

TERCÜME :

HERPES SİMPLEX VE GENİTALİS VIRUS NONVİRİON ANTİGENLERİ BUNLARIN BAZI İNSAN KANSERLERİNDE BU VIRUSLARIN ROLÜNÜN TAYİNİ İÇİN KULLANILMASI*

Albert B. Sabin**

Giulio Tarro ***

Çeviren : Hüseyin S. Payzın (*)

Bu bildirinin amacı, adı uçuk virusu = Herpes Simplex (HVS) birinci tip ve herpes genitalis = döl organı uçuk virusu (HVS₂) ikinci tip DNA virusu olarak en az dokuz insan kanseri türünde etyolojik ilişkisini ve 20 türünde de ilgisizliğini belirten ve şimdiye kadar insan kanserleri araştırmalarında kullanılmamış olan yeni elde edilmiş teknikleri sunmaktır. Bu sonuca varışta kullanılan veriler, hamsterlerde meğhul **deneyisel kanser** oluşturan simian virus 40 (SV 40), polioma veya diğer DNA viruslarının idantifikasyonunu mümkün kılan verilere dayanmakta ve benzerliktedir.

DNA viruslarınca indüklenen kanserlerde araştırmacı meğhul bir virusu keşfetmekle uğraşmaktan ziyade, iyi tanınan ve klinik olarak açık veya gizli enfeksiyon yapan bir virusun, **uygun şartlar** altında kanser indüklemesini ve indükleme yapıp kaybolan bu virusun geride bıraktığı genetik materyelinin kanser hücresi genetik materyeli ile birlikte çoğalmı (replication) ile ilgilenmelidir. Bu maddeler aynı zamanda antikor oluşumunu indüklediklerinden bunlara **NONVİRİON** antigen adı verilir. Bu antigenler yalnız DNA viru-

* Bu tebliğ daha önce Milli Bilimler Akademisi 110 uncu Yıllık Toplantısı (Washington 24 Nisan 1973) de okunmuştur.

** Dr. Sabin halen Milli Sağlık Enst. Forgarty Sağlık Bilimlerinde Uluslararası İleri Araştırmalar Merkezi-Bethesda, USA da Forgarty Scholar'ıdır.

*** Virologia Oncologica, Istituto di Clinica Medica, Università di Napoli-İtalya (*) Bu araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 17 Mayıs 1973 de Konferans şeklinde verilmiş, Dr. Sabin tarafından yayınlanmasına müsaade edilmiştir.

* Ankara Tıp Fak. Öğretim Üyesi.

sunca indüklenmiş kanser hücrelerinde değil, ki bunlarda virus veya virus yapı maddeleri oluşmaz, fakat uygun şartlarda DNA virüsünün üreyip malign transformasyon yerine öldürücü etki yaptığı hücrelerde de oluşmaktadır.

Bazı DNA virüslerinca oluşturulan deneysel karsinogenezis ile ilişkili birçok ilginç fenomenler vardır ve virüslerin kendileri gerek kimyasal yapı ve gerekse biyosimik işlemleri yönünden bazı aşağı hayvanlarda doğal olarak meydana gelen malignitelerden sorumlu olup, duyarlı hücrelerde öldürücü etki veya mutad infeksiyon yapmayan RNA virüslerinden farklıdır. (Tablo 1)

TABLO : I
Memeli Kanseri Yapan Bazı Virüslerin Temel Özellikleri

RNA Virüsleri	DNA Virüsleri
1 — Adi infeksiyon yapmazlar.	1 — Adi infeksiyon yaparlar.
2 — Her hangi bir hücreyi öldürmezler.	2 — Duyarlı hücreleri öldürürler.
3 — Doğal olarak fare, kedilerde lösemi, farelerde meme kanseri yaparlar ve bunlardan İNFEKTİV virus soyutulabilir.	3 — Bazıları deneysel kanser yapar ki, infektiv virus genellikle kaybolur . Fakat viral genom, kısmen veya tamamen arta kalır ve hücrelerin gelecekteki soylarına taşınır.
4 — Adi infeksiyon yapan, grip polio gibi RNA virüslerinden BİYOLOGİK ve BİYOKİMYASAL bakımdan ayrılırlar.	4 — Deneysel Kanser yapan virüsler biyolojik ve biyokimyasal olarak DNA VİRUSLARINDAN AYRILMAZLAR

TABLO : 2
DNA Virüsleri ile Oluşturulan DENEYSEL KANSERLERDE
ÖZGÜL TÜMÖR ANTİGENLERİ HAKKINDA BAZI ÖNEMLİ DELİLLER

- 1 — Bunlar **VİRAL GENOM'un BİR KISMI**nca kodlandırılırlar.
- 2 — Yetişkin **HAMSTER**'lerin **TÜMÖR EKSTRAKT**'lerinde gösterilemezler.
- 3 — Yenidoğan hamsterlere tümör transplantasyonu yapılması ve antikor oluşumundan önce tümörün hasadı gereklidir, ve bu tümör kullanılmalıdır.
- 4 — Bazı tümörlerde **antigenin varlığını gösterecek miktarda oluşmaz** ve fakat gösterilemeyen bu az antigen karşın oluşturulmağa yeterlidir.
- 5 — Bunlar kültürde uygun şartlar altında, hatta infektiv virus sentezi yokluğunda bile, cytocydially infected hücre (öldürücü-bulaşlı hücrelerde) de oluşturulabilir.

