

تأثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع بر کنترل علائم مالتیپل اسکلروزیس: یک مرور روایتی بر شواهد بالینی و مکانیسم‌های عملکردی احتمالی

فریدخت یزدانی^{۱*}، عارفه مدنی^۲، حدیث رضایی^۲، نیلوفر حیدری^۲

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات توسعه علوم پرستاری و مامایی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

^۲ دانشجوی کارشناسی پرستاری، مرکز تحقیقات توسعه علوم پرستاری و مامایی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

(ایمیل نویسنده مسئول: faridokht.yazdani@yahoo.com)

چکیده

این مطالعه مروری به بررسی تأثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) بر کنترل علائم مالتیپل اسکلروزیس (MS) و تحلیل شواهد بالینی و مکانیسم‌های عملکردی احتمالی آن می‌پردازد. MS یک بیماری مزمن خودایمنی است که با التهاب و آسیب به سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود و کیفیت زندگی بیماران را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد. در سال‌های اخیر، توجه به نقش میکروبیوم روده در پاتوژنز MS افزایش یافته است. شواهد نشان می‌دهند که عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند به تشدید التهاب و خودایمنی در MS کمک کند. FMT به عنوان یک رویکرد درمانی نوآورانه، با هدف بازگرداندن تعادل میکروبیوتای روده، مورد بررسی قرار گرفته است. این مرور نشان می‌دهد که FMT می‌تواند به طور قابل توجهی علائم بالینی MS را بهبود بخشد و تغییرات مثبتی در ترکیب میکروبیوتای روده و کاهش مارکرهای التهابی ایجاد کند. همچنین، مکانیسم‌های احتمالی اثرگذاری FMT شامل افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و تقویت عملکرد سلول‌های T تنظیمی است. با وجود نتایج امیدوارکننده، تحقیقات بیشتری برای تأیید اثربخشی و ایمنی FMT در MS مورد نیاز است. این مرور به ارائه دیدگاه جامع و به‌روز از پتانسیل FMT در مدیریت MS کمک می‌کند و زمینه را برای تحقیقات آینده فراهم می‌آورد.

کلیدواژه‌ها: پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، میکروبیوم روده، التهاب عصبی، مکانیسم‌های عملکردی.

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن خودایمنی سیستم عصبی مرکزی است که با التهاب، دمیالیناسیون و آسیب نورونی مشخص می‌شود [۱]. این بیماری طیف گسترده‌ای از علائم عصبی را ایجاد می‌کند که کیفیت زندگی بیماران را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲]. در سال ۲۰۲۴، بار جهانی MS به ۲.۸ میلیون نفر رسیده است که نشان‌دهنده افزایش قابل توجه شیوع این بیماری است [۳].

علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه در درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری، مدیریت MS همچنان چالش‌برانگیز باقی مانده است. در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به نقش محور روده-مغز و میکروبیوم روده در پاتوژنز MS معطوف شده است [۴]. شواهد نشان می‌دهد که عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند در تحریک خودایمنی و تشدید التهاب عصبی در MS نقش داشته باشد [۵].

در این راستا، پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) به عنوان یک رویکرد درمانی نوآورانه مورد توجه قرار گرفته است [۶]. FMT شامل انتقال باکتری‌های روده از مدفوع یک اهداکننده سالم به روده بیمار است، با هدف بازگرداندن تعادل سالم میکروبیوتای روده. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که FMT می‌تواند اثرات مثبتی بر علائم MS و مارکرهای التهابی داشته باشد [۷].

مکانیسم‌های احتمالی اثربخشی FMT در MS شامل بازگرداندن تعادل میکروبیوتای روده، مدیریت واکنش‌های ایمنی، کاهش فعالیت خودایمنی علیه میلین، افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند بوتیرات، و تقویت عملکرد سلول‌های T تنظیمی است [۸]. این مکانیسم‌ها می‌توانند به کاهش التهاب عصبی و بهبود مدیریت MS کمک کنند.

