

ประสาทภูมิคุ้มกันวิทยา

บทความวิจัย วันที่ ๑๕ พฤษภาคม ๒๐๒๓

บทบาทของการบำบัดรักษาโรคปลอกประสาทอักเสบ (MS) กับพลวัตของจุลินทรีย์ในลำไส้มนุษย์

Vitalie Vacaras^{a,b}, Dafin F. Muresanu^{a,b}, Anca-Dana Buzoianu^c, Cristina Nistor^{a,b,*}, Stefan Cristian Vesa^c, Andreea-Cristina Paraschiv^b, Daniela Botos-Vacaras^d, Cristiana Vacaras^e, George Vithoulkas^f

^a Neurology Department, Cluj Emergency County Hospital, 400012 Cluj-Napoca, Romania

^b Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, 400012 Cluj-Napoca, Romania

^c Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, 400349 Cluj-Napoca, Romania

^d Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, 400012 Cluj-Napoca, Romania

^e Faculty of Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, 400012 Cluj-Napoca, Romania

^f University of the Aegean, Mytilene, Greece

จุดเน้น

- คนป่วยโรคปลอกประสาทอักเสบ MS มีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่แตกต่างออกไปชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีการควบคุมเรื่องสุขภาพ
- การบำบัดรักษาด้วย interferon beta 1 a, teriflunomide หรือโฮมีโอพาธีชี้แสดงนัยถึงการเปลี่ยนแปลงมากมายของจุลินทรีย์ในลำไส้
- ยารักษาอาการอย่างอ่อนๆ ถึงความแตกต่าง beta โดยไม่มีผลกระทบต่อมีนัยสำคัญในความหลากหลายของ Alpha โดยทั่วไป

บทคัดย่อ

- จุลินทรีย์ในลำไส้ จุลินทรีย์ทั้งหมดในทางเดินกระเพาะลำไส้ของเรา อาจมีความหมายโดยนัยถึงโรคปลอกประสาทอักเสบ (MS) โรคทางประสาท ที่มีไขมันหุ้มประสาทที่เสื่อมลง งานศึกษาของเรา รวมถึงผู้ป่วย MS 50 คน และบุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดี ๒๑ คน (HC) ผู้ป่วย ๒๐ คนได้รับการบำบัดที่ปรับให้เข้ากับโรค (DMT) , interferon beta 1a หรือ teriflunomide, ผู้ป่วย DMT ๑๙ คนมีการผสมผสานใช้โฮมีโอพาธี และผู้ป่วยอีก ๑๑ คนรับแต่เพียงยาโฮมีโอพาธี
- เราได้รวบรวมตัวอย่างกระเพาะลำไส้ทั้งหมด ๑๔๒ ตัวอย่าง ๒ ตัวอย่างสำหรับปัจเจกแต่ละคน : ตอนลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษา และ ๘ สัปดาห์ หลังจากรับการเยียวยารักษา เราเปรียบเทียบจุลินทรีย์ของผู้ป่วย MS กับบุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดี

- เราวิเคราะห์วิวัฒนาการของมันในช่วงเวลา และผลกระทบของ **interferon beta 1a, teriflunomide** และโฮมีโอพาทีย์ ไม่มีความแตกต่างในความหลากหลายของ **Alpha** มีเพียงผลความหลากหลายของ **beta ๒** อย่างที่เกี่ยวข้องกับโฮมีโอพาทีย์
- เมื่อเปรียบเทียบกับบุคคลสุขภาพดีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วย MS ที่ไม่ได้รับการเยียวยาได้มี **Actinobacteria, Bifidobacterium, Faecallibacterium prauznitzii** ที่ลดลง และมี **Prevotella Stercorea** ที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่บำบัดรักษาผู้ป่วย ได้แสดงถึง **Ruminococcus** และ **Clostridium** ที่ต่ำลง
 - เมื่อเปรียบเทียบกับตัวอย่างในช่วงต้น ผู้ป่วย MS ที่ได้รับการเยียวยาได้มีการลดลงของ **Lachnospiraceae** และ **Ruminococcus** และมีการเพิ่มขึ้นของ **Enterococcus faecallis**
 - **Eubacterium oxidoreducens** นั้นมีการลดลงหลังจากบำบัดรักษาด้วยโฮมีโอพาทีย์
 - งานศึกษาเปิดเผยให้เห็นว่า ผู้ป่วย MS จะแสดงให้เห็นภาวะ **Dysbiosis** การมีจุลินทรีย์ที่เลว การบำบัดรักษาด้วย **interferon beta 1a ,teriflunomide** หรือ โฮมีโอพาทีย์ แสดงนัยให้เห็นการเปลี่ยนแปลงการจัดระบบหมวดหมู่พืชและสัตว์มากมาย การรักษาแบบ **DMTs** และโฮมีโอพาทีย์ อาจส่งผลอิทธิพลต่อจุลินทรีย์ในลำไส้

แผนภูมิบทคัดย่อ – บทบาทของการบำบัดรักษาโรคปลอกประสาทอักเสบ

ที่มีผลต่อพลวัตของจุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้มนุษย์

โรคปลอกประสาทอักเสบ MS

การบำบัดรักษา – **interferon beta 1a / teriflunomide/ โฮมีโอพาทีย์**

Enterrococcus Faecalis / Sulfobacillus/ Fimicutes phylum/ Actinobacteria phylum เพิ่มขึ้น

Ruminococcus/ Lachnospiraceae/ Eubacterium/ Exidoreducens/ Oscillospira ลดลง

แกนกระเพาะ ลำไส้ สมอง จุลินทรีย์

การมีจุลินทรีย์ที่เลว **dysbiosis** – การปรับภูมิคุ้มกัน

คำที่มีความสำคัญ

Multiple Sclerosis – โรคปลอกประสาทอักเสบ MS

Gut microbiota- จุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้

Dysbiosis – การมีจุลินทรีย์ที่เลว

Disease modifying therapy- การบำบัดรักษาที่ปรับให้เข้ากับโรค

Microbiome – จุลชีวิตร

* ผู้เขียนที่เกี่ยวข้อง : แผนกประสาทวิทยา, โรงพยาบาลชุมชน โรดจุกเนิน Cluj, 400012 Cluj-Napoca, โรมาเนีย

อีเมล: cristinapinzaru@yahoo.com (C. Nistor).

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578087>

ได้รับวันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2023; ได้รับในรูปแบบฟอร์มการปรับปรุง วันที่ 24 มีนาคม 2023; ยอมรับตีพิมพ์วันที่ 6 เมษายน 2023

ค้นหาออนไลน์ได้วันที่ 7 เมษายน 2023

0165-5728/© 2023 ผู้ประพันธ์. ตีพิมพ์โดย Elsevier B.V. นี้คือบทความการเข้าถึงแบบเปิดภายใต้ใบอนุญาต CC (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. บทนำ – จุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้มนุษย์ ประกอบด้วยระบบร่างกายเล็กๆ ที่หลากหลายกว้างขวาง ที่อาศัยอยู่ในทางเดินกระเพาะลำไส้ของเรานั้น ได้มีการจัดประเภทตามระบบการจัดหมวดหมู่พืชและสัตว์ เป็นสายพันธุ์species ตระกูล genus กลุ่ม phyla ประกอบด้วยทั้งจุลินทรีย์ที่เป็นประโยชน์ และก่อพยาธิสภาพ (Rinninella et al 2019; Camara-Lemarroy et al. 2019) มันส่วนใหญ่ก่อรูปในวัยเด็กแรกเริ่มของชีวิต ขึ้นอยู่กับปัจจัย เจ็ดประการ เช่น วิธีการคลอด การให้นม การหย่านม กินอาหารอื่นแทนนม และการรักษาพยาบาล หลังจากสามปีแรกของชีวิต มันได้ไปถึงเสถียรภาพบางส่วน ด้วยการเปลี่ยนแปลงที่ละเอียดอ่อนอย่างต่อเนื่อง ที่มีเหตุมาจากปัจจัยภายนอก อาหาร การออกกำลังกาย ดรรชนีมวลกาย การเปิดรับสภาพแวดล้อมและการรักษาพยาบาล (Rinninella et al., 2019) จุลชีวิตรได้ก่อรูปขึ้นจากรหัสพันธุกรรมโดยรวม โปรตีน การเผาผลาญของระบบร่างกายทั้งหมด (Maglione et al., 2021)

โรคปลอกประสาทอักเสบ (MS) นั้น เป็นโรคแพ้ภูมิตนเอง ของระบบประสาทส่วนกลาง ที่ซึ่งความไวรับของพันธุกรรม มาพบกับปัจจัยทางด้านสภาพแวดล้อม มันรวมถึงความบกพร่องของสภาวะปกติของผนังกันเส้นเลือดและสมอง การอักเสบ ไชมันหุ้มประสาทเสื่อม การสูญเสียใยประสาท oligodendrocyte gliosis เกลียลเซลล์สมอง และแกนกลางของเซลล์ประสาทเสื่อมสลาย โรคนี้ได้รับการพิจารณาว่ามีอยู่สามขั้น ได้แก่ ขั้นก่อนคลินิก ซึ่งมีการรวมตัวกันของปัจจัยทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อม สามารถที่จะกระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพได้

ขั้นตอนของการอักเสบที่เราได้พบกับพฤติกรรมของการไม่ทำหน้าที่ของประสาท เช่น เส้นประสาทดวงตาอักเสบ เกิดรูปทรงกรวย เกิดความบกพร่องของสมองส่วนควบคุมการเคลื่อนไหว หรือก้านสมอง อาการต่างๆ ของการรับรู้ การทำหน้าที่ผิดปกติของกระเพาะปัสสาวะ และท้ายที่สุด ขั้นตอนของการเสื่อมลงของประสาทของโรค มีความก้าวหน้าเมื่อเราพบความพิการที่ก้าวหน้าขึ้น ส่วนใหญ่เกิดกับความสามารถในการออกท่าทางของผู้ป่วย

โรคนี้มีรูปแบบทางคลินิกที่แตกต่างกัน : อาการโดดเดี่ยวทางคลินิก **clinical isolated syndrome (CIS)**, **relapsing-remitting MS** อาการปลอกประสาทอักเสบเป็นๆ-คล้ายๆ (RRMS) โรคปลอกประสาทอักเสบก้าวหน้าทุติยภูมิ **secondary progressive MS (SPMS)** และ โรคปลอกประสาทอักเสบก้าวหน้าปฐมภูมิ **primary progressive MS (PPMS)**

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ที่เชื่อมโยงกับ MS ได้มีการวิเคราะห์อย่างเข้มข้น เพื่อที่จะค้นหาบทบาทเฉพาะในขั้นตอนการเกิดพยาธิสภาพ รวมทั้งองค์ประกอบของจุลชีวิต (Becher-Allan et al., 2018) ขอบข่ายการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้ว่า ผู้ป่วย MS นั้นมีองค์ประกอบของจุลชีวิตที่แตกต่างกันไป เมื่อเปรียบเทียบกับบุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดี (HC) (Mirza et al., 2020)