DNA viruslarınca oluşturulan deneysel kanserlerdeki özgül (specific) tümör antigenleri hakkındaki önemli keyfiyet (fact) (Tablo 2) şudur ki, yetişkin hayvanlardan çıkarılan tümörlerin süspansiyonlarında bulunuşları gösterilemediği, yeni doğan hayvanlarda tümör transplantları kullanılması gerektiği ve hatta yeni doğan hayvanlarda üreyen bazı kanser hücreleri dizinlerinde (cell lines) bile yeter miktarda antigen olduğu saptanamadığı halde, yetişkin tümör-yapgan (tumor-bearing) hayvanda monvirion antikor=karşın-ten oluşturması ile DNA indükliyen virusun bulunuşu ve özgüllüğü gösterilebilmektedir.

Bu esas bilgilerin verilmesine şu nedenle zorunluluk vardır : tabiatta insandan-insana bulaşma yolu ile idame edilen adı insan **Herpes simplex** ve **Herpes genitalis** DNA viruslarının, bazı belirli kişilerde ve bazı özgül şartlarda bazı insan kanserlerinde, diğer DNA viruslarınca deneysel kanserlerde oynanan roldeki benzerliği ve araştırmamızın ana hatlarını (design) anlamak için bu bilgiler gerekli idi.

Ölüm altı veya öldürgen (letal) dozla infekte edilmiş normal hücrelerde özgül ur antigenleri (ÖUA=STA=spesific tumor antigen) lerinin ve bunların nonvirion antigenleri ile idantik oluşunun rerolojisel identifikasyonu, hamsterlerde kanser-yapgan (cancer bearing) indükleyici DNA virusunu nötrlemediği halde, yapısal komponenti (structural component)ile tepkime veren serumu ile kolaylıkla başılır.

Çalışmamıza başladığımız zaman uçuk virusu (HSV) için **non-virion antigen** kaynağımız yoktu, zira bu viruslarla hayvanlarda deneysel kanser oluşturulmamıştı. Hernekadar HSV₂ ile hamsterlerde ur yapılabildiği bildirilmiş idi ise de, **özgül nonvirion antigenlerin** (ÖNVA) bulunmamış olması nedeni ile virusun kesin rolü belirtilememiştir.

Böylece, herşeyden önce, bize virusun yüksek doz yoğunluğunda duyarlı hücrelerde nonvirion antigenlerin bulunup bulunmadığını göstermek düşüyordu. Keza bunları tanımak ve araştırmak için gerekli özgül nonvirion antisorumu hazırlamak ta gerekli idi.

Bu iş tıpkı karanlık bir odada elyordamı ile kara kedi arayıp yakalamaya benzer bir işti: Virion antigenden arık nonvirion anti-
geni tanımak ve bulmak işi idi, ve uzun süren dönemdi. Fakat ge-
rekli ışık görüldü : birçok deneylerin dikkatli analizi sonucu yük-
sek derecede labil, kolayca çöktürülebilen, $+4^{\circ}\text{C}$ veya daha aşağı
derecelerde yitirilen bir antigen bulundu ve kobaylarda antise-
rum hazırlanması ve tanımlanması için gerekli yöntem geliştirildi.
Bu antigenin, virion antigen kapsamına rağmen nonvirion anti-
ge olduğu ispatlandı. Hernekadar biz virion antigensiz nonvirion
antigen komponenti (arık) antigen elde edemedik ise de, bizi baş-
ka bir yoldan amacımıza ulaştıran, nonviron komponentsiz virion
antigeni elde etmeyi başardık. HSV¹ in tek suşu ile yapılan çalışma-
larla ilgili yukarda belirtilen sonuca varışlar ve icra yolları (modus
operendi) bir rapor ile Proceedings of the National Academy of
Science de 1970 de yayınlanmış idi. Bu raporda HSV¹ nonvirion
antigeninin tek özgüllüğü (unique specifity) ve diğer özellikleri be-
lirtilmiş idi. Proceedings'in Nisan 1973 nüshasında ise HSV¹ dokuz
suşu ve HSV¹ dokuz suşu ve HSV₂ nin iki suşu ile yapılan çalışma-
ların sonuçlarına ait yazımız yayınlanmıştır. Tablo 3 deki özette, di-
rekt kompleman birleşmesi deneyinde dokuz HSV₁ suşundan beşinin
yeterli nonvirion antigen sağlayabildiği gösterilmiş ise de, dört
olumsuz suşun da bu maddeden HSV₁ virusu ile bulaşlı hücrelerle
elde edilen materyelle reaksiyon verebilecek ve fakat HSV₂ ile in-

