

Hematopoetik Büyüme Faktörleri

Dr. Fikret ARPACI*

Dr. Ahmet ÖZET*

Dr. A. Önder BERK*

Olgun kan hücreleri tahrip olmadan önce, bir kaç saat (granülositler) veya hafta (eritrositler) yaşarlar. Bu, bir günde yaklaşık olarak 10^{13} kan hücresinin homeostatik olarak kontrollü bir şekilde değiştirilmesi gerektiği anlamına gelir. Kontrollü idame sürecine hematopoez adı verilir.

Hematopoez önce vitellus kesesi içinde başlar. Embrio büyüdükçe fetus karaciğeri kan hücresi üretiminin merkezi haline gelir ve hematopoetik hücreler buradan büyüme sürecindeki kemiklere geçerler. Kemik iliği içinde hem çeşitli gelişme evrelerinde kan hücreleri, hem de çeşitli olgun hücrelerin öncüleri olan daha primitif (stem) hücreler bulunur. Bugün bütün hematopoetik hücrelerin ortak bir hücreden "pluripotent" stem celi- 'den türediği bilinmektedir.

Stem hücrelerin sayısı çok azdır. Toplam ilik popülasyonun %0.01 ile 0.05'i arasındadır. Stem hücreleri diğer hematopoetik hücrelerden ayıran iki özellikleri vardır. Birinci özellikleri, kendini yenileme süreci olarak adlandırılan bir süreç içinde çoğalarak daha fazla stem hücresi üretme yetenekleridir, ikinci özellikleri ise, farklılaşmak suretiyle en azından 9, son derce kendine özgü olgun hücre tipi üretme yetenekleridir (eritrositler, nötrofiller, bazofiller, trombositler, monosit/makrofajlar, osteoklastlar ve T, B lenfositleri).

Bu süreç içinde pluripotent stem hücreleri çeşitli büyüme faktörlerin etkisiyle değişik koloniler oluştururlar. Bunlar önce multipotent stem celilerin yer aldığı karışık "colony forming unit=CFU" kolonileri (CFU-GEMM), daha sonra da bir hücre tipini oluşturan unipotent stem cell'lerin oluşturduğu (BFU-E, CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Bas) kolonileri meydana getirirler.

Hematopoetik hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, gelişmesi ve fonksiyonu, en azından kısmen, sitokin adı verilen polipeptidler tarafından düzenlenir. Bir sitokin grubu olan hematopoetik büyüme faktörleri (CSF) primitif hematopoetik stem celileri çoğaltmaya, büyümeye ve olgun kan hücresi kolonileri üretmeye teşvik etme yeteneklerine sahiptirler.

TARİHÇE

Hematopoetik büyüme faktörleri progenitor hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını, olgun kan hücrelerin de fonksiyonlarını düzenleyen glikoprotein yapısında hormonlardır.

ilk defa Carnot ve Deflandre 1906'da anemik hayvanlardan elde ettikleri plazmayı normal tavşanlara infüze ederek eritrositoz oluşturmayı başarmışlar ve eritrosit oluşumunu düzenleyen dolaşımdaki faktörlerin varlığını göstermişlerdir.

60 yıl sonra 1960'ların ortalarında Melbourne'de Metcalf ve Bradley, Rehovot'da Pluznik ve Sachs in vitro olarak semisolid kültür tekniğiyle, kemik iliği progenitor hücrelerinin bir agar jel matrikste olgun nötrofiller ve makrofajlar içeren hücre kolonileri ürettiğini bildirdiler. Bu keşif daha sonra (20 yıl içinde) bu kolonileri uyaran CSF'lerin keşfine yol açtı. Rekombinan DNA teknolojisi ve gelişmiş protein saflaştırma teknikleriyle bu kültürlerden değişik yapıda CSF'ler özellikle 1987'den sonra saf olarak tesbit edildi (1,2,3).

Bugün hematopoetik büyüme faktörleri olarak 5 ana molekül bulunmaktadır (4) (Tablo 1). Bunlar:

1. Eritropoetin (EPO)
2. Granulosit makrofaj CSF (GM-CSF)
3. Granulosit CSF (G-CSF)
4. Makrofaj CSF (M-CSF)
5. interlökin-3 (IL-3=Multi-CSF)

Son zamanlarda bunlara stem celi faktör (SCF), interlökin -5(IL-5), interlökin-4 (IL-4), interlökin -1(11-1), interlökin-6(IL-6), interlökin -7(IL-7), interlökin -11 (IL-11)'de eklenmiştir (5,6).

BİYOLOJİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Eritroprotein: EPO, eritroid serinin gelişmesini sağlayan ilk önce bulunmuş olan hematopoetik büyüme faktördür (4). Başlangıçta aplastik anemili kişilerin

* GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Etlik, ANKARA

Tablo 1. Hematopoetik Büyüme Faktörlerinin Özellikleri

Büyüme Faktörü	Molekül Ağırlığı (kilodalton)	Kromozomal Yeri	Kaynağı	Hedef Progenitor Hücre	Hedef Olgun Hücreler
G-CSF	18-22	17q, 11q, 22	Monositler Fibroblastlar Endotel Hücreleri	CFU-G	Granulositler
GM-CSF	14-35	5q21-q31	T Lenfositleri Monositler Fibroblastlar Endotel Hücreleri	GFU-Blast CFU-GEMM CFU-GM CFU-G CFU-M CFU-Eo CFU-Meg BFU-E	Granulositler Eozinofiller Monositler
M-CSF	70-90	5q33	Monositler Fibroblastlar Endotel Hücreleri	CFU-M	Monositler
IL-3	14-28	5q23-q31	T Lenfositleri	CFU-Blast CFU-GEMM CFM3M CFU-M CFU-Eo CFU-Meg CFU-Baso BFU-E	Eozinofiller Monositler
EPO	34-39	7q11-q22	Böbreğin peritubuler hücreleri Kupffer hücreleri	CFU-E BFU-E CFU-Meg	Yok

idrarından saflaştırılmış olup son yıllarda rekombinan DNA teknolojisiyle saflaştırılmış olarak elde edilerek klinik kullanımlara girmiştir. Molekül ağırlığı 34-39 kilodaltondur ve EPO'yu kodlayan gen 7. kromozom üzerindedir.

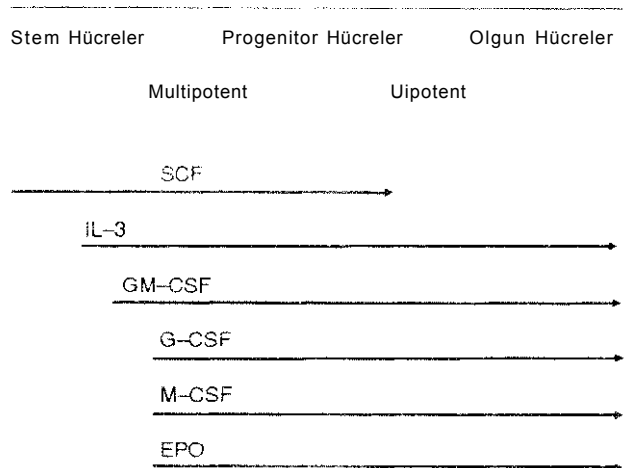
Hipoksi ve hipoksemi EPO yapımı için ana uyarıcıdır. EPO, böbrekler tarafından oluşturulur. Yeni çalışmalar EPO'nun sentez yerinin böbreklerdeki peritubuler hücreler olduğunu göstermiştir (3). EPO'nun %10-151 fetal karaciğerden de (Kupffer hücreleri) oluşmaktadır. Ayrıca kemik iliği makrofajlarında da bir miktar sentez edilmektedir (7).

EPO'nun asıl güçlü etkisi CFU-E üzerine olmakta ve bu hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını proeritroblast haline geçişlerini sağlayarak yapar (7). EPO bunun yanısıra daha primitif eritroid hücrelerin bulunduğu koloniyi de (BFU-E) uyarır. BFU-E in vitro kemik iliği kültürlerinde CFU-E'den daha önce oluşmasıyla ve morfolojik olarak farklı görünmesiyle ayırtdılır. EPO'nun ayrıca FU-Meg üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir (3). EPO megakaryositopoezi uyarma işini IL-3, GM-CSF ve IL-1 ile beraber oluşturur. EPO'nun olgun eritrositlerin fonksiyonları üzerine etkisi yoktur.

IL-3 ve GM-CSF: IL-3 un molekül ağırlığı 14-28 kilodalton, GM-CSF'in 14-35 kilodaltondur. Her ikisini de

kodlayan gen 5. kromozom üzerindedir. IL-3'ün kaynağı T lenfositleri, GM-CSF'ün kaynakları ise T lenfositleri, monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir. IL-3 (Multi-CSF) özellikle erken multipotent stem celiler (Örneğin CFU-Blast ve CFU-GEMM) üzerine oldukça etkindir. Bunun yanında yine her ikisi daha olgun CFU'lar üzerine de etki ederler (CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-Eo, CFU-Meg, CFU-Baso, BFU-E). Ayrıca

Tablo 2. Hematopoetik Büyüme Faktörlerinin Etki Zamanları



ca IL-3'ün olgun eozinofil ve monositlerin fonksiyonları üzerine, GM-CSF'ün olgun granulositlerin, eozinofillerin ve monositlerin fonksiyonları üzerine de etkileri vardır. Özetlemek gerekirse hematopoez üzerine büyüme faktörlerinin hiyerarşik bir düzende etkileri olmaktadır. IL-3 ve GM-CSF erken multipotansiyel progenitor kolonileri daha fazla etkilerken; EPO, G-CSF ve M-CSF daha geç dönemdeki kolonileri etkilerler (4) (Tablo 2). GM-CSF reseptörü IL-4, EPO, prolaktin ve IL-6 ile parsiyel homoloji gösterir.

