REVIEW ARTICLE

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

Golnar Rahimzadeh[1],
Majid Saeedi[2,3],
Fereshteh Farshidi[4],
Mohammad Sadegh Rezai[5]

[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: drmsrezaii@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۵ مهر سال ۱۳۹۷ (۲۱۲-۲۰۱۳)

فاژ درمانی در عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی

گلنار رحیم زاده[۱]
مجید سعیدی[۲و۳]
فرشته فرشیدی[۴]
محمد صادق رضایی[۵]

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک در حال افزایش است. فاژ درمانی جهت درمان موثر عفونت‌های مقاوم به درمان مطرح می‌باشد و درسال‌های اخیر علم فاژ درمانی در حال تغییر و پیشرفت است. تاکنون درمنابع انگلیسی و فارسی از فاژ درمانی جهت درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی درمطالعات کارآزمایی بالینی به خوبی بحث نشده است، لذا این مطالعه با هدف بررسی مطالعات فاژ 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، پاب مد، 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 عناوین ۳۲۰ مقاله، و بعد از مطالعه چکیده و حذف مطالعات تجربی، in vitro، in vivo و انتخاب مطالعات اصل لاتین که به‌صورت کارآزمایی بالینی انجام شده بودند.

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

واژه های کلیدی: فاژ درمانی، عفونت، باکتری های گرم منفی، مروری

مقدمه

اولین بار باکتریوفاژها در سال ۱۸۸۶ در گزارشی از سوی Hankin معرفی شدند(۱) و Félix d'Herelle با همکاری GeorgeEliava در سال ۱۹۳۱ از فاژها جهت درمان و پیشگیری بیماری وبا استفاده نمودند، بر این اساس اولین محصول فاژی بر علیه باکتری *ویبریوکلرا* در گرجستان به صورت تجاری تولید شد. فاژ 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 فاژی را بر علیه عفونت های باکتریایی از جمله *استرپتوکوکوس، استافیلوکوکوس، اشریشیاکلی*

مولف مسئول: محمدصادق رضایی- ساری: بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال E-mail: drmsrezaii@yahoo.com
۱. دانشجوی 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. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۳/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۷/۳/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۵/۲۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

تولید نمود. اولین مطالعه فاژ درمانی جهت درمان سپتیک در سال ۱۹۴۰ در بیمارستان Ostroumovkaya در مسکو با تزریق داخل وریدی و داخل عضله‌ایی فاژ بر علیه عفونت سپتیک انجام گردید. در سال ۱۹۳۹ تا ۱۹۴۰ در کمپین فنلاندی برای اولین بار استفاده از فاژهای تولید شده توسط Eliava Institute بر علیه باکتری‌های *استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس* جهت بهبودی زخم و جراحی گزارش گردید. با کشف پنی‌سیلین توسط الکساندر فلمینگ و وجود مشکلاتی در فاژ درمانی از جمله عدم وجود دانش کافی در زمینه بیولوژی فاژها و تکنیک‌های تولیدی نامناسب که منجر به تولید محصولاتی بی‌اثر می‌شدند، باعث شد تا دو دهه فاژها فراموش شوند. اما در اروپای شرقی فاژ درمانی همچنان ادامه داشت(۵-۲). استفاده وسیع از آنتی‌بیوتیک‌ها و افزایش مقاومت به آن‌ها در طی دو یا سه دهه گذشته، سبب ظهور و گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر جهان، و تبدیل به یک چالش مهم شده است. ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله بتا-لاکتام، آمینوگلیکوزید، کلرامفنیکل و تتراسایکلین در حال گسترش می‌باشند. عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک، در بخش مراقبت‌های ویژه، عفونت‌های بیمارستانی و به دنبال استفاده از وسایل پزشکی در حال افزایش است(۱۰-۶). 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. گزینه‌های درمانی محدود سبب شده تا درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم در برابر چندین آنتی‌بیوتیک که به اختصار به عنوان پاتوژن‌های ESKAPE که شامل باکتری‌های، *انتروکوکوس فاسیوم*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *کلبسیلا پنومونیه*، *آسینتوباکتر بومانی*، *سودوموناس آئروژینوزا*، *انتروباکتریاسه* می‌باشند، اکنون به عنوان بحران در سراسر جهان شناخته شود(۱۳-۱۱).