TABLO : 3
HSV 1 V6 HSV 2 NONVİRİON ANTİGENLERİNİN BAŞKALIKLARI

Bulaş için kullanılan Virus	Denenen suş sayısı	KBD ile İzlenen olu- şan nonvirion antigen sayısı	Aşağıdakiler ile hiperimmü- nize edilen kobay serumlarının K.B.D. reaktivitesi	
			HSV 1	HSV 2
HSV 1	9*	5	+	+
HSV 2	3	3	0	+
Vaccinia V	1	0	0	0

* KBD ile gösterilmesi (izlenmesi) mümkün olmayacak kadar az nonvirion anti-
gen oluşturmayan 4 HSV 1 virusu, kobaylarda karşıtan oluşturabilecek mik-
tarda vardı - HSV 2 ile reaksiyon vermeyip HSV 1 ile reaksiyon veren yük-
sek rerecede özgül aynı cins karşıtan (antikor).

fekte hücrelerin materyeli ile reaksiyon vermeyecek antiserum hazırlamaya yeterli miktarda oluşturdukları saptanmıştır. HSV₂ ise değil sadece kendisinin kolaylıkla saptanabilecek nonvirion antigenini, HSV₁ ile bulaşlı hücrelerle reaksiyon verecek HSV₁ nonvirion komponentini de ürettiği gösterilmiştir. Biz HSV₂ ve HSV₁ nonvirion materyellerinin birden çok komponentler kapsadığına dair birçok deneyler ve gözlemler yaptık, ve hiperimmünize kobaylarda bunlar farklı karşıntenler yapabildi; ancak, HSV₂ ile infekte hücreler ile reaksiyon verebilen nonvirion antikor oluşturan HSV₁ suşu bulaamadık. Bizim bildirilen çalışmalarımızda şunu da belirttikki, ister HSV₁ ile, isterse HSV₂ ile olsun mutad infeksiyonlarda insanlar da izlenebilir nonvirion karşıntenler saptanamadığı kaydedilmişti.

Tablo : 4

HSV NONVİRİON Kompleman Birleştiren Karşıntenler için İnsan
Serumlarının Sınanması için Yöntem

1 — HSV VİRİON Karşıntenlerinin (ANTİBODY) :

- a) Labil nonvirion antigenin eliminasyonu için dondurulmuş-eritilmiş sonfiye edilmiş ve + 4°C da 21 gün saklanmış HS V1 ve HSV 2 virusları ile bulaşlanmış HEp2 hücre kültürü (Her 0,5 ml. sulandırılmış serum için 100x106 hücre)
- b) Kompleman birleştiren antigen-antikor kompleksini almak için iki saat 37 000 d.d. (100.000 g) ile çeviriniz.
- c) Nihai üst sıvıyı 56°C da yarım saat inaktive ediniz.

2 — NONVİRİON ANTİGENLER İLE TEPKİME

- a) Beher hücreye 10 - 20 Plak yapgan birim (PEU) düşecek virus miktarı ile (HSV1 veya HSV2 virusları) kolay böbreği hücreleri (KBH) veya HEp2 hücre kültürlelerini uygun (optimal) zamanda hasat ediniz (KBH için 3 saat, HEP2 hücreleri için 24 saat) ve BME solusyonunda % 10 süspansiyon yapıp, dondurup -eritip sonifiye edip santrifüje etmeden deneyde kullanınız.
- b) Antikomplemanterlik için sılandıktan sonra -80°C da saklayıp 4 gün içinde kullanınız.
- c) Esas deneyde 0,1 ml. absorbe (somurulmuş) serum, santrifüje edilmiş antigen, 1,5 birim kompleman kullanınız.

3 — ANTİGEN KUDRETİ VE KONTROLLARIN DÜZENLENİŞİ (Monitoring)

- a) Antigen kudreti Özel surette hazırlanmış olan kobay serumu ile ayarlanır (monitored)
- b) Bulaşlanmamış ve fakat virion antigeni kapsayan ve fakat nonvirion antigen kapsamayan hücre süspansiyonu kontrolleri negatif kalmalıdır.

