(Mikrobiyol Bült 1986; 20: 165-175)

PROSTATIN BENİGN VE MALİGN BÜYÜMELERİNDE SERUM SİTEMEGALOVİRUS, HERPES SİMPLEKS TİP I VE ADENOVİRUS ANTİKOR DÜZEYLERİ

SERUM ANTIBODY LEVELS OF CYTOMEGALOVIRUS, HERPES SIMPLEX TYPE I AND ADENOVIRUS IN PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE AND PROSTATIC CARCINOMA

Ahmet F. PEKER*, İlhan ERKAN, Haluk A. ÖZEN**, Şemsettin USTAÇELEBİ***, Temel ÖZDEMİR***

Özet: Benign prostatik hiperplazili (BPH) prostat kanserli 40 hastada Sitomegalovirus (CMV) Herpes Simpleks tip 1 (HSV-1) ve Adenoviruslara (ADV) karşı antikorlar kompleman birleşmesi testi ile saptanmıştır. 20 PSS ağırlıklı kişi ise kontrol grubu olarak çalışılmıştır. CMV ve HSV-1'e karşı antikor düzeyleri BPH hastalarında artmış saptanırken, prostatik kanserli hastalarda ADV antikor düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Viruslar ve prostat kanseri arasındaki ilişki yönünden daha ileri klinik ve laboratuvar çalışmalarına gereksinimi vardır.

Summary: The serum antibody titers of cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Type I (HSV-L) and Adenovirus (ADV) were detected by complement fixation technique in 40 patients with benign hyperplasia of prostate (BPH), and prostatic carcinoma. The control group consisted of healthy 20 military personnel. While, antibody levels of CMV and HSV-I was found to be elevated in BPH, the titers of ADV was elevated in protatic cancer patients.

The verify the relation between virus-prostatic cancer relation further clinical and laboratory researchers are needed.

---

* G.A.T.A. ve Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.
** Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Doç. Dr., Dr.
*** Hacetttepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

GİRİŞ

Prostatın benign ve malign büyümelerinde gerekli iki faktör testis ve yaşlılıktır. Bu nedenle etiyolojik faktörler arasında, hormonal teoriler kaçınılmaz olarak ön plâna geçmektedir (2).

Kanser-virus ilişkisini ortaya koyma yönünden başlatılan araştırmalar, belirgin virusların hem benign hem de malign prostat dokusunda yerleştiğini göstermiştir (3).

İnsanda latent halde bulunan bu viruslar, bazı özel koşullarda yeniden aktive olmaktadır. Latent halde bulunan bir virus veya virus grubunun reaktivasyonunda, çeşitli nedenler yanında (4, 5, 6, 7), hormonal dengesizlik de önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (8).

Eğer hormonal dengesizlik, viral reaktivasyonun yanısıra, prostat dokusunda benign veya malign büyümelere yol açıyorsa, virus-prostat ilişkisi daha ayrıntılı biçimde ele alınmalıdır (3, 9, 10).

Bu nedenle, belirgin virusların dokudan izolasyonu yanında, viral antijenlere karşı oluşturulan özgül antikorların serumda ölçümü gündeme gelmiştir (3, 6, 9, 10, 11,12, 13).

Hormonal dengesizliğin ön plâna cıktığı yaşlılık döneminde görülen benign ve malign prostat büyümelerinde, viruslara karşı oluşan antikorların serum düzeylerini saptamak etiyolojik olarak virusların BPH ve Prostat kanserlerindeki rolü yönünden destekleyici sonuçlara yardımcı olmaktadır.

Çalışmanın kapsamına alınan olguların serumlarında Sitomegalovirus (CMV), Herpes simpleks tip 1 (HSV-L) ve Adenovirus grubuna karşı oluşan antikor titreleri Kompleman Birleşmesi (KB) yöntemi ile saptanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına G.A.T.A.F. ve H.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dallarına başvuran 30 hasta alındı.

