

Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri

Mustafa KELEŞ¹, Mehmet GÜNDOĞDU², Fuat ERDEM^{a2}, Mehmet TÜRKELİ¹, Leyla YILDIZ³,
Hamdullah TURHAN³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Amaç: İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), bir çok kanser türünde kanser hücreleri için önemli bir büyüme ve antiapoptotik faktördür. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ise IGF-1 den bağımsız apoptozisi uyarır ve büyümeyi inhibe eder. Bu çalışmada serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakmayı, sağlıklı kontrol ile karşılaştırmayı ve bazı prognostik faktörlerle ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı konan ve yaşları 18-63 (ortalama 40±16.19) arasında olan 25 olgu ile, 18-63 yaşları arasında olan 25 sağlıklı gönüllüden 8-10 ml venöz kan alındı. Santrifüj edilen kanların serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -800C de derin dondurucuda bekletildi. Hasta ve kontrol serumlarından IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümleri immunoflorasan assay (IFA) ve immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemleri ile yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunun serum IGF-1 düzeyi (357.88±197.45 ng/ml) kontrol grubuna (332.47±140.51 ng/ml) göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Hasta grubunun IGFBP-3 (1753.14±603.58 ng/ml) düzeyleri kontrol grubuna (1842.84±403.33 ng/ml) göre düşük olmasına rağmen bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). IGFBP-3 düzeyi B semptomu olan hastalarda (1577.35±582.52 ng/ml) B semptomu olmayanlara (2065.66±533.86 ng/ml) göre daha düşük olarak bulundu (p<0.005).

Sonuç: İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da IGF-1 düzeyi NHL'lı hasta grubunda yüksek buna karşın IGFBP-3 düzeyi ise düşük bulundu. IGFBP-3 düzeyi B semptomu olan hastalarda B semptomu olmayanlara göre daha düşük olarak bulundu

Anahtar Sözcükler: NHL, IGF-1, IGFBP-3 ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: NHL, IGF-1, IGFBP-3

ABSTRACT

IGF-1 and IGFBP-3 levels in Patients with non-Hodgkin's Lymphoma

Objectives: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is an important growth and anti-apoptotic factor for the cancer cells in several malignancies. IGF binding protein-3 (IGFBP-3) also apparently inhibits growth and induces apoptosis through IGF-independent mechanisms. In this study it was aimed to measure serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in 25 patients with non-Hodgkin's lymphoma and to compare with these results to healthy controls, and it was also aimed association between these results and some prognostic factors.

Materials and Methods: Twenty five patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) whose age ranging from 18-63 (mean ± SE 40 ± 16.19) and 25 healthy volunteer whose age ranging from 18 to 63 (mean ± SE 40 ± 16.27) were obtained in Hematology and Oncology Department. Blood samples were collected and separated serums stored in -800C until study. IGF-1 and IGFBP-3 levels were measured with immunofluorescence assay (IFA) and immunoradiometric assay (IRMA) (respectively).

Results: IGF-1 level was higher in patients with NHL (mean±SE;357.88±197.45 ng/ml) than in healthy volunteer group (332.47±140.51 ng/ml), but this difference was not statistically significance (p>0.05). IGFBP-3 level was lower in patients with NHL (mean±SE; 1753.14±603.58 ng/ml) than in healthy volunteer group (1842.84±403.33 ng/ml), but this difference was not statistically significance (p>0.05). IGFBP-3 level in patients with B symptoms (1577.35±582.52 ng/ml) was significantly lower than in patients without B symptoms (2065.66±533.86 ng/ml) (p<0.005).

Conclusion: Although there was not any statistical significance, IGF-1 level was found increase and IGFBP-3 was found decrease in NHL patients when compared to healthy volunteer group. IGFBP-3 level in patients with B symptoms was significantly lower than in patients without B symptoms .

©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: NHL, IGF-1, IGFBP-3

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynar. Erişkin dönemde ise bu sistem hücrel metabolizmada rol oynadığı gibi, hücre proliferasyonu ve apoptozisin önlenmesi gibi fonksiyonların regülasyonunda da rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir (1). IGF-I, mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ise apoptozisi uyarak IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahiptir (2). Son zamanlardaki bir çok epidemiyolojik çalışmada serumdaki yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin veya IGF-1/IGFBP-3 oranının yükselmesinin göğüs, prostat, kolon, akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bir çok tümör tipinde serum IGF-1 düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP-3 seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir (3,4). NHL

^a Yazışma Adresi: Dr. Fuat Erdem, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

*7.Ulusal İç Hastalıkları (16-20 Eylül, 2005) ve XXXI. Ulusal hematoloji (23-28 Eylül, 2004) Kongrelerinde kısmen poster olarak sunulmuştur.

