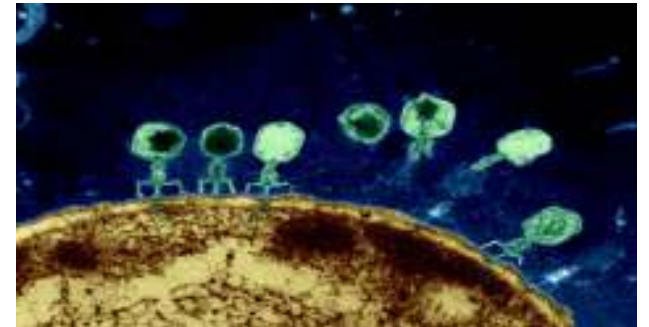


Bakteriyofaj Tedavisi

Dr. Ayşegül Ulu Kılıç

Bakteriyofaj (Faj)

- Sadece bakterileri enfekte etme özelliğinde olan virüslerin genel adı
- Biyosferde yaklaşık 10^{30} – 10^{32} faj partikülü
- $\sim 10^{23}$ faj enfeksiyonu/saniye
- Her 48 saatte dünyadaki bakterilerin \sim yarısının fajlar tarafından yok edilir



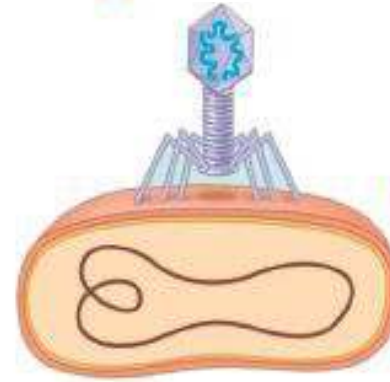
Bakteriyofaj terapi

- Enfeksiyondan sorumlu bakteriye karşı tedavi amaçlı fajın uygulanması

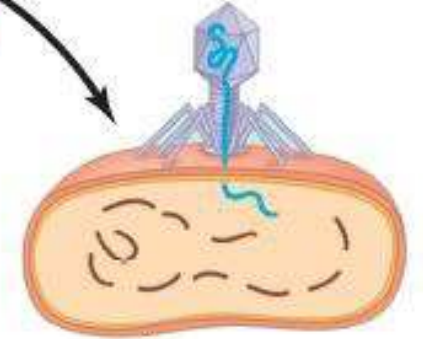


Litik faj dögüsü

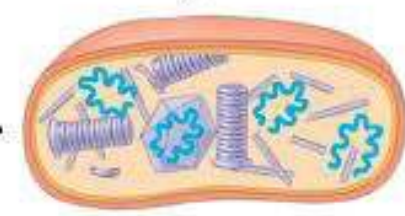
1 Spesifik bağlanma



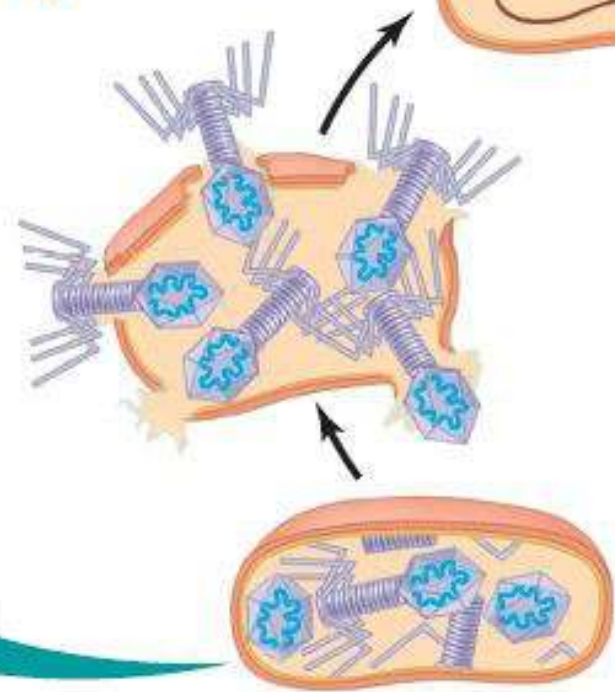
2 Faj genomunu bakteri içine enjekte eder