Tablo 2 de görüldüğü üzere, serumlar, önce dondurulmuş, eritilmiş, sonifiye edilmiş, **santrifüje edilmemiş**, fakat nonvirion aktivitesi $+4^{\circ}\text{C}$ da takriben 30 gün saklanarak* yok edilmiş hücrelerle absorbe edilerek virion antikorları yokedilmiştir. Sonra taze hazırlanmış p2 kobay böbreği hücre-dizini kültürleri veya orijinal kobay böbreği hücreleri beher hücreye 10-29 plâk-yapgan birimi düşecek kadar virusla bulaşlı hücre materyeli ile bu serum nonvirion antikorlar bulunuşu için K.B. deneyi ile karşılaştırılmıştır. Bu preparatların nonvirion antigen kapsamı, özel olarak hazırlanmış, absorbe edilmiş, kobay serumları ile ölçülmüştür.

Bu bilgiler ve yöntemlerin ışığı altında biz, çeşitli kanserli veya kansersiz kimselerden uygun şekilde alınmış serumlarda, HSV 1 ve HSV2 nonvirion antigenleri ile özel ketagorideki insanlar arasında özgül bir reaktive ilişkisi olup olmadığını araştırmaya hazır duruma geldik. Bu deneyler için ilerlemiş kanserli hastaların seçimi nedenleri tablo 5 de özetlenmiştir. Tablo 6 da görüldüğü üzere, 51 kansersiz hastadan alınan bütün serumların olumsuz sonuçları ister yeni nükişli, isterse on yıllardan beri nükişli olsun, bu viruslarla

Tablo : 5

DNA VİRUSLARININ MUHTEMEL ETYOLOJİK ROLÜNÜN SINANMASI
İÇİN İLERLEMİŞ KANSERLİ HASTALARIN SERUMLARININ
ÖRNEKLERİNİN SEÇİMİ NEDENLERİ

Farklı DNA VİRUSLARINCA OLUŞTURULAN DENEYSEL KANSERLERDE GELİŞEN ÖZGÜL ANTİGENLERE KARŞI OLUŞAN K.B. KARŞİNTENLER ÜZERİNDE GÖZLEMLER

- 1 — Büyük tümörleri uzun zaman taşıyan hamsterlerde karşınten bulunuşu daha çok muhtemeldir.
 - 2 — Bazı SV 40 tümörleri olan hamsterlerin büyük UR oluşanlarının % 80 i transplantasyon yapıldıktan bir ay kadar sonra karşınten yapamadan öürler.
 - 3 — Bazı polyoma tümörü taşıyan hamsterlerde başlangıçta ya hiç veya pek az karşınten oluşur. Fakat eksizyondan veya müteakip inokülasyondan sonra karşıntenler oluşur ve titresi artar.
 - 4 — Bazı urların cerrahi olarak çıkarılması (örneğin Adenovirus) önce karşıntenlerin azalması veya yitirilmesine ve sonra Ur dokusunun tekrar büyümesi ile yeniden görölmesine sebep olur.
-

* Konferans sırasında son olarak 6 hafta sakladıklarını beyan etti.

Tablo : 6
KANSERSİZ HASTALARIN SERUMLARI
Herpes Genitalis (HVS 2) ve HERPES SİMPLEX (HSV 1)
Viruslarının Nonvirion Antigenleri ile Yapılan
K.B.D. Sonuçları Tüm Olumsuz

ÖBEK (Grup)	Deneyler Toplam
SIK GÖRÜLEN UÇUK VİRUSU Bulaşları	10
Birincil dölorgandışı Tip 1 virus 4	
Dölorganı lezyonları Tip 2 virus 6	
ÜSTELEYEN UÇUK LEZYONLARI	12
Ağız çevresi 5	
Dölorganı ve çevresi uçuğu 7	
GEBE KADINLAR	16
Üçüncü üç aylık 9	
Doğum sonrası 7	
VİRON KARŞINTENİ OLAN YETKİNLER	13
Toplam	51

* Bu serumlardan birisinin yüksek titrede EBV antigenine karşı antikor kapsadığı bilinmemekte idi.

olan infeksiyonlar nonvirion karşıntenlerin yükselmesine yol açmazlar.

Gebe kadınlardan alınan serumlarda negatif sonuçlar alınması göstermiştir ki, kullandığımız kobay böbreğin nonvirion antigenleri, insan carcinoembryonic antigenleri ile ilgisizdir. Çeşitli 35 tip kanser olgularına ait 136 hastanın tablo 7 de sunulan sonuçları ile mukayese edilebilir yaşlardan dikkatle seçilen 51 normal kimsenin serumlarının olumsuz sonuçları özel bir anlam taşımaktadır. Kanser hastalarından 9 farklı tipe ait 56 hasta serumunda biteviye müspet sonuç alınmasına karşı, diğer 20 cins kanser vakasına ait 81 serumda olumsuz sonuç alınması kesin bir kontrast teşkil etmektedir. Tablo 8 de gösterilen sonuçlar ayrıca özellikle ilginçtir. Dudak, ağız orofarinks kanserlerine ait sekiz hastanın yalnız serumları HSV1 nonvirion antigeni ile tepkime vermiş olup, HSV1 genellikle hep bu bölgeleri bulaşlar. Öteyandan, cervix uteri ve bir vulva kanserine ait 13 serumun hem HSV1 ve hemde HSV2 nonvirion antigeni ile reaksiyon vermesi, hemen her zaman bu bölgeleri enfekte eden HSV2 nin durumuna uygun düşer. Prostat, mesane, böbrek,