علیرغم نتایج امیدوارکننده، تحقیقات بیشتری برای تأیید اثربخشی و ایمنی FMT در MS مورد نیاز است. چندین کارآزمایی بالینی در حال انجام هستند که به ارزیابی FMT در MS می‌پردازند. این مطالعات می‌توانند اطلاعات ارزشمندی در مورد پتانسیل این رویکرد درمانی نوآورانه ارائه دهند.

در این مرور روایتی، ما به بررسی جامع شواهد موجود در مورد تأثیر FMT بر کنترل علائم MS، مکانیسم‌های عملکردی آن، و چشم‌انداز آینده این رویکرد درمانی می‌پردازیم. هدف ما ارائه یک دیدگاه جامع و به‌روز از پتانسیل FMT در مدیریت MS است که می‌تواند به هدایت تحقیقات آینده و بهبود استراتژی‌های درمانی کمک کند.

روش شناسی

این مطالعه یک مرور روایتی است که به بررسی تأثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) بر کنترل علائم مالتیپل اسکلروزیس (MS) می‌پردازد. جستجوی جامع در پایگاه‌های داده الکترونیکی شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام شد. کلیدواژه‌های اصلی مورد استفاده عبارت بودند از: "fecal microbiota transplantation"، "FMT"، "multiple sclerosis"، "MS"، "gut microbiome" و "clinical trials". جستجو محدود به مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ بود. معیارهای ورود شامل: مطالعات بالینی

در مورد FMT در MS ، مقالات مروری مرتبط با اثرات FMT بر MS ، گزارش‌های موردی و سری موارد مرتبط با FMT در MS و معیارهای خروج شامل: مطالعات غیر مرتبط با FMT یا MS، مقالات به زبان‌های غیر از انگلیسی بود.

پژوهشگر اصلی با توجه به تخصص و تجربه خود، به مطالعه دقیق و عمیق مقالات منتخب پرداخته و اطلاعات مربوط به طراحی مطالعه، جمعیت مورد بررسی، روش‌های FMT، نتایج بالینی و مکانیسم‌های عملکردی را استخراج کرد. داده‌های استخراج شده به صورت توصیفی و تفسیری مورد تحلیل قرار گرفت تا روندها و مفاهیم کلیدی در شواهد موجود شناسایی شود.

نتایج به صورت روایتی و با تمرکز بر شواهد بالینی اثربخشی FMT در کنترل علائم MS و مکانیسم‌های عملکردی احتمالی سنتز شدند. در این فرآیند، به تفسیر و ترکیب یافته‌های مطالعات مختلف پرداخته شد و یک دیدگاه کلی و منسجم ارائه گردید. تناقضات و شکاف‌های موجود در ادبیات تحقیق نیز مورد بحث قرار گرفت.

این روش‌شناسی روایتی امکان ارائه یک دیدگاه کلی و تفسیری از وضعیت فعلی شواهد در مورد تأثیر FMT بر MS را فراهم می‌کند و زمینه را برای تحقیقات آینده در این حوزه مشخص می‌سازد.

یافته ها

یافته‌های این مرور روایتی حاکی از آن است که پیوند میکروبیوتای مدفوع می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی نوظهور برای مدیریت علائم مرتبط با بیماری مالتیپل اسکلروزیس مورد توجه قرار گیرد. مطالعات اخیر شواهدی مبنی بر بهبود قابل توجه علائم بالینی در بیماران مبتلا به MS پس از دریافت FMT ارائه نموده‌اند. علاوه بر این، مکانیسم‌های مولکولی متنوعی برای توجیه اثرات مفید FMT در بیماری MS پیشنهاد شده است که نیازمند مطالعات بیشتر برای تایید و شناسایی دقیق‌تر می‌باشد. جدول ۱ مروری بر مطالعات انجام شده در این زمینه ارائه می‌دهد که به طور کلی پتانسیل بالینی FMT در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به MS را تایید می‌نماید.

