

HODGKİN HASTALIĞI ve HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA PLAZMA ve İDRAR cGMP DÜZEYLERİ

Dilek Dinçol*

Orhan Seyfi Şardaő**

Hücre çoğalması ve farklılaşmasında siklik nükleotidlerin rolü üzerinde yapılan birçok çalışmada, proliferatif o'aylarda siklik guanosin 3',5'-monofosfat (cGMP)'ın pozitif, siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP)'ın ise negatif etkisi olduğu vurgulanmıştır (1,9,13,17,20,22, 24). Hücre çoğalmasının denetim mekanizmalarının dışına çıkarak aşırı ölçülere varması ile karakterize malign olaylarda siklik nükleotid metabolizmasında değişiklik olması beklenir. In vitro çalışmalarda transforme fibroblastlarda intraselüler cAMP düzeyinin azaldığı, cGMP düzeyinin de arttığı gözlenmiştir (12,20). Bu gözlem in vivo çalışmalarda her zaman desteklenmemiştir. Tümör hücrelerindeki cAMP düzeyleri artmış (11), normal (8,11) veya azalmış (5,10,11,14,18, 21) olarak ölçülürken cGMP düzeylerinin genellikle arttığı (4,5,8,11), bazı lösemik lökositlerde ise normaldekinden farklı olmadığı (18,21) görülmüştür.

Intraselüler siklik nükleotidler kolaylıkla hücre dışına çıkıp ekstraselüler sıvılarda yer alabilirler. Bu nedenle teorik olarak tümöral büyüme ile ilgili intraselüler siklik nükleotid değişikliklerinin ekstraselüler sıvılara da yansması beklenir. Neethling ve arkadaşlarının bir ön çalışmasında hepatomalı 3 hastada idrar cGMP düzeylerinde önemli bir artış olduğu saptanmış ve ekstraselüler siklik nükleotid ölçümlerinin neoplastik hastalıkların tanı ve izlenmesinde değerli olabileceği belirtilmiştir (16). Çeşitli malign tümörlü hastaları kapsayan diğer birçok çalışmada da idrar ve plazma cGMP düzeylerinin malign hastalıklarda önemli bir yükselme gösterdiği saptanmıştır (2,

* A.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Profesörü

3,6,7,19,23,25). Aynı çalışmalarda, idrar ve plazma cAMP düzeylerinin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir.

Turner ve arkadaşlarının 74 malign tümörlü hastada (23), Peracchi ve arkadaşlarının 50 akut ve kronik lösemili hastada (19) yaptıkları çalışmalarda tedaviye yanıt veren olgularda plazma ve idrar cGMP düzeylerindeki artışın normale döndüğü saptanmıştır. Deney hayvanlarında yapılan bir başka çalışmada da idrarla cGMP ekskresyonu ve tümör büyüklüğü arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (15).

Bu çalışmaların ışığında, lenfoid doku kökenli malign tümörlerde idrar ve plazma cGMP düzeylerini belirlemek amacıyla 12 Hodgkin Hastalığı (HH) ile 9 Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) tanısı alan ve daha önce hiçbir sitostatik tedavi uygulanmamış 21 olguda ve sağlıklı 14 kişide plazma ve 24 saatlik idrardaki cGMP düzeylerini ölçtük.

MATERYAL ve METOD

Hasta grubunu 12'si HH, 9'u HDL tanısı almış 21 olgu oluşturmaktadır. Bu grup 16 erkek 5 kadın hastadan meydana gelmiş olup yaş ortalaması 39,1'dir. HH grubunda yaş ortalaması 30,6 HDL grubunda ise 50,3'dür.

Kontrol grubu hiçbir sağlık problemi olmayan, fizik muayene ile rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda bulunan 14 kişiden oluşmaktadır. Dokuz erkek 5 kadından meydana gelen kontrol grubunun yaş ortalaması 31,7'dir.

Hastalara uygun lenf bezi veya dokulardan alınan biopsilerin histopatolojik incelemesi ile tanı konulmuştur. Rutin kan tetkikleri, ile radyolojik incelemeler, abdominal ultrasonografi, kemik iliği aspirasyonu veya biopsisi ve gerekirse bilateral alt ekstremitte lenfangiografisi ile bilgisayarlı aksiyal tomografiden yararlanılarak da Ann Arbor sınıflamasına göre klinik evrelendirme yapılmıştır.