เนื่องจากความจริงที่ว่า จุลชีวิตนั้นมีเอกลักษณ์สำหรับปัจเจกแต่ละคน และประกอบด้วยระบบร่างกายเล็กๆ ที่หลากหลายมากมาย เป็นเรื่องยากที่จะอธิบายถึงจุลินทรีย์ที่มีสุขภาพดีเฉพาะอย่าง (Rinninella et al., 2019) จุลชีวิตที่มีสุขภาพดีได้จัดเตรียมหน้าที่ที่มีความสำคัญมากมาย รวมทั้งการซึมผ่านและการเคลื่อนที่ในกระเพาะลำไส้ การสังเคราะห์วิตามิน การดูดซึม แต่เช่นกันพัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Chu et al., 2018) บนพื้นฐานของบทบาทนี้ในการปรับภูมิคุ้มกัน การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้บ่งชี้ถึงการเชื่อมโยงที่เป็นไปได้ระหว่างจุลชีวิตต่างๆ และพยาธิสภาพที่เชื่อมโยงกับประสาทและภูมิคุ้มกันบางอย่าง (Mizza et al., 2020)

แนวคิดเกี่ยวกับแกนกระเพาะลำไส้ จุลินทรีย์ และสมองหมายความว่าถึงกลไกการติดต่อสื่อสารที่แตกต่างกัน ระหว่างกระเพาะลำไส้ และระบบประสาท (Strandwitz, 2018)

จุลชีวิตสามารถที่จะส่งอิทธิพลต่อระบบประสาทส่วนกลาง(CNS) ด้วยเส้นทางที่แตกต่างกัน ข้อแรก มันเกี่ยวข้องกับเครือข่ายสมอง มันปรับเปลี่ยนสารสื่อประสาทที่แตกต่างกัน (เช่น **gamma aminobutyric acid** , สารเซราโทนิน สารโดปามีน และสารฮีสตามีน) และมันได้เชื่อมโยงกับระบบประสาทอัตโนมัติ ซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นประสาทสมองคู่ที่ 10 เส้นประสาททวารกัศ

ข้อที่สอง มันเกี่ยวข้องกับเส้นทางผ่านของต่อมไร้ท่อ เช่นการตอบสนองต่อความเครียด สารคอร์ติโคอยด์ที่หลั่งออกมาโดยแกน ไฮโปธาลามิก- พิทูอิทารี- และต่อมหมวกไต สามารถเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของจุลชีวิต และเพิ่มการแทรกซึมเข้าไปในลำไส้ได้ กลไกอื่นที่จุลชีวิตสามารถเปลี่ยนแปลงระบบประสาทก็คือ การจัดระเบียบภูมิคุ้มกัน นี้รวมถึงการแสดงตนของสารกระตุ้นแอนติบอดีที่บัพพอง การผลิต cytokine (โปรตีนที่ขับออกมาโดยเซลล์น้ำเหลือง) และเม็ดเลือดขาว การแยกแยะความแตกต่างกันของ T-cells ในกระเพาะลำไส้ที่เชื่อมโยงกับเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (GALT) (Chu et al., 2018) จุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้ สามารถที่จะปล่อยการเผาผลาญ (Lipo-polysaccharide, peptidoglycan) และกรดไขมันสายสั้น (SCFAs) การเผาผลาญนั้นรวมอยู่ใน เซลล์ไมโครเกลียล ที่กระตุ้นให้เกิดการรั่วของผนังกันเส้นเลือดและสมอง (Strandwitz, 2018)

การแพทย์เสริมและทางเลือกรวมทั้งโฮมีโอพาธี นั้นส่วนใหญ่เชื่อมโยงกับรูปแบบการรักษาแผนปัจจุบัน เพื่อบรรเทาอาการต่างๆ ความเจ็บปวด ภาวะหดเกร็ง ปัญหาที่มีความอ่อนไหวโดยทั่วไป การเดินที่มีความบกพร่อง ความเหนื่อยล้า ความจำเสื่อม

ในผู้ป่วย MS ทั้งหมด มากถึง30% ใช้ หรือได้ใช้รูปแบบการแพทย์เสริมและการแพทย์ทางเลือก (Kim et al., 2018) มีการประมาณว่า ผู้ป่วยMS 70-80% ได้แสดงอาการที่ดีขึ้นในสภาวะโดยทั่วไปของพวกเขา (Olsen, 2009) หลักการของโฮมีโอพาธี "ให้อาการที่คล้าย ได้รับการเยียวยารักษาโดยสิ่งที่คล้าย" มีพื้นฐานอยู่บนแนวคิดที่ว่า ความเจ็บป่วยสามารถบำบัดรักษาได้โดยสารซึ่งกระตุ้นให้เกิดอาการทางพยาธิสภาพที่เหมือนกันในปัจจุบันที่มีสุขภาพดี (Fisher and Emst, 2015)

ตำรับยาโฮมีโอพาธีนั้นมีการเจือจางสารตามธรรมชาติอย่างสูง (Manzalani and Galeazzi, 2019) สารละลายที่มีการเจือจางมากกว่า ได้รับการพิจารณาว่ามีพลังของยาสูงกว่า (Chikramane et al., 2010) ทางเลือกเรื่องพลังของยานั้นเกี่ยวข้องกับระดับสุขภาพ ระดับสุขภาพที่ต่ำกว่า แสดงนัยให้ใช้พลังของยาที่ต่ำ เช่น 30c เป็นระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ได้ถึงสามเดือน ในขณะที่การบำบัดรักษาแบบ 200c นั้นจำกัดสำหรับเวลาไม่กี่วัน พวกมันจะมีการจ่ายบนพื้นฐานที่ตามแต่ละกรณี นำเอาลักษณะอื่นเข้ามาพิจารณา นอกเหนือไปจากสัญญาณทางยาที่เฉพาะเจาะจง รวมทั้งรายละเอียดทางจิตวิทยาเฉพาะอย่าง หรือนิสัยประจำวันที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วย (Whitmarsh, 2003)

อาการบางอย่างในMSนั้น บ่อยครั้งบรรเทาลงได้โดยสารบางอย่าง **Causticum** สำหรับการทำหน้าที่ที่บกพร่องในการปัสสาวะ **phosphorus** สำหรับประสาทดวงตาอักเสบ **Cuprum Metallicum** และ **Nux-vomica** สำหรับอาการหดเกร็ง **Secale** สำหรับอาการต่างๆของการรับรู้ (Whitmarsh, 2003)

ดังที่ได้มีการนำเสนอต่อในสำเนาต้นฉบับนี้ ขอบเขตการศึกษาจำนวนมากมายว่า ผู้ป่วย MS มีจุลินทรีย์ที่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับบุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดี มันได้รับการสังเกตว่า การบำบัดรักษา MS สามารถที่จะปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้ แต่โฮมีโอพาธีนั้นไม่ได้รับการศึกษาในสนามนี้

เป้าหมายของการศึกษานี้ คือการตรวจสอบว่า การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้ของผู้ป่วย MS นั้นเกิดขึ้นเนื่องจากยาปรับภูมิคุ้มกัน หรือการบำบัดรักษาเสริมแบบโฮมีโอพาธี รวมทั้งการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธี และเพื่อประเมินการจำแนกชนิดจุลินทรีย์ที่หลากหลายและแตกต่างกัน ระหว่าง ผู้ป่วยMS และ บุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดี

2. เครื่องมือและวิธีการ

2.1 ผู้รับการทดสอบ

การศึกษานี้เป็นแบบ มีการทำตามแผน ตามแกนยาวของร่างกาย ใช้การวิเคราะห์ การสังเกตการณ์ และการควบคุมกรณีศึกษา มันรวมผู้ป่วย 50 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นMS จากแผนกประสาทวิทยา ในโรงพยาบาลโรคฉุกเฉิน ชุมชน Cluj-Napoca ระหว่างเดือนมกราคม 2019 ถึงเดือนพฤษภาคม 2020 มีบุคคลควบคุมที่มีสุขภาพดีจำนวน 21 คน ที่รับสมัครมา การอนุญาตเชิงจริยบรรณได้มีการรับมา (หมายเลข 2394/28.01.2020, โรงพยาบาลโรคฉุกเฉินชุมชน Cluj-Napoca) และผู้เข้าร่วมแต่ละคนมีการเซ็นแบบฟอร์มอนุญาต

กลุ่ม MS รวมถึงผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่มีการยืนยันว่าเกิดMS แบบเป็นๆคลายๆ (RRMS) หรือ อาการโดดเด่นทางคลินิก (CIS) ตามการทบทวนตามเกณฑ์การวินิจฉัยแบบ McDonald (Thompson et.al 2018) พร้อมกับคะแนน EDSS ที่มากที่สุด 5 คะแนน ผู้ที่ไม่ได้ผ่านการบำบัดรักษาที่ปรับให้เข้ากับโรค (DMT) หนึ่งปีก่อนที่จะรับสมัครเข้าทำการศึกษา เราแยกผู้ป่วยที่เป็นMSแบบก้าวหน้า เกณฑ์การวินิจฉัยที่ไม่ชัดเจน มีพยาธิสภาพทางกระเพาะลำไส้ที่ยังคุกรุ่นอยู่ ผู้ซึ่งตั้งครกไว้ ให้นมบุตร หรือผู้ที่ผ่านการบำบัดรักษายาวนานด้วยอาหารที่มีจุลินทรีย์ ยาต้านไวรัส ยาปฏิชีวนะ ยาต้านการอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์ หรือการยับยั้งการฉีดโปรตอนในช่วงเวลาหกเดือนก่อน ในผู้ป่วยทั้งหมด มีอยู่ 7 คนที่ประสบกับพยาธิสภาพในกระเพาะแบบอ่อนๆ ชั่วคราวในอดีต แต่ไม่ได้มีอาการทางกระเพาะลำไส้ที่คุกรุ่นอยู่

ในเวลารับสมัคร ผู้ป่วย 4 คน มีการผ่าตัดช่องท้องในประวัติทางการแพทย์ของพวกเขา และผู้ป่วย 4 คนมีพยาธิสภาพในเรื่องต่อมไร้ท่อ (ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับไทรอยด์) ภายใต้การควบคุมทางการแพทย์ พยาธิสภาพอื่นๆ (ความดันเลือดสูง เบาหวาน) เป็นกรณีที่แยกออกไปโดยลำพัง และการชดเชยทางคลินิกเมื่อการศึกษาเริ่มต้นขึ้น

กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีนั้น ประกอบด้วยปัจเจกบุคคลที่มีสุขภาพดีที่ไม่มี MS มีความสอดคล้องในเรื่องอายุ และเพศ กับผู้ป่วย MS ไม่ได้มีการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพใดๆ และไม่ได้มีการรักษาโรคเรื้อรังใดๆ

ผู้เข้าร่วมทุกคนแจ้งว่าไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงหลักใดๆเกิดขึ้นในเรื่องอาหาร หรือวิถีการใช้ชีวิตในช่วงที่ทำการศึกษา

เมื่อการศึกษาได้เริ่มต้นขึ้น ผู้เข้าร่วมแต่ละคนได้จัดเตรียมตัวอย่างในกระเพาะลำไส้ หลังจากตัวอย่างแรก พวกเขาได้รับการส่งจ่ายรูปแบบการเยียวยา ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายๆอย่าง เช่นความรุนแรงของโรค การอนุญาตของผู้ป่วย อาการไม่สบายร่วม ความปลอดภัยและการเข้าหาได้เรื่องยา (chikramane et al., 2010)

