

استفاده از فاز MRSA به عنوان آنتی بیوتیک فوق اختصاصی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

احمد ناصر^۱، فرید عزیزی جلیلیان^{۲*}، رضا عزیزیان^۱، حسن عسکری^۱، ایرج پاکزاد^۲

(۱) مرکز تحقیقات میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

(۲) گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۱۳

چکیده

امروزه استفاده بیش از اندازه از آنتی بیوتیک در درمان بیماری های انسان و دام باعث ایجاد مقاومت چند دارویی باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها گردیده است. علاوه بر آن در صورت استفاده از نوع جدیدی از آنتی بیوتیک ژن های مقاومت شروع به ظاهر شدن می کنند که پس از مدتی انتقال گسترده آن به سایر باکتری ها باعث گسترش مقاومت و نیاز به آنتی بیوتیک جدید می گردد که این امر مستلزم صرف میلیون ها دلار هزینه است. استافیلوکوک های دارای مقاومت به متی سیلین (MRSA) از جمله مهم ترین باکتری های مهاجم هستند که به سرعت به آنتی بیوتیک های نسل جدید مقاوم می گردند. باکتریوفاژ (فاژ) نوعی از ویروس هاست که می تواند میزبان خود (باکتری) را آلوده کرده و درون آن تکثیر پیدا کرده و در نهایت باعث لیز میزبان خود گردد. ورود فاژ به داخل سلول باکتری نیاز به رسپتور خاصی دارد، فاژ قدرت شناسایی سایر سلول ها به خصوص سلول های یوکاریوتی را ندارد.

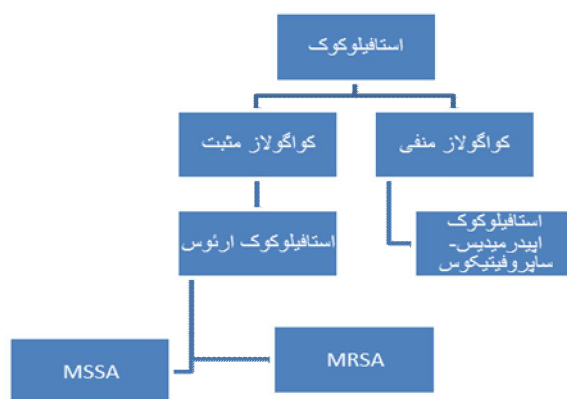
*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام-گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

Email: azizjalilian@yahoo.com

مقدمه

استفاده قرار گرفت، (۱،۲). برای تفریق این دو زیر مجموعه، به سوش های مقاوم MRSA(methicillin resistance staphylococcus aureus) و به سوش های حساس MSSA(methicillin sensitive staphylococcus aureus) می گویند،(تصویر شماره ۱)(۳). بیماری هایی ناشی از استافیلوکوک ها شامل آندوکاردیت، عفونت زخم، کفگیرک، سندرم شوک سمی، استئومیلیت و بیماری های دیگر می باشد. این باکتری با تولید توکسین می تواند به سلول ها آسیب برساند، هم چنین می تواند با تهاجم مستقیم به سلول باعث آپوآپتوز آن گردد که این تهاجم با کمک پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین باکتری صورت می گیرد،(۴). علت مقاومت دارویی در MRSA وجود ژن mec A است که پروتئین متصل شونده به پنی سیلین با تمایل کم را تولید می کند.(۵)

استافیلوکوک ها باکتری هایی گرم مثبت هستند که از دیر باز بیماری های ناشی از آن ها باعث عفونت و ایجاد چرک در انسان و دام می گردید استافیلوکوک ها با استفاده از روش های مختلف طبقه بندی می گردند که یکی از مهم ترین دسته بندی آن ها بر اساس کواگولاز می باشد. کواگولاز فاکتوری است که باعث ایجاد لخته در اطراف باکتری می شود و باکتری های فاقد این فاکتور بیماری زای ضعیفی هستند. بر این اساس تنها گونه استافیلوکوک کواگولاز مثبت که در این شاخه قرار می گیرد، اورئوس می باشد. اورئوس در ابتدا به راحتی با پنی سیلین ها درمان می شد ولی با گذشت زمان و استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک ها سوش های مقاومی به وجود آمده اند که حتی به نسل های جدید خانواده بتالاکتام ها هم مقاوم هستند، از جمله این داروها می توان به متی سیلین اشاره کرد که بعد از مقاومت استافیلوکوک به پنی سیلین مورد



