

Phage Therapy Among Older Adults: A Foresight Approach

Arya Hamedanchi¹, Seyed Mohammad Javad Hosseini², Hamid Hamzehzadeh^{3,4},
Ayoub Nafei⁵, Fereshteh Rezaie^{6*}

1-MD, PhD, MPH, Shahid Beheshti University of Medical Sciences branch, ACECR, Tehran, Iran.

2- Full Professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, BMSU, Tehran, Iran.

3- PhD Candidate, Shahid Beheshti University of Medical Sciences branch, ACECR, Tehran, Iran.

4- Department of Medical Education, School of Medical Education & Learning Technologies, Shahid Beheshti, University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- PhD, MBA, Shahid Beheshti University of Medical Sciences branch, ACECR, Tehran, Iran.

6- PhD Candidate, Shahid Beheshti University of Medical Sciences branch, ACECR, Tehran, Iran.

Corresponding author: Fereshteh Rezaie, PhD Candidate, Shahid Beheshti University of Medical Sciences branch, ACECR, Tehran, Iran.

Email: Fereshte.rezaie318@gmail.com

Received: 2024/08/8

Accepted: 2024/08/24

Abstract

Introduction: Older adults are susceptible to infectious diseases for various reasons. Additionally, these infections mainly account for their hospitalization and visits to doctors. Parallel to this, the progressive process of antimicrobial resistance has reduced the effectiveness of antibiotics in aged individuals. One promising novel method to overcome these complications is the application of phage therapy to treat these instances of infection. In fact, phages are viruses which exclusively destroy target bacteria. The present research aims to apply a foresight method to study phage therapy in older adults.

Methods: Using Horton's foresight method, this study was conducted in 2024 in three stages: 1. Input or data collection, 2. Translation and interpretation of the initial stage results to attain a conceptualization of the future, 3. Assimilation and assessment of the concept obtained for practical application.

Results: Infections constitute one of the main causes of mortality among older adults. Moreover, antimicrobial resistance against common bacteria in the elderly population, particularly in hospital acquired infections, is reported to be high. In general, laboratory evidence indicates the potential effectiveness of phage therapy against invasive bacteria such as *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*, which are resistant to antibiotics.

Conclusions: Notwithstanding the fact that due to scarcity of human studies, the application of phage therapy is limited, it could be introduced as a replacement method or together with antibiotics to curtail and treat resistant infections in older adults. It is necessary to conduct clinical trials on older adults alongside the study of phage therapy in low-risk groups. Providing the required facilities and promoting the design and development of bacteriophages in Iran through science-based and private corporations appears advisable.

Keywords: Older adults, Phage therapy, Infections, Health promotion.

فاز درمانی در سالمندان: یک مطالعه آینده نگاری

آریا همدان چی^۱، سید محمدجواد حسینی^۲، حمید حمزه زاده^۳، ایوب نافیعی^۴، فرشته رضایی^{۵*}

- ۱- دکتری تخصصی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- استاد و متخصص بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران.
- ۳- کاندیدای دکتری تخصصی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.
- ۴- دانشکده آموزش پزشکی و فناوریهای یادگیری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۵- دکتری تخصصی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۶- کاندیدای دکتری تخصصی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: فرشته رضایی، کاندیدای دکتری تخصصی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
ایمیل: Fereshte.rezaie318@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۸

چکیده

مقدمه: سالمندان به دلایل مختلف در معرض ابتلا به بیماری‌ها عفونی هستند و عفونت‌ها از علل اصلی مراجعه سالمندان به پزشک و بستری شدن آنان در بیمارستان می‌باشند. این درحالی است که روند رو به گسترش مقاومت‌های دارویی، کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها را خصوصاً در سالمندان محدود کرده است. یکی از روش‌های جدید و امید بخش برای غلبه بر این محدودیت‌ها، به کارگیری فاز درمانی است. باکتریوفاژها و پروبیوتیک‌ها هستند که به صورت اختصاصی باکتری‌های هدف را نابود می‌کنند. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی وضع موجود و آینده کاربرد فاز درمانی در عفونت‌های سالمندی است.

روش کار: مطالعه حاضر با استفاده از روش آینده نگاری هورتون، در سال ۱۴۰۳ در سه مرحله (۱) مرحله ورودی و یا جمع‌آوری داده‌ها (۲) ترجمه و تفسیر دانش حاصل از مرحله ورودی برای رسیدن به درک مفهومی از آینده (۳) یکسان‌سازی و ارزیابی درک مفهوم بدست آمده برای استفاده کاربردی و ایجاد تعهد سازمانی، انجام شده است.

یافته‌ها: عفونت‌ها از علل اصلی مرگ و میر در سالمندان به شمار می‌روند و مقاومت‌های دارویی نسبت به عفونت‌های باکتری‌های شایع در دوره سالمندی خصوصاً در عفونت‌های بیمارستانی، بالا گزارش شده است. شواهد عمدتاً آزمایشگاهی نشان می‌دهد که فاز درمانی می‌تواند بر روی باکتری‌های تهاجمی و مقاوم به آنتی‌بیوتیک که در سالمندان شایع هستند، مثل سودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیا کلی، آسینتوباکتر بومانی و استافیلوکوکوس اروئوس، موثر باشد.

نتیجه گیری: اگرچه به دلیل کم بودن مطالعات انسانی، کاربرد فاز درمانی در حال حاضر محدود می‌باشد ولی به صورت بالقوه می‌تواند در آینده به عنوان یک روش جایگزین و یا همراه با آنتی‌بیوتیک درمانی برای مهار و درمان عفونت‌های شایع و مقاوم به آنتی‌بیوتیک در سالمندان مطرح شود. لازم است در کنار مطالعه فاز درمانی در گروه‌های کم خطر، کارآزمایی‌های بالینی بر روی سالمندان نیز انجام شود. پیشنهاد می‌شود ارائه تسهیلات توسط بخش دولتی برای ورود شرکت‌های دانش بنیان و خصوصی به مطالعه، طراحی و تولید باکتریوفاژها در ایران گسترش یابد.

کلیدواژه‌ها: سالمندان، فاز درمانی، عفونت‌ها، ارتقا سلامت.