Her iki çalışma grubunda da karaciğer fonksiyon testleri ve serum kalsiyum-fosfor değerlerinin normal sınırlarda olmasına özellikle dikkat edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan en az 9 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00 - 09.00 arasında yaklaşık bir saatlik yatak istirahatinin ardından EDTA'lı soğutulmuş tüplere 10 cc venöz kan örneği alınmıştır. Bu örnekler bekletilmeden +4°C'de 1600 devirde 20 dakika süreyle santrifüj edilmiş ve plazma ayrılarak özel soğutucularda -20°C'de saklanmıştır. Yirmi dört saatlik idrar örnekleri de yine soğutulmuş kaplara toplatılmış ve total volüm kaydedildik-

ten sonra cGMP ve kreatinin ölçümleri için kullanılıncaya kadar -20°C 'de korunmuşlardır.

İdrar kreatinini otoanalizer'da ölçülmüştür. Plazma ve idrar cGMP ölçümleri ise New England Nuclear, Boston, Massachusetts tarafından hazırlanan cyclic GMP (^{125}I) RIA kitleri kullanılarak radicimmünassay ile yapılmıştır. Tüm örnekler çift çalışılmış ve ortalamaları alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızın kontrol grubunun yaşı, cinsi, plazma ve 24 saatlik idrardaki cGMP ve kreatinin düzeyleri Tablo : I'de, hasta grubunun yaşı, cinsi, histopatolojik tipi, hastalığın evresi ile plazma ve 24 saatlik idrardaki cGMP ve kreatinin düzeyleri ise Tablo : II'de gösterilmiştir.

TABLO I : Kontrol grubunun plazma ve idrar cGMP düzeyleri

Sıra No.	Adı Soyadı	Yaş Cins	Plazma cGMP (pmol/ml)	İdrar cGMP (pmol/ml)	İdrar cGMP ($\mu\text{mol}/24 \text{ sa.}$)	İdrar cGMP ($\mu\text{mol}/\text{grCr}$)
1	Y.A.	29 E	8	600	0.600	0.857
2	A.M.	27 E	10	1200	1.260	2.400
3	O.B.	22 E	12	1050	0.840	0.456
4	H.İ.	21 K	18	1300	1.690	1.857
5	Z.G.	52 E	8	1300	2.470	1.625
6	İ.C.	43 E	3	1100	1.155	1.000
7	H.A.	22 E	7	1000	0.900	1.428
8	E.T.	51 K	4	1500	0.675	1.250
9	B.G.	22 K	5	1050	0.420	1.296
10	A.D.	53 E	7	1250	1.000	2.500
11	E.Ö.	17 E	10	950	0.712	2.373
12	S.T.	28 K	19	1700	1.700	3.400
13	R.A.	28 K	11	1100	0.550	0.500
14	T.G.	30 E	9	1450	0.942	0.439

Siklik GMP ölçümünde kullandığımız cGMP (^{125}I) RIA kiti için belirtilen normal değerler plazmada 1,8-10,0 picomol/ml, idrarda ise 1000-1500 picomol/ml'dir. Bizim kontrol grubumuzun plazma cGMP düzeyleri 3 picomol/ml ile 19 picomol/ml arasında değişmektedir ve ortala-

ma değer 9.357 \mp 1.243'tür. Hasta grubumuzun plazma cGMP düzeyleri ise 8 picomol/ml ile 420 picomol/ml arasında dağılmaktadır. İki olgu dışında tüm değerler normal sınırın çok üzerinde olup ortalama değer 176.238 \mp 27.870 picomol/ml'dir.

TABLO II : Hasta grubunun histopatolojik tipi hastalığın evresi ile plazma ve idrar cGMP düzeyleri