บางคนปฏิเสธการรักษาแบบแผนปัจจุบันในช่วงนั้น อย่างไรก็ตาม พวกเขายอมรับการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธีย ตัวอย่างครั้งที่ 2 นั้น ได้รับในเวลาสองเดือน หลังจากที่มีการบำบัดได้เริ่มขึ้น

เกี่ยวกับการให้การบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธีย ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับตำรับยาส่วนบุคคลที่แตกต่างกัน ตามแต่อาการ MS ของเขา รวมถึงตำรับยาหนึ่งใดดังต่อไปนี้ Phosphorus, Lycopodium, Natrium Muriaticum, Lac Caninum, Nux Vomica, Lachesis, Nitric Acid, Rhus toxidendron, Tarentula Hispanica, Pulsatilla, Calcarea Carbonica, Sulphur, Ignatia ,Aconitum หรือ Causticum ด้วยพลังของยาที่ 30c หรือ 200c สารต่างๆ ได้รับการจ่ายโดยแพทย์ประสาทวิทยา ที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นโฮมีโอพาธีย และพวกเขามีการรับยาทุกวัน เจ็ดเม็ดใต้ลิ้น สามวันติดกันสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีพลัง 200c และ 1-3 เดือนสำหรับเหล่าผู้ที่ได้รับยาที่มีความแรง 30c

ผู้ป่วย MS ของเราถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มที่แยกกัน ตามการบำบัดรักษาของเขา ดังที่ได้มีการนำเสนอในตารางที่ 1 กลุ่ม G-DMT ได้รับการบำบัดรักษาที่ปรับให้เข้ากับโรค : interferon beta 1a ระหว่างกล้ามเนื้อ 30 ug/0.5ml สัปดาห์ละครั้ง (กลุ่มย่อย G-IFN) หรือ teriflunomide ทางปาก 14 mgต่อวัน (กลุ่มย่อย G-TER) กลุ่ม G-DMT+HOM ได้รับการบำบัดแบบDMT ผสมผสานกับ โฮมีโอพาธีย : G- IFN+HOM ใช้interferon beta 1a และโฮมีโอพาธีย : G-TER+HOM teriflunomide และโฮมีโอพาธีย กลุ่ม G-HOM ประกอบด้วยการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธีย กลุ่มควบคุม G-HC ได้ถูกตั้งขึ้น HC โดยไม่ต้องมีการบำบัดรักษา

ตารางที่ 1 การประชุมตั้งชื่อกลุ่ม Table 1 -Group naming convention.

กลุ่ม	จำนวนผู้เข้าร่วม	กลุ่มย่อย	จำนวนผู้เข้าร่วม
-------	------------------	-----------	------------------

G-DMT (DMT)	20	G-IFN	10
		G-TER	10
G2 DMT+HOM	19	G- IFN+HOM	9
		G-TER+HOM	10
G-HOM	11		
G-HC	21		
G-MS	50		

ตารางที่ 1 สรุปตัวอย่าง ที่เราใช้สำหรับการบ่งชี้กลุ่ม

ตัวอย่าง: DMT= การบำบัดรักษาที่ปรับให้เข้ากับโรค, HC= กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี

2.2 การเก็บตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมทุกคนจัดเก็บตัวอย่างอุจจาระ ตามคำสั่งเก็บของห้องปฏิบัติการ ในช่วงใดๆของวัน โดยไม่ได้มีการกำหนดแน่นอน ใช้ภาชนะบรรจุอุจจาระแบบพิเศษ ตัวอย่างที่เก็บจะถูกรักษาไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส และจากนั้นย้ายไปยังห้องปฏิบัติการเพื่อการสกัด DNA

ผู้เข้าร่วมแต่ละคนเก็บตัวอย่างอุจจาระสองตัวอย่าง ครั้งหนึ่งก่อนการบำบัดรักษา (ตัวอย่างที่ 1 S1) และอีกครั้งสองเดือนหลังจากเริ่มการบำบัดรักษา หรือการสมัครเข้าโครงการศึกษา (ตัวอย่างที่ 2 S2)

2.3 การจัดอันดับ 16rRNA และการวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์กลุ่มยีนส์ที่เปลี่ยนแปลงของการนำเสนองานทั่วโลก 16s หน่วยย่อย ribosomal RNA (rRNA) ยีนส์ที่ใช้ในเขตที่มีความแปรปรวนสูงโดยเฉพาะ (V1-V3, V3-V4, ITS1&ITS2)ตลอดทั่วแผนงาน MISeq ที่ส่องสว่าง ผลต่างๆคือ OTUs (การดำเนินงานจัดหมวดหมู่หน่วยต่างๆ) ระบบร่างกายขนาดเล็กที่มี DNA ที่มีความคล้ายคลึงกับอย่างน้อย 97% กับฐานข้อมูลในห้องปฏิบัติการ แยกเข้าสู่หมวดหมู่เฉพาะ ด้วยความถี่และความอุดมสมบูรณ์ที่เกี่ยวข้อง

ความหลากหลายของจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ เป็นการวัดทางคณิตศาสตร์ของความเปลี่ยนแปลง มีการแสดงลักษณะพิเศษโดยความอุดม (จำนวนของสายพันธุ์ที่แตกต่างกัน) และความเท่าเทียม (การมีรูปแบบเดียวกันของสายพันธุ์ที่แตกต่างกัน) สำหรับความหลากหลายของ Alpha ความหลากหลายภายในตัวอย่าง ดรชนี Chao เป็นตัวประมาณค่าของความอุดมสมบูรณ์ของสายพันธุ์ Shannon และ Simpson เป็นตัวแปรสำหรับทั้งความอุดมสมบูรณ์ และความเท่าเทียม คุณค่าของพวกมันเพิ่มขึ้นด้วยจำนวนสายพันธุ์ และมีการกระจายที่สม่ำเสมอมากกว่า (Kim et al., 2017)

การใช้ความถี่ของเนื้อเยื่อ แต่ละส่วนผสมของคู่ ได้รับการวิเคราะห์โดยใช้ การทดสอบ Wilcoxon Rank-Sum สำหรับความหลากหลายของ β ความหลากหลายระหว่างตัวอย่างต่างๆ เราใช้ดัชนี Bray-Curtis และ Jaccard ซึ่งระยะห่างที่เกี่ยวกับการเขียนระหว่างพวกมัน บ่งชี้ถึงความแตกต่าง การวิเคราะห์การประสานกันของหลักการ (PCoA) ได้รับมาจากเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องจำนวนมากมาย การวิเคราะห์การแสดงค่าแนวตรงของขนาดที่กระทบ (LEfSe) รูปร่างต่างๆที่ใช้ มีความเกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อมากมายที่เกี่ยวข้อง เพื่อคำนวณความอุดมสมบูรณ์ของระบบร่างกายที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย MS และ HC กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี ด้วยค่า α ที่ 0.05 และการวิเคราะห์แสดงค่าแนวตรงของลึอกการitim (LDA) ที่มีคะแนนเริ่มต้น 2.0

ทุกๆ รูปร่างมีคะแนน ไม่ว่าจะต่ำกว่า - 2.0 หรือมากกว่า 2.0 แบคทีเรียที่อุดมสมบูรณ์สำหรับผู้ป่วย MS จะมีสัญลักษณ์เป็นสีแดง ในขณะที่เหล่าที่อุดมสมบูรณ์มากกว่าในกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี HC จะถูกใส่สีเขียวไว้ กราฟแท่งในความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ กราฟแต่ละแท่งเป็นตัวแทนความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์เฉลี่ยของสายพันธุ์ที่สูงสุด ๒๕ ชนิด คัดสรรตามความอุดมสมบูรณ์มากที่สุด ที่มีความเกี่ยวข้องกันทั้งสองกลุ่ม แผนที่มีความร้อนก็ได้มีการสร้างขึ้นด้วย

3. ผลลัพธ์

กลุ่ม MS ประกอบด้วยหญิง 31 คน และชาย 19 คน พร้อมกับค่าอายุกลางที่ 30.5 ± 9.9 พวกเขา 44 คนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น RRMS และมี CIS 6 คน ค่าเฉลี่ยคะแนนสภาวะพิการส่วนขยาย (EDSS) มีคะแนน 1.8 คะแนน และค่าเฉลี่ยช่วงระยะเวลาของโรค 3.4 ปี ลักษณะเฉพาะที่พิเศษของ MS ทั้งหมด มีการแสดงไว้ในตารางที่ 2 พวกเขาส่วนใหญ่ไม่มีประสบการณ์ (ไม่ได้มีการบำบัดรักษาที่ปรับเข้ากับตัวโรคมามาก่อน (DMT) มีเพียงผู้ป่วย 4 คนที่เคยรับการบำบัดรักษาที่ถูกแทรกแซงในปีก่อน

(Table 2) ตารางที่ 2 ลักษณะเฉพาะที่พิเศษของโรคปลอกประสาทอักเสบ MS ของเพื่อนร่วมงานของเรา

คำย่อ: MS โรคปลอกประสาทอักเสบ, n จำนวนผู้ป่วย, SD ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, y จำนวนปี, RRMS MSแบบเป็นๆ คลายๆ, CIS อาการโดดเด่นทางคลินิก, EDSS คะแนนค่าสภาวะความพิการที่ขยายออก, MMSE การสอบสภาวะจิตใจขนาดย่อ,

กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี HC ได้ถูกรวบรวมมา โดยพิจารณาผู้คนที่มีความผิดปกติทางประชากรศาสตร์ที่คล้ายคลึงกันกับ กลุ่ม MS : ผู้หญิง 62% ผู้ชาย 38% ค่าอายุกลาง 28 ± 9.7 ปี

ลักษณะเฉพาะ	ผู้ป่วย MS (n=50)
ชนิดของ MS, n (%)	
RRMS	44 (88%)
CIS	6 (12%)
คะแนน EDSS ค่าเฉลี่ย (แนวขอบเขต)	1.8 (0.5)
ช่วงระยะเวลาที่เป็นโรค ค่าเฉลี่ย (SD) (y)	3.4 (6.2)
จำนวนของการเกิดซ้ำ ค่าเฉลี่ย (SD)	2.5 (2.13)
คะแนน MMSE ค่าเฉลี่ย	29.4
การบำบัดรักษา n (%)	
Teriflunomide	10(14.28%)
Interferon beta 1a	10(14.28%)
Teriflunomide+โสมิโอฟาธีย์	10(14.28%)
Interferon beta 1a+โสมิโอฟาธีย์	9 (12.8%)
โสมิโอฟาธีย์	11 (15.7)

3.1 ความหลากหลายของจุลชีวิตร

เราศึกษาความแตกต่างทั้งหมดในองค์ประกอบของจุลชีวิตร โดยใช้ความหลากหลายของ alpha และ beta ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่แตกต่างใน alpha ระหว่างผู้ป่วย MS และกลุ่มควบคุม ก่อน (p=0.85) และหลังจากการบำบัดรักษา (P=0.95) เช่นกัน ไม่มีความแตกต่างระหว่างส่วนผสมของกลุ่มอื่นสำหรับตัวอย่างอุจจาระครั้งที่ 2(S2):

G-DMT vs G-DMT+HOM (p=0.89), G-DMT+DOM vs G-HOM(p=0.98), G-DMT vs G-HOM (p=0.64) และกลุ่มย่อยของพวกมัน G=IFN+HOM vs G-TER+HOM (p=0.23), G-IFN vs G-IFN+HOM (P=0.06)

