

# استفاده از باکتریوفازها در نسل جدید محصولات بهداشت دهان و دندان

راحله مجدانی\* و حمیده لامکان

مراغه، دانشگاه مراغه، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

\* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: rahelehmajdani@yahoo.com

## چکیده

حفره دهان یکی از زیستگاه‌های پرجمعیت باکتریایی است. علاوه بر حضور باکتری‌ها در این محوطه دهانی ایجاد ساختارهای بیوفیلمی سازمان یافته توسط باکتری‌ها روند مبارزه با عفونت‌های باکتریایی دهان و دندان را با مشکلات عمده‌ای مواجه می‌کند. از طرف دیگر بروز روزافزون مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها بر پیچیدگی روند درمان و پیشگیری از عفونت‌ها می‌افزاید. در سال‌های اخیر یافتن جایگزین‌های مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این میان استفاده از قابلیت باکتریوفازها بر ضد باکتری‌ها به عنوان رویکرد زیستی و نوپدید که کارایی درمانی آن‌ها در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی و بیوفیلیم‌ها مشخص شده است، چشم‌انداز روشنی در زمینه‌های مختلف پیشگیری و درمان عفونت‌های باکتریایی از جمله بهداشت دهان و دندان ترسیم می‌سازد. در این مقاله، پس از ارائه اجمالی خصوصیات و مزایای استفاده از باکتریوفازها، به امکان استفاده اختصاصی و تجاری از آنها در محصولات بهداشت دهان و دندان مانند دهانشویه‌ها و خمیردندان‌ها به عنوان محصولات بهداشتی پرمصرف پرداخته شده است.

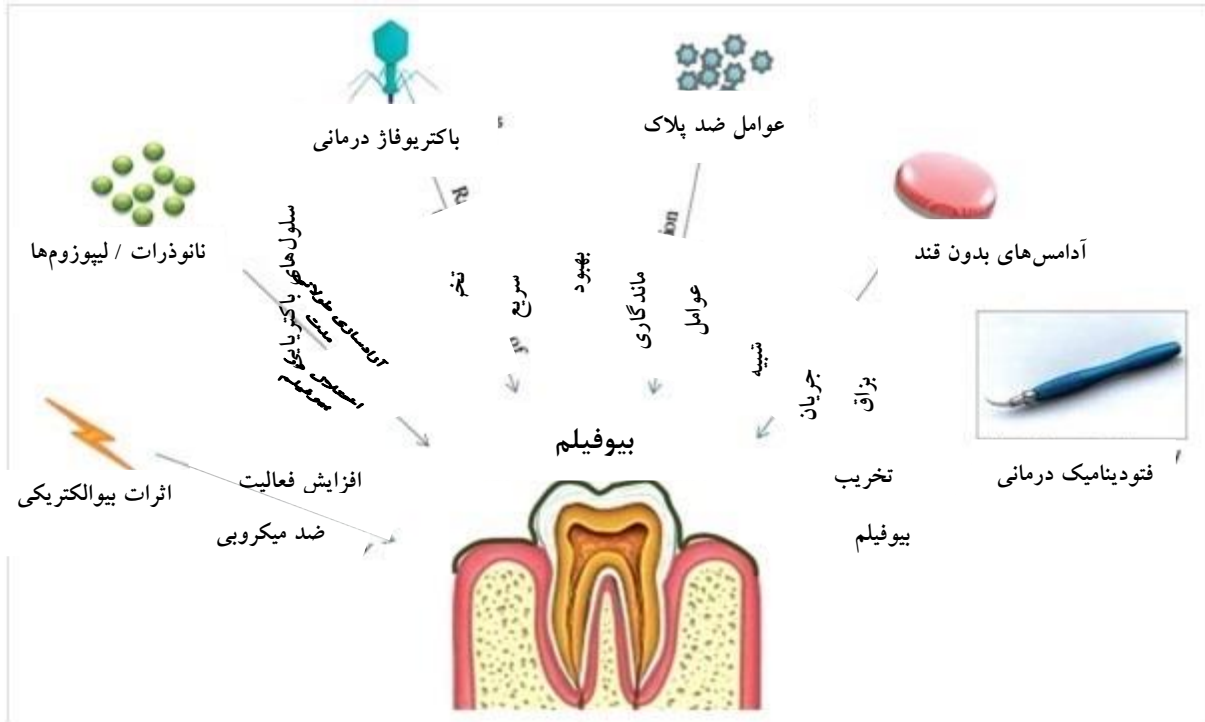
کلیدواژگان: باکتریوفاز، عفونت‌های دندانی، حفره دهانی، بیوفیلیم، فاز درمانی

## مقدمه

پوسیدگی دندان منجر شده، بافت‌های پیرا‌دندانی را از بین برده، باعث از بین رفتن دندان‌ها شود. همچنین بروز این شرایط می‌تواند با بیماری‌های سیستمیک نیز همراه باشد (۴). در بیماری پوسیدگی دندان، باکتری‌های ایجاد کننده پوسیدگی مانند استرپتوکوک‌های دهانی به ویژه گروه موتانس و باکتری‌های تولید کننده اسیدلاکتیک نقش بسیار مهمی را بر عهده دارند. تحقیقات نشان دهنده این است که باکتری‌های گونه استرپتوکوکوس موتانس عامل اصلی ایجاد کننده پوسیدگی و تخریب مینای دندان می‌باشند (۳). خطر ابتلا به پوسیدگی دندان به عوامل زیادی مانند شرایط فیزیکی، زیستی، محیطی، میکروارگانیسم‌ها، رژیم غذایی، زمان، میزان و شیوه زندگی هر فرد بستگی دارد. افزایش بیش از حد باکتری‌ها در حفره دهان منجر به نفوذ این باکتری‌ها به عاج دندان و عفونت بافت نرم پالپ دندان شده که می‌تواند همراه با ایجاد درد شدید، خونریزی، بافت‌مردگی پالپ دندان و از دست دادن دندان و ایجاد عفونت‌های سیستمیک و خیمی باشد (۵).

