستگاه ادراری، رابطه علت و معلول عوامل میکروبی در هر یک از این بیماری ها تا حدی مشخص و معین است، به طوری که داروی ضدمیکروبی مناسبی را می توان بر اساس یافته های کلینیکی انتخاب کرد. حتی در این موارد هم بهتر است که قبل از شروع درمان، نمونه هایی از بیمار گرفته شود و آزمایش شود تا از بروز اشتباه جلوگیری به عمل آید و دارو پس از تشخیص قطعی تجویز گردد. در اکثر عفونت ها، رابطه علت و معلول بین عامل بیماری و علائم کلینیکی بیماری چندان مشخص نیست که بتوان عامل آن را به آسانی تشخیص داد.

در این موارد ضروری است که نمونه های لازم را تهیه کرد و مورد بررسی آزمایشگاهی قرار داد تا عامل بیماری ایزوله و شناسایی گردد.

به محض اینکه نمونه های لازم برداشته شد، درمان ضد میکروبی را می توان بر اساس تصور و حدس آغاز کرد. هنگامی که نتیجه آزمایشگاهی مشخص گردید و نوع و عامل بیماری شناسایی شد، درمان را در صورت نیاز باید تغییر داد یا اصلاح کرد.

تصور و حدس عامل مولد بیماری با در نظر گرفتن نکات زیر امکانپذیر است:

ـ مکان عفونت(مانند ریه، مجرای ادراری و غیره)

ـ سن بیمار(مانند مننژیت نوزادان، کودکان و بزرگسالان)

ـ شغل بیمار

ـ محلی که بیماری در آن بروز کرده است(مانند بیمارستان، جامعه)

ـ وجود عامل مستعد کننده(مانند ترانسفوزیون خون، وجود سوند ادراری، استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی با دستگاه و غیره)

ـ وجود عوامل مستعد کننده در میزبان (مانند نارسایی ایمنی، درمان با کورتیکواستروئیدها، پیوند عضو، شیمی درمانی در بیماران سرطانی و غیره)

هنگامی که عامل مولد بیماری شناخته شد، داروی انتخابی برای درمان بیماری بر اساس تجربیات کلینیکی مشخص خواهد گردید. در بعضی مواقع، تست های آزمایشگاهی برای تعیین حساسیت باکتری نسبت به آنتی بیوتیک ها انجام می شود تا داروی انتخابی مشخص گردد.

میکروبیوم‌ها به طور کلی در ارتباط با مقاومت‌های دارویی دارای دو نقش اند:

ـ نقش حفاظتی: در نقش حفاظتی رقابت با پاتوژن بر سر منابع غذایی و جایگاه زیستی و جلوگیری از رشد و بقای پاتوژن و از طرفی دیگر فعال کردن سیستم ایمنی موضعی و سیستمیک که عفونت مقاوم را کنترل می‌کند.

ـ نقش تسهیلی: در نقش تحصیلی انتقال ژن مقاومت از میکروب‌های طبیعی به میکروب‌های بیماری‌زا است (HGT)و از طرفی دیگر باعث اختلال تعادل میکروبی می‌شود که اختلال تعادل میکروبی (Dysbiosis) به مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک و کاهش تنوع میکروبی می‌شود که محیط انتخابی برای رشد باکتری مقاوم فراهم می‌کند.

مطالعات متاژنومیک نشان دادند که میکروبیوم روده سالم ژن‌های مقاومت کمتری دارد و با کاهش فشار انتخابی در انتشار مقاومت محدود می‌شود در مقابل افرادی که مدت طولانی آنتی بیوتیک مصرف نموده‌اند resistome بالاتری دارند و باکتری مقاوم راحت‌تر در روده کلونیزه می‌گردد؛ همچنین پژوهش‌ها نشان می‌دهند که پیوند میکروبیوم مدفوع FMT

می‌تواند روده بیماران مبتلا به عفونت مقاوم C.difficileرا بازسازی و میزان ژن مقاومت را کاهش دهد.میکروبیوم انسان هم عامل محافظتی است و هم مخزن ژن‌های مقاومت حفظ و تنوع سلامت میکروبی‌ها می‌تواند یک راهبرد طبیعی برای مقابله با مقاومت دارویی باشد و نقش پروبیوتیک و پریبیوتیک و MFT در این زمینه اهمیت دارد.