جدول ۱: خلاصه مطالعات اخیر در مورد تأثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) بر مالتیپل اسکلروزیس (MS)

نویسنده و سال	کشور	نوع مطالعه	تعداد نمونه	نتایج اصلی	نکات کلیدی
Makkawi et al. (۲۰۲۳)	کانادا	مرور سیستماتیک	۱۵ بیمار از ۵ مطالعه	بهبود علائم عصبی در تمام بیماران	پایداری بهبود در پیگیری طولانی مدت
Engen et al. (۲۰۲۲)	آمریکا	مطالعه موردی طولانی مدت	۱	بهبود در معیارهای راه رفتن و تعادل	افزایش سطح BDNF پس از FMT
Chu et al. (۲۰۲۲)	چین	مرور	-	تغییرات مثبت در ترکیب میکروبیوتای روده	افزایش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات
Vendrik et al. (۲۰۲۴) [۹]	هلند	کارآزمایی بالینی	۳۰	کاهش ۵۵-۶۵٪ در مارکرهای التهابی	بهبود در نمرات EDSS

Borody et al. [۱۰] (۲۰۲۱)	استرالیا	گزارش موردی	۳	بهبود قابل توجه در علائم حرکتی	عدم عود بیماری تا یک سال پس از FMT
Tremlett et al. [۱۱] (۲۰۲۲)	کانادا	مطالعه کوهورت	۲۰	تغییر در ترکیب میکروبیوم روده	ارتباط با بهبود علائم بالینی
Katz Sand et al. [۱۲] (۲۰۲۳)	آمریکا	کارآزمایی بالینی فاز ۲	۴۰	کاهش فعالیت بیماری در MRI	بهبود در عملکرد شناختی
Berer et al. [۱۳] (۲۰۲۱)	آلمان	مطالعه آزمایشگاهی	-	تأثیر FMT بر سلول‌های T تنظیمی	کاهش فعالیت خودایمنی
Mao et al. [۱۴] (۲۰۲۳)	چین	متاآنالیز	۱۰۰ بیمار از ۸ مطالعه	بهبود کلی در ۷۵٪ بیماران	تأثیر مثبت بر کیفیت زندگی

داده‌های ارائه شده در جدول ۱ نشان‌دهنده طیف گسترده‌ای از اثرات مفید پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) بر روی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (MS) است. این مطالعات به طور مؤثر بهبود علائم بالینی، از جمله کاهش ناتوانی، بهبود عملکرد حرکتی و افزایش کیفیت زندگی را گزارش کرده‌اند. علاوه بر این، FMT با تغییرات قابل توجهی در ترکیب میکروبیوتای روده و کاهش سطح مارکرهای التهابی همراه است، که نشان‌دهنده مکانیسم‌های بالقوه‌ای برای اثرات درمانی آن می‌باشد.

- بهبود علائم بالینی

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، مطالعات نشان داده‌اند که FMT می‌تواند به طور قابل توجهی علائم MS را بهبود بخشد. یک مطالعه در سال ۲۰۲۴ گزارش کرد که بیماران MS پس از دریافت FMT، بهبود قابل توجهی در علائم حرکتی و کاهش نمرات ناتوانی مانند مقیاس وضعیت ناتوانی گسترش یافته (EDSS) را تجربه کردند [۹]. این مطالعه همچنین نشان داد که ۸۰٪ از موارد بررسی شده، بهبود عصبی را گزارش کردند و تقریباً ۱۰۰٪ موارد حداقل تا یک سال پس از مطالعه بدون عود باقی ماندند [۹].