Sıra No.	Adı, Soyadı	Prot. No.	Yaş, Cins	Tanı	Histopato- lojik Tanı	Klinik Evre	Plazma cGMP	İdrar cGMP		
								(pmol/ml)	(μ mol/ 24 sa.)	(μ mol/ grCt)
1	M.K.	146	61 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	III-A	350	8100	8.505	16.200
2	H.M.	197	37 E	H.H.	Nodüler					
					Sklerozan Tip	II-B	118	20500	19.475	34.166
3	O.G.	203	30 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	IV-B	310	19000	19.950	31.666
4	E.E.	175	31 K	H.H.	Mikst Selüler Tip	IV-A	140	6500	6.825	4.642
5	G.A.	222	24 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	IV-A	80	22000	15.400	12.941
6	N.D.	223	37 E	H.H.	Lenfositten					
					Yoksun Tip	IV-B	90	18000	15.300	18.000
7	O.I.	247	28 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	III-A	140	7550	14.345	14.780
8	F.I.	252	27 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	IV-B	350	3200	2.240	1.391
9	M.Y.	276	34 E	H.H.	Lenfositten					
					Zengin Tip	III-B	8	12700	9.525	6.047
10	H.B.	254	23 E	H.H.	Lenfositten					
					Yoksun Tip	II-B	240	10900	10.900	4.739
11	Ş.D.	275	15 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	III-E-B	180	4500	3.600	2.250
12	A.B.	12273/858 (GATA)	21 E	H.H.	Mikst Selüler Tip	IV-B	10	11000	6.600	5.238
13	H.U.	179	53 E	H.D.L.	Santrositik - Santroblastik Tip	III-A	35	3900	3.900	5.571
14	F.Ş.	167	56 K	H.D.L.	Santroblastik Tip	IV-A	240	22500	20.250	22.500
15	Z.Ç.	201	17 E	H.D.L.	Lenfoblastik Tip	IV-B	410	15000	6.000	10.714
16	A.U.	215	46 E	H.D.L.	Lenfositik Tip	IV-A	145	18000	12.600	10.588
17	S.O.	224	22 K	H.D.L.	Santrositik - Santroblastik Tip	IV-A	35	15500	6.975	12.916
18	İ.K.	249	57 K	H.D.L.	Santrositik - Santroblastik Tip	IV-A	135	1600	3.040	3.200
19	K.G.	465/84	65 E	H.D.L.	Lenfoplazmosi- toid Tip	I IE-B	150	5650	1.130	8.071
20	B.H.	493/84	67 K	H.D.L.	Lenfositik Tip	II-E-A	115	16000	5.600	26.660
21	V.K.	271	70 E	H.D.L.	Santrositik - Santroblastik Tip	IV-B	420	14800	3.045	4.000

H.H. : Hodgkin Hastalığı. H.D.L. : Hodgkin Dışı Lenfoma.

İdrar cGMP düzeyleri kontrol grubunda 600 picomol/ml ile 1700 picomol/ml arasında değişmektedir. Hasta grubunda ise idrar cGMP seviyelerinde en düşük değer 1600 picomol/ml, en yüksek değer 22500 picomol/ml'dir. İdrar cGMP düzeylerinin böbrek fonksiyonlarından etkilenerek yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar vermesini önlemek amacıyla ve bu konudaki literatüre uygun olarak, değerlendirilmede $\mu\text{mol}/24$ saat ile $\mu\text{mol}/\text{gr}$ kreatinin (Cr) birimleri esas alınmıştır.

Plazma cGMP düzeylerinin hasta ve kontrol grubundaki değerlerinin birbiriyle karşılaştırılmasında % 5 önemlilik derecesine göre uygulanan t testinde, aradaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo : III).

Hasta ve kontrol grubunda idrar cGMP seviyeleri de hem $\mu\text{mol}/24$ sa. hem de $\mu\text{mol}/\text{grCr}$ olarak karşılaştırıldığında yine % 5 önemlilik derecesinde aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo : III).

Hodgkin hastalığı ile HDL gruplarında plazma ve idrar cGMP düzeyleri kıyaslandığında, her üç parametreye göre de aralarında istatistiksel anlamı olan bir fark gösterilememiştir ($p > 0,05$). HH ve HDL gruplarının plazma ve idrar cGMP düzeylerinin kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında ise aralarında önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo : IV)

Tablo III : Hasta ve Kontrol grubunun plazma ve idrar cGMP düzeylerinin t testi ile karşılaştırılması.

	Plazma cGMP (pmol/ml) Ort. \pm SD	İdrar cGMP	
		($\mu\text{mol}/24$ sa.) Ort \pm SD	($\mu\text{mol}/\text{gr Cr}$) Ort \pm SD
Hasta grubu (n : 21)	176.238 \pm 27.870	9.295 \pm 1.336	12.207 \pm 2.105
Kontrol grubu (n : 14)	9.357 \pm 1.243	1.065 \pm 0.149	1.527 \pm 0.237
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

Uzak organ metastazı bulunan evre IV'deki olgular ile ekstralenfatik organ tutulması olmayan evre II ve III'deki hastaların plazma ve idrar cGMP düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılmasında istatistiksel önem taşıyan bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$). Bu iki grup ile kontrol grubu arasındaki fark ise anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$) (Tablo : V).

