



Katri Huotari

Bakteriofagien soveltaminen kliinissä hoidossa: Faagiterapian mahdollisuudet ja haasteet

Scoping katsaus

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

29.8.2024

Tiivistelmä

Tekijä:	Katri Huotari
Otsikko:	Bakteriofagien soveltaminen kliinisessä hoidossa: Faagiterapian mahdollisuudet ja haasteet
Sivumäärä:	33 sivua + 2 liitettä
Aika:	29.8.2024
Tutkinto:	Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto
Tutkinto-ohjelma:	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaaja:	Riitta Lumme, Yliopettaja

Bakteriofagit ovat bakteerisoluja infektoivia viruksia. Faagiterapiaan kuuluu bakteriofagien antaminen potilaalle patogeenisen bakteeri-infektion hävittämiseksi. Faagiterapia on edelleen Suomessa ja muissakin länsimaissa tutkimus- ja kokeiluvaiheessa, eikä ole tietoa, milloin se saadaan vakiintuneeksi hoitomenetelmäksi.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli koota ajankohtainen ja laaja-alainen kuva faagiterapian mahdollisuuksista vakiintuneena hoitomuotona tulevaisuudessa. Lisäksi selvitettiin faagiterapian käytön ja kehityksen haasteita. Opinnäytetyö on kartoitava kirjallisuuskatsaus. Tutkimuksen tekeminen alkoi tutkimuskysymyksen määrittämisellä, jonka jälkeen suunniteltiin ja toteutettiin tiedonhaku. Valittu aineisto koostui neljästä vuonna 2024 julkaistusta tutkimuksesta. Analysoidut tutkimukset ovat vertaisarvioituja ja ne on analysoitu käyttäen induktiivista sisällönanalyysimenetelmää. Tutkimukset käsittelevät faagiterapian mahdollisuuksia ja/tai haasteita terveydenhuollossa. Opinnäytetyöprosessi on raportoitu kattavasti ja läpinäkyvästi tekstinä sekä kuvioita ja taulukoita apuna käyttäen.

Tutkimuksen tuloksena voidaan todeta faagiterapian olevan tehokas hoitomuoto vaihtoehdoksi antibiooteille tai antibiootihoidon kanssa yhdessä käytettäväksi. Bakteriofagien biologiset ominaisuudet ovat terapeuttisiin tarkoituksiin hyvin soveltuvat. Yksi keskeinen etu on faagien spesifisyys, mikä vähentää paikallisen mikrobiomin häiriöitä ja alentaa yhteisön laajuista mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä. Faagihoidon suurin etu antibioottien käyttöön verrattuna on sen nopea tappo kyky ja kyky lisääntyä itse infektiopaikalla. Joissakin tapauksissa faagit voivat myös lisätä bakteerien herkkyyttä antibiooteille. Faagien tuottamien lysiinien toimintatapa on johtanut lysiini-antibiootti-yhdistelmiin, jotka voivat torjua antibiooteille resistenttejä bakteereja. Lisätutkimuksia faagien sekä bakteereiden ominaisuuksista ja toiminnan mekanismeista kuitenkin tarvitaan enemmän ennen faagiterapian vakituista käyttöönottoa. Antibioottiresistenssin kasvaessa faagiterapia tulisi mahdollisimman nopeasti saada kehitettyä turvalliseksi ja kestäväksi hoitomuodoksi.

Avainsanat: Faagiterapia, bakteriofagi, antibioottiresistenssi

Tämän opinnäytetyön alkuperä on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

Abstract

Author(s): Katri Huotari
Title: The Application of Bacteriophages in Clinical Treatment: Opportunities and Challenges of Phage Therapy
Number of Pages: 33 pages + 2 appendices
Date: 29 August 2024
Degree: Bachelor's Degree in Social and Health Care
Degree Programme: Biomedical Laboratory Science
Instructor: Riitta Lumme, Principal Lecturer

Bacteriophages are viruses that infect bacterial cells. Phage therapy involves administering bacteriophages to a patient to eliminate a pathogenic bacterial infection. Phage therapy is still in the research and experimental phase in Finland and other Western countries, and it is unclear when it will become an established treatment method.

The purpose of the thesis was to compile a current and comprehensive overview of the potential for phage therapy to become an established treatment method in the future. Additionally, the challenges associated with the use and development of phage therapy were explored. The thesis is a scoping literature review. The research process began with defining the research question, followed by the planning and execution of the information retrieval. The selected material consisted of four studies published in 2024. The analyzed studies are peer-reviewed. The data was analyzed using an inductive content analysis method. The studies address the opportunities and/or challenges of phage therapy in healthcare. The thesis process is reported thoroughly and transparently, using both text and visual aids such as figures and tables.

The results of the research indicate that phage therapy is an effective treatment option, either as an alternative to antibiotics or in conjunction with antibiotic therapy. The biological properties of bacteriophages make them well-suited for therapeutic purposes. One key advantage is the specificity of phages, which reduces disruptions to the local microbiome and lowers the risk of developing widespread antimicrobial resistance. The greatest benefit of phage therapy compared to antibiotics is its rapid bactericidal action and the ability of phages to replicate at the infection site. In some cases, phages can also enhance bacterial sensitivity to antibiotics. The mode of action of lysins produced by phages has led to lytic enzyme-antibiotic combinations that can combat antibiotic-resistant bacteria. However, further research on the properties and mechanisms of phages and bacteria is needed before phage therapy can be widely adopted. As antibiotic resistance continues to grow, it is crucial to develop phage therapy into a safe and sustainable treatment method as quickly as possible.

Keywords: Phage therapy, bacteriophage, antibiotic resistance

The originality of this thesis has been checked using Turnitin Originality Check service.

Sisällys

Tiivistelmä	2
Abstract	3
1 Johdanto	1
2 Faagiterapia	2
2.1 Faagiterapia terveydenhuollossa	2
2.2 Faagiterapian historia	3
2.3 Bakteriofagit	4
2.3.1 Bakteriofagien toimintaperiaate	5
2.3.2 Bakteriofagien valmistus	6
2.3.3 Faagityypitys	8
3 Antibioottiresistenssi	9
3.1 Antibioottiresistenssin nykytila maailmalla	9
3.2 Antibioottiresistenssin tilanne Suomessa	11
4 Opinnäytetyön tarkoitus ja tutkimuskysymys	12
5 Opinnäytetyön menetelmät	12
5.1 Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä	12
5.2 Kartoittava kirjallisuuskatsaus	13
5.3 Aineiston valinta	14
5.4 Sisällönanalyysi	17
6 Tulokset	20
6.1 Faagiterapian mahdollisuudet	20
6.2 Faagiterapian haasteet	22
7 Pohdinta	24

7.1	Eettisyys	24
7.2	Sisällön ja laadun arviointi	24
7.3	Johtopäätökset	25
7.4	Ammatillinen kehittyminen	28
	Lähteet	29

Liite 1. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt tutkimusartikkelit taulukoituna

Liite 2. Sisällönanalyysin alkuperäisilmaukset

1 Johdanto

Maapallon yleisimmät eliöt, eli bakteriofagit tai toisin sanoen faagit ovat bakteerisoluja infektoivia viruksia, jotka elävät kaikkialla ympäristössämme. Jokaiselle bakteerille löytyy luonnossa useita spesifisiä faageja, jotka säätelevät bakteerien määrää ja ylläpitävät mikrobien tasapainoa. Faagien vaikutusta infektioiden hoitoon on tutkittu jo 100 vuotta, silti se on edelleen kokeellinen hoitomuoto melkein kaikkialla maailmassa antibioottien syrjäytettyä sen 1930-luvun lopulla. Kiinnostus faagiterapiaan on ollut suuressa nousussa 2000-luvulla mikrobilääkeresistenssin kasvaessa. Faagien käyttö lääkehoidossa pohjautuu niiden kykyyn infektoida tarkasti juuri sitä isäntäbakteeria, joka on hoidon alussa eristetty potilaasta patogeenisena kantana. (Tervonen & Kiljunen 2022: 103.) Patogeenisten, eli tauteja aiheuttavien bakteerien antibioottiresistenssi on lisääntynyt viimeisten 20–30 vuoden aikana uhkaavasti, ja uusia hoitomuotoja tarvitaan kipeästi. Faagiterapia toimii erinomaisena täydennyksenä mikrobilääkehoidoille, koska bakteriofagit voivat infektoida myös antibiooteille resistenttejä bakteereja. Kaikille bakteereille on omat spesifiset faaginsa. Bakteriofageilla on erityisiä biologisia ominaisuuksia, jotka vaikuttavat merkittävästi niiden käyttöön hoitomuotona. Faagiterapia on kapeakirjainen hoitomuoto, joka kohdistuu usein tarkasti yhteen bakteerilajiin tai jopa sen tiettyyn kantaan. Tämän menetelmän ansiosta ihmisten normaalifloora säilyy vahingoittumattomana, toisin kuin mikrobilääkekuurien aikana. Faagien lisääntyminen on riippuvaista isäntäbakteerista ja siksi ne lisääntyvät vain niille spesifeissä isäntäbakteereissa. Bakteriofagit ovat itsestään rajoittuvia ja itseannostelevia viruksia eivätkä ne jää elimistöön, vaan tuhoutuvat, kun niiden isäntäbakteeri on hävinnyt. (Skurnik & Kiljunen 2016: 712–713.)

Suomessa antibiooteille resistenttien bakteerien aiheuttamat sairaudet ovat useimmiten lasten ripulitauteja ja palovammainfektioita, jotka vaativat lähes aina tehohoitoa. Noin 90 henkilöä Suomessa kuolee infektioiden, joihin antibiootit eivät enää tehoa. (HUS 2023.) Maailmanlaajuisesti infektioiden kuolee n. 700 000 ihmistä vuodessa, mikrobilääkeresistenssin lisääntyessä vuoteen 2050 mennessä kuolleisuuden arvioidaan olevan jopa 10 miljoonaa ihmistä vuodessa (Dicks & Vermeulen 2024). Faagiterapia voisi estää monien potilaiden siirtymisen tehohoitoon ja jopa kuoleman, mutta nykyisin se on vielä kokeellista. Hoitoa voivat määrätä infektiolääkärit, kun antibiootit ja muut tavantomaiset hoitomenetelmät eivät ole tehonneet. Faagihoidoa ei ole tällä hetkellä hyväksytty Suomen lääkelainsäädännössä. (HUS 2023.)

2 Faagiterapia

2.1 Faagiterapia terveydenhuollossa

Bakteriofagit ovat viruksia, jotka infektoivat niille spesifejä kohdebakteereja. Faagiterapiaan kuuluu faagien antaminen potilaalle patogeenisen eli tautia aiheuttavan bakteerinfektion hävittämiseksi. (McCammon & Makarovs & Banducci & Gold 2024.) Faagiterapia etenee siten, että ensin potilaalta otetusta näytteestä eristetään taudinaiheuttajabakteeri, jolle tehdään laboratoriossa faagityypitys. Potilaan mikrobinäyte viljellään ja mikrobit tunnistetaan. Jos patogeeninen bakteeri havaitaan, viljelynäyte lähetetään faagihoitolaboratorioon faagien seulontaa varten. Bakteerin tunnistetietojen perusteella etsitään sopivia faageja faagikokoelmasta ja mikäli sopivia kandidaatteja löytyy, suoritetaan faagiherkkyystesti. Testissä potilaan näytteestä eristetty bakteeri kasvatetaan yhdessä faagien kanssa. Inkuboinnin jälkeen infektoivat virukset voidaan havaita bakteerisolujen tuhoutumisen perusteella viljelmässä. Jos yksi tai useampi faagi osoittautuu infektoivaksi, ne siirretään varsinaiseen tuotantoviljelyyn. (Tervonen & Kiljunen 2022: 111.) Tulos voi olla valmis jopa saman päivän aikana, ja hoito voidaan aloittaa heti, jos laboratorion kokoelmasta löytyy sopiva bakteriofagi. Helsingin faagilaboratoriossa on vuonna 2023 ollut noin 500:n erilaisen faagin kokoelma ja arvion mukaan niitä tarvittaisiin noin 2000 erilaista, jotta valikoima kattaisi suurimman osan infektioita aiheuttavista bakteereista. (HUS 2023.)

Bakteriofagit ovat erikoistuneet niille spesifien bakteerien tuhoamiseen, joten ne säilyttävät elimistölle hyödylliset mikrobit koskemattomina. Bakteriofageja voidaan antaa eri tavoin, kuten suonensisäisesti, suun kautta, sumutteina tai voiteina, esimerkiksi haavojen hoitamiseksi diabetes- ja palovammapotilaiden tapauksissa. Leikkauksen yhteydessä bakteriofageja voidaan käyttää leikkausalueen huuhteluun. Kun faagi ruiskuttaa perintöaineksensa bakteerisolun sisälle, se käynnistää prosessin, joka johtaa bakteerin hajoamiseen. Tämän seurauksena isäntäsolun sisällä syntyneet uudet bakteriofagit vapautuvat ja voivat siirtyä infektoimaan seuraavaa bakteeria. Tähän perustuu faagiterapian teho. (HUS 2023.) Faagien käyttö tarjoaa huomattavan edun haittavaikutusten vähäisyyden osalta, mikä johtuu faagien ominaisuuksista. Faagien kyvyttömyys infektoida ihmisen soluja johtuu siitä, että bakteerisolut ja eukaryoottiset solut ovat merkittävästi erilaisia sekä rakenteeltaan, että toiminnaltaan. Ne eivät voi mutatoitua satunnaisesti ihmisen soluihin. Faagit eivät myöskään lisäänty elimistössä, jos niiden spesifinen isäntäbakteeri on hävinnyt. Tässä tapauksessa immuunijärjestelmä poistaa faagit elimistöstä osana normaalia toimintaansa. (Tervonen & Kiljunen 2022: 109.)

Faagiterapia on virallinen bakteeri-infektioiden hoitomuoto Georgiassa ja Venäjällä. Muualla maailmassa hoitomuoto on vielä kokeellista, eikä lainsäädäntöön ei ole saatu selväksi, onko faagi lääkeaine vai biologinen tuote. Edistyksellistä faagien käyttöä infektioiden hoidossa on Belgiassa, Australiassa ja Puolassa. (Kungas 2023.)

2.2 Faagiterapian historia

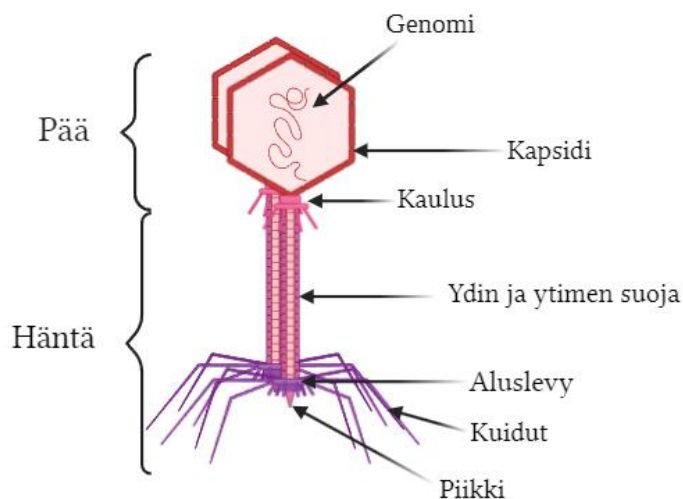
Vuonna 1896 Ernest Hanbury Hankin osoitti Intiassa, että jokivedessä oli kolerabakteeria tuhoavaa bakteerisuodattimen läpäisevää aktiivisuutta. Tämä on todistettavasti ensimmäinen kerta historiassa, kun bakteriofagit löydettiin. 1900-luvun alussa, Félix d'Herelle teki vastaavanlaisia löydöksiä ja osoitti ilmiön johtuvan bakteereissa elävistä viruksista. Nimi bakteriofagi eli bakteerinsyöjä otettiin käyttöön. Vuonna 1921 belgialaiset Bruynoghe ja Maisin julkaisivat raportin bakteriofagien kliinisestä käytöstä ihmisten infektioiden hoidossa ensimmäistä kertaa, kun he hoitivat stafylokokkispesifisellä faagilla ihon märkäpesäkkeitä. Raportin mukaan 48 tunnin kuluessa infektioiden tapahtui selkeää kliinistä tervehtymistä, kun kipu, turvotus ja kuume hävisivät. Tämän jälkeen tuoreimmista julkaisuista on kuvattu bakteriofagien käyttöä lavantaudin, *Shigella*- ja salmonellainfektioiden, vatsakalvotulehduksen, ihoinfektioiden, kirurgisten infektioiden, sepsiksen, virtsatieinfektioiden sekä kurkku- ja korvainfektioiden hoidossa. (Skurnik & Kiljunen 2016: 714–716.)

