

## TÜMÖRLERDE VİRAL ETİYOLOJİ

A. Mahir PAMUKÇU

Viruslar, bitki, bakteri, ensekt, hayvan ve insanlarda çeşitli salgı hastalıklarına sebep olan ajanlardır. Viruslar, çok küçük dimension partiküller olup, bakterilerin geçemedikleri süzgeçleri kolayca geçerler. Çoğu zaman elektron mikroskopla görülebilirler. Viruslar, oldukça basit kimyasal bir yapıya sahiptirler. Yapılarında en fazla protein ve nükleik asit bulunur. Bu ajanlar özel metabolizmaya sahip değildirler. Hücreler olmadan yoksul ortamlarda üremezler. Yalnız obligat parazit olarak konakçı hücre içinde çoğalabilirler. Viruslarda üreme, diğer enfeksiyon etkenlerinden oldukça farklıdır. Bunlarda autonom üreme şekli görülmez. Bu üreme olayına konakçı hücre de katılır. Bu olayda virusa ait olan nükleik asit konakçı hücrenin genom'undaki ile yer değiştirir. Böylece Virus-Gen kombinasyonu şekillenir. Bundan sonra konakçı hücre metabolizması virusun resentezi lehine cereyan eder. Virus, enfeksiyede ettiği hücreleri dejenerasyona ve Autolyse'e maruz bırakır. Fakat bu kaidenin istisnaları da vardır. Bazı Bakteriyofajlarda virüsle konakçı hücre arasında bir symbiose meydana gelir. Virus, Prophage haline hücrenin kromozomu içine girer. Böylece, hücrenin özel gen kombinasyonlarından biri haline gelir. Bu gibi hücrelerde metabolizma ve hücre çoğalması gibi vital fonksiyonlarda bir değişme görülmez. Fakat, hücreler devamlı olarak Mutation'a maruz kalır. Mutation, hücrelerde yeni faaliyetlerin ortaya çıkmasına yol açar (Conversion fenomeni). Prophage, konakçı hücre için potansiyel bir letal faktör haline gelir. Dış provocation'larla (kimyasal, aktinik mutajen, karsinojen) her zaman aktive edilebilir ve virüsün sınırsız üremesine yol açabilir. Üreme sonunda konakçı hücrelerde lisis meydana gelir (Induction fenomeni). Bundan başka bakteriyofajlar, kendilerine ait genler ile birlikte konakçı hücrelerden kromozom fragment'larını diğer hücrelere taşıyabilirler ve bu yeni konakçı hücrelerde kalıtsal yapıya bağlanarak yeni sellüler fonksiyonların doğmasına sebep olurlar (Transduction).

**fenomeni**). Bu da, Virus-Gen Kombinasyonu ile konakçı hücrenin Gerom'u arasındaki yakın bir ilgiyi gösterir (37).

Tümörlerde viral etiyojolojiyi anlamak için herşeyden evvel şu iki noktanın bilinmesi gerekir.

1. Viruslar, konakçı hücrelere mutajen etki yaparlar.
2. Viruslar, her zaman hücrenin ölümüne sebep olmazlar. Konakçı hücrelerde kalıtsal yapıya bağlı olarak vital fonksiyonların bazısının kayıp olmasına ve yenilerinin doğmasına yol açarlar.

Tümörlerin, viral bir etiyojolojiye sahip olabileceği ihtimali ilk önce 1903 yılında **Borrel** tarafından ortaya atıldı. Berrel, tavuk, koyun ve sığır çiçeği gibi klasik virus çeşitlerinin epitel hücrelerde evvelâ proliferasyona sebep olduğunu, bu arada inclusion cisimciklerinin şekillendiğini ve bundan sonra iltihap ve nekroz proseslerinin geliştiğini ortaya koydu. Bu bilginin göre, enfeksiyöz epiteliose ile epitel tümörleri arasında morfolojik yönden belirgin bir benzerlik vardır. Bu sebeple de, tümörlerin viral bir etiyojolojiye sahip olabileceği görüşünü ileri sürdü. Fakat bu görüş, zamanının bilginleri tarafından kabul edilmedi. Son 50 yıl içinde çeşitli blastojen virusların bulunmuş olması **Borrel'in** bu iddiasında haklı olduğunu göstermiştir.

**Blastojen viruslar**: 1908 de **Ellerman** ve **Bang** (24) tavuk lösemi'sinin bir şekli olan **Erythroblastosis**'de hücreden yoksul filtratlar ile bu hastalığın tavuklara nakledilebildiğini ortaya koydu. Bu önemli buluş, büyük bir ilgi görmedi. Çünkü, o tarihlerde lösemi, neoplastik bir hastalık olarak kabul edilmiyordu. Bugün biz, tavuk **Leucose**'unun her şeklinin (**Erythroblastosis**, **Myeloblastosis**, **Lymphomatosis**) ayrı ayrı viruslardan ileri geldiğini ve bunlar arasında yakın akrabalık bulunduğunu biliyoruz.

**Peyton Rous** (53), 1911 yılında tavuk sarcomlarının aynı şekilde hücreden yoksul tümör filtratları ile hayvandan - hayvana bulaştırılabildiğini ortaya koymuştur. Bu buluş, büyük bir ilgi çekmiştir. Sonradan yapılan araştırmalar tavuklarda mesenchymal kökenli tümörlerin hemen hepsinin (**sarcom**, **Murray - Begg endotheliom**) virustan ileri geldiğini göstermiştir. Bu viruslarla tavuk lösemi virusları arasında yakın bir ilgi bulunmaktadır.

**Rous** elde ettiği bu sonuçlara dayanarak, diğer evcil hayvanlarda da tümörlerin viral bir etkenden ileri gelebileceğini savunmuş ise de, bu görüş o zaman yine taraftar bulamamıştır. Bu görüşe karşı olanlar, tavuklarda görülen sarcom'ların hakiki tümör karakterini göstermediğini ileri sürmüşlerdir. Kısa bir süre içinde bu karşı görüşün doğru olmadığı ve **Aviaer sarcom**'ların hakiki tümörler olduğu anlaşılmıştır.

**Richard Shope** (58,59), 1932—1933 yıllarında tavşanlarda fibrom ve papillomların filtrable bir ajandan ileriye geldiğini ortaya koymuştur. Evcil hayvanlarda da tümörlerin viral bir etkene bağlı olabileceği düşüncesini ileri sürmüştür. Bu defa da, bilginlerin birçoğu viral ajanın insanlarda tümör teşekkülünde rol oynamadığını iddia etmişlerdir. Bu bilginlere göre tavşanlarda tesbit edilmiş olan fibrom ve papillomlar iyi huylu tümörlerdir. Bu sonuçlara bakarak insanlarda fena huylu tümörleri blastojen virüslara dayanmak mümkün değildir. **Rous ve Beard** (54), **Kidd ve Rous** (39), kısa bir müddet sonra tavşanlarda papillomların karsinoma dönebildiğini ortaya koyarak bu yanlış iddianın dayanaktan yoksul olduğunu gösterdiler.

**Bittner** (11,12), 1936 yılında farelerde **Erlich meme karsinomunu** viral etiyojolojiye dayamağa muvaffak olmuştur. Bu sonuç, bilginier tarafından, büyük bir direnç ile karşılanmamıştır. Zira, bu tümör üzerinde daha evvelce yapılan araştırmalar bu blastomun karsinom tabiatında olduğunu göstermiş bulunmaktaydı.