تصویر شماره ۱. تقسیم بندی استافیلوکوک ها بر اساس کواگولاز و ژن مقاومت به پنی سیلین

همگی درون یک راسته به نام کودوویراله بوده که خود شامل ۳ خانواده است قرار می گیرند. بیشتر فازها دارای دم بوده و از نوع DNA دار هستند،(۷). حداقل ۱۳ گروه فاز وجود دارد و هر فاز نسبت به میزبان خود اختصاصی است. فازها را می توان به سه نوع لیزوژنیک، لیتیک و مزمن تقسیم بندی نمود،(۸). فاز لیزوژنیک ژنوم خود را به درون ژنوم میزبان وارد می کند در حالی که فاز لیتیک با تزریق ژنوم خود به درون سیتوپلاسم سلول شروع به تکثیر فراوان کرده که نتیجه آن از بین رفتن سلول باکتریایی میزبان است نهایتاً فاز مزمن می تواند به فضای خارج سلولی وارد

فاز: باکتریوفاز یا فاز خانواده ای از ویروس ها هستند که توانایی حمله و از بین بردن باکتری ها را دارند. نزدیک به ده میلیون ذره فاز در هر میلی لیتر آب دریا وجود دارد، تخمین زده می شود که نزدیک به 10^{30} ذره فاز در دنیا وجود داشته باشد. فازها را می توان بر اساس ویژگی هایی از قبیل محدوده میزبان، خصوصیات فیزیکی مانند: سایز کپسید، مقاومت به حلال های آلی، شکل، ساختمان، سایز ژنوم و نوع آن از قبیل DNA یا RNA تقسیم بندی نمود،(تصویر شماره ۲)(۶). بر اساس طبقه بندی انجام شده توسط کمیته بین المللی تاکسونومی ویروس (ICTV) فازها

شود بدون آن که باعث از بین بردن میزبان خود گردد که در نتیجه می تواند به تقسیم خود درون میزبان ادامه دهد. فاژها می توانند خارج از سلول میزبان باقی بمانند اما برای تکثیر خود نیازمند حضور در درون سلول باکتریایی هستند، (۹). نکته دیگر در مورد فاژهای لیزوژنیک این است که می توانند تحت شرایطی به صورت لیتیک درآمده

و باعث از بین رفتن میزبان گردند، (۱۰). به دلیل این که اکثر فاژها دارای میزبان اختصاصی خود می باشند می توان از آن ها برای شناسایی و تعیین گونه و سوش باکتری به طور اختصاصی استفاده کرد که به این روش فاژتایپینگ phage typing گفته می شود. (۱۱، ۱۲)



تصویر شماره ۲. تقسیم بندی فاژها بر اساس محتوای ژنومی و ساختمانی و سایز کپسید

در شناسایی فاژها مشکلات متعددی وجود دارد که از جمله آن می توان به عدم کشت آن ها در خارج از میزبان اشاره نمود، زیرا تا میزبان حضور نداشته باشد فاژ قادر به تکثیر نخواهد بود، (۱۳). ساختمان فاژ می تواند به صورت دارای دم، رشته ای، پلی مورف یا چند وجهی باشد، (۷). فاژ از نظر ساختمانی دارای ساختاری ساده شامل کپسید، صفحات دیسک، spike، base plate یا فیبر می باشد. از