G-CSF ve M-CSF: EPO gibi daha geç dönemdeki progenitor kolonilere etkililer (CFU-G, CFU-M). G-CSF'in molekül ağırlığı 18-22 kilodalton olup kaynağı monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir. G-CSF'i kodlayan gen 17. kromozom üzerinde bulunmaktadır. G-CSF. IL-6 ile belirgin homoloji gösterir. M-CSF'nin molekül ağırlığı diğerlerinden oldukça yüksek olup 70-90 kilodaltondur. Kaynakları monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Her iki büyüme faktörünün yine olgun granulosit ve monositlerin fonksiyonları üzerine etkileri de bulunmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda G-CSF monositleri, M-CSF ise granulositleri de uyarmaktadır. Diğer CSF'ler tek zincirli polipeptidler olmasına karşın M-CSF bir dimerdir.

Hematopoetik büyüme faktörlerinin biyolojik etkileri onların hedef hücrelerinin yüzeylerinde bulunan az sayıdaki ancak yüksek affiniteli spesifik reseptörlere bağlanmalarıyla oluşur. Bu reseptörler miyeloid-eritroid lösemik hücrelerde ve nonhematopoetik hücrelerde de (Akciğer, over, meme, melanositler gibi) tesbit edilmiştir (5,8). Hematopoetik büyüme faktörlerinin nonhematolojik hücrelerdeki etkilerinin fizyolojik önemi henüz karanlıktır. Hematopoetik büyüme faktörlerinin asıl önemi, hematopoetik progenitor hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamak yanında, eritrositler dışındaki olgun kan hücrelerinin fonksiyonlarını artırmak yönünde de olur.

M-CSF ve G-CSF'ü normal durumlarda (aktivasyon ve uyarı olmaksızın) serumda tesbit etmek mümkündür. (M-CSF: 174±76 U/ml, G-CSF: Normal serumun %10'undan tesbit edilebilir). GM-CSF ve IL-3 bugünkü güncel ölçümlerle serumda tesbit edilememektedir. Bu durum hematopoezin düzenlenmesinde 2 ayrı teoriyi ortaya çıkarmaktadır.

1. Durum: Uyarıcı olmaksızın devamlı oluşturulan hematopoez, denge halinde ki hematopoez. Bu hematopoez fibroblastlardan salgılanan M-CSF, G-CSF, çok yakın zamanda ortaya konmuş olan stem cell faktör (SCF veya Kit ligand) ve böbrekten salgılanan EPO ile düzenlenir.

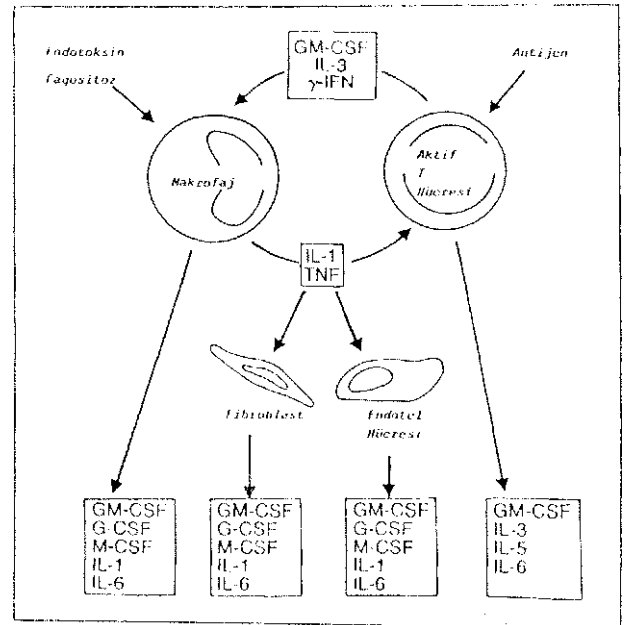
2. Durum: Uyarılarak oluşturulan hematopoez şeklindedir. Bu durumda aşırı derecede büyüme faktörü çeşitli uyarılara bağlı olarak salgılanır ve hematopoezi kontrol eder (Şekil-1). T lenfositlerin antijenle aktive olması sonucu bu hücrelerden GM-SCF, IL-3 ve gama interferon salgılanır (γ-IFN). Bunlar makrofajları aktive

ederken diğer taraftan ortamdaki endotoksinler de makrofajları uyarır. Makrofajlar doğrudan GM-CSF, G-CSF, IL-1 ve IL-6 salgılamalarının yanında, salgıladıkları IL-1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) ile T lenfositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini de uyarak diğer büyüme faktörlerinin, sentez ve salgılanmalarını büyük ölçüde artırır (1.2.4.9).