مقدمه

عفونت در سالمندان یک نگرانی جدی برای سلامت عمومی محسوب شده و اغلب منجر به افزایش عوارض و مرگ و میر می‌شود (۱، ۲). در سطح جهان، عفونت‌ها یکی از بیست علت اصلی مرگ و میر در افراد ۶۰ سال و بالاتر می‌باشند (۳). فرآیند پیری با تغییرات جدی در سیستم ایمنی بدن همراه است که افراد سالمند را مستعد ابتلا به عفونت‌های مختلف می‌کند و در عین حال، پاسخ آن‌ها به درمان‌های آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش مقاومت باکتریایی به آنتی‌بیوتیک، (AMR) گزینه‌های درمانی را برای این جمعیت آسیب‌پذیر محدود می‌کند (۴، ۵). بر اساس شواهد موجود، مقاومت به آنتی‌بیوتیک تنها در سال ۲۰۱۹ به‌طور مستقیم منجر به ۱،۲۷ میلیون مرگ در سراسر جهان شده است و در صورتی که مداخله جدید و موثری انجام نشود، این رقم در سال ۲۰۵۰ منجر به ۱۱ میلیون مرگ در سال خواهد شد (۶، ۷). علاوه بر مرگ و موربیدیه، مقاومت به آنتی‌بیوتیک هزینه‌های سنگینی را بر اقتصاد سلامت تحمیل می‌کند. بر اساس گزارش بانک جهانی، مقاومت به آنتی‌بیوتیک می‌تواند تا سال ۲۰۵۰ منجر به تحمیل هزینه‌ای معادل یک تریلیون دلار به سیستم‌های بهداشتی درمانی در سراسر دنیا شود (۸). از سویی دیگر در عفونت‌های بیمارستانی، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها به ویژه در باکتری‌هایی نظیر اشریشیا کلی، انواع کلبسیلا و استافیلوکوکوس اورئوس به یک چالش بزرگ در کشورهای خاورمیانه تبدیل شده است (۹). شواهد نمایانگر آن است که شایع‌ترین سویه مقاوم به آنتی‌بیوتیک در بخش‌های مراقبت ویژه (ICU) ایران نیز استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد (۱۰). استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در سالمندان با توجه به مصرف همزمان چند دارو MDR در آنان می‌تواند با مشکلات بیشتری همراه باشد (۱۱). علاوه بر این، به دلیل کاهش ظرفیت عملکردی کبد و کلیه‌ها در سالمندان، تجویز برخی آنتی‌بیوتیک‌ها برای این گروه سنی پیچیده‌تر از گروه‌های سنی میانسال و جوان است (۱۲).

یکی از راه‌حل‌های بالقوه برای مقابله با مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، فاژدرمانی می‌باشد که در آن از ویروس‌هایی استفاده می‌شود که سویه‌های باکتریایی خاص را آلوده کرده و از بین می‌برند (۱۳). باکتریوفاژها به‌طور ذاتی

آریا همدان چی و همکاران

شکارچیان باکتری‌ها هستند و به صورت هوشمند قادر به تکثیر در سلول‌های باکتریایی میزبان خود می‌باشند که در نهایت منجر به لیز سلولی و مرگ باکتری می‌شوند. ویژگی باکتریوفاژها برای سویه‌های باکتریایی خاص، آن‌ها را به گزینه‌ای جذاب برای درمان هدفمند تبدیل می‌کند (۱۴). در زمینه عفونت در سالمندان، فاژدرمانی، نویدبخش یک رویکرد مناسب برای مبارزه با عفونت‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو و در عین حال به حداقل رساندن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده، به شمار می‌رود (۱۵).

تاریخچه استفاده از باکتریوفاژها برای درمان عفونت‌های باکتریایی به سال ۱۹۱۹ بر می‌گردد که اولین اقدام در این زمینه توسط فلیکس هرل میکروب شناس کانادایی فرانسوی، گزارش گردید (۱۶). از آن زمان فاژدرمانی در مناطق مختلف جهان مورد استفاده قرار گرفته است، هرچند به دلیل فقدان شواهد بالینی و آزمایشگاهی کافی استفاده از آن‌ها محدود می‌باشد (۱۷). باکتریوفاژها به صورت اختصاصی نسبت به باکتری‌های هدف میزبان حساس هستند (۱۸)، که می‌تواند خطر صدمه ناخواسته به محیط باکتری‌های هم‌زیست بدن را به حداقل برساند (۱۹). این درحالی است که آنتی‌بیوتیک‌های می‌توانند در کنار باکتری‌های بیماری‌زا، باکتری‌های طبیعی بدن را نیز از بین ببرند و موجب افزایش خطر گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شوند (۲۰). هولگر و همکاران با استناد به شواهد فزاینده اعتقاد دارند که فاژ درمانی یک جایگزین موثر بالقوه برای بیماران مبتلا به عفونت‌های مقاوم به درمان چند دارویی MDR است (۲۱). شواهد نشان دهنده آن است که بین سالهای ۱۹۸۰ تا اوایل قرن بیست و یکم، به دلیل محدودیت در ساخت آنتی‌بیوتیک‌های موثر، ثبت آنتی‌بیوتیک‌های جدید ۹۰ درصد کاهش یافته است و پیش‌بینی می‌شود دوران طلایی آنتی‌بیوتیک‌ها در آینده نزدیک سپری شود (۲۲).

علی‌رغم رو به گسترش بودن استفاده از باکتریوفاژها، هنوز مطالعات اختصاصی برای استفاده از این روش جدید در سالمندان وجود ندارد و سوالات زیادی در مورد فائق آمدن بر چالش‌های موجود بی‌پاسخ مانده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی کاربرد فاژدرمانی در درمان عفونت‌های باکتریایی شایع دوران سالمندی و آینده‌نگاری استفاده از آن می‌باشد.

روش کار

با توجه به اینکه فازتراپی هنوز در مراحل اولیه تحقیقات مداخله‌ای قرار دارد، این مطالعه با رویکرد آینده نگاری در سال ۱۴۰۳ انجام شد تا پیش‌بینی و ترسیم کاربرد آتی این تکنولوژی در سلامت سالمندان، را ممکن سازد. در آینده نگاری محقق سعی دارد با شناسایی و ترسیم آینده‌های بدیل، به افزایش انعطاف‌پذیری در سیاست‌گذاری و ایجاد دیدگاه‌های جدید کمک نماید. از این رو در مطالعه تأثیرات گسترش فن آوری‌های نوین از جمله روش‌های تشخیصی و درمانی جدید، اهمیت فراوان دارد. تاکنون، چارچوب‌های مختلفی برای آینده نگاری توسط صاحب‌نظران ارائه شده است (۲۳). در مطالعه حاضر از روش آینده نگاری هورتون استفاده شده است که شامل سه مرحله (۱) مرحله ورودی و یا جمع‌آوری داده‌ها (۲) ترجمه و تفسیر دانش حاصل از مرحله ورودی برای رسیدن به درک مفهومی از آینده (۳) یکسان‌سازی و ارزیابی درک مفهوم بدست آمده در مرحله قبل به منظور ایجاد تعهد و اجرا در سازمان‌های ذی ربط می‌باشد (۲۴).

