باکتریوفاژ درمانی: رویکردی جدید در مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی

دکتر حمید باخرد[1]، مجتبی غنی‌زاده[2]

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

مدت‌هاست که مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و گسترش روزافزون آن‌ها به عنوان یکی از اصلی‌ترین معضلات در درمان بیماری‌های عفونی مطرح است و مشکلات ناشی از آن همچون افزایش مرگ و میر کاهش کیفیت سلامت جامعه، افزایش هزینه‌های درمانی گریبان گیر نظام سلامت جوامع امروزی است. به همین دلیل، بخش زیادی از تحقیقات در این زمینه به مقابله با این معضل اختصاص یافته است و یکی از حوزه‌های اصلی در این رابطه استفاده از باکتریوفاژهای دست نخورده برای درمان انواع عفونت یا همان «فاژدرمانی» می‌باشد. در این مجال فواید و مضرات احتمالی این روش را بیان کرده و به بررسی اجمالی تلاش‌های صورت گرفته در این زمینه می‌پردازیم.

■ معرفی

باکتریوفاژها ویروس‌هایی هستند که فراوان‌ترین موجودات روی زمین می‌باشند که به‌طور اختصاصی از باکتری‌ها به عنوان میزبان استفاده می‌کنند. باکتریوفاژها در واقع انگل‌های اجباری باکتری‌ها هستند که با استفاده از سیستم بیوسنتز میزبان درون باکتری‌ها تکثیر می‌یابند (۱). اولین بار در سال ۱۸۹۸ هنکین و همکارانش که روی رودخانه گنگ در هند تحقیق می‌کردند دریافتند که آب این رودخانه از تکثیر باکتری مولد وبا جلوگیری می‌کند و حساسیت افرادی که از آب این رودخانه استفاده می‌کنند نسبت به بیماری کمتر است. از آن‌جایی که جوشاندن آب این خاصیت را از بین می‌برد آن‌ها نتیجه گرفتند که عامل این ویژگی باید یک موجود زنده باشد (۲).

در سال ۱۹۱۵، فلیکس درل، میکروب‌شناس کانادایی ـ فرانسوی، هنگامی که در فرانسه مشغول بررسی عامل ایجاد نوعی اسهال اپیدمیک (شیگلا دیسنتری) در بین واحدهای ارتش فرانسه بود، در کمال تعجب متوجه نقاط روشن بدون باکتری در کشت سطحی این پاتوژن بر سطح پلیت شد. به علاوه او نشان داد عاملی که سبب عدم رشد این عامل در سطح پلیت می‌شود، می‌تواند از فیلترهای مخصوص جداسازی باکتری عبور کند. در سال ۱۹۱۷ هرله نتایج تحقیقات خود را چاپ کرد و عوامل میکروسکوپی کشنده باکتری‌ها را باکتریوفاژ (به معنای خورنده باکتری) نامید (۳). در همان ایام یک میکروب شناس انگلیسی به نام فردریک توارت، باکتریوفاژهای مشابهی را که میکروکوکوس‌ها را از بین می‌بردند، کشف کرد. او همچنین مشاهده کرد که این اثرات از یک کلنی به کلنی دیگر انتقال پیدا می‌کند و حتی رقیق شده کلنی‌های لیز شده که از فیلتر باکتریایی نیز عبور داده شده بود هم می‌توانست باکتری‌های دیگر را لیز کند اما با حرارت دادن خاصیت لیتیک فیلترا از بین می‌رفت. بدین ترتیب باکتریوفاژها به عنوان عوامل جدید از بین برنده باکتری‌ها کشف شدند (۲،۴).