Tablo : 7
Vücudun çeşitli yerlerinde ilerlemiş kanser bulunan hastaların serumları ile
Herpes simplex ve herpes genitalis virüsleri nonvirion antijen
kompleman birleşmesi deneyi sonuçları

Tüm olumlu		Tüm Olumsuz	
Yeri	Deney sayısı	Yeri	Sayı
1 — Dudak	(2)	11 — Melanoma	(4)
2 — Ağz	(1)	12 — Böbrek embriyonal	(4)
3 — Orofarinks	(5)	Wilm tümörü	
4 — Nazofarinks	(10)	13 — Hockin granuloma	(5)
5 — Böbrek	(8)	14 — Akut lenfositik	(5)
6 — İdrar kesesi	(8)	lökemiya	
7 — Prostat	(8)	15 — Akut myeloid lökemi	(5)
8 — Serviksuteri	(13)	16 — Yumurtalık	(5)
9 — Vulva	(1)	17 — Yumurtalık	(5)
		18 — Karaciğer	(4)
		19 — Tiroid	(4)
		20 — Korpus uteri	(5)
	Toplam : 56		Toplam : 81

ABD Millî Bilim Akademisi

24 Nis. 1973

Dr. A. Sabin ve Terro

Tablo : 8

MÜSBET KANSER SERUMLARININ
HSV 1 ve HSV 2 NONVİRİON ANTİGENLER
İLE TEPKİMESİ

Kanser tipi	deney	Olumlu'lar sayısı	
		HSV 1	HSV 2
Cervix uteri	13	13	13
Vulva	1	1	1
Prostat	8	8	7 + 1 ?
İdrar kesesi	8	8	6 + 1 ?
Böbrek	8	8	6 + 1
Nazofarinks	10	10	9 + 1 ?
Orofarinks	5	5	0
Ağız	1	1	0
Dudak	1	2	0

nazofarinks kanser vak'alarından alınan 34 hasta serumunun hepsi **HSV1 nonvirion** antigeni ile tepkime vermiş, 6 tanesi ise, istisnai olarak, **açıkça HSV2 nonvirion** antigeni ile reaksiyon vermiştir ki, herpes genitalis virusunun da bu kanserlerde hissesi bulunduğuna işaret etmektedir. Her iki antigenle pozitif veya negatif sonuç veren absorbe serumların dilüsyonları, tablo 9 da gösterildiği gibi oldukça düşük bulunmuş olup, düşük seviyede nonvirion karşından cevabına işaret etmektedir ki, bazı SV40 ve polyoma viruslarının hamsterlerde oluşturduğu tümörlerinkine benzersizlik durumu (a situation not unlike) göstermemektedir.

HSV virusu genetik materyelinin kodladığı materyelle elde edilen pozitif reaksiyonların özgüllüğünü, aynı şekilde diğer DNA virüsleri, örneğin çiçek aşısı virusu ile enfekte edilen hücreler ile tamamen olumsuz reaksiyon elde edilmesi ile de saptanmıştır.

Bundan başka, çok sayıda normal ve tam veya dondurulmuş-eritilmiş, tripsinlenmiş insan embriyon böbreği hücreleri (kültür değil orijinal) ile veya, çok miktarda taze hasad edilmiş HEp2 (insan larinks kanserlerinden geliştirilmiş hücre dizimi ile müsbet insan serumlarındaki antikörlerin absorbe edilememesi göstermiştir ki, biz HSV su infeksiyonu ile veya çiçek aşısı virusu ile yoğunluğu artırılmış **carcinoembryonic** veya önceden bulunan labil hücre an-

tigenleri ile işlem yapmıyoruz. İlginç bir olay da, serviks veya diğer «olumlu» kanser serumları ve dondurulup eritilen, sonifiye edilen konsantre edilen Hela hücreleri - ki aslında hücre - dizini halinde üretilen serviks kanseri hücreleridir - ile yapılan K.B.D. inde negatif sonuç alınmasıdır*.

