

SEKS HORMONLARININ HÜCREDE LOKALİZASYONU

Sayın Kongre Üyeleri ,

1965 de Journal of Endocrinoloji'de KING (1) ve arkadaşlarının bir makalesi «steroidlerin Intracellular lokalizasyonu hakkında çok az şey bilinmektedir» cümlesiyle başlıyordu.

Aradan geçen üç sene seks hormonlarının hücredeki lokalizasyonunun araştırılması konusunda büyük yenilikler getirmemiştir. Konu, bilhassa anormal hücre bölünmesinde ışık tutacak niteliktedir. Zira konumuzun çok yönlü karmaşık bir sistemi kapsamış olmasından doğmaktadır. Bu karmaşık sistem şüphesiz ti hormonal feed – back mekanizmasıdır. Sayın hocam Prof. Nezihe Öztan hormonların tesir mekanizmasından bahsetmiştir. Ben konuşmamda daha belli sınırlar içinde kalacak iki seks hormonunun hücredeki rollerinden ve bu hormonların hücredeki lokalizasyonundan bahsedeceğim.

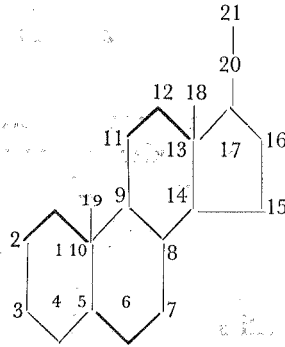
Seks hormonları derken kastedeceğim Testosteron ve Östrogenlerdir.

Bilindiği gibi hormonlar biyokimyasal regülatörlerdir. Hormonların kendi aralarında ve hormon salan dokular üzerinde azaltıcı veya çoğaltıcı tesirleri görülür. Hormonal feed – back dediğimizde aklımıza gelen bu karşılıklı azaltıcı veya çoğaltıcı cevaplardır. İç veya dış uyartıların doğurduğu fizyolojik cevapları tek tek mütalâa etmek müşküldür; mamafih sorunun veya araştırmanın mahiyetine göre yan cevapları dikkate almamak mümkün olabilir. Feed – back mekanizmasının neticesi olarak hormonlar organizmada depo edilmezler şartlı olarak yavaş veya hızlı reaksiyona girebilirler.

Bizi ilgilendiren hormonlar yani testosteron ve östrogenlerin dışardan fazla miktarda verilmesi hedef organlarda veya hedef olmayan organlarda anormalitelere sebep olmaktadır. Bu anormalitelerden en önemlisi bilhassa östrogenlerin karsinojenik tesiridir. Karsinojenik tesirin meydana gelişinin nasıl bir mekanizmanın eseri olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Kansereleşmeye ait çeşitli teoriler vardır. Kansereleşmeye deneysel olarak sebep

olan polosiklik hidrokarbonlarla Testosteron ve Östragenlerin steroid yapısı arasındaki münasebet araştırmacıların fazlaca ilgisini çeken bir konudur. Bu, seks hormonlarının hücredeki lokalizasyonunun araştırılması bakımından büyük önem taşır. Zira böyle bir lokalizasyon araştırılmasının esas gayesi şüphesiz seks hormonlarının hücredeki fonksiyonlarının tam olarak anlaşılmasıdır. Bunun için polisiklik hidrokarbonlardan bizi ilgilendirdiği kadar bahsedeceğiz. Konuşmamızda kanserden sık sık söz edeceğimizin sebebi seks hormonlarının hücre büyüme ve çoğalmasındaki rolleri ile ilgili bilginin çoğunun kanser araştırmalarından elde edilen neticeler olmasıdır.

Testosteron ve Östrojenler steroid hormonları olup yapılarında Siklopentano (Cyclopentano) ve fenantron (Phenanthrene) hakları mevcuttur.