Tel: 0 442 2361212

e-mail: fuaterdem@yahoo.com

hastalarında serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakmayı ve prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2003 Mayıs-2004 Nisan tarihleri arasında Hematoloji ve Onkoloji kliniklerinde non-Hodgkin lenfoma tanısı konmuş 13'ü (%52) kadın, 12'si (%48) erkek toplam 25 hasta alındı. Hastaların serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri yaş ve cinsiyeti uyumlu (13 kadın, 12 erkek) 25 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. Diabetes mellitus, obezite ve karaciğer hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kan örnekleri, 10-12 saat açlıktan sonra sabah 0800-1000 saatleri arasında, kolun median kübital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz olarak girişten sonra, yaklaşık 8-10 ml olacak şekilde, tek kullanımlık 10 ml'lik plastik şırınga ile alındı. Alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Biyokimya laboratuvarında laktik dehidrogenaz (LDH) aktivitesi çalışıldıktan sonra kalan serumlar iki tüpe ayrılarak analizlerin yapılacağı zamana kadar -800C'lik derin dondurucuda saklandı. Kanların toplanması tamamlandıktan sonra serum IGF-I, IGFBP-3 ve beta-2 mikroglobulin (β_2M) düzeyleri ölçümü için saklanan serumlar +40C'lik buzdolabına konularak 12 saat boyunca çözümleri sağlandı. Serumlar kullanılacağı zaman oda ısısına getirildi ve testler yapıldı.

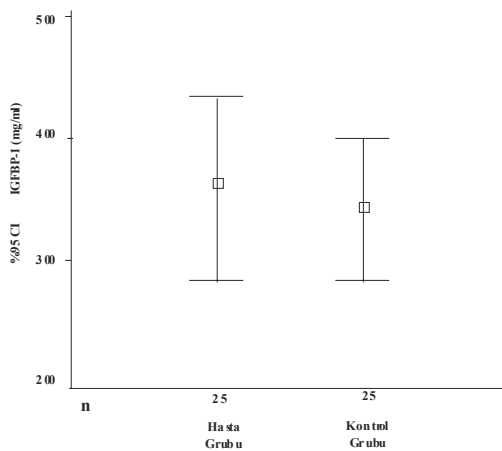
Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri hormon laboratuvarında Biosource marka ticari kitler kullanılarak sırası

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun IGF-I, IGFBP-3, β_2M ve LDH değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=25)	Hasta Grubu (n=25)	p
IGF-I (ng/ml)	332.47±140.51	357.88±197.45	>0.05
IGFBP-3 (ng/ml)	1842.84±403.33	1753.14±603.58	>0.05
IGF-I/IGFBP-3	0.17±0.06	0.19±0.08	>0.05
β_2M (mg/L)	1.42±0.35	2.41±1.10	<0.001
LDH (U/L)	299.96±38.14	754.36±500.95	<0.001

Tablo 2. Lenfomalı Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Serum IGF-I ve IGFBP-3 ile Karşılaştırılması

Özellik	n	IGF-I (ng/ml)	p	IGFBP-3 (ng/ml)	p
B	9	421.45±241.96	>0.05	2065.66±533.86	<0.005
Semptomları	16	322.13±165.44		1577.35±582.52	
LDH (U/L)	7	340.60±215.80	>0.05	1644.85±446.18	>0.05
	18	364.61±196.05		1795.25±661.33	
β_2M (mg/L)	7	410.47±68.55	>0.05	1963.32±731.53	>0.05
	18	337.43±227.60		1671.40±547.89	



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum IGF-I Düzeyleri

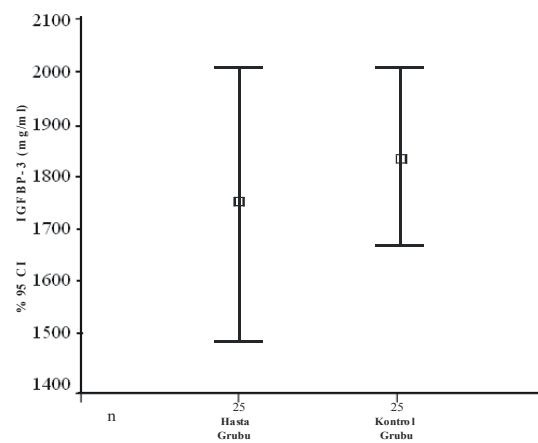
ile IFA ve IRMA metodlarıyla çalışıldılar. Analiz sırasında Sampler System marka ayarlanabilir otomatik pipet kullanıldı. Sayımlar, Gamma C-12 marka gamma counterde yapıldı. Serum β_2M düzeyleri, biyokimya laboratuvarında Vitalab Flexor-E cihazı ile turbidimetrik yöntemle çalışıldı. LDH aktivitesi, Olympus AU 2700 otoanalizöründe hazır ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları (SS) hesaplandı. İki gruplu karşılaştırması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı, parametrelerin ikili karşılaştırması post-hoc Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