کاهش مقاومت دارویی ← تعادل سالم میکروبیوم

افزایش مقاومت دارویی ← اختلال تعادلی میکروبیوم

مطالعات جهانی و یافته های کلیدی برای میکروبیوم

۲۰۲۵ ← تحلیل ۶۳۱۴ نمونه متاژنوم از ۳۶ تحقیق مستقل ← کاهش تنوع میکروبیوم در بیماری ← Pubmed

2025← جمع آوری داده های 16S rRNA از ۱۶۸۴۸۴ نمونه ← ترکیب میکروبیوم روده ← PMC

2023← بررسی تأثیر ژنتیک و رژیم غذایی و سبک زندگی ← میکروبیوم سالم برای همه انسان ها امکان پذیر نیست ← Pubmed

مطالعات جهانی و یافته های کلیدی برای مقاومت دارویی

۲۰۱۴← مقاومت دارویی در تمام جهان رخ داده و گزارش های مبتنی بر آن از سایر کشور ها گزارش گردیده است ← WHO

۲۰۱۹ ← تخمین مرگ ۴.۹۵ میلیون نفر بر اثر مقاومت آنتی بیوتیکی ← Pubmed

2023← سفر های بین المللی و نقش در انتشار مقاومت ← Pubmed

2025← بیشترین استفاده نادرست از آنتی بیوتیک های گروه Watch گزارش شده است که عوامل مهم تشدید مقاومت دارویی (AMR) است.

راهکارهای مبتنی بر میکروبیوم در نقش مقاومت دارویی و افزایش سطح سیستم ایمنی :

-پروبیوتیک ها ← مخمر زنده اند و در رقابت با پاتوژن ها و غارت مواد غذایی و همچنین کاهش کلونیزاسیون آن ها و تحریک پاسخ ایمنی مخاطی نقش ایفا میکنند . برخی شواهد به تعابیری مصرف پروبیوتیک ها را در کاهش ریسک عفونت مقاوم Clostridioides difficile روا میدارند.

-پری بیوتیک ها ← مواد غیر قابل هضم که تحریک کننده رشد میکروبیوم هستند و باعث افزایش جمعیت باکتری های مفید و کاهش فشار انتخابی برای باکتری های مقاوم و همچنین تولید کوتاه زنجیره اسید های چرب (scFAs) که پاسخ ایمنی را تقویت میکنند می شوند.

-درمان با ترکیبات متابولیت میکروبیوم **postibotics** ← متابولیت ها محصولات تولید شده میکروب ها هستند که اثرات آنها بر سلامتی بدون رجوع به میکروب زنده امکان پذیر است و همین متابولیت ها اثرات تقویت پاسخ ایمنی و محدود کردن رشد میکروب های مقاوم را عهده دار هستند.

-مهندسی میکروبیوم ← دستکاری ژنی که سبب تغییر آنزیمی توسط میکروبیوم گردد و مستقیما با پاتوژن مقاوم رقابت کند، گفته می شود

-پیوند میکروبیوم مدفوع FMT(Fecal Microbiota Transpolantation) ← انتقال میکروبیوم از فرد سالم دهنده به فرد بیمار و کاهش ژن مقاومت در بیمار که در درمان عفونت مقاوم به آنتی بیوتیک همانند C.difficile به کار می رود .

-ترکیب پروکاریوت ها .پری بیوتیک ها و FMT← ترکیب این سه مورد با یکدیگر برای بازسازی کامل میکروبیوم ها در بیمار رخ می دهد که باعث محدود شدن انتشار ژن مقاومت و کاهش فشار انتخابی و افزایش رقابت با پاتوژن ها میشوند.

چالش ها و آینده میکروبیوم و نقش آن در مقاومت دارویی :

چالش ها

ـ چون میکروبیوم شامل سایر میکروارگانسیم ها (انواع قارچ ها،باکتری ها،ویروس ها و آرکئی ها است ؛تعاملات میان آن ها دشوار است وتغییرات کوچک در رژیم غذایی ،سن و داروها میتوانند میکروبیوم را به شدت تغییر دهند.

ـ مطالعات میکروبیوم و متاژنومیک هنوز محدود است و عدم موجود استاندارد جهانی برای اندازه گیری، نمونه گیری و تحلیل آن ها مشکل است.

ـ برخی از راهکارهای بالینی مثل FMT باعث انتقال ژن مقاومت می شوند.

ـ پروبیوتیک و پری بیوتیک اثرگذاری متفاوت در هر فرد دارد و مهندسی میکروبیوم و درمان با سویه اصلاح شده ژنتیکی نیاز به بررسی طولانی مدت دارد.

آینده نگری ها

ـ **پزشکی شخصی precisiun medicine**← تجزیه و تحلیل میکروبیوم فردی می تواند استفاده از آنتی بیوتیک را بهینه کند و باعث کاهش مقاومت دارویی و بهبود پاسخ ایمنی بر اساس پروفایل میکروبیوم شخصی گردد

ـ توسعه سویه های مهندسی شده و ترکیبات ضد باکتریایی← این عمل باعث می شود که باکتری مقاوم هدف قرار گرفته شود و ایمنی میزبان هم افزایش یابد .

مواد و روش ها: در این مقاله از داده پایگاه های PubMed ,Civilika ,MDPI, Frontiers, جزوات دانشگاهی معتبر وصفحات وب جستجو و استفاده شده است .