در این مطالعه، مرحله اول شامل جمع‌آوری داده‌های لازم و سپس مقایسه، تخلیص، جمع‌بندی، ساختاردهی و فرم‌دهی اطلاعات بود. این فرآیند به منظور حذف موارد نامربوط و اطمینان از قرارگیری اطلاعات در قالبی که امکان مدیریت و بررسی را داشته باشند، انجام شد. به منظور جمع‌آوری داده‌ها به نحوی که در مراحل بعدی قابل استفاده باشند، اقدامات زیر انجام شد:

- محاسبه میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در سالمندان با استفاده از داده‌های خام سازمان بهداشت جهانی
- جستجو و معرفی بکتری‌های شایع تهدید کننده سلامت دوران سالمندی

- توضیح اهمیت اپیدمیولوژیک هر کدام از عفونت‌های فوق در سالمندان

- جستجو و معرفی مطالعات مداخله‌ای شاخص در زمینه تأثیر فازدرمانی بر باکتری‌های ذکر شده

با توجه به محدود بودن منابع مرتبط به «کاربرد فازدرمانی در سالمندی»، برای جمع‌آوری داده‌های فوق علاوه بر جداول سازمان بهداشت جهانی از مرور غیرنظام مند منابع در پایگاه‌های google scholar، PubMed، Scopus، Web of Science از طریق کلیدواژه‌های مرتبط انگلیسی مثل «عفونت» و «شایع» و «سالمندان» و همین‌طور «فازتراپی» و نیز مطالعه منابع در دسترس با استفاده از نظرات و راهنمایی‌های متخصصین عفونی و ویروس‌شناسی استفاده شده است. در مرحله دوم آنالیز ورودی‌های مرحله قبل با هدف تبدیل دانش ترجمه شده به زبانی مناسب برای ادراک سازمانی، انجام شد. در مرحله سوم، یکسان‌سازی، ارزیابی خروجی‌ها به منظور ترسیم دورنمایی از آینده موضوع مورد مطالعه و ارائه پیشنهادات کاربردی انجام شد. این مرحله با بهره‌گیری از پانل متخصصین متشکل از متخصصین مرتبط مثل متخصصین بیماری‌های عفونی، ویروس‌شناسی، سالمندشناسی، پرستاری سالمندی و رفاه و سلامت اجتماعی انجام گردید.

یافته‌ها

بر اساس یافته‌های استخراج شده و آنالیز داده‌های خام منتشر شده توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۹ مجموع میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در تمامی سنین در هر دو جنس ۵,۱۰۱,۲۰۰ مورد بوده است که از این میزان ۱,۴۴۴,۴۶۶ مورد معادل ۲۸,۳ درصد مربوط به مرگ و میر در اثر بیماری‌های عفونی در سالمندان ۶۰ سال و بالاتر بوده است (۲۵) (جدول ۱).

جدول ۱: مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در سطح جهان در سال ۲۰۱۹ *

مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در همه گروه‌های سنی (در صد)	مرگ و میر در گروه سنی ۶۰-۶۹ سال ناشی از بیماری‌های عفونی (در صد)	مرگ و میر در گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر ناشی از بیماری‌های عفونی (در صد)	مرگ و میر در گروه سنی بالای ۶۰ سال ناشی از بیماری‌های عفونی (در صد)
مردان	۲,۷۲۲,۱۲۶ (۱۰۰)	۲۴۵,۸۱۳ (۹,۰۳)	۴۲۸,۳۳۶ (۱۶,۱۰)
زنان	۲,۳۷۹,۰۷۴ (۱۰۰)	۱۹۷,۶۸۹ (۸,۸۱)	۵۶۲,۶۲۸ (۲۳,۸۵)
هر دو جنس	۵,۱۰۱,۲۰۰ (۱۰۰)	۴۴۳,۵۰۲ (۸,۷)	۹۹۰,۹۶۴ (۱۹,۶۶)

(* با توجه به کیفیت سیستم‌های تشخیصی، ثبت و گزارش علل مرگ و میر در کشورهای مختلف، امکان دارد که میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی که گزارش شده کمتر از میزان واقعی بوده و یا با میزان واقعی تفاوت داشته باشد. داده‌های جدول برگرفته از مطالعه همدانچی و همکاران، بررسی علل و روند مرگ و میر سالمندان ایرانی در دوره زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹).

آریا همدان چی و همکاران

می‌شوند (۲۶). در جدول ۲ عفونت‌های باکتری‌های شایع در عفونت‌های سالمندی ذکر شده‌اند (۱، ۲۷-۳۳).

عفونت‌های تنفسی، ادراری، پوست، گوارشی، باکتری‌می و سپتی‌سمی از عفونت‌های شایع در دوران سالمندی گزارش شده‌اند که در اکثر موارد به دلایل میکربی ایجاد

جدول ۲: عفونت‌های باکتریایی شایع دوران سالمندی

نوع بیماری	عواملی میکربی شایع	نوع بیماری	عواملی میکربی شایع
پنومونی	استرپتوکوکوس پنومونیه هموفیلوس آنفوانزا لژیونلا پنوموفیلا استافیلوکوکوس اورئوس کلبسیلا پنومونیه سودوموناس آئروژینوزا آسیتوباکتر بومانی	عفونت‌های گوارشی	سالمونلا شیگلا کمپیلوباکتر اشریشیا کلی کلستریدیوم دیفیسیل (در بخش‌های مراقبتی)
عفونت‌های دستگاه ادراری	اشریشیا کلی استافیلوکوکوس اورئوس کلبسیلا پنومونیه سودوموناس آئروژینوزا استرپتوکوکوس پنومونیه آسیتوباکتر بومانی	باکتری‌می و سپتی‌سمی	اشریشیا کلی استافیلوکوکوس اورئوس کلبسیلا پنومونیه سودوموناس آئروژینوزا استرپتوکوکوس پنومونیه آسیتوباکتر بومانی
عفونت‌های پوستی	استافیلوکوکوس اورئوس استرپتوکوک‌های بتا همولیتیک سودوموناس آئروژینوزا کلبسیلا اشریشیا کلی آسیتوباکتر بومانی		

ریوی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک محسوب می‌شوند (۳۸). نتایج یک مطالعه توسط لردسیتی‌کول و همکاران نشان داد که به دلیل خواص ژنتیکی و بیولوژیکی فاز VLI، می‌توان آن را به عنوان یک کاندیدای بالقوه برای درمان عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا در نظر گرفت (۳۹).

کلبسیلا پنومونیه: یک باکتری گرم منفی است که به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب شناخته می‌شود. این باکتری می‌تواند طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها مانند باکتری‌می، پنومونی و عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs) را در افراد دارای نقص ایمنی یا بیماران بستری ایجاد کند (۴۰). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، رشد مقاومت مشاهده شده کلبسیلا پنومونیه به داروهای خط آخر مانند کارباپنم‌ها، یک نگرانی عمده جهانی است که نیاز به تحقیق و توسعه درمان‌های جدید برای مقابله با این تهدید مهم برای سلامت انسان دارد (۸). چندین مطالعه آزمایشگاهی و بالینی نمایانگر آن است که باکتری‌فاز می‌تواند برای مقابله با کلبسیلا پنومونیه مقاوم به درمان چند دارویی به کار رود (۴۱). نتایج یک مطالعه آزمایشگاهی

در میان باکتری‌های فوق، مقاومت به آنتی‌بیوتیک در سودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیا کلی، آسیتوباکتر بومانی و استافیلوکوکوس اورئوس در مناطق مختلف دنیا بسیار بالا گزارش شده است که می‌تواند میزان مورتالیته، موربیدیته و مدت زمان بستری و هزینه‌های مربوط به درمان را بالا برده و مشکلات سلامت عدیده‌ای نیز برای سالمندان بوجود آورد (۳۴).