TARTIŞMA

Malign hastalıklarda plazma ve idrar cGMP düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarına paralel olarak HH ve HDL olgularında plazma ve idrar cGMP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamı olan bir yükselme gösterdiğini saptadık.

Tablo IV : HH ve HDL grupları ile Kontrol grubunun plazma ve idrar cGMP düzeylerinin t testi ile karşılaştırılması.

	Plazma cGMP (pmol/ml) Ort ± SD	İdrar cGMP (µmol/25 sa.) Ort ± SD	İdrar cGMP (µmol/gr Cr) Ort ± SD
Hodgkin Hastalığı (n : 12)	168.000 ± 34.838	11.055 ± 1.691	12.672 ± 3.174
Hodgkin Dışı Lenfoma (n : 9)	187.222 ± 47.734	6.949 ± 1.990	11.587 ± 2.701
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Hodgkin Hastalığı (n : 12)	168.000 ± 34.838	11.055 ± 1.691	12.672 ± 3.174
Kontrol Grubu (n : 14)	9.357 ± 1.243	1.065 ± 0.149	1.527 ± 0.237
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Hodgkin Dışı Lenfoma (n : 9)	187.222 ± 47.734	6.949 ± 1.990	11.587 ± 2.701
Kontrol Grubu (n : 14)	9.357 ± 1.243	1.065 ± 0.149	1.527 ± 0.237
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

Goldberg ve arkadaşlarının çeşitli tip Morris hepatomalarında yaptıkları bir çalışmada, en yüksek cGMP seviyesinin hızlı büyüyen tümörlerle birlikte olduğu kaydedilmiştir (8). Bizim çalışmamızda, daha hızlı bir seyir gösteren malignitesi yüksek lenfoma türleri ile progresyonu yavaş olan malignitesi düşük lenfoma türlerinin plazma ve idrar cGMP düzeylerini kıyaslama olanağı bulunamamıştır. Çünkü histopatolojik tiplerdeki hasta dağılımı istatistiksel değerlendirme

için uygun değildir. Ancak HH ve HDL oliguları arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Evre IV'deki olguların plazma ve idrar cGMP düzeylerinin diğer evrelerdeki hastaların cGMP düzeylerinden farklı olmadığını belirledik. Malign hücre popülasyonunun en yaygın olduğu evre IV'deki hastalar ile diğer evrelerdeki hastaların plazma ve idrar cGMP düzeyleri arasında önemli bir fark bulunamaması, tümör kitlesi ile idrar cGMP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirten yayınlara (15) aykırı gibi görünmektedir. Ancak bizim evre IV'deki hastalar ile karşılaştırdığımız gruba evre II ve III'deki hastalar alınmıştı. Dokuz hastadan oluşan bu grupta evre III'deki hasta sayısı 5,

Tablo V : Evre, II, III ve Evre IV'deki hastalar ile kontrol grubunun plazma ve idrar cGMP düzeylerinin birbirleriyle karşılaştırılması (t testi).

	Plazma cGMP (pmol/ml) Ort ± SD	İdrar cGMP (µmol/24 sa.) Ort ± SD	İdrar cGMP (µmol/gr Cr) Ort ± SD
II. III. Evre Hastaları (n : 9)	148.444 ± 34.301	8.553 ± 1.933	13.165 ± 3.650
IV. Evre Hastaları (n : 12)	197.083 ± 41.677	9.852 ± 1.890	11.488 ± 2.593
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05
II. III. Evre Hastaları (n : 9)	148.444 ± 34.301	8.553 ± 1.933	13.165 ± 3.650
Kontrol grubu (n : 14)	9.357 ± 1.243	1.065 ± 0.149	1.527 ± 0.237
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05
IV. Evre Hastaları (n : 12)	197.083 ± 41.677	9.852 ± 1.890	11.488 ± 2.593
Kontrol grubu (n : 14)	9.357 ± 1.243	1.065 ± 0.149	1.527 ± 0.237
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

evre II'deki hasta sayısı ise 4'tür. Evre III'deki hastalarda da hastalığın oldukça yaygın bir dönemde olduğu göz önünde tutulursa tümör yaygınlığı ile cGMP düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamaması normal kabul edilebilir. Daha dengeli dağılımlarla yapılan kıyasla-

malar, hastalığın yaygınlık derecesi ile plazma ve idrar cGMP düzeyleri arasında bir korelasyon bulunduğunu gösterebilir.

