

Bakterilere Karşı Alternatif Tedavi: Faj Tedavisi

Özgecan Erdem¹, Yeşeren Saylan² ve Adil Denizli²

¹Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü

²Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü

Alexander Fleming'in rastlantı sonucu keşfettiği penisilin ile hayatımıza giren antibiyotikler, hala bakteriyel enfeksiyonlara karşı tedavi amaçlı kullanılıyorlar. Fakat özellikle tıpta ve tarımda antibiyotiklerin yaygın kullanımı antibiyotik dirençli bakterilerin yayılmasına neden oluyor. 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü, insanlığın antibiyotik sonrası çağa yaklaştığını belirtmiştir. Bu demek oluyor ki, anlık mikroorganizma bulaşmalarının bile hayatı tehdit ettiği, antibiyotiklerin de artık enfeksiyonlara karşı etkili olmadığı bir dünya söz konusu. Bu yüzden araştırmacılar tarafından uzun yıllardır antibiyotiklere alternatif aranıyor. Gümüş, çinko, bakır gibi tarihte Mısırlıların ve Yunanlıların enfeksiyonları tedavi etmek ve suları arıtmak için kullandıkları çeşitli metaller, bazı organik asitler, antibiyotik etkisi gösteren enzimler, bakteriyofajlar örnek verilebilir.

Bakteriyofaj, latince "bakteri yiyen" anlamındadır. Bakteriyofajlar bakterilere özgü ve onları öldüren virüslerdir. Dünyada 1031'den fazla bakteriyofaj olduğu tahmin edilmektedir. Patojenik bakterilerin özgül düşmanları olarak görülen fajlar enfeksiyonların tedavisi için alternatif mikroorganizmalardır. Faj tedavisi özellikle klinik araştırmalarda son dönemde ilgi çekmektedir. Fajların biyolojik kontrol ajanları olarak da kullanılma potansiyelleri vardır.

Fajlar yalnızca kendi konak mikroorganizmalarını enfekte edebilirler. Tıpkı diğer virüsler gibi tek başlarına genetik maddelerini kopyalayamazlar. Ancak bakterilerin üreme mekanizmalarına komuta ederler. Konak bakteriye bağlanır, genetik materyallerini hücrenin içine gönderirler. Litik fajlar daha sonra hücreleri yok eder, yeni virüs parçacıklarını serbest bırakmak için hücreyi parçalayarak açarlar. Bu nedenle, fajlar çoğalabilen tek "ilaç" olarak düşünülebilir; işleri bittiğinde vücut tarafından atılırlar.

2015 yılında San Diego Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Tom Patterson ve eşi Steffanie Strathdee Mısır'a tatile giderler. Bir süre sonra Patterson hastalanır. Karnı ağrısı, ateş, mide bulantısı ve hızlı kalp atışları gibi belirtiler ortaya çıkar. Mısır'daki hastanelerdeki doktorlar pankreatit (pankreasın iltihaplanması) teşhisi koyarlar. Ancak uyguladıkları tedavi bir sonuç vermez. Hangi mikroorganizmanın bu enfeksiyonu gerçekleştirdiğini araştırdıklarında çoklu ilaç direnci gösteren ve genellikle ölümlü sonuçlanan hastalıklara neden olan *Acinetobacter baumannii* ile karşılaşır. Birkaç antibiyotik kombinasyonu ile yapılan tedavilerden sonra durumu kararlı hale gelse de bir süre sonra tekrar sıkıntılar başgösterir ve hasta uzun süre komada kalır. İşte bu noktadan sonra alternatif

tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Mikroorganizmaların çoğu antibiyotiklere direnç geliştirirken bir kısmı ise birden fazla ilaca karşı direnç göstererek tedavi sürecini daha da zorlaştırdılar. Patterson'ın eşi araştırmalara başlar ve bir iş arkadaşından bir tanıdığına çok zor durumdayken faj terapi ile mucizevi bir şekilde iyileştiğini duyar. Patterson'a damar yoluyla dört farklı fajın karışımı verilir. Üç gün sonrasında komadan çıkar ve iyileşmeye başlar.

Fajların tedavi amaçlı kullanmak aslında yeni bir yöntem değildir. 1920-1930'larda oldukça popüler olan bu yöntemle birçok enfeksiyonun tedavisi edilmiştir. Ancak elde edilen sonuçlar tutarsızdır ve bilimsel onaylarda eksiklikler mevcuttur. Ayrıca, Batı ülkelerinde antibiyotiklerin keşfi ile faj tedavisine olan ilgi azalmaya başlamıştır. Ancak Doğu Avrupa'da özellikle eski Sovyetler Birliği'nde durum farklıdır. Tiflis'te, bulunan Eliava Enstitüsü hala dünyada faj tedavisi konusunda önemli bir merkezdir. Son yıllarda antibiyotik direncinin oluşturduğu tehdidin fark edilmesiyle batı ülkelerinde de faj tedavisi önem kazanmaya başlamıştır.

Geleneksel antibiyotik tedavisine göre faj tedavisinin bazı avantajları mevcuttur. Öncelikle izolasyonları çok hızlı, kolay ve ucuzdur. Fajlara karşı direnç



antibiyotiklerle kıyaslandığında on kat daha yavaş oluşur. Zor koşullarda da enfektif olarak kalmaya devam edebilirler. Konağa özgül oldukları için insan mikrobiyotasına zarar verme olasılıkları çok düşüktür. Ökaryotik hücrelere de zarar vermezler. Tabii ki bazı dezavantajları da vardır. Örneğin; hücre içi bir patojenle karşı karşıya kaldıklarında fajlar, ökaryotik hücrelere giriş yapamayacakları için patojen mikroorganizmaya yok etme olasılığı azalır. Ökaryotik hücrelerin doğrudan patojenleri olmasalar da, bağışıklık sistemleri onlara karşı antikolar üretebilir. Henüz gözlenmemiş olsa da aşırı miktarda faj yüklemesi anafilaktik şok gibi yan etkiler oluşturabilir. Bazı Gram-negatif bakterilerin endotoksinleri vardır. Fajlar sayesinde bakteri hücreleri patladığında bu endotoksinler vücuda salınıp yüksek ateş ve septik şoka neden olabilirler. Her konuda olduğu gibi farklı olumlu-olumsuz etkiler görülür. Ancak

antibiyotik direnci de günümüzde göz ardı edilemeyecek bir problemdir. Bu yüzden yeni alternatifler aranmaktadır. Mikrobiyoloji profesörü Martha Clokie'nin yaptığı benzetme aslında çok ilginçtir: "Düşmanımın düşmanı dostumdur". Ne kadar virüs de olsalar patojen bakterileri yok etmeye programlanmış canlılar bizim dostlarımızdır.

Kaynaklar

- [1] American Technion Society, A possible alternative to antibiotics, Science Daily, 23 May 2017. <www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170523084828.htm>.
- [2] University of California-San Diego, Novel phage therapy saves patient with multidrug-resistant bacterial infection: Intravenous viruses are used to target deadly bacterium; dramatic case suggests potential alternative to failing antibiotics, ScienceDaily. Science Daily, 25 April 2017. <www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170425124826.htm>.

- [3] University of Helsinki, Bacteriophages cure bacterial infections, ScienceDaily. Science Daily, 16 November 2016, <www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161116094708.htm>.

- [4] Viruses, 9(3) 50, 2017; doi: 10.3390/v9030050