Faagiterapia otettiin ensimmäisen kerran käyttöön Ranskassa ja Belgiassa kymmenen vuotta ennen kuin Alexander Fleming löysi penisilliinin. Vaikka se herätti aluksi maailmanlaajuista kiinnostusta, faagiterapian käyttö väheni länsimaissa mikrobilääkkeiden yleistyessä 1930-luvun lopussa. Samanaikaisesti entisessä Neuvostoliitossa bakteriofagiterapiaa jatkettiin kehittämällä sitä edelleen. Mikrobilääkkeiden yleistymisen lisäksi varhaiset bakteriofagivalmisteet osoittautuivat epäluotettaviksi. (Debarbieux ym. 2015.) Bakteriofagit olivat ensimmäinen löydetty virustyyppi ja ne osallistuivat moniin molekyylibiologian perustavanlaatuisiin löytöihin. Esimerkiksi todisteet siitä, että DNA oli molekyyli, joka välitti geneettistä tietoa, geenisäätelyn perusmekanismit ja geneettinen koodi ynnä muut, kaikki löydettiin käyttämällä bakteriofageja. (Kasman & Porter 2022.)

Nykyään antibiootti- ja mikrobilääkeresistenssien lisääntyessä kiinnostus vaihtoehtoihin hoitomuotoihin, kuten faagiterapiaan, on lisääntynyt reilusti länsimaissa (Skurnik & Kiljunen 2016: 716). Faagiterapiaa käytetään lähinnä sellaisten potilaiden hoitoon, joille ei tavanomaiset hoitomuodot, esimerkiksi antibiootit, ole toimineet ja potilas tarvitsee nopeasti hoitoa. (McCammon ym. 2024.)

2.3 Bakteriofagit

Kuten kaikki muutkin virukset, bakteriofagit ovat erittäin lajispesifisiä isäntäsoluilleen, infektoiden vain yhden bakteerilajin tai jopa tiettyjä kantoja lajin sisällä. Kaikilla bakteriofageilla on samanlainen perusrakenne: ne koostuvat ydinmateriaalista, jota ympäröi proteiinikapsidi. Bakteriofageja on kolmea perusrakennemuotoa: ikosahedraalinen pää hännällä, ikosahedraalinen pää ilman häntää, ja filamenttimuoto. Bakteriofagien geneettinen materiaali voi olla joko DNA tai RNA. Bakteriofagit ovat pakollisia solunsisäisiä loisia, jotka pysyvät piilevänä isäntäsolun ulkopuolella ja vaativat isäntäsolukoneistoa aineenvaihdunnan suorittamiseen. (Sapkota 2022.) Kuvassa 1 on hahmotettu hännällisen faagin rakenne, jolla on ikosahedraalinen pää.



Kuva 1. Hännällisen faagin rakenne. Kuva on luotu BioRender.com.

Kuten bakteerit, bakteriofagit luokitellaan eri ryhmiin ja perheisiin niiden morfologian ja geneettisen materiaalin mukaan (Sapkota 2022). Vaikka bakteerit voivat kehittää vastustuskykyä niille spesifistä faagia vastaan, on aina olemassa joukko erilaisia faageja, jotka voivat vaikuttaa samoihin bakteereihin. Usein tapahtuvat mutaatiot mahdollistavat myös faagien kehittymisen yhdessä isäntiensä kanssa, mikä auttaa voittamaan evoluutiopaineen aiheuttaman hankitun resistenssin. Faageilla on myös se etu, että ne replikoituvat vain isäntäbakteeriansa läsnä ollessa ja leviävät laajasti koko kehoon systeemisen annon jälkeen, saavuttaen infektiokohdan. Niiden pieni koko mahdollistaa tunkeutumisen alueille, joihin lääkemolekyylit eivät pääse esimerkiksi veri-aivoesteeseen.

Lisäksi jotkut faagit kykenevät jopa tunkeutumaan ja hajottamaan biofilmejä. Infektiopaikalla faagien eksponentiaalinen kasvu voi mahdollistaa harvemman ja pienemmän annoksen hoitoa. (Creative Biolabs a.)

2.3.1 Bakteriofagien toimintaperiaate

Bakteriofagit ovat parasittejä, joten lisääntyäkseen niiden täytyy löytää isäntäbakteeri. Faagi tarttuu kohdebakteeriin ja ruiskuttaa perintöaineksensa, DNA:n tai RNA:n, isäntäbakteerin sisälle ja ottaa sen haltuunsa. Isäntäsolun sisällä faagi tuottaa uusia faagipartikkeleita noin vartissa. Yhdestä bakteerisolusta voi vapautua 1–10 000 faagia. Jotkut faageista saattavat siirtää eteenpäin mikrobilääkeresistenssi- tai taudinaiheuttaja-geenejä, näitä kutsutaan lysogeenisiksi faageiksi. Lysogeeniset faagit pystytään tutkimuksin tunnistamaan ja sulkemaan pois. (Kungas 2023.) Lysogeenisyys tarkoittaa tilaa, jossa bakteriofagi integroituu isäntäbakteerin genomiin ja pysyy siellä latenttina eli lepotilassa. Tässä tilassa faagin DNA yhdistyy bakteerin DNA:han muodostaen profaagin. Lysogeenisessä tilassa oleva profaagi ei aiheuta isäntäsolun tuhoutumista välittömästi, vaan se replikoituu bakteerin jakautumisen myötä ja voi pysyä inaktiivisena pitkiä aikoja. Kun olosuhteet muuttuvat suotuisiksi, esimerkiksi isäntäsolun stressitilanteessa, profaagi voi aktivoitua ja siirtyä lyttiseen sykliin, jossa se monistuu ja lopulta tuhoaa isäntäsolun vapauttaen uusia faageja. Lysogeenisyys on merkittävä biologinen prosessi, koska se voi vaikuttaa bakteerien evoluutioon ja käyttäytymiseen, muun muassa geeninsiirron kautta. Tämä ilmiö mahdollistaa bakteerien välisen geneettisen materiaalin vaihdon, mikä voi johtaa esimerkiksi antibioottiresistenssin kehittymiseen. (Kasman & Porter 2022.) Siksi bakteriofagien tulisi olla ehdottomasti lyttisiä vähentääkseen toksiinigeenin siirtokykyä, joka voi lisätä bakteerien virulenssia eli taudinaiheuttamiskykyä (Artawinata & Lorraine & Waturangi 2023). Tärkeää on, että kohdebakteerit eivät kehitä vastustuskykyä faagilyysimekanismeille. Lyttiset bakteriofagit kykenevät tappamaan antibiooteille vastustuskykyisiä bakteereita faagi-infektiosyklin lopussa. Suurin osa näistä faageista käyttää kaksimponenttisia lyysijärjestelmiä, jotka hajottavat bakteerin soluseinän ja vapauttavat näin jälkeläisensä. (Creative Biolabs a.) Lyttisen replikaatiosyklin aikana faagi kiinnittyy herkkään isäntäbakteeriin, siirtää genominsa isäntäsolun sytoplasmaan ja käyttää isännän ribosomeja omien proteiiniensa valmistukseen. Isäntäsolun resurssit muutetaan nopeasti virusgenomeiksi ja kapsidi-proteiineiksi, jotka kokoontuvat muodostaen useita kopioita alkuperäisestä faagista. Kun isäntäsolu kuolee, se hajooa joko aktiivisesti tai passiivisesti, vapauttaen uudet bakteriofagit, jotka voivat infektoida muita isäntäsoluja. (Kasman & Porter 2022.)

Lyyttisen syklin vaiheet ovat

1. Kiinnitys: Faagin "hännän" proteiinit sitoutuvat spesifiseen reseptoriin bakteerisolun pinnalla.
2. Sisäänkäisy: Faagi ruiskuttaa kaksijuosteisen DNA-genominsa bakteerin sytoplasmaan.
3. DNA:n kopiointi ja proteiinisynteesi: Faagi-DNA:ta kopioidaan ja faagigeenejä ekspresoidaan proteiinien, kuten kapsidiproteiinien, valmistamiseksi.
4. Uuden faagin kokoaminen: Kapsidit kokoontuvat kapsidiproteiineista ja ne täytetään DNA:lla, jolloin syntyy paljon uusia faagipartikkeleita.
5. Hajotus: Lyyttisen syklin loppuvaiheessa faagi ekspresoi geenejä proteiineille, jotka pistävät reikiä plasmakalvoon ja soluseinään. Reiät päästävät veden virtaamaan sisään, jolloin solu laajenee ja puhkeaa kuin ylitäytetty vesi-ilmapallo. (Khan Academy.)

Solujen purkautuminen eli lyyssi vapauttaa satoja uusia faageja, jotka voivat löytää ja infektoida muita lähellä olevia isäntäsoluja. Tällä tavalla muutama lyyttinen infektio voi antaa faagin levitä kulovalkean tavoin bakteeripopulaation läpi. (Khan Academy.)

2.3.2 Bakteriofagien valmistus

Vaikka standardisoidut menetelmät bakteriofagiseosten valmistukseen ovat olemassa, viralliset lääkeviranomaisten ohjeistukset puuttuvat vielä. Bakteriofagit ja niiden valmisteet kestävät erilaisia olosuhteita eri tavoin, mikä täytyy ottaa huomioon stabiilien valmisteiden valmistuksessa. Bakteriofagihoitotuotteet valmistetaan aina tartuttavan bakteerikannan perusteella, joten niiden koostumus voi vaihdella suuresti. Tämä aiheuttaa haasteita valmisteiden validoinnissa. Bakteriofagien asemaa ei ole vielä tarkasti määritetty lääkeviranomaisten toimesta. Bakteriofagivalmisteita ei nykyisten säännösten, määritelmien ja standardien mukaan tunnisteta. (Skurnik & Kiljunen 2016: 717.)

Ihmisten patogeenisiä mikrobeja torjuvia faageja löytyy parhaiten jätevesistä, kuten sairaaloiden viemäreistä ja vedenpuhdistamoilta. Näistä eri lähteistä faagit eristetään ja puhdistetaan varastointia varten. Bakteerien ja faagien esiintyvyydessä on alueellisia eroja, mutta esimerkiksi turismi edistää antibioottiresistenttien bakteerien leviämistä maailmanlaajuisesti. Tästä syystä laboratorioiden välinen yhteistyö ja faagien jakaminen ovat olennaisia, jotta hoitoyksiköissä voidaan varmistaa kattava saatavuus. Bakte-

riofagien suuri määrä hankaloittaa niiden varastointia, joten faageja säilytetään kylmäkuivattuina tai liuoksina syväjäädetytynä kirjastoissa. Fyysistä faagikokoelmaa hallitaan digitaalisesti luomalla tietokanta, joka helpottaa hakujen tekemistä ja kokoelman ylläpitoa. Tietokanta voidaan jakaa eri alakirjastoihin käyttötarkoitusten mukaan, kuten tieteelliseen ja kliiniseen kokoelmaan. Uuden faagin lisääminen tieteelliseen kokoelmaan tapahtuu kirjaamalla sen perustiedot, kuten esimerkiksi löytöpaikka ja arvioitu isäntäkirjo. Faagi voidaan siirtää tieteellisestä kokoelmasta kliiniseen kokoelmaan noudattamalla ennalta määritellyjä ehtoja. Kliininen käyttö vaatii faagin genomien sekvensointia temperaattien faagien tunnistamiseksi, elektronimikroskooppikuvia ja tarkempaa isäntäkirjotestausta. Bakteriofagien kasvatus tapahtuu viljelemällä niitä spesifisessä isäntäbakteerissa. Viljelymenetelmiä on useita erilaisia, mutta toistaiseksi niille ei ole virallisia standardeja. Viljelytekniikoiden standardointi on haasteellista, koska jokaiselle isäntämikrobille on valittava yksilöllisesti sopivat viljelytekniikat ja olosuhteet käyttötarkoituksen mukaan. Suomessa Helsingin yliopiston faagihoitolaboratoriossa käytetään kolmea pääasiallista viljelytekniikkaa: nesteviljelmä, soft-agar viljelmä ja Gabrichievsky-tekniikka. Viljelytekniikoita on silti monia muitakin. (Tervonen & Kiljunen 2022: 111–112.) Taulukossa 1 on kerrottu enemmän Helsingin faagihoitolaboratoriossa käytetyistä viljelytekniikoista.

Taulukko 1. Helsingin yliopiston laboratoriossa käytössä olevat faagien viljelymenetelmät (Tervonen & Kiljunen 2022: 112.)

Nesteviljelmä	Soft-agar	Gabrichievsky-tekniikka
Faagien tuotanto tapahtuu nestemäisissä elatusainepulloissa, jolloin viljely on yksinkertaista ja tuotto on korkea. Kuitenkin suuren elatusainemäärän puhdistaminen on haastavaa, ja faagikonsentraatio voi olla alhainen suuren tilavuuden takia.	Puolikiinteässä agarmassassa tapahtuva viljely soveltuu erityisesti mikrobeille, joiden viljely muilla menetelmillä tuottaa huonoja saantoja. Menetelmän heikkous on sen pieni ja vaikeasti kasvatettava mitakaava	Menetelmässä viljely tapahtuu erityisesti valmisteluissa agarpulloissa. Tämä tekniikka tuottaa konsentroitua faagiliuosta, mutta vaatii enemmän resursseja kuin kaksi muuta menetelmää.

Riippumatta viljelytekniikasta, valmis faagiliuos puhdistetaan ensin sentrifugoimalla ja sitten suodattamalla se bakteerimassasta. Jos isäntämikrobit tuottavat endo- tai eksotoksiineja, voidaan käyttää puhdistusmenetelmiä toksiinien poistamiseksi liuoksesta.

Viljelytekniikat ovat tuottoisia ja materiaalikustannukset vähäisiä. Valmistetut faagiliuokset testataan laadunvalvonnan menetelmin. PCR-analyysillä voidaan vertailla faagin genomia alkuperäiseen faagikirjastossa olevaan faagiin lääkeaineen tunnistamiseksi ja muutosten seurantaan varten. Useita faageja käytettäessä jokainen faagi valmistetaan erillisessä viljelmässä ja puhdistetut liuokset yhdistetään yhdeksi cocktailiksi. Tavoitteena on, että cocktailissa on tasaiset määrät jokaista faagia ja konsentraatiota voidaan säätää laimentamalla sitä puskuriliuoksella. Lopuksi cocktail steriilisuodatetaan ja toimitetaan lääkkeen formulointia varten sairaala-apteekkiin. Vaikka faagien välinen ristikontaminaatio ei ole merkittävä riski, koska kontaminoitunut faagi ei voi lisääntyä ilman spesifiä isäntäbakteeriaan, on silti tärkeää ottaa huomioon, että vieraiden faagien läsnäolo saattaa vaikeuttaa laadunvalvonnan tunnistuskokeita. Vaikka isäntäbakteerien mahdollinen ristikontaminaatio erien välillä saattaa aiheuttaa viljelyerän menetyksen, yleensä isäntäbakteerit eliminoivat vierasmikrobit pääosin viljelmästä. Vieras mikrobi puhdistetaan lopputuotteesta samalla tavalla kuin isäntämikrobi, mikä vähentää ristikontaminaation aiheuttamaa riskiä lopputuotteelle. (Tervonen & Kiljunen 2022: 112.)

Villityyppisten tai geneettisesti muunnettujen bakteriofagien laajamittainen tuotanto bioterapeuttisessa teollisuudessa käyttöön tarjoaa kuitenkin merkittäviä prosessi- ja säätelyhaasteita. Lisäksi monet pienessä mittakaavassa käytetyt tekniikat eivät ole siirrettävissä suuriin faagin tuotantolaitoksiin teollisissa prosesseissa. Yleensä fermentointiprosessin parametrit optimoidaan pääasiassa faagitiitterin parantamiseksi ja faagin lisäämiseksi. Bakteeri- ja faagisiirrostet, ravinteiden tyyppi, sekoitus, hapetus, pH ja lämpötila vaikuttavat voimakkaasti faagitiitteriin. (Creative Biolabs b.) Faagien genomia voidaan muokata suorittaa monin tavoin, ja siihen kuuluu rekombinaatio faagin DNA:n ja plasmidien välillä, kuljetusplasmidien käyttö, spesifisten geenien kloonaukset, rekombinointi CRISPR-Cas-valinta sekä rekombinoinnin ja CRISPR-välitteisen vastavalinnan yhdistelmä. Eukaryooteissa geneettisesti muokattuja faageja voidaan käyttää geenien ja lääkkeiden kuljettamiseen kohdesoluihin. Geneettisesti muunnettuja faageja käytetään myös rokotteiden kehittämisessä ja kudostekniikassa. (Dicks & Vermeulen 2024.)

2.3.3 Faagityypitys

Faagityypitys on menetelmä, jolla tunnistetaan tautia aiheuttavia tekijöitä epidemiologisia tutkimuksia ja valvontaa varten. Faagityypitys on nopea, edullinen ja toistettavissa oleva menetelmä, joka ei vaadi erikoistyneitä kaluja bakteerien tunnistamiseksi. Menetelmää on käytetty vuosien ajan lajituntemuksen määrittämiseen ja epidemioiden tutkimiseen. Faagityypityksen periaate perustuu tutkittavan bakteerin kasvattamiseen. Tämän

jälkeen bakteeriviljelmää altistetaan eri faagien hyökkäykselle. Faagit hajottavat bakteeripesäkkeen faagien ja bakteerikantojen spesifisyydestä riippuen, mikä voidaan visualisoida tai mitata eri menetelmillä. Faagityypitysmenetelmä on olennainen infektiolähteiden, tartuntareittien, taudinpurkausten ja epidemioiden määrittämisessä. (Sapkota 2022.)