Hastaların 20 tanesi uygulanan ön tanı yöntemleri ile radikal operasyon sınırlarını aşmış prostat kanseri idi. İkinci grup 20 hasta, operasyon indikasyonu gösteren BPH idi.

Kontrol grubu olarak, 20 adet şikayeti olmayan ve ön değerlendirme ile sağlıklı kabul edilen er alındı.

Prostat kanserli, BPH'li hastalardan ve kontrol grubu er'lerden 10 ml heparinsiz kan alınarak, steril tüpe konuldu. 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar serolojik deneyler için —20°C'de saklandı. Serumlar serolojik deneylere başlamadan önce 56°C'de 30 dakika inaktive edildi.

Deneylerde kullanılan viral antijenlerin hazırlanması için, hücre kültürlerinde üretilen viruslardan CMV-AD 169 suşu ve HSV Tip 1, Glasgow Üniversitesi, Viroloji Enstitüsü (İskoçya)'dan sağlandı.

ADV Tip 1 orijinal olarak MRC Viroloji Bölümü, MILL-HILL (Londra-U.K.)'dan elde edildi (Adenovirusların insanda enfeksiyon oluşturan 31 tipi mevcuttur. Bu tiplerin hepsinde K.B. antijeni ortak olup hekson antijeninde yer almaktadır. Bu nedenle ADV'ların herhangi bir tipi ile hazırlanan K.M. antijeni, bütün tiplere karşı oluşan antikorları saptayabilmektedir (14).

CMV antijeni hazırlamak için insan diploid akciğer hücre kültürü (HELU), HSV-1 ve ADV-1 için HeLa hücreleri kullanıldı.

HELU hücreleri laboratuvarda standart hücre kültürü yöntemleri ile hazırlandı (14). HeLa hücreleri ise orijinal olarak FLOW Laboratuvarlarından (Irwine-İskoçya) temin edildi.

HELU ve HeLa hücreleri % 10 fotal dana serumu ve mm.'de 100 ünite penisilin ve 100 mikrogram Streptomisin içeren Eagle vasatında üretildi.

CMV, HSV-1 ve ADV Kompleman birleşmesi grup antijenleri daha önce tarif edilen standart antijen hazırlama yöntemlerine uyularak hazırlandı (14).

K.M. deneyi mikrotitrasyon yöntemi ile yapıldı (15).

CMV pozitif ve negatif kontrol serumları Glasgow Üniversitesi Viroloji Enstitüsü (İskoçya)'dan sağlandı.

HSV-1 pozitif ve negatif kontrol serumları NIH (National Institute of Health), Bethesda, Maryland (USA)'dan temin edildi.

ADV negatif ve pozitif kontrol serumları Wallenberg Enstitüsü Upsala (İsveç)'den sağlandı.

CMV ve HSV-1 için pozitif titraj kriteri 1/16, ADV için ise 1/4 olarak alındı (16, 17, 18, 19).

BULGULAR

Prostat kanserli, BPH'li hastalarda ve kontrol grupda, K.B. yöntemi ile elde edilen serum CMV titreleri dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1

Serum CMV K.B. 1/16 Pozitif Antikor Titreleri Dağılımı

Serum	Antikor (+)	Antikor (+)	Total	Antikor (+) (%)
1. Prostat Kanseri	16	4	20	80
2. BPH	19	1	20	95
3. Kontrol	15	5	20	75

Gruplar:

1-2 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

1-3 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

2-3 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

Tablo 1'de görüldüğü gibi; 1/16 düzeyinde pozitif antikor titraj yüzdeleri bütün serum gruplarında yüksek bulunmuş ve bu yüksek titraj yüzdesi gruplar arasında önemli bir fark ortaya koymamıştır.

CMV antikor titrelerinin ortalama titraj dağılımına bakıldığında (Tablo 2): BPH'li hasta serumlarının ortalama titraj düzeyinin, 179.60 ± 40.04 ile gerek kanserli, gerekse kontrol serumlardan çok önemli ölçüde yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, prostat kanserli hastaların ortalama titraj düzeyi de kontrol serumlardan önemli ölçüde yüksektir.

