

Phage Therapy in Treatment of Gram-negative Bacterial Infections: A Systematic Review

Golnar Rahimzadeh¹,
Majid Saeedi^{2,3},
Fereshteh Farshidi⁴,
Mohammad Sadegh Rezai⁵

¹ PhD Student, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmaceutical Sciences Research Center, Haemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ MSc in Microbiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 18, 2017 ; Accepted August 14, 2018)

Abstract

Background and purpose: Infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria are rising. Phage therapy is an effective treatment in infections resistant to treatment and progress has been made with its use and development in recent years. Phage therapy in treatment of gram-negative bacterial infections is not well investigated in clinical trials. Therefore, the aim of this study was to systematically review studies on phage therapy against gram-negative bacterial infections.

Methods & Materials: This review was done using electronic databases, including Scopus, PubMed, Google Scholar, and Web of science and articles published from 1968 to 2017 were investigated. Studies meeting the inclusion criteria were selected and estimated using a review method.

Results: A total of 128,009 articles were indexed from which 320 were selected based on their abstracts. Then, some were excluded including experimental studies and *In vitro* and *In vivo* studies. Finally, clinical trials (n=23) that met the inclusion criteria and published in English were selected.

Conclusion: This review showed that phage therapy is an effective treatment against gram-negative bacterial infections in humans orally, topically, and subcutaneously injected.

Keywords: phage therapy, infection, gram-negative bacteria, review

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (165):203-212 (Persian).

* Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

فائز درمانی در عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی

گلزار رحیم زاده^۱

مجید سعیدی^۲

فرشته فرشیدی^۳

محمد صادق رضایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های ناشی از گرم منفی مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک در حال افزایش است. فائز درمانی جهت درمان موثر عفونت‌های مقاوم به درمان مطرح می‌باشد و در سال‌های اخیر علم فائز درمانی در حال تغییر و پیشرفت است. تاکنون در منابع انگلیسی و فارسی از فائز درمانی جهت درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی در مطالعات کارآزمایی بالینی به خوبی بحث نشده است، لذا این مطالعه با هدف بررسی مطالعات فائز درمانی بر علیه عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی در بانک اطلاعات بین‌المللی معتبر، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری سیستماتیک، براساس پایگاه‌های الکترونیک بین‌المللی اسکوپوس، پاب‌مد، گوگل اسکولار و وب ساینس از سال‌های ۱۹۶۸ تا ۲۰۱۷ می‌باشد. مطالعاتی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند بررسی شده و داده‌ها با روش مروری برآورد گردید.

یافته‌ها: تعداد ۱۲۸۰۰۹ مقاله در این پایگاه‌ها نمایش داده شد که بعد از بررسی عنوان‌ین ۳۲۰ مقاله، و بعد از مطالعه چکیده و حذف مطالعات تجربی، in vivo و انتخاب مطالعات اصل لاتین که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده بودند.

استنتاج: نتایج نشان داد که فائز درمانی به صورت خوراکی، موضعی و تزریق زیر پوستی جهت درمان عفونت‌ها در انسان موثر واقع شده است.

واژه‌های کلیدی: فائز درمانی، عفونت، باکتری‌های گرم منفی، مروری

مقدمه

به صورت تجاری تولید شد. فائز درمانی از سال ۱۹۳۰ تا ۱۹۴۰ در گرجستان، روسیه، اکراین، بلاروس و آذربایجان فعال گردید. در سال ۱۹۴۰ کمپانی Eli Lilly در آمریکا هفت محصول فائزی را بر علیه عفونت‌های باکتریایی از جمله استرپتوکوکوس، استافیلوکوکوس، اشريشیاکلی

اولین بار باکتریوفائزها در سال ۱۸۸۶ در گزارشی از سوی Hankin معرفی شدند^(۱) و Félix d'Herelle با همکاری George Eliava در سال ۱۹۳۱ از فائزها جهت درمان و پیشگیری بیماری و با استفاده نمودند، بر این اساس اولین محصول فائزی بر علیه باکتری ویبریوکلرا در گرجستان

E-mail: drmsrezaei@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمد صادق رضایی - ساری: بیمارستان بولعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال

۱. دانشجویی دکترای پژوهشی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجویی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۳/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۳/۳۰