Büyüme faktörlerinin etkilerini gösterebilmeleri için kemik iliği stroma hücreleri ve hematopoetik hücrelerin kendileri arasında karmaşık ve yakın etkileşimlerin olması gereklidir (10). CSF'ler ekstra sellüler matris molekülleri tarafından stroma hücrelerinin membranına yerleştirilir. Stroma hücreleri fibroblastlar, retikulum hücreleri, adipositler, endotel hücreleri ve makrofajlardan oluşan heterojen bir yapıya sahip olduklarından; her farklı stroma hücrelerinin farklı bir CSF'e hizmet verdiği sanılmaktadır. Kemik iliği stromasının ciddi şekilde zarar gördüğü durumlarda CSF'lerin sentezi ve etkileri de oldukça azalır. CSF'ler birlikte kullanıldıklarında additif veya sinerjik etki gösterirler. Bunun sebebi büyüme faktör reseptörlerinin parsiyel homolog bir yapıda olmasıdır.

Her bir CSF yüksek derecede biyolojik aktif maddelerdir ve pikogram/ml düzeylerde (10^{-10} - 10^{-12} mol) stimülasyon yaparlar (2,11).

Büyüme faktörlerinin olgun hücreler üzerine olan etkileri:



Şekil 1. Büyüme faktörlerinin antijen veya endotoksin varlığında hematopoezdeki rolleri ve hücre kaynakları görülmektedir. IL-3: interlökin-3, «-IFN: Gama Interferon, TNF: Tümör Nekrozis Faktör, GM-GSF: Granulosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör, G-CSF: Granulosit Koloni Uyarıcı Faktör, M-CSF: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör, IL-5: interlökin-5, IL-6: interlökin-6.

— GM-CSF ve G-CSF süperoksit oluşumunu artırır, adhezyonu artırır ve fagositlerden lizozimal ve elastaz enzimlerinin salgılanmasını sağlarlar.

— GM-CSF ve F-CSF nötrofillerinin migrasyonunu inhibe eder.

— GM-CSF ve IL-3 eozinofillerin medyatör rol oynadığı fagositoz ve sitotoksik olayları artırır, bazofillerden histamin salgılanmasını uyarır.

— G-CSF'de nötrofillerin değişik fonksiyonlarını artırır ancak nötrofillerin migrasyonunu inhibe etmez.

— GM-CSF nötrofillerinin migrasyonunu inhibe eder.

— M-CSF monositlerden sitokin salgılanmasını ve monositlerin tümör hücrelerini yokedicili aktivitelerini artırır.

— IL-3 olgusu eozinofillerin ve monositlerin fonksiyonlarını düzenler.

Bu 5 ana hematopoetik büyüme faktörlerine (EPO, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3) ek olarak 1990 yılında SCF bulunmuştur. Bu faktöre Kit Ligand adı da verilir. SCF en primitif hematopoetik hücreler (CFU-Blast, CFU-GEMM ve BFU-E) üzerine etki göstermektedir. SCF'nün yanında diğer bazı sitokinler de hematopoezde rol oynarlar. Bunlar:

- * IL-11 Kendisinin koloni uyarıcı etkisi yoktur. Ancak diğer büyüme faktörleriyle etkileşerek ve onların salgılanmasını uyarak indirekt olarak koloni formasyonunu düzenler. IL-1 diğer CSF'lerle beraber sinerjik etki de gösterir. Görevi uyarılmış hematopoezdedir (6,9).
- * IL-2: Primer olarak T lenfositlerin büyüme faktörüdür (2).
- * IL-4: Diğer büyüme faktörlerinin etkisini potansiyelize eder. Dolayısıyla indirekt etkilidir. B celi uyarıcı faktördür (11).
- * IL-5: CFU-Eo'lerin büyüme faktörüdür (11).
- * IL-6: G-CSF'ün etkisine benzer etki gösterir. Ayrıca trombopoetik aktivitesi de vardır. C reaktif proteini aktive eder (2,5).

Bunlara ek olarak TNF, Transforming Growth Factor (TGF), leukemia inhibitory factor (LİF), IFN- α , IL-7, IL-11'de hematopoezde rolleri olan diğer sitokinlerdir (2).