3 Antibioottiresistenssi

3.1 Antibioottiresistenssin nykytila maailmalla

Antibioottiresistenssi tarkoittaa, että bakteeri kykenee vastustamaan tiettyä antibioottia. Tämän takia bakteeri pystyy kasvamaan ja leviämään, vaikka olisi altistunut kyseiselle antibiootille. Antibioottia, jolle bakteeri on resistentti, ei siis voida käyttää hoitamaan bakteerin aiheuttamaa infektiota. Moniresistenssi bakteeri on bakteeri, joka pystyy vastustamaan useampaa eri antibioottia. Antibioottiresistenssin yleistyminen on vakava uhka koko terveydenhuollolle. (Terveiden ja hyvinvoinninlaitos 2021.) Antimikrobiset lääkkeet ovat modernin lääketieteen kulmakivi. Lääkkeille vastustuskykyisten patogeenien ilmaantuminen ja leviäminen uhkaa kykyämme hoitaa yleisiä infektioita ja suorittaa hengenpelastustoimenpiteitä. (World Health Organization 2023.) Resistenttien bakteerien lisääntyessä tavallisista infektioista tulee hengenvaarallisia, koska niitä ei voi antibiootein enää hoitaa. Syöpähoidot, elintensiirrot ja suolistoalueen leikkaukset muuttuvat vaarallisemmiksi, kun antibiooteilla ei pystytä enää ehkäisemään infektioita. (Terveiden ja hyvinvoinninlaitos 2021.) Lisäksi lääkeresistentit infektiot vaikuttavat eläinten ja kasvien terveyteen, heikentävät tilojen tuottavuutta ja uhkaavat elintarviketurvaa. Antibioottiresistenssi aiheuttaa huomattavia kustannuksia sekä terveydenhuoltojärjestelmille, että kansantaloudelle yleisesti. Se esimerkiksi luo tarvetta kalliimmalle hoidolle, tehohoidolle, vaikuttaa potilaiden tai heidän hoitajiensa tuottavuuteen pitkittyneen sairaalahoidon kautta sekä heikentää maatalouden tuottavuutta. (World Health Organization 2023.) Kun bakteeri tulee resistentiksi lääkkeelle, sen aiheuttaman infektion hoito vaikeutuu tai jopa muuttuu mahdottomaksi. Hoitojaksot pitenevät ja pahimmillaan kuolleisuus lisääntyy. Huolehtimalla käsihygieniasta, ottamalla suositellut rokotukset ja käyttämällä antibiootteja asianmukaisesti, jokainen voi osallistua antibioottiresistenssin torjuntaan. (Terveiden ja hyvinvoinninlaitos 2023a.)

Jatkuvasti kehittyvä antibioottiresistenssi muodostaa yhden nykyajan monimutkaisimmista lääketieteellisistä ja bioeettisistä ongelmista. Ratkaisujen tulisi olla kansainvälisiä,

poikkitieteellisiä ja koko yhteiskunnan läpäiseviä. Antibioottiresistenssin kehittymistä on seurattu jo kauan, aina 1940 –luvulta alkaen. Penisilliinin käyttöönoton jälkeen huomattiin sen tehon jo muutamien vuosien kuluttua olevan heikentynyt. Aiemmin uusia mikrobilääkkeitä on pystytty kehittämään niin nopeasti, ettei tilanne ole vaikuttanut uhkaavalla. Huolimattoman antibioottien käytön seuraukset alkavat näkyä vasta hiljattain, kun uusien lääkeaineiden kehittäminen on hidastunut huomattavasti. (Leskelä & Saxén 2017: 23.)

Antibioottiresistenssin torjunta nostettiin YK:n yleiskokouksen asialistalle neljäntenä terveysaiheena syksyllä 2016. Torjuntaa tulisi tehdä yhteiskunnassa kaikilla tasoilla yhteistyönä. Torjuntatyössä on ihmisten lisäksi otettava huomioon eläimet, elintarvikkeet ja ympäristö. Huomio on kiinnitettävä resistenttien bakteerien tunnistamiseen, leviämisen ehkäisyyn, infektioiden torjuntaan sekä varmistettava lääkkeiden oikea ja vastuullinen käyttö niin terveydenhuollossa kuin eläinten hoidossa. Antibioottiresistenssi on maailmanlaajuinen terveysuhka, joka edellyttää jatkuvaa valmiutta ja torjuntatoimien hyvän tason ylläpitämistä. Uusiin uhkiin on reagoitava nopeasti. Arvioiden mukaan vuonna 2050 noin 10 miljoonaa ihmistä kuolee mikrobilääkkeille resistenttien mikrobien aiheuttamiin infektioihin, ellei mikrobilääkeresistenssiä saada pysäytettyä. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2017: 3,16.)

Bakteerit leviävät ympäri maailmaa globalisaation myötä entistä helpommin. Bakteerien aiheuttamat infektiot tulevat aiheuttamaan enemmän kuolemantapauksia kuin syöpä vuoteen 2050 mennessä, jos emme löydä keinoja estää ja ehkäistä antibioottiresistenssiä ja bakteerien leviämistä tai löydä muita hoitokeinoja antibioottien lisäksi. Eniten kuolleisuus lisääntyy Aasiassa ja Etelä-Amerikassa, sekä Afrikassa. Pohjoismaissa kuolleisuuden lisääntyminen on ennustettu olevan vähäisin. Antibioottien kehityksessä pyritään ottamaan vanhoja keinoja käyttöön, esimerkiksi ottamalla mallia penisilliinin kehityksestä. Resistenssien bakteerien torjunnassa on vielä paljon tutkittavaa ja kehitettävää. (Koskiahho 2017.)

Helmikuussa 2017 World Health Organization (WHO) julkaisi luettelon taudinaiheuttajista, joille tarvitaan kipeästi uutta antimikrobista kehitystä. Luettelolla pyritään kohdentamaan ja ohjaamaan tutkimusta ja kehitystä uusien antibioottien parissa. Tässä laajassa luettelossa ESKAPE-patogeenit (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Enterobacter*-lajit) nimettiin prioriteettistatuksiksi. Antibiooteille resistentit ESKAPE-patogeenit ovat maailmanlaajuinen uhka ihmisten terveydelle. ESKAPE-patogeenien hankkimat

antibiottiresistenssigeenit ovat vähentäneet vakavien infektioiden hoitomahdollisuuksia, lisänneet tautitaakkaa ja kuolleisuutta hoidon epäonnistumisen vuoksi sekä vaativat koordinoitua globaalia vastetta antibiottiresistenssin seurannassa. Tämä kasvava terveysuhka on herättänyt uudelleen kiinnostuksen uusien antimikrobisten hoitojen kehittämiseen, vaatinut parempaa potilashoitoa ja tehostanut hallintaa hoitokäytäntöjen valvonnassa. (De Oliveira ym. 2020.)

3.2 Antibiottiresistenssin tilanne Suomessa

Tartuntatautilaki (1227/2016) edellyttää laaja-alaista mikrobilääkeresistenssin seurantaan torjunnan lisäksi. Pelkkä moniresistenssien bakteerien seuranta ei riitä, vaan täytyy tuntea resistenssitrendit. Näiden avulla voidaan torjuntatoimia ja mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä ohjata paremmin. Laaja-alainen mikrobilääkkeet ja bakteerilajit huomioiva resistenssiseuranta kerätään Terveyden- ja Hyvinvoinninlaitoksen ylläpitämään Tartuntatautirekisteriin kuuluvaan Finres –tietokantaan. Tietokannasta tuotetaan vuosittain raportti, jossa tilastojen lisäksi on asiantuntijoiden kirjoittama arvio resistenssin merkityksestä ja kehityksestä. Bakteerien antibiottiresistenssi määritetään Suomessa yleensä EUCAST:n herkkyystulkintarajojen avulla. Näin on toimittu vuodesta 2011 lähtien. Osa Finres –taulukoista on tulkintaa, koska estovyöhykkeen kokoa tai MIC-arvoa ei ole käytettävissä, etenkin virtsanäytteissä näiden tulosten osuus on suuri. Kliinisesti merkittävimpien bakteerien antibiottiresistenssi on Suomessa säilynyt suhteellisen hyvänä, vuoden 2022 Finres –raportin mukaan. (Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 2023b: 3, 6–7.)

Suomessa ei ole tehty selvitystä mikrobilääkeresistenssikoulutuksesta. Asiaa opetetaan eri alojen lääkäreiden sekä sairaanhoitajien peruskoulutuksessa, mutta sille ei ole omaa koulutusohjelmaa. Eri alojen erikoistumiskoulutuksissa asiaan voi syventyä. Lisäksi aihe on usein esillä kansallisissa eri tahojen järjestämissä koulutustapahtumissa. Koulutusohjelmia ei ole kansallisesti koordinoitu. Terveydenhuollon ammattilaisten, eläinlääkäreiden, sosiaalialan toimijoiden ja eläinten pitäjien tietämyksen taso mikrobilääkeresistenssistä ja toimenpiteistä, joilla resistenssiin vaikutetaan, ei ole tiedossa. Tavoitteena on lisätä tietoa näille toimijoille, sekä tehostaa resistenssitilan tiedottamisesta. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2017: 19.)

Suomen kansalaisilla on yleisesti ottaen hyvä tietämys mikrobilääkeresistenssistä ja sen vaikutuksista. Kirjallisuutta ja koulutuksia kaikille kansalaisille löytyy suomen kie-

lellä silti hyvin vähän. Tavoitteena on lisätä kansalaisten tietoisuutta mikrobilääkeresistenssistä, sen kehittymiseen vaikuttavista asioista, haittavaikutuksista ja lääkkeiden oikeasta käytöstä ihmisten ja eläinten hoidossa. Tarkoituksena on tuoda esille asioita, joiden avulla jokainen yksilö voi itse vähentää riskiä altistua resistenteille bakteereille jokapäiväisessä elämässä. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2017: 21–22.)

4 Opinnäytetyön tarkoitus ja tutkimuskysymys

Faagiterapia on edelleen Suomessa ja monissa muissakin länsimaissa vasta tutkimus- ja kokeiluvaiheessa, eikä ole tietoa, milloin se saadaan vakiintuneeksi hoitomenetelmäksi. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tuoreen kirjallisuuden pohjalta koota ajankohtainen ja laaja-alainen kuva faagiterapian mahdollisuuksista vakiintuneena hoitomuotona tulevaisuudessa. Lisäksi selvitettiin faagiterapian käytön ja kehityksen haasteita. Tuotosta voi hyödyntää esimerkiksi sosiaali- ja terveysalojen koulutusmateriaalina. Scoping katsaus sallii verrattain löyhästi määritetyt tutkimuskysymykset (Salminen 2011: 6–7), ja tässäkin katsauksessa kysymys on muotoiltu melko väljästi.

Kirjallisuuskatsausta ohjannut tutkimuskysymys:

- Millaisia mahdollisuuksia ja haasteita faagiterapialla on terveydenhuollossa?

5 Opinnäytetyön menetelmät

5.1 Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä

Kirjallisuuskatsaus on metodi ja tutkimustekniikka, jossa tutkitaan tehtyjä tutkimuksia. Sen avulla tehdään niin sanottua tutkimusta tutkimuksesta, eli kootaan aiempien tutkimusten tuloksia, jotka toimivat perustana uusille tutkimustuloksille. Ari Salmisen sanojen (2011: 5) mukaan, se ei ole selityksin siivitetty lähdeluettelo eikä kirja-arvostelu. Luettelot, jotka tarjoavat lyhyitä tiivistelmiä tietyn aihealueen kirjoista ja artikkeleista, eivät sisällä kriittistä tarkastelua, joka on olennainen osa kirjallisuuskatsauksen vaatimuksia. Nimi kirjallisuuskatsaus on harhaanjohtava. Syy on se, että kyseessä ei ole tavallinen katsaus, joka yleensä tarkoittaa lyhyttä tai tiivistä vilkaisua tai yhteenvetoa ilman analyttistä tai perusteellista otetta. (Salminen 2011: 3–5.)

Tutkimusmenetelmänä kirjallisuuskatsaus on systemaattinen, täsmällinen ja toistettavissa oleva menetelmä. Hakuprosessi on suunniteltu huolellisesti etukäteen. Se on yhdistelmä kvalitatiivista ja kvantitatiivista tutkimusmenetelmää. Katsaus perustuu alkupe- räisestä korkealaatuisesta tutkimustyöstä tehtyihin johtopäätöksiin. Tässä katsauk- sessa on analysoitu PubMed ja ScienceDirect tietokannoista haettuja vertaisarvioituja tutkimuksia. Valitut tutkimukset on arvioitu, verrattu, luokiteltu ja koottu siten, että niiden tulokset toimivat perustana uusille tutkimustuloksille. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on rakentaa kokonaiskuvaa tietystä asiakokonaisuudesta sekä tunnistaa ongelmia. Li- säksi menetelmä tarjoaa mahdollisuuden kuvata teorian kehitystä myös historiallisesti. Kuvailevan menetelmän avulla pystytään antamaan laaja kuva käsiteltävästä aiheesta ja kuvata tutkittavaa ilmiötä mahdollisimman monipuolisesti (Salakari 2020: 3–9.)

5.2 Kartoittava kirjallisuuskatsaus

Laadukas kirjallisuuskatsaus on systemaattinen, yksiselitteinen, kattava ja toistetta- vissa oleva. Scoping-katsauksen tavoitteena on tarjota laaja yleiskuva tutkimusai- heesta. (Vilkkä 2023: Luku 3.) Kartoittava kirjallisuuskatsaus (scoping-katsaus) on lä- hellä narratiivista katsausta. Tässäkin opinnäytetyössä hyödynnetään aineistolähtöistä lähestymistapaa ja käsitellään erilaisia tutkimusaineistoja. Teoreettinen kehys on väljä ja tarkastelu etenee iteratiivisesti. Tutkimusnäyttöä on koottu tutkimuksista ja muista lähteistä. Tavoitteena oli kokonaisvaltainen tarkastelu ja tutkimusalueen tilannekuva. Sen vuoksi tutkimuksen laatu ei ole kaikilta osin keskeisin huolenaihe. Katsauksella voidaan tutkia kirjallisuuden laajuutta ja syvyyttä samalla kun kootaan yhteen tutkimus- näyttöä. Kartoittava strategia auttaa tunnistamaan keskeiset tiedon aukot tutkimusai- heessa. (Salminen 2023: 9–10.)

On useita syitä, miksi kartoittava katsaus voidaan tehdä. Toisin kuin muut katsaukset, jotka pyrkivät vastaamaan suhteellisen tarkkoihin kysymyksiin, kartoittavia katsauksia voidaan käyttää tutkimusalueen keskeisten käsitteiden kartoittamiseen, työmääritysten selventämiseen ja/tai aiheen käsitteellisten rajojen täsmentämiseen. Kartoittava katsaus voi käsitellä yhtä näistä tavoitteista tai kaikkia niitä. Kolme yleisintä syytä kartoittavan katsauksen tekemiseen ovat kirjallisuuden laajuuden tai kattavuuden tutkiminen, todis- teiden kartoittaminen ja yhteenvedon tekeminen sekä tulevan tutkimuksen ohjaaminen. Tässä opinnäytetyössä on kartoitettu todisteita valituista tutkimuksista sekä muita läh- teitä hyödyntäen ja tehty niistä yhteenveto. Kartoittavien katsausten yleiset tarkoitukset on lueteltu alla. (Aromataris & Munn 2020.)

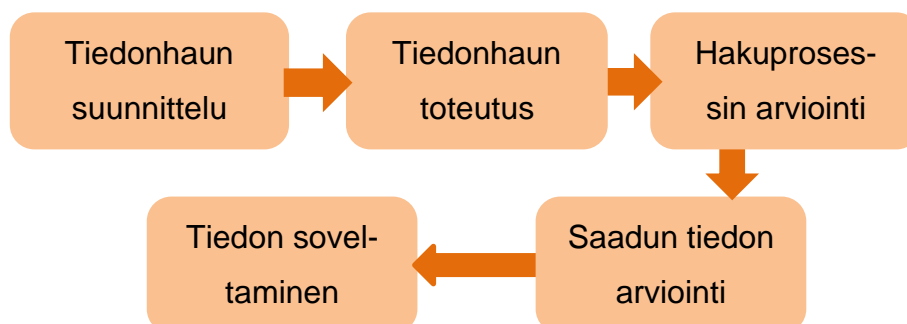
- Kirjallisuuden laajuuden tai kattavuuden tutkiminen.

- Todisteiden kartoittaminen ja yhteenveto.
- Tulevan tutkimuksen ohjaaminen.

5.3 Aineiston valinta

Kirjallisuuskatsausta aloittaessa tärkeää on rajata aihe ja miettiä, miksi työ tehdään, eli mitkä ovat tutkimuskysymykset tai –ongelmat, joihin työllä haetaan vastausta. Tärkein vaihe on hakuprosessin suunnittelu. Suunnittelussa tulee ottaa huomioon sisäänottokriteerit, tietokantojen ja hakusanojen valinta sekä hakukriteerit. Hakuprosessi tulee systemaattisesti taulukoida ja hakuprosessi tulee olla toistettavissa. Otsikon perusteella valitaan useampi tietolähde, joita ryhdytään tutkimaan tarkemmin ennen valintaa. Lopullinen valinta päätetään abstraktin ja koko tekstin lukemisen ja arvioinnin jälkeen. (Salakari 2020: 13–16.) Järjestelmällinen tiedonhaku kuuluu olennaisena osana kaikkiin opinnäytetöihin. Tiedonhaku tulee olla aiheeltaan tarkasti määritelty ja rajattu. Järjestelmällistä tiedonhakua tehdessä kannattaa käyttää aikaa tiedonhakuprosessin suunnitteluun. Näin saadaan karsittua turhat aiheeseen kuulumattomat hakutulokset tehokkaammin pois, siten saadaan säästettyä aikaa hakutulosten seulomisessa. Järjestelmällinen tiedonhaku ja sen raportointi ovat erityisen tärkeitä kirjallisuuskatsausta tehdessä. Tiedonhaun raportointi mahdollisimman selkeästi ja läpinäkyvästi on erittäin tärkeää. (Kunnela 2023.)