جهت پیش‌گیری از این موارد و بیماری‌های میکروبی دهان و دندان استفاده از محصولات بهداشتی از اهمیت خاصی برخوردار است.

حفره دهان یکی از زیستگاه‌های پرجمعیت میکروارگانیسم‌ها است که حدود شش میلیارد باکتری در آن زندگی می‌کنند (۱). این باکتری‌ها به همراه بزاق از مهم‌ترین مؤلفه‌های میکروبی شناختی دهان هستند برخی از آن‌ها می‌توانند آسیب‌زا باشند و تعدادی نقش‌های مفید و اساسی در سیستم ایمنی بدن بر عهده دارند. این باکتری‌ها برای زنده ماندن در سطح دندان، اپیتلیوم لثه و حفره دهان تکامل یافته‌اند. در حفره دهان، باکتری‌ها بیشتر در جوامع پیچیده‌ای به نام بیوفیلیم‌ها زندگی می‌کنند. بیوفیلیم‌های دهانی که روی دندان‌ها تشکیل می‌شود، اسیدهایی ایجاد می‌کنند که باعث پوسیدگی دندان‌ها می‌شوند و بیوفیلیم‌های رشد یافته در شیار لثه در بیماری‌زایی و فرایند التهاب لثه اهمیت بالایی دارد (۲). پوسیدگی دندان یکی از رایج‌ترین بیماری‌هایی است که افراد در طول زندگی خود به آن مبتلا می‌شوند و تقریباً ۳۶ درصد از جمعیت جهان دچار آسیب‌های پوسیدگی دندان‌های دائمی خود هستند (۳). یکی از بیماری‌های مهم با شیوع بالا در حفره دهانی، بیماری پیرا‌دندانی، یک فرایند التهابی مزمن است که در واکنش به عفونت باکتری‌های موجود در پلاک دندان ایجاد می‌شود و علاوه بر بافت لثه، دندان‌ها را نیز درگیر می‌کند. این شرایط ممکن است به



شکل ۱- روش‌های درمان بیماری‌های دهان و دندان (۷) روش‌های مکانیکی برای درمان بیماری‌های دهان و دندان محدودیت‌های جدی در درمان عفونت‌های باکتریایی دهان مقاوم به آنتی‌بیوتیکی دارند. چندین روش برای معالجه بیماری‌های مربوطه مورد بررسی قرار گرفته که از میان آن‌ها می‌توان به فتودینامیک درمانی، اثر بیوالکتریک، استفاده از نانوذرات، قندهای آزاد و باکتریوفاژ درمانی اشاره نمود.

در معرض مقادیر بالای باکتریوفاژها از طریق فعالیت‌های روزمره به دلیل ماهیت حضور باکتریوفاژها در همه جا، بیشتر شده است. مطالعات متعددی روی ایمنی استفاده از محصولات تجاری فاژی مانند Staphage Lysate (SPL) در آزمایشگاه‌های دلمونت آمریکا صورت گرفته است. این محصول که حاوی غلظت بالایی از باکتریوفاژهاست، به صورت استنشاقی، موضعی، خوراکی، زیر جلدی و داخل وریدی به انسان تجویز شده و طی بیش از ۱۲ سال استفاده از این فاژ در انسان، عوارض جانبی جدی این محصول مشاهده نشده است. علاوه بر این طی آزمایشاتی که بر اساس قوانین FDA در مرکز تحقیقات لوبوک، تگزاس با استفاده از مخلوطی از باکتریوفاژهایی که قادر به لیز کردن باکتری‌های *Pseudomonas aeruginosa*، *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli* بودند صورت گرفت، هیچ عارضه جانبی در مورد استفاده از این مخلوط فاژی مشاهده نشد (۹).

استفاده از باکتریوفاژها برای درمان بیماری‌های با منشأ باکتریایی قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها پیشنهاد شده، و مورد استفاده نیز بوده است اما پس از کشف اولین آنتی‌بیوتیک

از روش‌های مورد استفاده در این زمینه می‌توان به استفاده از محصولات مناسب دارای خاصیت ضد میکروبی در اشکال متنوع، تغذیه مناسب، فلوراید درمانی و استفاده از شیرین‌کننده‌های مصنوعی غیر پوسیدگی‌زا همچون ساخارین، آسپارتام و زایلینول اشاره کرد. از روش‌های جدیدتر در عرصه کنترل مشکلات دهان و دندان می‌توان به کاربرد پروبیوتیک‌ها، نانومواد، پپتیدهای ضد میکروبی و واکسن‌های ضد پوسیدگی و نیز باکتریوفاژها (فاژها) اشاره نمود (۶) که شمایی از این موارد در شکل ۱ نشان داده شده است.

