

Bu faj, gerçek büyüklüğünün 270 000 katı büyütülmüş olarak gösteriliyor. Uzantı biçiminde görünen yapılarıyla bakteriyeye tutunuyor. Yukarıdaki kısımdaysa DNA'sı bulunuyor.

Fajların Dönüşü

Ölümcül bakteriler antibiyotiklere artan bir oranda direnç göstermeyi sürdürürken, araştırmacılar da I. Dünya Savaşı'ndan kalma bir silahı geliştirmeye çalışıyorlar.

BALTIMORE'da deniz kıyısında ameliyat eldivenli bir kadın suya sarkıttığı beyaz renkli steril kovayı geri çekip sudan çıkardıktan sonra kısa bir süre içinde ortadan kayboluyor. Onu uzaktan izleyen biri Ekaterina Chighladze'nin mikroskopik bir savaşta görevli bir ajan olduğunu düşünebilir. Suyu alıp yeniden Maryland Üniversitesi'ndeki laboratuvarına dönen Chighladze, bu işlemi iki haftada bir tekrarlıyor. Limandan aldığı suyu incelemeyeği halde biliyor ki bu suyun içinde bakteriyofaj (kısaca faj da denebilir) denilen virüslerden çok sayıda var. Yarım yüzyıl sonra bu virüsler, süpermikropları (geleneksel ilaç tedavisine en çok direnç gösteren bakteriler) öldürebilme özellikleri sayesinde yeniden gündemdeler.

Chighladze'nin çalıştığı laboratuvarın yöneticisi olan Alexander Sulakvelidze, modern tıbbın antibiyotiklerin keşfi öncesine dönebileceğini düşünüyor. Tıp profesörü olan Sulakvelidze, sözü geçen fajları üretebilmek için 1998'de Intralytix adında bir şir-

ket kurdu. Kemoterapi ve doku aktarımı (transplantasyon) gibi yeniliklerin uygulanması, bakteriler antibiyotiklere giderek direnç kazandığı için olanaksız hale geliyor.

Dünya Sağlık Örgütü'nün geçenlerde sunduğu bir rapora göre, Güneydoğu Asya'da belsoğukluğuna yol açan bakteri ırklarının neredeyse tümü penisiline direnç kazanmış. Hindistan'da da tifo türleri, kendilerine karşı kullanılan üç ilaca direnç geliştirmiş. Estonya, Litvanya, Rusya'nın bazı bölümleri ve Çin'de her on tüberküloz hastasından birinde tüberküloz etkeni ilaca dirençli. Tayland'da öncelikle kullanılan üç sitma ilacı artık yararsız kabul ediliyor.

Fajlarla tedavi üzerinde çalışan uluslararası bir şirketin yöneticisi olan Richard Honour, söz konusu durumun yalnız gelişmekte olan ülkelerde gözlenmediğini düşünüyor. Ona göre, ABD'de her yıl antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı hastalıklar nedeniyle ölenlerin sayısı, Vietnam savaş süresince görülenden daha çok sayıda. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporun-

da, ABD'de hastanelerden aldığı ilaçlara dirençli bakteri enfeksiyonları nedeniyle her yıl 14 000 insanın öldüğü belirtiliyor. Hastaneden alınan enfeksiyonların yüzde altmışı ilaca dirençli hale dönüşüyor.

Fajlar, dünya üzerindeki en basit yapı canlılardan biridir. Büyüklükleri bir inç'in milyonda biri (bir bakterinin küçük bir bölümü) olan fajlar, ancak elektron mikroskopunda görülebilirler. Bir mililitre suda sayısı bir trilyon civarında olabilir. ABD'deki Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nün biyokimyasal kalıtım laboratuvarının yöneticisi olan Carl Merrill'e göre, kanalizasyon, açıkta bulunan sular ve insanlar gibi, bakterilerin yaşayabileceği her ortamda yaşayabilirler. Merrill, kimi fajların bir bakteriyi işgal edip onu kendi kopyalarını üretmeye zorlayarak çoğaldıklarını söylüyor. Elbette, bunu bakteri tükenene değin yapıyorlar. Sonuç olarak da oluşan yeni bireyler hücre duvarını patlatarak ya da eriterek bakteriyi öldürüyorlar. İşleri bununla da bitmiyor ve çevredeki öteki bakterilere hücum ediyorlar. Tek bir faj, üslü sayılarla çoğalarak bir saat içinde onbinlerce yavru üretebilir. Öteki fajlarsa bakterinin kalıtsal yapısının bir parçası haline gelerek çoğalırlar. Bu durumda, bakteri çoğalınca fajlar da çoğalır.