Keza gene ilginç bir nokta da, bu aynı HeLa hücrelerinden, HSV1 ve HSV2 nonvirion kobay serumu ile pozitif reaksiyon verenler, **infekte edilmemiş** ve kobay serumunda üretilen kobay böbreği hücreleri ve komplet Freund adjuvanı ile **hiperimmunize** edilen bir kobay serumu ile nispeten müspet bir reaksiyon elde edilmesidir. Bu bulgular bize, HeLa hücrelerinin ne HSV1 ve nede HSV2 nonvirion antigenlerini K.B.D. ile saptanacak miktarda kapsamadığını, fakat komplet Fröynd antigeni ile kısmen müşterek antigene sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımız gösteriyor ki, son zamanlarda Hellinshead tarafından bizim HSV1 kobay serumumuzla bir dudak kanseri ve bir **cervix uteri** kanseri vakasından elde edilen özel bir fraksiyon arasında KBD ile olumlu sonuç bildirmeleri fazla anlamlı sayılamaz. Diğer yandan, Roizman'ın bir hastanın 20 gr. lık **cervix uteri** kanseri parçasından sadece HSV2 viral genomun bir parçasını idantifiye edebildiğine ait raporu ve bizim ilerlemiş **cervi uteri** kanserli 13 hastanın serumları ile pozitif sonuç elde etmemiz nedeni ile bu bulgu HSV2 virusunun bu yönden etyolojik rolü ile uyuşur (compatible) mahiyettedir.

Tablo 10 da gösterilen sonuçlarda belirtildiği üzere bizim nonvirion-karşinteni olumsuz en az 4 serumun sahibi olan hastalarda **cervix uteri** hücrelerinde malignite işaretli olarak hücre transformasyonuna Papa Nikolai yayma yöntemi uygulanarak saptandı. Bu şekilde az miktarda malign hücreler muvacehesinde alınan olumsuz sonuçlar, hamsterlerde deneysel kanserde alınan sonuçlar uygundur ve beklenirdi.

Bilinir ki, insan toplumunun hemen hemen tamamı hayatı boyunca ve er-geç HVS ile bulaşır. Bazı insan kanseri olgularında HVS1 veya HVS2 viruslarının (implication-içerimi) u, aşağı hay-

* Dr. Sabin Konferans sırasında şişeden şişeye pasaj yapılan hücre-dizinlerinde (cell-line) hücre antigen karakterlerinde değişim (alteration) olduğuna dikkati çekmiştir.

Tablo : 10

Yerel Malign değişmelerin sitolojik belirtilerinin ilk gelişmesinden kısa süre önce ve sonra HEV nonvirion gösterilebilir karşınların yokluğu

Hasta	Tarih	Malign sitoloji	Nonvirion karşın
1	26.X.62	yok	<4
	16.III.64	var	<4
2	2.X.62	yok	<4
		var	<4
3	9.V.60	yok	<4
	26.VI.61	Lokelize malign dokunun eksizyon sonrası	<4
4	16.VIII.60	var	<4
	14.XII.61	Lokelize malign dokunun eksizyon sonrası	<4

Not : İncelenen ilerlemiş 13 servikal karsinoma serumlarında olumlu sonuç elde edilmiş olması bakımından bu olumsuz sonuçların bize gösterdiği : HSV nonvirion karşınların kanserli dokunun çok büyüme istilası sonucu oluştuğudur.

Dr. A. Sabih ve Tarro

vanlarda bazı onkogen virusların diğer karsinogenlerle yaptığı gibi, bu kanserlerin oluşumunda henüz pek iyi bilinmeyen diğer önemli faktörlerin, faraza «Brenblum promotor»ların rolü yoktur anlamına getirmez.

Fakat bu bulgular insan kanseri araştırmalarında yeni çalışma alanları açmaktadır. Önce bu müşahadelerin daha çok sayıda vaka üzerinde denenmesine gerek vardır. Hemen henüz denenmemiş, hem de olumlu, veya olumsuz sonuç alınmış olanlarda bilhassa kanserin klinik safhasına, lokalize, metastatik üremeye, cerrahi ur çıkarımı ve müteakiben aynı yerde veya başka yerde yeniden üremesi, kemoterapi, radyoterapi ve diğer cins tedavi v.b. durumlarına göre bu konuda araştırma yapılmalıdır. Keza sadece HSV nin bazı suşlarının mı, yoksa bütün suşlarının mı transformasyon ve onkogenil etkisi olup olmadığı da araştırılmalıdır. Özellikle bizim bu yöntemlerimiz kullanılarak evvelce bizim insan DNA virusları ile ilerlemiş insan kanserlerinde olumsuz sonuç almış olduğumuz aynı takım se-1 rumlardan farklı alanlarda aynı mahiyette deneyler yapılmalıdır. Bundan başka, gene bu yöntemler kullanılarak diğer DNA viruslarından Varicella-Zoster ve Sitomegalovirus'lar ile de bu alana girebilme yeteneklerinin araştırılması gereklidir.