سودوموناس آئروژینوزا: عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری به دلیل مقاومت‌های دارویی، بسیار چالش‌زا است. این باکتری که در محیط فیزیکی به صورت شایع یافت می‌شود، می‌تواند عامل بسیاری از عفونت‌ها از جمله پنومونی، عفونت دستگاه ادراری و باکتری‌می شود (۳۵، ۳۶). شواهد نشان می‌دهد که فاز درمانی می‌تواند در از بین بردن این عامل بیماری‌زا موثر باشد. نتایج مطالعه یانگ و همکاران نشان داد که استنشاق فاز KPP10 می‌تواند در درمان عفونت ریه ایجاد شده بر اثر سودوموناس آئروژینوزا در موش موثر باشد (۳۷). یک مطالعه مروری توسط ایسلت و همکاران نشان می‌دهد که باکتری‌فازها دارای ویژگی‌های مطلوب برای درمان و پیشگیری عفونت‌های

توسط حسینعلی و همکاران نشان داد که باکتریوفاژ جدیدی به نام ΦAYH یک جایگزین امیدوارکننده برای درمان کلبسیلا پنومونی مقاوم به درمان چند دارویی است (۴۲). همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فاژ vB_KpnS_SXFY507 می‌تواند نرخ بقای لارو گالریا ملونلا آلوده به کلبسیلا پنومونیه را از ۲۰ به ۶۰ درصد در عرض ۷۲ ساعت پس از درمان افزایش دهد (۴۳).

اشریشیا کلی: به عنوان شایع‌ترین علت باکتری می در کشورهای با درآمد بالا گزارش شده است که ۲۷ درصد از موارد باکتری می ثبت شده را تشکیل می‌دهد. میزان کشندگی آن ۱۲ درصد برآورد شده است و میزان بروز آن در هر ۱۰۰ هزار نفر سالیانه بیش از ۱۰۰ مورد در سنین ۵۵ تا ۷۵ سال و بیش از ۳۰۰ مورد در سنین ۷۵ تا ۸۵ سال گزارش شده است (۴۴). با توجه به افزایش عفونت‌های ناشی از اشریشیا کلی و افزایش مقاومت ضد میکروبی، روش‌های درمانی جایگزین مانند استفاده از باکتریوفاژها به صورت فزاینده در حال مطالعه هستند (۴۵). کورف و همکاران از یک کوکتل حاوی شش باکتریوفاژ استفاده کردند که در محیط آزمایشگاهی قادر به کنترل بیوفرم‌های اشریشیا کلی بود (۴۶). اسماعیل و همکاران نشان دادند که فاژ vB_Ec_ZCEC14 دارای اثر ضد باکتریایی قوی بر علیه اشریشیا کلی جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری است که می‌تواند درمانی بالقوه و قابل توجه برای درمان باکتری اشریشیا کلی اوروپاتوزن مقاوم به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته شود (۴۷).

آسینتوباکتر بومانی: یکی از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی است که به عنوان یک تهدید جدی برای سلامت عمومی گزارش شده است. این باکتری فرصت طلب دارای سطحی بالایی از سازگاری و مقاومت است که کاربرد آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کارباپنم را محدود می‌کند. نشان داده شده که مقاومت چند دارویی، در آسینتوباکتر بومانی به طور قابل توجهی در آسیا و آمریکا در حال گسترش است (۴۸). تو استدلال می‌کند که فاژ درمانی یک درمان موثر بالقوه در برابر آسینتوباکتر بومانی مقاوم به چند دارو است و استفاده از توالی یابی نسل بعد NGS، ویرایش ژن و فناوری‌های هوش مصنوعی می‌تواند فاژهای شخصی‌سازی شده را بهینه کرده و درمان این عامل عفونت را ارتقا دهد (۴۹).

استافیلوکوکوس اورئوس یکی از علل اصلی باکتری می،

اندوکاردیت، عفونت‌های استخوانی و مفصلی، پوست، بافت نرم و ریوی است. انواع مقاومی به آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام در دهه‌های گذشته در حال گسترش بوده‌اند. بیشترین میزان بروز در افراد خیلی جوان یا خیلی مسن رخ می‌دهد (۵۰). جهش ژنتیکی یا بدست آوردن عوامل تعیین کننده مقاومت، این باکتری را قادر می‌سازد تا به تمام انواع آنتی‌بیوتیک‌های موجود مقاوم شود (۵۱). از آنجایی که فاژهای استافیلوکوک مستقل از مکانیسم آنتی‌بیوتیک عمل می‌کنند، می‌توان آن‌ها را به عنوان یک درمان جایگزین در برابر عفونت در نظر گرفت. این اثر هم در مطالعات تجربی روی حیوانات و نیز در انسان مشاهده شده است. با این حال، برخی از مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که وجود پلاسما، سرم یا مایع مفصلی می‌تواند فعالیت لیتیک آن‌ها را کاهش دهد (۵۲).

یه طور کلی می‌توان گفت استفاده نادرست و بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، تجویز نامناسب، موانع نظارتی بر توسعه و در دسترس بودن داروها و توسعه ناکافی آنتی‌بیوتیک‌های جدید از جمله روندهای کلیدی و موثر بر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند (۵۳). شواهد نمایانگر آن است که توسعه دامداری‌ها به عنوان یک مخزن بالقوه برای برخی از این عفونت‌های مقاوم به درمان، با افزایش میزان عفونت‌های قابل انتقال از حیوان به انسان می‌تواند موجب گسترش مقاومت‌های دارویی شوند (۵۴).

مقاومت میکروبی، یک پدیده تکاملی اجتناب ناپذیر است که از طریق جهش‌های ژنتیکی به منظور بقا و محافظت ارگانسیم بروز می‌کند. توسعه فزاینده مقاومت میکروبی در دو دهه گذشته خطر جدی برای سلامت عمومی جهانی به همراه داشته و به صورت قابل ملاحظه، گزینه‌های درمانی را محدود می‌کند (۵۵). تا جایی که بررسی روند مقاومت برخی از میکروب‌ها نشان می‌دهد شیوع آن‌ها افزایش یافته است (۵۶). حتی با ظهور داروهای جدید هم انتظار مقاومت دارویی نسبت به آن‌ها وجود دارد و همگام‌سازی تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید با سرعت گسترش مقاومت دارویی، امری پیچیده و غیرقابل پیش‌بینی است. از اینرو استفاده از فاژ درمانی می‌تواند یکی از سناریوهای موفق در مقابله با مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها باشد. بررسی اقدامات و مطالعات انجام شده بر روی سویه‌های شایع و مقاوم به درمان در دوره سالمندی نشان می‌دهد که فاژ درمانی می‌تواند بر روی مهار این باکتری‌ها موثر باشد.