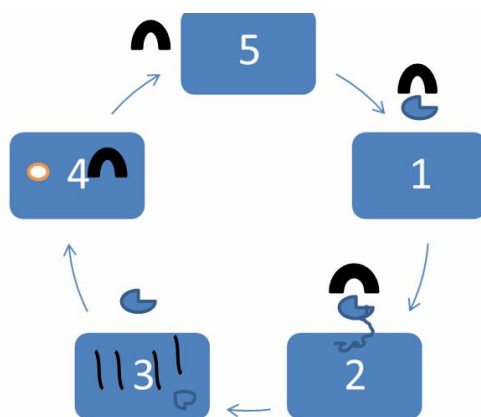
کاربردهای فاژ علاوه بر فاژتراپی می توان از فاژ برای مصارف صنعتی از جمله پاکسازی پاتوژن های احتمالی در مواد غذایی، (۱۴)، کشاورزی و دامداری به عنوان پروفیلاکسی و بیمارستان ها برای کنترل بیوفیلم، (۱۵)، استفاده کرد، امروزه شرکت های زیادی بر روی فاژ و محصولات آن چه به صورت تجاری و چه به صورت درمانی کار می کنند. (جدول شماره ۱)

جدول شماره ۱. شرکت ها و فعالیت آن ها بر روی فاژ

نام شرکت	فعالیت	آدرس وب سایت
انزوبیوتیک ۲۰۰۳ (ایالات متحده)	کار بر روی آنزیم لیزین استخراج شده از فاژ به عنوان ابزار شناسایی و درمان	http://www.nhdiag.com
MicroStealth Technologies ۲۰۰۲ (ایالات متحده)	استفاده از فاژ به عنوان ابزار انتقال پپتید آنتی بیوتیکی	-
فاژ بیوتک ۲۰۰۱ (اسرائیل)	استفاده از فاژ لیتیک برای درمان، کشاورزی، دام پزشکی و صنعت	http://www.phage-biotech.com
فاژ ژن ۲۰۰۰	فاژ درمانی و انتقال پروتئین	http://www.phagegen.com
AmpliPhi (ایالات متحده، بریتانیا، استرالیا)	فاژ درمانی	http://www.ampliphio.com
فیکس فاژ	تولید فاژ به طور صنعتی برای از بین بردن باکتری در تولیدات تجاری	http://www.fixed-phage.com
فاژ فارما	تولید محصول برای پارگی پرده تمپان، بهبود زخم، تولید پروتئین های نوترکیب	http://www.phagepharma.com

وصل شود و یا به راسته ای از باکتری ها متصل شود که در این صورت به آن فاز پلی والانت می گویند، (۱۹). در مرحله دوم DNA فاز به درون سیتوپلاسم باکتری تزریق می شود، در ادامه DNA همانندسازی کرده و سایر پروتئین ها از جمله کپسید، سر و دم سنتز شده و در نهایت این اجزاء پروتئینی به هم متصل شده و در آخر DNA به درون کپسید کشیده می شود که باعث شکل گیری فاز کامل (ویریون) می گردد. در مرحله آخر فاز با تولید اندولیزین، آنزیمی که باعث شکسته شدن پپتیدوگلیکن دیواره سلولی باکتری شده و فاز آزاد می گردد. (تصویر شماره ۳) (۲۰)

طبقه بندی فاز و نحوه تهاجم فاز به باکتری: فازها به بر اساس نوع نوکلئیک اسید، شکل، حضور یا عدم حضور پوشش و لیپید به ۱۳ خانواده تقسیم می شوند، (۱۶). اکثر فازها از نوع فازهای دارای دم هستند و بر اساس حضور دم به ۳ خانواده تقسیم می شوند: میوویریده مانند: دارای دم قابل انقباض مانند (T-even)، سیفوویریده (دم بلند و غیر قابل انقباض) مانند فاز لامبدا و خانواده پودوویریده (دم خیلی کوتاه) مانند (T7)، (۷، ۱۷، ۱۸). فاز مانند سایر ویروس ها در مرحله نخست خود به رسپتور خود متصل می شود که معمولاً قند یا پروتئینی است که در سطح باکتری قرار دارد. فاز می تواند به گونه خاص باکتریایی یا سوش اختصاصی



مکانیسم لیتیک فاز علیه باکتری (۱) فاز رسپتور اختصاصی را در سطح باکتری شناسایی کرده و به آن وصل می گردد. در قدم دوم فاز ژنوم خود را به درون سلول باکتریایی تزریق میکند. از روی ژنوم رونویسی شده و پروتئین های فاز از جمله کپسید تولید می گردد. تمام زیر واحد های پروتئینی فاز سرهم بندی شده و ویریون کامل تولید میگردد. در ادامه باکتری را به کمک اندولیزین از بین برده و خارج میگردد. اتصال به میزبان جدید و چرخه دوباره لیتیک.

