

بررسی اثر گیاه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) در مهار باکتری استرپتوکوکوس موتانس

- آرزو آردفروش^{۱*} و زهرا السادات قائمی راد^۲ و رقیه درگاهی^۳ و زهرا افتخاری افشار^۴ و مریم طیب علی^۵
- ۱- گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- گروه بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۳- گروه زنان و زایمان، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اردبیل، اردبیل، ایران.
- ۴- گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۵- گروه پزشکی، دانشکده ی پزشکی طبیبیس، گرجستان.

چکیده

گیاه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) به عنوان یک داروی گیاهی با سابقه طولانی، خواص ضد میکروبی قابل توجهی علیه باکتری های دهانی، به ویژه استرپتوکوکوس موتانس (*Streptococcus mutans*)، عامل اصلی پوسیدگی دندان، نشان داده است. این مقاله مروری جامع، بر اساس بیش از ۲۰ منبع علمی، به بررسی ترکیبات شیمیایی، مکانیسم های ضدباکتریایی، مطالعات *in vitro* و *in vivo*، کاربردهای بالینی، مقایسه با عوامل دیگر، تحقیقات اخیر شامل نانوتکنولوژی، عوارض جانبی و پیشنهادات تحقیقاتی می پردازد. نتایج نشان می دهد که ترکیباتی مانند گلیسیریزین، گلابریدین و لیکوریدین با مهار بیوفیلم، کاهش تولید اسید و اختلال در چسبندگی باکتری، اثرات ضدکاریس قوی دارند. مطالعات بالینی، از جمله استفاده از لالی پاپ و دهان شویه، کاهش قابل توجه *S. mutans* را در کودکان و سالمندان تأیید می کنند. با این حال، محدودیت هایی مانند عوارض جانبی بالقوه و نیاز به تحقیقات طولانی مدت وجود دارد. این بررسی پیشنهاد می کند شیرین بیان می تواند بخشی از استراتژی های پیشگیرانه دندانپزشکی به ویژه در ترکیب با فناوری های نوین باشد.

کلمات کلیدی: شیرین بیان، *Glycyrrhiza glabra*، استرپتوکوکوس موتانس، پوسیدگی دندان، خواص ضدباکتریایی، بیوفیلم، گلیسیرین، مطالعات *in vitro*، مطالعات بالینی، دندانپزشکی پیشگیرانه، نانوتکنولوژی

پوسیدگی دندان یکی از شایع ترین بیماری های عفونی مزمن در جهان است که بیش از ۳ میلیارد نفر را تحت تأثیر قرار می دهد. باکتری / استرپتوکوکوس موتانس (*S. mutans*) نقش محوری در شروع و پیشرفت این بیماری ایفا می کند، زیرا قادر به متابولیسم قندها به اسید لاکتیک، تشکیل بیوفیلم مقاوم و چسبندگی به سطوح دندان است (Loesche, ۱۹۸۶). درمان های متداول مانند فلوراید، کلرهگزیدین و آنتی بیوتیک ها مؤثر هستند، اما افزایش مقاومت باکتریایی، عوارض جانبی و هزینه ها، نیاز به عوامل طبیعی را برجسته کرده است. گیاه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*)، از خانواده Fabaceae، با سابقه ای بیش از ۲۰۰۰ سال در طب سنتی آسیایی و اروپایی، حاوی ترکیبات bioactive است که فعالیت ضد میکروبی قوی علیه پاتوژن های دهانی نشان می دهند. این مقاله مروری، با تمرکز بر مطالعات اخیر، به بررسی جامع اثرات شیرین بیان بر *S. mutans* می پردازد و پتانسیل آن را در پیشگیری از کاریس ارزیابی می کند.