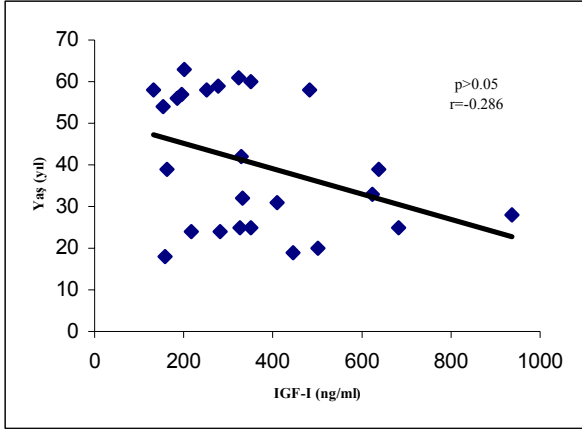
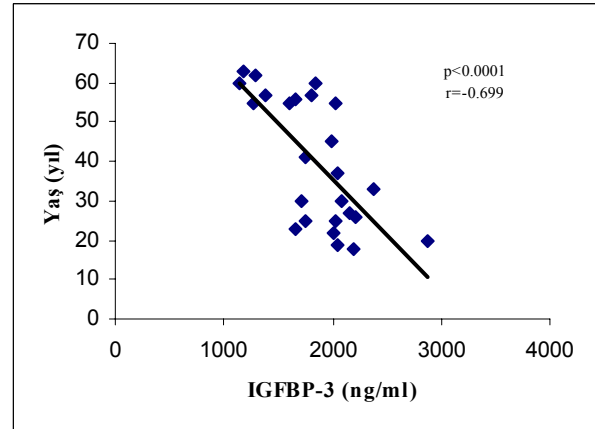
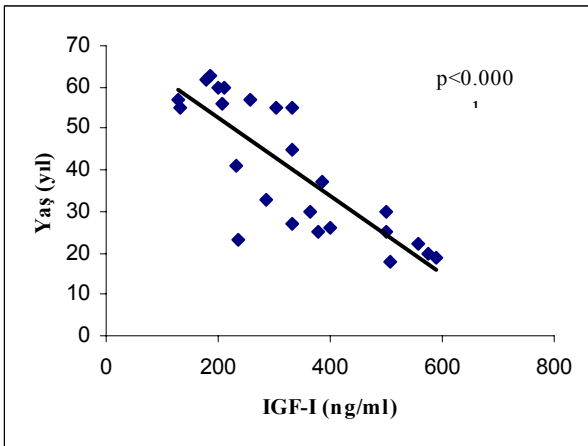
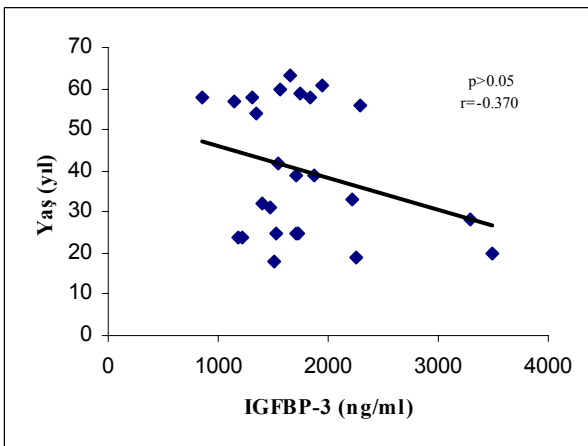
Hastaların yaş ortalaması 40±16.19 (18-63), kontrol grubunun yaş ortalaması 40 ± 16.27 (18-63) idi. Hastaların 3'ü (% 12) düşük dereceli, 14'ü (% 56) orta dereceli ve 8'i de (% 32) yüksek dereceli NHL idi. Ann Arbor'a göre hastaların 3'ü evre I'de, 3'ü evre II'de, 7'si evre III'te ve 12'si evre IV'te idi. Hastaların 16 tanesinin (% 64) B semptomları vardı.



