

# Bölüm 52

## ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİ



Gülnur KUL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bakteriyofaj (faj), bakterileri enfekte etme özelliğinde olan virüslardır. Fajlar doğada bakterilerle simbiyotik bir ilişki içerisinde. Biyosferde yaklaşık  $10^{30}$ – $10^{32}$  faj partikülü vardır. Bakteriyofaj terapisi, enfeksiyonu olan hastalara sorumlu bakteri hedeflenerek fajın uygulanmasıdır. Hastaya faj verildikten sonra antagonistik ilişki ile patojen eradike edilir (1).

Fajlar 20. yüzyılın başlarında bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Faj tedavisindeki ilk çalışmaların olumsuzlukları ve antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşmasıyla uzunca bir süre unutulmuştur.

Antibiyotik direnci giderek artan, küresel bir sağlık sorunudur. Centre for Disease Control (CDC) Amerika'da her yıl 35000 den fazla ölümün dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan gerçekleştiğini belirtmektedir(2). Antibiyotik direnci ile mücadele bakteriyofaj tedavisini yeniden gündeme getirmiştir(3).

### TARİHÇE

Hindistan'daki Ganj ve Yamuna nehirlerinin sularında *Vibrio cholerae*'ye karşı ilk antibakteriyel

aktivite 1896'da Ernest Hankin tarafından keşfedilmiştir. Bu etkinliğe neden olan küçük yapıların salgınları önlediğini ifade etmiştir (4). İngiliz bakteriyolog Frederick Twort, 1915'te, antibakteriyel etkinliğin virüs kaynaklığı olabileceğini savunmuştur (5). Bakterileri enfekte ederek iyileşme sağlayan bu yapılara "bakteriyofaj" ismini Fransız-Kanadalı bakteriyolog Felix d'Herelle vermiştir (6). D'Herelle 1917'de "bakteriyofaj fenomeni"ni tanımlayıp ve 1919'da dizanteriyi tedavi etmek için fajları kullanmıştır. Fransızda ağır semptomları olan dizanteri hastalarının tek faj tedavisi ile birkaç gün içerisinde iyileştiği görülmüştür. d'Herelle Hindistan'da bakteriyofajların su kaynaklarına uygulanması ile büyük salgınların önlenmesinde ve tedavi amaçlı kişisel kullanım ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yürütmüştür (7).

İlk başarılı sonuçların ardından faj terapisi ticari hale gelmiş ve bakteriyofaj üretimi başlamıştır. d'Herelle'in desteğiyle önce Paris'te onu takiben 1923'te Gürcistan'daki Eliava Enstitüsü ve daha sonra Polonya'da Hirsfeld Enstitüsü'nde 1952'de faj kokteylleri üretilmeye başlanmıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde Stanford Üniversitesi ve Michigan Halk Sağlığı Laboratuvarı da faj üretimi

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kırıkhan Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü gkul2004@gmail.com

## FAJ TEDAVİSİNİN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

Litik fajlar ile antibiyotikler antibakteriyel etkileri açısından birbirlerine benzemektedir. Fakat faj preparatlarının antibiyotiklere göre bazı avantajları/dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 1). Bunların içinde en önemlileri, fajların antibiyotik direncinden etkilenmemesi, biyofilme etkin olması, dar etki spektrumunun olması ve uygulama yoluna bakmaksızın gereken yere geç edip orda çoğalmasıdır.

**Tablo 1. Antibiyotik ve Fajların avantaj ve dezavantajları**

Antibiyotikler	Fajlar
Hedef bakteri dahil tüm bakterileri etkiler	Yalnızca hedef bakterileri etkiler
Direnç gelişme riski vardır	Direnç gelişme riski yoktur
Bakteriyostatik veya bakterisid etkilidir	Bakterisid etkilidir
Uzun süreli kullanım gerektirir	Hedeflenen ortamda çoğaldığı için tek doz yeterlidir
Birden fazla doz gerekir	Tekrar dozu gerekmez (otodozajlama)
Çoğunlukla yan etkisi vardır	Yan etkisi, nerdeyse hiç yoktur
Üretim maliyeti fazla	Üretim maliyeti az
Antibiyotik keşfi zordur	Konakçıya yönelik yeni faj bulmak kolaydır
Direnç bakteri virulansını etkilemez	Faja direnç gelişirse bakteride virulans azalır