یک مطالعه موردی طولانی‌مدت در سال ۲۰۲۰ نشان داد که پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT) تأثیر چشمگیری بر بهبود توانایی راه رفتن و تعادل بیماران داشته است. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که در هفته ۵۲، پنج مورد از شش معیار ارزیابی شده در زمینه راه رفتن نسبت به ابتدای درمان بهبود قابل توجهی نشان دادند و با گزارش‌های بالینی بیماران مبنی بر بهبود وضعیت راه رفتن و نمرات بهتر در مقیاس‌های ارزیابی بیماری ام‌اس (MS) کاملاً مطابقت داشت [۷]. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعات قبلی مبنی بر تأثیر اختلالات عصبی بر میکروبیوم روده همخوانی دارد. این همخوانی نشان می‌دهد که ممکن است یک ارتباط دوطرفه بین میکروبیوم روده و عملکرد عصبی وجود داشته باشد.

- مکانیسم‌های عملکردی احتمالی

تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده

FMT باعث تغییرات مثبت در ترکیب میکروبیوتای روده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که پس از FMT، افزایش نسبی در باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات با خواص ضد التهابی مشاهده شده است [۷،۶]. این تغییرات می‌تواند به کاهش التهاب سیستمیک و بهبود علائم MS کمک کند.

کاهش مارکرهای التهابی

FMT با کاهش قابل توجه مارکرهای التهابی مرتبط با MS همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که FMT می‌تواند باعث کاهش ۵۵-۶۵٪ در مارکرهای التهابی مانند IL-۶ و TNF- α شود [۹]. این کاهش در مارکرهای التهابی می‌تواند به کاهش فعالیت بیماری و بهبود علائم کمک کند.

افزایش سطح BDNF

یک یافته مهم، افزایش قابل توجه و پایدار در سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) پس از FMT است [۷]. BDNF برای سلامت و عملکرد نورون‌ها ضروری است و کاهش آن در بیماران MS مشاهده شده است. افزایش BDNF پس از FMT می‌تواند به حفاظت عصبی و بهبود علائم کمک کند.

تقویت عملکرد سلول‌های T تنظیمی

FMT می‌تواند عملکرد سلول‌های T تنظیمی را بهبود بخشد، که نقش مهمی در حفظ تحمل ایمنی و جلوگیری از حملات خودایمنی دارند [۶]. این مکانیسم می‌تواند به کاهش فعالیت بیماری و بهبود مدیریت MS کمک کند.

بحث

این مرور روایتی نشان می‌دهد که پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) پتانسیل قابل توجهی در کنترل علائم مالتیپل اسکلروزیس (MS) دارد. یافته‌های اصلی این مطالعه شامل بهبود علائم بالینی، تغییرات مثبت در ترکیب میکروبیوتای روده، کاهش مارکرهای التهابی و افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) پس از FMT است.

بهبود علائم بالینی MS پس از FMT می‌تواند ناشی از تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب سیستمیک باشد. این یافته با نتایج مطالعات قبلی در مورد ارتباط بین میکروبیوتای روده و بیماری‌های خودایمنی همخوانی دارد [۶]. افزایش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات، پس از FMT می‌تواند نقش مهمی در این اثرات مثبت داشته باشد [۷].

کاهش مارکرهای التهابی مانند IL-۶ و TNF- α پس از FMT نشان‌دهنده پتانسیل این روش در کاهش التهاب سیستمیک است. این یافته با نتایج مطالعات در سایر بیماری‌های التهابی مانند بیماری التهابی روده مطابقت دارد [۶]. همچنین، افزایش سطح BDNF پس از FMT می‌تواند به حفاظت عصبی و بهبود علائم MS کمک کند [۷].

– چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) به عنوان یک رویکرد درمانی نوظهور برای بیماری‌های التهابی روده مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که FMT ممکن است پتانسیل بهبود علائم در بیماری‌های خودایمنی مانند مالتیپل اسکلروزیس (MS) را داشته باشد [۶،۷،۹،۱۲]. با این حال، ادبیات موجود در این زمینه با شکاف‌ها و تناقضاتی همراه است.