Tiedonhaun huolelliseen suunnitteluun kuuluu tiedontarpeen ja tiedon käyttötarkoituksen määrittely, eli työn tutkimuskysymykset ja työn tarkoitus tulee olla selkeästi suunniteltuna ennen tiedonhaun suunnittelua. Huolelliseen suunnitteluun kuuluu myös hakuhetkellä käytettävissä olevien resurssien arviointi ja tietolähteiden valinta. Tietolähteiden sisältöön ja toimintoihin tutustuminen, sekä hakutermien valinta ja hakustrategian hiominen ovat tärkeä osa tiedonhakuprosessia. (Kunnela 2023.) Tiedonhaun prosessin vaiheet ja sen eteneminen on kuvattu kuviossa 1.



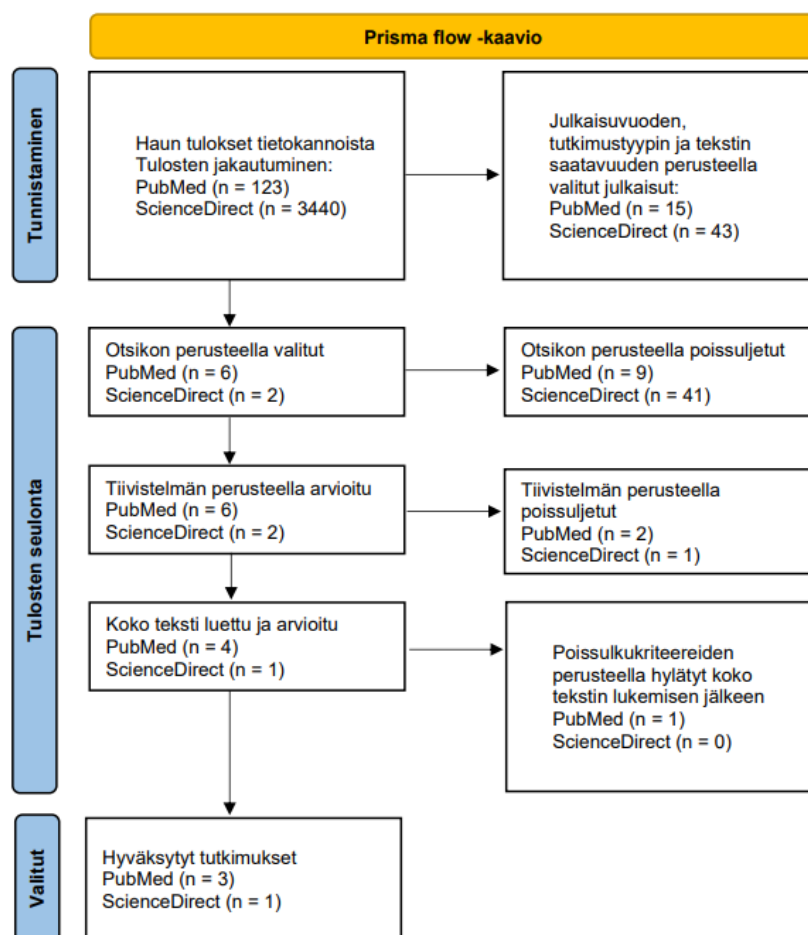
Kuvio 1. Tiedonhaun prosessin vaiheet (Kunnela 2023).

Aineiston valinnassa ja haussa tutustuttiin ensin aiheeseen ja sen tietoperustaan. Korkealaatuisen tutkimustiedon saamiseksi, käytettiin aineistoin hakemiseen PubMed tietokantaa, joka on yksi laajimmista lääke- ja terveysartikkeleja tarjoava tietokanta, jossa on miljoonia artikkeleja. PubMed tietokanta on vapaasti käytettävissä, eikä palvelu vaadi erikseen kirjautumista (LibGuides Metropolia.) Lisäksi haettiin aineistoa ScienceDirect tietokannasta, joka on tieteellisen kirjallisuuden hakukone ja verkkosivusto, jonka kokoelmassa on yli 21 miljoonaa vertaisarvioitua kokotekstiä ja tiivistelmää eri tutkimusaloilta (Elsevier 2024).

PubMed tietokannasta hakiessa käytettiin hakusanoina "phage therapy AND healthcare". Tuloksia tuli 123 ja tutkimuksia oli vuodesta 2000 alkaen, joten tuloksia rajattiin asettamalla julkaisuvuodeksi 2024 mahdollisimman uuden tiedon saamiseksi. 2024 julkaistuja tutkimuksia oli 15, joista otsikon perusteella valittiin kuusi ja abstraktin sekä koko tekstin luettua päädyttiin valitsemaan kolme näistä tutkimuksista tietoperustaan. ScienceDirect tietokannasta käytettiin myös hakusanoja "phage therapy and healthcare". Hakutuloksia löytyi 3440. Hakua rajattiin ensin asettamalla julkaisuvuodeksi 2024, jolloin tuloksia jäi 274. Tuloksia rajattiin edelleen valitsemalla vain vapaasti luettavissa olevat julkaisut, joita oli 95. Viimeisenä rajattiin vielä julkaisut tutkimus artikkeleihin, jolla pystyttiin rajaamaan pois esimerkiksi katsaukset ja minitutkimukset ynnä muut samanlaiset. Lopulta hakutuloksia jäi jäljelle 43, joista otsikon perusteella valittiin tarkasteluun kaksi. Näistä kahdesta abstraktin perusteella valittiin vain toinen ja koko tekstin lukemisen jälkeen sisällytettiin se tietoperustaan.

PRISMA Flow -kaavio kuvaa tiedonhakuprosessin systemaattista tarkastelua ja seulontaa. Se esittää kaikki hakutulokset, poissuljetut tulokset sekä valitut tutkimukset. (Prisma 2023). Kuva 2 näyttää opinnäytetyön hakuprosessin PRISMA Flow-kaaviona.

Kuva 2. PRISMA Flow-kaavio hakutavasta.



Tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kerrottu taulukossa 2. Tietoperustaan käytettiin vain verkossa olevaa vertaisarvioitua materiaalia. Kieliksi valittiin suomi ja englantia, sillä niiden ymmärrys oli riittävä laadukkaaseen arviointiin. Tarkasteltavaksi valittiin vuonna 2024 julkaistuja tutkimuksia mahdollisimman tuoreen tiedon saamiseksi. Yleinen sääntö kirjallisuuskatsausta tehdessä on, että lähteiden ei tulisi olla yli 10 vuotta vanhoja. Kirjallisuuskatsausta tehdessä on tärkeää olla poissulkukriteerit aineistoa hakiessa, jotta tutkija saa helpommin karsittua itselleen merkityksettömät tietolähteet ja säästää siten aikaa. Aineiston valinnassa sisäänotto- ja poissulkukriteerien määrittämiseen tutkija käyttää yksilöllistä harkintaansa. (Kunnela 2023; Vilkkä 2023: Luku 3.)

Taulukko 2. Tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit taulukoituna.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Julkaisuvuosi 2024	Ei vastaa tutkimuskysymykseen
Abstrakti ja koko tutkimus saatavilla	Pro gradu tai opinnäytetyö

Tarkastellaan faagiterapian mahdollisuuksia tai haasteita terveydenhuollossa	Kirjoitettu muulla kielellä kuin suomi tai englanti
Luettavissa ilmaiseksi tai Metropolian lisenssillä	Ei ilmaiseksi tai Metropolian lisenssillä luettavissa
Saatavilla verkkomateriaalina	Ei saatavilla verkkomateriaalina

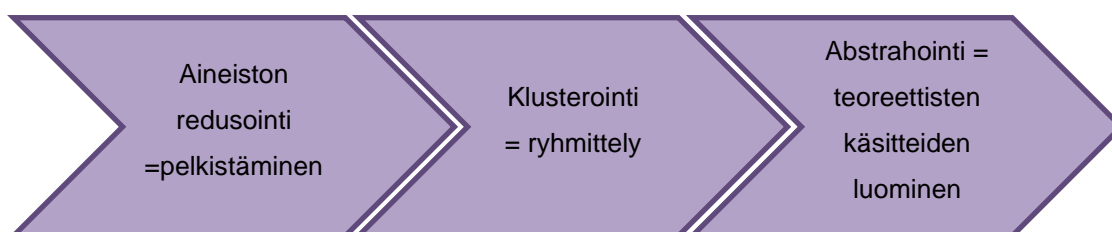
5.4 Sisällönanalyysi

Tämä opinnäytetyö on tehty käyttäen kartoittavaa (scoping) katsausmenetelmää. Tutkimuskysymys on ohjannut tutkimusta, mutta on verrattain löyhästi aseteltu. Tarkoituksena on luoda laaja-alainen kuva faagiterapiasta ja tutkia sen mahdollisuuksia terveydenhuollossa sekä haasteita sen käytössä ja kehityksessä. Tarkoituksena ei ole luoda uutta tutkimustietoa vaan koota jo olemassa olevaa tietoa ja tehdä pohdintaa sekä johdopäätöksiä näiden tietojen perusteella.

Aineiston keruun jälkeen aiheeseen tutustuttiin huolellisesti. Jokainen tutkimus on käyty läpi useamman kerran ja niistä saatua tietoa on arvioitu kriittisesti koko prosessin ajan. Valitun aineiston lisäksi tietoa on haettu muistakin lähteistä. Aineisto luokiteltiin induktiivista sisällönanalyysiä soveltaen. Induktiivinen sisällönanalyysi tarkoittaa aineistolähtöistä laadullista analyysiä. Aineistolähtöisessä sisällönanalyysissä ei käytetä valmiita luokittelurunkoa, vaan luokittelu tuotettiin aineistoon perustuen. Yleisimmät laadullisen tutkimuksen aineistonkeruumenetelmät ovat haastattelu, kysely, havainnointi sekä erilaisten dokumenttien käyttö tietolähteinä. Näitä menetelmiä voidaan soveltaa joko erikseen, yhdistelmänä tai rinnakkain, riippuen tutkittavasta ongelmasta ja käytettävissä olevista tutkimusresursseista. (Elo & Kajula & Tohmola & Kääriäinen 2022: 218.)

Aineistolähtöinen sisällönanalyysi voidaan jakaa kolmevaiheiseksi prosessiksi. Ensimmäinen vaihe oli aineiston reduktio eli pelkistäminen. Analysoitava data voi olla esimerkiksi aukikirjoitettu haastattelu, havainnointi tai muu kuvattu aineisto, kuten asiakirja tai dokumentti. Toinen vaihe oli klusterointi, eli ryhmittely. Aineistosta koodatut alkuperäisilmaisuet käytiin huolellisesti läpi, ja niistä etsittiin samankaltaisuuksia ja/tai eroavaisuuksia kuvaavia käsitteitä. Käsitteet ryhmiteltiin ja yhdistettiin eri luokiksi, joista muodostuivat alaluokat. Alaluokat nimettiin sisältöä kuvaavalla käsitteellä. Luokitteluyksikkönä voi toimia esimerkiksi tutkittavan ilmiön ominaisuus, piirre tai käsitys. Luokittelua jatkettiin yhdistämällä alaluokkia yläluokiksi ja yläluokkia pääluokiksi. Pääluokat nimettiin aineistosta nousevien ilmiöitä kuvaavien aiheiden mukaan. Pääluokat muodostuivat

lopuksi yhdistäviksi luokiksi, jotka ovat yhteydessä tutkimustehtävään. (Tuomi & Saarijärvi 2018: Luku 4.) On tärkeää huomioida, että muodostetut luokat vastaavat tutkimuskysymykseen. Ylin luokka ei ole esitetty kysymys, vaan vastaus tutkimuskysymykseen (Elo ym. 2022: 224.) Kolmas vaihe oli abstrahointi, eli teoreettisten käsitteiden luominen. Abstrahointi erottaa tutkimuksen kannalta olennaisen tiedon muusta tiedosta, ja valikoidun tiedon perusteella muodostetaan teoreettisia käsitteitä. Klusterointi katsotaan osaksi abstrahointiprosessia. Abstrahoinnissa edetään alkuperäisdatan kielellisistä ilmauksista teoreettisiin käsitteisiin ja johtopäätöksiin. (Tuomi & Saarijärvi 2018: Luku 4.) Kuvassa 3 on havainnoitu sisällönanalyysin vaiheet.



Kuva 3. Aineistolähtöisen sisällönanalyysin vaiheet (Tuomi & Saarijärvi 2018: Luku 4).

Valitut aineistot on käyty läpi useaan kertaan ja niistä etsittiin kohdat, jotka vastaavat tutkimuskysymykseen. Alkuperäisilmaukset pelkistettiin ja niistä muodostettiin alaluokat. Tämä vaihe on kuvattu taulukoituna liitteessä 2 ja on värikoodattu siten, että alaluokat, jotka kertovat faagiterapian mahdollisuuksista ovat oranssilla pohjalla ja vastaavasti haasteista kertovat alaluokat ovat sinisellä pohjalla. Samansisältöiset alaluokat yhdistelemällä on muodostettu yläluokat (Taulukko 3 & 4). Analyysin jälkeen saatiin muodostettua kaksi pääluokkaa. Ensimmäinen pääluokka, "Faagiterapian mahdollisuudet", kertoo millä tavoin terveydenhuolto voi hyötyä faagiterapiasta (Taulukko 3). Toinen pääluokka, "Faagiterapian haasteita" kertoo mitä haasteita faagiterapian käytössä ja sen kehittämisessä on (Taulukko 4).

Taulukko 3. Sisällönanalyysi faagiterapian mahdollisuuksista terveydenhuollon saralla.

Alaluokka	Yläluokka	Pääluokka
Kyky vaikuttaa bakteerien pintoihin	Vaikutus bakteerirakenteisiin	Faagiterapian mahdollisuudet
Kyky vaikuttaa biofilmiin		
Infektioiden hoito faagien avulla		
Lääkkeiden kehitystä resistenttejä bakteereja vastaan		

Apuna antibioottihoidossa	Infektioiden hoitomenetelmät ja resistenssin hallinta	
Faagiterapian tehokkuus		
Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan	Lääketieteen kehitys	
Faagityypit ja niiden soveltuvuus		
Isäntäspesifisyys	Faagien biologiset ominaisuudet	
Nopeus		
Kyky lisääntyä isäntäsolussa		
Faagien kyky kehittyä		
Faagit osa ihmisten normaaliflooraa		
Mahdollisuus laajentaa isäntävalikoimaa		

Taulukko 4. Sisällönanalyysi faagiterapian haasteista terveydenhuollon saralla.

Alaluokka	Yläluokka	Päälouokka
Bakteerien kyky kehittyä ympäristön vaikutuksesta	Bakteerien ja faagien ympäristötekijöiden vaikutukset	Faagiterapian haasteita
Bakteerien immuunipuolustus		
Faagien kehittyminen ympäristön vaikutuksesta		
Koulutuksen ja tiedon tarve	Sosiaaliset ja kulttuuriset haasteet	
Potilaiden tahto		
Yhteiskunnallinen epävarmuus		
Tarvittavan teknologian puute	Kehitys- ja tutkimustyötä vaikeuttavat asiat	
Kustannukset ja taloudelliset näkökulmat		
Faagivalmisteiden kehittämistarpeet		
Indusoidut faagit eivät sovi terapeuttisiin tarkoituksiin		
Faagien eri ominaisuudet vaikeuttavat tutkimustyötä		
Faagien saatavuus		

6 Tulokset

6.1 Faagiterapian mahdollisuudet

Faagiterapiaa tarkastellaan lupaavana vaihtoehtona bakteeri-infektioiden hoidossa monien etujensa vuoksi perinteisiin antibiootteihin verrattuna. Yksi keskeinen etu on faagien spesifisyys, mikä vähentää paikallisen mikrobiomin häiriöitä ja alentaa yhteisön laajuista mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä. (Vu ym. 2024.)

Faagihoido voi olla erittäin tehokasta patogeenien hävittämisessä hyvin määritellyissä ja rajatuissa infektoituneissa alueissa, erityisesti jos sitä käytetään yhdessä antibioottien kanssa. Faagihoidon suurin etu antibioottien käyttöön verrattuna on sen nopea tappokyky ja kyky lisääntyä itse infektiopaikalla. Joissakin tapauksissa faagit voivat myös lisätä bakteerien herkkyttä antibiooteille. Syvälliset tutkimukset faagien tuottamien depolymeraasien osalta voivat johtaa rokotteiden kehittämiseen, jotka torjuvat antibiooteille resistenttien bakteerikantojen kapsuleita. Lysiinien toimintatapa on johtanut lysiiniin perustuvien lääketieteellisten sovellusten kehittämiseen, kuten lysiini-antibiootti-yhdistelmiin, jotka voivat torjua antibiooteille resistenttejä bakteereja. Lysiinit ovat faagien tuottamia proteiineja, ja niiden pääasiallinen tehtävä on hajottaa peptidoglykaania, joka on bakteerien solukalvon rakenteellinen osa. (Dicks & Vermeulen 2024.)