YAYINLANACAK YAZILARDA DIKKATE ALINMASI GEREKEN HUSUSLAR

- 1 — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Tıp Fakültesinin yayın organıdır. Tıbbi orijinal yazılar, tercüme tıbbi yazıları, yerli ve yabancı tıbbi yayın referatlarını, tıp dünyasından haberleri, Fakülte yayınlarının yazılarını, tıp kongre ve toplantılarını yayınlar.
- 2 — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası iki ayda bir çıkar; altı sayı bir cilttir.
- 3 — Başka yerde yayınlanan yazılar mecmuaya alınmaz. Tercümeler eser sahibinin müsaade be'gesi bulunmadıkça mecmuaya konulmaz. Neşredilen yazıların telif hakkı Ankara Tıp Fakültesine ait olup Fakültenin müsaadesi olmadıkça tamamı bir mecmuaya alınmaz.
- 4 — Makale sahiplerine ücretsiz olarak 50 adet ayrı baskı verilir. Ücret karşılığında daha olsa fazlası yapılmaz.
- 5 — Mecmuaya gönderilen yazılar yayınlansın yayınlanmasın iade edilmez.
- 6 — Orijinal yazılar ve derlemeler 15. Observasyonlar 5 daktilo sahifesini geçmemelidir. Daha uzun yazıları tertip heyeti kısaltmakta serbesttir. Metinler daktilo ile 21 X 30 cm. lik standard daktilo kâğıtlarına ve sahifinin bir yüzüne iki satır aralıklı olarak yazılmalı, sahifinin sağ ve solunda ikişer cm. aralık bırakılmalıdır. Pelür kâğıdına yazılmış nüshalar kabul edilmez.
- 7 — Çalışmanın yapıldığı yer bir müessese ise o müessesenin adı yazı başlığının üstüne yazılmalıdır. Başlıklar metne uygun kısa ve açık ifadeli olmalıdır. Yazarın adı başlığın alt ve ortasına konmalı, yazarlar birden fazla ise isimler yan yana yazılmalıdır. Yazarın akademik titri ve adresi, adının sonuna konulacak bir yıldız işareti ile birinci sahifinin altında not halinde bildirilmelidir.
- 8 — Metin içinde kapital veya espase yazı kullanılmamalıdır. İtali kelimelerin altı çizilmelidir. Yazı sonunda 10 satırdan az olmamak üzere Türkçe özet bulunmalı ve bu kısım ve makalelerin başlığı Almanca, Fransızca İngilizce dillerinden birine veya arzu edilirse her üçüne çevrilmelidir. Yazıların fikir ve muhteva mesuliyeti yazarlara aittir. Metinde literatür numaraları parantez içinde satırla aynı sırada gösterilmelidir. Yazıların bölümleri aşağıdaki sıraya uygun olmalıdır. Giriş, Materyel ve Metod, Bulgular, Tartışma, Özet Yabancı dilde özet ve literatür. Yabancı dildeki özetler aynı dilde başlık ihtiva etmelidir.
- 9 — Resimler net olmalı ve parlak fotoğraf kâğıdına basılmalıdır. Diyagram ve şemalar çizim mürekkebi ile beyaz parlak kâğıda veya kartona çizilmelidir. Bunların arkasına yazar adı, makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir. Kışkıların konulacağı yerler müsvettede işaretlenmelidir. Şekil altı yazılar metin dışında ayrı bir sahife kâğıda yazılmalıdır.
- 10 — Kongre ve toplantı tebliğlerinde, yer tarih, münakaşa özeti ve münakaşaya katılanların adları bulunmalıdır.
- 11 — Literatür ya metindeki referans sırasına veya otörün soyadına göre alfabetik olarak düzenlenmeli ve numaralanmalıdır. Literatürün tertibi aşağıdaki sıraya göre olmalıdır:
 - a) Mecmualar : Yazarın soyadı, adının ilk harfleri, yazının başlığı, derginin kısaltılmış adı, völdüm numarası (altı çizilmelidir) referansın ilk sayfa numarası, yıl. Mecmua isimleri «Index Medicus» ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır.
 - b) Kitaplar : Yazarın soyadı, adının ilk harfleri, kitabın ismi, kaçınısı baskı olduğu, tâbibin adı, bulunduğu şehir, yıl.Literatürde kullanılacak punto, yazı işaretleri ve noktalama aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır :
 - 1 — PALMER, H. D.: Stptococcus viridans bacteriemia following extraction of teeth: J. A. M. A., 113: 1788, 1934
 - 2 — WILBUR, D. L.: WOOD, D. A.: Primary carcinoma of the liver: Ann. Int. Med 20: 453. 1944
 - 3 — BAILEY, P.: Intracranial Tumors. s: 424-430, 2. ed., Charles Thomas, Springfield, Illinois. 1948.
- 12 — Mecmuaya gönderilecek yazılarda imlâ ve terminoloji yönünden aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır. Anatomi isimlerinin Lâtinceleri kullanılmalı ve bunlar orijinal imlâsı ile yazılmalıdır (Pelvis renalis. Ductus thoracicus gibi). Tıp dilimizde muhtelif sinonimleri mevcut olan hastalık isimleri ve terimlerde mevcutsa Lâtinceleri yaşayan dillerdeki sinonimlerine tercih edilmelidir (Erytheme nouveau yerine Erythema nodosum, otite moyenne yerine otitis media kullanılmalıdır). Gündelik tıp dilimize yerleşmiş terimler telâffuzlarına uygun şekilde Türkçe imlâları ile yazılmalıdır (Tansiyon, siyanoz, şok gibi). Sıfat ve izafet terimleri Türk dili kurallarına uygun hale getirilmeye çalışılmalıdır (peritonit tüberküloz yerine periton tüberkülozu, túbaj duodenal yerine duodenum túbajı gibi). Yazar tarafından yabancı dildeki imlâsı ile dizilmesi lüzumlu görülen terim ve terkipler tırnak içine alınmalı ve italik dizilebilmesi için müsvettede altları çizilmelidir ("Target cell", "petit mal", "früh infiltrat" gibi).