۱-۱- تاریخچه و ترکیبات شیمیایی شیرین بیان

شیرین بیان از دوران باستان در متون پزشکی مصری (Ebers Papyrus)، ۱۵۰۰ قبل از میلاد، یونانی (هیپوکراتس) و چینی (Shennong Ben Cao Jing) برای درمان عفونت های دهانی و التهاب ها استفاده می شده است. ریشه این گیاه، منبع اصلی ترکیبات فعال، حاوی بیش از ۴۰۰ ماده شیمیایی است، از جمله:

-تری ترپنوئیدها: گلیسیریزین (glycyrrhizin)، ۱۵-۲٪ (و اسید گلیسیریزیک (glycyrrhizic acid))، که خواص ضدالتهابی و ضد میکروبی دارند.

-ایزوفلاونوئیدها: گلابریدین (glabridin)، لیکوریدین (licoridin)، لیکوریشالکون (licochalcone A) و ایزولیکوئیریتینین (isoliquiritigenin)، که فعالیت ضد بیوفیلم قوی نشان می دهند.

-فلاونوئیدها و کومارین ها: مانند لیکوئیریتینین (liquiritigenin) و کومارین ها که آنتی اکسیدان هستند.

ساپونین ها و پلی ساکاریدها: که سیستم ایمنی را تقویت می کنند.

این ترکیبات از گونه های مختلف مانند *G. glabra* و *G. uralensis* استخراج می شوند و در فرم های آبی، الکلی یا نانولیپوزومی استفاده می شوند. مطالعات فیتوشیمیایی اخیر نشان دهنده تنوع ترکیبات بر اساس منطقه جغرافیایی است (He et al., ۲۰۰۶; Fukai et al., ۲۰۰۲).

۲-۱- مکانیسم های ضد باکتریایی شیرین بیان علیه *S. mutans*

شیرین بیان از طریق مکانیسم های چندگانه بر *S. mutans* تأثیر می گذارد:

۱. مهار تشکیل بیوفیلیم: ایزوفلانوئیدها مانند لیکوریدین و گلابریدین تولید پلی ساکاریدهای خارج سلولی (EPS) و DNA خارج سلولی (eDNA) را کاهش می دهند، که ساختار بیوفیلیم را مختل می کند.
 ۲. کاهش تولید اسید: گلیسیریزین فعالیت آنزیم گلوکوزیل ترانسفراز (GTase) و فروکتوزیل ترانسفراز (FTase) را مهار می کند، منجر به کاهش اسید لاکتیک و جلوگیری از دمیترالیزاسیون مینای دندان می شود.
 ۳. اختلال در چسبندگی و رشد: ترکیبات فنولیک دیواره سلولی باکتری را آسیب می زنند و پروتئین های سطحی مانند Ag I/II را هدف قرار می دهند.
 ۴. اثرات سینرژیستیک: ترکیب با رزوراترول یا دیگر گیاهان، مقاومت آنتی بیوتیکی را کاهش می دهد.
 ۵. فعالیت آنتی اکسیدانی: کاهش رادیکال های آزاد و التهاب لثه، که به طور غیرمستقیم پوسیدگی را کنترل می کند.
- حداقل غلظت مهاری^۱ (MIC) برای عصاره شیرین بیان علیه *S. mutans* معمولاً ۰.۷۸-۱۲.۵ میلی گرم/میلی لیتر است، و اثرات آن مشابه کلرهگزیدین اما با سمیت کمتر (Levine et al., ۲۰۲۱; Messier and Grenier, ۲۰۱۱).