Tablo 2

Serum CMV Ortalama Antikor Titreleri Dağılımı

Serum	Ortalama 1:	St. Hata	Gruplar	t	p
1. Prostat Kanseri	**38.40**	**9.35**	**1-2**	**3.43**	< 0.01
2. BPH	179.60	40.04	1-3	2.15	< 0.05
3. Kontrol	17.80	2.06	2-3	4.03	< 0.001

Tablo 3'de serum grupları HSV 1 antikor titre dağılımı yönünden incelenmekte ve BPH'lı hasta serumlarının % 85 pozitif titraj ile diğer gruplardan çok önemli ölçüde yüksek olduğu göze çarpmaktadır.

Tablo 3

Serum HSV 1 K.B. 1/16 Pozitif Antikor Titreleri Dağılımı

Serum	Antikor (+)	Antikor (—)	Total	Antikor (+) (%)
1. Prostat Kanseri	0	20	20	0
2. BPH	17	3	20	85
3. Kontrol	1. Kontrol	1	19	20 5

Gruplar:

1-2 ..... x^2 ..... $p < 0.001$

1-3 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

2-3 ..... x^2 ..... $p < 0.001$

Bu yüksek pozitif titraj, Tablo 4'de ortalama antikor titresi olarak da paralel gitmekte ve BPM'li hasta serumları kanserli ve kontrol serumlardan çok önemli ölçüde yüksek ortalama antikor titrajı göstermektedirler (23.60 ± 3.60).

Tablo 4

Serum HSV 1 Ortalama Antikor Titreleri Dağılımı

Serum	Ortalama 1:	St. Hata	Gruplar	t	p
1. Prostat Kanseri	2.40	0.73	1-2	5.77	< 0.001
2. BPH	2360	3.60	1-3	1.50	> 0.05
3. Kontrol	4.00	0.76	2-3	5.32	< 0.001

Tablo 5

Serum ADV KB 1/4 Pozitif Antikor Titreleri Dağılımı

Serum	Antikor (+)	Antikor (—)	Total	Antikor (+) (%)
1. Prostat Kanseri	13	7	20	65
2. BPH	4	16	20	20
3. Kontrol	7	13	20	35

Gruplar:

1-2 ..... x^2 ..... $p < 0.01$

1-3 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

2-3 ..... x^2 ..... $p > 0.05$

Tablo 5, prostat kanserli, BPH'li hasta ve kontrol olgu serumları ADV yönünden incelemektedir. Prostat kanserli hasta serumlarında görülen % 65 pozitif antikor titrajı sadece BPH'li hasta grubundan önemli ölçüde yüksektir. BPH'li hastalar ve kontrol grup arasında önemli bir yüzde titraj farkı yoktur.

Buna karşılık ortalama ADV antikor titreleri düzeyi, prostat kanserli hastaların hem BPH'li hastalara hem de kontrol gruba göre önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 6).

Tablo 6

Serum ADV Ortalama Antikor Tipleri Dağılımı

Serum	Ortalama 1:	St. Hata	Gruplar	t	p
1. Prostat	8.80	3.35	1-2	2.37	< 0.05
2. BPH	0.80	0.36	1-3	2.18	< 0.05
3. Kontrol	1.40	0.43	2-3	1.05	> 0.05

TARTIŞMA

Viral hastalıkların epidemiyolojik kayıtları virusların toplumdaki yaygınlığını veya toplumun bağışıklık durumunu saptayamaz. Bu nedenle, viruslara yönelik çalışmalar serolojik veya sero-epidemiyolojik yöntemler eşliğinde yapılmalıdır (16, 20, 21).

Bilimsel çalışmalarda, kontrol grubu seçiminin aynı yaş grubundan olması gereğine karşın, prostat kanseri ve BPH'ın ortaya çıkma yaşında aynı yaştan kontrol grubu seçme problemi gündeme gelmektedir. Bir başka deyişle ileri yaşlarda erkeklerde pratik olarak BPH oluşumu kaçınılmazdır (10, 11).