تصویر شماره ۳. مکانیسم لیتیک فاز علیه باکتری

سوش وحشی بود و باعث لیز باکتری در پلیت و کاهش کدورت باکتری در محیط مایع شدند. (۲۱)
 فاز تراپی: باکتروفاز (فاز) ویروسی است که به سلول های باکتریایی حمله کرده و باعث لیز شدن آن ها می گردد. فاز تراپی به معنای استفاده از فاز یا ترکیبات آن ها برای درمان یا پیشگیری از عفونت های باکتریایی می باشد. امروزه فراوانی زیاد و همه گیری باکتری های مقاوم به چند دارو (MDR (multidrug resistance) یادآور دوران ماقبل آنتی بیوتیک است. عفونت های باکتریایی بافت و ارگان های مختلف که با آنتی بیوتیک قابل درمان نیستند مشکل مهمی است که جان انسان ها را به خطر می اندازد، این مشکل توسط باکتری های مقاوم به

فاز و مهندسی ژنتیک: فاز برای اتصال خود به میزبان نیاز به گیرنده اختصاصی دارد که معمولاً در سطح سلول میزبان قرار دارد. اکثر باکتری های گرم منفی دارای لیپوپلی ساکارید هستند که در این ساختمان اجزای مشترکی میان سوش های مختلف وجود دارد، به کمک مهندسی ژنتیک می توان لیگاند فاز را طوری طراحی کرد که در سطح اکثر میزبان های آن حفاظت شده باشد که نتیجه آن تولید فازی است که توانایی شناسایی محدوده وسیع تری از میزبان ها را دارد. در مطالعه ای توسط Lorena Rodríguez-Rubio سه پروتئین متفاوت مابین دو پروتئین lysostaphin و HydH5 قرار گرفت که نتیجه آن افزایش عملکرد هر دو پروتئین نسبت به

به باکتری های همسایه آسیبی وارد نشود که این خطر عفونت ثانویه را کاهش داده و مانع از بین رفتن فلور طبیعی می گردد. اسمیت و همکاران نشان دادند که استفاده از تک دوز عضلانی از فاز آنتی K موثرتر از درمان چند دوزی با تتراسایکلین، کلرامفنیکل یا تری متوپریم به علاوه سولفافورازول در درمان عفونت عضلانی موش است، (۲۹). Sandra Chibani-Chennoufi و همکاران نشان دادند که تمام فازها از مجرای سیستم گوارش عبور کرده و اکلاهی عامل اسهال را لیز کرده اند، (۳۰). Shigenobu Matsuzak و همکاران از ۴ نوع فاز برای درمان ۷۲ سوش MRSA استفاده کرده و نشان دادند که تزریق دوز 10×10^8 باکتری به صورت داخل پریتونیت باعث باکتری می و احتمالاً مرگ موش می شد اما زمانی که از فاز خالص MR11 Ø استفاده شد باعث جلوگیری از ایجاد عفونت شدید منجر به مرگ توسط استافیلوکوک گردید. در ادامه از دوز بالای فاز MR11 Ø استفاده شده و این محققین نشان دادند که این فاز هیچ گونه اثر جانبی بر روی موش ندارد، (۳۱). Ryszard Międzybrodzki و همکاران مقایسه ای بین هزینه فازتراپی و آنتی بیوتیک تراپی انجام دادند که استفاده از فازتراپی در درمان عفونت هایی مانند MRSA هزینه کمتری در مقایسه با آنتی بیوتیک هایی مانند ونکومایسین، لینه زولید و تیکوپلانتین دارد، (۳۲). Angela Clem از فاز برای از بین بردن MRSA استفاده کرده و نشان داد که تعدادی از فازها توانایی از بین بردن این باکتری را ندارند و پیشنهادی ارائه داد که احتمالاً این رفتار ناشی از حضور فاکتورهای سطحی مانند فاکتور توده ای کننده A، فاکتور توده ای کننده B، پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین A، پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین B، ادهزین کلاژن، SdrC، SdrD، SdrE، پروتئین A و پروتئین سطحی وابسته به مقاومت به متی سیلین باشد، (۳۳). Jingmin Gu و همکاران از لیزین فاز (LysGH15) برای محافظت موش در مقابل عفونت MRSA استفاده کردند که نتایج نشان دهنده محافظت موش در مقابل MRSA بود، در ادامه از ۵۰ میکروگرم فاز برای محافظت موش در مقابل ۲ برابر حداقل دوز کشنده MRSA استفاده شد که نتایج نشان دهنده محافظت کامل موش مقابل MRSA بود، (۳۴). S. O'Flaherty و همکاران دو نوع فاز جدید (DW2 and CS1) کشف کردند که علیه تمام استافیلوکوک های عامل عفونت پستان در دام موثر بودند و این فازها را می توان به عنوان پیشگیری از عفونت به صورت پروفیلاکسی استفاده