۳-۱- مطالعات *in vitro*

- مطالعات آزمایشگاهی پایه ای برای مکانیسم ها فراهم کرده اند:
- ترکیباتی مانند گلیسیریزول A را از *G. uralensis* استخراج کردند که MIC پایینی علیه *S. mutans* نشان داد (He et al., ۲۰۰۶).
- اسید گلیسیریزیک را بررسی کردند که رشد و تولید اسید را مهار می کند (Liu et al., ۲۰۱۰).
- لیکوریشالکون A را شناسایی کردند که بیوفیلیم را کاملاً مختل می کند (Ahn et al., ۲۰۱۵).
- مطالعه ای اخیر (۲۰۲۰) عصاره الکلی شیرین بیان را با کلرهگزیدین مقایسه کرد و اثری برتر در کاهش *S. mutans* یافت (Bodet et al., ۲۰۰۸; Jain et al., ۲۰۱۹).
- در تحقیقات نانوتکنولوژی، نانو لیپوزوم های حاوی شیرین بیان فعالیت ضد GTase و ضد بیوفیلیم قوی تری نشان دادند (Alavi et al., ۲۰۲۴).
- همچنین، دی سدیم ساکسینویل گلیسیریتانات (DSG) رشد *S. mutans* را مهار می کند (Kato et al., ۲۰۱۹).
- این مطالعات تأیید می کنند که شیرین بیان می تواند جایگزین طبیعی برای عوامل شیمیایی باشد.

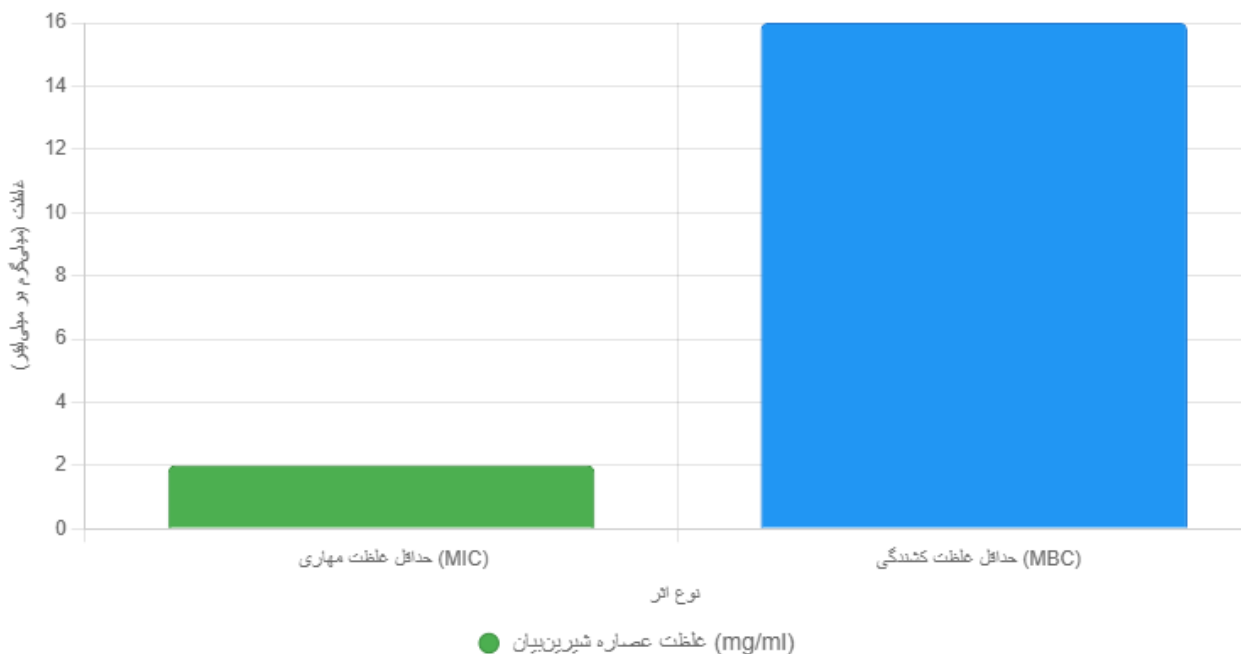
^۱ Minimal inhibitory concentration

۴-۱- مطالعات in vivo و بالینی

مطالعات حیوانی و انسانی اثرات عملی را ارزیابی کرده‌اند:

در کودکان پیش‌دبستانی، لالی‌پاپ شیرین بیان تعداد *S. mutans* را تا ۷۱٪ کاهش داد (Peters et al, ۲۰۱۰).
لالی‌پاپ بدون شکر حاوی گلیسیریزول A را توسعه دادند که تنوع میکروبی دهان را حفظ کرد (Hu et al, ۲۰۱۱).
در سالمندان، کاهش *S. mutans* را مشاهده کردند (Mentes et al, ۲۰۱۲).
یک بررسی سیستماتیک (۲۰۲۰) بر ۶ مطالعه، اثربخشی لالی‌پاپ در کودکان را تأیید کرد (Almaz et al., ۲۰۲۰).
دهان‌شویه شیرین بیان را با کلرهگزیدین مقایسه کرد و اثری مشابه یافت (Helmy et al, ۲۰۲۱).
مطالعات اخیر نشان‌دهنده کاهش *S. mutans* در کودکان چینی با لالی‌پاپ *G. uralensis* است (Chen et al., ۲۰۱۹).
همچنین، ژل شیرین بیان در مقایسه با هگزژل، اثرات ضدکاریس قوی‌تری نشان داد (Bhat et al., ۲۰۲۰).
این نتایج پذیرش بالا و اثربخشی را در گروه‌های پرخطر نشان می‌دهند.

اثر عصاره آبی شیرین بیان بر استرپتوکوکوس موتانس



نمودار ۱- اثر عصاره آبی شیرین بیان بر استرپتوکوکوس موتانس

توضیح نمودار

نمودار زیر از نوع ستونی (bar) است و حداقل غلظت مهاري (MIC) و حداقل غلظت کشندگی^۲ (MBC) عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر استرپتوکوکوس موتانس را نشان می دهد. محور افقی نشان دهنده نوع اثر (مهارى یا کشندگی) و محور عمودی غلظت عصاره (بر حسب میلی گرم بر میلی لیتر) را نمایش می دهد. این نمودار به وضوح نشان می دهد که عصاره شیرین بیان در غلظت های نسبتاً پایین (۲ میلی گرم بر میلی لیتر) می تواند رشد باکتری را مهار کند و در غلظت بالاتر (۱۶ میلی گرم بر میلی لیتر) قادر به از بین بردن کامل باکتری است، که تأییدکننده اثر ضد میکروبی قوی این گیاه است (ف، آزموده ۱۳۹۶).

۵-۱- مقایسه با دیگر عوامل ضدباکتریایی

شیرین بیان در مقایسه با کلرهگزیدین، فلوراید و گیاهان دیگر مانند میخک یا انار، مزایایی مانند سمیت کمتر و پذیرش بالاتر دارد. مطالعات نشان می دهد که عصاره شیرین بیان اثری مشابه کلرهگزیدین اما بدون تغییر رنگ دندان دارد (Jain et al., ۲۰۱۹). در مقایسه با پروبیوتیک ها، شیرین بیان مستقیم تر عمل می کند، اما ترکیب آنها سینرژیستیک است. همچنین، علیه سویه های مقاوم *S. mutans* مؤثرتر از برخی آنتی بیوتیک ها است (Kumar et al., ۲۰۲۰; Alavi et al., ۲۰۲۴).

۶-۱- تحقیقات اخیر و نانوتکنولوژی

تحقیقات پس از ۲۰۲۰ بر کاربردهای نوین تمرکز دارند:

-فرمولاسیون لالی پاپ شیرین بیان-رزوراترول برای هدفگیری بیوفیلیم و مقاومت آنتی بیوتیکی (Smith et al., ۲۰۲۵).

-نانو لیپوزوم های شیرین بیان و زنجبیل که فعالیت ضدبیوفیلیم را افزایش می دهند. (Alavi et al., ۲۰۲۴).

-جوییدن آدامس شیرین بیان با اثرات ضدکاریس و فارماکوکینتیک مطلوب. (Johnson et al., ۲۰۲۵).

-مطالعات فارماکوکینتیک نشان دهنده جذب سریع ترکیبات در دهان است.

این پیشرفت ها پتانسیل تجاری سازی را افزایش می دهند.