با بازگشت به دوره قبل از آنتی‌بیوتیک‌ها و گسترش باکتری‌ها مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و عدم تحقیق و توسعه در تولید ترکیبات جدید ضدمیکروبی، به‌طوری‌که در سال‌های ۱۹۸۷-۱۹۸۳، ۱۶ داروی جدید آنتی‌بیوتیک مورد تایید اداره غذا و داروی آمریکا برای استفاده در ایالات متحده گزارش شده است، اما بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶ تنها ۶ آنتی‌بیوتیک جدید تایید شده است. رسیدن به پایان خط تولید آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند یک تغییر در فرهنگ جهانی بیماری‌های عفونی باشد و برخی ادعا می‌کنند که بازگشت قریب‌الوقوع یک دوره پیش از آنتی‌بیوتیک‌ها در حال پیشرفت می باشد. راه جایگزین برای پیشگیری و کنترل عفونت‌های باکتریایی پیشنهاد و بازنگری در فاژ درمانی است(۱۵،۱۴).

فاژها محصولات طبیعی هستند و عوارض جانبی از آن‌ها گزارش نشده است. فاژها کاملا هوشمند و به‌طور اختصاصی بر روی باکتری میزبان خود موثر بوده و تاثیر مخرب بر فلور نرمال ندارند. در حالی که آنتی‌بیوتیک‌ها بر فلور نرمال اثر مخرب داشته و عوارضی مانند عفونت ثانویه را ایجاد می‌نمایند. فاژها در محل عفونت خود تکثیر شونده هستند و نیاز به تنظیم دوز ندارند. از آن‌جایی‌که خود تکثیر شونده هستند تولید این عوامل ضدباکتریایی مقرون به صرفه بوده و از نظر اقتصادی بسیار سریع و ارزان می‌باشند. اثر توکسیک ندارند و برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت به فاژها گزارش نشده است. فاژها خود محدود شونده هستند به نحوی که بعد از نابود کردن باکتری‌های مضر، خود نیز از بین می‌روند(۱۶).

فاژ درمانی در عصر حاضر در مراکز، با تمرکز بر جداسازی و نگهداری فاژها و تولید دارو های فاژی شامل، مونوفاژها که بر علیه باکتری‌های *اشریشیاکلی*، *استافیلوکوکوس*، *استرپتوکوکوس*، *سودوموناس آئروژینوزا* می‌باشد. همچنین داروهای، پلی‌فاز، فاژهای بر علیه بیماری‌های قانقاریا، کزاز، مخملک، دیفتری، سیاه زخم نیز تولید می‌شوند. مرکز Hirszfeld Institute of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Immunology and Experimental Therapy (HIIET) در هلند با تولید محصولات فاژی بر علیه عفونت‌های گوارشی، سپتی سمی و عفونت ریه و دستگاه ادراری، پیشگیری یا درمان عفونت‌های پس از عمل و پس از زایمان و درمان باکتری‌های مقاوم به چندین آنتی‌بیوتیک در حال فعالیت می باشد. مرکز Queen Astrid Military Hospital in Brussels در بلژیک بیش‌تر بر روی فاژهای موثر بر زخم‌های سوختگی و بر علیه باکتری‌های *استافیلوکوکوس اورئوس، آسینتوباکتر بومانی، سودوموناس آئروژینوزا، انتروباکتریاسه* مطالعه داشته است. دارویی که توسط این مرکز در سال ۲۰۰۷ تولید شد با نام BFC-1 می‌باشد. چندین مطالعه کارآزمایی بالینی در خصوص عفونت زخم و سپتی سمی در این مرکز انجام شده است. مرکز Deutsche Sammlung vonMikroorganismen und Zellkulturen در آلمان مطالعات کار آزمایی بالینی جهت بررسی تاثیر فاژ بر بهبودی کیستیک فیبروزیس و تولید محصول فاژی برای اولین بار به صورت اسپری جهت دکلونیزاسیون باکتری *پسودوموناس آئروژینوزا* 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 آنجایی‌که برای یکپارچه و ترکیب نتایج مطالعات، روش مروری سیستماتیک یکی از مهم‌ترین راهکارها می‌باشد، این مطالعه به منظور فاژ درمانی در عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی با روش مروری سیستماتیک در دنیا انجام شده است.