آنتی بیوتیک ایجاد می گردد که اساساً ناشی از مصرف وسیع آنتی بیوتیک هاست، (۲۲). یکی از مشکلات امروزه افزایش سوش های MDR و بازگشت عفونت ها بوده که نیازمند جستجوی یک آنتی بیوتیک جدید است، امروزه استفاده از فاز به عنوان درمان اولیه و بدون عوارض در حال افزایش است، کما این که مشکلات ناشی از مقاومت باکتری ها و عوارض جانبی رایج آنتی بیوتیک ها را ندارد.

مزایای استفاده از فاز: ۱- علیه باکتری های MDR موثر است زیرا مکانیسم لیتیک آن کاملاً متفاوت از اثر آنتی بیوتیک است. ۲- دلیل این که خود فاز هم قادر به جهش بوده پس می تواند به مقاومت های احتمالی باکتری واکنش نشان دهد. ۳- شیفت ارگانیسم اتفاق نمی افتد زیرا اختصاصیت زیادی برای میزبان باکتریایی است (جلوگیری از عفونت های ثانویه، زیرا فاز به باکتری های همسایه تهاجم نمی کند که نتیجه آن عدم تغییر فلور طبیعی میزبان است)، (۲۳). ۴- فاز و آنزیم های آن سلول های یوکاریوتی را تحت تاثیر قرار نمی دهد، (۲۴، ۱۶). ۵- فاز می تواند در محل عفونت تکثیر پیدا کرده و خلاف آنتی بیوتیک نیاز به تنظیم دوز ندارد. ۶- در صورت بروز مقاومت باکتری به فاز کماکان نسبت به سایر فازها حساس می ماند. (۲۵)

مشکلات فازتراپی: در فاز تراپی یک سری موانع و مشکلاتی وجود دارد: ۱- محدودیت شناسایی میزبان، طوری که فاز توانایی شناسایی محدوده باریکی از میزبان ها را دارد. برای حل این مشکل می توان از فازهایی استفاده کرد که پلی والانت بوده و توانایی شناسایی طیف وسیع تری از باکتری ها را دارند، (۲۶). ۲- وجود لاشه باکتری یا سایر پروتئین های موجود در مایع حاوی فاز که در بدن می توانند باعث واکنش سیستم ایمنی گردند، برای رفع این مشکل می توان از روش های مدرن تر مانند ساترنیفیوژ در شیب غلظت استفاده کرد، (۲۷). ۳- پاک سازی سریع فاز در بدن، برای ماندگاری بیشتر می توان از سوش هایی استفاده کرد که دیرتر توسط بدن شناسایی شده و پاک سازی می شوند. (۲۸)