Kliinisissä kokeissa on jo testattu ja huomattu faagiterapian hyötyjä infektioiden hoidossa. Dicks & Vermeulen (2024) kertovat, että faageja on käytetty onnistuneesti monilääkeresistentin *A. Baumannii*-infektion hoidossa ja *P. Aeruginosan* hävittämisessä aortan siirteistä. Faagit lisäsivät taudinaiheuttajan herkkyttä antibiootille kaksinkertaisesti ja toiselle antibiootille jopa kymmenkertaisesti, lisäksi faagit tuhosivat implanoidulle laitteelle kerrostuneet biofilmit. (Dicks & Vermeulen 2024.) Tutkimukset ovat yhä enemmän osoittaneet faagien olevan turvallisia infektioiden hoidossa. Tutkimukset ovat myös näyttäneet, että faageja on luonnostaan runsaasti ihmisen suoliston mikrobiomissa. (Lee & Lynch & Lin & Myung & Iredell 2024.)

Faagien käytön suuri etu infektioiden hoidossa on niiden kyky tuottaa entsyymejä, jotka toimivat bakteerien pinnoilla tai tuhoavat biofilmejä. Nämä entsyymit auttavat myös faageja pääsemään sisään ja ulos isäntäbakteereista. Kun faagi infektoi bakteerisolun, se tuottaa lopussa lysiini-entsyymejä. Holiini- ja spanini-proteiinit auttavat näitä entsyymejä pääsemään solukalvon läpi. Solu hajoaa, kun holiini tekee reikiä solukalvoon ja

vapauttaa endolysiinin hajottamaan peptidoglykaania. Spanini auttaa Gram-negatiivisten bakteerien ulkokalvon hajoamisessa. Eksolysiinit, jotka ovat hydrolaaseja tai lyaa-seja, faagien häntäosissa pilkkovat bakteerisolujen pinnan polysakkarideja, jotta faagi voi tarttua soluun. Jotkut faagit käyttävät endosialidaaseja hajottamaan bakteerien polysakkaridisuojia. Depolymeraasit hajoittavat biofilmejä, jotta faagit pääsevät bakteerisoluihin. Bakteerit suojaavat omaa DNA:taan metyloimalla sitä, mikä estää restriktioendonukleaasia pilkkomasta sitä. Faagit voivat kuitenkin voittaa tämän puolustuksen tuottamalla omia entsyymejä, jotka metyloivat faagi-DNA:ta. (Dicks & Vermeulen 2024.)

Vaikka temperaattifaageja ei yleensä pidetä soveltuvina faagihoidon, viimeaikaiset suositukset ovat ehdottaneet profaagin indusoinnin käyttöä vaihtoehtona perinteisille antibiooteille tai käytettäväksi niissä kliinisissä sovelluksissa, jotka kohdistuvat antibiooteille resistentteihin bakteereihin. Profaagin indusointi viittaa tilanteeseen, jossa profaagi (faagin geneettinen materiaali, joka on integroitu isäntäbakteerin genomiin) aktivoituu ja se aloittaa uuden faagin tuotannon. (Vu ym. 2024.)

Lääkäreiden haastattelut tukevat bakteriofaagien kliinisten kokeiden laajentamista ja korostavat niiden roolia lupaavana vaihtoehtona antibiooteille. Lääkäreiden päätöksessä määrätä faagihoidon tärkeimpiä tekijöitä ovat hoidon menestysprosentti, aika, jonka kuluessa hoito alkaa vaikuttaa, ja hoidon vaikutuksen suuruus. Aika, jonka hoito vie hyötyjen alkamiseen, on erityisen tärkeä, koska potilaat haluavat usein nopeaa helpotusta infektioista. (McCammon ym. 2024.)

Valtaosa Leen ym. (2024) haastattelemista lääkäreistä harkitsisi faagiterapian käyttöä, jos faagivalmiste täyttää Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston vaatimukset puhtauden ja turvallisuuden suhteen. Kuusi vastaajaa oli epävarmoja. Useimmat haastatellut myös harkitsisivat osallistuvansa faagiterapian kliinisiin kokeisiin, mikäli heille annetaan riittävä tuki. Yli 80 prosenttia vastaajista ilmaisi halukkuutensa osallistua faageja hyödyntäviin kliinisiin kokeisiin ja käyttää faageja kliinisenä palveluna. Lääkärit, jotka tunsivat faagiterapian hyvin, olivat vähemmän huolissaan faagivalmisteiden turvallisuudesta, kuin he, jotka eivät olleet perehtyneet faagiterapiaan. Kyselyssä 68 prosenttia infektiotautien asiantuntijoista piti Korean kansallista toimintasuunnitelmaa antimikrobi-resistenssiä vastaan riittämättömänä nykyisen AMR-kriisin hallitsemiseksi. Lisäksi 83,5 prosenttia uskoi vahvasti, että faagiterapia voisi olla tehokas ratkaisu tähän ongelmaan. (Lee ym. 2024.)

6.2 Faagiterapian haasteet

Kun bakteerit kehittyvät, ne kehittävät mekanismeja välttääkseen faagi-infektiot, mutta samalla ne kannustavat monia faageja kehittämään vastamekanismeja. Faagit ovat pakotettuja parasiitteja, jotka tarvitsevat bakteereita elääkseen. Bakteerit ovat kehittäneet keinoja torjua faagi-infektioita. Näitä puolustuskeinoja ovat muun muassa eksogeeniset fyysiset esteet ja endogeeniset sisäiset puolustusmekanismit, kuten CRISPR-järjestelmät, restriktiomuutokset ja abortiiviset infektiot. Yli 80 prosenttia bakteerigeeneistä vastaa saapuville virusinfektioille vähintään yhdellä rajoitus-muutossysteemillä. Isännät voivat muuttaa solukalvojaan niin, että ne ilmentävät uusia vastaanottavia pintaproteiineja torjuakseen faagien tarttumista. Vaihtoehtoisesti bakteerit voivat välttää infektion ilmentämällä faagien kohdesolupintojaan satunnaisesti vaihevaihteluiden tai fysiologisten säätelyiden aikana, mutta faagit voivat vastata tähän turvautumalla vaihtoehtoiisiin reseptoreihin tai isännän tärkeisiin pintarakenteisiin. Immuunijärjestelmät eivät ole läsnä vain monimutkaisissa monisoluisissa organismeissa. Prokaryooteilla on myös primitiivinen immuunijärjestelmä, joka tarjoaa sopeutuvan immunitetin bakteriofageja vastaan. Sopeutuvat immuunijärjestelmät, kuten CRISPR-Cas, kohdistavat ja hajottavat faageista ja muista vieraan perimän elementeistä peräisin olevia nukleiinihappoja, kun taas synnynnäiset immuunijärjestelmät luottavat enemmän restriktiomuutoksiin, DNA:n hajoamisjärjestelmiin ja abortiivisiin infektioiden. Isäntien aiheuttamat abortiiviset infektiomekanismit ovat erilaisia. Esimerkiksi *Lactococcus lactis* -bakteerissa abiZ-geeni nopeuttaa solun hajoamista ennen kuin virukset ehtivät kehittyä. *E. coli* -bakteerissa Lit-proteiinit estävät proteiinien valmistuksen, ja Rex-proteiinit A ja B tunnistavat faagin DNA–proteiinikompleksin, mikä johtaa solukalvon muutokseen ja solukuolemaan. Näitä mekanismeja käyttävät bakteerit estävät muiden bakteerien tarttumisen. Faagit voivat usein ylittää nämä puolustuskeinot muuntumalla tai hyödyntämällä bakteerien muutoksia, jolloin ne voivat olla alttiita muille faageille, jotka tarttuvat eri reseptoreihin. Faagit voivat myös vaikuttaa isäntänsä virulenssiin, mikä voi auttaa isäntiä selviytymään ihmisen immuunijärjestelmästä. Bakteerien kehittäessä tapoja vastustaa faageja, se voi vaikuttaa niiden kasvuun, virulenssiin ja kykyyn selvitä ympäristössä. (Dicks & Vermeulen 2024.)

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin faageja monimutkaisten virtsatietulehdusten hoitoon, lumelääke ja antibioottihoito johtivat 37 ja 28 onnistumisprosenttiin. Tämä ylitti faagihoidolla raportoidun 18 onnistumisprosentin. Tarvitaan perusteellisia ja hyvin suunniteltuja kliinisiä tutkimuksia faagihoidon ja yhdistetyn faagi–antibioottihoiton tehokkuuden arvioimiseksi. (Dicks & Vermeulen 2024.) Potilaiden äärimmäinen epäröinti

vaikuttaa negatiivisesti lääkäreiden halukkuuteen määrätä faagihoidoa. Kaikki McCammonin ym. (2024) haastattelemat lääkärit mainitsivat myös potilaiden painostuksen määrätä antibiootteja, joissain tapauksissa jopa päivittäin. Tärkeimpiä lääkäreiden haastattelussa ilmi tulleita huolenaiheita olivat faagihoidon mahdolliset sivuvaikutukset, hoitomenetelmien käytännöllisyys ja lisääntynyt näyttö turvallisuudesta. Osa vastaajista korosti, että on tärkeää ymmärtää bakteerien resistenssi faageihin ja niiden vaikutukset kehoon. Kustannuksetkin olivat keskustelussa ja ehdotettiin, että alkuinvestoinnit voisivat kompensoitua antibioottien käytön vähentämisellä tulevaisuudessa. (McCammon ym. 2024.)

Infektiotautien asiantuntijat korostivat tärkeimpinä asioina epävarmuutta faagihoidon turvallisuudesta ja tehosta, vaikeuksia löytää osallistujia klinisiin kokeisiin, pitkäaikaisen tulosten mittaamisen merkitystä sekä epävarmuuksia annostusstrategioista ja antotavoista. Faagiterapian käyttö vuodeosastoilla antibioottien lisänä tai vaihtoehtona ei ole hyvin tunnettua, mikä korostaa koulutuksen tarvetta. (Lee ym. 2024.)

Faagiterapiassa ei haluta käyttää lysogeenisiä eli temperaattifaageja. Ne voivat nimittäin integraasientsyymien avulla liittää genominsa isäntäbakteerin genomiin profaagitalassa, jossa faagigenomi replikoituu yhdessä isännän genomien kanssa. Vaarana on, että profaagissa voi olla mikrobilääkeresistenssi- ja toksinigeenejä, jotka voivat lisätä isäntäbakteerin elinkykyä ja patogeenisuutta. (Skurnik & Kiljunen 2016: 713.) Lysogeeniset faagit voivat siirtää antibioottiresistenssigeenejä bakteereille ja johtaa erittäin vastustuskykyisten patogeenien syntymiseen. Myös faagit, jotka ovat peräisin antibioottiresistenttien bakteerien infektiosta, voivat sisältää geenejä, jotka tuottavat vastustuskykyä samoille antibiooteille. (Dicks & Vermeulen 2024.) Appelmanin protokolla laajensi *A. Baumannii* infektoivien faagien isäntävalikoimaa faagicoctailissa. Vaikka indusoituneet faagit laajensivat cocktailin isäntähaitaria, niiden epävakaus tekee niistä sopimattomia terapeuttisiin tarkoituksiin. Appelmanin protokollaa käytetään itäeurooppalaisten tutkijoiden toimesta terapeuttisten faagien tuottamiseen, joilla on uusia lyyttisiä isäntäalueita. Protokollan tavoitteena on laajentaa faagien isäntävalikoimaa ja tuottaa siten laajan isäntäalueen faageja terapeuttisiin tarkoituksiin. (Vu ym. 2024.)

Vaikka faagiterapiaa pidetään lupaavana vaihtoehtona antibioottiresistenttien bakteerinfektioiden hoidossa, sen käyttöön liittyy yhä useita haasteita. Näihin kuuluu sopivimpien faagien valinta tiettyyn infektiioon, faagiresistenssin kehittymisen riski sekä isännän immuunivaste faageihin. Lisäksi uudet sääntelyvaatimukset tuovat omat haasteensa. Vaikka faagiresistenssin taustalla olevia mekanismeja ymmärretään yhä paremmin, monia bakteerien puolustusjärjestelmiä ei ole vielä luokiteltu tai ne ovat yhä

tuntemattomia. Tarvitaan runsaasti lisää tutkimusta, jotta voimme täysin ymmärtää, miten bakteerit kehittävät resistenssiä faageja vastaan, erityisesti ihmisen elimistössä. (Dicks & Vermeulen 2024.)

7 Pohdinta

7.1 Eettisyys

Hyvän tieteellisen käytännön (HTK) peruseriaatteina ovat luotettavuus, rehellisyys, arvostus ja vastuunkanto. Hyvän tieteellisen käytännön toteutuminen korkeakouluopinnoissa ja opinnäytetöissä varmistetaan noudattamalla HTK-ohjeen menettelytapoja. Näihin ohjeisiin sisältyvät rehellisyys, huolellisuus ja tarkkuus tutkimustyössä, tulosten dokumentoinnissa ja esittämisessä, sekä tutkimusten ja niiden tulosten arvioinnissa. Valmis opinnäytetyö varmistettiin plagioinnin varalta Turnitin –plagiointitarkistus ohjelman avulla. Opinnäytetyön koko prosessi suunniteltiin, toteutettiin ja dokumentoitiin huolellisesti. Tutkimuksen tekemiseen sovellettiin kriteerien mukaisia ja eettisiä tiedonhankinta-, tutkimus- ja arviointimenetelmiä. Tieteellisen tiedon luonteeseen kuuluva avoimuus ja vastuullinen tiedeviestintä tutkimusten tuloksia julkistaessa toteutui tutkimusta tehdessä. Muiden tutkijoiden tekemät aiemmat tutkimukset aiheesta otettiin huomioon asianmukaisella tavalla ja viitattaessa heidän julkaisuihinsa, sekä tutkimusta tehdessä kunnioitettiin aiempien tutkijoiden työtä. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023.)

7.2 Sisällön ja laadun arviointi

Laadunarviointi tarkoittaa, että jokainen valikoitu tutkimus arvioidaan erikseen tai käsitellään yhtenä kokonaisuutena. Tässä tutkimuksessa on käytetty aineiston valinnassa sisäänotto- ja poissulkukriteerien määrittämiseen yksilöllistä harkintaa. Kirjallisuuskatsauksen tekijän täytyy pystyä perustelemaan päätöksensä selkeästi ja läpinäkyvästi vakuuttaakseen, että aineisto vastaa tavoitteiden mukaisesti tutkimuskysymykseen ja luo puolueettoman kuvan siitä, mikä on tarkasteltavan ilmiön tai aihepiirin tietämys alalla. Kirjallisuuskatsauksen tulee olla toistettavissa ja osoittaa selkeästi, miten merkittävät tutkimuskohteet tunnistettiin, mitkä tutkimuskohteet valittiin analysoitavaksi, miten seulonta suoritettiin, sekä kuinka kattavasti ja läpinäkyvästi prosessin aikana on työskennelty. Valitut tutkimukset arvioidaan julkaisuvuoden, kirjoittajien auktoriteetin ja julkaisufoorumien mukaan. (Vilka 2023: Luku 3.) Analyysin etenemisen kuvaamiseksi

raporttiin liitettiin taulukoita ja kuvioita, jotka havainnollistavat luokittelua. Tämä auttaa osoittamaan, että tulokset ovat saatu analyysin perusteella eikä tekijän henkilökohtaisen tulkinnan tai sattumanvaraisen kuvauksen perusteella. Sisällön analyysin raportoinnin onnistuminen on keskeinen osa luotettavuuden todentamista. Sisällönanalyysin raportoinnissa tulokset esitetään tehdystä luokittelusta käsin. (Elo ym. 2022: 223.)

Tässä työssä on käytetty PubMed ja ScienceDirect tietokannoista haettuja tutkimuksia, jotka on julkaistu vuonna 2024, joka korostaa niiden ajankohtaisuutta. Tutkimukset ovat vertaisarvioituja, mikä takaa aineiston luotettavuuden. Hakuprosessi, sisällönanalyysi sekä sisäänotto- ja poissulkukriteerit on läpinäkyvästi raportoitu taulukoiden sekä sanallisesti tekstinä. Hakuprosessi oli vaikein työvaihe opinnäytetyö prosessin aikana. Käytetyt hakutermit olivat toimivat, vaikka perusteellisempi hakutapa olisi voinut parantaa hakutuloksia. Tässä työssä ei voida katsoa saadun kaikkea mahdollista tietoa faagiterapian mahdollisuuksista ja haasteista. Katsaus on kuitenkin tuoreen, vertaisarvioitun tiedon perusteella tehty ja tulokseksi on saatu laaja-alainen kuva faagiterapian nykytilanteesta, mahdollisuuksista, haasteista ja tulevaisuudennäkymistä. Tutkimukset ovat lähtöisin Euroopasta, Afrikasta ja Koreasta, joten aiheetta on saatu kuvattua maailmanlaajuisesti. Analysoitu aineisto on suppea, mikä on syytä huomioida tutkimuksen tuloksia tulkittaessa. Analyysiin on voinut vaikuttaa tiedot muistakin katsauksessa käytetyistä lähteistä. Muut käytetyt lähteet ovat myös eri puolilta maailmaa. Tutkimukset ovat englanninkielisiä, joten käännösvirheet opinnäytetyöprosessin aikana ovat myös mahdollisia, vaikka apuna on käytetty sanakirjaa ja ammattisanastoa.