با بازگشت به دوره قبل از آنتی بیوتیک‌ها و گسترش باکتری‌ها مقاوم در برابر آنتی بیوتیک‌ها و عدم تحقیق و توسعه در تولید ترکیبات جدید ضد میکروبی، به طوری که در سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۷، ۱۶ داروی جدید آنتی بیوتیک مورد تایید اداره غذا و داروی آمریکا برای استفاده در ایالات متحده گزارش شده است، اما بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶ تنها ۶ آنتی بیوتیک جدید تایید شده است. رسیدن به پایان خط تولید آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند یک تغییر در فرهنگ جهانی بیماری‌های عفونی باشد و برخی ادعایی که بازگشت قریب الوقوع یک دوره پیش از آنتی بیوتیک‌ها در حال پیشرفت می‌باشد. راه جایگزین برای پیشگیری و کنترل عفونت‌های باکتریایی پیشنهاد و بازنگری در فاز درمانی است (۱۴، ۱۵).

فازها محصولات طبیعی هستند و عوارض جانبی از آن‌ها گزارش نشده است. فازها کاملاً هوشمند و به طور اختصاصی بر روی باکتری میزان خود موثر بوده و تاثیر مخرب بر فلور نرمال ندارند. در حالی که آنتی بیوتیک‌ها بر فلور نرمال اثر مخرب داشته و عوارضی مانند عفونت ثانویه را ایجاد می‌نمایند. فازها در محل عفونت خود تکثیر شونده هستند و نیاز به تنظیم دوز ندارند. از آنجایی که خود تکثیر شونده هستند تولید این عوامل ضد باکتریایی مقرون به صرفه بوده و از نظر اقتصادی بسیار سریع و ارزان می‌باشدند. اثر توکسیک ندارند و برخلاف آنتی بیوتیک‌ها مقاومت به فازها گزارش نشده است. فازها خود محدود شونده هستند به نحوی که بعد از نابود کردن باکتری‌های مضر، خود نیز از بین می‌روند (۱۶).

فاز درمانی در عصر حاضر در مراکز، با تمرکز بر جداسازی و نگهداری فازها و تولید داروهای فازی شامل، مونوفازها که بر علیه باکتری‌های اشريشیا کلی، استافیلوکوکوس، استرپتوكوکوس، سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد. همچنین داروهایی، پلی فاز، فازهای بر علیه بیماری‌های قانقاریا، کزار، محمک، دیفتری، سیاه زخم نیز تولید می‌شوند. مرکز Hirschfeld Institute of

تولید نمود. اولین مطالعه فاز درمانی جهت درمان سپتیک در سال ۱۹۴۰ در بیمارستان Ostroumovkaya در مسکو با تزریق داخل وریدی و داخل عضله‌ایی فاز بر علیه عفونت سپتیک انجام گردید. در سال ۱۹۴۰ تا ۱۹۳۹ در کمپین فلاندی برای اولین بار استفاده از فازهای تولید شده توسط Eliava Institute بر علیه باکتری‌های استافیلوکوکوس واسترپتوكوکوس جهت بهبودی زخم و جراحی گزارش گردید. با کشف پنسیلین توسط الکساندر فلمینگ وجود مشکلاتی در فاز درمانی از جمله عدم وجود دانش کافی در زمینه بیولوژی فازها و تکنیک‌های تولیدی نامناسب که منجر به تولید محصولاتی بی‌اثر می‌شدند، باعث شد تا دو دهه فازها فراموش شوند. اما در اروپای شرقی فاز درمانی همچنان ادامه داشت (۲-۵). استفاده وسیع از آنتی بیوتیک‌ها و افزایش مقاومت به آن‌ها در طی دو یا سه دهه گذشته، سبب ظهور و گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها در سراسر جهان، و تبدیل به یک چالش مهم شده است. ژن‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها از جمله بتا-لاکتام، آمینو گلیکوزید، کلرامفینیکل و تتراسایکلین در حال گسترش می‌باشند. عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چندین آنتی بیوتیک، در بخش مراقبت‌های ویژه، عفونت‌های بیمارستانی و به دنبال استفاده از وسایل پزشکی در حال افزایش است (۶-۱۰). در سال ۲۰۰۵ عفونت‌های ناشی از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین در ایالات متحده با حدود ۱۰۰۰۰۰ عفونت جدی گزارش شد که باعث تلفات ۲۰ هزار نفر گردید. گرینه‌های درمانی محدود سبب شده تا درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم در برابر چندین آنتی بیوتیک که به اختصار به عنوان پاتوژن‌های ESKAPE که شامل باکتری‌های، انترکوکوس فاسیوم، استافیلوکوکوس اورئوس، کلیسیلا پنومونیه، آسینتو باکتر بومانی، سودوموناس آئروژینوزا، انتروباکتریا سه می‌باشند، اکنون به عنوان بحران در سراسر جهان شناخته شود (۱۱-۱۳).