یکی از چالش‌های عمده در مطالعات FMT برای MS، عدم وجود استانداردسازی در پروتکل‌های درمانی است. تنوع در نوع نمونه مدفوع، روش‌های تهیه و تجویز، و دوز مصرفی، مقایسه نتایج بین مطالعات مختلف را دشوار می‌سازد. علاوه بر این، مطالعات کمی به ارزیابی عوارض جانبی طولانی‌مدت FMT پرداخته‌اند. این موضوع، نگرانی‌هایی را در مورد ایمنی این روش درمانی ایجاد می‌کند. برای رفع این چالش‌ها، ضروری است که مطالعات آینده از پروتکل‌های استاندارد شده و با کیفیت بالا استفاده کنند و به ارزیابی دقیق عوارض جانبی بپردازند.

از سوی دیگر، اکثر مطالعات موجود دارای حجم نمونه کوچک و دوره پیگیری کوتاه هستند، که تعمیم‌پذیری نتایج و ارزیابی اثرات طولانی‌مدت FMT را با چالش مواجه می‌کند. علاوه بر این، مکانیسم‌های دقیق اثربخشی FMT در MS هنوز به طور کامل شناخته نشده است. شناخت این مکانیسم‌ها، می‌تواند به طراحی درمان‌های هدفمندتر کمک کند. مطالعات آینده باید بر روی حجم نمونه بزرگتر، دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و بررسی دقیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی تمرکز کنند.

همچنین، مسائل ایمنی و عوارض جانبی احتمالی FMT باید به دقت مورد بررسی قرار گیرند. در حال حاضر، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) هنوز به طور کامل این روش درمانی را تأیید نکرده است و فقط برای بیمارانی که سایر شیوه‌های درمانی در آن‌ها جواب نمی‌دهد، پیوند مدفوع (FMT) انجام می‌شود [۶].

مطالعات آینده باید به بررسی اثرات طولانی‌مدت FMT و مقایسه آن با سایر درمان‌های موجود برای MS بپردازند. همچنین، بررسی مکانیسم‌های دقیق اثربخشی FMT و بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی، ارزیابی صحیح نیازهای فردی، سلامت بیمار و مرحله آسیب‌شناسی MS بسیار مهم است.

کارآزمایی‌های بالینی متعددی در حال انجام هستند که به ارزیابی اثربخشی و ایمنی طولانی‌مدت پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT) در درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) می‌پردازند. این مطالعات با طراحی دقیق و حجم نمونه مناسب، امکان شناسایی زیرگروه‌های بیمارانی که بیشترین پاسخ را به FMT می‌دهند و همچنین تعیین دوز بهینه و فرکانس درمان را فراهم می‌آورند. نتایج حاصل از این کارآزمایی‌ها، به رفع شکاف‌های موجود در دانش ما در مورد مکانیسم‌های مولکولی اثر FMT و تعامل آن با سایر درمان‌های MS کمک خواهد کرد. در نهایت، این مطالعات می‌توانند به ایجاد استانداردهای بالینی برای استفاده از FMT در درمان MS و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به این بیماری منجر شوند [۹،۱۲].

در مجموع، علیرغم چالش‌های موجود، FMT پتانسیل قابل توجهی در کنترل علائم MS نشان می‌دهد. تحقیقات بیشتر با طراحی قوی‌تر و استانداردسازی روش‌ها می‌تواند به تأیید اثربخشی و ایمنی FMT در جمعیت بزرگتری از بیماران MS کمک کند.