1950—51 ve bunu takip eden yıllar zarfında da **Gross** (30,31,32), **Friend** (27), **Graffi** (29) ve **Schwartz** (57) tarafından dört lösemi ve bir de Polyoma virusu gibi blastojen ajanlar tesbit edilmiştir. Blastojen virüslerin listesini tamamlamak için 1938 de **Lucké** (41,42) tarafından kurbağalarda tesbit edilen böbrek adenocarcinomu virusunu, koyun akciğer adenomatose'u virusunu, köpek (19), at ve sığır papillom virüslerini (47,49), köpek venerial sarcom virusunu (38) ve 1940—1945 yıllarında bitki ve ensektlerde bulunan blastojen virüsleri zikretmek yerinde olur.

İnsanlarda virüsa bağlı tümörlerin sayısı oldukça azdır. Şimdiye kadar *Verruca vulgaris*, *Molluscum contagiosum*, *Condylomata acuminata* ve papillom gibi iyi huylu insan tümörlerinde virüs bulunmuştur (56).

Bitki, ensekt, amphibie, kuş ve memeli hayvanlarda çeşitli blastojen virüslerin ortaya konmuş olmasıyla tümörlerde viral etiyojoloji artık bir hipotez olmaktan çıkmış ve sağlam temellere dayanan bir gerçek haline gelmiş bulunmaktadır.

**Blastogene virüslerin özellikler:** Morfoloji, biochemie ve antigene yapısı bakımından blastojen virüsler ile cytocid, infectieuse virüsler arasında bugüne kadar esaslı bir fark bulunamamıştır (13,28). Blastojen virüs partikülleri 30—175 milimikron büyüklüğündedir. Polyoma virusu en küçük (30—40 milimikron), tavşan fibrom virusu ise en büyük (125—175 milimikron) virüslardandır. Tümör virüsleri Spherique - ovoid şekilde olurlar. Orta kı-

ımları kesif ve dışı doğru 1—2 membranla çevrilidirler. Sarcom virusu (Rous) (25), Erythroblastosis ve Myeloblastosis virusları (10), Tavşan papillom virusu (40) ve Kurbağaların böbrek adenocarcinom virusu (26) oldukça kompleks iç yapıya malikler ve yapıları itibarı ile de Vaccina (26) ve Tavuk çiçeği viruslarına benzerler. Kimyasal yapıları itibarıyla blastojen viruslar ile cytocid viruslar arasında hemen hemen bir fark mevcut değildir. Terkiplerinde yüksek molekül protein ile nükleik asitten başka diğer şimik birleşikler bulunur (5). Bu viruslarda nükleik asit ya Desoxyribonucleik veya Ribonucleik asit halinde görülür. Papillom, Polyoma ve Fare leucaemie virusları desoxyribonucleik asidini, Rous sarcom ve Myeloblastose virusları ise ribonucleik asidini ihtiva ederler. Tavukların Myeloblastose virusunda Adenosintriphospatase (ATP) enzimi de esaslı bir madde olarak bulunur. Nükleik asit, virusa özellik verir ve Replication için lüzumludur. Blastojen viruslarda protein kısmı serolojik reaksiyonlara sebep olur. Bu bilhassa protein ile tamamen örtülü bulunan viruslarda belirgin olarak görülür. Tavuk tümörleri viruslarında (Rous, Fujinami sarcomları, Myeloblastose, Erythroblastose) virus proteininden başka konakçı hücreden kökenini alan protein de (Normal protein, Forssman antigene'i) bulunur. Enfluenza virusunda da böyle iki protein yanyana yer alır (1). Beard ve arkadaşları (3,4,5,7) Myeloblastose virusunun, virus antijeni, normal tavuk antijeni ve Forssman antijeni gibi üç antijene sahip bulunduğunu, buna karşılık Erythroblastose virusunun sadece antijenden yoksul olduğunu göstermişlerdir. Cytocid viruslar gibi, blastojen viruslar da hayvan vücudunda aktör tevlit ederler. Tümör virusları, Röntgen ışınına ve özellikle Ultraviolet'e karşı büyük bir dirence sahiptirler.

**Blastogene virusların konakçı hücreye etkileri:** Cytocid ve blastogene viruslar arasındaki belirgin fark, bu virusların konakçı hücre üzerine yaptıkları biyolojik etkide görülür. Her iki virus grubu da konakçı hücrede G e n o m (\*) - larda mutasyona sebep olur. Bu mutasyonun doğurduğu sonuç, heriki virus grubunda birbirinden farklı olarak ortaya çıkar. Sitosid viruslar ile meydana gelen mutasyonlarda, konakçı hücrenin bütün faaliyetleri virus sentezine yönelir ve hücre bu faaliyetler sonunda ölür. Blastojen viruslar ile ilgili mutasyonlarda ise, hücrede gelişmeyi regüle eden ferment sisteminin faaliyeti azalır (Carcinogenes'te Deletion' théorie, Potter) ve konakçı hücre sınırsız olarak çoğalma yeteneğini kazanır.

(\*) G e n o m denince, chromatin maddesindeki Desoxyribonucleik acid ile Nucleolus ve Cytoplasma'daki organellerde bulunan Ribonucleik acid'in meydana getirdiği Nucleik acid sistemi anlaşılmalıdır.

Bunun neticesi olarak da hücreler sayıca artarlar. Fakat bu fark blastojen virusları, sitosid viruslardan ayırmağa yeter değildir. Zira Çiçek Herpes ve İnfluenza gibi cytocid viruslarda konakçı hücrelerde, enfeksiyonun başlangıcında proliferasyon şekillenir ve sonradan da bu hücreler yangı ve necrose'a tutulurlar. Buna karşılık, Rous sarcomu Murray - Begg endotheliomu, Shope fibromu ve Polyoma virusları gibi tümör ajanları, prematüre konakçılarda yangısel karakterde enfeksiyonlara, embryonal doku kültürlerinde ise cytopathogene etkiye ve cytocid viruslar gibi plaque teşekkülüne sebep olurlar. O halde virus ile enfekte olan hücrenin sonu, virusun çeşidine ve konakçı hücrenin reaksiyonuna bağlı kalır.