## SONUÇ

Giderek küresel bir sorun haline gelen antibiyotik direnci ve maliyetli antibiyotik kullanımı insanlarda bakteriyofaj tedavisinin alternatif olarak uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Oldukça spesifik olmaları nedeniyle yararlı bakterilere etki etmemeleri ve belirgin bir yan etkisi olmaması faj terapisi için avantajdır. Ancak lizogenik bakteriler yüzünden bakteri DNA'sında değişiklikler daha

dirençli bakterileri ortaya çıkarabilir. Dirençli ve duyarlı bakterilerde antibiyotiklerle birlikte kullanımıyla başarı şansı yüksektir. Faj terapisi; modern teknolojiler kullanılarak gün geçtikçe geliştirilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris Jr JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(3):649-59.
2. Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR) <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>2021 [updated 09/21].
3. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio.
4. Hankin EH. L'action bactericide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibron du cholera. *Ann Inst Pasteur*. 1896;10(11).
5. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Acta Kravsi*. 1961.
6. WC S. Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology 1999. New Haven, CT Yale University Press.
7. Fruciano DE, Bourne S. Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2007;18(1):19-26.
8. Summers WC. Bacteriophage therapy. *Annual Reviews in Microbiology*. 2001;55(1):437-51.
9. Himmelweit F. Combined Action of Penicillin and Bacteriophage on Staphylococci. *Lancet*. 1945:104-5.
10. Smith HW, Huggins M. Successful treatment of experimental Escherichia coli infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics. *Microbiology*. 1982;128(2):307-18.
11. Arda M. Bakteriyofajlar (Bakteriyel Viruslar). *Temel Mikrobiyoloji Ankara: Medisan Yayınevi*; 2011. p. 182-94.
12. O'Flaherty S, Ross RP, Coffey A. Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria. *FEMS microbiology reviews*. 2009;33(4):801-19.
13. Gill JJ, Hyman P. Phage choice, isolation, and preparation for phage therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2010;11(1):2-14.
14. Ryan EM, Gorman SP, Donnelly RE, Gilmore BF. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63(10):1253-64.
15. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharczewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. 1987;35(5):569-83.
16. Goodridge LD. Designing phage therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2010;11(1):15-27.

17. Letarov A, Golomidova A, Tarasyan K. Ecological basis for rational phage therapy. *Acta Naturae* (англоязычная версия). 2010;2(1 (4)).
18. Merrill CR, Biswas B, Carlton R, Jensen NC, Creed GJ, Zullo S, et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(8):3188-92.
19. Weber-Dąbrowska B, Górski A. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy Hig Med Dosw*(online). 2007;61:461-5.
20. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. 2011;1(2):66-85.
21. Letkiewicz S, Międzybrodzki R, Kłak M, Jończyk E, Weber-Dąbrowska B, Górski A. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;60(2):99-112.
22. Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, Alavidze Z, Gogokhia L, Kuhl S, et al. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2010;11(1):69-86.
23. Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, Glenn J, Morris Jr M, Sulakvelidze A. A novel sustained release matrix based on biodegradable poly (ester amide) s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *International journal of dermatology*. 2002;41(7):453-8.
24. Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Górski A, editors. *Bacteriophages as an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man. Transplantation proceedings*; 2003.
25. Merabishvili M, De Vos D, Verbeken G, Kropinski AM, Vandenheuvel D, Lavigne R, et al. Selection and characterization of a candidate therapeutic bacteriophage that lyses the *Escherichia coli* O104: H4 strain from the 2011 outbreak in Germany. *PLoS One*. 2012;7(12):e52709.
26. Merabishvili M, Vervaeck C, Pirnay J-P, De Vos D, Verbeken G, Mast J, et al. Stability of *Staphylococcus aureus* phage ISP after freeze-drying (lyophilization). *PLoS one*. 2013;8(7):e68797.
27. Rhoads D, Wolcott R, Kuskowski M, Wolcott B, Ward L, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *Journal of wound care*. 2009;18(6):237-43.
28. Wright A, Hawkins C, Ånggård E, Harper D. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical otolaryngology*. 2009;34(4):349-57.
29. Rose T, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M, Vaneechoutte M, Lavigne R, et al. Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps. *International journal of burns and trauma*. 2014;4(2):66.
30. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(10):e00954-17.
31. Gundogdu A, Bolkvadze D, Kilic H. In vitro effectiveness of commercial bacteriophage cocktails on diverse extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:1761.
32. Gündoğdu A, Kılıç H, Ulu Kılıç A, Kutateladze M. Komplike Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu Etkeni Çoklu Dirençli Patojenlerin Standart Bakteriyofaj Kokteyllerine Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2016;50(2):215-23.