3 Kendi genlerini ve proteinlerini eksprese eder



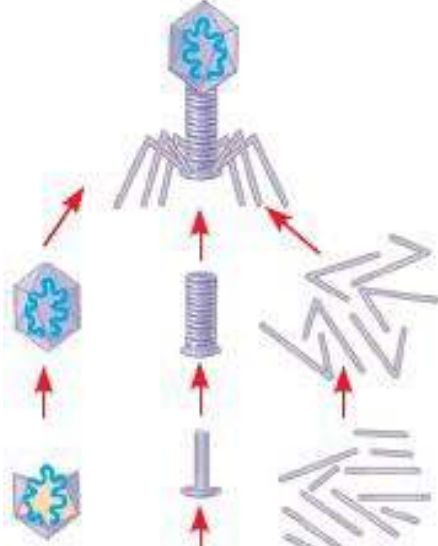
4 Birleşme



5 Litik fajlarda konak parçalanarak yüzlerce faj progeninin salınımı gerçekleşir



Phage assembly

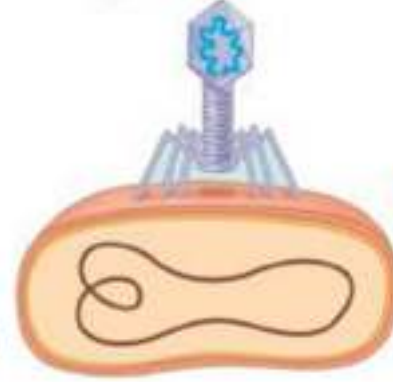


Head Tails Tail fibers

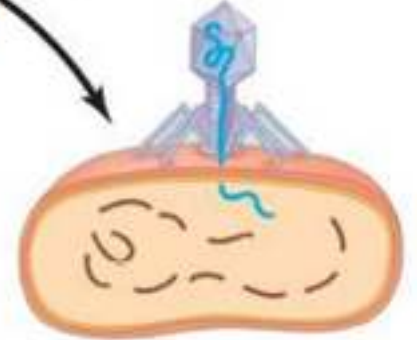
Süreç 15 dakika

Litik faj döngüsü

1 Spesifik bağlanma



2 Faj genomunu bakteri içine enjekte eder



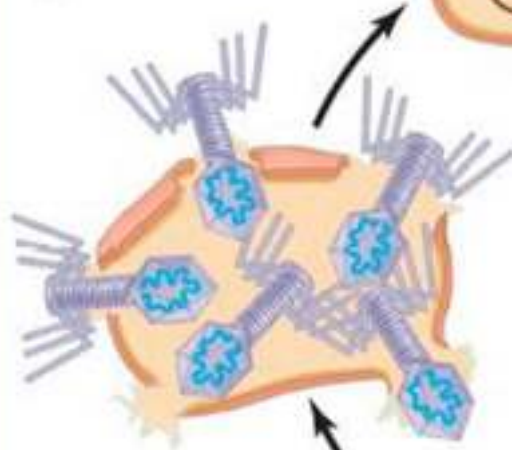
3 Kendi genlerini ve proteinlerini eksprese eder



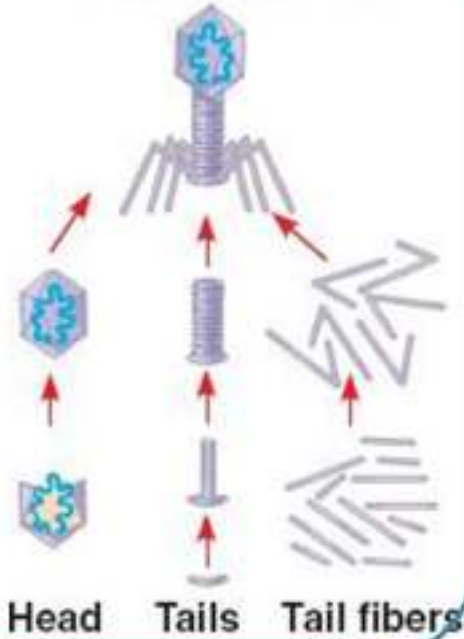
4 Birleşme



5 Litik fajlarda konak parçalanarak yüzlerce faj progeninin salınımı gerçekleşir



Phage assembly



Head Tails Tail fibers

Süreç 15 dakika

Faj terapi



- 20 yy. başlarında bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinde tüm dünyada yaygın
- Belirli ülkeler (Gürcistan, Polonya, Rusya vb.) dışında uzunca bir süre unutulmuştur.

This unique publication summarizes the experience in the use of bacteriophages to treat wounds and purulent infections in the military field conditions during the Russian-Finnish war of 1939-1940. Photo: the title page, the preface and an illustration from the book: Treatment of Wounds with Bacteriophage, Moscow, USSR People's Commissariat of Public Health (Narkomzdrav), 1941

Yeniden gündemde

- Çoklu dirençli mikroorganizmalar için antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olması
- Bu kısıtlı seçeneklere dahi hızla direnç gelişmesi



New NIH Awards Will Support Development of Therapeutic Alternatives to Traditional Antibiotics

January 11, 2016

New NIH awards will support development of therapeutic alternatives to traditional antibiotics the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), part of the National Institutes of Health, has awarded approximately \$5 million in funding for 24 research projects seeking to develop non-traditional therapeutics for bacterial infections to help address the growing health threat of antibiotic resistance. Advancing new therapeutic options to combat drug-resistant bacteria is a key goal of the President's [National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria](#) .

Project Information?

DESCRIPTION

DETAILS


RESULTS


HISTORY

SUBPROJECTS

SIMILAR PROJECTS

NEARBY PROJECTS ^{BETA}

LINKS 

NEWS AND MORE 

Project Number: 1R21AI121545-01

Title: BACTERIOPHAGE TO TREAT UTI CAUSED BY MULTIDRUG-RESISTANT P. AERUGINOSA

Contact PI / Project Leader: [RAMIG, ROBERT FRANKLIN](#)

Awardee Organization: BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE

Project Number: 1R21AI121669-01

Title: ENGINEERING "PHAGEBODY" ANTIMICROBIALS FOR CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

Contact PI / Project Leader: [LU, TIMOTHY](#)

Awardee Organization: MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY

Project Number: 1R21AI121689-01

Title: DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC BACTERIOPHAGES AGAINST CARBAPENEMASE-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Contact PI / Project Leader: [GILL, JASON J.](#)

Awardee Organization: TEXAS A&M AGRILIFE RESEARCH

Project Number: 1R21AI121531-01

Title: TOWARDS THE DEVELOPMENT OF ENGINEERED PHAGE THERAPEUTICS AGAINST MDR PATHOGENS

Contact PI / Project Leader: [HUBBY, BOLYN](#)

Awardee Organization: SYNTHETIC GENOMICS VACCINES, INC.

Project Number: 1R21AI121627-01

Title: HARNESSING BACTERIOPHAGES AS NATURAL PREDATORS TO COMBAT THE SUPERBUGS: A PULMONARY DRUG DELIVERY APPROACH

Contact PI / Project Leader: [CHAN, KIM](#)