به مطالعات بیشتری دارد. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که تأثیر برخی باکتریوفازها که به صورت موضعی استفاده می‌شوند در محیط بالینی به دلیل وجود بزاق و سایر ترشحات موضعی ممکن است کمتر از میزان گزارش شده در مطالعات آزمایشگاهی باشد (۵۲). دلایل دیگری نیز ممکن است وجود داشته باشد که کاربرد فازدرمانی را محدود کند، با این وجود در حال حاضر در برخی کشورها مثل گرجستان و لهستان، فاز درمانی از طریق موسساتی چون باکتریوفاز، میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی الیو و موسسه ایمونولوژی و درمان تجربی لودویک هیرسفلد انجام می‌شود (۶۰، ۶۱). هرچند نمی‌توان به طور دقیق درباره آینده فازدرمانی و خصوصاً کاربرد آن در سالمندان اظهار نظر کرد، ولی با توجه به پیشرفت‌های حاصله در به کارگیری از هوش مصنوعی در تولیدات و محصولات دارویی و پزشکی، می‌توان گفت که تکنولوژی‌های جدید می‌تواند در پیشرفت و ارتقا فازدرمانی به صورت قابل ملاحظه‌ای موثر باشد (۶۲). پیرنی به این پیشرفت در آینده خوش بین است به این اعتقاد دارد با گسترش باکتریوفازها نیاز به تولید برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با باکتری‌های مقاوم کمتر خواهد شد. وی پیش‌بینی می‌کند تا سال ۲۰۳۵ استفاده تکنولوژی هوش مصنوعی و فناوری دفتر کل توزیع شده (DL) محققین را قادر خواهد ساخت تا به جای استفاده از فازهای طبیعی، از فازهای مهندسی شده و سنتتیک بهره بگیرند. این تغییر کمک می‌کند فازدرمانی جنبه شخصی‌سازی شده بیشتری داشته باشد. علاوه بر این با کمک سازمان‌های بهداشتی در سطوح مختلف، محققین قادر خواهند بود در زمان مواجهه با اپیدمی‌های نوظهور با سرعت بیشتری به فازهای طراحی شده جدید دست پیدا کنند. توانایی بیشتر متخصصین در تولید فازهای پیش‌بینی شده، نیاز به بانک‌های فاز و مشکلات مربوط به توزیع آن‌ها را کاهش خواهد داد. پیشرفت دستگاه‌های تولید و طراحی فازهای سنتتیک، این فناوری را برای استفاده در مسافرت‌ها و اقامت‌های فضایی، مورد توجه قرار داده است. پیرنی همچنین پیش‌بینی می‌کند فازهای طراحی شده و سنتتیک در آینده، سازه‌های مولکولی کوچک‌تری داشته و از اینرو عوارض احتمالی کمتری برای بافت‌های مختلف داشته باشند (۶۳). انتظار می‌رود سالمندان نیز به عنوان گروه‌های در معرض عفونت‌های مقاوم و شدید، از این تکنولوژی جدید بهره‌مند شوند. آبدون و همکارانش

مطالعه پیش رو با هدف بررسی کاربرد فازدرمانی در درمان عفونت‌های باکتریایی شایع دوران سالمندی و آینده‌نگاری استفاده از آن صورت پذیرفت. عفونت‌ها یکی از عوامل تهدیدکننده سلامت سالمندان هستند که نقش به‌سزایی در افزایش مرگ و میر، موربیدیت و کاهش کیفیت زندگی آنان دارند. عفونت‌ها در سالمندان عامل یک سوم از مرگ و میرهای این گروه سنی هستند (۲۶). در حدود ۱۵ درصد مراجعات سالمندان به بخش‌های اوتانس در آمریکا به دلایلی همچون عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی، عفونت‌های اداری و عفونت خون گزارش شده است (۱). بر اساس شواهد، ابتلا به پنومونی در سالمندان ساکن جامعه به تنهایی می‌تواند موجب افزایش شش برابری مورتالیت و نیز کاهش ۱۶ درصدی کیفیت زندگی بعد از ترخیص بیمارستان شود (۵۷). کاهش عملکرد سیستم ایمنی، کم تحرکی، مشکلات دستگاه ادراری و عدم رعایت بهداشت شخصی از جمله عوامل خطری هستند که بسیاری از سالمندان را برای ابتلا به بیماری‌های عفونی مستعد می‌سازد (۵۸). بنابراین می‌توان گفت سالمندان به دلایل مختلف در معرض خطر بیشتری از ابتلا به بیماری‌های عفونی قرار دارند. از سویی دیگر، عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها و عفونت‌های بیمارستانی دو چالش بزرگ در سلامت عمومی جامعه، به ویژه سلامت سالمندان هستند (۵۹). در این میان فازدرمانی به عنوان درمانی نوید بخش و امیدوار کننده برای مقابله با این بحران سلامت مطرح شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد اگر چه فازدرمانی در مراحل اولیه مطالعات آزمایشگاهی و بالینی قرار دارد و هنوز شواهد بالینی کافی برای استفاده گسترده از آن وجود ندارد اما به صورت بالقوه می‌تواند به عنوان درمانی جایگزین یا همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها در نظر گرفته شود. همچنین شواهد نشان می‌دهد که فازدرمانی بر روی باکتری‌های شایع و مشکل ساز در دوران سالمندی می‌تواند موثر باشد. با این وجود بیشتر مطالعات در فاز آزمایشگاهی و یا مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده‌اند و هنوز مطالعات کارآزمایی بالینی کافی در انسان و به ویژه سالمندان وجود ندارد. علی‌رغم اینکه باکتریوفازها به صورت اختصاصی صرفاً به باکتری‌های هدف حمله می‌کنند و از نظر تئوری و نیز معدود مطالعات بالینی، عوارض چندانی گزارش نشده است ولی بررسی عوارض جانبی احتمالی نیاز

نیز معتقدند که در مواجهه با بحران ناامید کننده مقاومت به آنتی‌بیوتیک، باکتریوفازها در آینده افقی روشن در مبارزه با بیماری‌های عفونی خواهند بود. آنان با استناد به اینکه مطالعات مختلف عوارض جانبی خاصی در درمان با باکتریوفاز گزارش نکرده‌اند، استفاده کم پزشکان غربی از این نوع درمان را ناشی از عدم دریافت مجوز و گواهی‌های مورد نیاز می‌دانند نه به دلیل عدم اطلاع پزشکان از فواید فاز درمانی (۶۴). آنچه در حال حاضر برای شروع گسترده استفاده از باکتریوفازها در همه گروه‌های سنی به خصوص سالمندان دارای اهمیت است در درجه اول کیفیت و ایمنی است زیرا موفقیت فاز درمانی به شدت به ایمنی آماده‌سازی فاز نیز بستگی دارد. اگرچه باکتریوفازها به عنوان مواد بیولوژیکی طبقه‌بندی شده‌اند و به این ترتیب، باکتریوفازها در محدوده قوانین دارویی قرار می‌گیرند، تولید باکتریوفازها برای درمان باید با مقررات سختگیرانه‌ای که معمولاً برای محصولات دارویی اعمال می‌شود مطابقت داشته باشد تا از استانداردهای با کیفیت مناسب برای استفاده مورد نظر اطمینان حاصل شود (۶۵، ۶۶).