کدام درمان برای MRSA مناسب تر است، فازتراپی یا آنتی بیوتیک تراپی؟

استفاده از فاز به عنوان عنصری مشابه آنتی بیوتیک یا حتی قوی تر از آن یکی از مسائل خیلی جذاب درمان عفونت ها می باشد. بسیاری از مطالعات نشان دادند که فاز برای سلول های یوکاریوتی خطرناک نیست و کارایی فاز خیلی بیشتر از آنتی بیوتیک است. به عبارتی دیگر به کمک فاز می توان باکتری های پاتوژن را از بین برده طوری که

آنتی بیوتیک بوده اما زمانی که از فَاژ به همراه آنتی بیوتیک استفاده شد اثر هم افزایی دیده شد، (۳۶). بر اساس مطالعات بالا می توان نتیجه گیری کرد که استفاده از فَاژ برای درمان MRSA ارزان و مفیدتر بوده کما این که دارای عوارض جانبی ناشی از آنتی بیوتیک ها مانند مقاومت، افزایش دوز، کاهش شدید فلور میکروبی طبیعی میزبان و... نمی باشد. (جدول شماره ۲)

نمود، (۳۵). در مطالعه ای جالب توسط Sanjay Chhibber و همکاران از ترکیب فَاژ و آنتی بیوتیک برای از بین بردن استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین استفاده شد، در این روش که برای درمان عفونت استافیلوکوکی در موش های دیابتیک مورد استفاده قرار گرفت ابتدا اثر فَاژ به تنهایی و در ادامه به همراه لینه زولید سنجش شد، دیده شد که استفاده از فَاژ به تنهایی همانند اثر

جدول شماره ۲. فَاژ تراپی و نتایج حاصل از آن

محقق	عنوان - سال انتشار	نتایج
BRUYNOGHE R. and MAISIN J.	Essai de thérapeutique au moyen du bacteriophage. 1921	در این مطالعه بیماری پوستی ناشی از استافیلوکوک را با تزریق فَاژ نزدیک به محل عفونت درمان کردند.
Smith, H. W., and M. B. Huggins	Successful treatment of experimental Escherichia coli infections in mice using phages: its general superiority over antibiotics. 1982	درمان موفقیت آمیز عفونت اکولی در موش بدون آسیب جانبی به کمک فَاژ که نشان دهنده اختصاصیت عملکردی فَاژ بر روی میزبان اختصاصی است.
Smith, H. W., and M. B. Huggins.	Effectiveness of phages in treating experimental E. coli diarrhoea in calves, piglets and lambs. 1983	استفاده از تک دوز فَاژ اختصاصی در درمان اکولی باعث کاهش دوز باکتری و توقف اسهال ناشی از اکولی گردید.
S 'LOPEK S. et al	Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986.	فَاژ تراپی برای درمان ۵۱۸ بیمار با آلودگی به باکتری های مقاوم به درمان استفاده شد که میزان موفقیت در درمان مابین ۷۵ تا ۱۰۰ درصد بود.
Bogovazova, G. G., et al.	Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from Klebsiella bacteriophages. 1992	فَاژ یک عامل ایمن و موثر در درمان عفونت های موجود زنده می باشد.
Soothill, J. S. et al.	Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by Pseudomonas aeruginosa. 1994	استفاده از فَاژ به عنوان پیشگیری از عفونت های پسودوموناس آئروژینوزا موثر و قابل استفاده می باشد و می تواند از مانع از عفونت زایی این باکتری در پوست گردد.
Karl Thiel.	Old dogma, new tricks—21st Century phage therapy. 2004	از مزایای فَاژ این است که به صورت کم هزینه تولید شده و فَاژ تراپی یک موفقیت بزرگ در درمان عفونت ها می باشد.
J. J. Gill et al.	Efficacy and Pharmacokinetics of Bacteriophage Therapy in Treatment of Subclinical Staphylococcus aureus Mastitis in Lactating Dairy Cattle. 2006	در این مطالعه از ۲۴ گاو استفاده شده و نشان داده شد که تک دوز فَاژ لیتیک K به صورت روزانه توانایی حذف کردن عفونت پستانی ناشی از استافیلوکوک اورئوس را دارد.
Gabriela Trigo et al.	Phage Therapy Is Effective against Infection by Mycobacterium ulcerans in a Murine Footpad Model. 2013	در این مطالعه از باکتریوفاژ D29 میکوباکتریوم برای درمان پاشنه پای موش استفاده شد و مشاهده شد که استفاده از این فَاژ به طور موثری باعث درمان عفونت ناشی از میکوباکتریوم اولسرانس می گردد.
Sahin F et al.	Identification of a novel lytic bacteriophage obtained from clinical MRSA isolates and evaluation of its antibacterial activity. 2013	در این مطالعه از ۱۳ فَاژ متفاوت برای از بین بردن MRSA استفاده شده و دیده شد که فَاژ LizAnk دارای بیشترین اثر علیه MRSA بوده هیچ گونه اثر جانبی بر روی سلول های فیبروبلاست ندارد.