**Virusun üremesi ve tümör hücreleri:** Blastojen virusların hücre içinde çoğalması, bu hücrelerin tümör hücrelerine haline geçmesi ve neoplastik transformasyonun devam edebilmesi için mutlak şart değildir. Virus sentezi, tümör hücrelerinde sür'atle şekillenmez. Bu hal özellikle Rous sarcomu ve Polyoma viruslarından iler gelen tümörlerde belirgin olarak görülür. Virus yapımında ya az sayıda enfeksiyöz virus partikülleri ya da incomplé virus meydana gelir. Rous sarcom hücresi günde ortalama olarak 3—5 ve en fazla olarak da 10—30 enfeksiyöz virus partikülü yapar (55). Buna karşılık, tavuk Myeloblastose hücrelerinde virus yapım kapasitesi oldukça yüksektir. Doku kültür ortamında myeloblast'lardan herbiri saatte 40—50 enfeksiyöz virus partikülü yapar ve serbest hale getirir (8,9,50). Tümör hücrelerinin birçoğu incomplé virus partikülünü sentezler. Incomplé viruslar, enfeksiyöz bir karakter taşımayan ve çoğu zaman elektron mikroskopta görülebilen gelişimini tamamlamamış virus partikülleridir. Serolojik metodlar ile bu partiküllerin virus için spesifik olan proteini ve nükleik asitleri ihtiva ettiği kolayca ortaya konabilir. Bu partiküller tümör hücrelerinin süper-enfeksiyona karşı direncini arttırır. Bu özellik ile de partiküllerin mevcudiyetini ortaya koymak mümkün olur. Benzer şartlar altında enfeksiyona maruz kalmış tümör hücreleri aynı derecede virus yapımına iştirak etmezler. Hücrelerin bir kısmı virus çoğalmasında daha aktif bir rol oynar. Çoğu zaman virus üremesine katılan «Infectieuse hücre merkezleri» sayıca oldukça azdır. Rous sarcom tümör hücrelerinden ancak % 10—12 si virus yapımına katılır (55). Bu hücrelerden % 0,03 — 2 sinde elektron mikroskopta virus partikülleri görülebilmştir (37). Aviaer tümörlerde de aynı durum vardır. Virus yapımına iştirak eden hücrelerin sayısının az veya çok olması blastojen virusun virulensi (consentrationu), tür özelliği gösteren konakçı hücrenin orijini, enfeksiyon dozu ve enfeksiyon anında hücrenin fizyolojik durumu gibi faktörlere bağlı bulunur. Rous sarcom virusunun Brayn

suşu yüksek virulansa sahiptir. Bununla enfekte edilmiş explant'larda hücrelerin % 40 ı «enfeksiyöz merkezler» haline geldiği haldé, orijinal virusla enfeksiyonda hücrelerin ancak % 10 u virus yapımına katılır. Enfeksiyon dozuna göre de enfeksiyöz hücre merkezlerinin sayısı hücre popülasyonununun % 0—12 si kadar olur. Enfeksiyon dozu ne kadar yüksek olur ise bu merkezlerin sayısı da o kadar artar. Küçük dozlar tümör hücrelerinde transformasyonu kamçılar ve ekseriya rudimenter, abortif virus yapımına sebep olur. İntracellulaer virus çoğalmasının miktarı, tümör hücreleri için esaslı bir özellik sayılmaz. Aynı virusla enfekte olmuş konakçı hücrelerde çeşitli sonuçlar meydana gelir. Aviaer tümör virusunu taşıyanlarda ve Meme carcinom virusu alan genç dişi farelerde bu viruslar çoğaldıkları halde hücrelerde histolojik lezyonlar meydana gelmez. Rous sarcomu virusu ile meydana gelen enfeksiyonlarda konakçının yaşına bağlı olarak virus üremesiyle beraber haemorrhagique lesionlar, sarcom veya fibrom teşekkül eder (21,35,36). «Haemorrhagique» ve «Hepatique hastalık» Groupé ve arkadaşları tarafından virus konsantrasyonunun artışına yorumlanmıştır (36). Bu lezyonların mikroskopik yoklaması, bunların tamamen ayrı birer hastalık olmadığını ve lezyonda sarcom benzeri değişikliklerin bulunduğunu göstermiştir. Bazı müşahedelere göre, tümör virusunda replication diğer cytocid viruslardan oldukça farklı olarak meydana gelmektedir (28). Rous sarcom virusu çiftli bölünme ile çoğalır (17). Tümör hücrelerinin ihtiva ettiği virus miktarıyla bu hücrelerin çoğalması arasında bir korrelasyon vardır. Ve ekseriya çok fazla üreyen hücrelerde virus bulmak oldukça güçtür. Buna karşılık az çoğalan ve hattâ dejenerasyona uğramış hücrelerde virusu bulmak kolaydır. Virusun çoğalması için hücrenin proliferasyona uğraması şart değildir. Virusun tümörojen etkisi, virusun bizzat çoğalması ile hücre proliferasyonunun aynı zamanda görülmesi sonu kabul edilebilir (28). Tavşan papillomunda virus en fazla derinin Stratum corneum hücrelerinde yerleşir. Buna karşılık, Stratum germinativum'un üreyen hücrelerinde virus az bulunur. Ve virus için spesifik olan nükleik aside rastlanır. Fare meme carcinomu ve Polyoma viruslarından ileri gelen tümörlerde özellikle yavaş üreyenlerde virus demonstrasyonu daha kolaydır. Aynı etiolojiden ileri gelen ve sür'atle büyüyen bu tümör çeşitlerinde ve bunların transplantlarında daha az virus görülür. Enfeksiyöz virus partiküllerinin kalitesi de tümör hücrelerinde virus sentezinin tam veya enkomple olmasına etki yapar.

**Virusların maskelenmesi:** Viruslardan ileri gelen tümörlerde enfeksiyöz virusu her zaman ortaya koymak mümkün olmaz. Blastojen virusların zaman zaman geçici veya daimi olarak enfek-

siyon kaabiliyetini kaybettikleri görülür. Çeşitli indirekt testler ile virusun tümör içinde bulunduğu ortaya konabildiği halde, ajanın bizzat kendisinin demonstrasyonu mümkün olmaz. Virus noninfeksiyöz bir fazda bulunur. İşte virusun bu hale geçmesine «maskelenme» adı verilir (6,43). Virusun maskelenmesi, enfeksiyöz virus miktarının tümör hücresinde az olması sebebiyle demonstre edilememesine, hücrelerde enkomple virus yapımına, virusun kalıtsal yapıda provirus haline geçmiş olmasına ve hattâ virusun tamamen kaybolmasına yorumlanmıştır (37). Tümör hücrelerinde virus tamamen kaybolmaz. Zira ajan serolojik ve imminolojik testlerle doku eksplantlarında reaktive edilmekle, hassasiyeti yüksek konakçıları verilmekle veya provocatif endüksiyon deneyleri ile ortaya konabilmiştir. Adenovirus, Polyoma virusu ve Myeloblastose virusu doku eksplantasyon metodu ile demaske edilebilmişlerdir. Maskelenmiş Rous sarcom virusu da tavuk embriyosu ve civcivler gibi henüz gelişimini tamamlamamış konakçılara verilmek suretiyle reaktive edilebilmiştir. Enfeksiyon kaabiliyetini kaybetmiş olan Rous sarcom ve Tavşan papillomları ile hazırlanan filtratlar Röntgen ışınına tabi tutularak virus uyarılabilmektedir. Bu olaylarda, profaj'ların aktive edilmeleri tarzında bir endüksiyonun bahis konusu olup olmadığını kesin olarak bilmiyoruz. Tümörlerde blastojen provirusun bulunduğu kat'iyetle anlaşılamamıştır. Virus ile meydana getirilen bir tümörün virustan yoksul hale gelerek a u t o n o m i e kazanması oldukça uzak bir ihtimaldir.

Enfeksiyöz virusların demonstrasyonu şu şartlar altında güçleşir veya tamamen imkânsızlaşır :

1. Küçük enfeksiyon dozları ile meydana getirilen tümörlerde,
2. Tümörün ve konakçı hayvanın yaşının ilerlemiş olduğu olaylarda,
3. İyi huylu primaer tümörlerin fena huylu tümörlere transformasyonunda.

Yaşlı tavşanlarda papillomlar, carcinoma kolayca dönebilirler. Bu tümörlerde virus hemen hemen kaybolur. Virus kaybı ile hücre üremesindeki hız arasında yakın bir ilgi vardır.