7.3 Johtopäätökset

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuoreen kirjallisuuden pohjalta koota faagiterapiasta ajankohtainen laaja-alainen kuva sen mahdollisuuksista vakiintuneena hoitomuotona tulevaisuudessa sekä selvittää faagiterapian käytön ja kehityksen haasteita. Aineistossa ja muissa käytetyissä lähteissä korostui bakteriofagien biologiset ominaisuudet, joita voidaan hyödyntää lääketieteessä. Jotkin bakteriofagien ominaisuuksista toisaalta myös aiheuttavat haasteita faagiterapian kehityksessä vakiintuneeksi hoitomuodoksi. Lisäksi haasteita lisäävät bakteerien biologiset ominaisuudet ja vuorovaikutus faagien kanssa. Faagien ja bakteereiden vuorovaikutus aiheuttaa kummallekin evoluutio painetta. Bakteerit kehittävät vastustuskykyä faageja kohtaan ja faagit kehittävät uusia tapoja infektoida isäntänsä.

Isäntäspesifisyys, nopea tappokyky sekä kyky lisääntyä isäntäsoluissa ovat faagien parhaimpia ominaisuuksia niiden terapeuttista käyttöä ajatellen. Antibiootteihin verrattuna spesifiset bakteriofagit häiritsevät ihmisten normaalia mikrobiomia merkittävästi vähemmän, sillä faagit ovat jo luonnostaan osa mikrobiomia (Lee ym. 2024). Pienen kokonsa ansiosta faagit ulottuvat myös hoitamaan infektioita paikoista, joihin antibiootit eivät pää-se vaikuttamaan (Creative Biolabs a; Vu ym. 2024.)

Bakteriofagit ovat erikoistuneet niille spesifien bakteerien tuhoamiseen, joten ne säilyttävät elimistölle hyödylliset mikrobit koskemattomina (HUS 2023). Faagit eivät lisääny elimistössä, kun niiden spesifinen isäntäbakteeri on hävinnyt, immuunijärjestelmä poistaa faagit elimistöstä osana normaalia toimintaansa. Faagit replikoituvat vain isäntäbakteerissaan. Bakteerisolut ja eukaryootiset solut ovat merkittävästi erilaisia rakenteeltaan ja toiminnaltaan, joten faagit eivät voi infektoida ihmisten soluja. (Tervonen & Kiljunen 2022: 109.)

Isäntäspesifisyys voi toisaalta aiheuttaa haasteitakin (Vu ym. 2024.) Isännät voivat estää faagien tarttumisen muuttamalla solukalvojaan ja ilmentämällä uusia vastaanottavia pintaproteiineja, jolloin ne voivat olla alttiita muille faageille, jotka tarttuvat eri reseptoreihin. Vaihtoehtoisesti bakteerit voivat välttää infektion muuntamalla faagien kohdesolupintojaan satunnaisesti vaihevaihteluiden tai fysiologisten säätelyiden seurauksena. (Dicks & Vermeulen 2024.) Tämän rajoituksen voittamiseksi, on strategiaksi ehdotettu faagikoulutusta, joka tunnetaan myös nimellä faagisopeutuminen tai faagien esisopeutuminen. Strategian tavoitteena on laajentaa faagien isäntävalikoimaa ja tuottaa siten laajan isäntäalueen faageja terapeuttisiin tarkoituksiin. (Vu ym. 2024.) Jotta voitaisiin turvata jokaiselle potilaalle infektion hoitoon soveltuva faagivalmiste, tulisi faagilaboratorioissa olla merkittävä määrä faageja. Helsingin faagilaboratorioon tarvitaan arviolta 2000 erilaista bakteriofagia, jotta ne kattaisivat yleisimmät suomessa tavatut patogeeniset bakteerit. Vuonna 2023 erilaisia bakteriofageja on ollut Helsingin laboratoriossa noin 500. (HUS 2023.)

Faagien kyky vaikuttaa bakteerien rakenteisiin ja tuhota biofilmiä korostui myös aineistossa ja käytetyissä lähteissä. Faagien tuottamat depolymeraasi entsyymit hajottavat biofilmiä ja auttavat faageja tunkeutumaan bakteerin sisälle. Faagien biofilmin tuhoamiskyvyn ansiosta niitä voidaan hyödyntää myös lääkinnällisten laitteiden puhdistuksessa biofilmistä ja suojaamisessa sen muodostumiselta, esimerkiksi katetri voidaan faagien avulla suojata biofilmiltä. Näiden faagien tuottamien entsyymien avulla voidaan lisäksi kehittää rokotteita, jotka torjuvat antibiooteille resistenttien bakteerikantojen kapsuleita (Vu ym. 2024; Dicks & Vermuelen 2024.)

Aineistosta käy ilmi faagiterapian ja antibiootihoidon yhdistelmän tehokkuus. Faagit auttavat antibiootteja vaikuttamaan bakteereihin sekä saavuttamaan infektoituneet alueet helpommin esimerkiksi tuhoamalla biofilmin, jotta antibiootti voi saavuttaa patogeeniset bakteerit. Faagit voivat joissain tapauksissa myös lisätä bakteerien herkkyyttä antibiooteille. (Vu ym. 2024; Dicks & Vermeulen 2024.) Antibiootit puolestaan aiheuttavat isäntä-bakteerille stressitilanteen, jolloin faagit pystyvät helpommin vaikuttamaan isäntäänsä (Kasman & Porter 2023). Faagien tuottamien lysiini proteiinien toimintapa on myös johtanut lysiini-antibiootti yhdistelmien käyttöön. Koska lysiinillä on kyky hajottaa peptidoglykaania, näiden yhdistelmien avulla voidaan torjua antibiooteille resistenttejä bakteereja. (Dicks & Vermeulen 2024.)

Riskitekijöitä faagien genomissa voi aiheuttaa niiden lysogeeniset ominaisuudet. Temperaattifaagit, voivat siirtää eteenpäin isäntäbakteerin mikrobilääkeresistenssi- tai toksinigeenejä, tällaisen ominaisuuden omaavat faagit pystytään kuitenkin tutkimuksin tunnistamaan ja sulkemaan pois (Kungas 2023). Temperaattifaagin DNA yhdistyy isäntäsolun DNA:han muodostaen profaagin, joka elää latenttina isäntäsolun sisällä. Isäntäsolun stressitilanteessa profaagi voi kuitenkin jälleen aktivoitua ja siirtyä lyttiseen sykliin, jossa se monistuu ja lopulta tuhoaa isäntäsolun vapauttaen uusia faageja. Tällaisia stressitilanteita voivat olla muutokset lämpötilassa, pH:n muutos, ravinteiden puute, osmoottinen stressi eli suolapitoisuuden muutos tai vedensaatuavuus, hapen puute tai hapen ylimäärä riippuen siitä onko isäntä aerobinen vai anaerobinen bakteeri, säteily, antibiootit ja muut kemikaalit, isäntäorganismien immuunivaste eli esimerkiksi elimistön fagosytoosin kohteeksi joutuminen tai komplementtijärjestelmän hyökkäys. (Kasman & Porter 2023.)

Johtopäätöksenä voidaan todeta faagiterapian olevan tehokas hoitomuoto vaihtoehdoksi antibiooteille tai antibiootihoidon kanssa yhdessä käytettäväksi. Bakteriofagien biologiset ominaisuudet ovat terapeuttisiin tarkoituksiin hyvin soveltuvat. Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan myös puoltaa sen vakiinnuttamista hoitomuodoksi tulevaisuudessa (McCammon ym. 2024; Lee ym. 2024). Lisätutkimuksia faagien sekä bakteereiden ominaisuuksista ja toiminnan mekanismeista tarvitaan silti yhä ennen faagiterapian vakituista käyttöönottoa. Antibioottiresistenssin kasvaessa faagiterapia tulisi mahdollisimman nopeasti saada kehitettyä turvalliseksi ja kestäväksi hoitomuodoksi.

7.4 Ammatillinen kehittyminen

Opinnäytetyö prosessin aloittaminen tuntui vaikealta, koska kirjallisuuskatsaus oli uusi tuttavuus enkä ollut perehtynyt siihen aiemmin tutkimusmenetelmänä. Kirjallisuuskatsaus oli mielestäni paras tutkimusmenetelmä tämän aiheen käsittelyyn. Tutkittuani menetelmää ja päästyäni jyvälle siitä, aloin suunnittelemaan opinnäytetyötäni. Mietin mitkä tutkimuskysymykset tai –ongelmat toisivat parhaiten esiin sen, mitä haluan opinnäytetyössäni tuoda esille. Aihe on ajankohtainen ja mielestäni erittäin tärkeä. Tutkimuskysymyksen pohjalta aloin suunnitella tiedonhakuprosessia. Hain apua prosessin suunnitteluun ja tutkin kirjallisuutta, sekä korkeakoulujen ohjeistuksia kirjallisuuskatsauksen tiedonhakuprosessin tekoon. Tutkin myös sisällönanalyysin tekemistä ja sen eri vaiheita, koska sekin oli minulle täysin uusi asia. Olin koko prosessin ajan yrittänyt tarkasti seurata eri työvaiheiden ohjeistuksia ja parhaani mukaan noudatin niitä. Käyttämäni aineistot kuin myös itse kirjoittamani teksti sisältää paljon tieteellisiä käsitteitä, joten jouduin hakemaan paljon tietoa vain eri sanojen merkityksistä. Tästä syystä avasin tekstiin mahdollisimman paljon erilaisia käsitteitä ja asioiden tarkoituksia, jotta jokaisen lukijan olisi helpompi ymmärtää lukemaansa. Opin paljon opinnäytetyöprosessin aikana, niin tiedonhausta kuin myös tutkimuksen tekemisestä ja tieteellisestä kirjoittamisesta. Eri lähteistä tietoa hakiessa myös kriittinen ajattelu harjaantui. Prosessi oli aikaa vievä ja raskas, mutta myös antoisa ja erittäin opettavainen.

Lähteet

Antibiottiresistenssi. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos. Päivitetty 11.11.2021.

<<https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/audit-ja-torjunta/antibiottiresistenssi>>

Viitattu 30.1.2024.

Antimicrobial resistance. World health organization. Päivitetty 21.11.2023.

<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>> Viitattu

3.7.2024.

Aromataris, Edoardo & Munn, Zachary 2020. JBI Manual for Evidence Synthesis.

<<https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01>> Viitattu 21.5.2024.

Artawinata, Putri Christy & Lorraine, Sesilia & Waturangi, Diana Elizabeth 2023. Isolation and characterization of bacteriophages from soil against food spoilage and food-borne pathogenic bacteria. Scientific Reports 13 (9282). <<https://www.nature.com/articles/s41598-023-36591-6>>

Bacteriophages. Bacteria-infecting viruses. The lytic and lysogenic cycles. Khan Academy. <<https://www.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>> Viitattu 2.7.2024.

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 38/2023. Finres –raportti 2022. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 2023b.

<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/147710/URN_ISBN_978-952-408-187-0.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Viitattu 5.12.2023.

Bakteriofageista ratkaisu antibiottiresistenssiin. HUS. Julkaistu 14.6.2023.

<<https://www.hus.fi/ajankohtaista/bakteriofageista-ratkaisu-antibiottiresistenssiin>> Viitattu 14.5.2024.

Create Professional Science Figures in Minutes. BioRender. <<https://www.biorender.com/>> Kuva luotu 28.5.2024.

De Oliveira, David M & Forde, Brian M & Kidd, Timothy J & Harris, Patrick N A & Schembri, Mark A & Beatson, Scott A & Paterson, David L & Walker, Mark J 2020. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* 33 (3). <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00181-19>> Viitattu 3.7.2024.

Debarbieux, Laurent & Pirnay, Jean-Paul & Verbeken, Gilbert & De Vos, Daniel & Merabišvili, Maia & Huys, Isabelle & Patey, Olivier & Schoonjans, Dirk & Vaneecoutte, Mario & Zizi, Martin & Rohde, Christine 2015. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiology Letters* 363 (2) <<https://academic.oup.com/femsle/article/363/2/fnv225/2600000?login=false>> Viitattu 17.5.2024

Dicks, Leon M. T. & Vermeulen, Wian 2024. Bacteriophage–Host Interactions and the Therapeutic Potential of Bacteriophages. *Viruses* 16 (3): 478 <<https://doi.org/10.3390/v6030478>>

Discovery of phage targeting bacteria. Creative Biolabs a. <<https://phagenbio.creative-biolabs.com/discovery-of-phage-targeting-bacteria.htm>> Viitattu 16.6.2024.

Elo, Satu & Kajula, Outi & Tohmola, Anniina & Kääriäinen Maria 2022. Laadullisen sisällönanalyysin vaiheet ja eteneminen. *Hoitotiede* 34 (4). Sivut 215-225. <[Laadullisen sisällönanalyysin vaiheet ja eteneminen - pdf \(journal.fi\)](#)>

Hyvä tieteellinen käytäntö. Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Päivitetty 9.10.2023. <<https://tenk.fi/fi/tiedevilppi/hyva-tieteellinen-kaytanto-htk>> Viitattu 31.7.2024.

Kasman, Laura M. & Porter, La Donna 2022. Bakteriophages. StatPearls Publishing 2024/1. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/>> Viitattu 16.6.2024.

Koskiahho, Briitta 2017. Superbakteerit muuttamassa elämäämme ja yhteiskuntaamme. *Tieteessä tapahtuu* 35 (5). <<https://journal.fi/tt/article/view/65830>> Viitattu 9.3.2024.

Kungas, Milja 2023. Antibiootit köyhdyttävät lasten suolistomikrobistoa ja ovat yhteydessä ylipainoon. *Helsingin Uutiset*. <<https://www.helsinginutiset.fi/teemat/5749156>> Viitattu 14.5.2024.

Kunnela, Arja 2023. Opinnäytetyön ohjaajan käsikirja. Tiedonhankinta. Jyväskylän ammattikorkeakoulu JAMK. <<https://oppimateriaalit.jamk.fi/yamk-kasikirja/tiedonhankinta/>> Viitattu 5.12.2023.

Lee, Shinwon & Lynch, Stephanie & Lin, Ruby & Myung, Heejoon & Iredell, Jonathan R. 2024. Phage Therapy in Korea: A Prescribers' Survey of Attitudes Amongst Korean Infectious Diseases Specialists Towards Phage Therapy. *Infect Chemother* 56 (1). Sivut: 57-65. <https://icjournal.org/DOIx.phpid=10.3947/ic.2023.0067#_ID_SECTION_3>

Leskelä, Anni & Saxén, Heikki 2017. Antibioottiresistenssi – missä mennään? *Tieteessä tapahtuu* 35 (4). Sivut 23-28. <<https://journal.fi/tt/article/view/64673>> Viitattu 30.11.2023.

McCammon, Sophie & Makarovs, Kirils & Banducci, Susan & Gold, Vicki 2024. Factors of prescribing phage therapy among UK healthcare professionals: Evidence from joint experiment and interviews. *PLOS ONE* 19 (5). <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0303056>>

Metropolia LibGuides. Metropolian kirjasto- ja tietopalvelut. <<https://libguides.metropolia.fi/az.php>>

Mikrobilääkeresistenssi on kansainvälinen terveysuhka, jonka taltuttamiseen tarvitaan toimia kaikilla tasoilla. *Terveiden ja hyvinvoinninlaitos* 2023a. <<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/-/mikrobilaakeresistenssi-on-kansainvalinen-terveysuhka-jonka-taltuttamiseen-tarvitaan-toimia-kaikilla-tasoilla?redirect=%2Ffi%2Fweb%2Finfektiotaudit-ja-rokotukset%2Faudit-ja-torjunta%2Fantibioottiresistenssi>> Viitattu 30.1.2024.

Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 4/2017. Sosiaali- ja terveysministeriö. <https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/79886/STM_4_17_mikrobilaakeresistenssin_torjunnan_kansallinen_toimintaohjelma_WWW.pdf;jsessionid=1A71566393E2B0FAB43BB0CA090C0FAA?sequence=1> Viitattu 30.1.2024.

Production and Purification of Phage. Creative Biolabs b. <https://phagenbio.creative-biolabs.com/production-and-purification-of-phage.htm?gclid=EAlaIQobChMIm-KPwj4zghgMVqBCiAx0yGQaFEAAYAiAAEgl67PD_BwE> Viitattu 16.6.2024.

Salakari, Minna 2020. Systemoitu kirjallisuuskatsaus tiedon tuottamisen menetelmänä. Turku AMK – Turku University of Applied Sciences. <https://tohtori.turkuamk.fi/uploads/2020/04/92b18b03-kirjallisuuskatsaus_20.4.20.pdf> Viitattu 5.12.2023.

Salminen, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. 1. painos. Vaasan Yliopisto. <https://www.uwasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf> Viitattu 12.12.2023.

Salminen, Ari 2023. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja joihinkin hallintotieteellisiin sovelluksiin. 2. painos. Vaasan Yliopisto. <<https://osuva.uwasa.fi/bitstream/handle/10024/15470/978-952-395-081-8%20%28PDF%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y>> Viitattu 21.5.2024.