G-CSF'İN FARMAKOLOJİSİ: G-CSF özellikle geç dönemdeki granulositer seri hücrelerin hücre sikluslarını kısaltarak erkenden olgunlaşmasını sağlar. G-CSF'in hızlı etkileri (6 saat içindeki) muhtemelen periferik kanda bulunan nötrofil dağılımındaki değişikliklere bağlıdır, ilk 6 saat içindeki artıştan damar çeperine yapışık nötrofillerin serbest dolaşıma geçmesi sorumludur. Timidinle yapılmış işaretlemelerle 6 saatten sonraki etkilerin kemik iliğinin olgunlaşma bölümünde bulunan hücrelerin sikluslarını kısaltmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (2). Yeni üretilen olgun nötrofiller yaklaşık 5

günlük normal oluşum süresine kıyasla, G-SCF'ten sonra 1 gün içinde dolaşıma salınırlar. Tedavinin kesilmesinden sonra 24 saat içinde nötrofiller ekspansiyel olarak azalır.

G-SCF subkutan (SC) enjeksiyonundan sonra hızla emilir. 2-6 saat içinde pik değerine varır ve 8-16 saat kadar etkin bir plazma düzeyi kalır, intravenöz (IV) veya devamlı infüzyonla da verilebilir. Yarılma ömrü 3.5 saattir. Eliminasyon yolu tam bilinmemektedir. Ciddi renal ya da hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan araştırmalar henüz tamamlanmamıştır.

Klinikte veriliş dozu:

- * 3-20 μ gr/kg/gün S.C, veya infüzyon
- * 230 μ gr/m²/gün S.C, veya infüzyon

CSF'LERİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

CSF'lerin yapılan çalışmalarda bugün için kullanılabilir potansiyel uygulama alanları şöyle sınıflandırılabilir:

1. Yetersiz hematopoezin düzeltilmesinde
 - Anemilerin tedavisinde: Renal yetersizlik
 - Kronik hastalık (Romatoid artrit, Multipl skleroz)
 - Neoplastik hastalıklar
 - AİDS
 - Multipl miyelom
 - Orak hücreli anemi
 - Kemoterapi (KT) ye bağlı nötropenin tedavisinde
 - Otolog ve allojeneik kemik iliği transplantasyonunda
2. Primer kemik iliği yetersizliğine bağlı yetersiz hematopoezin uyarılmasında
 - Aplastik anemi
 - Konjenital nötropeni (Kostmann) ve diğer idiyopatik sitopeniler
3. Lösemilerin tedavisinde
 - AML tedavisinde
 - Miyelodisplastik sendromlarda
4. Dolaşımdaki progenitor hücrelerin toplanmasında
 - Periferik kan stem cell transplantasyonu
5. Effektör hücre fonksiyonlarının aktivasyonunda
 - İnfeksiyonlar
 - Lökosit fonksiyon bozuklukları
 - AİDS
 - Tümör sitotoksitesi
6. Elektif cerrahi öncesi otolog kan toplanmasında
 1. Yetersiz Hematopoezin Düzeltilmesinde

— Anemilerde: Bugün rekombinan human EPO (rHuEPO) renal yetersizlikli hastaların anemilerinde, multipl miyelom anemisinde, neoplastik kemik iliği infiltrasyonlarına bağlı anemilerde, zidovudine (AZT)'le tedavi olan AIDS'li hastaların anemisinde, kronik hastalıklara bağlı anemilerde (Romatoid artrit, Multipl skleroz), kansere eşlik eden anemilerde kullanılmaktadır.

rHuEPO'nun tedavideki etkinliği ilk defa son dönem renal hastalığı olan hastalarda ortaya konmuştur. Bu hastalarda eritrosit ömrü kısalmış, eritropoez inhibe olmuş; demir eksikliğine, hipersplenizme ve alüminyum eksikliğine bağlı mikrositoz vardır. Ancak aneminin asıl sebebi hasta böbreklerden yetersiz EPO sentezidir. Bu hastalarda EPO her bir hemodiyalizi takiben haftada 3 kez 1.5-500 IU/kg IV veya SC olarak verilir. Bu şekilde transfüzyon ihtiyacı azalır. Demir yüklenmesi alloimmunizasyon ve enfeksiyon geçişi gibi transfüzyon komplikasyonlarından da kaçınılmış olur. Ayrıca hemoglobinin düzeyinin normalleşmesiyle hastaların kliniği düzelir, kişi kendisini daha iyi hisseder, kalp solunum fonksiyonları, ekzersiz kapasitesi ve seksüel aktivitesi artar. Bugün rHuEPO, henüz hemodializ tedavisi olan kronik böbrek hastalarının anemilerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. *