Siklopentanoperhidrofenantren

Seks hormonlarının bu yapısı metilkolentren (Methylcholonthrene) ve benzpiren () gibi kimyasal karsinojenik ajanlara benzemektedir. Diğer taraftan gerek kimyasal karsinojenler olsun gerekse steroid hormonları olsun bilgilerimize göre hücrede benzer durumda etkilidirler. Bunların etkileri hakkındaki bilgilerimiz daha önce bahsettiğimiz gibi kıttır. Literatürdeki bilgiler her iki grup maddenin de Potter'ın enzim bozulması hipotezine uygun olarak bazı proteinlere bağlandığına işaret etmektedir. İleride tekrar üzerinde duracağımız gibi RNA ve protein sentezi için lüzumlu bazı karaciğerde ve periferel dokularda bulunan enzimler karsinojenik hidrokarbonlarca tahrik edilirler. Meselâ metilkolentren RNA ya orotic asid inkorporasyonunu arttırır, aynı iş hidrokortison () tarafından da yapılır. Korsinojenik hidrokarbonlarla yapılan bu tahrik puromisin (Promycine) ve aktinomisin (Actinomycine) ile durdurulur.

Hemen şunu da işaret etmek gerekir ki steroid hormonları hücre içine girmeden önce hücre çepəri üzerinde de önemli değişikliklere sebep olur. Karsinojenik hidrokarbonların hücre seviyesindeki moleküler tesirinde muhtemelen şu üç faktör (2) rol oynamaktadır :

1. Bunlar ilk defa Szent – Gyorgyi'nin işaret ettiği gibi kuvvetli elektron vericileridir. Aynı şekilde kuvvetli elektron alıcıları da karsinojenik aktivite gösterirler, invivoda elektron vericisi haline geçerler (3).

2. Moleküler yapıları geometrik yaygınlık (Planerite) bakımından nukleik asid parçaları olan purin ve primidinlere benzeyecek şekildedir; Meselâ benzantrazen aslında karsinojenik olmayan bir bileşiktir buna veya 12 pozisyonunda metil grubu bağlanırsa hafif karsinojenik özellik kazanır fakat 7 – 12 dimetilbenzantrazen son derece karsinojenik bir bileşiktir. Bu şekilde bağlanma molekülün yaygınlığına tesir eder. Karsinojenik hidrokarbonların şekil itibarıyla Watsoncrick'in (Cytosin – guanin) purin – primidin bağlı parçalara benzemesi ile ilgili olarak Haddow (2) «acaba bu olayın peşinde fazla koşacakmıyız» diye sormaktadır.

3. Kanserojenik kimyasal maddenin molekül kalınlığı 3.6 \AA dan kalın olmamalıdır. Bu özellik bazı hidrokarbonlarda gözükürse steroidlerin kalınlığı 5 \AA kadardır.

Bununla beraber bazı kimyacılar polinükleer hidrokarbonlarla steroidler arasındaki Konfigurasyon benzerliğine pek iltifat etmemektedirler.

Karsinojenik hidrokarbonlarla steroidlerin benzerlikleri steroid yapılı hormonların yüksek dozda verilmesi halinde spesifik olmayan karsinojenik ajanlar olarak gözükmesine sebep olur. Ancak hormon tarafından tahrik edilmiş organ veya dokularda sık sık başka unsurları da dikkate almak gerektirir. Zira hormonlarla meydana gelen tahrikler başlatıcı olmaktan ziyade ilerletici (promotor) tahrikler olarak kabul edilmektedir. Hele steroid yapıda olmayan hormonlarla yapılan irradiasyonla tumor meydana getirme çalışmaları bunu daha iyi ispat eder (4). Meselâ FURTH'un ispat ettiği gibi tek başına kanserojenik olmayan MTH (mamma tropik hormon) herhangi bir karsinojenin verilmesini takiben meme kanserinin büyüme süratini arttırır. Buna göre acaba esasen regülatör rolleri olan hormonlar hücrelerin herediter kontrol mekanizmasının işlemesine mi engel olmaktadır? Diğer taraftan viruslar ve irradiasyon gibi diğer karsinojenik ajanların herediter mekanizma üzerindeki tesiri olup da hormonal feed – back mekanizmasıyla mı etkilenmektedir? Soruları ilk akla gelen hususlardır. Bu bakımdan hormon tesirlerinin herşeyden önce hedef dokular için spesifik olmaması icabeder. Eğer hormonal kontrol mekanizması kanserojenik uyartıda önemli bir rol oynuyorsa, meselâ, doğrudan doğruya irradiye edilen dokularda değil de bu dokunun feed – back mekanizmasıyla bağlı olduğu diğer bir dokuda da tumor teşekkülünü beklemek gereklidir. Gerçekten de Tiroid bezinin irradiasyonu pituiter tumorüne sebep olur (4). Buna göre eğer tumor teşekkülünde DNA'nın doğrudan doğruya etkilenmesi mevzu bahis ise pituiter bezinde tumorun husule gelişi hormonal unsurların herediter materyal üzerinde etkin