Awardee Organization: UNIVERSITY OF SYDNEY

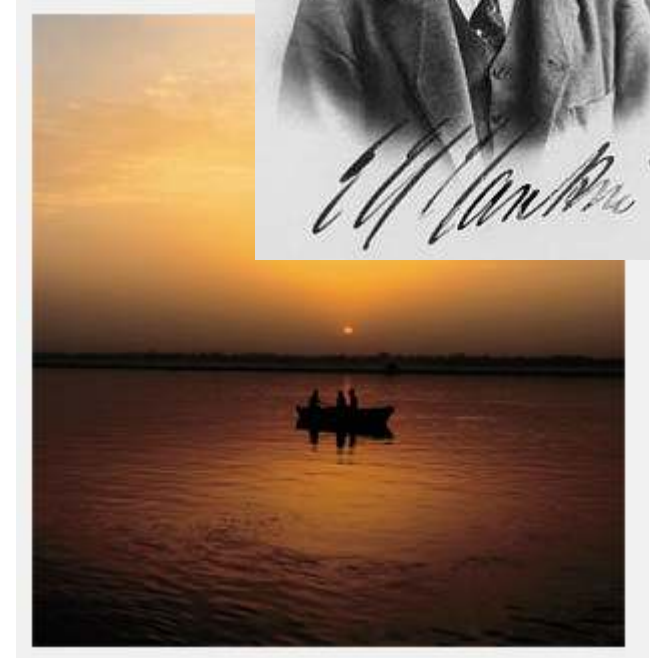
Kuřkular

- Terkedilmiş bir yaklaşım olması
- Yöntemin başarısızlığı?
- Güvenirliliđi?
- Diğer sosyobilimsel gelişmeler?



Tarihçe

- İngiliz bakteriyolog Ernest Hankin
- 1896 yılında Hindistandaki Ganj ve Yamuna nehirlerinin sularında
- *V. cholerae*'ya karşı antibakteriyel etkinlik



- Porselen filtrelerden geçebilen henüz tanımlanmamış küçük yapılar
- Bu fenomen bölgedeki kolera salgınlarını önemli ölçüde engellediğini rapor etmiştir



Frederick Twort
In 1915 Discovered
Bacteriophage



Felix d'Herelle
Independently
discovered
again 1917

Antibakteriyel etkinliğin - başka seçenekler ile birlikte- virüs kaynaklı olabileceğini !!!!

Aynı yıllarda Pastör Enstitüsü'nde Fransız-Kanadalı bakteriyolog Felix d'Herelle bu çalışmaları daha da ileri götürerek bakterileri enfekte eden virüslere "bakteriyofaj" ismini vermiştir.



Félix d'Hérelle with his wife, Marie Claire (on the left of the scientist), and his younger daughter Huberta and elder Marcella (on the right). Paris, 1919. © Institut Pasteur – Musée Pasteur

Felix d'Herelle'nin çalışma sonuçlarının 1917 yılında yayınlanmasıyla bilim dünyasında yıllar sürecektir olan bir tartışma süreci başlamıştır.



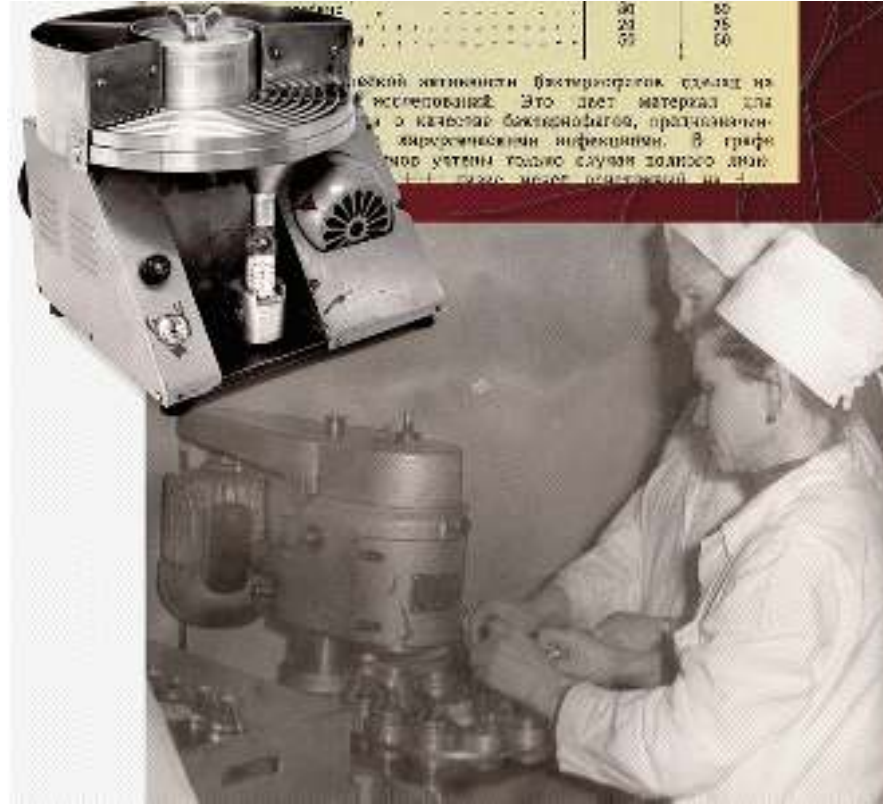
Félix d'Hérelle in a laboratory designing vaccine drugs,

- Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılması fikri
- İlk çalışmalar
 - Fransa'da dizanteri vakaları
 - Streptokokal deri hastalıkları
 - Hindistan'da kolera ve bubonik veba gibi büyük salgınların önlenmesinde