Romatoid artrit gibi kronik hastalıklardaki aneminin patogeneğinde birden fazla faktör rol oynar. Demir kinetiğinde değişim, hafifçe azalmış eritrosit ömrü ve endojen yüksek EPO düzeyine karşın iyi cevap vermeyen kemik iliği önemli etkenlerdir. Artmış IL-1'de eritroid hücrelerin gelişmesini engelleyen bir başka faktördür. Yapılan çalışmalarda endojen yüksek EPO düzeyine karşın, bu hastalara verilen ekzojen EPO'le başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanserli hastalarda bulunabilen aneminin etyolojisinde değişik faktörler rol oynayabilir. Bu hastaların anemilerinden kemik iliği invazyonu, hemoraji, beslenme bozukluğu, otoimmün ve mikroanjiopatik hemoliz sorumlu olabilir. Yapılan çalışmalarda, birçok kanserli hastada yüksek endojen EPO düzeyine karşın verilen EPO ile hastaların hemoglobinin, hematokrit ve eritrosit sayılarında belirgin düzelmeler elde edilmiştir. Kemoterapiye bağlı anemilerin tedavisinde de EPO yararlı olabilir.

AZT AIDS'li hastalarda enfeksiyonlara ait bulgu ve semptomları azaltan ve bu hastaların yaşam süresini uzatan bir antiviral ajandır. AZT bu işi yaparken şiddetli kemik iliği supresyonu yapar ve transfüzyon ihtiyacı gösteren anemilere sebep olur. AZT'nin AIDS'li hastalarda 2 tür anemiye sebep olduğu gösterilmiştir (3). 1. türde makrositoz vardır, endojen EPO düzeyi <500 IU/litredir ve orta derecede transfüzyon ihtiyacı duyulur. 2. türde normositoz vardır, endojen EPO düzeyi >500 IU/litredir ve aşırı derecede transfüzyon ihtiyacı vardır. Eldeki klinik çalışmalara göre 100IU/kg haftada 3 kez

IV bolus olarak rHuEPO verildiğinde 1. tür hastalarda kan transfüzyon ihtiyacı vardır. Eldeki klinik çalışmalara göre 100 IU/kg haftada 3 kez IV bolus olarak rHuEPO verildiğinde 1. tür hastalarda kan transfüzyon ihtiyacı belirgin şekilde azalmakta, oysa 2. tür hastalarda etkisiz kalmaktadır.

Miyelodisplastik hastaların anemisinde rHuEPO sadece minör etkilere sahiptir. Bu hastaların anemilerinin patogeneğinde EPO'den ziyade diseritropoez rol oynamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar henüz tatmin edici düzeyde değildir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda orak hücreli anemide EPO'nin fetal hemoglobin düzeyini artırarak ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunu azaltarak komplikasyonların azaltılmasını sağladığı gösterilmiştir (4). Bu çalışmalar henüz insanlarda açıklık kazanmamıştır.

— Kemoterapiye Bağlı Nötropenin Tedavisinde: Sitotoksik kemoterapilere bağlı olarak sekonder olarak gelişen miyelosupresyonda nötropeni ve enfeksiyonlar önemli sorundur. Hem G-CSF hem de GM-CSF nötropenin süresinde, febril atakların sayısında, bakteriyel enfeksiyonların oranında, kullanılan antibiotik miktarında ve hastanın hastanede kalma süresinde belirgin azalmaya sebep olur (4,11). Bu amaçla uygulanacak doz ve süre şöyle önerilmektedir:

* G-CSF için 230 pgr/m²/gün veya 5-20gr/kg/gün S.C.

* GM-CSF için 5-10 Ligr/kg/gün S.C.

14 gün süreyle verilir.

— Otolog ve Allojenik Kemik iliği Transplantasyonunda:

G-CSF, GM-CSF ve M-CSF otolog ve allojenik kemik iliği transplantasyonunda miyeloid engraftment'ı akselere etmekte ve yine graft yetersizliğinin tedavisinde kullanılmış ve yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde miyeloid engraftment'da 1 hafta kadar bir kısalma elde edilmektedir. Bu nedenle indirekt olarak febril nötropeni atakları, antibiotik kullanımı ve hastanede yatma süresi belirgin azalmaktadır. Hem G-CSF'in hem de GM-CSF'in esas etkisi nötrofil proliferasyonu üzerindedir. Plateletler üzerine belirgin etkileri yoktur. Çalışmalar daha çok G-CSF ile yapılmıştır. Kullanılan doz kemik iliği transplantasyonundan sonar 28 gün süreyle veya nötrofil sayısı ardışık 2 gün 1000 olana kadar 5-75 pg/kg/gün S.C. veya IV infüzyon şeklindedir. G-CSF'in lösemik nüksü artırdığı gösterilememiştir. Aynı şekilde CSF'ler allojenik kemik iliği transplantasyonunda graft versus host hastalık riskinde artırmamaktadır (8). GM-CSF dozu ise genellikle 5-10 ngr/kg/gündür.