4. Viral tümörlerin transplantasyon pasajlarında,

Transplantasyon pasajlarında tümörlerde enfeksiyon kaabiliyetinden büyük bir kısmı kaybolur. Virus ya enkomple bir hale gelir veya tamamen demonstre edilemez olur. Bu hale fare, hamter polyoma tümörlerinde, fare meme karsinomunda sık sık rastlanır. Deneyler göstermiştir ki transplante edilen tümörlerde hücre üreme hızı artar ve bunun sonucu olarak ta virus sentezi güçleşir.

5. Nevi ve ırk rezistansı bulunan konakçılarda meydana getirilen tümörlerde,

Bu çeşit maskelenme Papillom virusunun Ada tavşanlarına, Pol-yoma virusunun Hamster, Sıçan (rattus) ve Tavşanlara, Rous sarcom virusunun da hindilere verilmesi ile meydana gelir (18,35,37,61).

**Blastogene enfeksiyona etki yapan faktör-ler:** Blastojen enfeksiyona çeşitli faktörler etki yapar. Bu faktörler arasında konakçının yaşı, genetik yapılışı ve hormonal durumu bulunur. Bu faktörlerin etkisi altında blastojen enfeksiyon gelişir ve tümör meydana gelir.

Yaş faktörü, blastojen enfeksiyonda en önemli bir rol oynar. Genel olarak genç yaşta bulunan konakçılar blastojen virusa karşı daha alıngandırlar. Tümör ise daha ileri yaşta bulunan konakçılarda şekillenir. Kural olarak birçok viruslar gelişimini tamamlamamış Embryo, Cıvciv, Neonat gibi konakçılar kullanılmak suretiyle ortaya konabilirler. Fakat, tavukların Erythroblastose virusu bu kuralın dışına çıkar. Genç tavuklar, birkaç günlük civcive nazaran bu virusa karşı daha çok alıngandırlar. Ekseriya enfeksiyon ile tümör teşekkülü arasında oldukça uzun - haftalar, ay ve hatta yıllar - bir latent periyod bulunur. Bu kural çoğu zaman Rous sarcom virusuna uygulanamaz. En optimal deney şartları altında tümör, enfeksiyondan birkaç gün sonra meydana gelir. Aynı istisnayı Friend tarafından izole edilen Myeloid fare leucaemie'sinde ve sığırların papillom virusunda görmek kaabildir (47, 49). Buzağılara Papillom virusu verildikten 25—90 gün sonra tümör meydana gelir. Enfeksiyon ile tümör teşekkülü arasında geçen latent periyod semptomsuz olarak devam eder. Bu sürede ne gibi olayların cereyan ettiği layikiyle anlaşılması değildir. Latent sürede Fare meme carcinom virusu ve Tavuk tümörleri virusları çoğalmağa devam eder. Virus karşı resistant bir hale gelmiş olan dokularda ise virus variant'ları selection'a uğrar. Neoplastik üreme, viruslarda ve dokularda meydana gelen değişiklikleri izler.

Yaş gibi, konakçının genetik yapısı da blastojen enfeksiyon üzerine etki yapar. Genel olarak blastojen viruslar, muayyen hayvan türlerine adapte olurlar ve yalnız bu türlerde tümör meydana getirirler. Polyoma virusu bu kuralın dışında kalır. Bu virus, fare, sıçan, hamster, tavşan ve mastomys gibi rodentlerde çeşitli organlarda birbirinden farklı tümör tiplerine sebep olur (18). Bir virus eksperimental olarak yabancı bir konakçıya nakledilebildiği zaman değişikliğe uğrar. Rous sarcom virusu ördek ve hindilere, Lucké kurbağa adenocarcinom virusu ise salamander'lere nakledilebilmiştir. Virus hassas bulunan bir hayvan



türü içinde muayyen ırk ve soylar dizpozisyon bakımından birbirinden oldukça farklıdırlar. Yabani tavşanlar papillomatose'a daha kolay yakalandıkları halde Ada tavşanları mukavemet gösterirler. Her ikisinde de aynı tümör şekillenir. Fakat, bu tümörlerin ihtiva ettikleri enfeksiyöz veya maskelenmiş virus miktarı birbirinden oldukça farklıdır. İnbrid fare soyları Bittner meme carcinomu ve Gross leucaemie viruslarına karşı daha hassastırlar. İnbrid tavuk familyalarında da Rous sarcom ve Lymphatik leucaemie viruslarına karşı alınganlık oldukça yüksektir (37).

Konakçının hormonal durumu da blastojen enfeksiyon üzerine tesir eder. Beyaz farelerde süt bezlerinin carcinomunda, sexual hormonların etkisi oldukça fazladır. Kaide olarak meme karsinomu dişi farelerde şekillenir. Tümör ensidan'ı gebelik ve doğumlar ile proporsiyonel olarak artar. Meme karsinomunun teşekkülünde süt ifrazını tembih eden hormonlarla (Over oestrogene hormonu ve Hypophyse'in prolactine hormonu) Bittner virusu arasında bir sinergisme göze çarpar (2,44,45). Konakçılar arasında görülen dizpozisyon farklarını genetik yapıya bağlı hormonal aktivitenin değişik olmasıyla izah etmek mümkündür. Tümör dizpozisyonu, özellikle inbrid fare soylarında göze çarpar. Bu fare soylarında oestrogene yapımı Bittner'in meme carcinom virusuna karşı rezistant olan diğer fare soylarına nazaran daha yüksektir. Fakat bu iki fare soyunda memeler hormonal etkiye aynı derecede alıngandırlar. Farelerde meme carcinomu, virus, genetik yapı ve hormon gibi üç faktörün tesiri altında gelişir. Meme tümörü bu faktörlerden biri veya birkaçı tarafından meydana getirilemez. Bu üç faktörün aksiyon ve interaksyonu sonu şekillenir. Bu faktörlerden şunun veya bunun meme karsinomunda daha önemli rol oynadığı ileri sürülemez (37).

Diğer blastojen enfeksiyonlarda da hormonların mühim rol oynadığı kabul edilmektedir. Sexual hormonların (Oestrogen, Androgene) tavuk ve farelerde Lymphatik leucaemie  $\sigma \cdot \sigma$  ve kurbağalarda böbrek karsinomu  $\sigma \cdot \sigma$  gibi tümörleri stimüle veya inhibe ettikleri anlaşılmıştır. Thymus bezi de fare leucaemie'sinde dominant bir role sahiptir. Bu bezin faaliyeti ile yaş dizpozisyonu ve tümöre karşı direnç regüle edilir. Cortison tümör teşekkülünü çoğu zaman kamçılar ve heterolog konakçıya tümör transplantasyonunu mümkün kılar (37).