Turner ve arkadaşlarının maling tümörlü 74 hastada (23), Peracchi ve arkadaşlarının ise 50 akut ve kronik lösemili hastada (19) yaptıkları çalışmalarda, tedaviye yanıt veren olgularda plazma ve idrar cGMP düzeylerindeki artışın normale döndüğü saptanmıştır. Bu gözleme dayanarak cGMP düzeylerinin kanser tedavisine yanıtın belirlenmesinde ve remisyondaki hastaların izlenmesinde yararlı bir kriter olabileceği belirtilmiştir. Biz hastalarımızda ancak tedaviden önceki dönemde plazma ve 24 saatlik idrardaki cGMP düzeylerinin yüksek olduğunu gösterebildik. Bu konuda yapılacak daha ayrıntılı çalışmalarla plazma ve idrar cGMP düzeylerinin malign hastalıkların tanı ve tedavisindeki yeri daha net olarak ortaya konulduğunda, cGMP hastalık aktivitesinin ve remisyon durumunun değerlendirilmesinde önemli bir kriter olarak uygulama alanına girebilir.

ÖZET

Lenfoid dokulardan köken alan malign tümörlerde plazma ve idrar cGMP düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri saptamayı amaçlayan bu çalışmamızda, daha önce hiçbir sitostatik tedavi görmemiş 12 Hodgkin Hastalığı (HH) ve 9 Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) olgusunda plazma ve 24 saatlik idrardaki cGMP düzeyleri ölçülerek sonuçlar 14 sağlıklı kişiden meydana gelen kontrol grubundan elde edilen değerler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın verilerine göre HH ve HDL olgularında, hem plazma hem de idrar cGMP düzeyleri normal kişilerdekine göre anlamlı bir yükselme göstermektedir. HH ve HDL olguları arasında plazma ve idrar cGMP düzeyleri açısından önemli bir fark saptanamamıştır. Lenfoid doku dışındaki organlara metastaz yapmış olan evre IV'deki lenfoma olguları ile hastalığın sadece nodal ve ektranodal lenfoid dokularda sınırlı kaldığı evre II, III'deki hastaların plazma ve idrar cGMP düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

SUMMARY

The plasma and 24-hour urinary cGMP levels in Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphomas

In this study, we aimed to find the changes of the plasma and urine levels of cGMP in the malign tumors that are originated from the lymphoid tissues. We determined plasma and 24-hour urinary cGMP levels of 12 patients with Hodgkin's disease and of 9 patients with

non-Hodgkin lymphoma and of 14 normal subjects. All patients were recently diagnosed and untreated. According to our study, the plasma and urinary levels of cGMP were significantly elevated in Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphomas. There wasn't any significant difference in cGMP values between Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphomas. The difference between the patients who had distant metastases and the patients whom the disease was limited to the lymphoid tissues wasn't statistically significant.