2. Primer Kemik iliği Yetersizliğine Bağlı Yetersiz Hematopoezin Uyarılmasında:

— Aplastik Anemide: Aplastik anemide multipl faktörler rol oynamaktadır. Bunlar: Stem hücrelerinde azalma,

mikroçevrede değişme-bozukluk ve immünolojik bozukluklardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki özellikle ağır aplastik anemide anemi, lökopeni ve trombositopeninin tedavisinde tek bir CSF'in kullanılması pek yararlı değildir, ileride yapılacak çalışmalarda erken progrenitörlere etkin IL-1, IL-3, IL-6 veya SCF gibi CSF'lerle birlikte, daha sonraki dönemlere etkin GM-CSF ve EPO gibi CSF'lerin kombine kullanımları bu konuya açıklık getirecektir.

— Konjenital Nötropeni ve Diğer idiyomatik Sitopenilerde: Konjenital idiyomatik Nötropeni (Kostmann Sendromu) hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar ve belirgin artmış mortalite bulunur. Bu hastalara G-CSF veya GM-CSF verilmesi yeterli hematolojik düzelmeye neden olur. Aynı şekilde siklik nötropeni olan hastalarda da iyi sonuçlar alınmaktadır.

3. Lösemilerin ve Miyelodisplastik Sendromların Tedavisinde

— Gerek G-CSF gerekse GM-CSF ve IL-3'ün akut miyeloblastik lösemide siklus dışında bulunan lösemik progenitor hücreleri hücre siklusuna sokarak antilösemik kemoterapinin etkinliğini artırdığı belirtilmektedir. Bu CSF'lerin sitotoksik KT ile beraber kullanılmasının KT'ye duyarlılığı artırdığı gibi, baskılanmış normal klondan da normal nötrofil oluşumunu hızlandırarak KT'ye bağlı aplazik periyodu da azalttığı öne sürülmektedir (8). G-CSF'in hairy cell lösemideki nötropeniye düzelttiği gösterilmiştir. Diğer taraftan hem G-CSF hem de GM-CSF ile insan lösemik hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda bu faktörlerin lösemik hücreler üzerindeki supresyon yapıcı etkileri de gösterilmiştir (12,13). Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

— Miyelodisplastik sendromların bazılarında CSF'lerin kullanılmasının bu hastaların yaşam süreleri üzerine pek etki etmemekle beraber hayat kalitelerini düzelttiği gösterilmiştir. GM-CSF, G-CSF ve IL-3 nötrofil ve fonksiyonlarını düzeltirken, olguların küçük bir kısmında trombositopeni de düzeltilmektedir. Buna karşılık bu hastalarda EPO'nin anemiye pek etkilemediği gösterilmiştir. Bazı otörler miyelodisplastik sendromlu hastalarda özellikle $>500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ GM-CSF'in periferde ve kemik iliğinde anormal blastları artırdığını göstererek özellikle yüksek dozlarda bu faktörlerin bu hastalarda lösemiye dönüşü hızlandırabileceklerini ifade etmişlerdir (5). G-CSF'de böyle bir durum bildirilmemiştir.

4. Dolaşımdaki Progenitor Hücrelerin Toplanması

— Periferik kan stem cell toplanmasında: GM-CSF verilerek periferik kanda dolaşın progenitor hücreleri artırmak, yapılan çalışmalarda mümkün olmuştur (8). Bu ise otolog kemik iliği transplantasyonuna ve yüksek doz kemoterapiden sonra kemik iliği kurtarma işlemine önemli bir alternatif oluşturmuştur.

5. Efektör Hücre Fonksiyonlarının Aktivasyonunda

— Enfeksiyonlarda: Normal nötrofil sayısı olan ancak ciddi enfeksiyonlara sahip olan hastalarda antimikrobiallarla beraber CSF'lerin verilmesiyle tedaviye olan cevabın artırılabilmesi ifade edilmektedir. Özellikle Seattle'da Amfoterisin-B'ye dirençli derin mantar hastalığı bulunan hastalara M-CSF'ün verilmesiyle hastaların durumunun hızla düzeltilebileceği bildirilmiştir (8).

— Değişik tür lökosit fonksiyon bozuklukları olan hastalarda CSF'lerin kullanılması yararlıdır.

— AIDS'te özellikle AZT tedavisine bağlı olarak gelişen miyelosupresyona bağlı nötropenilerin önlenmesinde GM-CSF ve G-CSF yararlı bulunmuştur.