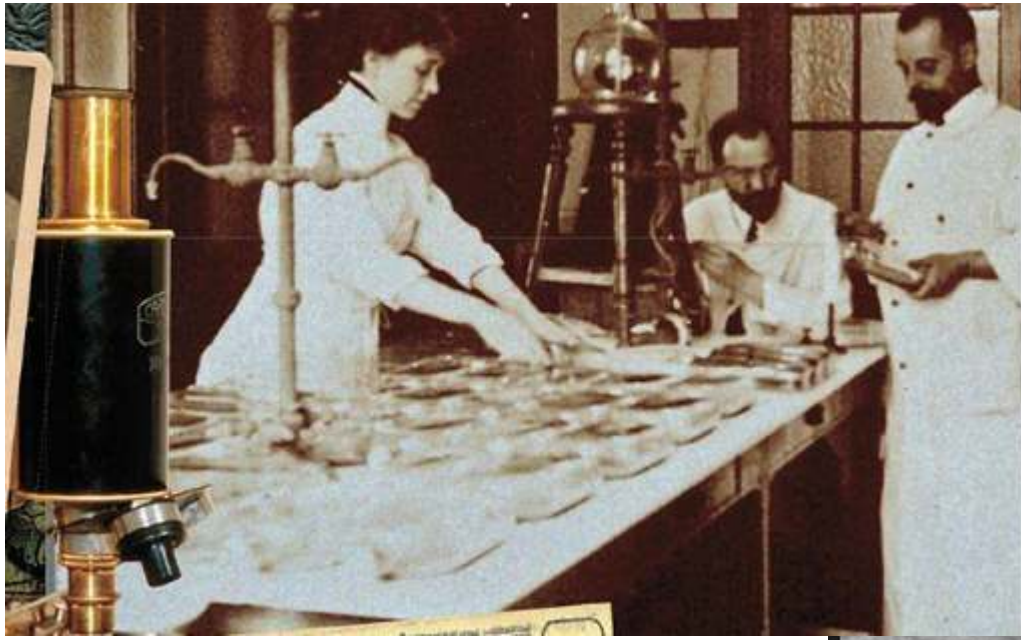
- Hem kişisel dozajlı tedavi amaçlı kullanımı
- Hem de yerel su kaynaklarına profilaktik olarak uygulanması
- Salgınların 48 saat içerisinde kontrol altına alınması

Tüm dünyada...

- Brezilya'da dizanteri tedavisinde,
- Senegal ve Mısır gibi Afrika ülkelerinde yine dizanteri ve veba tedavisinde,
- İngiltere, İtalya ve Yunanistan'da tifo ve paratifo tedavisinde



Erken dönemde elde edilen bu başarılı sonuçların etkisiyle faj terapinin ticari bir boyut kazanmış ve endüstriyel boyutta bakteriyofaj üretimi başlamıştır.



1952 yılında Polonya'da Hirsfeld Enstitüsü

Neden terkedildi?

- Antibiyotiklerin keşfi
- Faj biyolojisi / faj üretim tekniklerinin iyi anlaşılammaması sebebiyle çelişkili sonuçların yayımlanması
- "Bakteriyofaj fenomeninin" tam olarak açıklanamaması
- Terapinin etkinliğini raporlayacak kontrollü klinik çalışma tasarımlarının bulunmaması

Faj terapinin terkedilmesi

Amerikan Tıp Derneđi Ecza ve Kimya Konsülü,1934
Eaton-Bayne-Jones Raporu

"Bakteriyofajın virüs olduğunu kanıtlayan hiçbir delilin olmadığını ve antibakteriyel etkenin inanimat (cansız) olduğu, dolayısıyla muhtemelen bir enzim olduğunu"

Krueger-Scribner Raporu, 1941

"Fajın yüksek moleküler ağırlığı olan bir protein olduğu, üstelik faj preparasyonlarının mevcut ilaçlara oranla hiçbir etkinliğinin olmadığını"

Elektron mikroskopunun kullanılmaya başlanması, 1940'lı yıllar

" bakteriyofajların bakteriyi enfekte eden virüsler"

Antibiyotiklerin keşfi ve 2. Dünya Savaşı

Sovyetler Birliđi ve Doğu Avrupa lkelerinde faj ana tedavi yöntemi

Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1968 Feb;45(2):143-5.

[Preventive value of dried dysentery bacteriophage].

[Article in Russian]

Babalova EG, Katsitadze KT, Sakvarelidze LA, Imnaishvili NSh, Sharashidze TG, Badashvili VA, Kiknadze GP, Meipariani AN, Gendzekhadze ND, Machavariani EV, Gogoberidze KL, Gozalov EI, Dekanosidze NG.

1968 yılında Gürcistan'da yapılan plasebo-antibiyotik grubu-faj grubu
4-14 yař arası, 18 577 çocuk
Tifo salgını profilaktik olarak
Sistemik faj uygulaması tifoya yakalanma riskini 5 kat↓

Grudn Khir. 1982;(1):53-6.

[Efficacy of staphylococcal bacteriophage in the treatment of purulent lung and pleural diseases].

[Article in Russian]

Meladze GD, Mebuke MG, Chkhetia NSh, Kiknadze NIa, Koguashvili GG.

1982 yılında *S.aureus* fajlarının plevranın pürülan hastalığı olan hastalarda
48'i intravenöz faj uygulaması olmak üzere 223 hasta faj ile, 117 hasta
antibiyotikle
Faj grubundaki hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmemiř
iyileşme oranı %82 olarak (antibiyotik grubunda %64)

Faj terapinin yeniden keşfi

- 1990'larda Sovyet ve Polonya literatürünün İngilizceye kazandırılması ile faj terapi rönesansı ivme kazanmış,
- 2000'li yıllara gelindiğinde genomiks ve yaygın ekoloji bazlı faj çalışmalarının gelişmesi ile ilerleme göstermiştir

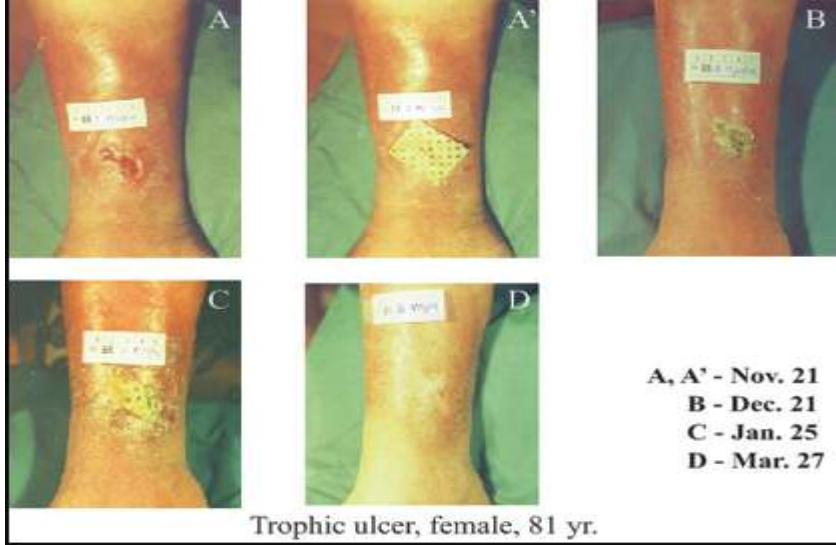
100 yıllık deneyim...