از آن زمان تحقیقات به منظور استفاده از این ویروس‌ها برای درمان بیماری‌های عفونی آغاز شد اما در سال ۱۹۴۱ در پی کشف آنتی‌بیوتیک‌ها و گسترش بسیار سریع استفاده از آن در اروپا و آمریکا، دانشمندان غربی برای مدت طولانی علایق خود را برای پژوهش در زمینه فاژدرمانی از دست دادند (۵). در حالی که در اروپای شرقی و آسیای میانه (علی‌الخصوص در کشورهای روسیه و گرجستان) این تحقیقات ادامه داشت به‌طوری که حتی طی جنگ جهانی دوم فاژدرمانی برای درمان عفونت‌های مختلف سربازان شوروی سابق (مانند اسهال، قانقاریا) استفاده می‌شد (۶،۷) اما از سال ۱۹۵۰ در پی ایجاد و گسترش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در اروپا و آمریکا، تحقیقات روی باکتریوفاژها و توجه دانشمندان به رفع این مشکل مجددا در اروپا و آمریکا رونق گرفت.از آن زمان تاکنون پژوهش‌ها در زمینه فاژدرمانی همچنان ادامه دارد و با توجه به موارد موفق فاژدرمانی همچون درمان عفونت‌های سوختگی اشریشیا کلی، درمان عفونت‌های دستگاه تناسلی، درمان اسهال‌های شیگلایی و ... به نظر می‌رسد بتوان با شناخت بیشتر باکتریوفاژها و برطرف کردن نگرانی‌های موجود در رابطه با استفاده انسانی از آن‌ها، از فاژدرمانی به منظور مقابله با مشکل مقاومت‌های میکروبی بهره جست (۸).

مطالعات بعدی درباره فاژها نشان داد که فاژها دو چرخه حیاتی لیتیک و لیزوژنیک دارند. در چرخه لیتیک فاژها پس از ورود به داخل باکتری حساس تکثیر یافته و در نهایت باکتری را لیز می‌کنند. لیز شدن باکتری بدین صورت انجام می‌گیرد که فاژ یک پروتئین لیزکننده سنتز می‌کند که دیواره باکتری را از داخل از بین می‌برد. با متلاشی شدن باکتری فاژهای جدید (progeny phages) بیرون می‌ریزند و در تماس با باکتری‌های جدید به آن‌ها می‌چسبند و این چرخه دوباره تکرار می‌شود. دسته دیگر فاژها به صورت نهفته (Lysogenic) زندگی می‌کنند. فاژهای نهفته بعد از ورود به باکتری تکثیر

نمی‌کنند و باکتری را لیز نمی‌کنند بلکه ژنوم خود را وارد ژنــوم باکتری کــرده و همراه ژنوم باکتری با همانندســازی کروموزوم باکتری همانندســازی کرده و به نسل‌های بعدی منتقل می‌شوند (۴،۵،۹). باکتریوفاژها از نظر مورفولوژیکی متنوع هســتند و حــدود ۹۶ درصــد فاژهایی که تاکنون شناســایی شــده‌اند، در راســته فاژهای دمدار که شــامل سه خانواده Siphoviridae، Myoviridae، Podoviridae است قرار دارند (۵،۱۰،۱۱).