— Makrofajlar özellikle tümör büyümesinde ve metastazların önlenmesinde önemli hücrelerdir. Bu nedenle M-CSF'le in vivo yapılan çalışmalarda M-CSF'in antitümör etkiyi artırdığı ve tümörü geriletmediği gösterilmiştir (5).

6. Elektif Cerrahi Öncesi Otolog Kan Toplanmasında

EPO'nin klinikte kullanım alanları içinde en önemlilerinden biri de elektif cerrahiler öncesi otolog kan toplama kullanılmasıdır. Bu, kan transfüzyonlarına bağlı birçok riski ve reaksiyonu da ortadan kaldırır (14,15).

CSF'LERİN YAN ETKİLERİ VE TOKSİSİTELERİ

EPO kullanımına bağlı çok ciddi yan etkiler görülmez. Bazen EPO kullanan hastalarda hipertansiyon, inme, konvulziyonlar ve kan viskozitesinde artma görülebilir (3,5,7). EPO kullanan hastaların kan basınçlarının özellikle tedavinin başlangıcında çok sıkı izlenmesinde yarar vardır. EPO kullanan hastalarda önemli toksik etkiler, allerjik reaksiyonlar ve antikor oluşumu gözlenmemiştir.

G-CSF geniş doz aralığında bile (115 gr/kg gibi) çok iyi tolere edilir. En sık olarak hafif kemik ağrılarında ve çocuklarda asemptomatik splenomegaliye neden olur. G-CSF'in nötrofilik dermatitis (Svveet Sendromu) yaptığı da belirtilmektedir. G-CSF bazen lökosit alkalen fosfataz ve LDH düzeylerinde artış yapabilir. Buna karşılık GM-CSF sıklıkla ateş, halsizlik, miyalji, artralji, iştahsızlık, enjeksiyon yerinde döküntü yapabilmektedir. GM-CSF transaminazlarda hafif yükselmelere, serum ürat ve LDH düzeyinde de artışlara sebep olabilir.

ilginç olarak GM-CSF serum kolesterol düzeyini düşürür. GM-CSF'in bu yan etkilerinin büyük olasılıkla GM-CSF'in diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Özellikle ilk dozlarında flaş hipertansiyon-hipoksi, ateş ve döküntü görülmektedir. GM-CSF dozu >10 özellikle 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{güne}$ ulaşınca poliserozit, büyük damar trombozu ve kapiller sızma sendromu gibi ciddi yan etkiler görülebilir. GM-CSF'in bugüne kadar olan kullanımlarında taşiflaksi veya antikor gelişimi görülmemiştir. Uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkacak yan etkileri belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Metoalf D. The colony stimulating factors. Discovery, Development and Clinical Applications. Cancer 1990; 65:2185-95.
2. Brach MA, Herrmann. Hematopoietic Growth Factors: Interactions and Regulation of Production. Acta Haematol 1991; 86:128-37.
3. Erslev AJ. Erythropoietin. N Engl J Med 1991; 324:1339-44.
4. Groopman JE, Moline JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and Clinical Applications. N Engl J Med 1989; 321:1449-59.
5. Brugger W, Rasenthal FM, Kanz L, Mertelsmann R. Clinical role of colony stimulating factors. Acta Haematol 1991; 86: 138-47.
6. Testa NG. In vitro biological activities of the haemopoietic growth factors. Implications for their clinical use. Acta Haematol. 1991; 86:122-27.
7. Fod P. Erythropoietin: Clinical Applications. Acta Haematol 1991; 86:162-68.
8. Polli EE. The role of haematopoietic growth factors in bone marrow transplantation. Acta Haematol 1991; 86:155-61.
9. Fibbe WE, Willemze. The role of interleukin-1 In Hematopoiesis. Acta Haematol. 1991; 86:148-54.
10. Moore MAS. Clinical implications of positive and negative hematopoietic stem cell regulators. Blood 1991; 78:1-19.
11. Sheridan WP, Begley CG. Colony stimulating factor. From discovery to the clinic. Current Therap 1991; 11-19.
12. Begley CG, Metcalf D, Nicola NA. Purified colony stimulating factors (G-CSF and GM-CSF) Induce differentiation in HL60 Cells with suppression of clonogenicity. Int J Cancer 1987; 39:99-105.
13. Maekawa T, Metcalf D. Clonal suppression of HL60 and U937 cells by recombinant leukemia inhibitory factor in combination with GM-CSF. Leukemia 1989; 3:270-76.
14. Goodnough LT, Rudnick S, Price T, Ballas SK, Collins ML, et al. Increased preoperative Collection of Autologous Blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 1989; 321:1163-68.
15. Maeda H, Hitomi Y, Hirata R. Erythropoietin and Autologous Blood Donation. Lancet 1989; ii:284.