## Tümörlerde cytotropisme ve polymorphie:

Eskidenberi blastojen virusların muayyen hücre tiplerine karşı tropisme gösterdiği ve aynı tipte tümöre sebep olduğu kabul edilmektedir. Bugün bu genel kural eski kıymetini muhafaza etmemektedir. Bununla beraber, bu kural bugün bile birçok blastojen viruslar için uygulanabilmektedir. Meselâ, tavşanların papillom virusu özellikle deri hücrelerine karşı cytotropisme gösterir. Virus, bu hücrelerde yerleşerek papillomu meydana getirir. Bittner virusu ise yalnız ve yalnız süt bezlerinde blastojen etki yapar. Hernekadar bu virus farenin diğer organlarında üreyebilmekte ise de hiçbir zaman tümöre sebep olmaz. Bundan başka tavuk tümör virusları (bugüne kadar 18 çeşit tavuk sarcomu tesbit edilmiştir. Bunlardan büyük bir kısmı yakın akrabalığı bulunan ayrı ayrı viruslardan ileri gelir.), avier ve fare leucaemi virusları aynı çeşit tümörlere ve hastalık tablosuna sebep olurlar. Tavuk leucaemie virusları cytotropisme özelliklerine göre, serolojik akrabalıkları bulunan Lymphomatosis, Myeloblastosis ve Erythroblastosis virusları gibi üç ayrı virus olarak tanınırlar (3,7,14,15,48). Lymphomatosis virusları visceral organlar, peripherik sinirler ve göz gibi çeşitli organlara karşı tropisme (organotropisme) gösterirler ve böylece, visceral, oculaer ve neural hastalık formlarına sebep olurlar. Büyük bir ihtimalle lymphomatosis'te görülen bu hastalık şekilleri çeşitli viruslardan ileri gelmektedir. Fare leucaemie'sinde ise etken olarak dört ayrı virus bulunmuştur.

Blastojen virusların hepsi muayyen bir doku ve organda yerleşip tümör meydana getirmez. Bir veya aynı virus tamamen değişik tümörlere de sebep olabilir. Rous sarcom virusu, Fibro-, Myxo-, Chondro-, Osteo-, Lymphosarcom, Angiom, Endotheliom ve Leucaemie gibi çeşitli tümörlere yol açar. Tavuklarda Visceral lymphomatosis virusu Lymphatik leucaemie'den başka ara sıra Erythroblastik ve Myeloblastik leucaemie'leri ve lokalize olmuş tümörleri (Lymphosarcom) ve özel kemik üremesini (Osteopetrosis) meydana getirir. Aynı varyabilite Erythro- ve Myeloblastose viruslarında da görülür. Bu viruslar çeşitli tabiiatta sarcomlardan başka Böbrek carcinomuna da sebep olur (16). Bu virusların hemen hepsi cytotropie ve blastojen etki bakımından polyvalent bir özelliğe sahiptirler. Lokalize tümörlerden generalize leucose'a kadar değişen her türlü tümör çeşitlerini meydana getirebilirler. Çeşitli pasajlara tabi tutulmuş olan Erythroblastosis virusu Leucaemie — Sarcom — Leucaemie gibi bir cyclus içinde muhtelif tümör tiplerine sebep olur (46). Tavuk sarcom viruslarından biri Fibro-sarcom — Rous sarcom — Erythro-myeloid leucose — Erythroblastose gibi kademelerden geçerek Leucaemie virusuna dönebilir (37).

Blastojen viruslar arasında Polyoma virusu en yüksek plüripotenz özelliğe maliktir. Bu virus farede çeşitli organlarda sarcom ve carcinoma, hamster ve sıçanda sarcoma ve tavşanda da fibroma sebebi olabilir. Bu tümör virusunda cytotropisme ekseriya bir dokuya inhisar etmez ve birçok hücre ve dokulara karşı belirir. Rous sarcom virusunun da mesenchymal ve epithelial dokulara yerleşebildiği ve tümörlere sebep olduğu in-vivo ve in-vitro deneyler ile ortaya konmuştur. Murray - Begg virusu da endothel ve haematoblast'lar gibi iki ay hücreye karşı affinite gösterir. Tavuklarda Myeloblastose virusu myeloblast'lar üzerine yalnız etki yapmaz. Aynı zamanda, dalak, kemik iliği reticulum hücreleri, karaciğerde damar endothelleri ve macrophage'lar üzerine de etkir.

Blastojen viruslar hücrelerde differentiation da meydana getirir. Viruslar enfekte ettikleri hücrelerin çeşitli tipte diferansiye olmasına sebep olurlar. Tytler tarafından tavuklarda tesbit edilmiş bulunan Osteo-chondrosarcom virusu böyle bir özelliğe maliktir. Bu virus fibroblastları kıkırdak ve kemik yapan hücrelere (Osteoblast, Chondroblast) kolayca çevirir. Rous sarcom virusunda da böyle bir etki görülür. Rous sarcomunda ve mesenchymal tümörlerde görülen Pleomorphism virus popülasyonunun Heterogenite'siyle ilgilidir. Hücrenin diferansiye derecesi, blastojen enfeksiyonun mono veya pleomorf karakterinde olmasına etki yapar. Bir hücre tipine karşı cytotropie gösteren blastojen virusu, hücreleri farklılaşmamış konakçılarda çeşitli tümör tiplerine sebep olabilir. Buna bilhassa tavuklarda Leucose'da rastlanmıştır. Bu hastalıkta virusun çeşitli tabiatla tümöre sebep olabilmesi için ana hücrenin diferansiye olmamış Haematocytoblast'ları enfekte etmesi lazımdır. Bu ana hücrenden kökenini alan her türlü hücre neoplastik süreçte maruz kalır. Bu da çeşitli tipte tümörlerin şekillenmesine yol açar. Tam diferansiye olmuş hücrelerde bu kaabiliyet mevcut değildir. Leucose'da yaş faktörü, enfeksiyonun alınmasında ve hastalığın semptomatolojisinde önemli rol oynar. Haematocytoblastlardan kökünü alan bütün hücreler virusa karşı aynı derecede hassasiyet gösterirler (37).

**Virus variationu ve mutation:** Bugüne, kadar elde edilen sonuçlar, blastojen bir virusun cytotropisme hassasiyetini esaslı bir şekilde değişebileceğini göstermiştir. Bazı şartlar altında virus variationa uğrar ve mutasyon meydana gelir. Blastojen virusların bir çoğunda değişmeye karşı büyük bir meyil vardır. Günümüze kadar yalnız Bittner fare meme carcinom virusunda ve Tavşanların Shope papillom virusunda variantlara rastlanılmamıştır. Viruslarda variabiliti temayülü, virusun heterolog ve relative resistensli hayvan türlerine