ระหว่างตัวอย่างที่ 1 (S1) และ S2 สำหรับผู้ป่วย MS (P=0.93) G-DMT+HOM (P=0.38) หรือ G-HOM (p=0.79) เช่นกัน ไม่มีความแตกต่างในความหลากหลายของ Alpha ระหว่างผู้ป่วย MS ที่บำบัดรักษาโดย DMT (G-DMT ที่ผสมกับ G-DMT+HOM) และผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำตามวิธี DMT (G-HOM) p=0.81 ค่า p ทั้งหมดมีการนำเสนอในตารางที่สาม

ตารางที่ 3 การอธิบายโดยสรุปของค่า P ทั้งหมด สำหรับความหลากหลายของจุลชีวิตร

ค่าที่เป็นตัวหนา มีนัยสำคัญทางสถิติ ตารางนี้แสดงการเปรียบเทียบพิเศษเฉพาะระหว่างเพื่อนร่วมงานของเราและการปรับใช้ครรชนีความหลากหลาย ควบคุมไปกับค่า P ของการทดสอบแต่ละครั้ง

ตัวอย่าง S1 ได้แก่ตัวอย่างครั้งที่ ๑ S2 ได้แก่ตัวอย่างครั้งที่ ๒

การเปรียบเทียบ	ความหลากหลายของ Alpha			ความหลากหลายของ Beta	
	Chao	Shannon	Simpson	Bray-Curtis	Jaccard
G-HC vs G-MS (S1)	P=0.85	P=0.33	P=0.55	P=0.15	P=0.13
G-HC vs G-MS (S2)	P=0.95	P=0.16	P=0.39	P=0.14	P=0.12
G-DMT vs G-DMT+HOM (S2)	P=0.89	P=0.69	P=0.59	P=0.85	P=0.9
G-DMT + HOM vs G-HOM (S2)	P=0.98	P=0.97	P=0.87	P=0.12	P=0.2
G-DMT vs G-HOM (S2)	P=0.64	P=0.8	P=1	p=0.15	P=0.13
G-DMT+G-DMT+HOMvsG-HOM(S2)	P=0.81	P=0.91	P=0.91	P=0.19	P=0.2
G-IFN vs G-IFN +HOM (S2)	P=0.06	P=1	P=0.84	P=0.06	P=0.06
G-TER+HOM vs G-HOM (S2)	P=0.13	P=0.68	P=0.68	P=0.23	P=0.35
G-IFN+HOM vs G-HOM (S2)	P=0.47	P=0.41	P=0.66	P=0.06	P=0.06
G-TER+HOM vs G-HOM (S2)	P=0.55	P=0.39	P=0.47	P=0.007	P=0.012
G-IFN vs G-HOM (S2)	P=0.2	P=0.35	P=0.72	P=0.012	P=0.016
G-TER vs G-HOM (S2)	P=0.62	P=0.62	P=0.72	P=0.62	P=0.33
G-IFN+HOM vs G-TER+HOM (S2)	P=0.23	P=0.14	P=0.14	P=0.06	P=0.11
S1 vs S2 (G-MS)	P=0.93	P=0.26	P=0.36	P=0.88	P=0.93
S1 vs S2 (G-DMT+HOM)	P=0.38	P=0.6	P=0.69	P=0.95	P=0.99
S1 vs S2 (G-HOM)	P=0.79	P=0.4	P=0.44	P=0.98	P=0.98
S1 vs S2 (G-IFN+HOM)	P=0.96	P=0.86	P=0.8	P=0.87	P=0.93
S1 vs S2 (G= TER+ HOM)	P=0.24	P=0.58	P=0.68	P=0.96	P=).98

เมื่อเราวิเคราะห์ความหลากหลายของ Beta ได้มีความแตกต่างสำหรับ S2 ระหว่าง G-HOM และ G-TER+HOM (p=0.007) (ภาพที่ ๑) และระหว่าง G-HOM และ G-FIN (p=0.012) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย MS และกลุ่มควบคุม HC หรือระหว่างตัวอย่างทั้งสองของผู้ป่วย MS (ทั้งหมด p > 0.05) ผลอื่น ๆ มีขอบเขตในตารางที่ 3 และรูปที่ 1 (* เพิ่มข้อมูลเสริม)

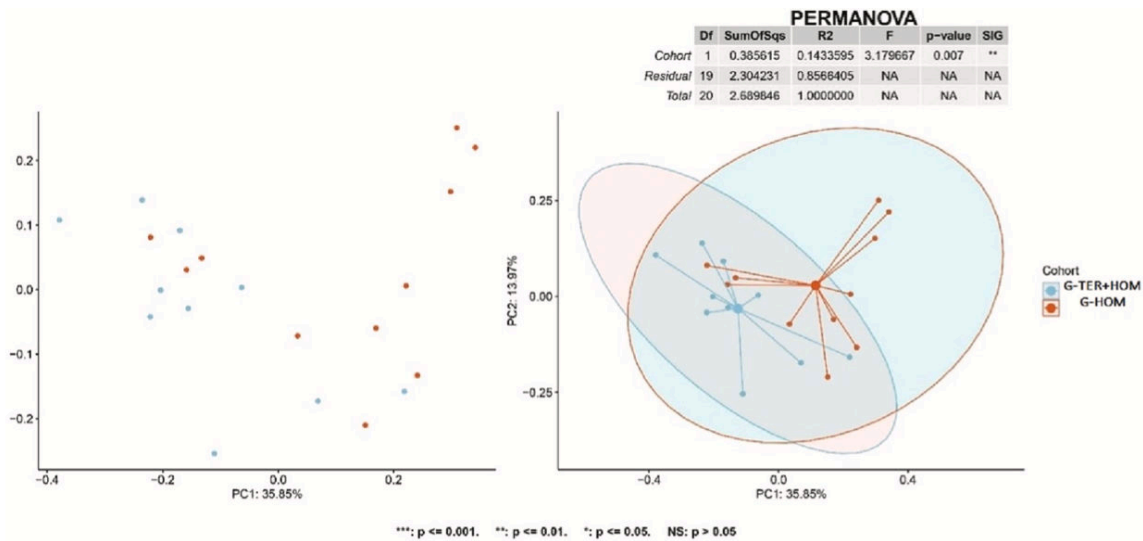


Fig. 1. Bray-Curtis Principal coordinate analysis (PCoA), homeopathy + teriflunomide (G-TER + HOM) vs homeopathy group (G-HOM), sample 2. Bray-Curtis diversity value quantifies the difference between the group with homeopathy and teriflunomide and the group with homeopathy, after two months treatment. The figure on the right shows a 95% confidence ellipse for each group. PERMANOVA test results are included into the table.

รูปที่ 1 การวิเคราะห์หีรวมตามหลักการ Bray Curtis (PCoA) , Homeopathy + Teriflunomide (G-TER +HOM) vs Homeopathy group (G-HOM), ตัวอย่างที่ 2 ค่าความหลากหลายของ Bray Curtis

ได้ออกจำนวนความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาไฮมีโอพาทีย์ และ Teriflunomide และกลุ่มที่ใช้ไฮมีโอพาทีย์

หลังจากที่รักษาไปแล้วสองเดือน ภาพด้านขวามือแสดงความมั่นใจ 95% ของวงรีสำหรับแต่ละกลุ่ม การทดสอบ *Permanova* นั้นมีการรวมเข้าไปในตาราง

3.2 ความแตกต่างในการจัดระบบหมวดหมู่

ผลการวิเคราะห์ 16S รวมถึงความถี่ และความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ของสายพันธุ์

สำหรับการศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานที่เป็น MS

เราแสดงตัวหน่วยการจัดระบบหมวดหมู่ที่ดำเนินการ (OTUs) ที่ระดับ phylum พร้อมกับส่วนใหญ่ประกอบด้วย *Fimicutes* (49.45%) *Bacteroidetes* (34.3%) *Actinobacteria* (4.77%) และ *Proteobacteria* (3.6%) ที่ระดับสายพันธุ์ เราวิเคราะห์ 1505 OTUs ด้วยความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์สูงสุดของ *Prevotella copii* (10.75%) และ *Bacteroides* (10.3%) ตามด้วย *Faecalibacterium prausnitzii* (6.63%) และ *Blautia* (4.49%)

เราได้อธิบายการกระจายตัวของจุลินทรีย์ระหว่างการศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานที่เป็น MS (G-MS) และกลุ่มควบคุม (G-HC) ก่อนการบำบัดรักษาใดๆ (S1) ผู้ป่วย MS ที่ไม่ได้รับการรักษาแสดงให้เห็นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม HC มีความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์เพิ่มขึ้นของ *Lentishaerae Phylum* ($p=0.005$) สายพันธุ์ *Prevotella stercorea* ($p=0.02$) (Bacteroidetes phylum) พวกเขา มีระดับที่ลดลงของ Actinobacteria phylum ($p=0.01$) ด้วยสายพันธุ์ *Bifidobacterium* ของมัน ($p=0.01$) และ *Bifidobacterium adolescentis* ($p=0.007$) เช่นกันการลดลงของระดับ *Bacteroides coprophilus* ($p=0.02$) (จาก bacteroidetes phylum) Firmicutes phylum ได้ลดความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ของ *Faecallibacterium prausnitzii* ($p=0.03$) *Lachnospiraceae* ($p=0.01$) *Staphylococcus hominis* ($p=0.02$) และ *Staphylococcus bacterium* ($p=0.02$) Proteobacteria phylum ได้ลดลงใน *haemophilus* ($p=0.04$) และ *Escherichia coli* ($p=0.04$) ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติอื่นๆ ได้มีการแสดงไว้ในรูป 2A, รูป 2-4

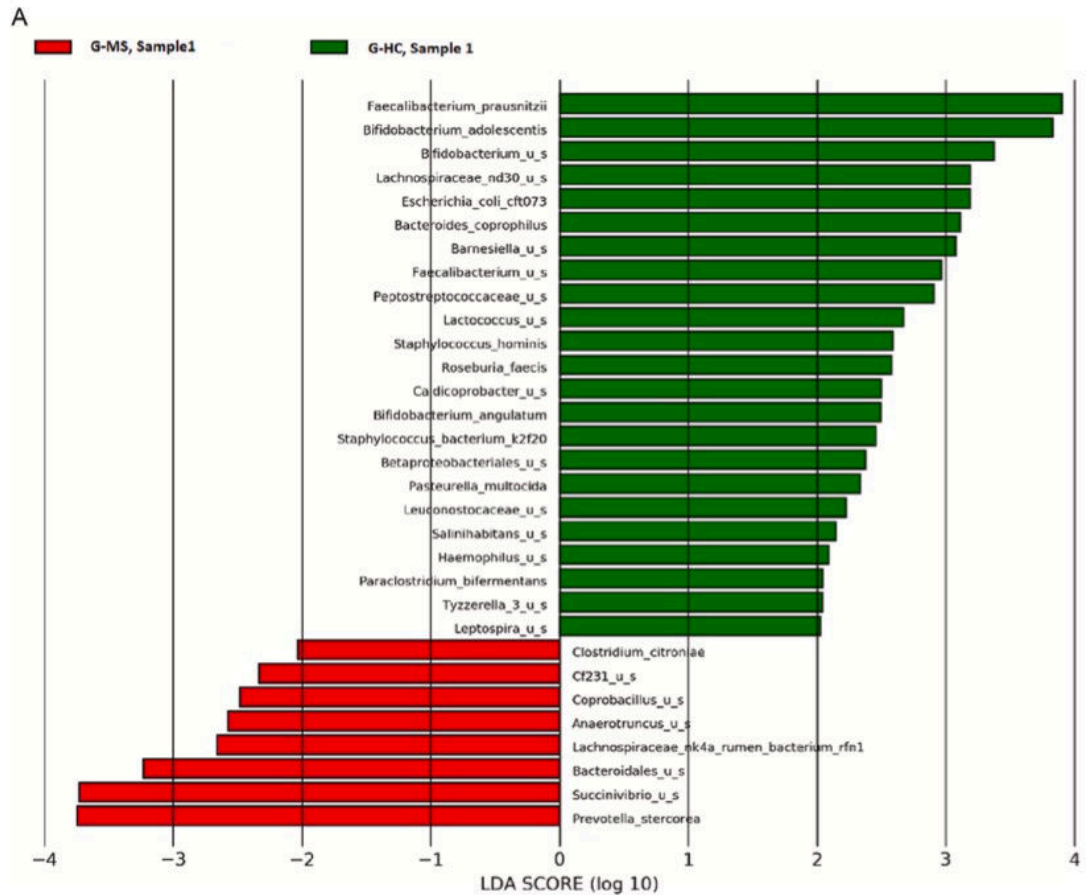


Fig. 2A. Linear Discriminant Analysis Effect Size (Lefse) at species level between multiple sclerosis patients (G-MS) and healthy controls (G-HC) before any treatment (sample 1).