علی‌رغم چشم اندازهای روشن برای استفاده از فازدرمانی در درمان بیماری‌های عفونی از جمله عفونت‌های دوران سالمندی بنظر می‌رسد برخی جوانب باکتریوفازدرمانی مثل چگونگی پاسخ ایمنی بدن به باکتریوفازها، فارماکودینامیک فازدرمانی و تداخلات دارویی احتمالی با فازدرمانی خصوصاً در مصرف داورهای متعدد در سالمندان (۶۷، ۶۸) و نیز مواردی مثل احتمال جهش‌های خودبه خودی در حین نگهداری طولانی مدت باکتریوفازها (۶۹)، نیاز به مطالعه بیشتر دارد. از دغدغه‌های دیگر که در آینده باید به آن توجه شود، قابل تهیه بودن این درمان جدید برای سالمندان است به نحوی که بتوانند به آن دسترسی داشته و هزینه‌های آن را پرداخت نمایند.

در ایران نیز بیماری‌های عفونی تاثیرات منفی قابل ملاحظه‌ای در ابعاد جسمی، روانی، اجتماعی و اقتصادی سالمندان به همراه دارند (۷۰). در زمینه بیماری‌های میکربی، مطالعات متعددی بر روی باکتری‌های شب‌گلا، لیستریا، ایشیریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس انجام شده است که نمایانگر مقاومت بالای این باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها است (۷۱-۷۴). پژوهش‌های مربوط به تاثیر فازدرمانی نیز در ایران آغاز شده که بیشتر بر مطالعات آزمایشگاهی تمرکز دارند (۷۵-۷۷). با توجه به شیوع ابتلا

به باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و نیز افزایش جمعیت سالمند در کشور، پیشنهاد می‌شود تسهیلات لازم توسط بخش دولتی فراهم شود تا از شرکت‌های دانش بنیان و بخش خصوصی برای مطالعه، طراحی و تولید باکتریوفازها در ایران حمایت شود.

همچنین گوردیلو و بار به بررسی نقش آنتی باکتریوفازها در دوران مدرن پسا آنتی‌بیوتیک، پرداخته و بر ارائه آموزش و اطلاع رسانی‌های موثر در این زمینه تاکید دارند. آن‌ها چهار خصوصیت مهم را برای این منظور پیشنهاد می‌دهند: اول تشویق رسانه‌ها برای ارائه اطلاع رسانی صحیح و افزایش آگاهی‌های عمومی در مورد فازدرمانی. دوم ارائه آموزش‌های تخصصی در سطح وسیع به دانشمندان، درمان‌گران، شرکت‌های دارویی و بیوتکنولوژی، دست‌اندرکاران بهداشت عمومی، سیاست‌گذاران و قانون‌گذاران. سوم حصول اطمینان از این که این پیام‌های آموزشی واضح، دقیق و صادقانه است به صورتی که درک اجتماعی از فازدرمانی را ارتقا دهد. بدیهی است شفافیت نقش اصلی در جذب اعتماد عمومی را ایفا خواهد کرد. چهارم تسری دادن آگاهی‌ها به بافت‌های اجتماعی، ادبی و حتی هنری که ظرفیت‌های بزرگی برای الهام گرفتن از این موضوعات را دارند. چنانکه یکی از جوایز پولیتزر به رمان ارواسمیت تعلق گرفت که روایت‌گر طبیعی است که از باکتریوفازها برای کنترل یک همه‌گیری استفاده می‌کند (۷۸).

به طور کلی می‌توان گفت برای غلبه بر چالش‌های لجستیکی و نظارتی در زمینه فازدرمانی، همکاری فعال بین‌المللی ضروری است. این همکاری می‌تواند دسترسی به فازدرمانی را تسهیل کرده و باعث افزایش کیفیت و ایمنی این روش‌ها شود. علاوه بر آن، تعامل نزدیک بین پزشکان و دانشمندان برای پر کردن شکاف‌های دانش موجود و تسریع در پیشرفت‌های علمی در زمینه فازدرمانی، حیاتی است. تبادل اطلاعات و تجربیات، برگزاری کنفرانس‌ها و کارگاه‌های آموزشی، و انتشار نتایج تحقیقات در مجلات علمی می‌تواند به تسریع در توسعه باکتریوفازهای مهندسی شده و بهینه‌سازی روش‌های درمانی کمک کند. به این ترتیب، با همکاری بین‌المللی و بین‌رشته‌ای، می‌توان امیدوار بود که فازدرمانی به عنوان یک روش درمانی مؤثر و ایمن برای مقابله با عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک به ویژه در گروه‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان، به طور گسترده‌تری پذیرفته شود و مورد استفاده قرار گیرد.

آریا همدان چی و همکاران

یک روش جایگزین و یا همراه با آنتی‌بیوتیک برای مهار و درمان عفونت‌های شایع و مقاوم به آنتی‌بیوتیک در سالمندان مطرح شود. لازم است در کنار مطالعه فازدرمانی در گروه‌های کم خطر، کارآزمایی‌های بالینی بر روی سالمندان نیز انجام شود. پیش‌بینی می‌شود با به‌کارگیری فن‌آوری‌های جدید در آینده، فاژها به صورت گسترده تولید و مورد استفاده قرار گیرند. در این خصوص همکاری‌های بین‌المللی می‌تواند پیشرفت در زمینه طراحی و تولید باکتروفاژها را تسریع کند. در سطح ملی نیز با توجه به افزایش تعداد سالمندان و گزارش‌های مکرر از مقاومت‌های دارویی در باکتری‌های مختلف، پیشنهاد می‌شود ارائه تسهیلات توسط بخش دولتی برای ورود مؤسسات و مراکز دانش‌بنیان و خصوصی به مطالعه، طراحی و تولید باکتروفاژها گسترش یابد.

سیاسگذاری

لازم است از مسئولین و کارکنان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی شهید بهشتی به جهت حمایت و همکاری صمیمانه، تشکر و قدردانی نماییم.

References

1. Scott MM, Liang SY. Infections in older adults. *Emergency Medicine Clinics*. 2021;39(2):379-94. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.01.004>
2. Hamedanchi A, Rezaie F, Nafei A, Hamzezadeh H, Branch A. Causes and Trends of Mortality among Iranian Older Adults from 2000 to 2019. *Iranian Journal of Ageing*. 2024;0-. <https://doi.org/10.32598/sija.2024.3154.3>
3. Ramirez-Soto MC. Long-term, all-cause mortality risk after infection episodes in older adults. *The Lancet Healthy Longevity*. 2023;4(9):e452-e4. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00166-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00166-6)
4. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30 (1):16-22. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.852531>
5. Madrazo M, Esparcia A, López-Cruz I, Alberola J, Piles L, Viana A, et al. Clinical impact of multidrug-resistant bacteria in older hospitalized patients with community-acquired urinary tract infection. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06939-2>
6. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial

انجام این پژوهش با محدودیت‌هایی همراه بوده است. در حال حاضر منابع محدودی در مورد کاربرد فازتراپی در سالمندان در دسترس می‌باشد. همچنین از فازدرمانی در درمان بیماری‌های غیر عفونی مثل برخی سرطان‌ها هم استفاده شده است که در بحث در مورد آن در دامنه پژوهش حاضر قرار نمی‌گیرد.