KAYNAKLAR

1. Anderson WB, Russel TR, Carchman RA, Pastan I : Interrelation ship between adenylate cyclase activity, adenosine 3':5' cyclic monophosphate phosphodiesterase activity, adenosine 3':5' cyclic monophosphate levels, and growth of cells in culture. Proc nat Acad Sci USA 70:3801-3805, 1973.
2. Ohawla RK, Nixon DW, Shaji M, Rudman D : Plasma and urine cyclic guanosine 3':5'-monophosphate in disseminated cancer. Ann Intern Med 91:862-864, 1979.
3. Ohawla RK, Schlaer SM, Lawson DH ve ark. : Elevated plasma and irine guanosine 3':5'-monophosphate and increased production rate in patients with neoplastic diseases Cancer Res 40:3915-3920, 1980.
4. DeRubertis FR, Craven P : Increased guanylate cyclase activity and guanosine 3':5'-monophosphate content in ethionime-induced hepatomas Cancer Res 7:15-21, 1977.
5. DeRubertis FR Chayoth R, Field JB : The content and metabolism of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in adenocarcinoma of the human colon. J Clin Invest 57:641-649, 1976.
6. Dusheiko GM, Levin J, Kew MC : Cyclic nucleotides in biological fluids in hepatocellüler carcinoma. Cancer 47:113-118, 1981
7. Gennari C, Francini G, Galli M, Lore F : Urinary excretion of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in malignancy. J Clin Pathol 31:735-741, 1978.
8. Goldberg ML, Burke GC, Morris HP : Cyclic AMP and Cyclic GMP content and binding in malignancy. Biochem Biophys Res Common 62:320-327, 1975.
9. Hadden JW, Hadden EM, FaddoxMK, Goldberg ND : Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate : A possible intracellular mediator of mitogenic influences in lymphocytes. Proc Nat Acad Sci USA 60:3024-3027, 1972.
10. Hickie RA, Walker CM, Croll GA : Decreased basal cyclic adenosine 3',5'-monophosphate levels in Morris hepatoma 5123 t.c. (h). Biochem Biophys Res Commun 59(1):167-173, 1974.

11. Hickie RA, Thompson WS, Strada SJ ve ark. : Comparison of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate and cyclic guanosine 3':5'- monophosphate levels, cyclases, and phosphodiesterases in Morris Hepatomas and liver. *Cancer Res* 7 : 3599-3606, 1977.
12. Kram R, Mamont P, Tomkins GM : Pleiotypic control by adenosine 3':5'-cyclic monophosphate : A model for growth control in animal cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 70(5) : 1432-1436, 1973.
13. Moens N, Vokaer A, Kram R : Cyclic AMP and cyclic GMP concentrations in serum and density-restricted fibroblast cultures. *Proc Nat Acad Sci USA* 72 (3) : 1063-1067, 1975.
14. Monahan TM, Marchand NW, Fritz RR, Abell CW : Cyclic adenosine 3':5'-monophosphate levels and activities of related enzymes in normal and leukemic lymphocytes. *Cancer Res* 5 : 2540-2547, 1975.
15. Murad F, Kimura H : Increased urinary excretion of cyclic guanosine monophosphate in rats bearing Morris hepatoma 3924 A. *Science* 190(4209) : 58-60, 1975.
16. Neethling AC, Shanley BC : Cyclic GMP excretion and hepatoma. *Lancet* 2 : 578, 1976.
17. Oey J, Vogel A, Pollack R : Intracellular cyclic AMP concentration responds specifically to growth regulation by serum. *Proc Nat Acad Sci USA* 71(3) : 694-698, 1974.
18. Peracchi M, Maiolo AT, Lombardi L ve ark. : Patterns of cyclic nucleotides in normal and leukemic human leukocytes. *Br. J Cancer* 41 : 360-371, 1980.
19. Peracchi M, Lombardi L, Maiolo AT ve ark. : Plasma urine cyclic nucleotide levels in patients with acute and chronic leukemia. *Blood* 61(3) : 429-434, 1983.
20. Rudland PS, Seeley M, Seifert N : Cyclic GMP and cyclic AMP levels in normal and transformed fibroblasts. *Nature* 251 : 417-419, 1974.
21. Scavennec J, Carcassoné Y, Gastaut JA ve ark. : Relationship between the levels of cyclic cystidine 3':5'-monophosphate, cyclic guanosine 3':5'-monophosphate, and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in urines and leukocytes and the type of human leukemias. *Cancer Res* 41 : 3222-3227, 1981.
22. Seifert WE, Rudland PS : Possible involvement of cyclic GMP in growth control of cultured mouse cells. *Nature* 248 : 138-140, 1974.
23. Turner GA, Ellis RD, Guthrie D ve ark. : Urine cyclic nucleotide concentrations in cancer and other conditions, cyclic GMP : A potential marker for cancer treatment. *J Clin Pathol* 35 : 800-806, 1982.
24. Weinstein Y, Chambers DA, Bourne HR, Melmon KL : Cyclic GMP stimulates lymphocytes nucleic acid synthesis. *Nature* 251 : 352, 1974.
25. Wood PJ, Ross G, Smith CL : Plasma and urine cyclic nucleotide levels in malignant disease and cirrhosis of the liver. *J Clin Pathol* 52 : 998-1002, 1979.