برای اطمینان از دریافت کل مقالات مورد بررسی قرار گرفت. مقالات انتشار یافته الکترونیکی از سال ۱۹۶۸ تا سال ۲۰۱۲ دریافت شدند. داده ها برای هر مطالعه بر اساس عنوان مقاله، نام نویسنده نفر اول، سال انجام مطالعه، محل انجام مطالعه، تعداد بیماران، نوع باکتری (گرم منفی)، بیماری، نحوه استفاده از فاژ و تاثیر آن استخراج شد. مطالعات با داشتن معیارهای ورود که شامل، تمامی مطالعات لاتین که فاژ درمانی را روی انسان به صورت کارآزمایی بالینی بررسی نموده و عامل بیماری ها باکتری های گرم منفی بوده است، انتخاب شدند. و مطالعات شامل معیارهای خروج که عبارتند از مطالعاتی که به صورت تجربی، *in vivo* و *in vitro* بودند و یا داده های ناکافی داشتند و مطالعاتی که عامل بیماری باکتری های گرم مثبت بوده است، حذف شدند.

یافته ها

تعداد ۱۲۸۰۰۹ مقاله در این پایگاه های گفته شده نمایش داده شد. بعد از مطالعه عنوان و چکیده ۳۲۰ مقاله بررسی شدند. بعد از حذف مطالعات تجربی، *in vivo* و انتخاب مطالعات اصل لاتین که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده بودند ۷۸ مقاله بررسی شدند. مطالعات عفونت های انسانی ناشی از باکتری های گرم مثبت حذف و ۴۵ مقاله بررسی و در نهایت بعد از بازیابی متن و ارزیابی پژوهش های چاپ شده در دو زورنال و حذف یکی از آن ها، ۲۳ مقاله منتشر شده از تاریخ ۱۹۶۸ الی ۲۰۱۲ انتخاب و وارد مطالعه شدند. یک مطالعه به دلیل گزارش دو بیماری و تاثیر فاژ درمانی بر آن ها دو بار وارد مطالعه شد (تصویر شماره ۱۸).

یافته ها نشان دادند که فاژ درمانی بر علیه عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی در انسان مانند اوتيت مزمن، عفونت گوارشی، عفونت زخم، عفونت ادراری، عفونت ریه، استئومیلیت موثر می باشد (جدول شماره ۱).

Immunology and Experimental Therapy (HIIET) در هلند با تولید محصولات فاژی بر علیه عفونت های گوارشی، سپتی سمی و عفونت ریه و دستگاه ادراری، پیشگیری یا درمان عفونت های پس از عمل و پس از زایمان و درمان باکتری های مقاوم به چندین آنتی بیوتیک در حال فعالیت می باشد. مرکز Queen Astrid Military Hospital in Brussels بذریک بیشتر بر روی فاژهای موثر بر زخم های سوختگی و بر علیه باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، آستینتویاکتر بومانی، سودوموناس آئروژنیوزا، اتریوباکتریا سه مطالعه داشته است. دارویی که توسط این مرکز در سال ۲۰۰۷ تولید شد با نام BFC-1 می باشد. چندین مطالعه کارآزمایی بالینی در خصوص عفونت زخم و سپتی سمی در این مرکز انجام شده است. مرکز Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen در آلمان مطالعات کارآزمایی بالینی جهت بررسی تاثیر فاژ بر بهبودی کیستیک فیروزیس و تولید محصول فاژی برای اولین بار به صورت اسپری جهت دکلوزنیزاسیون باکتری پسودوموناس آئروژنیوزا در بیماران مبتلا به برونشیت انجام داده است (۱۷). با توجه به این که مطالعات زیادی در ارتباط با فاژ درمانی منتشر شده اما نتایج بسیار متفاوت هستند و یک برآورد کلی وجود ندارد. از آنجایی که برای یکپارچه و ترکیب نتایج مطالعات، روش مروری سیستماتیک یکی از مهم ترین راهکارها می باشد، این مطالعه به منظور فاژ درمانی در عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی با روش مروری سیستماتیک در دنیا انجام شده است.