İleri yaştan seçilecek kadınlar da bu yaşlarda bilinen hormonal değişimler nedeni ile uygun bir kontrol grubu olma niteliğini kaybederler.

Ülkemizde ve dünyada yapılan sero-epidemiyolojik araştırmalar, çalışmamız kapsamına giren virusların antikor titrajlarının 20 yaştan itibaren yükseldiğini göstermektedir (16, 17, 22, 23, 24). Bu nedenle kontrol grubu olarak, şikayeti olmayan ve ön değerlendirme ile sağlıklı kabul edilen erler alınmıştır.

Öte yandan, çalışmalarda seropozitiflik göstergesi, o toplumda veya benzeri toplumlarda kabul edilen göstergeler eşliğinde düşünülmeli ve pozitif olma kriteri antikor titrajının yaş grubu ve grupları için yükseldiği ve yoğunlaştığı düzey olarak alınmalıdır.

CMV ve HSV 1 için pozitiflik kriteri bu nedenle 1/16 alınmıştır (16, 17).

ADV grup antijenlerine yönelik detaylı araştırmalardan biri ülkemizde yapılmıştır (19). Parametre olarak er'leri de içine alan bu çalışmada, antikor titraj dağılımı, 1/4'ün altında ve üzerinde olanların yaklaşık olarak eşdeğerde bulunduğunu göstermektedir.

Ülkemizde yapılan bu çalışma yanında, tipe özgü diğer çalışmalar, pozitiflik göstergesinin ADV için 1/4 kabul edilebileceğini düşündürmektedir (18, 19, 25).

Çalışmamız kapsamına alınan prostat kanserli, BPH'li hastaların ve kontrol olguların serum CMV pozitif titraj yüzdesi % 75-95 arasında değişmektedir ve hastalığın çeşidine yönelik anlamlı bir fark göstermektedir (Tablo 1). Ülkemiz genelinde de yüksek olan CMV pozitif antikor titresi, kaçınılmaz olarak bu yaş gruplarını da içine almaktadır (17).

Ülkemiz gibi, gelişmekte olan ülkelerde pozitif titraj yüzdeleri, gelişmiş ülkelere oranla önemli derecede yüksektir. Bu oran Hindistan'da % 90 iken, İngiltere'de % 54'dür (17, 24).

Tablo 2 yeniden gözden geçirilerek olursa BPH'li hasta grubunda ortalama CMV titrajı, gerek kanserli gerekse kontrol olgulara göre çok önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Toplumumuzda bu yaş grubunda titrajlar 1/16 ile 1/64 arasında yoğunlaşırken, BPH'li hastalarda ortalama 1/179.60 bulunması benign prostat dokusu ile CMV arasında beklenenin de üzerinde bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.

Boldogh (3) benign dokuda bu oranı, malign dokudan daha yüksek bulunmuş ve bu farkı viral DNA'nın, benign ve malign dokuda farklı yapıda ve davranışta olması ile izah etmeye çalışmıştır.

Prostat'ın iç ve dış zon'unun farklı hormon bağımlılığı ve farklı zonlarda yer alan viral DNA'nın farklı davranışı BPH'deki yüksek ortalama antikor titrajını açıklayabilir.

Sanford (9)'un öne sürdüğü, CMV prostat kanserinde bir onkojenik virus olarak düşünülebilir fikri ve CMV ile prostat kanseri arasında bir sebep-sonuç ilişkisi olabilir görüşü (3), bizim çalışmamızda kanıtlanamamıştır.

Çalışmamızda titrajları yapılan HSV tipi Tip 1'dir. HSV 1 genital olmayan yol ile bulaşması nedeniyle genitouriner sistem hastalıklarından araştırmalara çok fazla konu olmamaktadır.

Prostat'ın malign ve benign büyümelerini konu alan bir örnek çalışma da HSV 1 prostat kanserinde ortalama 1/8, 41, BPH'de ortalama 1/8.59 bulunmuştur (11). Keza Feorino (12)'da bu farkı önemsiz bulmuştur. Bu çalışmalarda kontrol grup yoktur ve pozitiflik oranı 1/8 alınmıştır.

