

Faj terapisi: yeniden ve hemen!

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında viroloji bilim doktoru, 2005 yılında klinik mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Dr. Altındış, Mayıs 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atanmış, Haziran 2013'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçmiş olup halen Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıkları görevlerini yürütmektedir.

Bakterilere özgül olan ve bakterileri enfekte eden virüslere bakteriyofaj denir. Bakteriyofajlar virüslerin temel özelliklerini taşırlar. DNA veya RNA'dan sadece birine sahiptirler. Bakteriyofajlar ilk olarak 1919'da son derece sınırlı bir bilgi ile tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (1). O dönemde hem cıva hem de arsenik içeren antibakteriyel ajanların toksisitesi de göz önüne alındığında yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu açıkta (2). Bakteriyofaj tedavisi, yalın ifade ile enfeksiyondan sorumlu bakterilere karşı tedavi amaçlı fajın uygulanmasıdır. Belli oranda saflaştırılmış fajın hastaya verilmesi sonrasında, fajın enfeksiyon etkeni ile antagonistik yarışa girmesi ve patojeni kısa sürede yok etmesi, bu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Fajlar bakteriyi üzerindeki reseptörlerden tanıyarak spesifik bağlanırlar, bu bağlanma genellikle sadece bir bakteri türünü hatta suşu hedefler. Ardından faj, genomunu bakteri içine enjekte eder ve kendi genlerini ekspres ettirir. Tedavide kullanılan litik fajlarda hedef bakteri parçalanarak yüzlerce faj progenisinin salınımı gerçekleşir. Süre faj türüne göre değişmekle birlikte, genelde 15 dakikada gerçekleşir. Salınan faj progenisinin ortamdaki diğer bakteri hücrelerini enfekte etmesiyle litik döngü sürer gider. Faj tedavisi başlangıçta sadece çok az sayıda endikasyon (stafilokoksik dermatit ve bazı sistit vakaları) için tedaviye yönelik kanıtlar sağlayabilmiştir. Faj üzerine tartışmalar ve bu terapötik preparatların doğasın-

dan kaynaklanan komplikasyonlar ile kimyasal antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılabilir hâle gelmesi faj tedavisi uzunca bir süre gündemden düşürmüştür. Artan antibiyotik direncinin artık bir krize dönüştüğü günümüzde kaçınılmaz olarak faj tedavisine olan ilgi yeniden canlanmıştır (3-5). Bu da bakteriyofajların yeniden gündeme gelmesini ve daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Artan bakteriyofaj biyolojisi anlayışı ile kullanımlarında çok daha fazla seçenek oluşturma fırsatı doğmuştur (5). Açıklığa kavuşturulan noktalar arasında bakteriyofajların temel özellikleri, bakteri virüslerinin biyolojileri, son derece spesifik konakçı gereksinimi nedenleri ve enfeksiyonun moleküler süreçleri ile değişimi gibi konular sayılabilir.

Ciddi bir hastalık mevcut tedavilerle kontrol edilemediğinde yeni yaklaşımlara gereksinim kaçınılmazdır. Birçok alternatif yaklaşımları değerlendiren bir çalışma grubu faj tedavisinin bu soruna karşı gelmek için umut verici bir yol olduğu sonucuna varmıştır (3). Hedef bakterileri etkileyen hem doğal hem de modifiye bakteriyofajların mevcut antibiyotik direncinin de azaltılmasına katkısı konusunda bazı kanıtları vardır (5-7). Bakteriyofajların klasik antibiyotiklerle kombinasyonları da bir başka tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. İnsanların, hayvanların veya bitkilerin enfeksiyonlarında etken bakteri aynı ise ortak tedavi hedefi seçilebilir. Günümüzde bakteriyofaj kullanımı için uygun koşullar, insanlardaki kulak enfeksiyonlarından (8) hasat edilen patateslerdeki çürümeyi önleyici

düzenlemelere kadar uzanmaktadır (9). Faj tedavisine daha çok yönelme gerekçeleri arasında; bazı etkenler için etkili bir tedavinin olamaması, artan ve çeşitlenen antimikrobiyal direnç veya biyofilmlerdeki çoğalma gibi doğal direnç belirleyicileri de dahil olmak üzere birçok faktörden kaynaklanabilir (2,10).