مواد و روش ها

برای یافتن مقالات در این مطالعه مروری سیستماتیک، پایگاه های معتبر اطلاعاتی بین المللی اسکوپوس، پاب مد، گوگل اسکولار و وب ساینس در تاریخ ۲۰ اردیبهشت الی ۲۱ خرداد سال ۱۳۹۷، با استفاده از کلید واژه های فاژ درمانی، انسان، عفونت، توسط دو نفر از محققین مورد جستجو قرار گرفت. همچنین رفانس مقالات نیز

جدول شماره ۱: ویژگی‌های مطالعات اولیه وارد شده به مرور سیستماتیک در ارتباط با فاژ درمانی در عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی در انسان

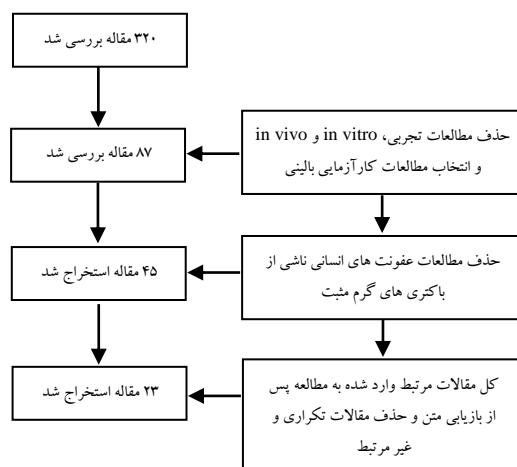
شماره	نویسنده اول	سال	کشور	تعداد یماران	نوع باکتری	نحوه استفاده از فاژ	تاثیر	رفنس
۱	Chamishvili	۲۰۱۲	اتحاد جماهیر شوروی (سابق)	۴	شیگلا دیسانتری	خوارکی	همه آن‌ها بعد از ۲۴ ساعت بهبود پیدا کردند.	۱۸
۲	Chamishvili	۲۰۱۲	اتحاد جماهیر شوروی (سابق)	۱۹۱	ویبریو کلرا	خوارکی	در گروه درمان با فاژ نفر از ۷۳ نفر بهبود یافتند و در گروه کنترل در ۴۶ نفر از ۱۱۸ نفر بهبودی حاصل شدند.	۱۸
۳	Wright	۲۰۰۹	انگلیس	۲۴	سودوموناس آنروژنیوز	خوارکی	موثر و این، این مطالعه دوسوکور با پلاسیو بوده و در گروه فاژ عالم بهبود مشاهده شده است.	۱۹
۴	Chamishvili	۲۰۰۸	اتحاد جماهیر شوروی (سابق)	۲۱۹	ویبریو کلرا	خوارکی	در صد، بهبود یافتند.	۲۰
۵	Kutatadze	۲۰۰۸	گرجستان	۱۸۵۷۷	سالمونلا تیفی	خوارکی	درمان فاژ کاکائو ۵ میزان شیوه تعیین دارد.	۲۱
۶	Cabello	۲۰۰۶	نیویورک	۹۳۶	ویبریو کلرا	خوارکی	نقش خانواده داشت.	۲۲
۷	Kellogg	۱۹۹۵	آمریکا	۹۶	ویبریو کلرا	خوارکی	نقش خانواده داشت.	۲۳
۸	Markoishvili	۲۰۰۲	گرجستان	۶۰	زخم	موضعی	در صد، بهبود و ترمیم زخم	۲۴
۹	perepanova	۱۹۹۵	روسیه	۴۶	اشرشیاکی	موضعی و خوارکی	عفونت ادراری	۲۵
۱۰	Miliutina And vorontseva	۱۹۹۳	روسیه	۱۶۴۶	سالمونلا تیفی مورومیک	خوارکی	آنتی بیوتیک به تهابی موثر نبود، ترک آنتی بیوتیک و فاژ موثر بود.	۲۶
۱۱	sakanelidze	۱۹۹۱	روسیه	۹۳۶	سودوموناس آنروژنیوز	خوارکی	در صد درمان با فاژ، در صد درمان با آنتی بیوتیک در صد درمان با ترکب فاژ با آنتی بیوتیک در مطالعه دوسوکور تعداد باکتری ۱۰ برابر کاهش یافت و اسهال درمان شد.	۲۷
۱۲	Anpilov and prokudin	۱۹۸۴	روسیه	۱۹۸۴	شیگلا دیسانتری	آهال	فایر در پیشگیری از اسهال موثر بود.	۲۹
۱۳	Babalova	۱۹۸۸	روسیه	۳۱	سودوموناس آنروژنیوز کلبیلا پنومونی	خوارکی و موضعی	عفونت پوست	۳۰
۱۴	Cislo	۱۹۸۷	روسیه	۹۳۶	پروتکوس میراپلیس	آهال	عفونت ناشی از الگزی	۲۷
۱۵	Ioseliani	۱۹۸۰	روسیه	۴۵	اشرشیاکی	عفونت ره	ترکب فاژ با آنتی بیوتیک در درمان موثر بود.	۳۱
۱۶	Kochetkova	۱۹۸۹	روسیه	۶۵	سودوموناس آنروژنیوز	عفونت زخم در افراد مبتلا به سلطان	در صد درمان با فاژ، ۸۱ و نیم در صد موقوفیت با ترکب فاژ و آنتی بیوتیک ۶۰ و ۶ در صد درمان با آنتی بیوتیک فاژ های اعانت درمان شدند.	۳۲
۱۷	Kucharewicz	۱۹۸۷	روسیه	۵۷	کلبیلا پنومونی	عفونت های گوناگون	پروتکوس میراپلیس	۳۳
۱۸	Litvinova	۱۹۷۸	روسیه	۵۰۰	اشرشیاکی	عفونت گوارشی	ترکب فاژ با بیفیلوبیاکر در درمان موثر بود.	۳۴
۱۹	kwarcinski	۱۹۹۴	روسیه	۱	پروتکوس و لگاریکوس	آبese در معده	درمان موقوفیت آبیز بود.	۳۵
۲۰	Sakanelidze and Meipariani	۱۹۷۷	روسیه	۲۲۶	پروتکوس میراپلیس	تریزیک زیر پوست	تریزیک زیر پوست	۳۶
۲۱	Slopek			۵۵۰	کلبیلا پنومونی	استئومیلت	عفونت زخم آبese	۳۷
۲۲	Tolkacheva	۱۹۸۱	روسیه	۵۹	سالمونلا تیفی	عفونت گوارشی و پوست	ترکب فاژ با بیفیلوبیاکر موثر در درمان اسهال بود.	۳۸
۲۳	Weber-Dabrowska	۱۹۸۷	روسیه	۶۰	پروتکوس لگاریکوس	عفونت باکتریایی چرکی	باکتری های گوناگون بهبودی در سیاران حاصل شد.	۳۹
۲۴	Bruttin	۲۰۰۵	سوئیس	۵۰	اشرشیاکی	عفونت گوارشی	کاهش تعداد باکتری اشرشیاکی در افراد مبتلا به اسهال	۴۰