bir role sahip olduklarını gösterir. Testosteron ve Östrogenlerin herediter materyelle olan münasebetleri üzerinde birazdan daha teferruatlı olarak duracağız.

Çekmece Nükleer Araştırma Merkezi'nde benim üzerinde çalıştığım konunun esası da Testosteronun herediter materyelle olan münasebetlerinin araştırılmasıdır.

Biraz önce hormon tesirlerinin tabii bilhassa bizim seks hormonlarının eğer herediter materyelle ilgili faaliyetleri varsa bu hormon tesirlerinin dokular için spesifik olmaması gerektiğini söylemiştik. Gerçekten de seks hormonlarının tesiri doku için spesifik olmayıp hedef dokular için değişik özelliklere sahiptir. Hedef dokular üzerindeki tesiri diğer dokulardaki tesirinden farklıdır yani diğer dokular üzerinde de etkilidir. Meselâ göğüs ve prostat kanserlerinin kandaki seks hormonları konsantrasyonu ile ilgisi eskiden beri bilinmektedir. Son zamanlarda kandaki seks hormonları konsantrasyonu değişikliklerinin Nosopharynx gibi seks hormonları için hedef olmayan bir dokunun kanserleşmesini etkilediğini göstermiştir (5). Nosopharynx kanserine tutulmuş avrupalı ve kenyalıların karşılaştırılmasında iki grup insanın çeşitli dokularında seks hormonu devir sürati farklıdır.

Seks hormonlarının aktivitesinin belli dokularda değişik olmasının diğer güzel bir örneği prostat epitelidir. Erkek seks hormonu normal prostat epiteli hücrelerinin karbonhidrot metabolizmasının oksidatif fazında rol oynar. Ancak bu hücrelerin hayatîyetinin devamı için elzem değildir. Zira prostatyneoplasmlarında dıştan verilen Testosteron neoplasm aktivitesini arttırmakta veya tesirine olarak vücudun testosteron kaynaklarının çıkarılması neoplasmı geriletmektedir. Yine paralel olarak östrogenler prostat kanserinin gerilemesinde rol oynarlar. Bu olayın tamamen aksi göğüs kanserlerinde overlerin çıkarılması veya testosteron enjeksiyonuyla bir gerilemenin görülmesidir. Burada yine aklımıza şu soru gelecektir : Madem ki seks hormonlarının tesirleri sadece belli dokular için spesifik değildir. Başka deyişle bunlar sadece belli dokulara tesir eder ve diğer dokular üzerinde hiç bir tesiri olmama gibi bir özellik göstermez ve fark sadece hormon tesirlerinin belli dokularda özellik göstermesinden ileri gelmektedir. Acaba seks hormonlarının herediter materyele farklı tesiri nasıl olmaktadır ?

Benim şu anda literatürden öğrendiğim bilgiler bu soruya hiç bir cevap vermemektedir. Belki de kanser tiplerinin bu kadar çok oluşu herediter materyelin her dokuya has bir cevaba sahip olmasından ileri gelmektedir. İlk bakışta kanserogen uyarılar arasında büyük benzerlikler görünür fakat moleküler seviyede araştırmalar son derece ufak farkları açığa çıkarır; Meselâ daha önce bahsettiğimiz gibi polinükleer hidrokarbonlar bütün vücut irradiyasyonu ile meydana gelen tümörleri benzer anormal büyü-

melere sebep olur. Seks hormonlarının sterik yapısına sahip 7 – 12 dimetil benzantrazen irradiyasyonun sebep olduğu gibi farelerde göğüs kanserini başlatır. Daha önce işaret ettiğimiz gibi östrojenler göğüs kanserlerinin tahrikinde birinci derecede rol oynarlar. Gerçekten de östrojenler ve polinükleerhidrokarbonlar arasında moleküler uyartı bakımından büyük yakınlıklar vardır.