Faj tedavisinde gelecek, büyük ölçüde hatta tamamen temel antibiyotiklere gelişebilecek dirençtir. Bakteriyofajlar tamamen farklı etki biçimleriyle bu tür bir dirençten etkilenmezler. Bakteriyofajlar hedef bakteriler tarafından bakteriyofaj direncinin evrimine karşı koyabilir ve gelişebilirler. Klasik antibiyotiklere karşı direncin diğer bir önemli nedeni biyofilmlerde bakteriyel büyüme olup antibiyotiklere bakteri duyarlılığını bin kat azaltabilir (7, 10). Bakteriyofajlar hem biyofilm matrisini hem de içinde büyüyen özel hücreleri hedefleyerek böyle bir ortamda bakterilere saldıran benzersiz özelliklere sahiptir (10). Biyofilmlere karşı etkinlik hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir (8, 10) ve faj tedavisinin benimsenmesi için önemli bir öncü olma potansiyeline sahiptir.

Faj terapisi sadece tedavi olarak değil aynı zamanda enfeksiyonları önlemek için de kullanılabilir, patojenik bakterilerle mücadele etmek noktasında çekici bir alternatiftir. Bununla birlikte faj etkinliği, uygulama yöntemleri ve sistemdeki fajların kalıcılığı ve belki de en önemlisi faj direncinin geliştirilmesi gibi bazı önemli kısıtlamalar vardır. Bir faj

terapisi uygulama şeması ayrıntılı değerlendirilmeden önce uygulanmamalıdır. Bakterilerin geliştiği her yerde fajlar da gelişmektedir.

Faj tedavisinin arkasındaki temel düşünce antibiyotiklerde olduğu gibi hastalıkların tedavisi iken gelecekteki çalışmalar, patojen yükünü azaltmak ve enfeksiyon riskini azaltmak için litik bakteriyofajların profilaktik kullanımını içermelidir. Ek olarak bakteriyofajların kombine kullanımı, probiyotik bakteriler gibi ekolojik açıdan dost bir alternatifle birlikte bakteriyel hastalıklara karşı oldukça etkili olması beklenen bir strateji oluşturur. Biyolojik yaklaşımları farklı hedefler ve eylem biçimleriyle birleştirmek, kombine ilaçların antibakteriyel ve antiviral tedavide başarılı olduğu insan tıbbında görüldüğü gibi gelecekteki direnç gelişiminin riskini en aza indirebilir (11).

Faj Tedavisinin Avantajları ve Dezavantajları

Litik fajlar esas olarak belirgin antibakteriyel etkileri bakımından antibiyotiklere benzetilmektedir. Fakat tedavi amaçlı oluşturulmuş faj preparatlarının antibiyotiklere göre bazı avantajları/dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 1). Bunların içinde en önemlileri, fajın uygulanma biçiminden bağımsız olarak nerede ihtiyaç varsa oraya göç etmesi ve orada çoğalması, antibiyotik direncinden bağımsız olarak aktivite göstermesi, biyofilm üzerinde etkin olması, etki spektrumunun dar olması ve faj tedavisi öncesi etken/faj ilişkisinin tanımlanmış olması olarak sıralanabilir (12).

Özetle faj tedavisi uzunca bir süre unutulmuş bir yöntem olarak bugün özellikle



çoklu dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarla savaşta tamamlayıcı bir alan olarak önemini artırmaktadır. Bu yeniden hatırlanma sürecinde faj tedavisinin tarihinden ders alıp konuyla ilgili bilgi birikiminden ve genom teknolojilerinden faydalanarak, öncelikle tedavi potansiyeli olabilecek doğru litik fajların seçilmesi, iyi tanımlanması ve biyolojisinin iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiş olsa da terapinin etkinliğini kanıtlayacak deney tasarımı iyi yapılmış daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Not: Katkılarından dolayı Elmas Pınar Kahraman'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1) D'Herelle, F. Sur le Role du Microbe Bacteriophage dans la Typhose Aviare. Comptes Rendus de

l'Académie des Sciences Paris 1919, 169, 932-934.