Bizim çalışmamızda Tablo 3'de görülen 1/16 pozitiflik kriteri, ilk planda prostat kanserinde ve kontrol olgularında pozitif antikor görülmemesinin nedeni olarak algılanabilir. Ancak Tablo 4'de görülen prostat kanserindeki 1/2.40 ve kontrol grupta görülen 1/4.00 ortalama titre bu iki grubun 1/8 titraja bile ulaşamadıklarını göstermektedir. Buna karşılık BPH'li grupda ortaya çıkan yüksek pozitiflik oranı (% 85) ve ortalama titraj (1/23.60) bu konudaki kısıtlı yayınlarla uyumlu değildir.

HSV 1 ile hormonal dengesizlik ilişkisinin pek bilinmemesi bu virus'un genital geçişli olmaması ve bu konudaki yayınların kısıtlı düzeyde kalması, çalışmamızda yüksek düzeyde bulunan BPH'li hasta titrajlarını net bir biçimde açıklayamamaktadır. Bu konuda daha çok hastayı ve parametreyi içeren çalışmalar HSV 1 - BPH ilişkisine ışık tutabilir.

Çalışmamızda ADV grup antijenine karşı oluşan antikor düzeylerine bakılmış olup, ADV'nin ayrı tiplerine yönelik detaya inilememiştir. Bunun nedeni Kompleman Birleşmesi yönteminin tiplere özgü olmamasıdır (26).

Öte yandan, ADV tipleri içinde güçlü onkojenik potansiyeli olan Tip 12, Tip 18 ve Tip 31 (27) varlığı bilinmekte ve bunların sahip olduğu değişik viral kodlu bilgi, karsinogenezisde önemli rol oynamaktadır. Bunlardan ADV Tip 12 insan orijinli ilk onkojenik virusdur (28).

ADV grubuna ve ayrı ayrı bazı tiplerine yönelik dokuda yapılan çalışmalar, prostatın benign ve malign gelişmeleri ile bu virus grubu arasında bir ilişki ortaya koymamıştır (29).

Bunun yanısıra prostat kanseri ve BPH'de ADV antikor titrajlarını mukayeseli olarak inceleyen bir çalışmaya olanaklarımız ölçüsünde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda prostat kanserli hastalarda çok önemli düzeyde yüksek bulunan yüzde ve ortalama titraj değerlerini kaynaklar eşliğinde irdeleme olanağımız bulunmamaktadır (Tablo 5 ve 6).

ADV grubunun bazı tiplerinin güçlü onkojenik potansiyele sahip olması, çalışmamızda BPH'li ve kontrol olgulara oranla prostat kanserli hastaların ADV titrajlarının anlamlı yüksekliği, hayvan modellerinde bir başka onkojenik DNA virusu ile prostat kanseri oluşturulabilmesi virus-prostat kanseri ilişkisine ışık tutabilir.

Bu bulgular ADV'ları içeren, tipe özgü ve hayvan modelleri eşliğinde yapılacak çalışmaların gereğini vurgulayabilir.

KAYNAKLAR

1. Huggins C, and Stevens R. The effect of castration on binign hypertrophy of the prostate in man. J. Urol., 43: 705, 1940.
2. Armenian HK, Lilienfeld AM, Diamond EL, and Bross IDJ. Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: A prospective and retrospective study. Lancet, 2: 115, 1974.
3. Boldogh I, Baskar JF, Mar E, Huang E. Human cytomegalovirus and Herpes Simplex Type 2 Virus in normal and adenocarcinomatous prostate glands. J.N.C.I., 70: 819, 1983.
4. Fiala M, Payne JE, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression. J. Infect. Dis., 132: 421, 1975.
5. Pagano JS. Infections with cytomegalovirus in bone marrow transplantations, report of a workshop. J. Infect. Dis., 132: 114, 1975.