Polinükleer hidrokarbonlar da östrojenler gibi RNA sentezini arttırmırlar. Nükleer RNA sentezi sürati veya RNA Polimeraze aktivitesindeki değişiklik bir görüşe göre östrojenin bazı enzim inhibitörleriyle birleşerek RNA polimerazenin inhibisyonun önlenmesinden ileri gelir (6).

RNA sentezinin polinükleer hidrokarbonlarla artışı HİSHİZAVA ve arkadaşları tarafından en iyi şekilde Metilkolentren (3 – Methylcholonthrene) le radyoaktif RNA prokursörleri kullanılarak gösterilmiştir. Loeb ve Celboin fare karaciğerlerinde metilkolentren enjeksiyonunun takiben RNA miktarının arttığını müşahede etmişlerdir, ancak burada enteresan olan DNA miktarının değişmemiş olmasıdır. Aynı şekilde VERSEN ve EVENSEN çalışmalarında fare derisine metilkolentren enfeksiyonunu takiben H³TDR verilmiş ve bir kaç saat sonra DNA miktarının azaldığı görülmüştür. Yazarlara göre (7) DNA miktarı iki gün sonra artmıştır. Yine başka araştırmacılar, JENSEN ve HUGGINS 9, 10 dimetilbenzantrazenle (dimethylbenzanthracene) H³TDR inkorporasyonunun önlendiğini göstermişlerdir.

IVERSEN ve EVENSEN'e göre DNA sentezindeki azalma bazı enzimlerin bozulmasından kendi çalışmalarında müşahede ettikleri sonradan DNA artışı ise çok sayıda hücrenin ölmesiyle ilgili olarak büyüme inhibitörlerinin kaybından ileri gelir.

Bütün buraya kadar anlattıklarım ile göstermek istediğim şey, özet olarak gerek polisklik hidrokarbonların gerekse seks steroidlerinin hücredeki tesirleridir.

Şimdi kısaca seks steroidlerinin DNA ve RNA sentezi ile olan münasebetlerinden biraz daha bahsedeceğim, bu arada seks hormonlarının hücredeki lokalizasyonu ile ilgili çalışmalardan bazı örnekler vereceğim.

Değerli üyeler, başta oturumu yöneten sayın Prof. Öztan olmak üzere hemen bütün endokrinologlar titizlikle belli sınırları aşmaktan kaçınmanın sebebini bileceklerdir. Hormonların veya daha sınırlı olarak seks hormonlarının metabolik kontrol faaliyetlerinden söz etmek kolay iş değildir. Hiç olmazsa, en azından, kısa zaman içinde düşünülemez.

Seks steroidlerinden Östrojenlerin (Estriol, Estrodiol, Estrone) hücredeki lokalizasyonlarıyla ilgili en geniş çalışmalar ilk defa JENSEN ve JACOPSON tarafından radyoaktif damgalı hormon kullanılarak yapılmıştır (8).

JENSEN ve JACOPSON Östrogenlerin hedef organlarda (Vagina, Uterus) tutuluşunun karaciğer, kas, böbrek kan dokularından farklı olduğunu göstermiştir. Şöyle ki, hedef olmayan organlarda östrogenler çabuk alınmakta fakat uterus ve vajina gibi hassas dokular tarafından yavaş alınmakla beraber daha fazla ve uzun zaman tutulmaktadır. Bu da konuşmanın başında işaret ettiğim gibi seks hormonlarının çeşitli dokular da devir süratinin farklı olduğunu göstermektedir.