که عامل بیماری‌هایی مانند اویت مزمن، اسهال، وبا، زخم پای دیابتی، بیماری قلبی، تیفوئید، عفونت دستگاه گوارش، زخم، عفونت ادراری، عفونت دستگاه گوارش در بچه‌ها، عفونت ناشی از آرلرژی، عفونت پوست، عفونت ریه، عفونت زخم در افراد مبتلا به سلطان، عفونت‌های گوناگون، آبese معده، پریتونیت، استئومیلت، آبese، عفونت باکتریایی چرکی بودند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج

بحث

در این مطالعه ۲۳ مقاله چاپ سال‌های ۱۹۶۸ تا ۲۰۱۲، که تاثیر فاژ درمانی را جهت درمان عفونت‌های ناشی از انواع باکتری‌های گرم منفی سودوموناس آنروژنیوز، شیگلا دیسانتری، ویبریو کلرا، استافیلکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی، اشرشیاکی، پروتکوس میراپلیس، پروتکوس و لگاریکوس و کلبیلا پنومونیه

گوارشی ناشی از باکتری‌های گرم منفی از جمله ویریور کلرا، شیگلا دیسانتری، سالمونولا تیفی پرداخته شده است. در مطالعه Cabello و همکاران در سال ۲۰۰۶ و همکاران در سال ۱۹۹۵ مصرف خوراکی Kellogg و تاثیر حفاظتی و پیشگیری آن‌ها بر علیه باکتری ویریور بررسی و تایید گردید (۲۲-۲۳)، اما در مطالعه Anpiloy و همکاران در سال ۱۹۸۴، با مصرف فائز پیشگیری اسهال ناشی از شیگلا دیسانتری تایید شد (۲۸). در مطالعات دیگر مصرف خوراکی فائز جهت درمان عفونت‌های گوارشی کاربرد داشته است. در مطالعه Miliutina و Chanishvili و همکاران در سال ۲۰۱۲، Babalova و همکاران در سال ۱۹۹۳، در سال ۱۹۶۸، با مصرف خوراکی فائز در افراد مبتلا به اسهال ناشی از باکتری شیگلا دیسانتری بهبودی حاصل گردید (۲۹، ۲۶، ۱۸). در چندین مطالعه از فائزها جهت بهبودی زخم و عفونت‌های پوستی استفاده شده است. در مطالعه Markoishvili و همکاران در سال ۲۰۰۲، در تفلیس بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به عفونت زخم نشان داده شد که درمان با آنتی‌بیوتیک به تنها یکی به دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عدم نفوذ آنتی‌بیوتیک به بخش‌های عمقی‌تر موثر نبوده است. اما محصول فازی با نام PhagoBioDerm شامل یک پلیمر زیست تجزیه پذیر به همراه آنتی‌بیوتیک و فائز لیتیک می‌باشد که بر بهبودی زخم ۷۰ درصد از بیماران موثر بوده است (۲۴). اما در مطالعه Kochektova و همکاران در سال ۱۹۸۹، بهبودی عفونت زخم در افراد مبتلا به سرطان در استفاده از فائز ۸۲ درصد و در گروه ترکیب فائز به همراه آنتی‌بیوتیک ۸۱/۵ درصد گزارش شد (۳۲). علاوه بر این مطالعات دیگری در استفاده از فائزها جهت درمان عفونت‌های دیگر نیز انجام شده است. در مطالعه Perepanova و همکاران در سال ۱۹۹۵ نشان داده شد، ۲۹۳ نفر از بیماران مبتلا به عفونت ادراری، ۸۳ درصد آن‌ها بهبود یافته‌اند (۲۵). فائز درمانی در مطالعه Kwarciński و همکاران در سال ۱۹۹۴، نشان داد که بیماران مرد مبتلا