مواد و روش ها

برای یافتن مقالات دراین مطالعه مروری سیستماتیک، پایگاه‌های معتبر اطلاعاتی بین‌المللی اسکوپوس، پاب مد، گوگل اسکولار و وب‌ساینس در تاریخ ۲۰ اردیبهشت الی ۲۱ خرداد سال ۱۳۹۷، با استفاده از کلید واژه‌های فاژ درمانی، انسان، عفونت، توسط دو نفر از محققین مورد جستجو قرار گرفت. همچنین رفرانس مقالات نیز 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 ورودکه شامل، تمامی مطالعات لاتین که فاژ درمانی را روی انسان به‌صورت کارآزمایی بالینی بررسی نموده و عامل بیماری‌ها باکتری‌های گرم منفی بوده است، انتخاب شدند. و مطالعات شامل معیارهای خروج که عبارتند از مطالعاتی که به صورت تجربی، in vitro، in vivo بودند و یا داده‌های ناکافی داشتند و مطالعاتی که عامل بیماری باکتری‌های گرم مثبت بوده است، حذف شدند.

یافته ها

تعداد ۱۲۸۰۰۹ مقاله در این پایگاه‌های گفته شده نمایش داده شد. بعد از مطالعه عناوین و چکیده ۳۲۰ مقاله بررسی شدند. بعد از حذف مطالعات تجربی، in vitro، in vivo و انتخاب مطالعات اصل لاتین که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده بودند ۷۸ مقاله بررسی شدند. مطالعات عفونت‌های انسانی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت حذف و ۴۵ مقاله بررسی و در نهایت بعد از بازیابی متن و ارزیابی‌پژوهش‌های چاپ شده در دو ژورنال و حذف یکی از آن‌ها، 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 آن‌ها دو بار وارد مطالعه شد (تصویر شماره۱)(۱۸).

یافته‌ها نشان دادند که فاژ درمانی بر علیه عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی در انسان مانند اوتیت مزمن، عفونت گوارشی، عفونت زخم، عفونت ادراری، عفونت ریه، استئومیلیت موثر می‌باشد (جدول شماره۱).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

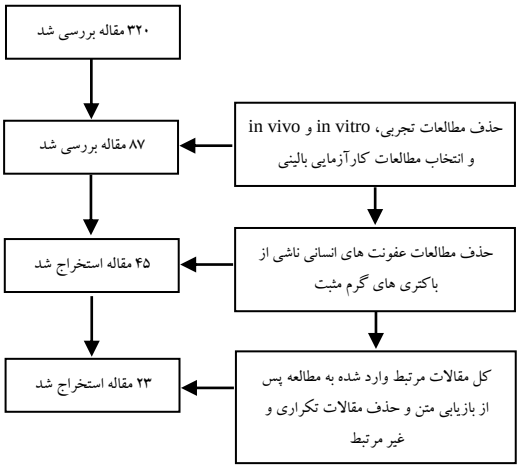
جدول شماره ۱: ویژگی های مطالعات اولیه وارد شده به مرور سیستماتیک در ارتباط با فاژ درمانی در عفونت های ناشی از باکتری های گرم منفی در انسان