Sapkota, Anupama 2022. Bacteriophage- Definition, Structure, Life Cycles, Applications, Phage Therapy. Microbe Notes. <<https://microbenotes.com/bacteriophage/>> Viitattu 2.7.2024.

ScienceDirect 2024. Elsevier. <<https://www.elsevier.com/products/sciencedirect>> Viitattu 14.5.2024.

Skurnik, Mikael & Kiljunen, Saija 2016. Bakteriofagihoidon mahdollisuudet. Duodecim 132 (8). Sivut 712–719. <<https://helda.helsinki.fi/server/api/core/bitstreams/b8a649f4-b95f-4b6f-aba8-f4f4af8f7d7b/content>> Viitattu 14.5.2024.

Tartuntatautilaki 1227/2016. Annettu Helsingissä 21.12.2016. <<https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2016/20161227>> Viitattu 30.1.2024.

Tervonen, Jussi & Kiljunen, Saija 2022. Bakteriofagiterapia. Dosis: farmaseuttinen aikakauskirja, 38 (1). Sivut 102-119. <https://dosis.fi/wp-content/uploads/2022/03/102%E2%80%93119_Dosis_1-22_Tervonen-.pdf>

Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses 2023. Prisma.
<<http://prisma-statement.org/>>

Tuomi, Jouni & Saarijärvi, Anneli 2018. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. E-kirja. Tammi. Luku 4.

Vilkkä, Hanna 2023. Kirjallisuuskatsaus metodina, opinnäytetyön osana ja tekstilajina. E-kirja. Helsinki: Art House. Luku 3.

Vu, Thao Nguyen & Clark, Justin Ryan & Jang, Eris & D'Souza, Roshan & Nguyen, Le Phuong & Pinto, Adren Naina & Yoo, Seongjun & Abadie, Ricardo & Maresso, Anthony William & Yong, Dongeun 2024. Appelmans protocol – A directed in vitro evolution enables induction and recombination of prophages with expanded host range. Virus Research 339. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170223002344#sec0002>> Viitattu 5.8.2024.

Liite 1. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt tutkimusartikkelit taulukoituna

Tutkimus, tekijät(t), julkaisu- vuosi, lehti, maa	Tutkimuksen tarkoitus	Tulokset
<p>Bacteriophage–Host Interactions and the Therapeutic Potential of Bacteriophages</p> <p>Dicks, Leon M. T. & Vermeulen, Wian</p> <p>2024</p> <p>Viruses 16 (3): 478</p> <p>Etelä-Afrikka</p>	<p>Tutkimus käsittelee bakteriofagien rakennetta, toimintaperiaatetta ja käyttöä infektioiden hoidossa sekä faagiterapian ongelmia. Lisäksi käydään läpi faagiterapian potentiaalia ja geenitekniikan vaikutusta faageihin. Tutkimuksessa esitetään yhteenveto faagien ja bakteerien välisistä vuorovaikutuksista ja resistenssimekanismeista, joita bakteerit ovat kehittäneet faagihyökkäyksiä vastaan. Faagien ja faagiperäisten proteiinien roolia bakteeri-infektioiden torjunnassa käsitellään ja faagihoidon mahdollisia ongelmia korostetaan. Faagi-infektioiden paranemista geenitekniikan avulla tutkitaan.</p>	<p>Faagiterapia on lupaava hoitomuoto, joka vaatii vielä kuitenkin paljon lisätutkimuksia. Parhaiten se sopii käytettäväksi yhdessä antibioottien kanssa. Faagihoido voi olla erittäin tehokas patogeenien hävittämiseen. Faagien suurin etu antibioottien käyttöön verrattuna on niiden nopea tuhoamiskyky sekä kyky lisääntyä isäntäsolussa. Faagit saattavat lisätä antibioottiherkkyyttä ja antibioottien kanssa yhdessä käytettynä voidaan pitää hallinnassa faagiresistenttien patogeenien ilmaantuminen. Bakteeri- ja faagigenomien sekvensointi on tärkeää patogeenien puolustusjärjestelmien tunnistamiseksi. Tämä auttaa meitä myös valitsemaan faageja, ymmärtämään paremmin, kuinka bakteerien puolustusjärjestelmät vaikuttavat faagihoidon, ja oppimaan lisää faagien käyttämistä puolustusstrategioista bakteerien vastustamiseen. Faagien ja bakteerien välisen yhteisevoluution ymmärtäminen edellyttää syvällisempää tietoa, ennen kuin faagihoidon voidaan julistaa vastaukseksi laajemman infektiokirjon hoitoon.</p>

<p>Factors of prescribing phage therapy among UK healthcare professionals: Evidence from conjoint experiment and interviews</p> <p>McCammon, Sophie & Makarovs, Kirils & Banducci, Susan & Gold, Vicki</p> <p>2024</p> <p>PLOS ONE 19 (5)</p> <p>Yhdistynyt kuningaskunta</p>	<p>Tutkimuksen tarkoitus on tarjota alustavaa tietoa sekä riippumatonta näkemystä lääketieteen ammattilaisten näkemyksistä faagihoidon mahdollisuuksista Isossa-Britanniassa sekä selvittää lääketieteen ammattilaisten kiinnostusta faagiterapiaan hoitomuotona ja lääkäreiden halukkuutta määrätä faagihoidoa potilaille ja selvittää mitkä asiat vaikuttavat faagiterapian valitsemiseen hoitomuotona.</p>	<p>Lääketieteen ammattilaisten haastattelut osoittavat tukea bakteriofagien kliinisten tutkimusten laajentamiselle ja korostavat niiden roolia hyvänä vaihtoehtona antibiooteille. Haastattelu paljastaa, että onnistumisprosentti, sivuvaikutusten määrä ja potilaan suhtautuminen hoitoon ovat ratkaisevia tekijöitä faagihoidon määräämisessä; sitä vastoin antoreitin, hoitotyypin ja infektion vakavuuden vaikutukset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Yleislääkärit yleensä suosittelevat faagihoidoa potilaille todennäköisemmin kuin muut terveydenhuollon ammattilaiset. Tulokset viittaavat siihen, että faagiterapialla on potentiaalia tulla hyväksytyksi käyttöön Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Kaiken kaikkiaan havainto oli, että kiinnostus faagihoidon kehittämiseen ja toteuttamiseen vaihtoehtoisena hoitomuotona on suuri.</p>
---	---	---

<p>Phage Therapy in Korea: A Prescribers' Survey of Attitudes Amongst Korean Infectious Diseases Specialists Towards Phage Therapy</p> <p>Lee, Shinwon & Lynch, Stephanie & Lin, Ruby & Myung, Heejoon & Iredell, Jonathan R.</p> <p>2024</p> <p>Infect Chemother 56 (1). Sivut: 57-65</p> <p>Etelä-Korea</p>	<p>Tarkoituksena oli selvittää lääkäreiden tietoa ja mielipiteitä faagiterapiasta bakteeri-infektioiden hoitomuotona. Koreassa ei käytetä faagiterapiaa, joten tämä on tärkeä ensimmäinen askel määrittäessä lääkäreiden asenteita. Vaikka se on edelleen tutkittava hoitomuoto, jota Korean elintarvike- ja lääketurvallisuusministeriö valvoo, useat maat ovat ottaneet käyttöön erilaisia lähestymistapoja tarjotakseen faagiterapiaa infektioiden hoitoon, esimerkiksi Belgiassa, Australiassa ja Yhdysvalloissa. Tutkimus, että <i>A. Baumannii</i>, <i>Enterobacteriales</i>, <i>P. Aeruginosa</i>, <i>S. Aureus</i> ja <i>E. Faecium</i> ovat viisi tärkeintä bakteeripatogeeniä Koreassa. Kaikki nämä organismit (ESKAPE-patogeenit) ovat tunnettuja monilääkeresistensistä maailmanlaajuisesti. Korealla on huomattava monilääkeresistenttien organismien (MDRO) taakka; tuoreessa tutkimuksessa arvioitiin, että MDRO-bakteremioiden vuotuinen määrä oli 7979 ja MDRO-bakteremioiden aiheuttamia kuolemia oli 3280.</p>	<p>90/91 vastaajista ilmoitti olevansa korealaisia tartuntatautien asiantuntijoita tai harjoittelijoita. Kymmenen 91:stä (11,0 %) vastaajasta arvioi olevansa hyvin perillä faagihoidosta. Suurin osa (93,4 %) vastaajista harkitsisi faagihoidon käyttöä, jos faagivalmisteen turvallisuus on taattu, ja 80 % vastaajista harkitsisi osallistumista klinisiin tutkimuksiin, joissa faagihoidoa tuetaan riittävästi. Suurin huolenaihe oli epävarmuus turvallisuudesta (73,6 %) ja tehosta (65,9 %). <i>A. Baumannii</i> sijoitettiin faagiterapiatutkimuksen ensisijaiseksi tavoitteeksi, samoin kuin luu- ja nivelinfektiot. Korean tartuntatautien asiantuntijat ovat vastaanottavaisia faagiterapialle, mutta parempi turvallisuus, tehokkuus ja kliiniset tutkimukset ovat perusteltuja faagihoidon edistämiseksi Korean terveydenhuoltojärjestelmässä. Mielenkiintoista on, että ne, jotka vastasivat olevansa hyvin perillä faagihoidosta, olivat huomattavasti vähemmän huolissaan faagien käytön turvallisuudesta. Yhteenvetona voidaan todeta, että faagihoidon toteuttaminen antibioottien lisänä ja/tai vaihtoehtona antibiooteille ei ollut kovin tunnettua tämän erikoistuneen kohortin keskuudessa, mikä korosti koulutuksen tarvetta.</p>
---	---	---

<p>Appelmans protocol – A directed <i>in vitro</i> evolution enables induction and recombination of prophages with expanded host range</p> <p>Vu, Thao Nguyen & Clark, Justin Ryan & Jang, Eris & D'Souza, Roshan & Nguyen, Le Phuong & Pinto, Adren Naina & Yoo, Seongjun & Abadie, Ricardo & Maresso, Anthony William & Yong, Dongeun</p> <p>2024</p> <p>Virus Research 339</p> <p>Etelä-Korea</p>	<p>Tutkimus käsittelee Appelmanin protokollan käyttöä faagien isäntävalikoiman laajentamiseen. Lisäksi käsitellään geenitekniiikan hyötyjä ja ongelmakohtia faageissa. Tavoitteena oli arvioida Appelmanin protokollan tehokkuutta <i>A. Baumannii</i> bakteereille spesifisen faagiseoksen isäntävalikoiman laajentamista, tutkia geneettisiä mekanismeja, joiden avulla protokolla voi tuottaa laajan isäntäalueen faageja ja varmistaa mahdollisuus käyttää protokollasta saatuja laajennetun isäntäalueen faageja terapeuttisiin tarkoituksiin.</p>	<p>Tulokset osoittavat, että Appelmanin protokolla voi tehokkaasti laajentaa faagicoctailin isäntävalikoimaa. Profaagi-induktio ja rekombinaatio myötävaikuttavat isäntävalikoiman laajenemiseen. Tuloksena saatujen laajennetun isäntäalueen faagien geneettinen analyysi paljasti, että ne olivat yhdistelmä-DNA-tekniisiä johdannaisia profaageista, jotka oli indusoitu kohdatuista kannoista. Havainto viittaa siihen, että nämä indusoidut faagit, joille on tunnusomaista niiden rajoitettu stabiilius, eivät ole sopivia ehdokkaita terapeuttiseen käyttöön.</p>
--	---	--

Liite 2. Sisällönanalyysin alkuperäisilmaukset

Tutkimus	Alkuperäisilmaus	Suomennettu pelkistetty ilmaus	Alaluokka
Bacteriophage–Host Interactions and the Therapeutic Potential of Bacteriophages Dicks, Leon M. T. & Vermeulen, Wian	The biggest advantage of using phages to treat infections lies in their ability to produce enzymes that interact with bacterial surfaces or destroy biofilms. Depolymerases of phages destroy biofilms to gain access to bacterial cells.	Faagien suurin etu infektioiden hoidossa on niiden kyky vaikuttaa bakteerien pintoihin ja hajottaa biofilmejä.	Kyky vaikuttaa bakteerien pintoihin. Kyky vaikuttaa biofilmiin.
	As bacteria evolve, they generate mechanisms to avoid phage infection but in doing so they encourage many phages to evolve counter mechanisms. Hosts may change their cell walls such that they express new RBPs to combat phage adsorption. In this instance, phages can adapt to these changes.	Bakteerien kehittyminen faageja vastaan kannustaa faageja kehittämään vastatoimia.	Faagien kyky kehittyä.
	Phages were successfully used in the treatment of a multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infection and the eradication of <i>P. aeruginosa</i> from aortic grafts. Clinical improvement was seen in 79% of patients and bacterial eradication in 87% of patients who were on phage therapy.	79%:lla potilaista oli kliinistä paranemista, ja 87%:lla bakteerit hävitettiin faagihoidon avulla.	Infektioiden hoito faagien avulla.
	The mode of action of lysins has led to lysin-based medicinal applications, such as lysin–antibiotic combinations that can combat antibiotic-resistant bacteria	Lysiinit ovat johtaneet lysiinipohjaisten lääkkeiden kehittämiseen, jotka voivat taistella antibiootti-resistenttejä bakteereja vastaan.	Lääkkeiden kehitystä resistenttejä bakteereja vastaan.
	Researchers are looking into exploiting phage-derived depolymerases to make bacteria less virulent, assist in antibiotic treatment, act as prophylactics on medical devices, and improve immune responses to bacterial infections. There is strong evidence that phage depolymerases have potential as anti-biofilm agents	Faagiproteiinit voivat vähentää bakteerien haitallisuutta, auttaa antibiootihoidossa, toimia lääkinnällisten laitteiden suojana ja parantaa immuunivastetta bakteerinfektioissa.	Infektioiden hoito faagien avulla. Apuna antibiootihoidossa.

	<p>Bacteriophages have been investigated for their potential prophylactic use in lining medical equipment, especially catheters. Other studies have shown that catheters coated with bacteriophages can prevent biofilm formation</p>	<p>Faageilla päällystetyt lääkinälliset laitteet voivat estää biofilmin muodostumista.</p>	<p>Kyky vaikuttaa biofilmiin.</p>
	<p>In-depth studies on depolymerases produced by phages may lead to the development of vaccines against capsules of antibiotic-resistant bacterial strains.</p>	<p>Faagidepolymeraasitukimukset voivat johtaa rokotteiden kehittämiseen, jotka torjuvat antibioottilääkkeitä kestäviä bakteerien kapsuleita.</p>	<p>Lääkkeiden kehitystä resistenssiä vastaan.</p>
	<p>Phage therapy might be highly efficacious in eradicating pathogens in well-defined and circumscribed infected niches, particularly if used in combination with antibiotics. The biggest advantage of phage therapy over the use of antibiotics lies in their rapid killing abilities and that they can self-replicate at the site of infection. Phages may increase antibiotic susceptibility in specific cases</p>	<p>Faagiterapia voi olla tehokas patogeenien torjunnassa infektioidissa, erityisesti yhdistettynä antibiootteihin. Faagit tappavat nopeasti ja lisääntyvät, mikä on niiden suurin etu antibiootteihin verrattuna.</p>	<p>Apuna antibiootitihoidossa.</p>
			<p>Nopeus.</p>
			<p>Kyky lisääntyä isäntäsolussa.</p>
	<p>Bacteria that develop extreme resistance to phage treatment may be eradicated by using live lytic, bioengineered, phage-encoded biological products in combination with antibiotics to treat bacterial infections.</p>	<p>Bakteerit, jotka ovat erittäin vastustuskykyisiä faageille, voivat tuhoutua käyttämällä eläviä lyttisiä faagikoodattuja biologisia tuotteita yhdessä antibioottien kanssa.</p>	<p>Apuna antibiootitihoidossa.</p>
	<p>Bacteria have developed strategies to negate phage infections.</p>	<p>Bakteerit ovat kehittäneet keinoja vastustaa faageja.</p>	<p>Bakteerien kyky kehittyä ympäristön vaikutuksesta.</p>
	<p>The co-evolution of bacteria to resist phage attacks can impact host growth, virulence, and environmental fitness.</p>	<p>Bakteerit ja faagit kehittyvät yhdessä, kun bakteerit kehittävät vastustuskykyä faageille. Tämä voi vaikuttaa bakteerin kasvuun, haitallisuuteen ja sopeutumiseen ympäristöön.</p>	
	<p>The plasmid-dependent phage PRD1 drives phage resistance by causing a loss in plasmids containing antibiotic-resistant genes.</p>	<p>Faagi, joka tarvitsee plasmideja selviytyäkseen, voi aiheuttaa faagiresistenssiä.</p>	