adapte olmasıyla kendini gösterir. Rous sarcom virusu, genç ördek ve hindilere (22) veya Kobayda Camera oculi'ye verilme suretiyle (60) viruşun sitotropizminde esaslı bir değişiklik meydana getirilebilmiştir. Bunun sonucu olarak da virus, bu konakçılarda ayrı tümör tiplerine sebep olmuştur. Ördeklerde elde edilmiş olan virus variantı, güvercin ve hindi gibi geniş bir konakçı grupuna kolayca verilebilmiştir. Virusun kazanmış olduğu yeni özellik genetikman sabit bir hale gelir ve irreversible'dir. Rous sarcom virusu da uzun zaman homolog doku explantlarında üretilmekle veya glycerine'de konserve edilmek suretiyle bu gibi değişikliklere uğrar. Rous sarcom virus variantlarının hemen birçoğu - ister invivo, isterse invitro olarak elde edilmiş olsun - konakçı hayvanda iskelet sistemine karşı büyük bir affinite gösterirler ve olayların birçoğunda kemik tümörlerini meydana getirirler. Lucke'nin kurbağa virusu variantında da kıkırdak ve kemik dokularına karşı seçkin bir affinite mevcuttur. Leucaemik tavuklarda Osteopetrosis'in bir virus variantı tarafından meydana getirilmesi ihtimali vardır. Tavuk Leucaemie'sinde «Saf Virus» şamları da aynı değişikliklere uğrar. Bir Leucose formunun diğer bir forma dönüşü muhtemelen sellektive variant teşekkülünün bir sonucudur. Kural olarak Myeloblastosis virusu hindilerde Erythroblastosis'e sebep olur. Lymphomatosis virusu ise civcivlerde küçük dozlarda lymphomatosis'e yüksek dozlarda ise Erythroblastosis'e yol açar. Bu sonuç, ihtimal ki heterojen virus popülasyonu ile izah edilebilir. Lucke'nin kurbağa böbreği carcinomu virusu da büyük bir variabilite yeteneğine sahiptir. Bu virus çok hassas olan konakçıda (Leopard Kurbağası) böbrek carcinomu meydana getirir. Bu tümör, Kurbağa virusuna karşı rezistans olan amphibia (Salamander, Molche) üzerine transplante edilmekle de virusun çeşitli variantları meydana gelir. Bu variantlar, birçok hücrelere (Gözün irisi, kıkırdak, kemik v.s.) karşı affinite gösterirler. Myxo-, Chondro-, Osteosarcom v.s. gibi ayrı tipte tümörlere vesile olurlar. Bu tümörlerin Leopard kurbağasına geriye transplante edilmesiyle de çoğunlukla böbrek carcinomundan başka kıkırdak ve kemik dokusunda sarcomlar şekillenir (51,52,62).

Blastojen virus çeşitlerinin sitotropi bakımından yüksek variabilite yeteneğine sahip oluşu ve hücre differensiyasyonuna etkisi, viruslardan ileri gelen tümörlerin form yönünden çok çeşitli olmasını kolayca izah edebilmektedir.

**Epidemiologie:** Tümörlerin, enfeksiyöz tabiatı, contagious özellikleri ve epidemiologie'si üzerinde eskidenberi tartışmalar devam edegelmektedir. Yıllarca, bu hastalığın bulaşıcı karakteri üzerinde esaslı bir evidence elde edilememesinin başlıca sebebi, virus intikalinin çoğu zaman mutad dışında ve özellikle inapparent olarak devam etmiş

olmasındandır. Fare meme carcinomu virusu, Fare lymphatik leucaemie virusu ve Tavuk leucaemie virusu üzerinde yapılan araştırmalar, blastojen virusların contagious hastalıklara sebep olduğunu ortaya koymuştur. Bu üç virus, konakçılarda aralıksız pasajlar ile varlıklarını muhafaza ederler. Virus, çiftleşmeyle hayvandan hayvana geçer. Bulaşma konakçılar arasında otomatik olarak devam eder. Enfeksiyon, embryo ve neonatal yaş süresi içerisinde gelişir. Virus bir generasyondan diğerine kolayca geçer. Virus portörleri ile alıcıları arasındaki konakçı zinciri kırılmadan devam eder. Hastalık çoğu zaman, virus taşıyıcılarında ve alıcılarında semptomsuz olarak hayat süresince seyreder. Virusun anneden yavruya geçiş tarzı, her virüsâ göre değişir. Fare meme carcinomu virusu, placenta yoluyla anneden - embryo'ya geçmez. Buna karşılık lactation zamanında sütle yavruya intikal eder. Bu blastojen enfeksiyonda epizootie'ler, virusun sütle yayılması sonu meydana gelir (12). Duyarlılığı yüksek yavrularda 0,1 cc. anne sütü hastalık yapabilir. Latent enfeksiyona maruz kalmış bulunan erkek farede sperma ile virus dışarı atılır. Bu gibi hallerde, yeni doğacak yavrular uterus yoluyla değil süt ile enfekte olurlar.

Lymphatik fare leucaemie'sinde ise connatale enfeksiyon (yumurtave diaplacentar yollarla) tabii şartlar altında yegâne geçiş şeklidir. Virus, secret ve excret'lerde bulunmaz. Buna karşılık, over ve testislerde yerleşir. Ve muhtemelen placenta yoluyla da intikal eder. Konakçı zinciri bir jenerasyondan diğerine vertical yönde devam eder (32,33,34).

Tavuk lymphatik leucaemie virusu da, aynı prensip dahilinde enfekte yumurtadan - embryo'ya geçerek yayılır. Bu bulaşma, tamamen latent olarak cereyan eder. Enfekte olan tavuk, hastalanmadan yumurtası ile virusu yayar. Enfekte tavuk embryosu - kuluçka esnasında virusun çoğalmasına rağmen - normal olarak yumurtadan çıkar ve civciv herhangi bir gelişim bozukluğu göstermez. Enfeksiyon hayat boyunca devam ettiği için yumurtayla virus itrahi jenerasyondan jenerasyona intikal ederek devam eder. Bu tarzdaki bulaşma, salgının enzootie halinde intişarı için yeterlidir. Tavuk Lymphomatose virusu contact yol ile de civcivlere bulaşabilir (14,15). Tabii olarak enfekte olmuş civcivler, virusu burun salgısı, tükürük ve dışkıyla yayarlar ve buldukları çevreyi kirletirler. Virus, damlacık enfeksiyonu ile aerogen, bulaşık yem ve sular ile de alimenter olarak vücuda dahil olur. Mucosalar virusa port-d'entré yazıfesi görürler. Lymphatik tavuk leucaemie'sinde exogene enfeksiyon yolu tamamen aydınlatılmıştır. Buna karşılık diğer tavuk leucose'u şekillerinde (Erythroblastosis, Myeloblastosis, Lymphomatose'un oculaer ve neural şekilleri) ve çeşitli tavuk sarcomlarında contagious özellik tamamen aydınlanmamıştır. Yalnız bu hastalıkların,

tabii şartlar altında intikal etmediği anlaşılmıştır. **Burmester'e** göre tavuk leucaemie virusları bir tek ştamdan köken alır. Bu da visceral Lymphomatose virusudur. Bu virus, epizootik yayılmalar gösterir. Diğer leucose virusları mutasyon yoluyla meydana gelmişlerdir ve epizootikler meydana getirme kabiliyetleri sınırlıdır (37).

Shope papillom virusu da yabancı tavşanlar arasında kontakt yolla yayılır. Experimentel şartlar altında, Tavşanların papillom ve fibrom virusları kan emici ensekt'ler ile de intikal eder (37). Polyoma virusunun tabii şartlar altında nasıl yayıldığı henüz kesin olarak anlaşılmış değildir. Bu enfeksiyonun yayılmasında da congenital yoldan başka, gelişimini tamamlamamış hayvanlar arasında exogene enfeksiyon yolları bahis konusu olabilir.