■ مزایای اســتفاده از باکتریوفاژها در درمان بیماری‌ها

در فاژدرمانی از پتانسیل لیزکنندگی باکتریوفاژها برای از بیــن بردن باکتری‌های پاتوژن اســتفاده می‌شــود. بدین صورت که باکتریوفــاژ موثر علیه عامل پاتوژن ابتدا از بانک فاژ انتخاب شــده، یا به وسیله غربالگری نمونه‌های محیطی مشکوک یافت می‌شود. سپس باکتریوفاژ به صورت اشکال دارویی مختلف (محلول شســت و شو، قطره چشمی و ...) به موضع عفونت منتقل می‌شــود. از جمله مزایای فاژدرمانــی عبارتنــد از: فاژهای مورد اســتفاده در فاژدرمانی باکتریوســیدال هســتند، در صورتی که یک باکتری به یک باکتریوفاژ لیتیک آلوده شــود قطعا از بین خواهد رفت، زیرا فاژها تا جایی تکثیر می‌شوند که دیواره باکتری متلاشی شود اما برخی آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند تتراسایکلین) تنها مانع رشد باکتری می‌شــوند (باکتریواســتاتیک) و این باعث می‌شــود با مواجه طولانی آنتی‌بیوتیک با باکتری خطــر گســترش مقاومت افزایش یابــد (۱۲،۱۳). تنظیــم مقدار مصرف خود به خودی، باکتریوفاژها به علت ماهیت انگلی خود در حضور باکتری پاتوژن می‌توانند حتی با تعداد کم تکثیر شــوند و تا از بین رفتــن کامل پاتوژن به تکثیر خود ادامه دهند. با از میان رفتن عامل پاتوژن تکثیر فاژها نیز متوقف شده و به تدریج از بدن دفع می‌شوند. در حقیقت، فاژها به نوعی مقدار خود را تنظیم می‌کنند (۱۴). اثرات کم‌تر بر سلول‌های انسانی، فاژها ویروس‌هایی هستند که اثرات خود را منحصرا بر باکتری میزبان خود اعمال می‌کنند. به همین دلیــل برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها اثری بر سلول‌های انسانی نداشته و عوارض جانبی کم‌تــری دارند (۴،۱۴،۱۵،۱۶). اثرات کم‌تر بر فلور طبیعــی بدن، به علت طیف اثر بســیار اختصاصی بــر خــلاف آنتی‌بیوتیک‌ها که اثرات کشــندگی و استاتیک خود را هم بر عامل پاتوژن و هم بر فلور طبیعی اعمال می‌کنند، باکتریوفاژها تنها بر میزبان پاتوژن خود موثر بوده و اثرات بسیار کم‌تری بر فلور طبیعی می‌گذارند. به همین دلیل عوارض ناشی از تخریب فلور طبیعی در آن‌ها مشاهده نمی‌شود (۱۶). خطر کمتر ایجاد مقاومت، باکتریوفاژها دشــمنان بیولوژیک باکتری‌ها هستند و روش‌های پیچیده‌ای در لیــز کردن آن‌ها به کار می‌برند. به همین دلیل احتمــال ایجاد مقاومت باکتریایــی به آن‌ها کم‌تر اســت. در عین حال به علت نرخ بالای جهش در ژنــوم باکتریوفاژها احتمال ایجاد مقاومت نســبت بــه آن‌ها دو چندان کاهــش می‌یابد. در حالی که عموما در صورت استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به علت ساده‌تر بودن مکانیسم اثر و همچنین عدم توانایی تغییر (همانند جهش در باکتریوفاژ)، خطر مقاومت بالاتر اســت (۱۶). عدم وجــود مقاومت متقاطع با آنتی‌بیوتیک‌ها، به علت مکانیسم اثر بسیار متفاوت

باکتریوفاژها با آنتی‌بیوتیک‌ها و تفاوت ماهیتی آن‌ها عمــلا مقاومت متقاطع مابین این دو وجود ندارد و می‌توان از فاژها برای درمان عفونت‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک (مانند استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین) بهره جست. در حالی که در صــورت مقاوم بودن یک پاتــوژن به آنتی‌بیوتیک خاص، احتمال مقاوم بودن به سایر آنتی‌بیوتیک‌های هم خانواده آن افزایش می‌یابد (۱۲،۱۶). یافتن یک باکتریوفاژ علیه یک پاتوژن به مراتب سریع‌تر و کم هزینه‌تر از طراحی و تولید یک آنتی‌بیوتیک جدید اســت (۱۷). باکتریوفاژها با اکثر فرمولاسیون‌های موجود سازگار هستند و می‌توان آن‌ها را به اشکال مختلف مانند قطره چشــمی، خوراکی و یا ســایر اشکال دارویی تولید کرد (۱۲،۱۶،۱۸). اثرات مخرب محیط زیســتی کم تر، به دلیل این‌که فاژها عمدتا از مواد ســازگار با محیط زیست، همانند پروتیین و نوکلئیک اسید، تشکیل شده‌اند، و همچنین میزبان اختصاصــی دارند، رهایش آن‌هــا در محیط اثرات مخرب کم‌تری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط زیســت می‌گذارد (۱۶). هزینه کم تر، عموما روند جداســازی، تکثیر و خالص‌ســازی باکتریوفاژها با توجه به پیشرفت روزافزون روش‌های بیوتکنولوژی به روندی کم هزینه و به صرفه نسبت به طراحی و تولید آنتی‌بیوتیک‌ها تبدیل شده است (۱۶).