شماره	نویسنده اول	سال	کشور	تعداد بیماران	نوع باکتری	بیماری	نحوه استفاده از فاژ	تاثیر	رفرنس
۱	Chanishvili	۲۰۱۲	اتحاد جماهیر شوروی سابق (FSU)	۴	*شیگلا دیسانتری*	اسهال	خوراکی	همه آن ها بعد از ۲۴ ساعت بهبود پیدا کردند.	۱۸
۲	Chanishvili	۲۰۱۲	اتحاد جماهیر شوروی سابق (FSU)	۱۹۱	*ویبریو کلرا*	وبا	خوراکی	در گروه درمان با فاژ ۶۸ نفر از ۷۳ نفر بهبود یافتد و در گروه کنترل در ۴۴ نفر از ۱۱۸ نفر بهبودی حاصل شده است.	۱۸
۳	Wright	۲۰۰۹	انگلیس	۲۴	*سودوموناس آئروژینوزا*	اوتیت مزمن	خوراکی	موثر و ایمن ، این مطالعه دوسوکور با پلاسبو بوده و در گروه فاژ علائم بهبود مشاهده شده است.	۱۹
۴	Chanishvili	۲۰۰۸	اتحاد جماهیر شوروی سابق (FSU)	۲۱۹	*ویبریو کلرا*	بیماری قلبی	خوراکی	۷۴ درصد بهبود یافتند.	۲۰
۵	Kutateladze	۲۰۰۸	گرجستان	۱۸۵۷۷	*سالمونلا تیفی*	تیفوئید	خوراکی	درمان فاژ با کاهش ۵ برابر میزان شیوع تیفوئید در مقایسه با دارونما همراه بوده است.	۲۱
۶	Cabello	۲۰۰۶	نیویورک		*ویبریو کلرا*	عفونت دستگاه گوارش	خوراکی	نقش حفاظتی داشت.	۲۲
۷	Kellogg	۱۹۹۵	آمریکا		*ویبریو کلرا*	عفونت دستگاه گوارش	خوراکی	نقش حفاظتی داشت.	۲۳
۸	Markoishvili	۲۰۰۲	گرجستان	۹۶	*اشریشیاکلی*	زخم	موضعی	۷۰ درصد بهبود و ترمیم زخم	۲۴
۹	perepanova	۱۹۹۵	روسیه	۴۶	*اشریشیاکلی*	عفونت اداری	موضعی و خوراکی	۹۲ درصد بهبود	۲۵
۱۰	Miliutina And vorotyntseva	۱۹۹۳	روسیه	۱۶۴۶	*سالمونلا تیفی موریوم شیگلا دیسانتری*	عفونت دستگاه گوارش در بچه ها		آنتی بیوتیک به تنهایی موثر نبود، ترکیب آنتی بیوتیک و فاژ موثر بود.	۲۶
۱۱	sakandelidze	۱۹۹۱		۹۳۶	*سودوموناس آئروژینوزا*	عفونت ناشی از آلرژی		۸۶ درصد درمان با فاژ، ۴۸ درصد درمان با آنتی بیوتیک،۸۳ درصد درمان با ترکیب فاژ با آنتی بیوتیک	۲۷
۱۲	Anpilov and prokudin	۱۹۸۴	روسیه		*شیگلا دیسانتری*	اسهال		در مطالعه دوسویه تعداد باکتری ۱۰ برابر کاهش یافت و اسهال درمان شد.	۲۸
۱۳	Babalova	۱۹۶۸	روسیه		*شیگلا دیسانتری*	اسهال		فاژ در پیشگیری از اسهال موثر بود.	۲۹
۱۴	Cislo	۱۹۸۷		۳۱	*سودوموناس آئروژینوزا کلبسیلا پنومونیه پروتئوس میرابیلیس اشریشیاکلی*	عفونت پوست	خوراکی و موضعی	۷۴ درصد درمان انجام شد.	۳۰
۱۵	Ioseliani	۱۹۸۰	روسیه	۴۵	*اشریشیاکلی*	عفونت ریه		ترکیب فاژ با آنتی بیوتیک در درمان موثر بود.	۳۱
۱۶	Kochetkova	۱۹۸۹	روسیه	۶۵	*سودوموناس آئروژینوزا پروتئوس میرابیلیس*	عفونت زخم در افراد مبتلا به سرطان		۸۲ درصد درمان با فاژ، ۸۱ ونیم درصد موفقیت با ترکیب فاژ و آنتی بیوتیک، ۶۰/۶ درصد درمان با آنتی بیوتیک	۳۲
۱۷	Kucharewicz	۱۹۸۷		۵۷	*کلبسیلا پنومونیه اشریشیاکلی پروتئوس میرابیلیس سودوموناس آئروژینوزا*	عفونت های گوناگون		فاژ ها باعث درمان شدند.	۳۳
۱۸	Litvinova	۱۹۷۸		۵۰۰	*اشریشیاکلی پروتئوس ولگاریکوس*	عفونت گوارشی		ترکیب فاژ با بیفیدوباکتر در درمان موثر بود.	۳۴
۱۹	kwarcinski	۱۹۹۴		۱	*اشریشیاکلی*	آبسه در معده		درمان موفقیت آمیز بود.	۳۵
۲۰	Sakandelidze and Meipariani	۱۹۷۴	روسیه	۲۳۶	*پروتئوس میرابیلیس*	پریتونیت استئومیلیت عفونت زخم آبسه	تزریق زیر پوست	۹۲ درصد بهبود یافتند.	۳۶
۲۱	Slopek			۵۵۰	*سودوموناس آئروژینوز اشریشیاکلی کلبسیلا پنومونیه سالمونلا تیفی*	عفونت گوارشی و پوست		۹۲ درصد بهبود یافتند.	۳۷
۲۲	Tolkacheva	۱۹۸۱		۵۹	*اشریشیاکلی پروتئوس ولگاریس*	اسهال		ترکیب فاژ با بیفیدو باکتر موثر در درمان اسهال بود.	۳۸
۲۳	Weber-Dabrowska	۱۹۸۷		۶۰	باکتری های گوناگون	عفونت باکتریایی چرکی		بهبودی در بیماران حاصل شد.	۳۹
۲۴	Bruttin	۲۰۰۵	سوئیس	۵۰	*اشریشیاکلی*	عفونت گوارشی	خوراکی	کاهش تعداد باکتری اشریشیاکلی در افراد مبتلا به اسهال	۴۰