- Gürcistan, Polonya ve Rusya'da rutin tedavinin bir parçası
- Tablet ya da likit preparatlar
- Klinik alanlar
 - Profilaksi
 - Dermatoloji
 - Cerrahi
 - Yara tedavisi
 - İntestinal enfeksiyonlar
 - Oftalmatoloji
 - Jinekoloji
 - Üroloji



PhagoBioDerm



- Konvansiyonel yöntemler ile tedavi edilemeyen 94 diyabetik ayaklı hastaya
- Eliava Enstitüsü'nde üretilen ve ticari olarak satılan «**faj +antibiyotik+analjezik**» içerikli yara bantları

P. aeruginosa, *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus* ve *Proteus* için litik faj
Hastaların %70'inde (67/96) tamamen iyileşme (6 gün ile 15 ay arasında),
24'ünde ülserde küçülme,
5 hastada ise herhangi bir iyileşme gözlemlenmemiştir.
Hastalarda herhangi bir sistemik etki kayıt edilmemiştir

Günümüz Batı Dünyasında faj uygulamaları

- Batılı ülkelerde Doğu Avrupa'daki bakteriyofaj üzerine çalışmalar yapan uzmanlar ile işbirliğinde artış

Selection and Characterization of a Candidate Therapeutic Bacteriophage That Lyses the *Escherichia coli* O104:H4 Strain from the 2011 Outbreak in Germany

Maia Merabishvili^{1,2,3}, Daniel De Vos¹, Gilbert Verbeken¹, Andrew M. Kropinski^{4,5}, Dieter Vandenneuvel⁶, Rob Lavigne⁶, Pierre Wattiau⁷, Jan Mast⁸, Catherine Ragimbeau⁹, Joel Mossong⁹, Jacques Scheres^{10,11}, Nina Chanishvili², Mario Vaneechoutte³, Jean-Paul Pirnay^{1*}

1 Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Queen Astrid Military Hospital, Brussels, Belgium, **2** Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia, **3** Laboratory of Bacteriology Research, Ghent University, Ghent, Belgium, **4** Laboratory for Foodborne Zoonoses, Public Health Agency of Canada, Ontario, Canada, **5** Department of Molecular and Cellular Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada, **6** Laboratory of Gene Technology, KU Leuven, Heverlee, Belgium, **7** Unit of Highly Pathogenic & Foodborne Zoonoses, Veterinary and Agrochemical Research Centre, Brussels, Belgium, **8** Electron Microscopy Unit, Veterinary and Agrochemical Research Centre, Brussels, Belgium, **9** Surveillance and Epidemiology of Infectious Diseases, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg, **10** Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands, **11** European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

| | Serotype | | | | | | | | | |
|--------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| | O26:K60 | O55:K59 | O86:K61 | O104:H4 | O111:K58 | O111:K60 | O125:K70 | O128:K67 | O142:K86 | O157:H7 |
| GEC-35 | - | - | - | cl | - | - | cl | - | - | - |

- Almanya'da 2011 yılında kanlı ishal ve HÜS'e neden olan O104:H4 *E.coli* salgınına
- Antibiyotiklere dirençli suş, 54 ölüm
- 92 suşa etkili bakteriyofaj tanımlanması
- İlerde olabilecek salgınlarda, kokteyle yeni fajlar eklenerek etkili kontrol sağlanabilir

LETTER

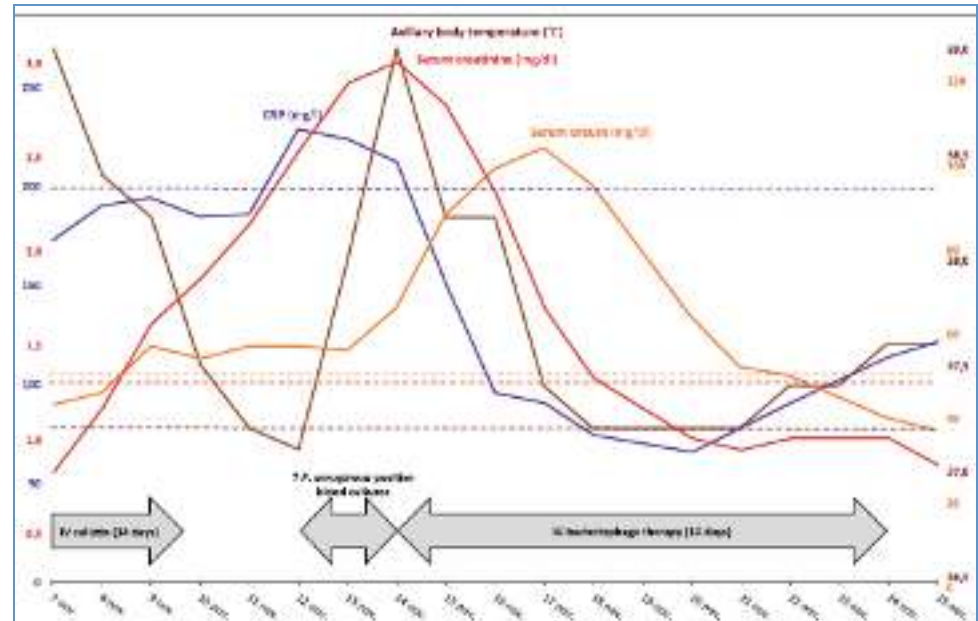
Open Access



Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury—a case report

Serge Jennes¹, Maia Merabishvili², Patrick Soentjens³, Kim Win Pang³, Thomas Rose¹, Ekana Keenestrick¹, Olivier Soete¹, Pierre-Michel François¹, Simona Teodorescu¹, Gunther Verweert¹, Gilbert Verbeken², Daniel De Vos² and Jean-Paul Piray^{2*}

