

MIKROBİYOLOJİ DERGİSİ

Tom : I — 1948 No. 1 den

Ayrı baskı.

Haliç sularından 20 yıl önce izole edilen ve halâ
faaliyette bulunan bir Bakteriofaj nümunesi
ve Bakteriofajlar hakkında

Isolation of Water from the Golden Horn 20 years
ago, is still an active specimen Bacteriophage

Dr. Zekâi Muammer Tunçman

KADER BASIMEVİ

1 9 4 8

İ S T A N B U L

Haliç sularından 20 yıl önce izole edilen ve halâ faaliyette bulunan bir Bakteriofaj nümunesi ve Bakteriofajlar hakkında (1)

Sayın heyetinize bakteriofajları izah edebilmek için d'Hérelle'in bu hadiseyi nasıl keşfettiğini kısaca anlatmama müsaadenizi rica edeceğim :

D'Hérelle ; Pastör enstitüsünün içinde bulunan Pastör hastanesinde basilli dizanteriden tedavide bulunan bir hastada her gün matiyer fekal muayenesi yapıyor, hastadan aldığı bir kaç damla kazurati steril bir buyyona ekiyor, oniki saat sonra Chamberland bujisinden süzüyor, bu süzülen mayiden bir kaç damla Schiga basili ekilmiş bir tübe damlatıyor ve tübün bulanmadığını görüyor ve bu hadiseyi bir kaç defa tekrarlıyarak filtra damlatılan Schiga kültürünün berraklaştığını tesbit ediyor, işte buna Phénoméne d'Hérelle diyor ve 1917 yılında Académie des Sciences'a ilk tebliğini yapıyor ve 1921 de de «Bakteriyofaj ve immünitelikteki rolü» namıyla ilk kitabını çıkarıyor.

Bactériophage nedir ?

Filtrasyonla izole edilen bu maddenin tabiatı nasıldır, bir mikrop mudur ? başlı başına bir virüs müdür ? yoksa bir ferman mıdır ?.

Bir çok araştırmalar ve denemelerden sonra bir çok ta teoriler meydana atıldı, nihayet bakteriofajın, canlı bakterilerin büyümesine mani ve onları eriten ve görülmiyen «invisible ve filtran» olduğu

(1) 29/1/948 de Türk Mikrobiyoloji Cemiyetinde tebliğ edilmiştir.

tesbit edildi. Buna 1917 de d'Hérelle «Bacteriophagum intestinalis» adını vermiştir ki «Bactériophage» kelimesi de buradan gelmektedir.

D'Hérelle ilk kitabını negrettiği zaman bir çok müellifler bu hadiseyi tetkik ediyorlar ve her memleket Bakteriofaj hadisesiyle yakından ilgileniyor, bu arada Bordet ve Ciuca ile d'Hérelle arasında keşif hususunda takaddüm hakkı bakımından bir münakaşa açılıyor. Bordet, Ciuca tıp edebiyatını karıştırarak 1915 de «The Lancet» de Twort'un bir bahsini buluyor. Twort, çiçek aşısını kontrol için jeloz tüplerine ekdiği zaman stafilokok kolonileri arasında şeffaf ve yapışkan koloniler de buluyor ve bu kolonilerden yaptığı emülsyonu filtreden geçirerek elde ettiği filtra ile, tabii bir koloninin şeffaflığını iade ettirebiliyordu. Twort aynı zamanda toprak, gübre, ot sübyeğinde de buna benzer araştırmalar yapmış, fakat mahiyetini bildirmemişlerdi, Twort'un da gördüğü Bakteriofajdan başka bir şey değildi. Buna benzer hadiseleri başka müellifler de görmüşler fakat d'Hérelle'e gelinceye kadar hiç biri sebebini izah edememişlerdir. Binaenaleyh, keşif hakkı da d'Hérelle'e ait olsa gerektir.

Bactériophage tabiatla kendiliğinden de husule geliyor, mesele : Hankin'in bir müşahedesine göre, Hinsdistanda bazı nehir suları umumiyetle bazı bakteriler için antiseptik gibi tesir eder, bilhassa Kolera vibriyonuna karşı böyledir. Süzölmüş «Jumma» suyu da (4) saat zarfında Vibriyon müstahlebini sterilize etmeğe kadirdir, fakat aynı su kaynatılınca bakterisit hassasını kaybeder. Bu hadise d'Hérelle'e göre bir Bakteriofajdan başka bir şey değildir.