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 آئروژینوزا، شیگلا دیسانتری، ویبریو کلرا، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی، اشریشیاکلی، پروتئوس میرابیلیس، پروتئوس ولگاریکوس و کلبسیلا پنومونیه* که عامل بیماری‌هایی مانند اوتیت مزمن، اسهال، وبا، زخم پای دیابتی، بیماری قلبی، تیفوئید، عفونت دستگاه گوارش، زخم، عفونت ادراری، عفونت دستگاه گوارش در بچه‌ها، عفونت ناشی از آلرژی، عفونت پوست، عفونت ریه، عفونت زخم در افراد مبتلا به سرطان، عفونت‌های گوناگون، آبسه معده، پریتونیت، استئومیلیت، آبسه، عفونت باکتریایی چرکی بودند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]



تصویر شماره۱: استراتژی جستجوی مقالات لاتین با کلید واژه های فاژ درمانی و مقاومت آنتی بیوتیکی و عفونت در سایت های معتبر از جمله، اسکوپوس، پاپ مد، گوگل اسکولار و وب ساینس

حاکی از آن است که فاژ درمانی در این بیماران به صورت خوراکی، موضعی و تزریق زیر پوستی موثر بوده است. در ۵ مطالعه تاثیر فاژ بر روند بهبودی عفونت‌های چرکی و عفونت‌های زخم بررسی گردید. در مطالعه Cisloو همکاران در سال ۱۹۸۷، بر روی ۳۱ بیمار مبتلا به عفونت پوستی چرکی با باکتری‌های *استافیلوکوکوس، اشریشیاکلی، سودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا پنومونیه، پروتئوس میرابیلیس* 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 درسال ۱۹۸۹، بر روی ۱۳۱ بیمار بهبودی عفونت چرکی به همراه التهاب با سه روش انجام شد که در یک گروه فاژ به تنهایی استفاده شد و در گروه دیگر به موازات فاژ آنتی‌بیوتیک نیز استفاده شد. در گروه سوم پس از درمان آنتی‌بیوتیکی فاژ استفاده گردید و بیش‌ترین تاثیر فاژ به همراه استفاده همزمان با آنتی‌بیوتیک ۸۱/۵ درصد بوده است(۳۲).