Östrogenlerin hedef ve hedef olmayan dokular tarafından alınışı ve hücredeki lokalizasyonu INMAN ve KING'in çalışmalarıyla daha genişletilmiştir. INMAN ve KING 6,7(H3) oestradiolun intracellular lokalizasyonunu sıçan pituiter bezi karaciğer ve uterusu Otoradiyografi tekniği ile araştırmışlardır (9). KING ve arkadaşları tarafından hücre fraksiyonu ve romatografi tekniğinin kullanılmasıyla (10) desteklenen bu çalışmalara göre Östrogen arteriyör pituiterin bazı hücrelerinin nükleer membranında veya nukleolus yakınlarında ise daima ekstranükleer olarak görülmüştür. Aynı metodun uterus için kullanılması, bu dokudan saf subcellular fraksiyonların elde edilmesi mümkün olmadığından başarılı olmamıştır Diğer taraftan bu çalışmalarda da bir çok meseleler ortaya çıkmaktadır. Bütün saflaştırma metodlarına rağmen karaciğer hücrelerinde H3 – Östrogen verilmesini takiben, sitoplazmada H3 görünmesi proteinlere bağlı ostrodiol metabolitlerinden mi ileri gelmektedir sorusu henüz açığa kavuşmuş değildir.

Aynı şekilde östrogenlerin intracellular dağılımı otoradyografi çalışmalarına göre son derece değişiktir. Bu değişiklik zaman zaman artefektuel bir dağılım endişesini doğurmaktadır. Pituiter posteriorlopta lokalizasyon göremeyişimiz endişemizin pek yersiz olmadığına işaret eder. Otoradyografi çalışmaları östrogenlerin uterus epitelinin basal ve apikal bölgelerinde lokalize olduğunu göstermiştir. Kırmızı kan hücrelerinde ise östrogenler daha ziyade çeperde görülür.

Östrogenlerin arteriyör pituiterin hücrelerinin nükleer membranında ve nukleolus civarında görünüşü hücrelerde hususi bir östrogen reseptörünün varlığını düşündürmektedir. Östrogenlerin nukleus içine girişi membran permeabilitesini ve membranın elektriki özelliğini değiştirir. Böyle nükleer membran permeabilitesindeki değişiklikler MIRSKEY, ALLFREY ve arkadaşlarına göre nükleik asid ve protein sentezinin stimule edilmesine sebep olmaktadır. Aynı organizmanın muhtelif hücrelerinin nükleer membranlarının elektriki özellikleri farklı olduğuna göre östrogenlerin çeşitli hücre tiplerinde daha ilk kademedeki farklı cevaplara sebep olacağı tabiidir.

1. Seks hormonlarının az miktarda tesir etmesinden dolayı, kullanılan radyoaktif maddenin spesifik aktivitesi yüksek olmalıdır.

2. Otoradyografi sıvı sayıcıları (klikit sintilasyon spectrometre) si ile kontrol edilmelidir.

3. Expose zamanı uzun olmalıdır.

4. Freze - drying uygulanmalıdır.

5. Steroidlerin doku parçalarının hazırlanmasında kaybolması, yeniden dağılım ve yer değiştirmesini önlemek için muhtelif tesbit ve bloklama metodlarını aynı zamanda kontrol için kullanmalıdır. Tesbit için osmium tetroide bloklama için paraffin wax, methy/butylmethacrylate veya glycol methacrylate kullanılmalıdır.

Tekniğin yanı sıra araştırma objesi olan doku ve dokuların çeşitli durumları, verilen östrogen miktarı da önemlidir. Pituiterde östrogen için özel reseptörlerin varlığı nasıl söz konusuysa östrojene hassas dokularda da böyle alıcıların varlığı söz konusudur. SANDER (13) göğüs hücrelerinde böyle hassas bir reseptörün varlığına işaret etmektedir.

Ancak SANDER ve ATTRAMADALIN diğer bir çalışması farelerin göğüs epitel hücrelerini stoplaçmasında görülen östrogen bağlantısı (14) büyük ihtimalle östrogenlerin metabolitlerine aittir.