بحث و نتیجه گیری

در تعداد زیادی از مطالعات از فاز به عنوان عاملی مشابه آنتی بیوتیکی استفاده کرده و نشان داده اند که این عنصر توانایی لیز کردن تمامی باکتری ها را دارد. فاز عاملی اختصاصی است که تنها باکتری ها را لیز می کند و بر روی سلول های یوکاریوت هیچ اثری ندارد. به عبارتی دیگر فاز دارای لیگاند خاصی است که به آن ها اجازه می دهد که به آنتی ژن اختصاصی متصل شده و این رستپور آنتی ژن سایر باکتری ها را شناسایی نمی کند، به عبارتی دیگر از فاز برای از بین بردن باکتری های خاصی استفاده شده در حالی که

بر روی باکتری های فلور طبیعی تاثیری ندارد، این رفتار در سایر آنتی بیوتیک ها دیده نمی شود. سایر مزیت های فاز این است که می توانند در محل عفونت تکثیر پیدا کنند و به نسبت باکتری ها افزایش می یابند بنا بر این همانند آنتی بیوتیک نیاز به تنظیم دوز و زمان مصرف ندارد. به دلیل این که فازها به سلول های یوکاریوت متصل نمی شوند برخلاف آنتی بیوتیک تاثیر هم روی سلول ها نمی گذارند و متقابلاً هم فاز توانایی ورود به درون سلول را ندارد.

References

- Hiramatsu K. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9:p. 486-93.
- Mark C, Enright DR, Gaynor R, Edward J, Feil HG, Brian G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 2002;99:7687-92.
- Linda A, Miller SF, Elizabeth S, Thomas T. Molecular epidemiology of Methicillin-resistant and Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from global clinical trials. *J Clin Microbiol* 2008;46: 436-72.
- Krut O, Utermo O, Schlossherr X, Kro M. Strain Specific Association of Cytotoxic Activity and Virulence of Clinical *Staphylococcus aureus* Isolates. *Infect Immun* 2003;71:2716-23.
- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
- Rohwer FE. The phage proteomic tree: Genome-based taxonomy for phage. *J Bacteriol* 2002;184:4529-35.
- Hao WA. 5500 phages examined in the electron microscope. *Arch Virol* 2007;152: 227-43.
- Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobbering EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:222-35.
- Jensen EC, Schrader HS, Rieland B, Thompson TL, Lee KW, Nickerson KW et al. Prevalence of broad-host range lytic bacteriophages of *Sphaerotilus natans*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:575-80.
- Little JW. Lysogeny prophage induction, and lysogenic conversion. *Appl Environ Microbiol* 2005;9:231-8.
- Kakoma K. Isolation and characterisation of bacteriophages and their potential use for the control of bacterial infections in poultry. *Appl Environ Microbiol* 2009;8:9-72-9.
- Welkos S, Schreiber M, Baer H. Identification of *Salmonella* with the 0-1 bacteriophage. *Appl Microbiol* 1974;28:618-22.
- Edwards RA, Rohwer F. Viral metagenomics. *Nature Rev Microbiol* 2005;3:504-10.
- Hagens SL. Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;76:513-19.
- Carson L. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:447-55.
- Rashel SM. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J Infect Chemother* 2005;11: 211-9.
- Matsuzaki S, Kimura S, Tanaka S. *Vibriophage KVP40* and *coliphage T4* genomes share a homologous 7-kbp region immediately upstream of the gene encoding the major capsid protein. *Arch Virol* 1999;144:2007-12.