«Tümörlerin hepsinde viral etioloji kabul edilebilir mi» sorusu henüz cevaplandırılmamıştır. Experimentel olarak meydana getirilen Şemik karsinojen, ışın ve hormonlar ile - tümörlerde ve insanlarda spontan tümörlerde blastojen virusların rolü henüz anlaşılamamıştır. Şemik maddeler ile hormon ve aktinik ışınlar ile meydana getirilen tümörlerde bugüne dek virus ortaya konamamıştır. Bununla beraber, blastojen viruslarda maskelenme fenomeninin çokça görüldüğünü hatırlamak yerinde olur. Bu sebeple, bir tümörde virus ortaya konamamış ise, viral etioloji ihtimali tamamen ortadan kalkmış sayılmaz. Bu gibi tümörlerin bazılarında virus tesbit edilmiş olmakla beraber bu müsbet olaylar sayıca oldukça azdır. Bulunan viruslar, «latent enfeksiyonun provocation» yoluyla mı, «provirusun inductionu» ile mi, yoksa «de novo bir oluşum» sonu olarak mı belirgin hale gelmişlerdir sorusu, bugün için cevaplandırılmamıştır. Şemik maddeler ile tevlit edilen tümörlerde, blastojen viruslar ekseriya cocarcinogene etki yaparlar (37, 39). Methylcholanthrene gibi cancerogene bir madde ile papillom, fibrom ve çiçek virusunun etkisi kombine edildiği zaman, virus blastojen süreci hızlandırır ve şiddetlendirir (23,37).

**İnsan tümörlerinde viral etiologie:** İnsan tümörlerinde blastojen virusların rolü, bugüne dek lâyıkiyla anlaşılamamıştır. Bu yönde yapılan araştırmalar müsbet sonuç vermekten oldukça uzaktır. İnsan tümörlerinden Molluscum contagiosum, Condylomata acuminata, deri, larynx ve dölerme organlarında görülen papillomlar gibi birkaç iyi huylu tümörde virus ortaya konabilmiştir (56). Deneme tekniğindeki zorluk ve virus araştırması için elverişli bir testin bulunamamış olması, insan tümörleri üzerinde yapılan araştırmaları uzun zaman verimsiz kılmıştır. Son yıllarda doku kültür metodu, Elektron mikroskopu, insan doku explantasyonunda virus tesbiti ve virusa ait

nucleik asitlerin izolasyonu gibi yeni metodların bulunmasıyla insan tümörlerinde de virus aramak mümkün olmuştur. Bu yeni metodlar insanda acut leucaemie olaylarına uygulanmıştır. Elektron mikroskopisi de, lymphatik ve myeloblastik leucaemie formlarında ve Myxosarcoma da doku kesitlerinde virusa benzeyen partiküller tesbit edilmiştir (20). Bu partiküllere, leucaemik kanda rastlanmamıştır. Sırf morfolojik bulgulara dayanarak, bir tümörde virus tesbit etmek, viral etiologie'yi izaaha kâfi gelmez. Biyolojik metodlarla bu partiküllerin virus olduklarını ortaya koymak gerekir.

İnsan tümörleri üzerinde mevcut bulunan bu az bilgi ile viral etiyojoloji yönünde herhangi bir hipotez ileri sürmek mümkün değildir. İnsanlarda çok sayıda bulunan ve ekseriya latent olarak yerleşmiş bulunan virus çeşitleri (Tükürükbezi Adeno-, Coxackie-, Echo virusları) blastojen virus için transductor vazifesi görebileceği düşünülmektedir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — **Ada, G.L.** : Ribonucleic acid in Influenza virus. In CIBA Foundation Symposium, The Nature of Viruses. pp. 104-105, 1957.
- 2 — **Andervont, H.B.** : Genetic, hormonal and age factors in susceptibility and resistance to tumor-inducing viruses., Texas Reports 15, 462, 1957.
- 3 — **Beard, J. W.** : Relation of an Enzyme Dephosphorylating Adenosine Triphosphate to virus of Avian Erythromyeloblastic Leukosis, in Cellular Metabolism and Infections. Academic Press New York. Pp. 164, 1954.
- 4 — " " : Etiology of Avian Leukosis., Ann. New York Acad. Sci. 68; 473, 1957.
- 5 — **Beard, J.V.; Sharp, D.G.; and Eckert, E.A.** : Tumor Viruses., In Advances in Virus Research 3, 149, 1955.
- 6 — **Beard, J.W.** : Bearing of Virus Mass on «Masking» and Latency. Symposium on Latency and Masking in Viral and Rickettsial infections; Wisconsin, Sept. 5—6, 20, 1957.
- 7 — " " : Nature of the Viruses of Avian Myeloblastosis and Erythroblastosis; Proceedings Third Nat. Cancer Conference, Philadelphia, pp: 336, 1957.
- 8 — **Beaudreau, G.S.; Becker, C; Sharp, D.G.; Painter, J.C. and Beard, J.W.** : Virus of Avian Myeloblastosis. XI. Release of the virus by myeloblasts in tissue culture. J. Nat. Cancer Inst. 20; 351, 1956.
- 9 — **Beaudreau, G.S.; Becker, C.; Stim, T.; Wallbank, A. M.; Beard, J.W.** : Virus of Avian Myeloblastosis., XVI. Kinetics of cell growth and liberation of virus in Cultures of Myeloblasts., New York Symposium on the Phenomena of the tumor viruses March 25—26, Nat. Cancer Inst. Monograph No: 4, 167, 1960.

- 10 — **Bernhard, W.;** : Ultrastructure of Viruses of Myeloblastosis and  
**Bonar, R.A.; Beard,** Erythroblastosis Isolated From Plasma of Leukemic  
**J.W.** Chickens., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 97: 48,  
1958.
- 11 — **Bittner, J.J.** : Some Possible Effects of Nursing on the Mammary  
gland Tumor Incidence in Mice; Science 84: 162,  
1936 (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 12 — " " : Recent Studies on the Mous Mammary Tumor  
Agent., Ann. New York Acad. Sci. 68: 636, 1957.
- 13 — **Burnet, F.M.** : Principles of Animal Virology., Acad. Press. New  
York 1956.
- 14 — **Burmester, B.R.** : Studies on Fowl Lymphomatosis., Ann. New York  
Acad. Sci. 54: 992, 1952.
- 15 — " " : Transmission of tumor inducing avian viruses.,  
Texas Report, 15: 92, 1957.
- 16 — **Car, J.G.** : Renal Adenocarcinoma induced by Fowl Leukemia  
virus, Brit. J. Cancer 10 : 379, 1956.
- 17 — **Claude, A.; Porter,** : Electron Microscope Study of Chicken tumor Cells,  
**K.R.; and Pickels,** Cancer Res. 7: 421, 1947.  
**E.G.**
- 18 — **Dawe, C.J.** : Cell Sensitivity and Specificity of Response to  
Polyoma Virus; Symposia on Phenomena of Tumor  
Viruses New York March 25—26, Nat. Cancer Inst.  
Monograph No: 4, 67, 1960.
- 19 — **de Monbreun, W.A.** : Infectious Oral Papillomatosis of Dogs., Am. J.  
**and Goodpasture,** Path. 8: 43, 1932. (Furth and Metcalf tarafından site  
**F.W.** edilmiştir.)
- 20 — **Dmochowski, L.** : Electron Microscopy of tumors of Known and  
**and Grey, M.** suspected viral etiology., Texas Reports 15: 256, 1957.
- 21 — **Duran-Reynals, F.** : A Hemorrhagic Disease Occurring in Chicks Ino-  
culated With Rous and Fujinami Viruses, Yale J.  
Biol. and Med. 13: 77, 1940 (Furt and Metcalf tara-  
findan site edilmiştir).
- 22 — " " : The Infection of Turkeys and Guinea Fowls by the  
Rous Sarcoma Virus and the Accompanying Varia-  
tions of the Virus., Cancer Res. 3: 569, 1943. (Furth  
and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 23 — " " : Preliminary Studies on the Development of Neoplasia  
in the Skin of Mice Painted with Cortisone and  
Vaccine Virus., Ann. New York Acad. Sci. 68: 430,  
1957.
- 24 — **Ellerman, V. and** : Experimentelle Leukaemie bei Hühnern., Zentr. Bak-  
**Bang, O.** teriol. Parasitenk. I. Org. 46: 595, 1908. (Furth and  
Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 25 — **Epstein, M.A.** : The Identification of the Rous Virus, A Morphologi-  
cal and Biological Study., Brit. J. Cancer. II: 268,  
1957.
- 26 — **Fawcett, D.W.** : Electron Microscope Observations on Intracellular  
Virus like Particles Associated With the cells of the  
Lucké Renal Adenocarcinoma., J. Biophys. and  
Biochem. Cytol. 2: 725, 1956.