Mecmua ile ilgili yazıların Ankara Tıp Fakültesi (Sıhhiye - Ankara) Yayın Komisyonu Başkanlığına hitaben yazılmış bir yazıya ekli olarak iki nüshasının gönderilmesi ve bu yazıda makaledeki şekillerden orijinal olanların bildirilmesi rica olunur.

1973 YILINDA ÇIKAN ve BASKIDA OLAN FAKÜLTEMİZ YAYINLARI

AKUT KARIN TEŞHİS YOLLARI VE TEDAVİ İLKELERİ (Prof. Dr. İsmail Kayabalı)	256 Sayfa 15.— Lira
KIRIK VE ÇIKIKLARIN TEDAVİSİ Prof. Dr. Rıdvan Ege Cilt. 1 (İkinci baskı) Tercüme	350 Sayfa 20.— Lira
GENEL ŞİRÜRJİ DERS KİTABI (Prof. Dr. İsmail Kayabalı)	336 Sayfa 35.— Lira
ANATOMİ TERİMLERİ KLAUZU (Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Alaattin Elhan)	94 Sayfa 2,50 Lira
SİNDİRİM SİSTEMİ CERRAHİSİ (Prof. Dr. Orhan Bumin) III Baskı	490 Sayfa 30.— Lira
İMMÜNGLOBULİNLER (Doç. Dr. Gültekin Altay)	40 Sayfa 6,50 Lira
MODERN ÜROLOJİ (Prof. Dr. İhsan Günalp)	1020 Sayfa 60.— Lira
KLİNİK PSİKİYATRİ (Prof. Dr. Rasim Adasal) II. Baskı	548 Sayfa 35.— Lira
TEMEL MEDİCAL GENETİK (Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı) II. Baskı	400 Sayfa 23.— Lira
NÖROLOJİ (Prof. Dr. Sami Gürün)	728 Sayfa 45.— Lira
TEMEL KİMYA Sırrı İspir (II. Baskı)	436 Sayfa 26.— Lira
DOĞUM BİLGİSİ Doç. Dr. Ali Gürgüç (II. Baskı)	700 Sayfa 30.— Lira
BOŞALTIM FİZYOLOJİSİ (Prof. Dr. Fikri Özer) II. Baskı	69 Sayfa 4,50 Lira
PATOLOJİK OBSTETRİK (Prof. Dr. Turhan Baycu)	228 Sayfa 20.— Lira
CERRAHİ MEME HASTALIKLARI (Prof. Dr. Demir, A. Uğur) III. Baskı	61 Sayfa 8.— Lira
ÜROLOJİ DERS KİTABI (Prof. Dr. İhsan Günalp, Prof. Dr. Rahmi Gerçel) (Prof. Dr. Sezai Yaman, Prof. Dr. Mahmut Kafkas) II. Baskı	365 Sayfa 20.— Lira
KALP HASTALIKLARI - PREVELAN (Monoğrafi)	100 Sayfa 12,50 Lira
ORTOPEDİ DERS KİTABI (Prof. Dr. Avni Duraman, Prof. Dr. Güngör Samî Çakırıl, Doç. Dr. Zeki Korkusuz	216 Sayfa 12,50 Lira
İNCE BARSAK (DUEDENUM) DIŞI APPENDİX VOLVULA, BAUHİNİ KALIN BARSAK, PERİTON VE OMENTUM'UN ŞİRÜRJİKAL HASTALIKLARI (Prof. Dr. İsmail Kayabalı)	417 Sayfa 35.— Lira
İNFEKSİYON HASTALIKLARI (Prof. Dr. Behiç Onul) III. Baskı	Baskıda
MEDİCAL PSİKOLOJİ (Prof. Dr. Rasim Adasal) II. Baskı	680 Sayfa 50.— Lira
İNGUİNAL VE FEMORAL FITIKLARIN CERRAHİ TEDAVİSİ (Prof. Dr. Demir A. Uğur)	Baskıda