İnsanların fajlarla tedavi edilmesi daha çok yeni bir işlem. Penisilin bulunmasından önce, kimi öncü doktorlar, fajları ağızdan ya da enjeksiyonla vücuda vererek, insanları iyileştirmede kullanıyorlardı. Bu bakteri avcıları, I. Dünya Savaşı sırasında, İngiliz bakteriyolog Frederick Twort tarafından bulunmuştu. Bundan iki yıl sonra da Twort'tan bağımsız olarak, Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nden Felix D'Herelle de onların varlığını ortaya koydu. Bu araştırmacıların her ikisi de besiyerlerinde bakterilerin ortadan kalkmasını sağlayan gizemli bir etkinliğin varlığını gözlemlediler. Evet, bir etken bakterileri öldürüyordu. D'Herelle, bu mikroskopik mucizeyi yeni bir asalak türü olarak tanımlıyordu. "Bir anda besiyerlerindeki temiz bölgelerin görülmeyen bir mikrop, bakteriler üzerinde asalak yaşayan bir virüs olduğunu fark ettim." diyen D'Herelle, bu asalaka bakteriyofaj adını vermiş. Bakteriyofaj, Yunanca "bakterileri yiyip bitiren" anlamına geliyor.

Eskiden fajların yaşanan birçok sorununa çözüm sağlayacağı düşünülüyordu. D'Herelle ve bir mikrobiyolog olan George Eliava, Gürcistan'ın başkenti olan Tiflis'te bir enstitü kurdu. Burada, Kura ırmağından kültürler hazırlamak üzere faj örnekleri topladılar. Stalin döneminde D'Herelle'in ülkeden ayrılmasına, Eliava'nın da idam edilmesine karşın, Eliava Bakteriyofaj, Mikrobiyoloji ve Viroloji Enstitüsü giderek gelişti. 1930'ların sonlarında tonlarca faj ürettiyordu. Hastalar, iyileşmek için faj içeren sıvıları içiyorlardı. Birkaç büyük Amerikan ilaç şirketi de bu alanda çalışmaya başlamıştı.

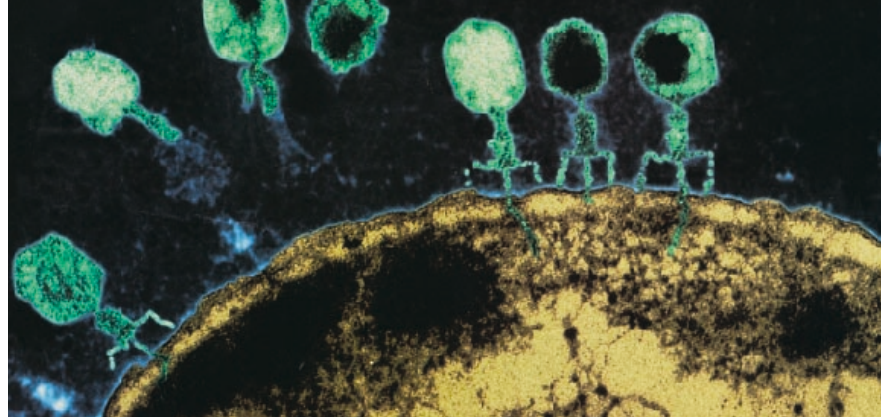
Ancak, sulfanamidli ilaçların ve antibiyotiklerin gelişimiyle birlikte 1940'larda fajlar geri plana düştü; en azından batılı ülkelerde. Fajlar geride kaldıkça antibiyotikler böyle bir duruma düşmeyecek gibi görülüyordu. Doktorlar yeni ilaçları kullanmayı yeğliyorlardı; çünkü bu ilaçların kullanımı ötekilere göre daha kolaydı, kullanılabildikleri bakteriyel enfeksiyonlar daha çok sayıda ve riskleri daha azdı.

Daha sonra, kalıtsal ve fiziksel yapılarının basitliği ve laboratuvarda üretilmelerinin kolaylığı nedeniyle batılı araştırmacılar bakteriyofajları kalıtımın moleküler temellerini araştırmak amacıyla model sistemler olarak kullandılar. Devrim niteliğinde olan laboratuvar teknikleri, büyük bir olasılıkla fajlar ve onların bakteri konukçuları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda geliştirildi. Merrill, moleküler biyoloji alanında verilen ilk Nobel ödülleri yarısının fajlarla çalışan araştırmacılara verilmiş olduğuna da dikkat çekiyor. Çalışmalar, araştırmacıların geçmişte yapılan faj tedavilerinin eksikliklerini anlamalarını da sağlamış. Faj içeren kimi ilaçlara mikroorganizma bulaşmıştı. Bundan da öte, ilk araştırmacılar her fajın belirli bir bakteri türüne özgü olduğunu da fark etmemişlerdi.

Baltimore'daki laboratuvara geri dönersek, Chighladze burada liman suyundan aldığı fajlarla çeşitli bakteri türlerine ait ırkları kullanarak kültürler hazırlıyor. Modern teknoloji, hangi fajların hangi bakterileri öldürebileceğini bulabilecek. Daha geniş etkili saldırılar için saflaştırılmış fajlar, özel bileşimlerde bir araya getirilebilecek.