18. Matsuzaki S. Major capsid proteins of certain *Vibrio* and *Aeromonas* phages are homologous to the equivalent protein, gp-23(*), of coliphage T4. *Arch Virol* 1999;144:1647-51.
19. Hao W A. Tailed bacteriophages: the order Caudovirales. *Adv Virus Res* 1988;51:135-201.
20. Wang IN, Smith DL, Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:799-825.
21. Rodríguez-Rubio L. Enhanced Staphylolytic activity of the *Staphylococcus aureus* bacteriophage vB-SauS-phiIPLA88 HydH5 virion-associated peptidoglycan hydrolase: fusions, deletions, and synergy with LysH5. *Appl Environ Microbiol* 2012;5:2241-8.
22. Weber-Dabrowska B, Górski A. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch Immunol Ther Exp* 2000;48:547-51.
23. Chernomordik AB. Bacteriophages and their therapeutic-prophylactic use. *Med Se-stra* 1989;6:44-7.
24. Merrill CR. Interaction of bacteriophages with animals. *Bacter Ecol* 2008;7:332-52.
25. Salyers AA, Amabile-Cuevas CF. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrob Agent Chemother* 1997;41:2321-5.
26. Flaherty S O. Potential of the polyvalent anti-staphylococcus bacteriophage K for Control of Antibiotic-resistant *Staphylococci* from hospitals. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:754-62.
27. Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999;47:267-74.
28. Alaow MC. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3188-2192.
29. Smith HW, Shaw KM. The control of experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves by means of bacteriophages. *Gen Microbiol* 1987;133:1111-26.
30. Chibani-Chennoufi S, Anne B, Elizabeth K, Shafiq S, Harald BS. In Vitro and in vivo bacteriolytic activities of *Escherichia coli* phages: Implications for phage therapy. *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48:2558-69.
31. Shigenobu M. Experimental protection of mice against lethal *Staphylococcus aureus* infection by novel bacteriophage M-R11. *J Iran Res* 2003;187:613-24.
32. Międzybrodzki R. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy Hig Med Dosw* 2007;61:461-5.
33. Clem A. Bacteriophage for the elimination of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization and infection. *J Microb Med* 2006;6:564-9.
34. Jingmin Gu. LysGH15, a Novel Bacteriophage Lysin, Protects a Murine Bacteremia Model Efficiently against Lethal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *J Clin Microbiol* 2011;49: 111-7.
35. O'Flaherty S. Isolation and characterization of two anti-staphylococcal bacteriophages specific for pathogenic *Staphylococcus aureus* associated with bovine infections. *Lett Appl Microbiol* 2005;41:482-6.
36. Sanjay C, Sandeep K. Co-therapy using lytic bacteriophage and linezolid: Effective treatment in eliminating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from diabetic foot infections. *PLoS ONE* 2013;8:761-8.

The Use of MRSA Phage as a Super Specialized Antibiotic Against Lethal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Nasser A¹, Azizi-Jalilian F^{1,2*}, Azizian R¹, Askari H¹, Pakzad I^{1,2}

(Recived: August 4, 2013 Accepted: November 6, 2013)

Abstract

Nowadays, excessive use of antibiotics in the treatment of human and animal diseases has caused bacteria's multidrug resistant rise against antibiotics. Additionally, new antibiotics' consumption involves new resistant genes that can shortly spread among other bacteria and need new antibiotics for its control and this requires spending millions of dollar. Methicillin -resistant staphy-

lococcus is one of the mos invasive bacteria that quickly become resistant to the new generation of antibiotics. Bacteriophages are viruses that infect and replicate inside bacteria and finally lyse the host cells. Phage entry into the host bacterial cell requires a specific receptor. Phages are not able to identify other cells especially eukaryotic cells.

1. Clinical Microbiology Research Center, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2. Dept of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, ILam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

*(Corresponding author)