نتیجه‌گیری

عفونت‌های باکتریایی از علل اصلی مرگ و میر، بیماری‌زایی، مراجعه به پزشک، افزایش طول مدت بستری در بیمارستان و افزایش هزینه‌های درمان در سالمندان به شمار می‌روند. در این میان، مقاومت‌های دارویی خصوصاً در عفونت‌های بیمارستانی موجب نگرانی‌های فزاینده‌ای در جهان شده است. از طرفی دیگر نتایج مطالعات اخیر در استفاده از باکتروفاژها علیه عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، نوید بخش یک روش نوین برای مقابله با این تهدیدات سلامت می‌باشند. اگرچه به دلیل کم بودن مطالعات انسانی، کاربرد فازدرمانی در حال حاضر محدود می‌باشد ولی بصورت بالقوه می‌تواند در آینده به عنوان

- antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
7. Walsh TR, Gales AC, Laxminarayan R, Dodd PC. Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity. *PLoS medicine*. 2023;20(7):e1004264. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264>
8. Antimicrobial resistance [Internet]. WHO. 2023 [cited Apr 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
9. Nimer NA. Nosocomial Infection and Antibiotic-Resistant Threat in the Middle East. *Infection and drug resistance*. 2022;15:631-9. <https://doi.org/10.2147/IDR.S351755>
10. Salarvan S, Abdollahi A, Afarinesh Khaki P, Norouzi Shadehi M, Beigh Mohammadi MT, Miratashi Yazdi SA, et al. Antibiotic Resistance Pattern in Intensive Care Units in a Large Referral Hospital in Iran. *Iranian journal of pathology*. 2023;18(4):433-8. <https://doi.org/10.30699/ijp.2023.1990807.3073>
11. Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. *bmj*. 2024;385.

- <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074892>
12. Soraci L, Cherubini A, Paoletti L, Filippelli G, Luciani F, Laganà P, et al. Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient. *Drugs & aging*. 2023;40(6):499-526. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01019-3>
 13. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris Jr JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(3):649-59. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>
 14. Sanz-Gaitero M, Seoane-Blanco M, van Raaij MJ. Structure and function of bacteriophages. *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. 2021:19-91. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41986-2_1
 15. Ren Y, Chen M, Wang Z, Han J-DJ. Oral microbiota in Aging and Diseases. *Life Medicine*. 2024:lnae024. <https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae024>
 16. Summers WC. Félix Hubert d'Herelle (1873-1949): History of a scientific mind. *Bacteriophage*. 2016; 6 (4):e1270090. <https://doi.org/10.1080/21597081.2016.1270090>
 17. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS microbiology reviews*. 2020;44(6):684-700. <https://doi.org/10.1093/femsre/uaaa017>
 18. Díaz-Muñoz SL, Koskella B. Bacteria-phage interactions in natural environments. *Advances in applied microbiology*. 2014;89:135-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4>
 19. Koskella B, Meaden S. Understanding bacteriophage specificity in natural microbial communities. *Viruses*. 2013;5(3):806-23. <https://doi.org/10.3390/v5030806>
 20. de Nies L, Kobras CM, Stracy M. Antibiotic-induced collateral damage to the microbiota and associated infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(12):789-804. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00936-9>
 21. Holger D, Kebraie R, Morrisette T, Lev K, Alexander J, Rybak M. Clinical pharmacology of bacteriophage therapy: A focus on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antibiotics*. 2021;10(5):556. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050556>
 22. Luepke KH, Suda KJ, Boucher H, Russo RL, Bonney MW, Hunt TD, et al. Past, present, and future of antibacterial economics: increasing bacterial resistance, limited antibiotic pipeline, and societal implications. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(1):71-84. <https://doi.org/10.1002/phar.1868>
 23. Namdarian L. Presentation of a comprehensive farmework for futures studies in technology. *International Conference on Future of Engineerring and Technology*; Tehran: SID; 2017.
 24. Horton A. A simple guide to successful foresight. *Foresight*. 1999;1(1):5-9. <https://doi.org/10.1108/14636689910802052>
 25. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. WHO. 2019 [cited 2024]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>.
 26. Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. *American family physician*. 2001;63(2):257-69.
 27. Henig O, Kaye KS. Bacterial Pneumonia in Older Adults. *Infectious disease clinics of North America*. 2017;31(4):689-713. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.015>
 28. Gu H, Liu D, Zeng X, Peng LS, Yuan Y, Chen ZF, et al. Aging exacerbates mortality of *Acinetobacter baumannii* pneumonia and reduces the efficacies of antibiotics and vaccine. *Aging*. 2018;10(7):1597-608. <https://doi.org/10.18632/aging.101495>
 29. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(8):927-33. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb01862.x>
 30. Laube S. Skin infections and ageing. *Ageing Research Reviews*. 2004;3(1):69-89. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2003.08.003>
 31. Scallan E, Crim SM, Runkle A, Henao OL, Mahon BE, Hoekstra RM, et al. Bacterial Enteric Infections Among Older Adults in the United States: Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 1996-2012. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2015;12(6):492-9. <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1915>
 32. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and sepsis in older adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2007;23(3):633-47.

- <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.05.003>
33. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infectious Disease Clinics*. 2017;31(4):731-42. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.010>
 34. Mwangi J, Hao X, Lai R, Zhang Z-Y. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zoological research*. 2019;40(6):488. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062>
 35. Fluit A, Schmitz F-J, Verhoef J, Group ESP. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;20:188-91. <https://doi.org/10.1007/s100960100455> <https://doi.org/10.1007/s10096-001-8078-8>
 36. Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa-a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of medical microbiology*. 2009;58(9):1133-48. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.009142-0>
 37. Yang X, Haque A, Matsuzaki S, Matsumoto T, Nakamura S. The Efficacy of Phage Therapy in a Murine Model of Pseudomonas aeruginosa Pneumonia and Sepsis. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:682255. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.682255>
 38. Eiselt VA, Bereswill S, Heimesaat MM. Phage therapy in lung infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa - A literature review. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2024;14(1):1-12. <https://doi.org/10.1556/1886.2023.00060>
 39. Lertsittikul V, Thongdee M, Chaiwattananrungruengpaisan S, Atitthep T, Apiratwarrasakul S, Withatanung P, et al. A novel virulent Litonavirus phage possesses therapeutic value against multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa. *Scientific Reports*. 2022;12(1):21193. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25576-6>
 40. Abbas R, Chakkour M, Zein El Dine H, Obaseki EF, Obeid ST, Jezzini A, et al. General Overview of Klebsiella pneumonia: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology*. 2024;13(2):78. <https://doi.org/10.3390/biology13020078>
 41. Mohammadi M, Saffari M, Siadat SD. Phage therapy of antibiotic-resistant strains of Klebsiella pneumoniae, opportunities and challenges from the past to the future. *Folia microbiologica*. 2023;68(3):357-68. <https://doi.org/10.1007/s12223-023-01046-y>
 42. Hussein AY, Abdulsattar BO, Al-Saryi NA. Isolation, characterization and antibiofilm efficacy of a novel Klebsiella pneumoniae phage. *Reviews and Research in Medical Microbiology*. 9900.
 43. Feng J, Li F, Sun L, Dong L, Gao L, Wang H, et al. Characterization and genome analysis of phage vB_KpnS_SXFY507 against Klebsiella pneumoniae and efficacy assessment in Galleria mellonella larvae. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1081715. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1081715>
 44. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AH, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, et al. Epidemiology of Escherichia coli bacteremia: a systematic literature review. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(7):1211-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa210>
 45. Nikulin N, Nikulina A, Zimin A, Aminov R. Phages for treatment of Escherichia coli infections. *Progress in molecular biology and translational science*. 2023;200:171-206. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.03.011>
 46. Korf IHE, Kittler S, Bierbrodt A, Mengden R, Rohde C, Rohde M, et al. In Vitro Evaluation of a Phage Cocktail Controlling Infections with Escherichia coli. *Viruses*. 2020;12(12). <https://doi.org/10.3390/v12121470>
 47. Ismael NM, Azzam M, Abdelmoteleb M, El-Shibiny A. Phage vB_Ec_ZCEC14 to treat antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from urinary tract infections. *Virology Journal*. 2024;21(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02306-0>
 48. Ma C, McClean S. Mapping Global Prevalence of Acinetobacter baumannii and Recent Vaccine Development to Tackle It. *Vaccines*. 2021;9(6). <https://doi.org/10.3390/vaccines9060570>
 49. Tu Q, Pu M, Li Y, Wang Y, Li M, Song L, et al. Acinetobacter Baumannii Phages: Past, Present and Future. *Viruses*. 2023;15(3). <https://doi.org/10.3390/v15030673>
 50. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical*