Östrogenlerin neden sitoplazmada neden nukleolus civarı ve nuklear membranda bulduklarını bilmediğimiz gibi Nukleolus civarı veya nuklear membranda nasıl bir rol oynayabilecekleri hakkında neticesi alınmış çalışmalar da yoktur. Fakat Östrogenlerin nuklear RNA senteziyle yakından ilgili oluşu hakkında literatürde bir çok bilgi vardır. Daha önce işaret ettiğimiz gibi östrogenler RNA polimerazayı tahrik ederek RNA sentezini ve protein sentezini arttırmak suretiyle hücrenin DNA sentezinin ve mitotik aktivitenin artmasına yardımcı olurlar. Meselâ H3TDR'nin fare göğüs epiteli tarafından alınması östrogenle hızlanmıştır (15).

Moleküler biyoloji açısından önem taşıyan bir noktaya da işaret ettikten sonra kısaca testosterondan bahsedeceğiz.

Kastre farelerin uterusunda östrogen verilmesini takiben RNA sentezinde bir artış olduğu bilinmektedir. Ancak östrogenle uyartılan hayvanların uterusundan ve kontrollardan alınan epitel hücrelerinin RNA'ı farklıdır.

Östrogenle uyartılan hayvanlardan alınan RNA uterus epiteline pertrofiye sebep olduğu halde normal uterus epitelinde ayrılan RNA böyle bir özellik göstermez. (16). İki tip RNA arasındaki kimyasal farklar bilinmemektedir.

Diğer seks hormonu olan testosteron mitotik aktiviteyi erkek seksuel bezlerde arttırmaktadır. H3TDR kullanılarak (17) yapılan çalışmalarda

Testosteron mitotik aktiviteyi arttırdığı hücrenin mitoz devresinin fazlarını kısalttığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada epitonovanın (18) östrojenle gördüğünün aksine DNA'nın spesifik aktivitesi testosteronla artmıştır ki bu iki hormonun her nukleusun DNA aktivitesine tesirinin farklı olduğunu işaret eder.

Diğer taraftan kültürde büyüyen Hela hücrelerinde Testosteronun 1 g/ml medyumda bulunması ve miktarın artması ile büyümenin inhibe edildiği öne sürülmektedir (19).

Burada görülen kontrast durum şimdiye kadar bahsettiğimiz araştırmaların in vivo da yapılmış olmasından ileri gelebilir bir bakma Epifanoraya göre östragenin artan değerlerde verilmesi de benzer inhibisyonlara sebep olmaktadır. İşte enteresan tarafı Testosteronun DNA sentezine olan etkisi COFFEY ve arkadaşlarının yazdığı gibi iyi araştırılmamıştır (20). Halbuki RNA senteziyle ilgili çalışmalar oldukça fazladır.

Mamafih COFFEY ve arkadaşlarının kendi çalışmalarından Testosteronun yüksek dozlarda verilmesi halinde normal farelerde prostatta DNA miktarında ve DNA polimerase aktivitesinde bir artış olduğunu öğrenmiş bulunuyoruz.

Testosteronun RNA senteziyle olan münasebeti ise, testosteronun RNA sentezini arttırması şeklindedir. Östrojenlerle uyartılmış hücrelerden elde edilen RNA özelliklerine benzeyen bir özellik testosteronla da gözükür. LIAO (21)'nin işaret ettiğine göre testosteronla muamele görmüş farelerin ventral prostat ribosomlarından ayrılan RNA daha fazla template aktivitesine sahiptir.

Östrojenlerin tesirinden bahsederken bunların protein senteziyle olan münasebetini ele almamıştık, burada da testosteronun, anabolik, protein sentezinin arttırıcı fakat konumuz bakımından ikinci olan tesirlerinden bahsetmeyeceğiz.

Sözlerimi bitirirken hormonların genetik materyelle ilgisi hakkında da bir kaç söz daha söylemek istiyorum.

Hormon genetik materyel münasebetleri ilk defa CLEVER ve KARLSON çalışmalarıyla önem kazanmıştır (22). Böcek hormonu olan ecdysone chironomus larvalarına enjeksiyonu ile dev kromosomların bazı lokallerinde puffing görülmüştür ki bu genetik aktiviteyle ilgili olup DNA dependent MRNA sentezine sebep olmaktadır. Ecdysonla uyartılmış hayvanlardan ekstra edilen MRNA fare karaciğerinden ayrılmış ribosomlar gibi protein sentezi yapan sistemlerle inhibe edilecek olurlarsa decarboxylose istihsal edilir. Dopa decarboxylose, ecdysone'un induksiyonu ile larvada teşekkül eden bir enzimdir. Bu durumda KARLSON'un (23) şu sorusu cidden düşündürücüdür : «Acaba genetik kod universal midir ?