از موارد جدید مورد توجه در سال‌های اخیر، محققان توجه خاصی به استفاده از قابلیت باکتریوفاژها داشته، و به دلیل خصوصیات منحصر به فرد ضد باکتریایی فاژها، فاژدرمانی به عنوان یک رویکرد زیستی جدید در دندانپزشکی بسیار مورد توجه بوده است (۸). امروزه شواهد محکمی وجود دارد که استفاده از فاژها به عنوان یک ابزار درمانی در انسان به صورت موضعی و حتی سیستمیک، ایمن و بدون خطر است. ایمن بودن استفاده فاژ برای انسان با قرار گرفتن انسان

باکتریایی از خود فعالیت ضد التهابی نشان دهند. ماهیت پیچیده عفونت‌های حفره دهان نشان می‌دهد که باکتریوفازها می‌توانند به عنوان ابزار درمانی بالقوه برای از بین بردن کانون‌های عفونی در نظر گرفته شوند. از آنجایی که باکتریوفازها، باکتری‌های تولیدکننده آگزوپلی‌ساکارید را آلوده می‌کنند، غالباً دارای دپلمیرازهای پلی‌ساکاریدی خاصی هستند که به نفوذ ویروس کمک می‌کنند. باکتریوفازها دارای منبعی از آنزیم‌ها می‌باشند که می‌تواند روند بیماری‌زایی باکتری در ارتباط با تولید بیوفیلیم و تولید آگزوپلی‌ساکارید را در حفره دهان مختل کند (۱۴) که در شکل ۲ نیز مشخص شده است (۱۵).

#### موارد استفاده از باکتریوفازها در دندان‌پزشکی

مطالعات نشان می‌دهد که فازها و آنزیم‌های آنان دارای خواص ضد باکتریایی در دهان و دندان هستند. باکتریوفاز EFDG1 ضد آنتروکوکوس فکالیس جدا شده از پساب فاضلاب، فعالیت موثری در حذف بیوفیلیم‌های تشکیل شده توسط *Enterococcus faecalis* V583 دهانی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است.

فازدرمانی ممکن است یک جایگزین مهم برای درمان عفونت‌های کانال ریشه مقاوم در برابر روش‌های درمانی معمول یا سنتی باشد، زیرا روش‌های دیگر غیر اختصاصی، عمدتاً فیزیکی یا شیمیایی هستند و باکتری‌های مطلوب فلور میزبان را به همراه ارگانسیم‌های بیماری‌زای هدف از بین می‌برند.

آزمایشات تجربی بر روی مدل موشی در درمان عفونت‌های کانال ریشه دندان با استفاده از باکتریوفازها اثر درمانی موفقیت آمیزی را نشان داده است. همچنین باکتریوفازهای جدا شده از نمونه‌های آبی خلیج فارس علیه باکتری *استرپتوکوک سالیواریوس* که متعلق به خانواده *Cystoviridae* بود بر روی نمونه‌های پلاک دندان که از ۱۰ داوطلب انسانی جمع‌آوری شده بودند موثر بود و باکتریوفازهای با اشکال چند وجهی به عنوان مسئول لیز باکتریایی عفونت‌های دندان شناخته شدند.

یک باکتریوفاز جدا شده علیه *Enterococcus faecalis* دندان با به طور موفقیت‌آمیزی سبب بهبود عفونت حاصل از این باکتری در دندان‌های آلوده شد.

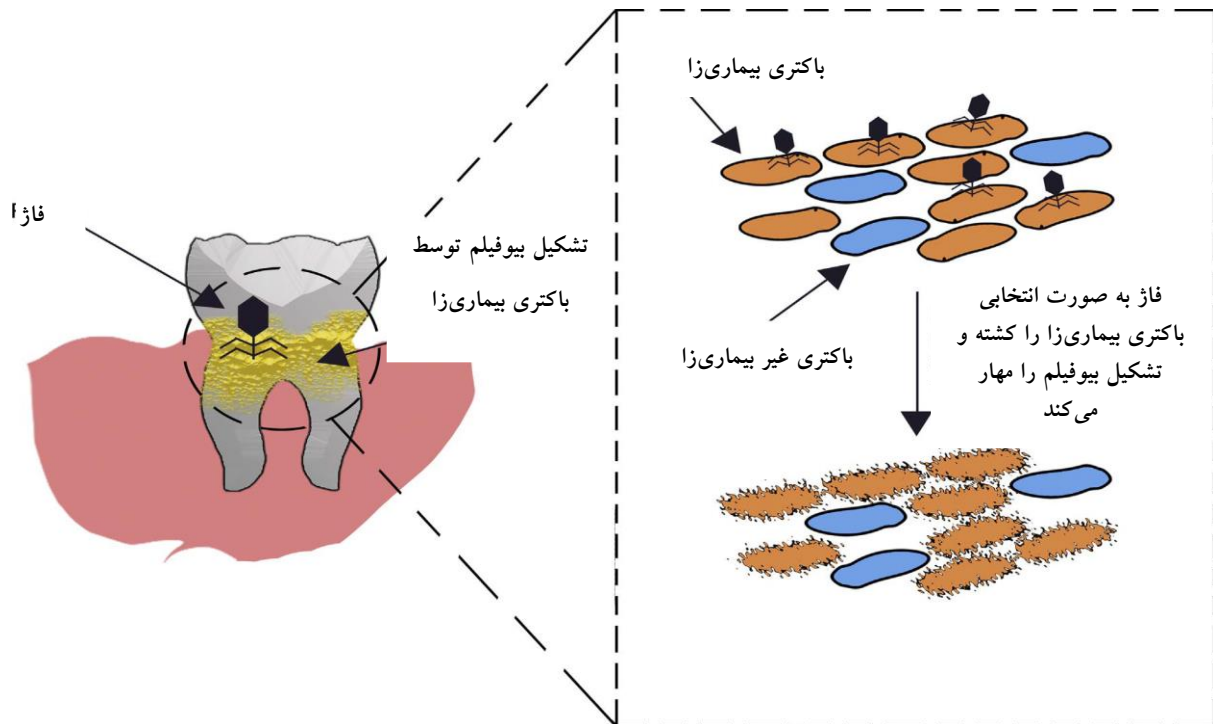
کاربرد باکتریوفازها بسیار کاهش یافت و در برخی از کشورها به طور کلی به فراموشی سپرده شد. پیدایش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها و از طرف دیگر افزایش بیماری‌ها با نقص سیستم ایمنی سبب کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی شد و به این ترتیب گرایش جدیدی به استفاده از باکتریوفازها برای مبارزه با بیماری‌های عفونی حاصل از باکتری‌ها ایجاد شد (۱۰).