VIRAL ETIYOLOJİ

- 27 — Friend, C. : Cell-Free Transmission in Adult Swiss Mice of a Disease Having the Character of a Leukemia., J. Exper. Med. 105: 307, 1957.
- 28 — Furt, J. and Metcalf, D. : An Appraisal of Tumor-virus Problems., J. Chron. Dis. 8: 88, 1958.
- 29 — Grafi, A. : Chloroleukemia of Mice., Ann New York Acad. Sci. 68: 540, 1957.
- 30 — Gross, L. : «Spontaneous» Leukemia Developing in C3H Mice following inoculation in infancy with AK-Leukemic Extracts or AK-Embryos., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 76: 27, 1951.
- 31 — » » : Induction of Parotid Carcinomas and or Subcutaneous in C3H Mice with Normal C3H organ Extracts., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 88: 362, 1955.
- 32 — » » : Studies on the Nature and Biological Properties of a Transmissible Agent Causing Leukemia following inoculation into Newborn Mice., Ann. New York Acad. Sci. 68: 501, 1957.
- 33 — » » : Filtrable Agent causing Leukemia following inoculation into Newborn Mice., Texas Reports 15: 155, 1957.
- 34 — » » : Viral etiology of «Spontaneous» Mouse Leukemia- a reviewe., Cancer Res. 18: 371, 1958.
- 35 — Groupé, V. and Rouscher, F.J. : «Nonviral» Tumors produced in Turkeys by Rous Sarcoma virus., Science 125: 694, 1957.
- 36 — Groupé, V.; Rouscher, F.J. and Bryan W.R. : Hemorrhagic Disease and unusual hepatic lesions Associated with Intracerebral Passage of Rous Sarcoma virus in Chicks., J. Nat. Cancer Inst. 19: 37, 1957.
- 37 — Hallauer, C. : Die Virusaetiologie der Tumoren., Verlag Paul Haupt. Bern 1961.
- 38 — Karlson, A.G. and Mann F.C. : The Transmissible Venereal Sarcoma of Dogs: Observations on forty generations of Experimental transfers., Ann. New York Acad. Sci. 54: 1197, 1952.
- 39 — Kidd, J.G. and Rous, P. : The Carcinogenic Effect of a Papilloma virus on the Tarred Skin of Rabbits., J. Exper. Med. 68: 529, 1938.
- 40 — Lloyd, B.J. and Kohler H. : (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir). Electron Microscopy of the Virus of Rabbit fibroma., J. Nat. Cancer Inst. 15: 991, 1955.
- 41 — Lucké, B. : Carcinoma in the Leopard frog, it's probable causation by a virus., Ann. New York Acad. Sci. 63: 457, 1933. (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 42 — » » : Kidney Carcinoma in the Leopard frog, A Virus Tumor., Ann. New York Acad. Sci. 54: 1093, 1952.
- 43 — Lwoff, A. : Remarks of the Terminology of Viruses and of Viral Infections., Symposium on Latency and Masking in viral and Rickettsial infections. Wisconsin, Sept. 5--6, 1957.

PAMUKÇU

- 44 — Mühlbock, O. and Boot, L.M. : The Mechanism of hormonal Carcinogenesis., Cancer Res. 19: 402, 1959.
- 45 — Mühlbock, O. and Boot, L. M. : Natural Factors influencing Host Responses., Symposium on Phenomena of the Tumor Viruses. New York, March 25—26, 1960.
- 46 — Oberling, Ch. and Guérin, M. : The role of viruses in the production of Cancer., Advances in Cancer Res. 2: 353, 1954.
- 47 — Olson, C. Pamukçu, A.M. Brobst, D.F. Kowalczyk, T. Satter, E. J. and Price, J.M. : A Urinary Bladder Tumor Induced by a Bovine Cutaneous Papilloma Agent., Cancer Res. 19: 779, 1959.
- 48 — Pamukçu, A.M. ve Başkaya, H. : Leucosis Complex., I. Ankarada Tavuklarda görülen Visceral Lymphomatosis olayları., Tarım Bak. Tavukçuluk Enst. yayınları No.: 11, Araştırma 2, 1, 1952.
- 49 — Pamukçu, A.M. : Tumor of the Urinary Bladder in Cattle, Special Reference to Etiology and Histogenesis., ACTA Unio Intern. Contra Cancrum 18: in press, 1962.
- 50 — Parsons, D. F., Beaudreau, G.S., Becker, C., Bonar, R.A. and Beard, J.W. : Cell multiplication, Virus liberation, and Ultrastructure of Avian Myeloblasts in Tissue culture., ACTA U.I. Cont. Cancrum 15: 826, 1959.
- 51 — Rose, S.M. : Interaction of Tumor Agents and Normal Cellular Components in Amphibia., New York Acad. Sci. 54: 1110, 1952.
- 52 — Rose, S.M. and Rose F.C. : Tumor Agent Transformation in Amphibia., Cancer Res. 12: 1, 1952.
- 53 — Rous, P. : Transmission of a malignant New Growth by Means of a Cell-Free Filtrate., J.A.V.M.A. 56: 198, 1911, (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 54 — Rous, P. and Beard, J.W. : The Progression to Carcinoma of virus-induced Rabbit Papilloma (Shope)., J. Exper. Med. 62: 523, 1935. (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 55 — Rubin, H. : The Production of Virus by Rous Sarcoma cells., Ann. New York Acad. Sci. 68: 459, 1957.
- 56 — Schmidt, F. : Krebs, Virus und Inductor., Akademie-Verlag, Berlin, 675, 1960.
- 57 — Schwartz, S.O., Schoolman, H.M., and Szanto, P.B. : The Enhancement of the Development of AKR Lymphoma by Cell-Free Filtrates of Brain., J. Lab. and Clin. Med. 46: 949, 1955.

VIRAL ETİYOLOJİ

- 58 — Shope, R.E. : A Transmissible Tumor - Like Condition in Rabbits., J. Exper. Med. 56: 793, 1932. (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 59 — » » : Infectious Papillomatosis of Rabbits., J. Exper. Med. 58, 607, 1933. (Furth and Metcalf tarafından site edilmiştir).
- 60 — Shrigley, E.W., Greene, H.S.N. and Duran - Reynals, F. : Studies on the Variation of the Rous Sarcoma Virus following Growth of the Tumor in the Anterior Chamber of the Guinea Pig Eye., Cancer Res. 5: 356, 1945.
- 61 — Stewart, S.E. : The Polyoma Virus., Advances in Virus Res. 7: 61, 1960.
- 62 — Tweddell, C. : Adaptation of Amphibian renal carcinoma in Kindred race., Cancer Res. 15: 410, 1955.