
Hematopoetik Büyüme Faktörleri ve İnfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hematopoetik büyüme faktörleri kan hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını uyaran sitokinlerdir. Koloni uyarıcı faktörler (colony stimulating factor, CSF), eritropoetin (erythropoetin, ERP) ve kök hücre faktörü (stem cell factor, SCF) başlıca hematopoetik büyüme faktörleridir. Dört CSF'nin klinik kullanımı yoğun olarak denlenmektedir. Bunlar, granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte makrophage colong stimulating factor, GM-CSF) makrofaj koloni uyarıcı faktör (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) ve multi koloni uyarıcı faktör (multi colony stimulating factor) olarak da tanımlanan IL-3'tür.

Bu derleme yazıda hematopoetik büyüme faktörlerinin infeksiyon hastalıklarında kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : CSF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Hematopoetik Büyüme Faktörleri.

SUMMARY

Hematopoietic Growth Factors: Clinical Applications in Infectious Diseases

Hematopoietic growth factors are cytokines that stimulate the proliferation and differentiation of blood cells include the colony stimulating factors, erythropoietin and stem cell factor. Four colony stimulating factors are under clinical investigation, with differing effects on the various cells in the myeloid lineage-granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), and interleukin-3, also known as multi colony stimulating factor.

This review focuses on the role of these factors in infectious diseases.

Key Words : CSF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Hematopoietic Growth Factors.

Hematopoetik büyüme faktörleri kan hücrelerinin proliferasyon ve diferansiasyonunu uyaran sitokinlerdir. "Colony stimulating factor" (CSF), eritropoetin ve "Stem cell factor" (SCF) başlıca büyüme faktörleridir. CSF'ler içinde "Granulocyte colony stimulating factor" (G-CSF), "Granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF) ve "Macrophage colony stimulating factor" (M-CSF) yer almaktadır. Bir lenfokin olan "interleukin-3" (IL-3) kemik iliğinin bütün hücrelerini stimüle eden bir CSF olarak kabul edilmekte ve diğer büyüme faktörleri ile sinerjik etki göstermektedir (1-3).

Eritropoetin böbrek tubulus hücrelerinde ve kupffer hücrelerinde sentezlenir ve eritroid seri hücrelerini uyandır (1). SCF ise kemik iliği stroma hücreleri, endotel, fibroblast ve sertoli hücrelerinde sentezlenen ve diğer hematopoetik büyüme faktörleri ile birlikte myeloid, lenfoid ve eritroid seri öncül hücrelerini stimüle eden bir multi koloni uyarıcı faktördür (1) (Tablo 1).

Yeni sentezlenen ve klinik kullanıma sunulan antibiyotiklerin geniş spektrumları ve üstün bakterisidal aktivitelerine karşın, günümüzde infeksiyonlar hala ciddi bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bu sorunlar en sık olarak immün direnci bozulmuş olan hastalarda yaşanmaktadır. Sitotoksik ilaçların yaygın kullanımı, organ transplantasyonları ve HIV infeksiyonlarının yaygınlaşması immün yetmezlik olgularını arttırmıştır. Böyle hastalarda immün yanıtı arttırmayı hedefleyen tedavi yaklaşımları antimikrobiyal tedavilere yardımcı bir seçenek olarak araştırılmaktadır. CSF'ler bu alanda önemli immünmodülatör ajanlar olarak ümit vericidir. Rekombinant teknoloji ile sentezlenen G-CSF ve GM-CSF immünsupresif hastalarda başarı ile uygulanmaktadır. Ayrıca bu ajanların non-nötropenik hastaların infeksiyonlarındaki yerini araştırma yoğun çalışmalar vardır (4,5).

Tablo 1. Hematopoetik Büyüme Faktörleri.