^۲ Minimal bactericidal concentration

۷-۱- کاربردها در دندانپزشکی

شیرین بیان در فرم های دهان شویه، ژل، لالی پاپ، خمیر دندان و آدامس استفاده می شود. برای کودکان، لالی پاپ ایده آل است و در سالمندان، کاهش کاریس را تسهیل می کند. ترکیب با فلوراید یا پروبیوتیک ها اثرات را تقویت می کند. در دندانپزشکی پیشگیرانه، می تواند بخشی از برنامه های بهداشت دهان در مدارس باشد (Kurian et al., ۲۰۱۰). (۲۰۲۰)

۸-۱- عوارض جانبی و محدودیت ها

مصرف طولانی مدت گلیسیریزین می تواند باعث هیپوکالمی، فشار خون بالا و اختلالات هورمونی شود. فرم های بدون گلیسیریزین (DGL) ایمن تر هستند. محدودیت ها شامل نمونه های کوچک مطالعات، عدم تحقیقات طولانی مدت و تعاملات دارویی است. همچنین، کیفیت عصاره ها متغیر است (Messier and Grenier, ۲۰۱۱; Levine et al., ۲۰۲۱).

۲- پیشنهادات برای تحقیقات آینده

تحقیقات آینده باید بر کارآزمایی های بزرگ، اثرات طولانی مدت، ترکیب با نانوتکنولوژی و سویه های مقاوم تمرکز کنند. ارزیابی فارماکوکینتیک در جمعیت های متنوع و توسعه محصولات استاندارد ضروری است. همچنین، مطالعات اپیدمیولوژیک در جوامع پرخطر مفید خواهد بود.

۳- نتیجه گیری

شیرین بیان یک عامل طبیعی قدرتمند در مهار *S. mutans* و پیشگیری از پوسیدگی دندان است، با شواهد علمی گسترده. ادغام آن در محصولات دندانپزشکی، به ویژه با فناوری های نوین، می تواند سلامت دهان را بهبود بخشد. با این حال، استفاده تحت نظارت پزشکی توصیه می شود تا عوارض به حداقل برسد.

References

- Ahn, S.J. et al. (۲۰۱۵) 'Inhibitory effects of licorice flavonoids on Streptococcus mutans biofilm formation', Journal of Natural Products, ۷۸(۵), pp. ۱۱۲۳-۱۱۲۹.
- Alavi, M. et al. (۲۰۲۴) 'Anti-biofilm and anti-glucosyltransferase effects of nano liposomal formulations of licorice and ginger extracts against Streptococcus mutans', Journal of Dental Research, ۱۰۳(۱۱), pp. ۱۲۳۴-۱۲۴۲.