تصویر شماره ۱: استراتژی جستجوی مقالات لاتین با کلید واژه‌های فائز درمانی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عفونت در سایت‌های معابر از جمله، اسکوپوس، پاب‌مد، گوگل اسکولار و وب‌ساینس

حاکی از آن است که فائز درمانی در این بیماران به صورت خوراکی، موضعی و تزریق زیر پوستی موثر بوده است. در ۵ مطالعه تاثیر فائز بر روند بهبودی عفونت‌های چرکی و عفونت‌های زخم بررسی گردید. در مطالعه Cislo و همکاران در سال ۱۹۸۷، بر روی ۳۱ بیمار مبتلا به عفونت پوستی چرکی با باکتری‌های استافیلوکوکوس، اشریشیا کلی، سودوموناس آئروژنوزا، کلیسیلا پنومونیه، پروتئوس میرabilis انجام شد و نتایج نشان داد که پس از دو هفته، درمان بدون حضور چرک و نکروز بافتی مشاهده شد (۳۰). اما در مطالعه Kochetkova و همکاران در سال ۱۹۸۹، بر روی ۱۳۱ بیمار بهبودی عفونت چرکی به همراه التهاب با سه روش انجام شد که در یک گروه فائز به تنها یکی استفاده شد و در گروه دیگر به موازات فائز آنتی‌بیوتیک نیز استفاده شد. در گروه سوم پس از درمان آنتی‌بیوتیکی فائز استفاده گردید و بیش ترین تائیر فائز به همراه استفاده همزمان با آنتی‌بیوتیک ۸۱/۵ درصد بوده است (۳۲).

در مطالعه Weber-Dabrowska و همکاران بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به عفونت چرکی که فائز به صورت خوراکی استفاده شد، پس از ده روز بهبودی کامل مشاهده گردید (۳۹). در ۵ مطالعه، بر تاثیر فائزها بر عفونت‌های

می باشد. برای جلوگیری از این مشکل، فاژهایی که لیتیک هستند در فاژ درمانی ایده‌آل هستند. بر خلاف آنتی‌بیوتیک‌ها فاژها در طیف گسترده‌ای از درجه حرارت پایدار هستند و اگر میزبان به‌طور مداوم در دسترس باشند، می‌توانند بدون محدودیت باقی بمانند و انتشار ناخواسته آن، یک مشکل مهم را ایجاد می‌کند. مسئله دیگری که با فاژ درمانی ایجاد می‌شود، اثرات احتمالی پس از لیز باکتری است. هنگامی که باکتری‌های گرم منفی لیز می‌شوند، اجزای سلولی مانند اندوتوکسین آزاد می‌شوند. این یک مشکل عمدۀ در حال حاضر در ارتباط با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های خاص است. چنان‌چه مقدار زیادی از اندوتوکسین در بدن آزاد شود، می‌تواند تب یا شوک سپتیک رخ دهد، که ممکن است منجر به مرگ شود.^(۴۱-۴۳)

با توجه به این که فاژها با منشا طبیعی کاملاً اختصاصی عمل می‌کنند و تاثیر بر فلور نرمال ندارند، فاژها توکسیک نبوده و خود تکثیر شونده در محل عفونت هستند و همچنین تولیدشان ارزان و سریع می‌باشد، از فاژها به عنوان هدف‌های درمانی جایگزین در ساخت و توسعه داروهای جدید در درمان عفونت‌های باکتریایی می‌توان بهره گرفت.