- Belçika'da *P.aeruginosa*'ya bağlı dekübit enfeksiyonu ve sepsis
- 6 saat iv. İnfüzyon (10 gün)
- Yara irrigasyonu
- Kan kültürü negatifleşmiş



Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients

E. Saussereau^{1,2}, I. Vachier³, R. Chiron³, B. Godbert⁴, I. Sermet⁵, N. Dufour^{1,4,7}, J.-P. Pirnay⁸, D. De Vos⁸, F. Carrié⁹, N. Molinari¹⁰ and L. Debarbieux^{1*}

1) Department of Microbiology, Institut Pasteur, Molecular Biology of the Gene in Extremophiles Unit, 2) Cellule Pasteur UPMC, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 3) Pneumology Department, CHRU Montpellier, Montpellier, 4) Service de Pneumologie, Hôpitaux de Brabois, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, 5) INSERM, U 845, Faculté de Médecine Necker Enfants-Malades, Université Paris Descartes, Paris, 6) Sorbonne Paris Cité, Cellule Pasteur, Université Paris Diderot, 7) INSERM, U1137, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, France, 8) Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Queen Astrid Military Hospital, Brussels, Belgium, 9) PHAGESPOIRS and Centre Hospitalier, Béziers and 10) UMR 729 MISTEA, DIM CHU de Montpellier, France

- Amerika ve Avrupa'da
- *in vitro* faj duyarlılık çalışmalarının yanında *in vivo* klinik faj uygulamaları üzerine yapılan çalışmalar
- KF tanılı hastaların balgam/doku örneklerinde bakteriyofaj kokteyli
- Kişiselleştirilmiş tedavi ile başarı şansı daha yüksek

FDA onaylı Faz 1 çalışmaları

Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial

- 2007-2008
- Faz 1 çalışmasının bir parçası olarak,
- Kronik venöz bacak ülseri olan 39 hasta
- Özel bir faj kokteylinin (iki farklı *S. aureus* fajı, beş farklı *P. aeruginosa* fajı ve bir *E. coli* fajı)
- herhangi bir yan etki oluşturmaksızın başarıyla kullanıldığını raporlanmıştır



Wound Care Center in Lubbock, Texas

D.D. Rhoads, MT
(ASCP), Laboratory
Researcher:
R.H. Worscott, M.D.
Director:
M.A. Kuskowski, PhD,
Associate Professor,
Department of Psychiatry,

A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy

Wright, A.^{*}, Hawkins, C.H.[†], Ånggård, E.E.[†] & Harper, D.R.[†]

^{*}UCL Ear Institute and Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, Grays Inn Road, London, and

[†]Biocontrol Limited, BioCity, Parkway Street, Nottingham, UK

Accepted for publication 29 April 2009

Clin. Otolaryngol. 2009, 34, 349–357

- İngiltere’de
- 24 kronik otitli hasta
- Antibiyotik dirençli *P.aeruginosa*
- Etkin ve güvenli
- Faj uygulamasının başarılı
- Yan etki gözlemlenmemiş



Polonya bakteriyofaj laboratuvarı



- 2005'te faj terapi ünitesi
- Toplam 153 hasta
 - Çoklu dirençli patojenler ile enfekte olmuş ya da
 - Tedaviye rağmen persistan enfeksiyonları devam eden
 - Tıbbi kontrendikasyonlar sebebiyle hedeflenen antibiyotik tedavisi mümkün olmayan
- Tekli ve/veya çoklu patojenlerin etken olduğu söz konusu enfeksiyonların tedavisi için kütüphanelerinde hazır bulunan ***Staphylococcus, Enterococcus, E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter, Salmonella ve Stenotrophomonas*** fajları
- Topikal, oral, intrarektal, intravajinal ve/veya inhalasyon yoluyla
- Hastaların %18.3'ünde tamamen iyileşme olmak üzere toplam %40'ında olumlu gelişmeler

Clinical Aspects of Phage Therapy

Ryszard Miedzybrodzki,^{1,2,3} Jan Sorynowski,⁴
Beata Weber-Dąbrowska,^{5,6} Wojciech Fortuna,^{6,7}
Sławomir Letkiewicz,^{7,8} Krzysztof Scafnarowski,^{7,8}
Zdzisław Pawełczyk,¹ Paweł Rogóń,^{1,7} Marianna Klak,⁹
Eliżbieta Wojtasik,⁷ and Andrzej Górski^{1,7}

| Contents | | |
|--|--|----|
| I. Background | | 14 |
| II. Ethical Aspects of Bacterial Drug Resistance and Phage Therapy | | 23 |
| III. Therapeutic Bacteriophages from the Collection of the Institute of Immunology and Experimental Therapy in Wrocław | | 31 |
| IV. Clinical Results of Phage Therapy Conducted in the Phage Therapy Unit in Wrocław | | 35 |
| A. Patients and treatment protocol | | 35 |
| B. Methods of evaluation of the efficacy of phage therapy | | 37 |
| C. General evaluation of the results of phage therapy | | 38 |

Original Article

Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps

Thomas Rose¹, Gilbert Verbeken², Daniel De Vos², Maya Merabishvili^{3,4}, Mario Vaneechoutte⁵, Rob Lavigne⁶, Sergio Jennes¹, Martin Ziz⁶, Jean-Paul Pimay²

¹Burn Wound Center, Queen Astrid Military Hospital, Bruynstraat 1, B-1120 Brussel, Belgium; ²Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Burn Wound Center, Queen Astrid Military Hospital, Bruynstraat 1, B-1120 Brussel, Belgium; ³Elava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, 3, Gotua street, Tbilisi 0160, Georgia; ⁴Laboratory of Bacteriology Research, University of Ghent, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium; ⁵Laboratory of Gene Technology, Katholieke Universiteit Leuven, Kasteelpark Arenberg 21, B-3001 Leuven, Belgium; ⁶Department of Physiology, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussel, Belgium