باکتریوفازها که معمولاً به عنوان فازها نیز شناخته می‌شوند به عنوان ویروس‌های آلوده‌کننده باکتری‌ها، تعریف می‌شوند. فازها جزء فراوان‌ترین ارگانسیم‌های روی کره زمین اند (۱۱). فازها تحت روند چرخه لیتیک قرار می‌گیرند که به موجب آن سلول‌های باکتریایی را آلوده کرده و از بین می‌برند تا فازهای حاصل از تکثیر آزاد شوند یا طی یک چرخه لیزوژنیک، ماده ژنتیک خود را در ژنگان باکتری‌ها ادغام می‌کنند تا زمانی که شرایط آن‌ها برای ورود به چرخه لیتیک و تکثیر فراهم شود (۱۲). آن‌ها ساختارهای میکروسکوپی متنوع و پیچیده‌ای دارند که توسط میکروسکوپ الکترونی انتقالی (transmission) قابل مشاهده‌اند. فازها ساختارهای شکلی متنوعی دارند ولی ساختار باکتریوفازهای دارای دم و سر که بیشتر برای اهداف دندانپزشکی کاربرد دارند، متشکل از اجزای زیر است:

- سر: جایی که کپسید حاوی DNA، همراه با پروتئین‌های داخلی است.
- گردن: سر و دم را به هم وصل می‌کند.
- دم: ساختار لوله مانند که در هنگام تماس با سطح باکتری اجازه عبور DNA را می‌دهد.
- فیبرهای دمی: پروتئین‌هایی که به سطح باکتری وصل می‌شوند.
- صفحه انتهایی: حاوی پین‌هایی است که به غشاء نفوذ می‌کنند تا امکان ورود DNA فاز به سلول میزبان باکتریایی را فراهم سازند (۱۳).

#### باکتریوفازها در بیماری‌های دهان و دندان

باکتریوفازها می‌توانند با لیز کردن سلول‌های حساس، میکروفلور دهان را تنظیم کنند، جهش‌هایی را انتخاب کنند که دارای خاصیت تغییر یافته‌اند و با آزادسازی اجزای ضد



شکل ۲- طرحی از اختصاصیت فاژها برای باکتری‌های بیماری‌زا (۱۵) نتایج به دست آمده حاکی از اختصاصی بودن باکتریوفاژها برای باکتری‌های بیماری‌زا با حداقل تاثیر بر باکتری‌های غیر هدف و بافت‌های سالم است.

آنزیم‌ها، DNA، لیپیدها و آب تشکیل شده است. بیوفیلم‌ها از ساکنان باکتریایی خودشان در برابر چالش‌های زیست محیطی همچون فاگوسیتوز محافظت می‌کند و یک ساختار فضایی مناسب برای زیستن آن‌ها فراهم می‌کند (۱۷). حداقل غلظت مهاری آنتی‌بیوتیک برای باکتری‌های موجود در بیوفیلم‌ها ۱۵۰۰ برابر دوز طبیعی است که به نظر می‌رسد برای انسان کشنده است. روش‌های مکانیکی برای حذف بیوفیلم‌ها محدودیت‌های جدی در درمان عفونت‌های باکتریایی دهان مقاوم به آنتی‌بیوتیک دارند. چندین روش ضد بیوفیلم برای معالجه بیماری‌های مرتبط وجود دارد که برخی از این روشها در جدول ۱ آمده است که یکی از آن‌ها فاژ درمانی است. همان طوری که در شکل ۳ نشان داده شده است، آنتی‌بیوتیک‌ها قادر به نفوذ در بیوفیلم نیستند و فقط باکتری‌ها را به صورت سطحی از بین می‌برند و بنابراین قادر به از بین بردن بیوفیلم نیستند. فاژها از طرف دیگر می‌توانند سلول‌های باکتریایی را بر روی لایه بیرونی بیوفیلم آلوده کرده، تکثیر می‌شوند و در یک واکنش زنجیره‌ای به لایه‌های عمیق‌تر نفوذ کرده و در نتیجه سبب ریشه‌کن شدن کامل بیوفیلم می‌شوند (۱۸).

نکته بسیار جالب در زمینه اثر باکتریوفاژها این است که بر اساس آزمایشات صورت گرفته، باکتریوفاژها پس از یک دوره گرمخانه‌گذاری ۶ روزه حتی در مدل‌هایی که باسیل‌ها در ریشه‌های دندانی و توبول‌های دندانی نفوذ کرده‌اند، رشد باکتری‌ها را مهار کردند (۱۶).