- microbiology reviews. 2015;28(3):603-61. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
51. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology spectrum*. 2019;7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>
 52. Mutti M, Moreno DS, Reštrepo-Córdoba M, Visram Z, Resch G, Corsini L. Phage activity against *Staphylococcus aureus* is impaired in plasma and synovial fluid. *Sci Rep*. 2023;13(1):18204. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45405-8>
 53. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015;40(4):277-83.
 54. Witzany G. *Biocommunication of phages*: Springer; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45885-0>
 55. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
 56. Cerini P, Meduri FR, Tomassetti F, Polidori I, Brugnati M, Nicolai E, et al. Trends in Antibiotic Resistance of Nosocomial and Community-Acquired Infections in Italy. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2023;12(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040651>
 57. Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):208. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2302-3>
 58. Zhao X, Wang L, Wei N, Zhang J, Ma W, Zhao H, et al. Risk factors of health care-associated infection in elderly patients: a retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *BMC geriatrics*. 2019;19:1-6. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1208-x>
 59. Denkinger CM, Grant AD, Denkinger M, Gautam S, D'Agata EM. Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital—a 12-year surveillance study. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(1):227-30. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.05.006>
 60. Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Łusiak-Szelachowska M, Górski A. Phage Therapy in Poland - a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. *Front Microbiol*. 2020;11:1056. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01056>
 61. Tkhilaishvili T, Wang L, Tavanti A, Trampuz A, Di Luca M. Antibacterial Efficacy of Two Commercially Available Bacteriophage Formulations, *Staphylococcal Bacteriophage* and *PYO Bacteriophage*, Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Prevention and Eradication of Biofilm Formation and Control of a Systemic Infection of *Galleria mellonella* Larvae. *Front Microbiol*. 2020;11:110. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00110>
 62. Hamedanchi A, Nafei A, Hamzezadeh H, Lakpour M, Rezaie F. Artificial intelligence and ageing. *Journal of Gerontology*. 2023;8(2):80-5.
 63. Pirnay J-P. Phage therapy in the year 2035. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:1171. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01171>
 64. Abedon ST, García P, Mullany P, Aminov R. Phage therapy: past, present and future. *Frontiers Media SA*; 2017. p. 981. <https://doi.org/10.3389/978-2-88945-251-4>
 65. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(8):2071-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw083>
 66. Reindel R, Fiore CR. *Phage therapy: considerations and challenges for development*. Oxford University Press US; 2017. p. 1589-90. <https://doi.org/10.1093/cid/cix188>
 67. Manohar P, Tamhankar AJ, Leptihn S, Ramesh N. Pharmacological and Immunological Aspects of Phage Therapy. *Infectious Microbes & Diseases*. 2019;1(2). <https://doi.org/10.1097/IM9.000000000000013>
 68. Zalewska-Piątek B. *Phage Therapy-Challenges, Opportunities and Future Prospects*. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2023;16(12). <https://doi.org/10.3390/ph16121638>
 69. Botka T, Pantůček R, Mašláňová I, Benešik M, Petráš P, Růžicková V, et al. Lytic and genomic properties of spontaneous host-range *Kayvirus* mutants prove their suitability for upgrading phage therapeutics against *staphylococci*. *Scientific Reports*. 2019;9(1):5475. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41868-w>
 70. Nejat-zadehgan Eidgahi Z, Dehnavieh R,

- Borhaninejad V, Alikhani A, Rouhi V. The Future Wheel Model of the Effects of the Emerging Infectious Diseases Pandemics on the Elderly in Iran. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2024;18(4):606-19. <https://doi.org/10.32598/sija.2023.3641.1>
71. Sheikh AF, Moosavian M, Abdi M, Heidary M, Shahi F, Jomehzadeh N, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Shigella species isolated from diarrheal patients in Ahvaz, southwest Iran. *Infection and drug resistance*. 2019;12(null):249-53. <https://doi.org/10.2147/IDR.S187861>
72. Rahimi E, Ameri M, Momtaz H. Prevalence and antimicrobial resistance of Listeria species isolated from milk and dairy products in Iran. *Food Control*. 2010;21(11):1448-52. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.03.014>
73. Haghi F, Zeighami H, Hajiahmadi F, Khoshvaght H, Bayat M. Frequency and antimicrobial resistance of diarrhoeagenic Escherichia coli from young children in Iran. *Journal of medical microbiology*. 2014;63(3):427-32. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.064600-0>
74. Dibah S, Arzanlou M, Jannati E, Shapouri R. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains isolated from clinical specimens in Ardabil, Iran. *Iranian journal of microbiology*. 2014;6(3):163-8.
75. Naghizadeh M, Karimi Torshizi MA, Rahimi S, Dalgaard TS. Synergistic effect of phage therapy using a cocktail rather than a single phage in the control of severe colibacillosis in quails. *Poultry Science*. 2019;98(2):653-63. <https://doi.org/10.3382/ps/pey414>
76. Amiri Fahliyani S, Beheshti-Maal K, Ghandehari F. Novel lytic bacteriophages of Klebsiella oxytoca ABG-IAUF-1 as the potential agents for mastitis phage therapy. *FEMS Microbiology Letters*. 2018;365(20). <https://doi.org/10.1093/femsle/fny223>
77. Nikkhahi F, Soltan Dallal MM, Alimohammadi M, Rahimi Foroushani A, Rajabi Z, Fardsanei F, et al. Phage therapy: assessment of the efficacy of a bacteriophage isolated in the treatment of salmonellosis induced by Salmonella enteritidis in mice. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2017;10(2):131-6.
78. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clinical microbiology reviews*. 2019;32(2):10.1128/cmr.00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>