	Sentezlediği hücre	Uyardığı kan hücreleri
Eritropoetin	Böbrek peritübüler hücreleri, Kupffer hücreleri	Eritroid öncül hücreler
G-CSF	Monosit, fibroblast, endotel	Nötrofiller
GM-CSF	T lenfosit, monosit, fibroblast, endotel	Nötrofil, eozinofil, monosit, makrofaj
M-CSF	Monosit, fibroblast, endotel	Monosit, makrofaj
IL-3	T lenfosit, timik epitelyal hücreler, mast hücreleri	Mülitipotansiyel öncül hücreler
SCF	Kemik iliği stroma hücreleri, endotel, fibroblast, Sertoli hücreleri	Miyeloid, lenfoid ve eritroid öncül hücreler

G-CSF

Doğal G-CSF 174-177 aminoasit içeren başlıca nötrofiller üzerinde etkili olan bir glikoproteindir. Rekombinant teknoloji ile üretilen G-CSF Filgrastim adı ile anılmaktadır. Bu ürünün bakteri ekspresyon sistemi kullanılarak üretilen "Neupogen" ve Çin hamsteri over hücrelerin de üretilen "Neutrogin" isimli ticari formları mevcuttur (2,4). Her iki formun biyolojik olarak benzer özellikler gösterdiği bildirilmektedir.

G-CSF'in Biyolojik Özellikleri

G-CSF monosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde sentezlenir (1). Nötrofil sayısı normal kişilerin %90'ından çoğunda G-CSF immunoassay yöntemlerle belirlenememiştir (5). Ancak nötropeni geliştiğinde G-CSF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Deneyisel hayvan modellerinde G-CSF'in normal nötrofil düzeyinin sağlanması ve infeksiyon geliştiğinde nötrofil artışından sorumlu olduğu belirlenmiştir (5).

Normal immüniteli bir kişiye IV G-CSF verildiğinde önce geçici bir nötropeni gelişir. Bir saat sonra nötrofiller yükselmeye başlar. Başlangıçta olgun nötrofiller artar. G-CSF'in artan dozları ile bant formlarında bir artma saptanır. Wright ve Giemsa ile yapılan boyamalarda sitoplazmada büyük ve koyu renk boyanan granüller (toksik granülasyon) saptanır. Bu yanıt endotoksine nötrofil yanıtı gibidir (5).

Normal nötrofilin myelosit döneminden periferik kana geçmeden önceki olgunlaşma süresi ortalama 6 gündür. Günde 30 µg G-CSF uygulandığında bu süre ortalama 4-5 güne, 300 µg günlük dozlarda ise ortalama 3 güne kadar düşebilir. Görüldüğü gibi G-CSF'in nötrofiller üzerindeki en önemli etkisi kemik iliğinde nötrofil olgunlaşmasını hızlandırmaktır (5).

İn vitro çalışmalarda G-CSF'in nötrofil kemotaksisini ve fagositozu arttırdığı, "respiratory burst" mekanizmasını uyardığı, bakterisidal ve fungusidal aktiviteyi, antikora bağlı hücre toksisitesini (ADCC) arttırdığı gösterilmiştir (5). Ayrıca kompleman reseptörlerinin (CD 11b/CD 18b, CD 35) ekspresyonunu arttırdığı, lökosit-endotel adezyon moleküllerine (LAM-1) afinite artışına neden olduğu, IgA reseptör ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır (5). Ayrıca G-CSF'in nötrofil ömrünü uzattığı belirlenmiştir (5).

İn vivo çalışmalarda ise G-CSF'in nötrofillerle IgG'ler için Fc reseptörü olan CD 64 ekspresyonunu artırırken, IgG kompleksleri için Fc reseptörü olan CD 16 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. CD 11b kompleman reseptörü ve LAM-1 ekspresyonunu başlangıçta arttırırken, daha sonra bu etkinin azaldığı, bakteriyel lipopolisakkarid reseptörü CD 14 ve kompleman reseptörü CD 35'in ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (5).