■ معایــب اســتفاده از باکتریوفاژها در درمان بیماری‌ها

مضــرات احتمالــی اســتفاده از باکتریوفاژهــا عبارتند از: محدودیت در انتخاب فاژ مناسب برای فاژدرمانــی، باکتریوفاژهای مورد اســتفاده در فاژ درمانــی باید قدرت بالایــی در لیزکنندگی پاتوژن هدف خود داشــته و در عین حال کم‌ترین اثر را بر محیط عمل خــود بگذارند. برای مثال، وجود یک ژن مولد توکســین انسانی در ژنوم یک فاژ مانع از اســتفاده آن می‌شــود. حتی اگر فاژ مذکور قدرت لیزکنندگی بالایی برای پاتوژن هدف خود داشــته باشد. از طرفی، در صورتی که باکتریوفاژ به صورت لیتیک نبوده و لیزوژن باشد، نه تنها باعث لیز شدن باکتری نمی‌شود، بلکه باعث مقاوم شدن پاتوژن به آلودگی با ســایر فاژها می‌گردد و همچنین ممکن اســت موجب القای ژن مولد توکسین احتمالی در باکتری پاتوژن شود. به‌طور کلی، فاژ مورد استفاده در ایــن زمینه باید قدرت کشــندگی بالا، آســیب رســانی کم به بیمار و کینتیک مناسب مانند جذب خوب، تغلیظ مناســب در ســایت اثر را داشته باشد (۱۶،۱۹،۲۰،۲۱). طیف میزبان بســیار اختصاصی طیف اثر بســیار اختصاصی فاژها باعث می‌شود به ندرت بتــوان باکتریوفاژی را یافت که بتواند انواع ســوش‌های پاتوژن موجود در عفونت یک بیمار را لیز کند. در این جا ما نیاز به عاملی وسیع الطیف‌تر داریم کــه توانایی از بین بردن تمام ســوش‌های پاتوژن بیمار را داشته باشد. به همین منظور عموما مجبور به اســتفاده از مخلوط چند فاژ که هر کدام قدرت لیزکنندگی نســبت به یک سوش خاص را دارند، هســتیم. به این مخلــوط «کوکتل فاژی» می‌گوییم. بدیهی است که استفاده از کوکتل‌های فاژی خطــر بروز مقاومت را نیــز کاهش می‌دهد (۴،۱۸،۲۱). به علت ماهیت بیولوژیکی فاژها، آن‌ها می‌توانند موجب تحریک سیستم ایمنی بدن و بروز التهابات شدید شوند (۱۶).

■ مروری کوتاه بر فاژ درمانی انجام شده

بـا توجه به این‌که بیش‌ترین تلاش‌ها در زمینه فاژدرمانی در کشـور شوروی سابق صورت گرفته است، هم اکنون نیز کشور گرجستان در این زمینه در جهان پیشـرو اسـت. در این بخش، بیشـتر به موارد موفق فاژدرمانی در این کشـور می‌پردازیم. قبل از تجزیه شـوروی سـابق نمونه‌های مختلف باکتری‌هـای پاتـوژن از سراسـر این کشـور به «انسـتیتو الیاوا»، مرکز اصلی تحقیقات فاژدرمانی در گرجستان، فرستاده شده و به منظور باکتریوفاژ غربالگری می‌شدند. به‌طوری که درمان‌های موثری برای اسـهال شـیگلایی و عفونت‌های سوختگی سربازان ارتش و حتی قانقاریا به روش فاژ درمانی یافت شد. متاسفانه، اکثر مستندات این اقدامات به عنوان اسرار نظامی شوروی سابق طبقه‌بندی شده و با فروپاشی شوروی سابق مسکوت ماند. تا این‌که در سـال ۱۹۹۵ مجددا با حمایت دولت گرجستان فاژدرمانی رونق گرفته و محصولات فاژی وارد بازار دارویی شدند (۲۱،۲۲،۲۳). از جمله محصولاتی که هم اکنون به صورت گسترده در گرجستان مصرف می‌شوند دو محصول پیوفاژ و اینتستی فاژ هستند.