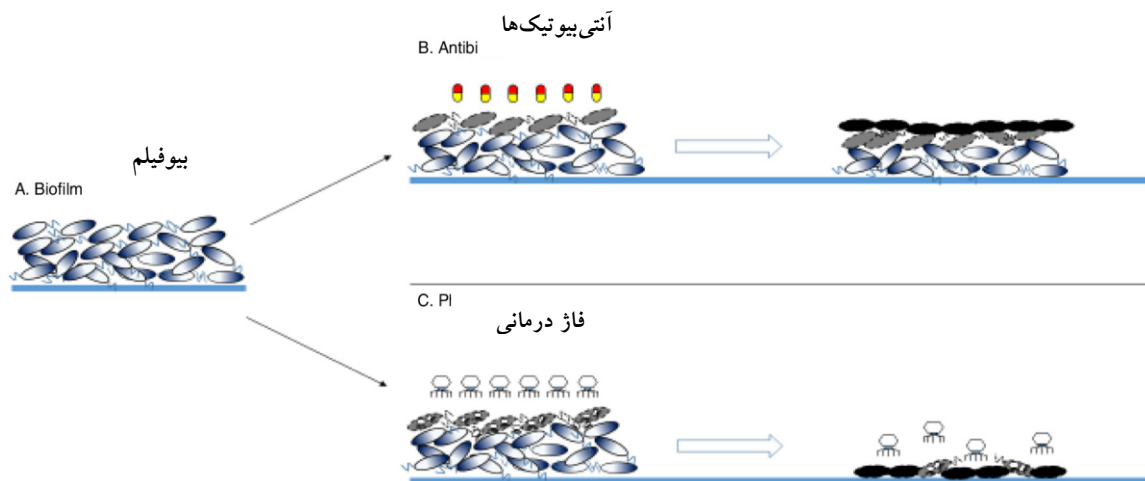
بنابراین فاژدرمانی می‌تواند جایگزین مناسبی برای آنتی‌بیوتیک‌ها در زمینه عفونت‌های دهان و دندان به‌خصوص در مورد عفونت‌های حاصل از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک باشد. لذا با توجه به مزایای استفاده از باکتریوفاژدرمانی و نتایج امیدوارکننده جهت استفاده گسترده تجاری از محصولات فاژی، آزمایشات بالینی مختلفی در حال انجام است (۱۵).

### فاژها در بیوفیلم‌های دهانی

در اغلب زیستگاه‌ها، از جمله بدن انسان، بسیاری از میکروارگانیسم‌ها در ساختارهایی به نام بیوفیلم‌ها زندگی می‌کنند، در داخل بیوفیلم‌ها توده‌های چسبیده به سطح در یک ماتریکس مواد پلیمری خارج سلولی قرار می‌گیرند. ماتریکس بیوفیلم از پلی ساکاریدها، پروتئین‌های ساختاری،

جدول ۱- استراتژی هایی برای هدف قرار دادن بیوفیلم های دهان و دندان (۷)

اثر مهاری	رویکرد	استراتژی ها
را در بیوفیلم دندان کاهش می دهد pH	تولید اسید از تخمیر میکروبی قندهای رژیمی	مهاری/ کاهش اسید تولید شده توسط پلاک
دفاع میزبان، افزایش ظرفیت بافر، حذف بسترهای تخمیر پذیر، ترویج مجدد مواد معدنی	توسط آدامس های بدون قند	تحریک جریان بزاق پس از وعده های غذایی اصلی
جلوگیری از تشکیل بیوفیلم، افزایش فعالیت ضد های ایجاد شده میکروبی در برابر بیوفیلم	اثر بیوالکتریک	تقویت الکتریکی فعالیت ضد میکروبی
تخریب بیوفیلم	رنگ های حساس به نور	فوتودینامیک درمانی
انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول ها را افزایش می دهد	اولتراسوند	اولتراسوند درمانی جهت انتقالات ضد میکروبی
افزایش نگهداری عوامل	-	توسعه مهاری کننده ها و عوامل ضد پلاک
تخریب سریع سلول های باکتریایی	باکتریوفاژها	باکتریوفاژ درمانی
اختلال در ساختار بیوفیلم	دئوکسی ریبونوکلائاز I، لیزوستافین، -آلفا - آمیلازها	ها را مختل می کند بیوفیلم آنزیم
انتشار طولانی مدت، تخریب بیوفیلم	ZnO, CuO نانوذرات فARNسول،	استراتژی های جدید



شکل ۳- تجزیه و تحلیل مقایسه ای از اقدامات آنتی بیوتیک ها و فاژها در بیوفیلم بالغ (۱۸) تخریب بیوفیلم توسط فاژها در مقایسه با آنتی بیوتیک ها بسیار کارآمدتر است. فاژها می توانند باکتری های موجود در لایه بالایی بیوفیلم را آلوده کرده و سبب تکثیر فاژهای جدید شوند به این ترتیب آن ها می توانند در لایه های داخلی نفوذ کرده و باکتری های باقیمانده را نیز آلوده کنند.

می شوند و کل ساختار را تضعیف می کنند. علاوه بر این، برخی از باکتریوفاژها از انواع مختلف دپلمرازاها برای نفوذ به کپسول باکتریایی یا ماتریکس بیوفیلم استفاده می کنند (۱۹).

در زمینه بیوفیلم های دهانی، وسیله اصلی ارتباط متقابل میزبان باکتریایی و فاژ، پروتئین های گیرنده موجود در سطح باکتری ها است که فاژها به این گیرنده ها متصل می شوند و آن ها را تغییر می دهند که این تغییر منجر به عدم توانایی باکتری های دهانی در ایجاد بیوفیلم می شود.