G-CSF'in Klinik Kullanımı

1. G-CSF'in nötropenik hastalarda uygulanması

a) Kanser kemoterapisine bağlı nötropeni

Kemoterapiden sonra gelişen nötropenide infeksiyon riski, nötropeni süresi ve düzeyi ile yakın ilişkilidir. Kemoterapinin son dozundan sonra profilaktik G-CSF uygulanan hastalarda nötropeni süresinin kısaldığı ve nötrofil düzeyinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Ateş, infeksiyon, antibiyotik kullanma gereksinimi azalmakta veya daha kısa süreli antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Böylece hastanede kalma süresi azalmaktadır. Ancak olgularda mortalite azalması gösterilmemiştir (2-4,6,7).

b) Allojenik ve otolog kemik iliği transplantasyonları

Lenfoma ve lösemi (Non-Hodgkin's lenfoma, Hodgkin's lenfoma, akut lenfoblastik lösemi-ALL, akut myeloid lösemi-AML, kronik myeloid lösemi-KML) hastalarında uygulanan kemik iliği transplantasyonlarından sonra G-CSF uygulandığında, hospitalizasyon süresinin ve muhtemelen kemoterapiye bağlı mukoziti azaltarak, parenteral nutrisyon süresinin kısaldığı görülmüştür. Ayrıca nötrofillerin artışı daha hızlı olmuş, antibiyotik kullanım süresi ve izolasyon gereksinimi daha kısa sürmüştür (2-4).

c) Konjenital nötropeni ve idiopatik kronik nötropeni

1-3 yıl gibi uzun süreleri kapsayan günlük G-CSF tedavisi ile bu tür hastalarda infeksiyon oranla-

rında azalma saptanırken, kronik uygulama ile ilişkili olduğu düşünülen splenomegali, trombositopeni, vaskülit, kemik ağrısı, proteinüri, saçlarda kalınlaşma ve hipersplenizm gibi yan etkiler görülmüştür (4,8).

d) Siklik nötropeni

G-CSF bu grup hastalarda nötropeni süresini kısaltarak, ateş, infeksiyon ve mukozal inflamasyon sıklığını azaltmıştır (4).

e) Aplastik anemi

Çok ağır olmayan olgularda nötrofil düzeyini yükselttiği ancak ağır hipoplazide başarılı olmadığı gösterilmiştir (4).

f) HIV infeksiyonları

HIV infeksiyonlarında zidovudine ve diğer antiinfektif tedavilerin sonucu olarak nötropeniye sıkça rastlanır. G-CSF uygulamasının nötrofil sayısını ve fonksiyonlarını arttırdığı görülmüştür. Hastalarda HIV replikasyonu ve p24 antijen titrelerinde artış saptanmamıştır (2-4).

g) Myeloid lösemiler

Myeloid lösemi hücreleri CSF'ler için reseptörlere sahiptir ve G-CSF bu hücrelerin de proliferasyonunu uyarır. Bu durum, hücrelerin kemoterapötik ajanlara duyarlılığını arttırarak olumlu etki yaparken malign hastalığın da ilerlemesine neden olmak gibi teorik bir riski taşıyabilir (4).

h) Myelodisplastik sendrom

Kontrollü olmayan bir çalışmada G-CSF tedavisi verilen (6 hafta-16 ay) myelodisplastik sendromlu hastada, %90 nötrofil sayısında artış saptanarak bu hastalarda infeksiyon riskinde azalma görülmüştür. Ancak üç hastada akut lösemi geliştiğinden, kullanımının risk taşıyabileceği bildirilmektedir (4).

2. G-CSF'in nötropenik olmayan hastalarda kullanımı

G-CSF tek başına veya antibiyotiklerle kombine olarak değişik non-nötropenik infeksiyon hastalıklarında kullanımı, hayvan modellerinde yoğun olarak araştırılmıştır. Bu infeksiyon modelleri neonatal sepsis, alkolik zeminde ve splenektomi modelinde geliştirilen pnömoni, yanık infeksiyonu, intraabdominal sepsis ve kas infeksiyonlarıdır. Bu çalışmalarda özellikle antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında umut verici sonuçlar elde edilmiştir (5,7,9).