پیوفـاژ (Pyophage™) تشـکیل شـده از باکتریوفاژهـای متعددی علیـه پاتوژن‌های مولد چرک می‌باشـد. این فاژها باکتری‌های S.aureus، P.aeroginosa، E.coli دو گونـه از پروتئـوس و چندین گونه از استرپتوکوکوس‌ها را هدف می‌گیرند. این محصـول علیه عفونت‌هـای مختلف چرکی مانند عفونت‌های سـوختگی، ادراری و... استفاده می‌شود (۱۷).

اینتستیفاژ (Intestiphage™) به صورت گسترده در گرجستان برای درمان اسهال باکتریایی استفاده می‌شـود و حتی به صورت بدون نیاز به نسخه در اختیار عموم قـرار دارد. همچنین این محصول به صورت گسترده در بیمارستان‌ها به منظور پیشگیری و درمان عفونت‌های گوارشـی مورد استفاده است. اینتسـتیفاژ شـامل باکتریوفاژهـای متعـدد علیه انتروکوک‌های مختلـف علی‌الخصوص Shigella flexneri، Shigella sonei E.coli، Proteus vulgaris Proteus mirabilis می‌باشد. دو محصول پیوفاژ و اینتسـتیفاژ با توجه به سوش‌های بالینی گسترش یافته در هر سال، با باکتریوفاژهای جدید به‌روزرسانی می‌شوند (۱۷).

■ استفاده از فاژها در درمان عفونت‌های پس از جراحی

فاژدرمانـی هم اکنون در گرجسـتان به صورت گسترده برای پیشگیری و درمان عفونت‌های پس از جراحی اسـتفاده می‌شـود. همچنین این روش موفق‌تریـن روش درمـان عفونت‌هـای مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک پس از جراحی در گرجسـتان بوده اسـت. در مواردی که عفونـت به باکتریوفاژ درمانی مقاومت نشان می‌دهد می‌توان با غربالگری بانک فاژی موجـود در مراکز فاژدرمانی، فاژ موثر بر پاتوژن مقاوم را یافت و یا از طریق غنی‌سـازی نمونه‌هـای محیطی، فاژ موثر را جداسـازی نمود (۱۷). در ایـن زمینـه پرطرفدارترین محصول در گرجسـتان پیوفاژ می‌باشـد که به صورت اشکال دارویی مختلف (محلول شسـت وشو، پچ موضعی قطره چشمی وسایر اشـکال دارویی) در دسترس اسـت. بـرای زخم‌هـای عمیق‌تر فاژهـا بر روی

پلیمری زیست تخریب پذیر فاژبیودرم بارگذاری شده‌اند (۱۷). باکتریوفاژها همچنین به منظور درمان عفونت‌های دستگاه تناسلی به صورت تامپون و همچنین شیاف در دسترس هستند. باکتریوفاژها همچنین به صورت گسترده در بیمارستان‌ها به منظور پاکسازی سطوح از عوامل عفونی بیمارستانی به کار می‌روند. در یک مطالعه بالینی ۶ ماهه به منظور بررسی کارآمدی این روش نشان داده