در مطالعه Weber-Dabrowska و همکاران بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به عفونت چرکی که فاژ به صورت خوراکی استفاده شد، پس از ده روز بهبودی کامل مشاهده گردید(۳۹). در ۵ مطالعه، بر تاثیر فاژها بر عفونت‌های گوارشی ناشی از باکتری‌های گرم منفی از جمله *ویبریو کلرا، شیگلا دیسانتری، سالمونلا تیفی* پرداخته شده است. در مطالعه Cabello و همکاران در سال ۲۰۰۶، Kellogg و همکاران در سال ۱۹۹۵ مصرف خوراکی فاژ و تاثیر حفاظتی و پیشگیری آن‌ها بر علیه باکتری *ویبریو* بررسی و تایید گردید(۲۳-۲۲)، اما در مطالعه Anpiloy و همکاران درسال۱۹۸۴، با مصرف فاژ پیشگیری اسهال ناشی از *شیگلا دیسانتری* تایید شد(۲۸). در مطالعات دیگر مصرف خوراکی فاژ جهت درمان عفونت های گوارشی کاربرد داشته است. در مطالعه Chanishvili و همکاران در سال ۲۰۱۲، Miliutina و همکاران در سال ۱۹۹۳، Babalova و همکاران در سال ۱۹۶۸، با مصرف خوراکی فاژ در افراد مبتلا به اسهال ناشی از باکتری *شیگلا دیسانتری* بهبودی حاصل گردید(۱۸، ۲۶، ۲۹). در چندین مطالعه از فاژها 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 تنهایی به دلیل مقاوت آنتی‌بیوتیکی و عدم نفوذ آنتی بیوتیک به بخش‌های عمقی‌تر موثر نبوده است. اما محصول فاژی با نام PhagoBioDerm شامل یک پلیمر زیست تجزیه پذیر به همراه آنتی‌بیوتیک و فاژ 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 فاژ ۸۲ درصد و در گروه ترکیب فاژ به همراه آنتی‌بیوتیک ۸۱/۵ درصد گزارش شد(۳۲). علاوه بر این مطالعات دیگری در استفاده از فاژ ها 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 یافتند(۲۵). فاژ درمانی در مطالعه Kwarciński و همکاران در سال ۱۹۹۴، نشان داد که بیماران مرد مبتلا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

به آبسه در معده پس از دریافت فاژ در مدت زمان ۳۳ روز بهبود یافتند و آبسه‌ایی مشاهده نگردید(۳۵).

در مطالعه Wright و همکاران در سال ۲۰۰۹، با استفاده فاژ اوتیت مزمن ناشی از باکتری *سودوموناس آئروژینوزا* 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 گونه های سالمونلا 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 ایمنی 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، اگر چه 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 سموم باکتریایی مانند انتروتوکسین از طریق ترانس داکشن می‌باشد. 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 می شوند، اجزای سلولی مانند اندوتوکسین آزاد می‌شوند. این یک مشکل عمده در حال حاضر در ارتباط با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های خاص است. چنان چه مقدار زیادی از اندوتوکسین در بدن آزاد شود، می‌تواند تب یا شوک سپتیک رخ دهد، که ممکن است منجر به مرگ شود(۴۳-۴۱).

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 Pphysiol 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

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 Staphylococcusaureus (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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

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, Maĭskaia 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 chemoterapy [sic] 1993; 38(1): 46-53.
26. Sakandelidze 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 polyvalent Shigella bacteriophage in organized collective farms. Voen Med Zh 1984; 5: 39-40.
28. Babalova EG, Katsitadze 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, Chkhetiia 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. Sakandelidze V, Meĭpariani 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

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, Górski 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]