2) Eaton, M.D., Bayne-Jones, S. Bacteriophage Therapy: Review of the Principles and Results of the Use of Bacteriophage in the Treatment of Infections. JAMA; 1934; 103, 1769-1776, 1847-1853, 1934-1939.

3) Chan, M. WHO Director-General Briefs UN on Antimicrobial Resistance. 2016. <http://www.who.int/dg/speeches/2016/antimicrobial-resistance-un/en/> (Erişim Tarihi: 28.02.2019)

4) Czaplewski, L, Bax, R, Clokie, M, et al. Alternatives to Antibiotics-A Pipeline Portfolio Review, Lancet Infect. Dis.2016;16: 239-251.

5) Harper DR, Burrowes BH, Kutter EM. Bacteriophage: Therapeutic Uses, için. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley and Sons: Chichester, İngiltere, 2014.

6) Harper, D, Abedon, S, Burrowes, B, McConville, M.(ed) Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy; Springer: Cham, İsviçre, 2018. <https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-3-319-40598-8#about> (28.02.2019)

7) Harper, DR, Parracho, HM, Walker, J, et al. Bacteriophages and Biofilms. Antibiotics 2014;3:270-284.

8) Wright, A, Hawkins, C, Anggard, E, et al. Controlled Clinical Trial of a Therapeutic Bacteriophage in Chronic Otitis due to Antibiotic-resistant Pseudomonas Aeruginosa; A preliminary Report of Efficacy, Clin, Otolaryngol, 2009;34:349-357.

9) Blackwell, A., The Potential for Bacteriophage to Control Soft Rot Development in Store, https://potatoes.ahdb.org.uk/sites/default/files/publication_upload/APS%20Biocontrol%20Ltd.pdf Development Development (9 Mart 2018).

10) Ceri, H, Olson, ME, Stremick, C, et al. The Calgary Biofilm Device: New Technology for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibilities of Bacterial Biofilms, J. Clin. Microbiol. 1999, 37, 1771-1776.

11) Kalatzis PG, Castillo D, Katharios P, et al. Bacteriophage Interactions with Marine Pathogenic Vibrios: Implications for Phage Therapy Antibiotics. 2018;7(1):15.

12) Gündoğdu A, Ulu-Kılıç A, Bacteriophage Therapy: An Unforgotten Source of Cure, Klimik Derg. 2018; 31(2):78-87

Tablo 1: Bakteriyofaj-Antibiyotik Karşılaştırması

Bakteriyofajlar	Antibiyotikler
Etki spektrumu oldukça dar ve spesifiktir.	Etki spektrumu Geniştir.
Enfeksiyonun olduğu yerde çoğalır.	Vücutta metabolize olur ve atılır.
Hızlı bakterisidal etki yapar.	Bakterisid/Bakteriyostatik etkiler gösterir.
Yan etkisi yoktur.	İntestinal bozukluklar, allerji vb. yan etkileri vardır.
Faja dirençli bakteriler aynı özelliğe sahip başka fajlara duyarlı olabilir.	Antibiyotik direnci sadece bir bakteriyi değil ilgili bakterileri etkiler.
Yeni faj seçimi hızlı, kolay ve ucuzdur.	Yeni bir antibiyotik molekülü oluşturmak güçtür.
Biyofilm formlarında da etkilidir.	Biyofilm içindeki bakterilere antibiyotikler etki etmeyebilir.
Mide asidi, safra tuzları, üre toksisitesi, antikorlar ya da fagositozdan etkilenir.	Standartları yüksektir bozucu unsurlardan korunur.
Hücre içi patojenlere etkili değildir.	Hücre içi patojenlere de etki edebilir.