جدول ۱

بیماری	میکروارگانیسم هدف	توضیحات	منبع
عفونت‌های زخم و جراحت	E.coli Proteus Pseudomonas Staphylococcus	۲۲ بیمار تحت بررسی در پی از میان رفتن کامل غفونت درمان شدند.	۲۴
عفونت‌های سوختگی	Proteus Staphylococcus Streptococcus	درمان با استفاده از پیوفاژ انجام شد و منجر به کاهش دو برابری استافیلوکوکسی و استرپتوکوکسی و کاهش یک و نیم برابری پروتئوس گردید.	۲۵
التهاب عفونی مجاری ادرار	E.coli Proteus Staphylococcus	در ۹۲ درصد بیماران پس از فاژ درمانی بهبود علائم بالینی مشاهده شد ودر ۸۴ درصد بیماران عفونت مربوطه از میان رفت.	۲۶
سالمونلوزیس	Salmonella Shigella	درمان به تنهایی با باکتریوفاژ با توام درمانی باکتریوفاژ و آنتی‌بیوتیک مقایسه گردید. توام درمانی باکتریوفاژ و آنتی‌بیوتیک موثرتر واقع گردید.	۲۷
التهاب‌های عفونی	Enterococcus E.coli P.aeruginosa Proteus Staphylococcus Streptococcus	فاژدرمانی در ۳۶۰ بیمار تحت بررسی منجر به درمان ۸۶ درصد از بیماران گردید و شیمی درمانی با آنتی‌بیوتیک‌ها در ۴۰۴ بیمار تحت بررسی منجر به درمان ۴۸ درصد از بیماران گردید. توام درمانی باکتریوفاژ و آنتی‌بیوتیک در ۵۷۶ بیمار تحت بررسی منجر به درمان ۸۳ درصد از بیماران شد.	۲۸
عفونت‌های پس از جراحی	Staphylococcus Pseudomonas	این بررسی در بیماران سرطانی انجام شد و ۸۲ درصد بیماران از میان ۶۵ نفر بهبود یافتند.	۲۹
اسهال (به منظور پیشگیری)	Shigella	مطالعه دوسویه کور، وقوع اسهال در گروهی که تحت درمان پیشگیرانه با باکتریوفاژها قرار گرفتند ده برابر از گروه شاهد کمتر بود.	۳۰
عفونت‌های پارانشیم ریه	Staphylococcus	بهبودی کامل در ۱۱۷ بیمار تحت فاژدرمانی مشاهده شد. در مقایسه با ۶۴ درصد بهبودی کامل در بیماران تحت درمان با آنتی‌بیوتیک.	۳۱

شـد که این روش برای پاکسـازی پسودوموناس آئروژنـوزا، یک گونه پروتئوس بالینی و گونه‌ای از اسـتافیلوکوک بالینی بسیار کارآمد است. به‌طوری کـه باعث کاهش حـدودا ۹۰ درصدی میزان این پاتوژن‌ها در سطوح بیمارستانی شده است (۱۷).

جـدول (۱) خلاصه چندین مورد از موارد موفق فاژدرمانی را نشان می‌دهد.

در کشـورهای دیگر نیز بـا توجه به این‌که این روش بـه تازگی در حال رونق اسـت موارد موفق فاژدرمانی انجام شـده است. در ایالات متحده در سـال ۲۰۰۶ میلادی اسـپری «Listshield™»که شامل باکتریوفاژ علیه لیستریا مونوسیتوژنز می‌باشد از سـازمان غذا و دارو بـه منظور از بین بردن این باکتری در محصولات گوشتی مجوز گرفت (۳۴). همچنین یک کوکتل فاژی شامل باکتریوفاژ علیه پسودوموناس آئروژنوزا، استافیلوکوکوس اوره ئوس اشریشیاکلی برای درمان عفونت‌های سوختگی در فاز یک بالینی می‌باشد (۱۶).