فاژها با لیز کردن سلول های باکتریایی ساختار بیوفیلم را تضعیف می کنند (۱۹). فاژها به طور بالقوه می توانند به همراه مواد ضد بیوفیلم برای هدف قرار دادن باکتری ها که در پناه بیوفیلم مخفی شده اند به طور موثری استفاده شوند (۲۰). باکتریوفاژها همچنین علیه باکتری های پلانکتونی فعال بوده و لذا برای درمان عفونت های دهان و دندان حاصل از باکتری های سازمان یافته در بیوفیلم ها بیشتر مورد توجه هستند (۲۱). آن ها به بیوفیلم متراکم دسترسی داشته از طریق سلول های مجاور به طور محکم به ساختار بیوفیلم متصل

محصولات جدید فازی در این زمینه کارا تر و مفیدتر عمل کنند. در حال حاضر، درمان اصلی در برابر عفونت‌های کانال ریشه شامل تمیز کردن بیومکانیکی کانال، دهانشویه‌های ضد عفونی کننده و به دنبال آن درزبندی و ترمیم آسیب‌هاست (۱۹). استفاده از داروهای ضد میکروبی با کاهش بار باکتریایی می‌تواند پیش‌آگهی درمان ریشه دندان را بهبود بخشد. امروزه تولیدکننده‌های دهانشویه‌هایی که حاوی انواع مواد شیمیایی آلی مهارکننده رشد باکتری و باکتری‌کش هستند، ادعا می‌کنند که عوامل بیماری‌زای موجود در پلاک دندانی را کاهش می‌دهند. مواد ضد عفونی کننده و آنتی‌بیوتیکی موجود در دهانشویه‌ها در برابر عفونت باکتریایی داخل کانال دندان استفاده می‌شوند. به عنوان مثال، کلرگزیدین یک دهانشویه موثر برای مبارزه با عفونت‌های داخل کانال ریشه‌های دندان است، اما در غلظت‌های بالا، ممکن است باعث تحریک بافت اطراف شود (۲۵). مثال دیگر هیپوکلریت سدیم است که به عنوان یک دهانشویه موثر در برابر بیوفیلم *انتروکوکوس فکالیس* در کانال‌های دندان‌های پیشین نشان داده شده است اما متأسفانه مدت‌ها بعد از اتمام درمان با استفاده از دهانشویه، باکتری *انتروکوکوس فکالیس* در محل قابل تشخیص بوده و ممکن است منجر به التهاب مداوم شود (۲۶).

فاژدرمانی می‌تواند جایگزین زیستی مناسبی برای مقابله با عفونت‌های غیر قابل کنترل حاصل از باکتری‌ها و بیوفیلم‌های دهانی مقاوم در برابر داروهای چندگانه باشد. همچنین یکی از روندهای در دست تحقیق استفاده محققان از پروتئین فاژ به جای کل فاژ است که لیزین‌های فازی به تنهایی نیز قابل تجویز هستند. این پپتیدها در سطح زیر گونه اختصاصی بوده و مشخص شده است که مقاومت باکتری‌ها در برابر لیزین از طریق جهش، منجر به مرگ باکتری‌ها می‌شود. از آنزیم‌های لیتیک حاصل از باکتریوفاژها نیز می‌توان برای مبارزه با پوسیدگی دندان استفاده کرد. به طور خاص، یک آنزیم لیتیک اختصاصی برای *استرپتوکوکوس موتانس* ممکن است در یک خمیر دندان یا دهانشویه گنجانده شود. همچنین، این آنزیم لیتیک ممکن است در یک آدامس یا قرص مکیدنی نیز تعبیه شود. از هر حامل مناسب و مجازی که امکان قرار گرفتن آنزیم لیتیک را دهان، لثه‌ها و دندان‌ها می‌سازد می‌توان استفاده کرد. علاوه بر این آنزیم لیتیک حاصل از فاژها را می‌توان به صورت لیوفیلیزه

حداقل چهار مکانیسم جهت از بین بردن باکتری‌های موجود در بیوفیلم توسط باکتریوفاژها مطرح است:

۱. باکتریوفاژها در سلول‌های میزبان خود تکثیر می‌شوند و در نتیجه باعث آزاد شدن باکتریوفاژهای جدید به داخل بیوفیلم می‌شوند و در ادامه این روند، ذرات فازی جدید باکتری‌ها را از بین می‌برند.

۲. باکتریوفاژها آنزیم‌های دپلمریزه کننده را حمل یا تولید می‌کنند که ماده پلیمری خارج سلول باکتری‌ها را مختل می‌کند.

۳. باکتریوفاژها می‌توانند آنزیم‌های دپلمریزه کننده را که پلیمرهای خارج سلولی (EPS) را مختل می‌کند در ژنوم میزبان القا کنند.