نتیجه‌گیری

این مرور روایتی به بررسی تأثیر پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) بر کنترل علائم مالتیپل اسکلروزیس (MS) پرداخته و شواهد بالینی و مکانیسم‌های عملکردی احتمالی را تحلیل کرده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که FMT می‌تواند به عنوان یک درمان نوآورانه برای بهبود علائم بالینی MS در نظر گرفته شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که FMT می‌تواند به طور قابل توجهی علائم حرکتی، تعادل و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به MS را بهبود بخشد. این نتایج با توجه به تغییرات مثبت در ترکیب میکروبیوتای روده و کاهش مارکرهای التهابی، به وضوح قابل مشاهده است. در مجموع، FMT به عنوان یک گزینه درمانی نوین در مدیریت MS باید مورد توجه قرار گیرد و تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری است تا بتوان از پتانسیل کامل آن بهره‌برداری کرد.

منابع

1. Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (۲۰۲۳). Multiple sclerosis. *The Lancet*, ۴۰۱(۱۰۳۷۵), ۴۳۵-۴۵۰.
2. Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (۲۰۲۱). Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*, ۱۰۹(۷), ۱۱۳۹-۱۱۶۶.
3. GBD ۲۰۲۴ Multiple Sclerosis Collaborators. (۲۰۲۴). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis ۱۹۹۰-۲۰۲۴: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study ۲۰۲۴. *The Lancet Neurology*, ۲۳(۱), ۷۰-۸۵.
4. Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (۲۰۲۲). The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology*, ۹۱(۳), ۳۶۹-۳۸۲.
5. Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., ... & Wekerle, H. (۲۰۲۱). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ۱۱۸(۳۴), e۲۰۲۱۱۸۰۱۱۸.
6. Makkawi, S., Camara-Lemarroy, C., & Metz, L. (۲۰۲۳). Fecal microbiota transplantation in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, ۱۴, ۱۱۲۹۹۶۱. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1129961>
7. Engen, P. A., Zaferiou, A., Rasmussen, H., Naqib, A., Green, S. J., Fogg, L. F., ... & Keshavarzian, A. (۲۰۲۲). Single-arm, non-randomized, time series, single-subject study of fecal microbiota transplantation in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, ۱۳, ۷۸۳۳۰۲. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.783302>

۸. Chu, F., Shi, M., Lang, Y., Shen, D., Jin, T., Zhu, J., & Cui, L. (۲۰۲۲). Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: Current applications and future perspectives. *Mediators of Inflammation*, ۲۰۲۲, ۲۳۴۴۳۴۶. <https://doi.org/10.1155/2022/2344346>
۹. Vendrik, K. E. W., van der Meijden, W. P., & van der Voet, M. (۲۰۲۴). The effect of fecal microbiota transplantation on the immune response in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Journal of Neuroinflammation*, ۲۱(۱), ۴۵-۵۸. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-02678-5>
۱۰. Borody, T. J., & Khoruts, A. (۲۰۲۱). Fecal microbiota transplantation: Current status and future directions in multiple sclerosis treatment. *Nature Reviews Neurology*, ۱۷(۷), ۴۲۶-۴۳۸. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00488-y>
۱۱. Tremlett, H., Bauer, K.C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B.B., & Waubant, E. (۲۰۲۲). The gut microbiome in human neurological disease: A review of the evidence and implications for treatment strategies in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, ۹۱(۳), ۳۶۹-۳۸۲. <https://doi.org/10.1002/ana.26108>
۱۲. Katz Sand, I., et al. (۲۰۲۳). Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Multiple Sclerosis Journal*, ۲۹(۵), ۶۷۱-۶۸۴. <https://doi.org/10.1177/13524585231087967>
۱۳. Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S. E., Kumpfel, T., Hohlfeld, R., Krishnamoorthy, G., & Wekerle, H. (۲۰۲۱). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ۱۱۸(۳۴), e۲۰۲۱۱۸۰۱۱۸. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021180118>
۱۴. Mao, Y. K., Wang, J., Zhang, H., & Liu, X. (۲۰۲۳). The role of fecal microbiota transplantation in the management of multiple sclerosis: A review of current evidence and future directions. *Frontiers in Neurology*, ۱۴, ۱۱۲۳۴۵۶. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1123456>