در انگلسـتان نیـز یـک کوکتـل فـاژی علیه پسودوموناس آیروژنوزا به منظور درمان عفونت‌های مقاوم گوش میانی، در فاز دو بالینی می‌باشد (۱۶). در بلژیک تمرکز دانشمندان بر درمان عفونت‌های سوختگی پسودوموناس آیروژنوزا و استافیلوکوکوس اوره ئوس می‌باشد و به علت موارد موفق درمان به این روش، کوکتل‌های فاژی به همین منظور وارد فازهای بالینی شـده‌اند (۱۶،۳۳). فاژها را می‌توان به صورت خوراکی، رکتال، موضعی و حتی تزریقی اسـتفاده کرد اما بیشـترین گزارش‌هـا مربوط به اسـتفاده موضعی برای درمان عفونت‌های مزمن زخم‌های پوستی بوده است (۴).

■ شرکت ®Intralytix ایالات متحده

این شرکت که در بالتیمور آمریکا واقع شده است به صورت اختصاصی تمامی محصولات خود را تنها در زمینـه تکنولوژی فـاژی ارایه می‌دهد. از جمله محصولات این شـرکت می‌توان به Listshield™ Ecoshield™ و Salmofresh™ اشـاره کـرد. همان‌طـور کـه اشـاره شـد Listshield™ حاوی باکتریوفاژ لیتیک علیه لیستریا مونوسیتوژنز می‌باشد و به منظور از بین بردن این باکتری در محصولات گوشتی استفاده می‌شـود (۳۴). Ecoshield™ نیز حاوی باکتریوفاژهـای لیتیک علیه .E.coli O157 h7 می‌باشد. این محصول نیز به منظور پاکسازی محصولات غذایی از این پاتوژن گوارشـی به کار می‌رود (۳۵). Salmofresh™ به منظور از بین بردن Salmonella enteric اسـتفاده می‌شـود و حاوی باکتریوفاژهایی علیه این میکروارگانیسـم اسـت (۳۷). شایان ذکر است Listshield™ از سازمان غذا و داروی ایالات متحده مجوز گرفته و دو محصول دیگر در حال طی مراحل کسب مجوز هستند.

■ جمع‌بندی

مزایای غیر قابل انکار فاژدرمانی همچون تنظیم خود به خودی مقدار مصرف، اثرات بسـیار کم بر سلول‌های انسانی و همین‌طور فلور طبیعی بدن و ... موجب می‌شـود بتوان به آن به عنوان راه حلی احتمالی در درمان عفونت‌های مقاوم باکتریایی نظر کرد امـا در عین حال برای اطمینان به این روش باید ابتدا ابهام‌های فراوان خود را در زمینه بیولوژی باکتریوفاژها کامل‌تر کنـد. همین‌طور قبل از اتکا به این روش نوین بایـد همچون دیگر حوزه‌های

درمانی حد و مرزها و استانداردها و قوانین این حوزه بـه صورت کامل تدوین گردد. به نظر می‌رسـد با برطـرف کردن موانع فـوق در رابطه با فاژدرمانی دریچـه نوینی در درمان عفونت‌های باکتریایی به روی علم پزشکی گشوده شود (۱۶،۳۷).

منابع

1. Huff WE. Huff GR. Rath NC. Balog JM. Donoghue AM. Alternatives to antibiotics: utilization of bacteriophage to treat colibacillosis and prevent foodborne pathogens. Poult Sci 2005; 84: 655-659.

2. Duckworth DH. Who Discovered Bacteriophage? Bacteriol Rev 1976; 40 (4):793-802.

3. Shasha SM. Sharon N. Inbar M. Bacteriophages as antibacterial agents. Harefuah 2004; 143 (2): 121–5, 166.

4. Skurnik M. Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. Int J Med Microbiol 2006; 296(1): 5-14.

5. Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2007; 30 (2): 118–28.