รูป 2A การวิเคราะห์ผลกระทบของขนาดที่แสดงค่าแนวตรง (Lefse)

ในระดับสายพันธุ์ระหว่างผู้ป่วยปลอกประสาทอักเสบ (G-MS) และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี (G-HC) ก่อนการบำบัดรักษาใดๆ (ตัวอย่างที่ 1)

เมื่อเราวิเคราะห์ตัวอย่างที่สอง ผลสำหรับผู้ป่วยที่รักษา MS เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมนั้น

แตกต่างกันไปเพียงเล็กน้อย ด้วย *Bifidobacterium* ที่ลดลง ($p=0.02$) *Ruminococcus* ($p=0.04$) และ

Clostridiales ($p=0.01$) และความแพร่หลายที่สูงกว่าของ *Gemella* ($p=0.04$), *Megasphaera* ($p=0.02$) และ

Prevotella stercorea ($p=0.02$) สำหรับผู้ป่วย MS เปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุม HC (รูป 2B, รูป 5-7)

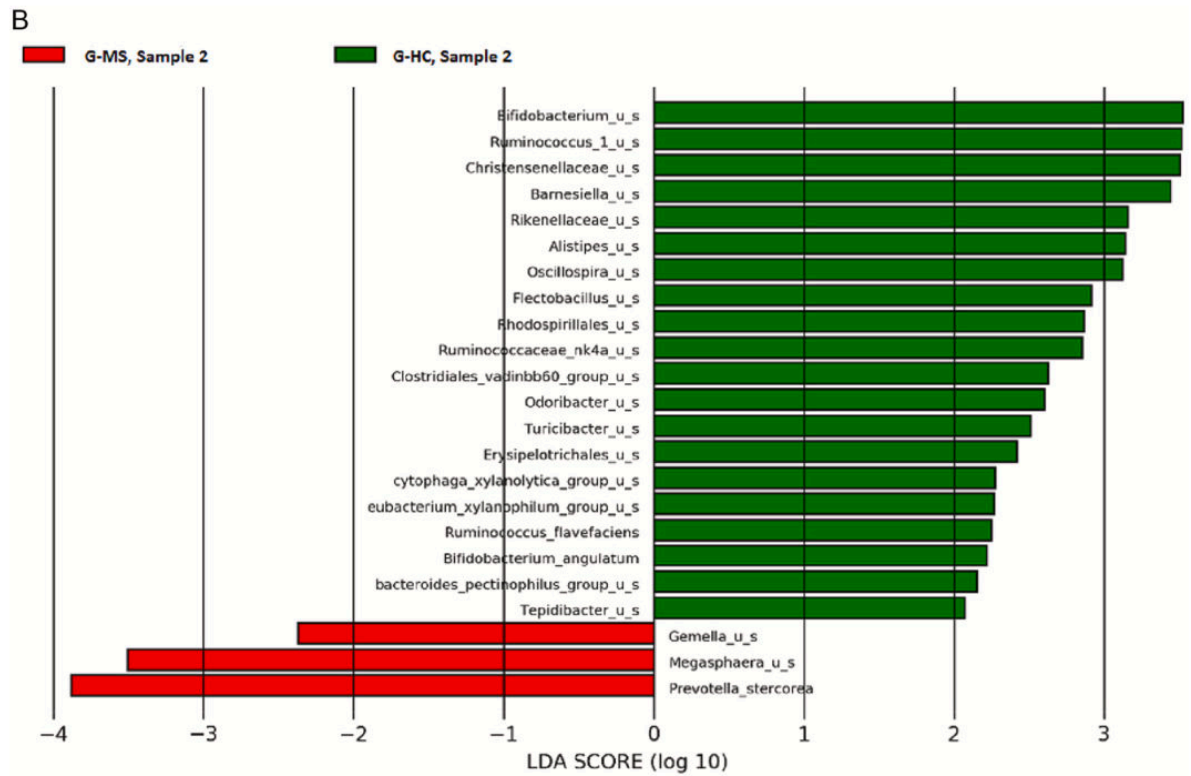


Fig. 2B. Lefse analysis at species level between multiple sclerosis patients (G-MS) and healthy controls (G-HC) after two months of treatment (sample 2).

รูป 2B การวิเคราะห์ Lefse ที่ระดับสายพันธุ์ระหว่างผู้ป่วยปลอกประสาทอักเสบ (G-MS) และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี (HC) หลังจากการบำบัดรักษาสองเดือน (ตัวอย่าง 2)

เราวิเคราะห์การเปรียบเทียบที่แตกต่าง ระหว่างกลุ่มต่างๆ หลังจากการบำบัดรักษาไปสองเดือน เมื่อวิเคราะห์จุลินทรีย์ของผู้ป่วย MS ผู้ที่ได้รับ DMT (G-DMT) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ประสบกับการบำบัดรักษาทางเลือกแบบโฮมีโอพาธี (G-DMT+HOM) เราได้วาดร่างผลลัพธ์ต่างๆดังต่อไปนี้ เปรียบเทียบกับ G-DMT+HOM, G-DMT ได้ ทำให้ความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์เพิ่มขึ้น สำหรับ *Catenibacterium* ($p=0.02$), Lachnospiraceae ($p=0.02$) sharpea ($p=0.02$) และ Gammaproteobacteria ($p=0.02$) และลดระดับของ *Shuttleworthia* ($p=0.04$), *Cytophaga* ($p=0.03$) และ *Rumen* ($p=0.02$) *Cyanobacteria* (0.002), *Catenibacterium* ($p=0.01$) *Alloprevotella* ($p=0.03$), *Lachnospiraceae* ($p=0.003$) *Clostridium* ($p=0.01$) *Prevotella copri* ($p=0.04$) *Prevotella stercorea* ($p=0.03$) มีความอุดมสมบูรณ์มากกว่าในกลุ่มย่อย G-IFN เปรียบเทียบกับ G-IFN+HOM หลังจากการบำบัดรักษา ในอีกทางหนึ่ง G-IFN+HOM แสดงระดับที่สูงกว่าของ

proteobacteria (p=0.02) *Escherichia shigella* (p=0.01) *Barnesiella* (p=0.03), *Serratia* (p=0.008), *Lactobacillus zeae* (p=0.02)

ในกลุ่ม G-TER *Escherichia shigella* (p=0.007), *Lactobacillus* (p=0.001), *Enterobacter* (p=0.02) *Enterobacter* (p=0.02), *Enterococcus faecalis* (p=0.03) นั้น มีความแพร่หลายมากกว่าใน G-TER+HOM ในขณะที่ G-TER+HOM แสดงสัญญาณที่สูงกว่าของ *Rickenellaceae* (p=0.01) และ *lachnospiraceae* (p=0.02) เรายังได้เปรียบเทียบสองกลุ่มที่ได้รับการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธิ์ G-DMT+HOM และ G-HOM เราสรุปส่วนสำคัญว่า G-DMT+HOM ได้แสดงความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ที่สูงกว่าสำหรับ *Megasphaera* (p=0.04) *Eubacterium oxidoreducens* (p=0.02) *Vellonellaceae* (p=0.02) และ *Gardnerella* (p=0.02) เปรียบเทียบกับ G-HOM

G-HOM นั้น อุดมไปด้วย *Faecalibacterium prausnitzii* (p=0.01) *Akkermansia muciniphilla* (p=0.02) *Lachnospiraceae* (p=0.003) *Bacteroides acidifaciens* (p=0.04) และ *pectinophilus* (p=0.03) *Veilonella* (p=0.01) เปรียบเทียบกับ G-DMT+HOM (รูป 8-20)

จุดอื่นที่น่าสนใจในงานวิจัยของเรา คือการเน้นย้ำว่าจุลชีวินนั้นเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาอย่างไร จากช่วงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับแผนการบำบัดรักษา (S1) จนกระทั่งสองเดือนหลังจากการบำบัดรักษาเริ่มขึ้น (S2) สำหรับการศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานที่เป็น MS การเปลี่ยนแปลงของการจัดระบบหมวดหมู่ได้มีการแสดงไว้ในรูป 3 ด้วยระบบร่างกายที่อุดมสมบูรณ์ที่สุด 25 ชนิด ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองตัวอย่างนั้น มีความแพร่หลายมากกว่าสำหรับ *Fimicutes phylum* เมื่อมีการบ่งชี้ว่ามีการลดลงของระดับ *Ruminococcus* (p=0.03) *Oscillospira* (p=0.0004) *Anaerotruncus* (p=0.02) และ *Eubacterium oxidoreducens*(p=0.04) ในผู้ป่วย MS หลังจากการบำบัดรักษา เปรียบเทียบกับตัวอย่างที่เป็นเส้นขอบ ผู้ป่วย MS ที่ได้รับการบำบัดรักษาแสดงให้เห็น การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียที่หลากหลายมากกว่า ด้วยการเพิ่มขึ้นของ *Fimicutes phylum* (*Sulfobacillus* p=0.02, *Enterococcus faecalis* (p=0.02) *bacteroidetes* (*Hymenobacter* p=0.04) *Proteobacteria* (p=0.04), *Actinobacteria* (*Amycolatopsis* p=0.04) *Fusobacterium* (*Leptotrichiaceae* p=0.04) หลังจากการบำบัดรักษา เปรียบเทียบกับก่อนหน้า (รูป 21-25)

รูปที่ 3 แผนภาพกราฟแท่ง เปรียบเทียบระหว่าง ตัวอย่าง 1 และ ตัวอย่าง 2 สำหรับ การศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานที่เป็น MS 25 สายพันธุ์ที่มากที่สุด