۴- جوامع باکتریایی موجود در بیوفیلم سلول‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند که باکتریوفاژها می‌توانند این سلول‌ها را آلوده کنند؛ در درون این باکتری‌ها باقی بمانند تا فعال شوند و سپس یک عفونت مولد را شروع کنند که سلول‌های باکتری را از بین ببرند (۲۲). باکتریوفاژها به طور طبیعی، حتی در صورت عدم تولید دپلمرازاها، می‌توانند به بیوفیلم‌ها نفوذ کنند، اما برخی محققان معتقدند که آنزیم‌های تخریب کننده EPS برای تخریب بیوفیلم باکتریایی تشکیل شده در دهان ضروری هستند. باید توجه داشت که نحوه عملکرد فاژها در برابر بیوفیلم و فارماکوکینتیک فاژها با آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت است. باکتریوفاژها ممکن است بیوفیلم‌ها را از بین ببرند یا رشد و بلوغ آن را محدود کنند، در نتیجه فاژدرمانی می‌تواند تاثیر عفونت‌ها را کاهش دهد یا مراحل حاد آن‌ها را کنترل کند (۲۳). در مطالعات صورت گرفته مخلوطی از سه باکتریوفاژ توانست به طور کامل بیوفیلم تشکیل شده توسط یک گونه باکتریایی را از بین ببرد. حتی بیوفیلم بالغ هفت روزه نیز با استفاده از باکتریوفاژ به طور مؤثر هدف قرار گرفت (۲۴).

#### استفاده از باکتریوفاژها

##### در دهانشویه و خمیردندان‌های نسل جدید

با توجه به قابلیت بالای باکتریوفاژهای لیتیک و ایمن بودن آن‌ها جهت استفاده‌های انسانی می‌توان از آن‌ها به عنوان عوامل زیستی جهت پیشگیری از عفونت‌های دهان و دندان در خمیردندان‌ها و دهانشویه‌ها بهره گرفت و چه بسا

پری‌آپیکال (بیماری‌های پری‌آپیکال دندان، نتیجه نهایی پولپیت‌های درمان‌نشده یا درمان‌های ناقص ریشه هستند که به طور کلی همه آن‌ها را ضایعات پری‌آپیکال می‌نامند)، اختلالات التهابی مخاط دهان و عفونت‌های ناشی از عمل کاشت دندان نشان می‌دهد که باکتریوفازها یا مخلوط‌های فاژی اختصاصی می‌توانند به عنوان یک روش درمانی مفید برای هدف قرار دادن باکتری‌ها در دندانپزشکی استفاده شوند. جداسازی و شناسایی باکتریوفازهای جدید که قادر به از بین بردن پلاک دندان می‌باشند می‌تواند یک روش قدرتمند برای فاژ درمانی باکتری‌های بیماری‌زا دهان بخصوص در مورد مبارزه با بیوفیلم‌های باکتریایی در دندانپزشکی به حساب آید. البته با وجود تمام موارد یاد شده فاژ درمانی محدودیت‌هایی نیز دارد و یکی از آن‌ها نیاز به سفارشی‌سازی درمان برای هر بیمار با توجه به وضعیت باکتری است. با این حال، این محدودیت ممکن است به عنوان یک مزیت نیز تلقی شود، زیرا در این صورت فاژ تنها باکتری‌های ایجادکننده بیماری را هدف قرار می‌دهد و فلور طبیعی بیمار بدون آسیب باقی می‌ماند. رهیافت استفاده از باکتریوفازها در زمینه بهداشت دهان و دندان براساس نتایج مطالعات صورت گرفته بخصوص در موارد بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

یا خشک شده در پودرهای شستشوی دندان گنجانند. که در صورت استفاده از این آنزیم‌ها در شستشوی دهان بهتر است که دهانشویه حاوی الکل نباشد تا سبب از بین رفتن آنزیم نشود. آنزیم‌ها همچنین در هنگام مخلوط شدن با خمیر دندان یا دهانشویه‌ها می‌توانند در لیپوزوم قرار گیرند.

غلظت واحدهای آنزیمی در هر میلی لیتر خمیردندان یا دهانشویه می‌تواند از حدود ۱۰۰ واحد در میلی لیتر تا حدود ۵۰۰۰۰۰ واحد در میلی لیتر باشد. pH خمیر دندان یا دهانشویه نیز باید در دامنه‌ای باشد که از یک طرف عملکرد بهینه آنزیم را امکان‌پذیر سازد و از طرف دیگر هیچ گونه ناراحتی برای کاربر خمیردندان یا دهانشویه ایجاد نکند. بافر تثبیت‌کننده آنزیم می‌تواند یک ماده مهارکننده رشد باکتری یا باکتری‌کش باشد که به عنوان ماده نگهدارنده موجود در خمیردندان نیز عمل کند. از جمله ترکیبات مورد نظر در این زمینه می‌توان به سدیم آزید اشاره کرد (۲۷).

#### نتیجه‌گیری:

از آنجا که باکتریوفازها فقط به باکتری‌های میزبان خود حمله می‌کنند و سلول‌های انسانی را مورد آسیب قرار نمی‌دهند، کاندیدای مناسبی برای استفاده‌های بالینی هستند. ماهیت عفونی چندین بیماری مربوط به دهان و دندان همچون پوسیدگی دندان، بیماری‌های پریودنتال، بیماری‌های