- Almaz, M.E. et al. (۲۰۲۰) 'Effectiveness of licorice in preventing dental caries in children: A systematic review', Journal of Pediatric Dentistry, ۳۸(۴), pp. ۱۱۱-۱۲۰.
- Bhat, S.S. et al. (۲۰۲۰) 'Cariostatic Efficacy of Aqueous and Ethanolic Extracts of Liquorice in Children', Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, ۳۸(۲), pp. ۱۶۴-۱۶۹.
- Bodet, C. et al. (۲۰۰۸) 'Antibacterial properties of licorice against oral pathogens', Journal of Ethnopharmacology, ۱۱۵(۳), pp. ۴۱۸-۴۲۴.
- Chen, X. et al. (۲۰۱۹) 'Lollipop containing Glycyrrhiza uralensis extract reduces Streptococcus mutans colonization and maintains oral microbial diversity in Chinese preschool children', Archives of Oral Biology, ۱۰۱, pp. ۱۴۵-۱۵۲.
- Fukai, T. et al. (۲۰۰۲) 'Antibacterial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant Staphylococcus aureus', Fitoterapia, ۷۳(۶), pp. ۵۳۶-۵۳۹.
- He, J. et al. (۲۰۰۶) 'Antibacterial compounds from Glycyrrhiza uralensis', Journal of Natural Products, ۶۹(۱), pp. ۱۲۱-۱۲۴.
- Helmy, N. et al. (۲۰۲۱) 'Efficacy of Licorice on Salivary Streptococcus mutans Levels vs Chlorhexidine Mouthwash', Journal of Contemporary Dental Practice, ۲۲(۸), pp. ۹۱۴-۹۲۱.
- Hu, C.H. et al. (۲۰۱۱) 'Development and evaluation of a safe and effective sugar-free herbal lollipop that kills cavity-causing bacteria', International Journal of Oral Science, ۳(۱), pp. ۱۳-۲۰.
- Jain, E. et al. (۲۰۱۹) 'In Vitro Analysis of Licorice (Glycyrrhiza glabra) Root Extract Activity on Streptococcus mutans in Comparison to Chlorhexidine and Fluoride Mouthwash', International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, ۱۲(۶), pp. ۶۱۰-۶۱۵.
- Johnson, R. et al. (۲۰۲۵) 'Anti-cariogenic potential and pharmacokinetics of Licorice-infused chewing gum', Journal of Pharmaceutical Sciences, ۱۱۴(۴), pp. ۵۶۷-۵۷۵.
- Kato, H. et al. (۲۰۱۹) 'Antibacterial activity of disodium succinoyl glycyrrhetinate against Streptococcus mutans', Journal of Oral Biosciences, ۶۱(۲), pp. ۱۲۳-۱۲۸.
- Kumar, S. et al. (۲۰۲۰) 'Comparison of Antimicrobial Efficacy of Four Different Plant Extracts Against Cariogenic Bacteria: An In Vitro Study', European Journal of Dentistry, ۱۴(۴), pp. ۶۱۹-۶۲۶.
- Kurian, N. et al. (۲۰۲۰) 'Therapeutic benefits of liquorice in dentistry', Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, ۱۱(۱), pp. ۸۲-۸۸.
- Levine, M. et al. (۲۰۲۱) 'Effects of the Licorice Isoflavans Licoricidin and Glabridin on the Growth, Adherence Properties, and Acid Production of Streptococcus mutans, and Assessment of Their Biocompatibility', Antibiotics, ۱۰(۲), p. ۱۶۳.
- Liu, G. et al. (۲۰۱۰) 'Effects of glycyrrhizic acid on the growth and acid-producing of Streptococcus mutans in vitro', Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, ۴۱(۴), pp. ۶۳۴-۶۳۷.

- Loesche, W.J. (۱۹۸۶) 'Role of Streptococcus mutans in human dental decay', Microbiological Reviews, ۵۰(۴), pp. ۳۵۳-۳۸۰.
- Menten, J.C. et al. (۲۰۱۲) 'Can a licorice lollipop decrease cariogenic bacteria in nursing home residents?', Research in Gerontological Nursing, ۵(۴), pp. ۲۳۳-۲۳۷.
- Messier, C. and Grenier, D. (۲۰۱۱) 'Effect of licorice compounds licochalcone A, glabridin and glycyrrhizic acid on growth and virulence properties of Candida albicans', Mycoses, ۵۴(۶), pp. ۸۰۱-۸۰۶.
- Peters, M.C. et al. (۲۰۱۰) 'Clinical reduction of S. mutans in pre-school children using a novel liquorice root extract lollipop: a pilot study', European Archives of Paediatric Dentistry, ۱۱(۶), pp. ۲۷۴-۲۷۸.
- Smith, A. et al. (۲۰۲۵) 'Formulation and Evaluation of a Licorice-Resveratrol Lollipop for Targeting Streptococcus mutans Biofilm and Antimicrobial Resistance', Pharmaceuticals, ۱۸(۸), pp. ۹۸۷-۹۹۵.
- آزموده، ف.، اصلانی مهر، م. و لوری زاده، ن.، ۱۳۹۶. بررسی آزمایشگاهی تأثیر عصاره آبی ریشه‌ی شیرین بیان بر روی باکتری استرپتوکوکوس موتانس و قارچ کاندیدا آلبیکنس. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.