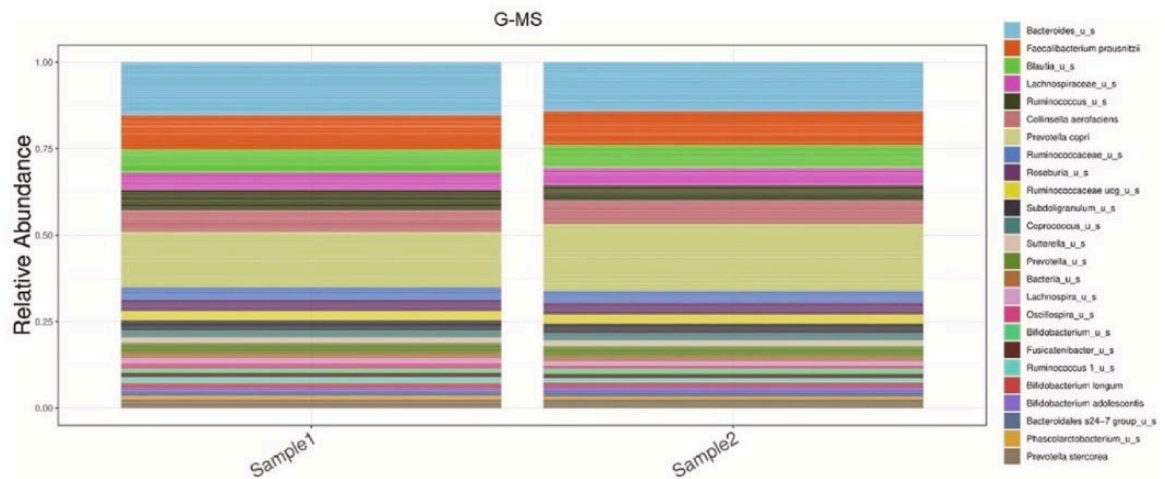


Fig. 3. Stacked Bars Charts: comparison between sample 1 and sample 2 for MS cohort, top 25 species.

กลุ่ม G-DMT+HOM ได้แสดงความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ที่ต่ำกว่าในบางองค์ประกอบของ *Fimicutes* (*Oscillospira* $p=0.01$, *Lachnoclostridium* $p=0.03$, *Lachnospiraceae* $p=0.03$) และ *Proteobacteria* (*Helicobacteraceae* $p=0.01$, *undibacterium* $p=0.03$) หลังจากรับการรักษา เปรียบเทียบกับเส้นพื้นฐาน กลุ่มที่มีการบำบัดรักษาด้วยไฮมีโอพาทีย์ (G-HOM) ได้ลดจำนวน *Eubacterium oxidoreducens* หลังจากรับการรักษา เปรียบเทียบกับตัวอย่างแรก ($p=0.03$) (รูป 25-32)

4. การอภิปราย

ข้อมูลของเราไม่ได้เปิดเผยถึงการเปลี่ยนแปลงหลัก ในความหลากหลายระหว่างผู้ป่วย MS และกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการบำบัดรักษาชนิดใดๆ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา แสดงถึงการเพิ่มขึ้นสำหรับ *prevotella stercora* และลดระดับใน *Actinobacteria* และ *Faecalibacterium prausnitzii* การเปลี่ยนแปลงการจัดระบบหมวดหมู่หลังจากสองเดือนของการบำบัดรักษานั้น มีความแตกต่างกันเล็กน้อย พร้อมการเพิ่มขึ้นของระดับ *Gemella* และการลดลงของ *Ruminococcus* สำหรับผู้ป่วย MS

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มต่างๆ หลังจากรับการรักษา เน้นการเปลี่ยนแปลงการจัดระบบหมวดหมู่ที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยไฮมีโอพาทีย์ได้มีการเพิ่มขึ้นสำหรับ *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphilla* และ *Bacteroides* เปรียบเทียบกับการรักษาแบบผสมผสาน เช่นกัน มันมีผลลัพธ์ที่เรื่องความหลากหลายของ β อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการบำบัดรักษาด้วยไฮมีโอพาทีย์ และ

โสมมีโอพาทียีสผสมผสานกับ *teri-flunomide* และเช่นกับสำหรับ โสมมีโอพาทียีสและ *interferon beta 1a* เมื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงที่ได้ปรากฏขึ้นในช่วงเวลานี้ ระหว่างตัวอย่างทั้งสอง เราสังเกตเห็นการลดลงของระดับ *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, และ *Eubacterium oxidoreducens* ในหมู่ผู้ป่วย MS ที่ได้รับการบำบัดรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับตัวอย่างที่ขอบพื้นฐาน โสมมีโอพาทียีสได้โน้มน้าวในช่วงเวลาของการลดลงของ *Eubacterium oxidoreducens*

ได้มีความคิดเห็นของคนส่วนใหญ่ว่า จุลชีวิตที่มีสุขภาพดี นั้นเป็นลักษณะเฉพาะโดยความสมดุลระหว่างระบบร่างกายเล็กๆ และเจ้าเรื้อน พร้อมความหลากหลายมากมาย มีความยืดหยุ่น และความมีเสถียรภาพ เพื่อที่จะดำรงสภาวะสมดุลของสภาวะแวดล้อมในร่างกายเจ้าเรื้อน และการทำหน้าที่ของภูมิคุ้มกัน (Freedman et al., 2018) แม้ว่าปัจจัยภายนอกสามารถปรับเปลี่ยนจุลชีวิตได้อย่างรวดเร็ว แบคทีเรียที่มีเสถียรภาพและสุขภาพดี กลับคืนสู่องค์ประกอบดั้งเดิมของพวกเขา และเปลี่ยนแปลงเพียงด้วยนิสัยที่มีความสม่ำเสมอ

ความหลากหลายทางชีวภาพที่สูงกว่า หมายถึง ความแตกต่างในสายพันธุ์ที่สูงกว่า และดังนั้น มีหน้าที่ทางชีววิทยาที่มากกว่า ที่พวกมันสามารถกระทำได้ มีเสถียรภาพที่ดีกว่า ความสามารถที่จะต้านทานการเปลี่ยนแปลง และที่จะฟื้นคืน (Riccio และ Rossano, 2018) การมีจุลชีวิตที่เลว หมายความว่าความไม่สมดุลในองค์ประกอบของแบคทีเรีย พร้อมกับการเพิ่มขึ้นในระบบร่างกายเล็กๆที่เป็นอันตราย และมีการลดลงในสายพันธุ์ที่เป็นประโยชน์ พร้อมการเปลี่ยนแปลงไปสู่สภาวะการอักเสบ (Freedman et al., 2018)

เราสังเกตในข้อมูลทางจุลชีวิตของการศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานที่เป็น MS ของเรา การเพิ่มขึ้นใน *Fimicutes* และ *Actinobacteria* และการลดลงใน *Bacteroidetes* phylum การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีความเฉพาะเจาะจงสำหรับอาหารแบบตะวันตกโดยเฉพาะ ที่มีไขมันและน้ำตาลสูง ที่ซึ่ง *Firmicutes* นั้นมีความสามารถมากกว่าดึงเอาพลังงานออกมาจากอาหาร ส่งเสริมการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก ในอีกทางหนึ่ง อาหารที่มีพื้นฐานบนคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน มีเส้นใยมากๆ ส่งเสริมการเพิ่มขึ้นของ *Bacteroidetes* และเป็นประโยชน์ต่อการเผาผลาญ (Magne et al., 2020)

การบำบัดรักษา MS สามารถที่จะปรับเปลี่ยนจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ แต่หลักฐานนั้นไม่ได้ตั้งมั่นอย่างดีในการศึกษาของมนุษย์จนถึงบัดนี้ *interferon beta* จะขัดขวาง T cells และโปรตีนที่ขับออกมาโดยเซลล์น้ำเหลือง *cytokines* ก่อนการอักเสบ กระตุ้น Tregs และกดข่ม B cells, ปรับเปลี่ยนปฏิสัมพันธ์ระหว่างจุลชีวิต และเซลล์เยื่อเมือก และทำให้ผนังลำไส้มีเสถียรภาพ โดยการจัดระเบียบโปรตีนที่รอยต่อแน่นเพิ่มขึ้นในเซลล์ เยื่อเมือกภายใน *Teriflunomide* ยับยั้ง *dihydroorotate*

dehydrogenase การสังเคราะห์ pyrimidine และโปรตีนที่ขับออกมาโดยเซลล์น้ำเหลือง cytokines ก่อนการอักเสบ และสามารถที่จะมีอิทธิพล ต่อจุลชีวิตรในกระเพาะลำไส้ โดยการกดขี่ผ่านทางที่ส่งสัญญาณ STAT-6 เพิ่ม T reg cells ที่เฉพาะเจาะจง (camara-lemarroy et al., 2018; Beacher-Allan et al., 2018)

4.1 การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย MS. และกลุ่มควบคุม ที่เส้นพื้นฐาน

ในการศึกษาของเรา ไม่มีเนื้อเยื่อที่มีความหลากหลายของ alpha และ beta ที่แตกต่างกันมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วย MS และกลุ่มควบคุม ก่อนเริ่มการบำบัดรักษา นี้แนะนำว่าจุลชีวิตรของผู้ป่วย MS ไม่ได้แสดงสัญญาณของแนวโน้มที่ไม่ปกติ สอดคล้องกับบทความงานวิจัย (Mirza et al., 2020)

ในระดับการจัดระบบหมวดหมู่ เราสังเกตว่าระบบร่างกายหลากหลาย

ซึ่งได้มีความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกรณีผู้ป่วย MS และกลุ่มควบคุม

Actinobacteria เป็นระบบร่างกายเล็กๆ ที่เป็นประโยชน์ ซึ่งมีบทบาทในการก่อรูปของระบบภูมิคุ้มกัน (Adamczyk-Sowa et al., 2017) และมันนั้นต่ำลงในหมู่ผู้ป่วย MS . *Bifidobacterium*

นั้นลดลงในหมู่การศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานเป็น MS ของเรา

บทความจัดเตรียมข้อมูลที่มีความขัดแย้งเกี่ยวกับบทบาทของมันในเรื่องโรคภูมิคุ้มกัน แต่งานศึกษาส่วนใหญ่ได้แสดงว่า

Bifidobacterium ได้โน้มน้าวให้เกิดการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันด้านการอักเสบขึ้น (Budhram et al., 2017;

Tankou et al., 2018) *Prevotella* genus เป็นแบคทีเรียที่ได้รับการศึกษาอย่างดีในผู้ป่วย MS

เข้ามามีส่วนร่วมในการเผาผลาญ phytoestrogen โดยทั่วไปได้รับการยอมรับว่ามีการแพร่หลายน้อยกว่าในผู้ป่วย MS

และมีการแสดงมากกว่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษา (Chen et al., 2016; Brown et al., 2021) ผู้ป่วย MS ของเรา

ได้แสดงระดับที่สูงกว่าของสายพันธุ์หนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการบำบัดรักษา *Prevotella*

stercorea แต่ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้องใน *Prevotella* genus นี้ น่าจะเป็นไปได้เนื่องจากความจริงที่ว่า

genus นี้มีอยู่หลายสายพันธุ์ ด้วยบทบาทที่แตกต่างกัน (Mirza et al., 2020)

การเผาผลาญของแบคทีเรียบางตัว สามารถส่งอิทธิพลโดยตรงกับระบบประสาทส่วนกลาง เช่น กรดไขมันสายสั้น