Buna benzer bir müşahede de «Eliava» tarafından Tiflisten geçen «Koura» ırmağının suyu hakkında söylenmiştir, bu müellif kolera vibriyonuna karşı eritici gibi bu sudan istifade etmiştir, tıp edebiyatında bunlara benzer bir çok müşahede bulabiliriz.

Bu misaller tamamiyle göstermiştir ki, bir çok bakteriyologlar d'Hérelle'den evvel ellerinde Bakteriofaja maliktiler, fakat «d'Hérelle» e gelinceye kadar hiç bir münakaşa yapılmamıştır, d'Hérelle ilk tebliğinde bu hadiseyi tamamiyle izah etmiş, biolojisini ve immünitedeki rolünü ve tedavideki vazifesini belirtmiştir.

Bakteriofaj hadisesinin likid milliyölerde incelenmesi.— Bunu izah edebilmek için misal olarak Schiga basilini alalım : steril iki tüp buyyona ekelim ve kültürün husulü için bir kaç saat etüvyde bırakalım, sonra bu tüplerden birisine steril olarak bir kaç damla Bakteriofaj ilâve ve diğerini şahit olarak saklıyalım, tecrübemizi

tesbit edildi. Buna 1917 de d'Hérelle «Bacteriophagum intestinalis» adını vermiştir ki «Bactériophage» kelimesi de buradan gelmektedir.

D'Hérelle ilk kitabını negrettiği zaman bir çok müellifler bu hadiseyi tetkik ediyorlar ve her memleket Bakteriofaj hadisesiyle yakından ilgileniyor, bu arada Bordet ve Ciuca ile d'Hérelle arasında keşif hususunda takaddüm hakkı bakımından bir münakaşa açılıyor. Bordet, Ciuca tıp edebiyatını karıştırarak 1915 de «The Lancet» de Twort'un bir bahsini buluyor. Twort, çiçek aşısını kontrol için jeloz tüplerine ekdiği zaman stafilokok kolonileri arasında şeffaf ve yapışkan koloniler de buluyor ve bu kolonilerden yaptığı emülsyonu filtreden geçirerek elde ettiği filtra ile, tabii bir koloninin şeffaflığını iade ettirebiliyordu. Twort aynı zamanda toprak, gübre, ot sübyelerinde de buna benzer araştırmalar yapmış, fakat mahiyetini bildirmemişlerdi, Twort'un da gördüğü Bakteriofajdan başka bir şey değildi. Buna benzer hadiseleri başka müellifler de görmüşler fakat d'Hérelle'e gelinceye kadar hiç biri sebebini izah edememişlerdir. Binaenaleyh, keşif hakkı da d'Hérelle'e ait olsa gerektir.

Bactériophage tabiatda kendiliğinden de husule geliyor, mesele : Hankin'in bir müşahedesine göre, Hinsdistanda bazı nehir suları umumiyetle bazı bakteriler için antiseptik gibi tesir eder, bilhassa Kolera vibriyonuna karşı böyledir. Süzölmüş «Jumma» suyu da (4) saat zarfında Vibriyon müstahlebini sterilize etmeğe kadirdir, fakat aynı su kaynatılınca bakterisit hassasını kaybeder. Bu hadise d'Hérelle'e göre bir Bakteriofajdan başka bir şey değildir.

Buna benzer bir müşahede de «Eliava» tarafından Tiflisten geçen «Koura» ırmağının suyu hakkında söylenmiştir, bu müellif kolera vibriyonuna karşı eritici gibi bu sudan istifade etmiştir, tıp edebiyatında bunlara benzer bir çok müşahede bulabiliriz.

Bu misaller tamamiyle göstermiştir ki, bir çok bakteriyologlar d'Hérelle'den evvel ellerinde Bakteriofaja maliktiler, fakat «d'Hérelle» e gelinceye kadar hiç bir münakaşa yapılmamıştır, d'Hérelle ilk tebliğinde bu hadiseyi tamamiyle izah etmiş, biolojisini ve immünitedeki rolünü ve tedavideki vazifesini belirtmiştir.