	<p>Prokaryotes also have a primitive immune system conferring adaptive immunity against bacteriophages.</p>	<p>Prokaryooteilla on yksinkertainen immuunijärjestelmä, joka suojaa niitä bakteerifageja vastaan.</p>	<p>Bakteerien immuunipuolustus.</p>
	<p>More than 80% of bacterial genomes respond to incoming viral infections with at least one restriction–modification system. Using modification enzymes, bacteria can methylate their own DNA, protecting it from restriction endonuclease activity, which cleaves any unmethylated DNA such as phage DNA.</p>	<p>Yli 80 % bakteerigenomeista käyttää muokkausjärjestelmiä torjuakseen virusinfektioita.</p>	<p>Bakteerien immuunipuolustus.</p>
	<p>Temperate phages are usually not used, as they may transfer antibiotic resistance genes to bacteria and lead to the development of genetically altered, or extremely resistant, pathogens</p>	<p>Lysogeeniset faagit voivat siirtää antibiootiresistenssigeenejä bakteereille ja johtaa erittäin vastustuskykyisten patogeenien syntymiseen.</p>	<p>Bakteerien kyky kehittyä ympäristön vaikutuksesta.</p>
	<p>Phages isolated from patients infected with antibiotic-resistant bacteria may carry genes encoding resistance to the same antibiotics.</p>	<p>Faagit, jotka ovat peräisin antibiootiresistenttien bakteerien infektiosta, voivat sisältää geenejä, jotka tuottavat vastustuskykyä samoille antibiooteille.</p>	<p>Faagien kehittyminen ympäristön vaikutuksesta.</p>
	<p>Subpopulations of bacteria develop resistance to phage attacks, which often occur at a rapid rate, rendering these strains immune to further phage infections</p>	<p>Bakteerien alapopulaatiot kehittävät nopeasti vastustuskykyä faageja vastaan.</p>	<p>Bakteerien kyky kehittyä ympäristön vaikutuksesta.</p>
	<p>The widespread use of phages to treat infections may lead to an increase in phage-resistant bacterial pathogens, but this must be confirmed with further studies. The exchange of plasmids harboring genes encoding phage resistance is another concern that requires further research.</p>	<p>Faagien laaja käyttö infektioiden hoidossa voi lisätä faagiresistenttien bakteerien esiintymistä.</p>	<p>Bakteerien kyky kehittyä ympäristön vaikutuksesta.</p>
	<p>More research needs to be conducted on the preparation of phage formulations, whether used alone or in combination with antibiotics, to prevent the development of bacterial-resistant strains as encountered with the use of antibiotics.</p>	<p>Tarvitaan lisää tutkimusta faagivalmisteiden valmistuksesta, jotta voidaan estää bakteerien kehittyminen resistentsiksi.</p>	<p>Faagivalmisteiden kehittämistarpeet.</p>

Factors of prescribing phage therapy among UK healthcare professionals: Evidence from conjoint experiment and interviews McCammon, Sophie & Makarovs, Kirils & Bاندucci, Susan & Gold, Vicki	The interviews with medical professionals show support for the expansion of bacteriophage clinical trials and highlight their role as a viable alternative to antibiotics.	Lääkärit tukevat bakteerifagien kliinisten tutkimusten laajentamista ja pitävät niitä lupaavana vaihtoehtona antibiooteille.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
	All interviewees believed phage therapy was a viable alternative to antibiotics in the future.	Kaikki haastatellut uskoivat, että faagiterapia on tulevaisuudessa toimiva vaihtoehto antibiooteille.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
	The success rate of phage therapy was unanimously considered the most influential factor. The magnitude of treatment benefit was highlighted as a critical factor	Faagiterapian tehokkuus oli tärkein tekijä. Hoidon hyödyn suuruus oli keskeinen huomio.	Faagiterapian tehokkuus.
	success rate, time until treatment benefit, and magnitude of treatment benefit—were collectively recognized as the most influential factors guiding doctors' decisions regarding phage therapy prescriptions. The time until treatment benefit was deemed crucial, and the medical students identified the importance of a treatment's rapid onset of action, as patients often seek quick relief from infections. They suggested that the faster phage therapy could demonstrate its efficacy compared to conventional antibiotics, the more likely it would be considered as a treatment option.	Nopea vaikutus on tärkeää. Jos faagiterapia osoittaa tehonsa nopeaksi verrattuna antibiootteihin, se voisi tulla yleisemmäksi hoitovaihtoehdoksi.	Nopeus.
	While phage therapy is not a new phenomenon, technological and socio-economic factors have limited its implementation in the Western world	Vaikka faagiterapia ei ole uusi asia, teknologia ja taloudelliset tekijät ovat estäneet sen käytön länsimaissa.	Tarvittavan teknologian puute. Kustannukset ja taloudelliset näkökulmat.
A recent study conducted in Australia revealed most physicians surveyed (n = 92) believed phage therapy may be an effective solution to AMR, however, concerns surrounding ease of bacteriophage procurement was noted.	Tuore tutkimus osoitti, että useimmat haastatelluista lääkäreistä uskovat faagiterapian olevan tehokas ratkaisu antibioottiresistenssiin. Kuitenkin huolta herätti faagien hankkimisen vaikeus.	Faagien saataavuus.	

	All interviewees also noted the pressure from patients to prescribe antibiotics, some on a daily basis.	Kaikki haastatellut huomauttivat myös potilaiden painostuksesta määrätä antibiootteja.	Potilaiden tahto.
	All interviewees supported the expansion of bacteriophage clinical trials and suggested a combination of antibiotics and phages may ease societal hesitance.	Kaikki haastatellut kannattivat bakteerifaagien kliinisten kokeiden laajentamista ja ehdottivat, että antibioottien ja faagien yhdistelmä voisi vähentää yhteiskunnallista epärointiä.	Yhteiskunnallinen epävarmuus.
	Extreme patient hesitance had a negative influence on participants' likelihood of prescribing the treatment.	Potilaiden äärimmäinen epärointi vaikutti negatiivisesti osallistujien todennäköisyyteen määrätä hoitoa.	Potilaiden tahto.
	Specific worries revolved around the possibility of heightened side effects, the practicality of administration methods and the need for further evidence to address safety issues. Some respondents stressed the importance of understanding bacterial resistance to phages and the unpredictability of their interactions within the human body. Cost considerations were also raised, with suggestions that any initial expenses might be offset by reducing antibiotic prescriptions in the long run.	Tietyt huolenaiheet olivat mahdolliset sivuvaikutukset, hoitomenetelmien käytännöllisyys ja lisääntynyt näyttö turvallisuudesta. Osa vastaajista painotti, että on tärkeää ymmärtää bakteerien resistenssi faageihin ja niiden vaikutukset kehoon. Kustannukset olivat myös keskustelussa, ja ehdotettiin, että alkuinvestoinnit voisivat tasapainottua vähentämällä antibioottien käyttöä tulevaisuudessa.	Faagivalmisteiden kehittämistarpeet.
			Kustannukset ja taloudelliset näkökulmat.
Phage Therapy in Ko-rea: A Prescribers' Survey of Attitudes Amongst Korean Infectious Diseases Specialists Towards Phage Therapy Lee, Shin-won &	The vast majority (85/91 respondents; 93.4%) would consider using phage therapy if the phage formulation satisfies the United States Food and Drug Administration (U.S. FDA) for purity and safety, while 6 respondents (6.6%) were unsure.	Valtaosa harkitsisi faagiterapian käyttöä, jos faagivalmiste täyttää Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston vaatimukset puhtauden ja turvallisuuden suhteen. Kuusi vastaajaa oli epävarmoja.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
	Most respondents (73 respondents, 80.2%) would consider participating in clinical trials with phage therapy, given adequate support.	Useimmat vastaajat harkitsisivat osallistuvansa faagiterapian klinisiin kokeisiin, mikäli heille annetaan riittävä tuki.	
	Other pathogens (<i>Enterococcus faecium</i> and <i>Burkholderia</i> spp.) and diseases (Infections in transplant and immunosuppressed patients	Muita kiinnostavia patogeeneja olivat <i>Enterococcus faecium</i> ja <i>Burkholderia</i> -lajit, sekä sairauksia,	Infektioiden hoito faagien avulla.

Lynch, Stephanie & Lin, Ruby & Myung, Hee-joon & Iredell, Jonathan R.	and diabetic foot infection) were further identified as areas of interest where phage therapy potentially can improve clinical outcomes.	kuten infektiot elinsiirto- ja immuunisuppressiopotilailla sekä diabeettisen jalan infektiot. Näissä faagiterapia voi mahdollisesti parantaa klinisiä tuloksia.	
	Importantly, the survey highlighted that 68% (n = 62/91) amongst the infectious diseases specialists thought that the Korean national action plan on AMR [20] was insufficient to control the current crisis of AMR in Korea. Furthermore, overwhelmingly 83.5% (n = 76/91) expected that phage therapy could be an effective solution to the AMR.	Tärkeää on, että kyselyssä 68 % infektiotautien asiantuntijoista piti Korean kansallista toimintasuunnitelmaa antimikrobiresistenssiä (AMR) vastaan riittämättömänä nykyisen AMR-kriisin hallitsemiseksi. Lisäksi 83,5 % uskoi vahvasti, että faagiterapia voisi olla tehokas ratkaisu AMR:ään.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
	Specifically for those who are interested in phage therapy, >80% of respondents expressed willingness to participate in clinical trials using phage, as well as using phages as a clinical service.	Yli 80 % vastaajista ilmaisi halukkuutensa osallistua faageja hyödyntäviin klinisiin kokeisiin ja käyttää faageja kliinisenä palveluna.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
	Interestingly, those who responded that they were well informed about phage therapy were significantly less concerned about safety in phage formulation. This may be due to an increase in published literature supporting the safety of phages including studies showing phage abundance in the human gut microbiome and data supporting the precision of phage to target specific pathogens.	Ne vastaajat, jotka tunsivat faagiterapian hyvin, olivat vähemmän huolissaan faagivalmisteiden turvallisuudesta. Tutkimukset ovat yhä enemmän osoittaneet faagien olevan turvallisia. Tutkimukset ovat myös näyttäneet, että faagit ovat runsaasti ihmisen suolistossa ja voivat tarkasti kohdistua tiettyihin bakteereihin.	Lääketieteen ammattilaisten kiinnostus faagiterapiaan.
			Faagit osa ihmisten normaaliflooraa.
	The most important considerations identified by Korean infectious disease specialists were uncertainty about safety (67; 73.6%) and efficacy (60; 65.9%), difficulties with the recruitment of clinical trial participants (54; 59.3%), the importance of measuring long-term outcomes (43; 47.3%), and uncertainties about dosage strategies and routes of administration (37; 40.7%).	Korean infektiotautien asiantuntijoiden tärkeimmiksi näkökohdiksi tunnistettiin epävarmuus turvallisuudesta ja tehosta, vaikeudet klinisten kokeiden osallistujien rekrytoinnissa, pitkäaikaisten tulosten mittaamisen tärkeys sekä epävarmuudet annostusstrategioista ja antotavoista.	Faagivalmisteiden kehittämistarpeet.

	<p>Implementing phage therapy at the bedside as an adjunct and/or alternative to antibiotics was not well known amongst this specialised cohort, highlighting the need for education..</p> <p>While infectious disease specialists are willing to participate in clinical trials using phage therapy, this survey highlighted the need for more data demonstrating safety and efficacy in humans.</p>	<p>Faagiterapian käyttö vuodeosastoilla lisänä tai vaihtoehtona antibiooteille ei ollut hyvin tunnettua, mikä korostaa koulutuksen tarvetta. Vaikka infektioautien asiantuntijat ovat halukkaita osallistumaan faagiterapiaa hyödyntäviin kliinisiin kokeisiin, kysely toi esiin tarpeen lisätiedoille faagiterapian turvallisuudesta ja tehokkuudesta.</p>	<p>Koulutuksen ja tiedon tarve.</p>
<p>Appelmans protocol – A directed in vitro evolution enables induction and recombination of prophages with expanded host range</p> <p>Vu, Thao Nguyen & Clark, Justin Ryan & Jang, Eris & D'Souza, Roshan & Nguyen, Le Phuong & Pinto, Adren Naina & Yoo, Seongjun & Abadie, Ricardo & Maresso, Anthony William & Yong, Dongeun</p>	<p>One key advantage is the high specificity of phages, which minimally disrupt the local microbiota and lower the probability of developing community-wide resistance</p>	<p>Yksi keskeinen etu on faagien korkea spesifisyys, mikä häiritsee vain vähän paikallista mikrobiomia ja vähentää yhteisötason resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä.</p>	<p>Isäntäspesifisyys.</p>
	<p>To overcome this limitation, phage training, also known as phage adaptation or phage pre-adaptation, has been proposed as a strategy.</p>	<p>Tämän rajoituksen voittamiseksi on ehdotettu faagikoulutusta, jota kutsutaan myös faagien sopeutukseksi tai faagien esikoulutukseksi.</p>	<p>Faagien kyky kehittyä.</p>
	<p>a study with <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-targeting phages demonstrated that the protocol induces evolution through a combination of point mutations and recombination events within and between co-infecting phages. Similarly, investigations with <i>Staphylococcus aureus</i>-targeting phages revealed intercrossing of genomes from different ancestral phages as the mechanism for generating broad host range phages.</p>	<p>Tutkimus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kohdistaviin faageihin osoitti, että protokolla aiheuttaa faagien evoluutiota pistemutaatioiden ja rekombinaation avulla. Samoin tutkimukset <i>Staphylococcus aureus</i> -faageista paljastivat, että eri faagien genomien yhdistyminen tuottaa faageja, jotka voivat tartuttaa monia eri bakteereita.</p>	<p>Mahdollisuus laajentaa isäntävalikoimaa.</p>
	<p>Three input phages infecting CRAB exhibited different plaque morphologies in terms of size and displayed a rapid adsorption rate of approximately 90 % within 5 min.</p>	<p>Kolme CRAB:ia infektoivaa lähtöfaagia näyttivät erilaisia plakki-muotoja koon suhteen ja niiden adsorptioaste oli nopea, noin 90 % viidessä minuutissa.</p>	<p>Nopeus.</p>
	<p>These findings align with our results, indicating that the induced prophages participated in recombination events resulting in diverse types of</p>	<p>Indusoituneet profaagit osallistivat rekombinaatiotapahtumiin, jotka johtivat monenlaisten rekombinaatiotapahtumiin, jotka johtivat monenlaisten rekombinaatiotapahtumiin, jotka johtivat monenlaisten rekombinaatiotapahtumiin.</p>	<p>Mahdollisuus laajentaa isäntävalikoimaa.</p>

	recombinant prophages responsible for the host range expansion of the phage cocktail.	binanttisten profaagien syntyseen, ja nämä faagit ovat vastuussa faagikoktailin isäntähaitarin laajentumisesta.	
	While temperate phages are typically not considered suitable candidates for phage therapy, recent recommendations have suggested prophage induction therapy for clinical applications targeting antibiotic-resistant bacteria or as an alternative to conventional antibiotics.	Temperaattifaageja ei yleensä pidetä sopivina faagiterapiaan, viimeaikaiset suositukset ovat ehdottaneet profaagien induktioterapian käyttöä kliinisissä sovelluksissa, jotka kohdistuvat antibiootti-resistentteihin bakteereihin tai vaihtoehtona perinteisille antibiooteille.	Faagityypit ja niiden soveltuvuus.
	While the specific recombination events driving the host range expansion remain unclear due to the numerous events involved, it is clear that prophage induction and recombination significantly influenced host range.	Vaikka isäntähaitarin laajentumiseen vaikuttavat tarkat rekombinaatiotapahtumat ovat epäselviä lukuisien tapahtumien vuoksi, on selvää, että profaagien induktio ja rekombinaatio ovat merkittävästi vaikuttaneet isäntähaitariin.	Mahdollisuus laajentaa isäntävalikoimaa.
	Genetic analysis of the resulting expanded host range phages revealed them to be recombinant derivatives of prophages induced from the encountered strains. In addition, our finding suggests that these induced phages, characterized by their limited stability, are not suitable candidates for therapeutic application.	Geneettinen analyysi näytti, että laajentuneen isäntähaitarin faagit ovat rekombinanttisia johdannaisia profaageista, jotka on saatu kohdatuilta bakteerikannoilta. Nämä indusoidut faagit, joilla on rajallinen vakaus, eivät sovi terapeuttisiin tarkoituksiin.	Indusoidut faagit eivät sovi terapeuttisiin tarkoituksiin.
	Although the protocol consistently demonstrated host range expansion for the phage cocktail targeting CRAB, the rate of expansion varied across different sets.	Vaikka protokolla johdonmukaisesti osoitti isäntähaitarin laajentumista CRAB:ia kohdistavalle faagikoktailille, laajentumisnopeus vaihteli eri sarjojen välillä.	Faagien eri ominaisuudet vaikeuttavat tutkimustyötä.
	In conclusion, our observations indicate that the Appelman protocol did not facilitate the host range evolution of the input phages in the cocktail infecting CRAB and, in some cases, even inhibited their phage lytic activity.	Appelmanin protokolla ei edistänyt lähtöfaagien isäntähaitarin evoluutiota CRAB:ia infektoivassa koktailissa ja joissakin tapauksissa jopa esti niiden faagien lyyttistä aktiivisuutta.	

	<p>Although the induced phages expanded the cocktail's host range, their limited stability renders them unsuitable for therapeutic purposes.</p>	<p>Vaikka indusoidut faagit laajensivat cocktailin isäntähaitaria, niiden rajallinen vakaus tekee niistä sopimattomia terapeuttisiin tarkoituksiin.</p>	<p>Indusoidut faagit eivät sovi terapeuttisiin tarkoituksiin.</p>
--	--	---	---