(SCFA) ซึ่งมีบทบาทในการกดภูมิคุ้มกันในเยื่อเมือกในกระเพาะลำไส้ *Faecalibacterium prausnitzii* และ *Bacteroides*

coprophilus มีส่วนร่วมในการเผาผลาญ SCFA (Freedman et al., 2018) *Bacteroides* นั้นเป็นแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์

ส่งเสริม IL-10 และโดยทั่วไปแสดงในระดับที่ต่ำกว่าในกรณีผู้ป่วย MS *Faecalibacterium prausnitzii*

มีการตั้งมั่นว่าเป็นเครื่องหมายสำหรับจุลชีวิตรที่มีสุขภาพดี และมันลดลงในหมู่ผู้ป่วย MS

ดังที่มันสามารถสังเกตเห็นได้ในบทความ (Tremlett et al., 2016)

และเช่นกันในการศึกษาที่มีการติดตามคนกลุ่มหนึ่งเป็นเวลานานของเรา ความแตกต่างเหล่านี้ทั้งหมดในการจัดระบบหมวดหมู่แบคทีเรีย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ได้แนะนำว่าจุลชีวิตของผู้ป่วย MS นั้นมีองค์ประกอบที่เฉพาะ

4.2 การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มต่างๆหลังจากการบำบัดรักษา

เมื่อทำการวิเคราะห์ว่าการบำบัดรักษา (ไม่ว่าชนิดใดๆ) สำหรับ MS มีการปรับเปลี่ยนจุลชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ เราสรุปโดยย่อว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลักในความหลากหลายของ alpha และ beta สำหรับผู้ป่วย MS เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในเวลาสองเดือนหลังจากที่เริ่มรูปแบบการบำบัดรักษาใดๆ ดังที่ได้แนะนำโดยบทความการวิจัย (Mirza et al., 2020) เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการจัดระบบหมวดหมู่ *Ruminococcus* นั้นเป็นแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์และมันนั้นโดยปกติ มีการฟื้นคืนในกรณีผู้ป่วย MS หลังจาก DMT (Zhu et al., 2020) ข้อมูลของเราสะท้อนให้เห็นความอุดมเชิงสัมพันธ์ที่ต่ำกว่าในผู้ป่วย MS เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุม สำหรับตัวอย่างที่สอง *Clostridium* นั้นเป็นแบคทีเรียที่สร้างกรดบิวไทรค ที่เกี่ยวข้องในการผลิต T cell ที่มีอำนาจควบคุม และ IL-10 cytokine ด้านการอักเสบ (Miyake et al., 2015) และมันได้ลดลงในหมู่ผู้ป่วย MS หลังการบำบัดรักษา

ความแตกต่างระหว่างกลุ่มต่างๆ หลังจากสองเดือนของการบำบัดรักษา ได้วาดร่างการแทรกแซงที่เป็นไปได้ของการผสมผสานต่างๆ : DMT หรือ การบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธี ในจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ โฮมีโอพาธีอาจจะมีอิทธิพลต่อจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ ดังที่ข้อมูลของเราแนะนำ การเปลี่ยนแปลงระหว่างผู้ป่วย ที่ได้รับการบำบัดรักษาแบบใดๆ ของ DMT (G-DMT) และการผสมผสานของ DMT และโฮมีโอพาธี (G-DMT+HOM) นั้นละเอียดอ่อน แต่เราสังเกตเห็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญจำนวนมาก ที่เกี่ยวข้องกับความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ของแบคทีเรียระหว่างกลุ่มย่อย พร้อมกับความเปลี่ยนแปลงบางส่วนที่ไม่สอดคล้องกัน และขัดแย้งกัน คู่ของ G-IFN และ G-IFN+HOM ได้วางโครงร่างของอิทธิพลที่เป็นไปได้ของโฮมีโอพาธีที่มีต่อผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วย interferon beta 1a ในขณะที่ G-TER และ G-TER+HOM คู่ นั้นแนะนำ อิทธิพลของมันในผู้ป่วย teriflunomide

เปรียบเทียบกับการรักษาแบบผสมผสาน ผู้ป่วยที่ได้รับโฮมีโอพาธีได้แสดงการเพิ่มขึ้นใน *Akkermansia muciniphilla* สายพันธุ์ที่ขัดแย้งกัน พร้อมกับบทบาทในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันที่ไม่เป็นที่รู้จัก ที่เพิ่มขึ้นในหมู่ผู้ป่วย MS ที่ไม่ได้รับการบำบัดรักษา (Cekanaviciute et al., 2017) ในการทดลองในหลอดแก้ว in vitro ได้วางโครงร่างบทบาทก่อนการอักเสบของมัน แต่ในการศึกษาในร่างกายที่มีชีวิต in vivo ไม่ได้ทำการผลิตซ้ำผลกระทบเหล่านี้ แต่ในทางตรงข้าม มันอาจจะมีหน้าที่ที่เป็นประโยชน์ สำหรับความผิดปกติในการเผาผลาญบางอย่าง

แม้ว่าทางเลือกในการบำบัดรักษาไม่ได้ส่งอิทธิพลต่อความหลากหลายของAlpha สำหรับกลุ่มใด ๆ

เราพบความแตกต่างที่แยกออกมาในความหลากหลายของbeta คล้ายคลึงกับบทความในการวิจัยของเรา (Mirza et al., 2020)

การค้นพบของเรานั้นเกี่ยวข้องกับโฮมิโอพาทียี และ interferon beta 1a

เมื่อการบำบัดรักษาที่สามารถจะปรับเปลี่ยนความหลากหลายของจุลชีวิต ความหลากหลายของbeta

ของกลุ่มที่ได้รับการบำบัดรักษาแบบโฮมิโอพาทียีนั้น แตกต่างจากกลุ่มที่รักษาด้วยการผสมผสานระหว่างโฮมิโอพาทียี และ

teriflunomide เช่นกัน กลุ่มที่รับการรักษาแบบโฮมิโอพาทียี มีความหลากหลายของ beta ที่แตกต่างออกไป

มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย interferon beta 1a ค่า p ทั้งหมดนั้นมีการแสดงไว้ในตารางที่ 3 ด้วยค่า p

ที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.06 ใกล้กับ 0.05 กลุ่มที่มีการรักษาแบบ interferon มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย

ในความหลากหลายของbeta เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม interferon และ โฮมิโอพาทียี ผลลัพธ์ต่างๆเหล่านี้แนะนำว่า

โฮมิโอพาทียี อาจจะมีบทบาทในความหลากหลายของ beta ในผู้ป่วย MS แต่การศึกษาต่อไปนั้น เป็นสิ่งที่มีความจำเป็น

การวิเคราะห์ความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ใน phyla และสายพันธุ์ที่คัดสรร เราสังเกตเห็นการลดลงสำหรับ *Firmicutes* สำหรับกลุ่มที่ได้รับการบำบัดรักษาแบบผสมผสาน กับกลุ่มอื่นๆ แต่ไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ *Firmicutes* นั้นเกี่ยวข้องกับเวลาการเกิดซ้ำที่สั้นกว่าในผู้ป่วย MS (Sand และ Baranzini, 2018)

ดังนั้นการผสมผสานการบำบัดรักษาสองแบบนี้ สามารถที่จะเป็นประโยชน์ในการทำให้ความก้าวหน้าของโรคช้าลงได้

แบคทีเรียที่เป็นประโยชน์สองชนิดที่เกี่ยวข้องในการเผาผลาญ SCFAs *Bacteroides* และ *Faecalibacterium prauznitzii* มีความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ที่คล้ายคลึงสำหรับกลุ่มควบคุม และกลุ่มโฮมิโอพาทียี มีประมาณ 12% สำหรับ *Bacteroides* และโดยลำดับ 7% สำหรับ *Faecalibacterium* นี้แนะนำว่าการบำบัดรักษาแบบโฮมิโอพาทียี อาจจะมีบทบาทในการดำรงความสมดุลของระบบร่างกายเล็กๆ ที่มีสุขภาพดีเหล่านี้

4.3 การเปรียบเทียบในเรื่องเวลา (ระหว่างตัวอย่างครั้งที่สอง และตัวอย่างแรก)

การเปลี่ยนแปลงจุลชีวิตในช่วงเวลาที่เรวิเคราะห์ สำหรับผู้เข้าร่วมที่เป็นผู้ป่วย MS

ซึ่งผลลัพธ์ได้ให้เค้าร่างของผลกระทบต่างๆของการบำบัดรักษาต่างๆที่ปรับใช้ในงานศึกษาของเรา DMT, โฮมิโอพาทียี

หรือการผสมผสานระหว่างทั้งสองอย่าง ผู้ป่วย MS ที่ได้รับการบำบัดรักษา

แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียที่หลากหลายมากกว่า จาก phyla เชิงซ้อน

ซึ่งแนะนำว่าการบำบัดรักษาอาจจะมีอิทธิพลในเชิงบวกต่อจุลชีวิตโดยทั่วไป

เหล่าผู้ช่วยมีความอุดมสมบูรณ์เชิงสัมพันธ์ต่ำกว่าของ *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus*, *Eubacterium oxidoreducens* หลังจากบำบัดรักษา ดังที่คาดหวังโดยบทความการวิจัย (Mirza et al., 2020) *Lachnospiraceae* นั้นเกี่ยวข้อง ในการลดการแทรกซึมเยื่อเมือกผ่านการผลิต SCFAs และเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนต่างๆของข้อต่อที่อัดแน่นในเซลล์เยื่อเมือก (Rinninella et al., 2019)

สำหรับสองกลุ่มรวมทั้งโฮมีโอพาทีย์ G-DMT+HOM และ G-HOM

แบบที่เรียมมีการแพร่กระจายมากกว่าก่อนการบำบัดรักษานั้น มีความเฉื่อยลงในตัวอย่างที่สอง นี้แนะนำว่าการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาทีย์ หรือการผสมผสานของมันกับ DMT ได้มีผลกระทบต่อจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ หลังจากการบำบัดรักษาสองเดือน

การบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาทีย์ไม่เคยได้มีการศึกษาในเรื่องจุลชีวิตในกระเพาะลำไส้ ในหมู่ผู้ป่วย MS และไม่มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่ถูกรับ เพื่อเปรียบเทียบกับสิ่งที่เราค้นพบ ผู้ป่วยของเราที่ได้รับเพียงการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาทีย์ได้แสดงเสถียรภาพเชิงสัมพันธ์ หลังจากการบำบัดรักษาสองเดือน ด้วยเพียงการปรับเปลี่ยนที่มียาคัญทางสถิติของ *Eubacterium oxidoreducens* มีความอุดมสมบูรณ์น้อยกว่าในตัวอย่างที่สอง เช่นกันในกลุ่มที่บำบัดรักษาด้วยการบำบัดรักษาแบบผสมผสาน ได้มีสายพันธุ์แบบที่เรียมสองสามชนิด ที่มีความอุดมสมบูรณ์น้อยกว่าในตัวอย่างที่สอง ผลลัพธ์เหล่านี้แนะนำว่าผู้ป่วยที่รับการบำบัดรักษาด้วยโฮมีโอพาทีย์ อาจจะมีจุลชีวิตที่มีเสถียรภาพมากกว่า