Bakteriofaj hadisesinin likid milliyölerde incelenmesi.— Bunu izah edebilmek için misal olarak Schiga basilini alalım : steril iki tüp buyyona ekelim ve kültürün husulü için bir kaç saat etüvyde bırakalım, sonra bu tüplerden birisine steril olarak bir kaç damla Bakteriofaj ilâve ve diğerini şahit olarak saklıyalım, tecrübemizi

ket kendi hudutları dahilinde tabii Bakteriofajlar aramış, meselâ Dumas, «Sein» nehrinde, Beckcerich et Haudroy «Starsburg» sularında, d'Hérelle Akdenizde, İskenderiye açıklarında, Violle (Marsilya) limanında, Bachman kuyu sularında, Arloing (Saône et du Rhone) sularında araştırmalar yapmışlardır.

Biz de 1928 de Haliç sularında bir araştırmada bulunduk, Haliçin bilhassa Kasımpaşa iskelesi yanından aldığımız su nümunesinde en faal bir Bakteriofaj nümunesi elde etmiştik, ve o zaman Türk Tıp ve Türk Mikrobiyoloji cemiyetlerinde tebliğatta bulunduğumuz gibi, İstanbul Seririyatının 1928 tarih ve 3 sayılı nüshasında da nesretmiştik. Aradan 20 yıl gibi çok uzun bir zaman geçmiş bulunuyordu, o zamanki suşları birer ampul içerisinde koleksiyonumda saklamıştım, yirmi sene hitamında bunların faal olup olmadığını kontrol ettiğim zaman halâ faal olduğunu gördüm. Jeloz tüplerinde gördüğünüz vechile Bakteriofaj plaj veya korpüskülleri gayet aşikâr görülmektedir.

Elimizdeki bu Bakteriofaj nümunesi muhtelif iklim şartlarında muhafaza edilmiştir. Meselâ : Şarkta bulunduğum dört sene zarfında lâalettayın bir şeraitte muhafaza edilmiş, İstanbula geldikten sonra da epeyce bir müddet oda hararetinde ve son dört beş sene zarfında frijiderde saklanarak muhafaza edilmiştir. Bu muhtelif şeraite nazaran yirmi sene gibi uzun bir zaman hayatîyetini muhafaza etmesi dikkate değer bir mevzudur.

•••

Bakteriofajların tabiatına gelinece : bunun hakkında birçok teoriler söylenmiştir. Bunların heyeti mecmuası üç noktada toplanıyor. 1.— Bakteriofaj erittiği bakteriden başka kimyevî bir madde midir ? 2.— Aynı bakteriden husule gelen kimyevî bir madde veya canlı bir unsur meselâ onun filtran bir şekli midir ? «Protobacteria». 3.— Erime hadisesine maruz kalan bakteriden başka hali hazır vasıtalarla göremediğimiz müstakil ve canlı bir madde meselâ bir virüs müdür ?

Bu üç noktada hülâsa edilen maddelerden birincisine edilen itirazın hülâsası şudur : eğer denildiği gibi Bakteriofaj erittiği mikroptan başka kimyevî bir madde olsaydı ilânihaye seri halinde tesirini idame ettiremez ve bakterilerin zararına olarak rejenere olamazdı, böyle çoğalan bir prensipin natürü kimyevî olamaz.

İkinci şekle gelinece : bu birinciden daha ziyade akla yakın geliyorsa da aleyhtar olanları lehinde olanlarından daha kuvvetli delil-

ler gösteriyorlar : Bakteriofajlar kendi kendine bırakılacak olurlarsa çoğalmazlar, aynı zamanda bazı bakterilerin spontan olarak (autolyse) olduğu malumdur, meselâ : Schiga basilini uzun zaman etüvde bırakaca kolarsak basillerin şekillerinin değiştiğini ve hatta tamamen kaybolduklarını görebiliriz. Bu hadise Bakteriofajsız husule gelmiş bir autolyse'dir, Bakteriofaj ise, genç, faal mikroplar karşısında olur, binaenaleyh spontan autolyse'in tamamen aksinedir.