Konuşmamın başında da işaret ettiğim gibi seksüel hormonların genetik materyelle ilgisi beni son derece ilgilendirmektedir. Çekmece Nükleer Araştırma Merkezindeki çalışmalarım da bu konuda olup doku kültürü tekniği ile yürütülmektedir. Seksüel hormonların araştırılmasında doku veya hücre kültürü tekniğinin uygulanması bazı avantajlar bağlamakla beraber bir çok mahzurları da vardır. Bu fayda ve mahzurlardan imkân olursa başka bir toplantıda bahsetmek isterim.

Beni dinlediğiniz için hepimize teşekkür ederim.

LİTERATÜR

1. R.J.B.KING. et al. : J. Endocrin. (1965) vol. 92 p. 9
2. C. HUGGINS and N.C. YANG. : (1962) Science. vol. 137 p. 257
3. C. HUGGINS : (1963) J. Amer. Med. As. vol. 186 p. 481
4. J. FURTH and K. YOKORO. : (1962) Some Aspects of Internal Irradiation. Pergamon press.
5. Ed. : (1968) Nature. vol. 218 p. 916
6. E.P. TALWAR et al. : 1964 b. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. vol. 52 p. 1059.
7. P. DANTEL and R. DAUTEL. : (1966) Chemical Carcinogenesis and molecular Biology. Interscience publishers
8. E.V. JENSON and H.I. JAKOPSON. : (1962) Resent Progress in hormone research, vol. 18 p. 387.
9. I.C.R.F. : (1962) Annual Report London.
10. R.J.B. KING et al. : (1963) J. Endocrin. vol. 32 p. 9.
11. A. ATTRAMADAL. : (1964) Acta path. et microbiol. scand. vol 61 p. 151.
12. D.R. INMAN et al. : (1965) J. Endocrin. vol. 132 p. 17.
13. S. SANDER. : (1968) Acta Endocrin. vol. 58 p. 49.
14. S. SANDER and ATTRAMADAL. : (1968) Acta Endocrin. vol. 58 p. 235.
15. H.H. TRAURING and C.F. MORGAN. : (1964) Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) vol. 115 p. 1076.
16. COUNHJEM et al. : (1968) Acta. Endocrin. vol. 58 p. 227.
17. P. TUOHIMAA and M. NIEMI. : (1968) Acta. Endocrin. vol. 58. p. 696.
18. I.D. EPIFANOVA. : (1966) Exp. Cell. Res. vol. 42 p. 562.
19. H. ENDO et al. : (1965) In Tissue Culture. W. JUNK Publishers. p. 200.

20. D.S. COFFEY et al. : (1968) Arch. Biochem. Biophys. vol. 124 p. 184.
21. S. LIAO. : (1965) J. Biol. Chem. vol. 240 p. 1236.
22. A. CLEVER and P. KARLSON. : (1960) Exp. Cell Res. vol. 20 p. 623.
23. P. KARLSON. : (1965) Arch. Anat. Microsc. Tome 54 p. 643.

MÜNKAŞA

A. Yaşlı — Göğüs kanserinin tedavisinde göğüs alınması veya testosteron ile tedavi yoluna gidildiğini söylemişsiniz. Göğüs kanserli bir dişinin testosteron hormonu ile tedavi edilmesi nasıl mümkün olur.? Böyle bir dişinin eşeyssel yönelişlerinde bir değişiklik meydana gelmezmi ?

D. Anıl — Tedavi konumuzun dışındadır. Bunu kanser tedavisinde çalışan bir uzmanla konuşmanızı tavsiye ederim.

D. Pandelara — Konuşmada feed – back mekanizmasından bahsedilmiş, Acaba bu bezin sayısı ile meydana gelen sonuç arasında feed – back mekanizması var mıdır ?

D. Anıl — Gayet tabii, zaten feed – back mekanizması da bu anlama gelir.