نتیجه تحقیق : در آخر میکروبیوم ها این نجاتگران تازه یافته با عملکرد بی نظیری که از خود نشان داده اند یکی از بهترین و مبتلا به درمان ترین راه برای حل این جنون مقاومت های دارویی به شمار می آید و برای جلوگیری از پدیده خطرناک و ریشه دوان مقاومت دارویی ؛ آشنایی کامل و همچنین توسعه یافته های جدید مرتبط با عملکرد ویژه و مکانیسم عمل آن به سایر پژوهشگرانی که در این حوضه فعالیت مینمایند توصیه می گردد. امروزه با توسعه علم و ارتباطات بین رشته ای و تولید داروهای نوترکیب و نوین پزشکی که در بردارنده میکروبیوم ها باشد امکان پذیر گشته و امید میرود که با استفاده از آن ها استراتژی نوین درمانی یا روزنه ای جدید مقابل این مشکل جدی بهداشت عمومی گشوده شود.

بحث ونتیجه گیری : امید است با تلفیق این دو علم و در نظر گیری آینده نگری ها برای این حوضه این مشکل جدی بهداشت عمومی یا همان پدیده مقاومت دارویی با تولید داروهای نوین و نوترکیب پزشکی حل وفصل گردد. االبته با وجود چالش های همچون وجود دانش عمومی پایین مردم در این مورد ، برخورد با مقاومت هایی که توسط میکروبیوم قابلیت انتقال پیدا میکنند و همچنین به علت محدودیت این علم یعنی علم متاژنومیکی و مطالعات میکروبومی روبه رو خواهیم بود.

منابع

۱. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. ۲۰۱۶;۳۷۵(۲۴):۲۳۶۹-۲۳۷۹. PubMed

۲. Baron SA, Lescat M, Rolain JM. Human microbiomes and antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect. ۲۰۱۸;۲۴(۴):۴۱۷-۴۲۲.ScienceDirect

۳. McArthur AG, Waglechner N, Nizam F, et al. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. Antimicrob Agents Chemother.
۲۰۱۳;۵۷(۷):۳۳۴۸-۳۳۵۷. ASM Journals

۴.Alcock BP, Raphenya AR, Lau TT-Y, et al. CARD ۲۰۲۳: expanded curation, support for machine learning, and resistome prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. Nucleic Acids Res.
۲۰۲۳;۵۱(D۱):D۶۹۰-D۶۹۹.OUP Academic

۵. Lim MY, Tamang JP, Hwang JG, et al. Diverse Distribution of Resistomes in the Human and Environmental Microbiome. Front Microbiol. ۲۰۱۸;۹:۶۹۸. PMC

۶.Crofts TS, Gasparrini AJ, Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. Nat Rev Microbiol. ۲۰۱۷;۱۵(۷):۴۲۲-۴۳۴. Europe PMC

7.Europe PMC.DuPont HL, Jiang Z-D, Okhuysen P. The intestinal microbiome in human health and disease - how far have we come and what is next? Gut Microbes. 2020;11(2):146-152.PMC

8. Sommer MOA, Dantas G. The human microbiome as a reservoir of antibiotic resistance genes. Science. 2011;1107-6027:110(332)

9.Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. Science.2012;337)6098(:1107-1111)

10.Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project: Exploring microbial diversity in health and disease.Nature. 2007;449310

11. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med. 2018;24)4(:392-400)

12. Penders J, Stobberingh EE, Savelkoul PH, Wolffs PF. The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance. Front Microbiol. 2013487

13. Zhang L, Huang Y, Zhou Y, et al. Acquisition of antibiotic resistance genes by human intestinal microbiota. ISME J. 2018;12)6(:1486-1496)

14. Klement E, Grinberg S, Glick S, et al. Fecal microbiota transplantation for multidrug-resistant organisms: One health, many problems. Front Med (Lausanne). DOI
۲۰۲۱;۸:۷۳۴۴۵۸

15. van Hoek AHAM, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Robert Aarts HJM. Acquired antibiotic resistance genes: an overview.

16. Sommer MO, Munck C, Toft-Kehler RJ, Andersen SB. Prediction of antibiotic resistance: time for a new paradigm? Nat Rev Microbiol. 2017;15)11(:689-696)

17. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. Cell. 2018;175(4):962-972.e10.

18. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science.2016;352)6285(565-569)

19. Knight R, Callewaert C, Marotz C, et al. The microbiome and human biology: the state of the field. Cell. 2017;170(6):1038-1053.

20. Boulangé CL, Neve^ ^L, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease.Genome Med.2016;8:42.
21. Jiao X, Lai Q, Zhu Y, et al. New insight into the microbiome, resistome, and mobilome on the intestinal mucosa of the colorectal cancer-patients. Microbiome.2023;11(1):113. PMC
22. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014
23. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance; (۲۰۱۶).
24. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathog Glob Health. 2015;109)7(:309-318)
25. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resista the need for global solutions. Lancet. ct Dis.2013:13(12):1057-1098.