Filtran şekle gelme : malûmunuz olduğu üzere bakterilerin filtreleri geçen şekilleri vardır (Protopactéries). Binlerce protobakteriler bir bakterinin bünyesini teşkil ederler, bunlar agar-agar üzerinde uzun da olsa müteaddit pasajla eski şekli elde etmek yani filtran ve görünmeyen şekilden normal bir bakteri elde ederek görünür bir hale getirmek —süzülmüş difteri toksininde olduğu gibi— ve bunlarla normal şekillerin husule getirdiği patolojik lezionları husule getirmek mümkün olabiliyor. Halbuki Bakteriofaj, hiç bu filtran şekle benzememektedir. Bundan başka filtran şekilleri «matière morte» dan mürekkep kültür vasatlarında yetiştirebiliyoruz, Bakteriofaj ise «matière vivante - canlı matiyer» i havi kültür vasatlarında yetiştirilebiliyor.

Binaenaleyh, üçüncü sıklık taraftarları gibi, Bakteriofaj; müstakil, canlı, filtreyi geçen bir ultra-virüs olarak kabul olunmaktadır, ve bütün bu ultra-virüsler arasında (in vitro) kültürü yapılabilen yegâne bir virüstür, nitekim elimizdeki «20» yıllık süsun aktif olugu, Bakteriofajın virüs olduğunu gösteren kuvvetli delillerdendir.

..

Bakteriofajlardan bahsederken immünite ile münasebeti ve bilhassa epidemilerin sönmesindeki rolü unutulmamalıdır. Bakteriofajlar natürel olarak birer «agent de la guérison» dırlar, bir yerde husule gelen ufak ve büyük epidemilerin sönmesinde en mühim rolü «Bactériophage» lar oynarlar.

..

Son zamanlarda Bakteriofajlar üzerine yeniden bazı travaylar göze çarpmaktadır. Bunlardan en mühimi «Elektron - mikroskop» la Bakteriofajların görülmesi, incelenmesidir. Hususiyle Williams ve Wyckoff'un métallisation tekniğinden istifade edilerek yapılan deneyler, Elektron-mikroskopta atılmış yeni ve çok mühim bir adımdır. Bu hadise diğer virüslerin elektron - mikroskopta görülebileceğini ümitlendirmektedir. Elektron - mikroskopta bakteriofajlar

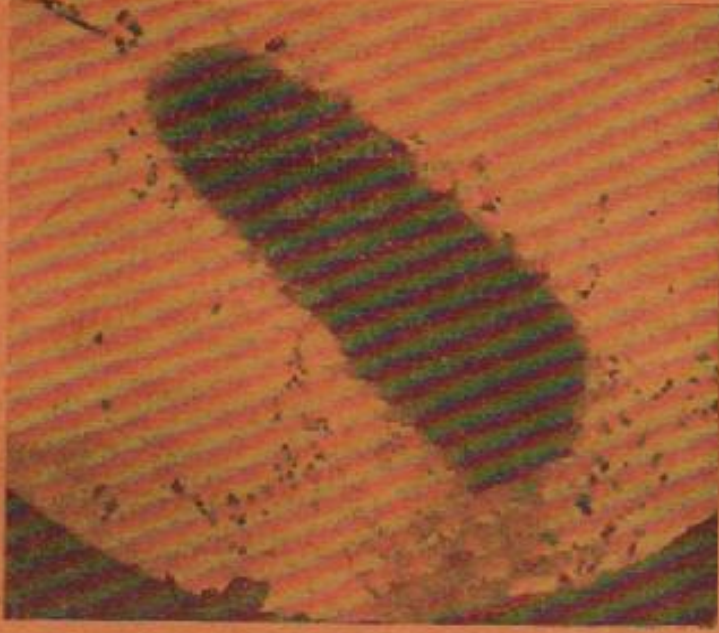
toplu iğne gibi veya daha iyisi «spermatozoid» şeklinde baş ve kuyruktan ibaret ve onun gibi hareketli bir halde görülmekte ve bakterinin gıçasını delerek içerisine girmekte ve tahrib etmektedir. Bu hadise gerek dizanteri ve gerek koli - basilde açıkça görülmektedir.