Şekil 2. Hasta ve Kontrol Grubunun serum IGFBP-3 Düzeyleri

Tablo 3. Hastalığın Evresi ile IGF-I, IGFBP-3 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Hastalığın Evresi	Hasta Sayısı	IGF-I (ng/ml)	p	IGFBP-3 (ng/ml)	p
Evre I	3	483.00±404.03	>0.05	1909.38±716.29	>0.05
Evre II	3	318.50±34.90		1631.46±371.81	
Evre III	7	285.90±112.47		1403.57±339.11	
Evre IV	12	378.45±199.53		1878.94±624.97	

**Şekil 3.** Hasta Grubunda Yaş ile IGF-I Arasındaki korelasyon**Şekil 6.** Kontrol Grubunda Yaş ile IGFBP-3 Arasındaki korelasyon**Şekil 4.** Kontrol Grubunda Yaş ile IGF-I Arasındaki korelasyon**Şekil 5.** Hasta grubunda Yaş ile IGFBP-3 arasındaki korelasyon

Hasta grubunun serum IGF-I düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hasta grubunun IGFBP-3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 1 ve 2). Hasta grubunun serum β 2M ve LDH düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 1). IGFBP-3 düzeyi B semptomu olan hastalarda daha düşük olarak bulundu ($p<0.005$) (Tablo 2). Hastalığın evresine göre IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 3). Kontrol grubunda yaş ile IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Yaş arttıkça serum IGF-I ($r=-0.812$, $p<0.0001$) ve IGFBP-3 ($r=-0.699$, $p<0.0001$) düzeyleri azaldı. Buna karşın hasta grubunda ne IGF-I ($r=-0.286$, $p>0.05$) nede IGFBP-3 ($r=-0.370$, $p>0.05$) için negatif korelasyon yoktu (Şekil 3-6). $p>0.05$).

TARTIŞMA

Fizyolojik olarak IGF-I büyüme hormonunun etkisinden sorumlu majör mediatördür. Hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine güçlü bir etkisi vardır ve apoptozisin güçlü bir inhibitörüdür. IGFBP-3 ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir (2,5). IGF-IR, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Herhangi bir nedenle IGF-IR aktive edilince, hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve bu da sonuçta hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca angiogenesis faktörlerini (Epidermal Growth Factor =EGF, Transforming Growth Factor =TGF- α) uyararak, yeni damar oluşumunu düzenleyip tümörün büyümesini başlatırlar (6). Son zamanlarda yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada yüksek serum IGF-I ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin veya IGF-I/IGFBP-3 oranının yükselmesinin göğüs, prostat, kolon

ve akciğer kanserleri gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

IGF-I reseptörünün (IGF-IR) uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını arttıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Bir çok tümör tipinde serum IGF-I düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP-3 seviyelerinin de düştüğü tespit edilmiştir (2,4). Wu ve ark. (7) 183 akciğer kanserli, 227 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada IGF-I düzeyini ve IGF-I/IGFBP-3 oranını kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulmalarına karşın aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ancak ileri evre ve undiferansiye hasta grubunda olanlarda IGF-I düzeyini ve IGF-I/IGFBP-3 oranını erken evre ve iyi diferansiye olanlara göre daha yüksek olarak rapor etmişlerdir.

İlerlemiş prostat kanseri hastalarında benign prostat hiperplazili hastalara nazaran IGF-I serum seviyelerinin anlamlı ölçüde artmış, IGFBP-3 seviyelerinin de anlamlı ölçüde azalmış olduğu rapor edilmiştir (8-10).

IGF'lerin akciğer kanseri hücreleri için kuvvetli mitojen oldukları bilinmesine rağmen akciğer kanseri gelişimine etkileriyle ilgili kanıtlar yeterli değildir. Ancak yüksek IGF-I ve düşük IGFBP-3 düzeylerinin yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Yüksek IGF-I seviyeleri ile 55 yaşından önce over kanser gelişimi riski arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur (12). Endometrium kanserli kadınların serum IGF-I düzeylerinin, kontrol grubuna nazaran daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir (13). Serviks kanseri hücrelerinde IGF-I reseptör sentezinin arttığı rapor edilmiştir (14). Lee ve ark. (15) 20 mide adenokarsinom tanısı konmuş hastada serum IGF-I düzeyini, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulmuşlar ve operasyon sonrasında hastaların serum IGF-I düzeyinde anlamlı derecede düşme olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada da serum IGF-I seviyesi kontrol grubunun serum IGF-I seviyesinden daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı zamanda hasta grubunun serum IGFBP-3 seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşın aradaki fark