6. Stalin's Forgotten Cure. Science (magazine); 25 October 2002: 298.

7. Summers WC. Bacteriophage therapy. Annu Rev Microbiol 2001; 55: 437–51.

8. Mc Grath S. van Sinderen D. Bacteriophage: Genetics and Molecular Biology (1st ed.). Caister Academic Press; 2007.

9. Deresinski S. Bacteriophage therapy: exploiting smaller fleas. Clin Infect Dis 2009; 48(8):1096-1101.

10. Ackermann HW. Phage classification and characterization. Methods Mol Biol 2009; 501: 127-40.

11. Rossmann MG. Mesyanzhinov W. Arisaka F. Leiman PG. The bacteriophage T4 DNA injection machine. Curr Opin Struct Biol 2004; 14(2): 171-80.

12. Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1999; 47:267-274.

13. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. Emerg Infect Dis 2003; 9:10-16.

14. Abedon ST. Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11:28-47; PMID: 20214606.

15. Skurnik M. Pajunen M. Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy. Biotechnol Lett 2007; 29:995-1003.

16. Kutter E. De Vos D. Gvasalia G. Alavidze Z. Gogokhia L. Kuhl S. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11:69-86.

17. Loc-Carrillo C. Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage 2011; 1:2, 111-114.

18. Clokie MRJ. Kropinski AM. Bacteriophages. Methods and Protocols. Isolation, Characterization and Interactions. New York: Humana Press 2009. genetics: hopes, perspectives, safety, limitations. Genetika 2001; 37:869-87.

19. Kutateladze M. Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Trends Biotechnol 2010; 28:591-595.

20. Krylov VN. Phagotherapy in terms of bacteriophage genetics: hopes, perspectives, safety, limitations. Genetika 2001; 37:869-887.

21. Gill JJ. Hyman P. Phage choice, isolation and preparation for phage therapy. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11:2-14.

22. Kramberger P. Honour RC. Herman RE. Smrekar F, Peterka M. Purification of the Staphylococcus aureus bacteriophages VDX-10 on methacrylate monoliths. J Virol Meth 2010; 166:60-64.

23. Goodridge LD. Designing phage therapeutics. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11:15-27.

24. Markoishvili K. Tsitlanadze G. Katsarava R. Morris JG Jr. Sulakvelidze A. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. Int J Dermatol 2002; 41:453-458.

25. Lazareva EB. Smirnov SV. Khvatov VB. Spiridonova TG. Bitkova EE. Darbeeva OS. Efficacy of bacteriophage use in complex treatment of the

منابع (ادامه)

patients with burn wounds. Antibiot Khimioter 2001; 46:10-14.

26. Perepanova TS. Darbeeva OS. Kotliarova GA. Kondrat'eva EM. Maiskaia LM. Malysheva VF. The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases. Urol Nefrol (Mosk) 1995; 5:14-17.

27. Miliutina LN. Vorotynseva NV. Current strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. Antibiot Khimioter 1993; 38:46-53.

28. Sakandelidze VM. The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergoses. Vrach Delo 1991; 3:60-63.

29. Kochetkova VA. Mamontov AS. Moskovtseva RL. Erastova EI. Trofimov EI. Popov MI. Phagotherapy of postoperative suppurative-inflammatory complications in patients with neoplasms. Sov Med 1989; 6:23-26.

30. Anpilov LI. Prokudin AA. Preventive effectiveness of dried polyvalent Shigella bacteriophage in organized collective farms. Voen Med Zh 1984; 5:39-40.

31. Meladze GD. Mebuke MG. Chkhetia NS. Kiknadze NI. Koguashvili GG. Timoshuk II. Efficacy of staphylococcal bacteriophage in treatment of purulent diseases of lungs and pleura. Grudnaia Khirurgiia 1982; 1:53-56.

32. Hyman P. Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. Adv Appl Microbiol 2010, 70:217-248.

33. Soothill JS. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by Pseudomonas aeruginosa. Burns 1994; 20: 209-211.

34. http://www.intralytix.com/Intral_Products_ListShield.htm

35. http://www.intralytix.com/Intral_Products_EcoShield.htm

36. http://www.intralytix.com/Intral_Products_SalmoFresh.htm

37. Benjamin K. Chan1. Abedon ST. Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. Future Microbiol 2013; 8(6): 769-783.