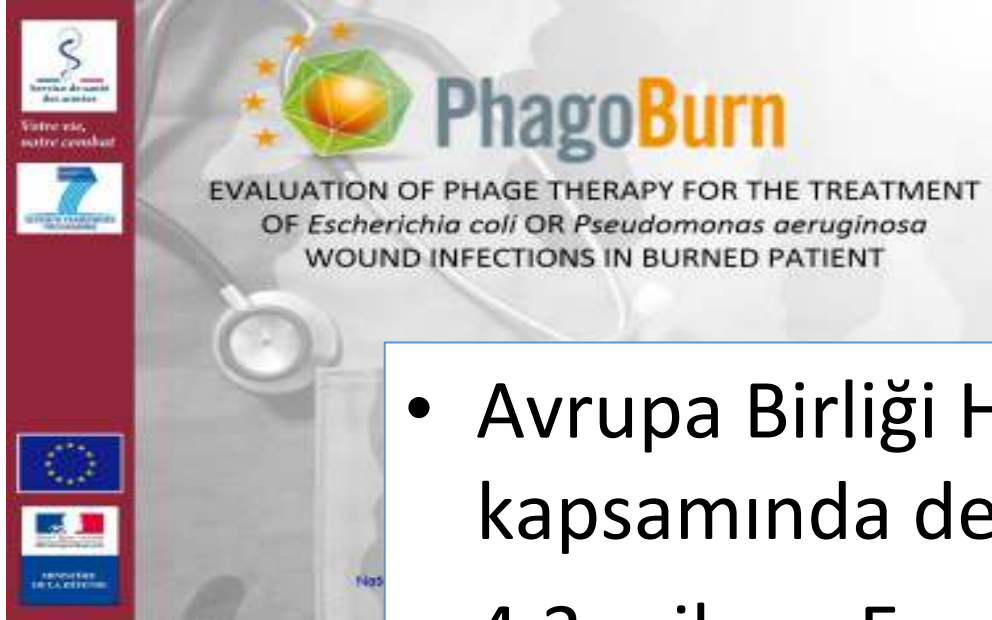
Received August 18, 2014; Accepted September 8, 2014; Epub October 26, 2014; Published October 30, 2014

Phagoburn projesi (2013)

- Belçika, Fransa ve İsviçre ortaklığında
- Çok merkezli (11 merkez)
- Açık etiketli, randomize kontrollü
- *E.coli* ve *P.aeruginosa* ile enfekte yanık yaralarında faj terapi toleransının ve etkinliğinin değerlendirilmesi
- Pilot çalışmaları yayınlandı

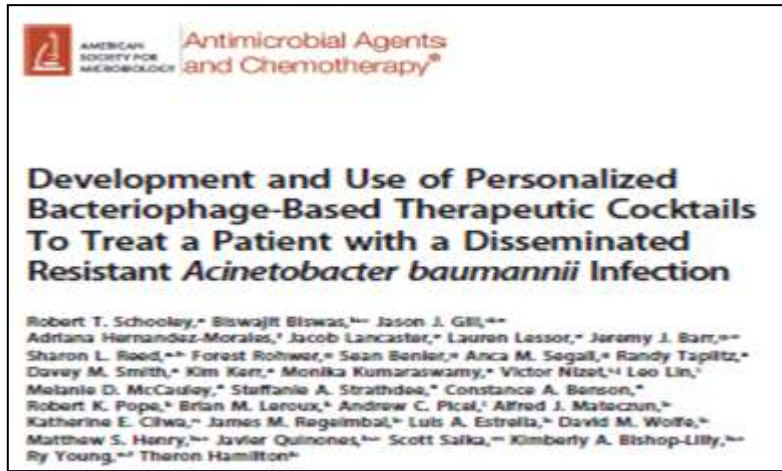


Phagoburn Projesi



- Avrupa Birliđi Horizon-PF7 programı kapsamında destekle
- 4.3 milyon Euro bütçe
- 220 hastaya faj terapi uygulanması planlamakta
- Durum ispatı

MDR-*A. baumannii* ilişkili sepsisli bir hastanın damar içi faj uygulaması



- Tüm dünyanın bir anda ilgisini faj terapiye toplayan olgu,
- Doğu Avrupa ülkeleri dışında ilk damar içi uygulama
- Faj terapinin güvenilirliği ile kaygıları ↓



- Amerika'da MDR-*A. baumannii* ilişkili CAE olan bir hasta
- Damar içi faj uygulaması ile başarılı

STUDY PROTOCOL

Open Access



Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Lorenz Lietner^{1,2}, Wilbert Sybesma¹, Nina Chanishvili², Marina Goderdziashvili², Archil Chikhotua⁴, Aleksandre Ujmajuridze⁴, Marc P. Schneider¹, Andrea Sartori¹, Ulrich Mehnert¹, Lucas M. Bachmann² and Thomas M. Kessler^{1*}

- İsviçre
- Randomize, plasebo kontrollü, çift kör
- Üriner sistem enfeksiyonu tanılı 81 hasta
- İntravezikal faj kokteyli uygulamasının başarılı sonuçlarını raporlamışlardır



Ülkemizden....