G-CSF'in nötrofillerin endotel yüzeyine adezyonunu ve süperoksit yapımını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle G-CSF'in doku hasarı ve organ yetmez-

liğine neden olup olmadığı da hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. G-CSF nötrofiliiyi uyarırken, akciğer, karaciğer, ince barsak gibi organlarda herhangi bir doku hasarı ve yetmezliğe neden olmamıştır. Bu duruma olasılıkla G-CSF'in tümör nekroz faktör (TNF) süpresyonuna neden olarak veya lipopolisakkaridlerin çabuk klirensini sağlayarak neden olduğu düşünülmektedir (5,10).

Hayvan çalışmalarının ümit verici sonuçları, G-CSF'in nötropenik olmayan hastaların infeksiyonlarında araştırılması konusunda cesaret vermiştir. Bu amaçla aşağıda bildirilen risk faktörlerinden en az ikisine sahip toplumsal kökenli pnömoni hastaları G-CSF uygulanmak üzere seçilmiştir. Bu faktörler, 60 yaşın üzerinde olmak, $PO_2 \leq 65$, $BUN \geq 20$ mg/dl, rölatif lökopeni, multilober infiltrasyon, takipne ≥ 25 /dk, kronik akciğer hastalığı, diyabet ve alkolizmdir. İlk sonuçlar antibiyotikle birlikte G-CSF uygulanmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığı yönündedir (5). Bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir.

Doz ve Uygulama

Sitotoksik kemoterapiden sonra gelişen nötropenilerde önerilen doz 5 µg/kg/gün dür. Kemoterapiden sonraki gün subkutan veya IV yolla uygulanarak absolut nötrofil sayısı 5000-7000'e erişene kadar tedavi sürdürülebilir.

HIV infeksiyonlarında daha düşük doz kullanılır. 1 µg/kg/gün dozda başlanarak, eğer gerekirse günde 10 µg/kg'a kadar çıkılabilir. Dozaj haftada iki gün kan sayımı yapılarak planlanır (2,3).

Yan Etkileri

İyi tolere edilir. En sık görülen yan etki, analjeziklere yanıt veren kemik ağrısıdır. Diğer yan etkiler enjeksiyon yerinde inflamasyon, LDH ve ALP yükselmesidir. Uzun süreli kullanımlarda splenomegali görülebilir (2,3).

GM-CSF

GM-CSF, 127 aminoasit içeren nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajların çoğalma ve diferansiasyonunu sağlayan bir glikoproteindir. "Sargramostim" isimli rekombinant formu "Leukine" ve "Prokine" ticari formları şeklinde klinik kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde "Molgramostim" (Leucomax) rekombinant GM-CSF formu bulunmaktadır (2-4).

GM-CSF'in Biyolojik Özellikleri

GM-CSF organizmada T lenfosit, monosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde sentezlenir (1). Fizyolojik koşullarda olgun kan hücrelerinin fonksiyon-

larını düzenlemede santral rol oynadığı düşünülmektedir. GM-CSF nötrofillerde "oksidatif burst" metabolizmasını uyarır, bakteri ve maya hücrelerinin fagositozunu artırır. ADCC'yi artırıcı rol oynar. İn vitro GM-CSF'in nötrofil migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Nötrofilleri infeksiyon bölgesinde immobilize etmek GM-CSF'in normal bir fonksiyonu gibi görünmektedir. GM-CSF'in eozinofil sitotoksitesini de arttırdığı, bazofillerden histamin açığa çıkmasını uyardığı in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca mononükleer fagositlerde de "oksidatif burst" metabolizması, fagositoz ve sitotoksiteyi arttırmaktadır. Tümör hücrelerini öldürücü etkisi de gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda monositlerin fungisidal ve ADCC aktivitesinin GM-CSF tarafından stimüle edildiği belirlenmiştir ve makrofajların protozoaları öldürme etkisi güçlenmiştir (4,11).