References

1. Delbrück M. The growth of bacteriophage and lysis of the host. *J Gen Physiol* 1940; 23(5): 643-660.
2. d'Hérelle F. On an invisible microbe antagonistic to dysentery bacilli. *Bacteriophage* 2011; 1: 3-5.
3. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *J Am Med Assoc* 1934; 103(23): 1769-1776.
4. 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* 2017; 37(1): 71-84.
5. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915; 186(4814): 1241-1243.
6. Bagheri-Nesami M, Rafiei A, Eslami G, Ahangarkani F, Rezai MS, Nikkhah A, et al. Assessment of extended-spectrum β-lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: multicenter study in north of Iran. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5(1): 52.

به آبسه در معده پس از دریافت فاژ در مدت زمان ۲۳ روز بهبود یافته و آبسه‌ای مشاهده نگردید.^(۳۵) در مطالعه Wright و همکاران در سال ۲۰۰۹، با استفاده فاژ اوتیت مزمن ناشی از باکتری سودوموناس آثرورژینوز/ بهبود یافت.^(۱۹)

با این حال، برخی از عوامل مهم وجود دارد که چالش‌هایی را برای استفاده از فاژ به عنوان یک عامل ضدمیکروبی ایجاد می‌نماید. از فاژ بر علیه پاتوژن‌های داخل سلولی مانند گونه‌های سالمونولا استفاده نمی‌شود. به علت عدم توانایی ورود فاژ به سلول‌های یوکاریوتی، فاژ به سلول باکتری دسترسی نخواهد داشت. اگرچه فاژها پاتوژن‌های مستقیم سلول‌های یوکاریوتی نیستند، سیستم اینمی بدن انسان می‌تواند فاژ را به عنوان آنتی‌ژن‌های خارجی تشخیص دهد و تولید آنتی‌بادی‌های ضد فاژی انجام شود. تجویز تیترهای بالا فاژ به بیمار ممکن است یک واکنش شدید مانند آنافیلاکسی ایجاد کند، اگرچه این عوارض منفی مشاهده نشده است. یکی دیگر از ویژگی‌های فاژ که ممکن است یک ضرر در فاژ درمانی باشد، توانایی فاژهای لیزوژنیک در انتقال مواد ژنتیکی بیماری‌زا و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها و تولید سوموم باکتریایی مانند انتروتوکسین از طریق ترانس داکشن

7. Behzadnia S, Davoudi A, Rezai MS, Ahangarkani F. Nosocomial infections in pediatric population and antibiotic resistance of the causative organisms in north of Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(2): e14562 (Persian).
8. Eslami G, Rezaie MS, Salehifar E, Rafiei A, Langaie T, Rafati MR, et al. Epidemiology of extended spectrum beta lactamases producing *E. coli* genes in strains isolated from children with urinary tract infection in north of Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 25(132): 270-279 (Persian).
9. Eslami G, Salehifar E, Behbudi M, Rezai MS. Rational Use of Amikacin in Buali-Sina Hospital in Sari, 2011. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2013; 23(100): 2-9.(Persian)
10. Fahimzad A, Eydian Z, Karimi A, Shiva F, Sayyahfar S, Kahbazi M, et al. Surveillance of antibiotic consumption point prevalence survey 2014: Antimicrobial prescribing in pediatrics wards of 16 Iranian hospitals. *Arch Iran Med* 2016; 19(3): 204-209 (Persian).
11. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2(1): 31.
12. Rahimzadeh G, Gill P, Rezai MS. Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Phages from Sewage at a Tertiary Pediatric Hospital. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016; e39615.
13. Rahimzadeh G, Gill P, Rezai MS. Characterization and lytic activity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) phages isolated from NICU. *Australasian Med J* 2016; 9(6): 169-175.
14. Rezai MS, Bagheri-nesami M, Hajalibeig A, Ahangarkani F. Multidrug and cross-resistance pattern of ESBL-producing enterobacteriaceae agents of nosocomial infections in intensive care units. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 26(144): 39-49 (Persian).
15. Rezai MS, Pourmousa R, Dadashzadeh R, Ahangarkani F. Multidrug resistance pattern of bacterial agents isolated from patient with chronic sinusitis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(2): 114-119.
16. Saffar MJ, Enayti AA, Abdolla IA, Razai MS, Saffar H. Antibacterial susceptibility of uropathogens in 3 hospitals, Sari, Islamic Republic of Iran 2002-2003. *East Mediterr Health J* 2008; 14(3): 556-563.
17. Krueger AP, Scribner EJ. Bacteriophage therapy: The bacteriophage: its nature and its therapeutic use. *JAMA* 1941; 19: 2160-2277.
18. Chanishvili N. Phage therapy—history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res* 2012; 83: 3-40.
19. Wright A, Hawkins CH, Änggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibioticresistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(4): 349-357.
20. Chanishvili N, Sharp R. Bacteriophage therapy: experience from the Eliava Institute, Georgia. *Microbiol Austr* 2008; 29(2): 96-101.
21. Kutateladze á, Adamia R. Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Méd Mal Infect* 2008; 38(8): 426-430.
22. Kellogg CA, Rose JB, Jiang SC, Thurmond JM, Paul JH. Genetic diversity of related vibriophages isolated from marine environments around Florida and Hawaii, USA. *Marine Ecology Progress Series*. 1995: 89-98.

23. Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, Glenn J, Morris Jr M, 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(7): 453-458.
24. Perepanova T, Darbeeva O, Kotliarova G, Kondrat'eva E, Maïskaia L, Malysheva V, et al. The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases. *Urol Nefrol* 1995(5): 14-17.
25. Miliutina LN, Vorotyntseva NV. Current strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiia = Antibiotics and chemotherapy [sic]* 1993; 38(1): 46-53.
26. Sakanelidze V. The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergoses. *Vrac Delo* 1991; (3):60-63.
27. Anpilov L, Prokudin A. Preventive effectiveness of dried polyclonal Shigella bacteriophage in organized collective farms. *Voen Med Zh* 1984; 5: 39-40.
28. Babalova EG, Katsiadze KT, Sakvarelidze LA, Imnaishvili NS, Sharashidze TG, Badashvili VA, et al. Preventive value of dried dysentery bacteriophage. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1968; 45(2):143-145.
29. Cisło M, Dabrowski M, Weber-Dabrowska B, Woytoń A. Bacteriophage treatment of suppurative skin infections. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)* 1987; 35(2): 175-183.
30. Ioseliani G, Meladze G, Chkhetia N, Mebuke M, Kiknadze N. Use of bacteriophage and antibiotics for prevention of acute postoperative empyema in chronic suppurative lung diseases. *Grudn Khir* 1980(6): 63-67.
31. Kochetkova VA, Mamontov AS, Moskovtseva RL, Erastova EL, Trofimov EI, Popov MI, et al. Phagotherapy of postoperative suppurative-inflammatory complications in patients with neoplasms. *Sov Med* 1989; (6): 23-26.
32. Kucharewicz-Krukowska A, Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1987; 35(5): 553-561.
33. Litvinova AM, Chtetsova VM, Kavtreva IG. Evaluation of efficacy of the use of coli-Proteus bacteriophage in intestinal dysbacteriosis in premature infants. *Vopr Okhr Materin Det* 1978; 23(9): 42-44.
34. Kwarciński W, Lazarkiewicz B, Weber-Dabrowska B, Rudnicki J, Kamiński K, Sciebura M. Bacteriophage therapy in the treatment of recurrent subphrenic and subhepatic abscess with jejunal fistula after stomach resection. *Pol Tyg lek.* 1994; 49(23-24):535.
35. Sakanelidze V, Meipariani A. Use of combined phages in suppurative-inflammatory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1974; 51(6): 135-136.
36. Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, Kucharewicz-Krukowska A, Dabrowski M, Bisikiewicz R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results. *Arch Immunol Ther Exp* 1983; 31(3): 267-291.
37. Tolkacheva TVM, Martynova VA, Golosova TV. Correction of intestinal dysbacteriosis with biological preparations in acute leukemia. *Probl Gematol Pereliv Krovi* 1981; 26(7): 29- 33.
38. Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol*

- Ther Exp (Warsz) 1987; 35(5): 563-568.
39. Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(7): 2874-2878.
40. Borysowski J, Górska A. Is phage therapy acceptable in the immunocompromised host? Int J Infect Dis 2008;12(5): 466-471.
41. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage 2011; 1(2): 111-114.
42. Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage therapy in implant-related infections: an experimental study. J Bone Joint Surg Am 2013; 95(2): 117-125.