4.4 ความแข็งแกร่ง และข้อจำกัดต่างๆ

การศึกษาของเรา ได้ให้ความช่วยเหลือในสาขาการแพทย์นี้ เพราะว่ามีนวิเคราะห์ ตัวอย่างในกระเพาะลำไส้ ในการเปรียบเทียบเชิงพลวัต ไม่เพียงแต่การเปิดรับการรักษา แต่ยังมีเรื่องของการเปลี่ยนแปลงที่ปรากฏขึ้นในช่วงเวลา เช่นกัน มันมีเอกลักษณ์เช่นกันในการแนะนำการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาทีย์ การศึกษาค้นพบเท่าที่จะทำได้

ปัจจัยที่มีข้อจำกัดที่เป็นไปได้

องค์ประกอบเกี่ยวกับอาหารและสภาพแวดล้อมทั้งหมดที่สามารถแทรกแซงและปรับเปลี่ยนจุลชีวิตในเวลาสองเดือน ไม่สามารถที่จะแยกออกไปหรือนับจำนวนได้ การศึกษาต่อไป เป็นสิ่งที่มีความจำเป็น

5. บทสรุป

จุลินทรีย์แบบ MS นั้นมีลักษณะเฉพาะโดยมีการจัดหมวดหมู่ที่เลว ด้วยการเปลี่ยนแปลงการจจัดระบบหมวดหมู่ที่มากมาย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย MS ที่ไม่ได้รับการรักษา เราพบความอุดมสมบูรณ์ที่สูงกว่าของ *Prevotella stercorea* และการลดลงของ *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* และ *Faecalibacterium prauznitzil* การบำบัดรักษาด้วย *interferon beta 1a* , *teriflunomide* หรือโฮมีโอพาธีย์ แสดงนัยให้เห็นการเปลี่ยนแปลงการจจัดระบบหมวดหมู่มากมาย

ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดเรื่อง MS มีจุลินทรีย์ที่แตกต่างกัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ด้วยการลดลงของ *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* และ *clostridiales* และมีความแพร่หลายมากกว่าของ *Gemella*, *Megasphaera* และ *Prevotella stercorea*

เมื่อเปรียบเทียบตัวอย่างครั้งที่สองกับครั้งแรก เราได้ร่างโครงการปรับเปลี่ยนของจุลินทรีย์ในผู้ป่วย MS ในช่วงเวลา เช่นการลดลงของ *Lachnospiraceae* และ *Ruminococcus* และการเพิ่มขึ้นของ *Enterococcus Faecalis* การเปลี่ยนแปลงที่มีพลวัตเหล่านี้ อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการบำบัดรักษา MS

ทั้งหมด การเปิดรับการรักษาได้มีอิทธิพลเล็กน้อยในความหลากหลายของจุลินทรีย์ การปรับเปลี่ยนความหลากหลายที่มีนัยสำคัญทางสถิติเพียงเรื่องเดียวที่เราพบ แสดงนัยถึงผลกระทบของการบำบัดรักษาแบบโฮมีโอพาธีย์ในดัชนีความหลากหลายของ *beta* เปรียบเทียบกับผลกระทบของยาปรับภูมิคุ้มกัน *Eubacterium oxidoreducens* ก็ลดลงหลังจากบำบัดรักษาด้วยโฮมีโอพาธีย์ ก็มีบทบาทในการส่งอิทธิพลต่อจุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้

การศึกษานี้ทำให้เกิดโครงร่างบทบาทที่สำคัญของจุลินทรีย์ในกระเพาะลำไส้ ในคนป่วย MS และได้นำมาซึ่งเส้นทางที่จะทำการศึกษากันต่อไป กลุ่มจุลินทรีย์นั้นเป็นระบบนิเวศน์ที่กว้างใหญ่ ที่ได้รับอิทธิพลจากปัจจัยมากมาย ซึ่งไม่สามารถนับจำนวนได้โดยสมบูรณ์ โครงการของเรามุ่งเน้นในการเปลี่ยนแปลงที่มีพลวัตในจุลินทรีย์ และความเป็นไปได้ที่จะมีอิทธิพลต่อ DMTs เฉพาะบางอย่าง รวมทั้งโฮมีโอพาธีย์ ในฐานะที่เป็นการแพทย์ทางเลือก และที่เสริมให้สมบูรณ์ ที่ใช้ในการปฏิบัติทางคลินิก

เงินทุน- งานวิจัยครั้งนี้ ไม่ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากภายนอก

การอนุมัติทางด้านจริยธรรม- การศึกษานี้มีการกระทำขึ้นตามคำประกาศของ เฮลซิงกิ และได้รับการอนุมัติโดย

คณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลชุมชน โรคฉุกเฉิน Cluj, รหัส 2394/28.01.2020

คำแถลงอนุญาตที่แจ้ง- การแจ้งยอมรับอนุญาต ได้รับมาจากผู้เข้าร่วมทั้งหมด ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

ผู้เขียนที่นำเชื่อถือ- คำแถลงเกี่ยวกับความช่วยเหลือ

Vitalie Vacaras : การวางแผนความคิด วิธีการ แหล่งข้อมูล การเขียน ทบทวนและบรรณาธิการ การให้คำปรึกษา

Dafin F. Muresanu, Anca-Dana Buoianu : การวางแผนความคิด

Cristina Nistor : การวางแผนความคิด แหล่งข้อมูล การวิเคราะห์อย่างเป็นทางการ การเขียน การทบทวน บรรณาธิการ

Stefan Cristian Vesa : งานเขียนร่างต้นฉบับ งานเขียนทบทวน บรรณาธิการ การให้คำปรึกษา

Andrea Cristina Parachi: วิธีการ แหล่งข้อมูล การวิเคราะห์อย่างเป็นทางการ

Daniela Botos-Vacaras: วิธีการ แหล่งข้อมูล

George Vithoukas: การวางแผนความคิด การให้คำปรึกษา

การมีอยู่ของข้อมูล- ข้อมูลและเนื้อหาอื่นๆ ของงานศึกษานี้มีอยู่จากผู้เขียนที่ได้ตอบทางจดหมายเมื่อร้องขอ เนื่องจากเรื่องความเป็นส่วนตัว

คำประกาศของการแข่งขันในเรื่องความสนใจ- ผู้เขียนได้แถลงว่าไม่ได้มีความสนใจที่มีความขัดแย้งกัน

ขอแสดงความขอบคุณ- เราขอชื่นชมความช่วยเหลือของห้องปฏิบัติการ Cosmos ID สำหรับการวิเคราะห์ตัวอย่างต่างๆของเรา และสำหรับการสนับสนุนวิเคราะห์ทางด้านสถิติ

ภาคผนวก A – ข้อมูลเสริม : ข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับบทความนี้สามารถดูได้ทางออนไลน์ที่ <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578087>.

หนังสืออ้างอิง :

Adamczyk-Sowa, M., Medrek, A., Madej, P., Michlicka, W., Dobrakowski, P., 2017. Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? *J Immunol Res* 2017, 1–14.

Baecher-Allan, C., Kaskow, B.J., Weiner, H.L., 2018 Feb. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 97 (4), 742–768.

Brown, J., Quattrochi, B., Everett, C., Hong, B.Y., Cervantes, J., 2021 May. Gut commensals, dysbiosis, and immune response imbalance in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 27 (6), 807–811.

Budhram, A., Parvathy, S., Kremenchutzky, M., Silverman, M., 2017 Apr. Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 23 (5), 628–636. Camara-Lemarroy, C.R., Metz, L., Meddings, J.B., Sharkey, K.A., Wee, Yong V., 2018 Jul 1. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and

therapeutics. *Brain.* 141 (7), 1900–1916.

Cekanaviciute, E., Yoo, B.B., Runia, T.F., Debelius, J.W., Singh, S., Nelson, C.A., et al., 2017 Oct 3. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (40), 10713–10718.

Chen, J., Chia, N., Kalari, K.R., Yao, J.Z., Novotna, M., Paz Soldan, M.M., et al., 2016 Jun. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci. Rep.* 6 (1), 28484.

Chikramane, P.S., Suresh, A.K., Bellare, J.R., Kane, S.G., 2010 Oct. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy.* 99 (4), 231–242.

Chu, F., Shi, M., Lang, Y., Shen, D., Jin, T., Zhu, J., et al., 2018. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Mediat. Inflamm.* 2018, 1–17.

Fisher, P., Ernst, E., 2015 Jul 14. Should doctors recommend homeopathy? *BMJ.* 351, h3735.

Freedman, S.N., Shahi, S.K., Mangalam, A.K., 2018 Jan. The “gut feeling”: breaking down the role of gut microbiome in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 15 (1), 109–125.

Kim, B.R., Shin, J., Guevarra, R.B., Lee, J.H., Kim, D.W., Seol, K.H., et al., 2017 Dec 28. Deciphering diversity indices for a better understanding of microbial communities. *J. Microbiol. Biotechnol.* 27 (12), 2089–2093.

Kim, S., Chang, L., Weinstock-Guttman, B., Gandhi, S., Jakimovski, D., Carl, E., et al., 2018 Jun. Complementary and alternative medicine usage by multiple sclerosis patients: results from a prospective clinical study. *J. Altern. Complement. Med.* 24 (6), 596–602.

Maglione, A., Zuccala, M., Tosi, M., Clerico, M., Rolla, S., 2021 Jul 29. Host genetics and gut microbiome: perspectives for multiple sclerosis. *Genes.* 12 (8), 1181.

Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., et al., 2020 May 19. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 12 (5), 1474.

Manzalini, A., Galeazzi, B., 2019 Aug. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 108 (03), 169–176.

Mirza, A., Forbes, J.D., Zhu, F., Bernstein, C.N., Van Domselaar, G., Graham, M., et al., 2020 Jan. The multiple sclerosis gut microbiota: a systematic review. *Multiple Scleros. Relat. Disord.* 37, 101427.

Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., et al., 2015 Sep 14. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVA and IV Clusters. Wilson BA, editor. *PLoS One* 10 (9), e0137429.

Olsen, S.A., 2009 Mar. A review of complementary and alternative medicine (CAM) by people with multiple sclerosis. *Occup. Ther. Int.* 16 (1), 57–70.

Riccio, P., Rossano, R., 2018 Jan. Diet, gut microbiota, and vitamins D + a in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 15 (1), 75–91.

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., et al., 2019 Jan 10. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 7 (1), 14.

Sand, I.K., Baranzini, S.E., 2018 Apr. The microbiome and MS: the influence of the microbiota on MS risk and progression—session chair summary. *Mult. Scler.* 24 (5), 587–589.

Strandwitz, P., 2018 Aug. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 1693, 128–133.

Tankou, S.K., Regev, K., Healy, B.C., Cox, L.M., Tjon, E., Kivisakk, P., et al., 2018 Jan. Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 24 (1), 58–63.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., et al., 2018 Feb. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17 (2), 162–173.

Tremlett, H., Fadrosch, D.W., Faruqi, A.A., Zhu, F., Hart, J., Roalstad, S., et al., 2016 Aug. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case– control study. *Eur. J. Neurol.* 23 (8), 1308–1321.

Whitmarsh, T.E., 2003 Feb. Homeopathy in multiple sclerosis. *Complement Therap Nurs Midwifery* 9 (1), 5–9.

Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., et al., 2020 Dec. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J. Neuroinflammation* 17 (1), 25.