#### منابع

- 1) Kroes, Ian, Paul W. Lepp, and David A. Relman. 1999. "Bacterial Diversity within the Human Subgingival Crevice." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(25): 14547-52.
- 2) Marsh, P.D. 2006. "Dental Plaque as a Biofilm and a Microbial Community - Implications for Health and Disease." In *BMC Oral Health*, , S14.
- 3) Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK. 2013. "Microbiology of Dental Caries." *Journal of Biology and Earth Sciences* 3(1): M21-24.
- 4) Gawri, S., Shukla, P. and Chandrakar, A., 2012. "A Survey of Micro Flora Present in Dental Caries and It ' s Relation to Environmental Factors." *Recent Research in Science and Technology* 4(3): 9-12.
- 5) Cura, F., Palmieri, A., Girardi, A., Martinelli, M., Scapoli, L. and Carinci, F., 2013. "Dental Caries and Bacteriological Analysis." *Dental Research Journal* 9(2): 139-141.
- 6) Mohammad, RK, A Azam, M Khoroushi 2015. "Comparison of Methods for Controlling Dental Caries in the Classical Medicine and Alternative Medical Practices and Future Prospects." *Journal of Dental Medicine* 28(2): 122-31.
- 7) Kanwar, Indulata, Abhishek K. Sah, and Preeti K. Suresh. 2017. "Biofilm-Mediated Antibiotic-Resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies." *Current Pharmaceutical Design* 23(14): 2084-95.
- 8) Resch, G, and Meyer, J. 2002. "Bacteriophages, a New Perspective in the Treatment of Infectious Diseases?" *Schweizer Monatsschrift Fur Zahnmedizin* 112(6): 643-45.
- 9) Monk, A.B., Rees, C.D., Barrow, P., Hagens, S. and Harper, D.R. 2010. "Bacteriophage Applications: Where Are We Now?" *Letters in Applied Microbiology* 51(4): 363-69.
- 10) Gill, J.J., P.M. Sabour, K.E. Leslie, and M.W. Griffiths. 2006. "Bovine Whey Proteins Inhibit the Interaction of Staphylococcus Aureus and Bacteriophage K." *Journal of Applied Microbiology* 101(2): 377-86.
- 11) Clokie, M.R., Millard, A.D., Letarov, A.V. and Heaphy, S., 2011. "Phages in Nature." *Bacteriophage* 1(1): 31-45.
- 12) Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M., Doron, S., Stokar-Avihail, A., Peleg, Y., Melamed, S., Leavitt, A., Savidor, A., Albeck, S. and Amitai, G. 2017. "Communication between Viruses Guides Lysis-Lysogeny Decisions." *Nature* 541(7638):
- 13) Novik, G, Alena L, and Dzianis R. 2017. "Bacteriophage Taxonomy and Classification." *Antimicrobial Research: Novel Bioknowledge and Educational Programs*: 251-59.

- 14) Hanlon, Geoffrey W., Stephen P. Denyer, Cedric J. Olliff, and Lamia J. Ibrahim. 2001. "Reduction in Exopolysaccharide Viscosity as an Aid to Bacteriophage Penetration through *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilms." *Applied and Environmental Microbiology* 67(6): 2746–53.
- 15) Fernandes, T., Bhavsar, C., Sawarkar, S. and D'souza, A., 2018. "Current and Novel Approaches for Control of Dental Biofilm." *International Journal of Pharmaceutics* 536(1): 199–210.
- 16) Szafranski, S.P., Winkel, A. and Stiesch, M., 2017. "The Use of Bacteriophages to Biocontrol Oral Biofilms." *Journal of Biotechnology* 250: 29–44.
- 17) Flemming, H.C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S.A. and Kjelleberg, S 2016. "Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life." *Nature Reviews Microbiology* 14(9): 563–75.
- 18) Khalifa, L., Shlezinger, M., Beyth, S., Hourri-Haddad, Y., Copenhagen-Glazer, S., Beyth, N. and Hazan. 2016. "Phage Therapy against *Enterococcus Faecalis* in Dental Root Canals." *Journal of Oral Microbiology* 8(1): 32157.
- 19) Pires, D.P., Oliveira, H., Melo, L.D., Sillankorva, S. and Azeredo, J., 2016. "Bacteriophage-Encoded Depolymerases: Their Diversity and Biotechnological Applications." *Applied Microbiology and Biotechnology* 100(5): 2141–51.
- 20) Uppuluri, P. and Lopez-Ribot, J.L., 2016. "Go Forth and Colonize: Dispersal from Clinically Important Microbial Biofilms" ed. Deborah A. Hogan. *PLoS Pathogens* 12(2): e1005397.
- 21) Heilmann, S, Kim S, and Sandeep K. 2012. "Coexistence of Phage and Bacteria on the Boundary of Self-Organized Refuges." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(31): 12828–33.
- 22) Harper, D., Parracho, H., Walker, J., Sharp, R., Hughes, G., Werthén, M., Lehman, S. and Morales, S 2014. "Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics* 3: 270–284." *Antibiotics* 3: 270–284.
- 23) Steier, L., De Oliveira, S.D. and De Figueiredo, J.A.P, 2019. "Bacteriophages in Dentistry-State of the Art and Perspectives." *Dentistry Journal* 7(1).
- 24) Sood, B., & Sharma, K. 2017. "Anecdotal Evidences to Rise in Phage Therapy in Treatment of Oral Infections." *EC Dental Science* (7): 193–205.
- 25) Karpiński, T. M., and A. K. Szkaradkiewicz. 2015. "Chlorhexidine - Pharmacological Activity and Application." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19(7): 1321–26.
- 26) Rodrigues, C.T., de Andrade, F.B., de Vasconcelos, L.R.S.M., Midená, R.Z., Pereira, T.C., Kuga, M.C., Duarte, M.A.H. and Bernardineli, N., 2018. "Antibacterial Properties of Silver Nanoparticles as a Root Canal Irrigant against *Enterococcus Faecalis* Biofilm and Infected Dentinal Tubules." *International Endodontic Journal* 51(8): 901–11.
- 27) Fischetti, V., & Loomis. 2002. "Use of Bacterial Phage Associated Lysing Enzymes for Treating Bacterial Infections of the Mouth and Teeth." *United States patent*: 6,335,012.