- MRSA'ya karşı litik aktivite gösteren ve memeli hücrelerine sitotoksik bir etki göstermeyen terapi potansiyeli olabilecek fajların izole edildiği (*Ozkan vd, 2013*)
- Hayvan deneyleri içeren bir çalışmada ise MRSA ve *P. aeruginosa* ilişki protez enfeksiyon modelinde faj terapinin standart antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanıldığında tedavi başarısını arttırdığı (*Yılmaz vd, 2013*)
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ÇAD'ne sahip etkenleri üzerine yapılan *in vitro* faj duyarlılık çalışmasında Eliava Enstitüsü kütüphane fajlarının yüksek duyarlılığa (%88) (*Gundogdu vd, 2016*)
- Gürcistan'da rutinde kullanılan faj preparatlarının, ülkemizde izole edilen üropatojenik GSBL üreten *E.coli* izolatları üzerinde **%93 etkili** (*Gundogdu vd, 2016*)
- VRE dekolonizasyon stratejisi olarak kullanımı, invitro etkinliği (*Ulu Kilic A, vd, 2016*)
- Burun sürüntü kültürlerinde *S.aureus* üreyen hastalarda n izole edilen suşlarda faj etkinliği nin değerlendirilmesi (*Ulu Kilic A, vd, 2017*)
- Kolistin dirençli *K.pneumoniae*'ya etkili litik bakteriyofajların izolasyonu ve karakterizasyonu (*Gundogdu A, vd, 2017*)

Sağlık Bakanlığı onayı

HİZMETE ÖZEL



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.02.01-118131
Konu : Klinik Araştırma [16-AKD-108]

22.09.2016

Sayın Doç. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Anabilim Dalı
KAYSERİ

İlgi : Kurum evrak kayıt 11.08.2016 tarihli, 205544 sayılı yazımız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup:

| | |
|------------------------------|--|
| Araştırmanın Adı: | Çoklu ilaca dirençli gram negatiflerin etken olduğu tıriner sistem enfeksiyonlarında bakteriyofaj tedavisinin etkinliğinin araştırılması |
| Koordinatör: | Doç. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ |
| Koordinatör Merkez: | Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı- KAYSERİ |
| Onay Veren Etik Kurulun Adı: | Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |

Antibiyotiklerden farkı

| Bakteriyofajlar | Antibiyotikler |
|---|--|
| Etki spektrumu oldukça dar ve oldukça spesifik | Etki spektrumu geniş |
| Enfeksiyonun olduğu yerde replike olur ve nerede ihtiyaç varsa orada çoğalır (oto-dozlama) | Vücutta metabolize edilir ve eliminasyona uğrar. |
| Hızlı bakterisidal etki gösterir | Bakterisidal / Bakteriostatik etki gösterebilir |
| Şimdiye kadar raporlanmış ciddi yan etkisi bulunmamaktadır. Fakat, immun sistem elemanlarını uyarabilir. | İntestinal bozukluklar, alerjiler, sekonder enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok yan etkisi vardır. |
| Faj dirençli bakteriler aynı hedefe sahip diğer fajlara duyarlı kalabilir | Antibiyotik direnci sadece hedeflenen bakteri ile sınırlı kalmaz |
| Yeni faj seçimi hızlı bir işlemdir, günler haftalar içinde yapılabilir. Oldukça düşük maliyetlidir | Yeni bir antibiyotik gelişmesi (antibiyotik dirençli bakterilere karşı) çok uzun süre ve maliyet ister |
| Biyofilm formlarında oldukça etkilidir | Stabil molekül olmaları sebebiyle biyofilm içerisindeki bakterilere erişim zor olabilir |
| İnsan vücudunda faj aktivitesi azaltıcı etkenlere maruz kalabilirler (Mide asidi, safra tuzları, üre toksisitesi, antibadiler ya da fagositoz gibi) | Aktive azaltıcı etkenlerden korunmak için standardizasyonları oldukça iyi yapılmıştır. |

Yorum

Faj tedavisi öncesi bakterinin tanımlanması gerekliliği sebebiyle, yüksek spesifite fajın dezavantajı olarak da düşünülebilir. Fakat, disbiyoz ve sekonder enfeksiyon gelişme riski oldukça düşüktür.

Antibiyotikler etyolojik ajan bilinmeden de faydalı olabilir. Ek olarak etki spektrumunun geniş olması kullanım kolaylığında beraberinde getirir. Fakat mikrobiyal balansı etkiler ve ciddi sekonder enfeksiyonlara yol açabilir.

Fajlar, katsayısız büyümesi nedeniyle enfeksiyon bölgesinde optimal terapötik etki için az sayıda faj uygulaması yeterli olabilir.

Antibiyotiklerin enfeksiyon bölgesinde her zaman konsantre olmaması sebebiyle yüksek dozlarda belli süre uygulanması gerekir

Hızlı bakterisidal etki sebebiyle, akut vakalarda çok kısa sürede tedaviye cevap alınabilir

Bakteriyostatik antimikrobiyaller direnç gelişiminde etkili olabilir

Faj tarafından lize edilen bakterilerden salınan endotoksinlere bağlı olarak çok az yan etki rapor edilmiştir. Yüksek düzeyde pürifiye edilmiş faj preparasyonları kullanılarak faj terapi esnasında oluşabilecek anaflaktik cevaptan sakınılır.

"Doğada fajı varsa bakterisinde vardır" dolayısıyla, her hangi bir faj partikülüne karşı dirençli bakteri için yeni fajlar kolaylıkla izole edilebilir

Antibiyotik direnci özellikle hareketli genetik elemanlar aracılığıyla aktarılabilir

Doğadan izole edildiği için istenen konağa özgü fajın izolasyonu oldukça kolaydır. Fakat, doğru fajın seçilmesi ve terapide kullanılacak hale getirebilmesi için uzmanlara ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, kültürü zor olan bakteriler için faj izolasyonunda aynı derecede zordur.

Fajların biyofilm tabakaları üzerinde antibiyotiklere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Faj terapinin yeniden klinik kullanıma girmesi ile ilgili kaygılar

- Faj terapinin güvenilirliği
 - İmmun stimülasyon
 - Faj genomunun aktarılması
- Faj direnci
- İntravenöz kullanım uygunluğu
 - Başlangıçta düşük doz
 - İleri düzeyde purifikasyon

Özet

- Unutulmuş bir yöntem
- Çoklu dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar ile mücadele alternatif bir yaklaşım
- Tarihinden ders alarak, konuyla ilgili bilgi birikimini
- Genom teknolojisinden faydalanarak
- Terapi potansiyeli olabilecek doğru litik fajların seçilimi, iyi tanımlanması ve biyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir



**Bacteriophage Therapy -
an Alternative to Antibiotics?**



Eliava Enstitüsü



Teşekkürler ...