istatistiksel olarak farklı değildi. Fakat B semptomu olan NHL'lı hastalarda serum IGFBP-3 seviyesi B semptomu olmayan NHL'lı hastaların serum IGFBP-3 seviyesine göre daha düşük tespit edildi. LDH düzeyi yüksek olan grubun IGF-I düzeyi, LDH düzeyi düşük olan gruba nazaran daha yüksek olarak bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Son dönemde yapılan bir çalışmada ise erken evre (Binet A) 77 kronik lenfositik lösemili hastanın tanı anında alınan serumlarında bakılan IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubunun serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyesinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (16). Fakat bu çalışmada serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerine ELISA yöntemi ile bakılmasına karşın bizim çalışmamızda IGF-I düzeyine IFA, IGFBP-3 düzeyine ise IRMA yöntemi ile bakıldı.

Serum IGFBP-3 düzeyi, seks, pubertal durum ve yaşla değişiklik gösterir. Serum konsantrasyonları doğumdan sonra puberteye kadar artar, pubertede tepe noktasına ulaşır ve sonraki dönemde giderek düşer. IGFBP-3 aynı zamanda nutrisyonel durumdan da etkilenir (17). IGF düzeyi için yaş önemli bir belirleyicidir. IGF-I konsantrasyonu doğumda düşüktür. Çocukluk ve pubertede iki ile üç kat artar, üçüncü dekatta ise tekrar düşmeye başlar. Serum IGF-I düzeyleri yaşlılarda, genç erişkinlere göre % 20-80 daha düşüktür. Bunun nedeni yaşlı bireylerin daha sedanter yaşayıp, daha az protein ve karbonhidrat tüketiyor olması ve daha da önemlisi yaşla birlikte GH salınımının azalmasıdır (18). Bizim çalışmada da sağlıklı kontrol grubunda yaş ile IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Yani yaş arttıkça serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri azaldı. Buna karşın hasta grubunda bu negatif korelasyon hem serum IGF-I hem de IGFBP-3 için bozulmuştu.

Sonuç olarak lenfomalı hastalarda serum IGF-I düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek buna karşın IGFBP-3 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olarak bulunmuştur. IGF-1 ve IGFBP-3'ün lenfomadaki rolünün tespiti için daha fazla vaka ile çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Jerome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 561-578.
- Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302.
- Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and their binding protein-3 and risk of cancer. *Hormone Research* 1999; 51: 34-41.
- LeRoith D, Baserga R, Helman L, Charles T, Roberts Jr. Insulin-like Growth Factors and Cancer. *Ann Intern Med* 1995; 122: 54-59.
- Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9.
- Czech MP. Signal transmission by the IGF's. *Cell* 1989; 59: 235-238.
- Wu X, Yu H, Amos C, Hong W, Spitz M. Joint effect of insulin-like growth factors and mutagen sensitivity in lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 737-743.
- Harman SM, Metter EJ, Blackman MR, Landis PK, Carter HB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3, and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4258-4265.
- Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, et al. Insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 911-915.
- Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akçay F. Serum insulin-like growth factor-I and insulin-like binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2004; 72: 62-65.
- Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong, WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 151-156.
- Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, Micheli A, Akhmedkhanov A, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Biessy C, Krogh V, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 549-554.

13. Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, Yoshikawa H, Yano T, Kurimoto F, Taketani Y. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J* 1997; 44: 419-424.
14. Steller MA, Delgado CH, Bartels CJ, Woodworth CD, Zou Z. Overexpression of the insulin-like growth factor-1 receptor and autocrine stimulation in human cervical cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56: 1761-1765.
15. Lee DY, Yang DH, Kang CW, Kim SJ, Joo CU, Cho SC, Kim JS. Serum Insulin-like Growth Factors (IGFs) and IGF Binding Protein (IGFBP)-3 in Patients with Gastric Cancer: IGFBP-3 protease activity induced by surgery. *JKMS* 1997; 12: 32-39.
16. Molica S, Vitelli G, Mirabelli R, et al. Serum insulin-like growth factor is not elevated in patients with early B-cell chronic lymphocytic leukemia but is still a prognostic factor for disease progression. *Eur J Haematol* 2006; 76: 51-57.
17. Çömlekçi A. Doku büyüme faktörleri ve eikozanoidler. İçinde: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (yazarlar). *Endokrinoloji El Kitabı*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2004: 45-59.
18. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 1016-1031.

Kabul Tarihi: 18.02.2006