6. Stern H. Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages. Br. Med. J., 1: 665, 1968.

7. Henle W, Henle G, et al. Antibody responses to the Epstein-Barr virus and cytomegalovirus after open-heart and other surgery. N. Engl. Med., 282: 1068, 1970.

8. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, and Alford CA. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N. Engl. J. Med., 289: 1, 1973.

9. Sanford EJ, Dagen JE, Geder L, Rohner JT, and Rapp F. Lymphocyte reactivity against virally transformed cells in patients with urologic cancer. J. Urol., 118: 809, 1977.

10. Baker LH, Mebust WK, Chin TDY, Chapman AL, Hinthorn D, and Towle D. The relationship of herpesvirus to carcinoma of the prostate. J. Urol., 125: 370, 1981.

11. Herbert JT, Birkhoff JD, Feerino PM, Caldwell GG. Herpes Simplex virus Type 2 and Cancer of the prostate. J. Urol., 116: 611, 1976.

12. Feorino PM, and Palmer EL. Incidence of antibody to envelope antigen of herpes simplex virus type 2 among patients with cervical carcinoma and matched controls. J. Infect. Dis., 127: 732, 1973.

13. Centifanto YM, Kaufman HE, Zam ZS, Drylie DM, Deardourff JL. Herpesvirus particles in prostatic carcinoma cells. J. Virol., 12: 1608, 1973.

14. Grist RR, Bell EJ, Follet EAC, and Urguhart GED. Diagnostic Methods in Clinical Virology. 3rd Edition Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1979.

15. Sever JL. Application of microtechnique to viroserological investigation. J. Immunol., 88: 320, 1962.

16. Alaçam R. Toplumumuzda Herpes Simpleks Virus Antikor Dağılımının Araştırılması. Mikrobiyol. Bült., 13: 193, 1979.

17. Alaçam R. Toplumumuzda Sitomegalovirus Kompleman Birleşmesi Antikor Dağılımının Araştırılması. Mikrobiyol. Bült., 14: 47, 1980.

18. Ustaçelebi Ş. Kişisel Görüşme. (Hacettepe Üniversitesi, Mikrobiyoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi).

19. Sağlam M. Türkiye'de Adenovirus Enfeksiyonlarının Durumu, Doçentlik Tezi, Ankara, 1968.

20. Nahmias AJ, and Josey WE. Epidemiology of Herpes Simplex Viruses 1 and 2. In Viral Infections of Humans. Evans AS. (Editor), pp. 253-271, John Wiley and Sons, New York, 1976.

21. Smith IW, Peutherer JF. The incidence of herpes virus hominis antibody in the population. J. Hyg. (Camb.), 65: 395, 1967.

22. Gold E, Nankervis GA. Cytomegalovirus, In Viral Infections of Humans. Evans, AS. (Editor), pp. 143-161, John Wiley and Sons, New York, 1976.

23. Moraitou M. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in the population of Northern Greece. J. Med. Microbiol., 6: 245, 1972.

24. Madhavan HN, Prakash K. Cytomegalovirus infection in Pondicherry (South India) a Serological Survey. Indian J. Med. Res., 62: 297, 1974.

25. Evans AS, Jeffrey C. and Niederman JC. The risk of acute respiratory infections in two groups of young alduts in Colombia, South America: A prospective seroepidemiologic study. Am. J. Epidemiol., 93: 463, 1971.

26. Jackson GG, and Muldoon RL. Viruses causing common respiratory infection in man. IV. Reoviruses and adenoviruses. J. Infect. Dis., 125: 834, 1973.

27. Lennette EH, Flintjer JD, Culver JO, Fox VL, and Stevens TE. Adenovirus vaccine, Evaluation of antibody response and protective efficacy and comparison with an earlier preparation. Am. J. Hyg., 71: 193, 1960.

28. Trentin JJ, Yabe Y, and Taylor G. The quest for human cancer viruses. Science, 137: 835, 1962.

29. Foy HM, Gayston JT. Adenoviruses, In Viral Infections of Humans. Evans AS. (Editor), pp. 53-69, John Wiley and Sons., New York, 1976.