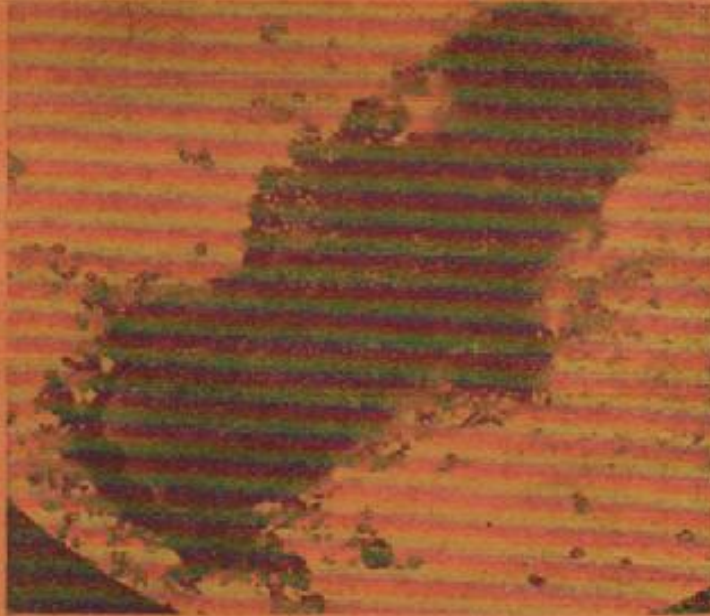
Resim 1 — Bakteriofajların hücumuna uğrayan Coli basil.
Toplu iğne şeklinde görülenler Bakteriofajlardır. (30.000) defa büyütülmüş.

Pasteur zamanında kuduz virüsünün incelenmesi nasıl bakterioloji eksperimentalde bir örnek olmuşa, bakteriofajların da incelenmesi ve Elektron - mikroskopla tetkiki, virüs araştırmalarında bir örnek olacağı benziyor, hususile Elektron - mikroskopla (Bacterio-

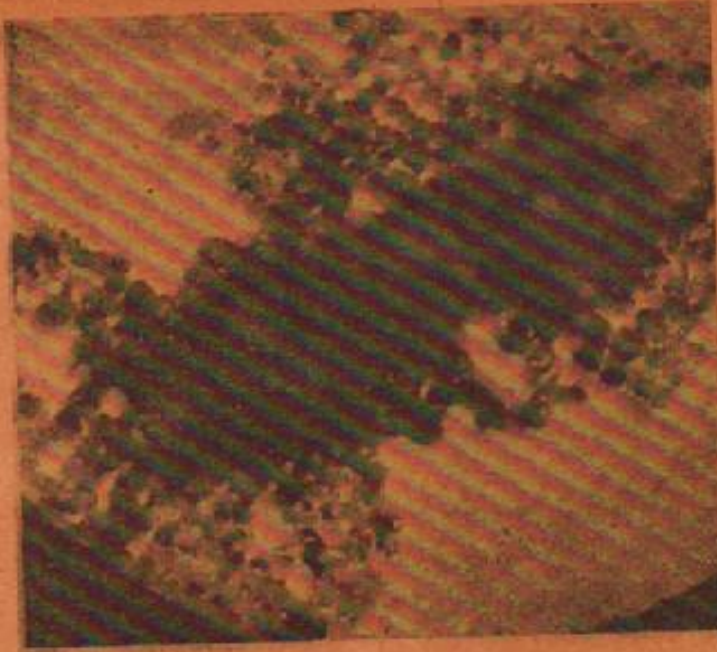
phagie) hadisesi çok güzel incelenmiş, hele «coliphage» ların koli basiller üzerinde yaptığı tahribat adım adım takip edilmiştir.



Resim 2 — Elektron-mikroskopla incelenen Coli basiller.



Resim 3 — Coli-basil etrafında Coli-phage'lar basili yemeğe başlamıştır.



Resim 4 — Coli-basillus protoplazması harab olmuş. Coli-phage'lar basili iyice istila etmişlerdir.

Evvelce yayınlanan (1) bir tebliğimizde «Elektron - mikroskop ; gelecekte Mikrobiolojide büyük bir inkılâp yapacak ve bize bakteriler âleminin çok enteresan iç yüzünü gösterecek dünya harikalarından en mühimmidir» demistik. Aradan geçen yıllar normal çalışma yılları olmamakla beraber, Elektron - mikroskopta ilerlemeler ve bir çok yenilikler göze çarpmaktadır. Elektron - mikroskopu keşfeden Almanlardan sonra Amerikalılar da bir çok çalışmalardan sonra daha kullanışlı Elektron - mikroskop modelleri imâl etmişlerdir. Son yıllarda Fransızlar da Elektron - mikroskop imâl etmişler ve Paris Pasteur enstitüsünde bu alet bir kaç senedenberi kullanılmakta ve araştırmalar yapılmaktadır. Bu aletlerin (20,000) lira ile (50,000) lira arasında çok pahalı olması ve hususî bir tekni-siyenle çalışılmasından her yerde kendisinden istifade edilememektedir. Mamafî son zamanlarda Amerikalılar daha küçük ve pratik modeller yapmışlardır.