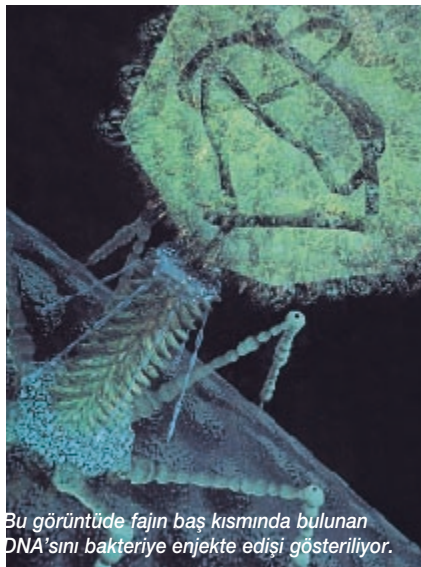
Bakteriler, doğal olarak tıpkı antibiyotiklere karşı olduğu gibi fajlara da di-

126 000 kat büyütülmüş olan bu görüntüde fajların bakteriye nasıl tutundukları görülüyor. En sağdaki faj DNA'sını bakterinin içine enjekte ediyor. Onun solundaki bu işi tamamlamış olduğundan içi boş görünüyor. Onun hemen yanındakiyse DNA'sını aktarmaya henüz başlamış.



renç kazanırlar. İlaçlara direnç antibiyotiklerin tüm dünyada yanlış kullanımıyla daha da hızlandı. Tersine, fajlar mütasyonlara mütasyonla karşılık verdiklerinden bakteriler üzerindeki etkilerini sürdürebiliyorlar. Önceden Eliava Enstitüsü'nde çalışmış olan Sulakvelidze, bunun biyolojik bir savaş olduğunu söylüyor. Tiflis'te fajların modası hiç geçmiyor. Yaklaşık 70 yıldır olağanüstü sonuçlarının olduğu söylenerek insanlarca kullanılıyor. Fajların antibiyotiklere göre başka yararları da var. Başlangıçta insanların vücudunda ortak yaşayan yararlı bakterileri öldürmüyorlar. Bu olumlu özelliklerine karşılık, zararlı yönleri de yok değil fajların. Kimi fajlar, bakterileri öldürmektense, onları daha da öldürücü hale getirebiliyor. Örneğin, koleraya yol açan bakteri için böyle bir durum söz konusu.

1980'lerin ortalarında İngiliz ve Polonyalı araştırmacıların hayvanlardaki mikroplara karşı fajlarla başarı elde etmeleri, batıda fajlara olan ilgiyi yeni-



Bu görüntüde fajın baş kısmında bulunan DNA'sını bakteriye enjekte ettiği gösteriliyor.

den gündeme getirdi. Ancak, antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonlarının yeniden filizlenmeye başlaması, batıda yapılan araştırmalarda fajlar üzerine yapılan çalışmaları daha acil bir duruma getirdi.

Bugün, birkaç başka şirket gibi, Intralytix ve Faj Terapötik adlı şirketler, doğada bulunan bakteri öldürücü çok sayıda virüs türünün kalıtsal şifre dizilişlerini içeren faj katalogları geliştiriyorlar. Intralytix, yalnızca doğal olarak bulunan türleri kullanmak üzere çalışırken, öteki şirketler, bakterilere direnci önlemek için kalıtsal yapıları değiştirilen fajlar üzerinde çalışıyorlar.

İnsanlar üzerindeki ilk klinik deneyler ABD'de bir yıl içinde başlayacak. Enfekte olmuş yaraları iyileştirmek amacıyla yapay deri kullanıldığında, damardan uygulanan tedavilere bağlı olarak kanda bakteriyel enfeksiyon oluştuğunda ve enfeksiyonlu hastalardan alınan örneklerin kültürlerde yetiştirilmesinde fajların kullanılması olası görünüyor.

Fajlarla tedavinin psikolojik olarak kabulü konusundaki engellerse hâlâ var. Merrill, kimi insanların bir virüsle tedavi görme konusunda kaygı yaşadıklarını söylüyor. Ancak, insanların bugün kullanılan aşıların çoğunun virüslerden üretildiğini unuttuklarını da sözlerine ekliyor. Bunların yanında, Merrill fajların her derde deva bir ilaç mı, yoksa antibiyotiklere destek bir ilaç mı olacağı konusunda kesin bir şey söyleyemiyor. Ama gelecekte ne olursa olsun, fajlar daha şimdiden ilaç yıllıklarında önemli bir yer tutmuşa benziyor.

Wakefield, J., "The Return of the Phage", *Smithsonian*, Ekim 2000
Çeviri: Zuhal Özer