Bakteriofajlarda ikinci mühim olay da antibiotiklerden «Peni-

(1) Dr. Z. M. Tunçman. Süpermikroskop veya Elektronmikroskop. Po-
litik. Sayı : 64. 1941.



Resim 5 — Büyük model bir Electron-Mikroskop

cillin» ile olan münasebet, mügabehet ve yekdiğerinin tesirlerini imha veya takviye hassalarının incelenmesidir. Biz de ufak bir denemede bulunduk, elimizdeki bakteriofaj nümunesile kristalize penicillin mahlûlünden yaptığımız kültürlerde, eğer Penicillin ile bakteriofaj aynı zamanda karıştırıp kültüre koyacak olursak Penicillin Bakteriofajın «lytique» tesirini arttırdığı görülüyor, bu olayı ilk defa 1945 de «Himmelweit» göstermiş ve buna «Synérgie lytique» demiştir.

Malûmunuz olduğu üzere Penicillin'in yalnız başına litik tesiri çok hifif ve çok yavaştır.

Eğer kültüre evvelâ Bakteriofaj koyar, yani kültürü Bakterio-

fajın bir az tesirinde bıraktıktan sonra Penicillin ilâve edecek olursak, bu sefer bakteriofajın üremesine mani olduğu görülüyor ve Bakteriofaj kolonileri yerine yalnız Bakteri kolonileri kültür veriyor. Bu da Penicillinin «inhibition» tesiridir, elimizdeki tüblerde bu hadiseler görülmektedir.

Bakteriofajlardan tedavide de istifadeler temin edildiği cümle-nizce malûmdur, bunlar hakkında uzun boylu bir şey söylemeğe lüzum görmüyorum, başta basilli dizanteri olmak üzere, çocuk ishal-leri, Coli'den ileri gelen idrar yolu intanları, tifo, kolera, veba ve stafilokok intanları, bazı anaeroblardan ileri gelen intanlar vesaire vardır (1).

Son söz olarak : Bakteriofajlar yeniden dikkati üzerine çeken bir konu halindedir. Biz, bu küçük tebliğimizle bu konu üzerinde şöyle bir geçit resmi yapmış oluyoruz.

Summary

Isolation of Water from the Golden Horn 20 years ago, is still an active specimen Bacteriophage

Dr. Zekâi Muammer Tunçman

The discovery of bacteriophage was made by D'Hérelle 1917 from patients with dysentery. Each country started research on sea and river waters for bacteriophage, especially notating natural bacteriophage.

An analysis of the Golden Horn water in 1928, a discovery of an active bacteriophage colon was obtained and made many experiments for schiga bacillus. After 20 years, some ampule of antischiga

(1) Dr. Zekâi Muammer. Bactériophage d'Hérelle hakkında. Hastane. No. 15. 1341—1925.

Dr. Zekâi Muammer Tunçman. Bakteriofajla hyareikli vebanın tedavisi hakkında tecrübeler. Hastane. No. 16. 1926.

Dr. Zekâi Muammer Tunçman. Bakteriofaj d'Hérelle ile intanati bevli-yenin tedavisi. Hastane. No. 19. 1926.

Dr. Zekâi Muammer Tunçman. Bakteriofajın yeni usulde ihzarı ve tifo-nun Bakteriofajla tedavisi. İlâç ve tedavi. No. 1. 1933.

bacteriophage which was kept under varying climatic conditions was found to be in an active stage.

The specimen after opening was found to contain in each cc. - 250,000,000 schiga bacillus which in a few hours completely dissolved.

The author studied the bacteriophage specimen on the Himmelweit discovery in 1945 which showed the «synergie lytique» and inhibitive effect of Penicilline.

The author has explained the research about bacteriophage which was made by electron-microscope and assumed that in future the electron microscope will be a great help in microbiology.