Normal bir kişiye subkutan veya IV GM-CSF verildiğinde önce nötrofil sayısının düştüğü, 4-6 saat sonra tekrar yükselmeye başladığı görülür. İlaç kesildikten sonra 3-5 gün içinde nötrofiller normal sayılarına döner. Eozinofil ve monositlerde de başlangıçta hafif bir düşüş ve daha sonra artma görülür. Bazen lenfositlerde de hafif bir artış saptanabilir. GM-CSF nötrofillerin kemik iliğinde olgunlaşma süresini G-CSF kadar olmamakla birlikte 1.5 kat artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca nötrofil ömrünü uzattığı saptanmıştır. Yüksek dozlarda belirlenen diğer bir biyolojik etkisi ise reversibl trombositopenidir (4,11).

GM-CSF'in Klinik Kullanımı

1. GM-CSF'in nötropenik hastalarda uygulanması

a) Kanser kemoterapisi sonucu gelişen akut nötropeni

Sarkoma, lenfoma ve solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası nötropeniyi azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. GM-CSF parasetamol ile kontrol edilebilen IL-1 artışına bağlı ateş yanıtına neden olabilir. Bu semptomlar infeksiyon semptomları ile karışarak hasta izlenmesinde sorun yaratabilir (4,11).

b) Otolog kemik iliği transplantasyonları

Major kullanım alanıdır. Lenfoid ve nonlenfoid malignensi nedeniyle otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda nötropeni süresini kısalttığı, antibiyotik gereksinimini azaltarak hastanede kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir. Ateş, infeksiyon sıklığı ve mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (2,3,7).

c) Periferik kan stem hücre transplantasyonu (Peripheral blood stem cells-PBSC transplantation)

G-CSF ve GM-CSF ile uyarılan periferik kan hücreleri lökoreze toplanarak sitotoksik tedavi sonucu gelişen kemik iliği aplazilerinde tek başına veya olog kemik iliği transplantasyonları ile birlikte uygulanmaktadır. Bu hastalarda nötropeni ve trombositopeni süre kısalmış, antibiyotik kullanım süresi ve maliyet azalmıştır. Bu uygulama relaps ve mortalite oranını değiştirmemiştir (7,11).

d) Allojenik kemik iliği transplantasyonu

Graft Versus Host Disease (GVHD) teorik riski nedeniyle GM-CSF allojenik kemik iliği transplantasyonlarında daha az kullanılır. Birkaç çalışmada yararı gösterilmemiştir. Bir çalışmada GM-CSF'in greft tutmasında olumlu etkisi ve erken infeksiyon insidansını düşürdüğü belirlenmiştir. Ancak bu etki GVHD için siklosporin A ve prepnison profilaksisi yapılanlarda görülmüş, siklosporin A ve metotrekstat verilen grupta herhangi bir farklılık saptanmamıştır (2).

e) Kronik nötropeni hastalıkları

Siklik nötropeni ve konjenital nötropeni hastalarında yapılan az sayıda çalışmada eozinofili oluşturmaları ve yan etkileri nedeniyle G-CSF'in daha uygun olabileceği sonucuna varılmıştır (4).

f) Aplastik anemi

Çok ağır olmayan olgularda nötrofil düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Retikülosit sayısı artmakla birlikte hastaların transfüzyon gereksinimi değişmemiştir (4). Ağır aplazilerde yanıt çok daha düşüktür.

g) Myeloid lösemi ve myelodisplastik sendromlar

GM-CSF lösemik hücreleri aktive ederek, kemoterapötik ajanın bu hücreler üzerine etkinliğinin artmasına neden olarak olumlu etki oluşturabilir. Ancak bu aktivasyon kemoterapötik ajanla kontrol edilemeyen düzeylerde ise hastanın aleyhinedir (4).

h) HIV infeksiyonları

İn vitro olarak monositlerde HIV replikasyonunu stimüle ettiği ve p24 antijen düzeylerini yükselttiği saptanmış olmakla birlikte, aynı zamanda zidovudine hücre düzeyi de arttığından, viral replikasyon inhibe edilebilmiştir. Klinik uygulamada zidovudine kullanan AIDS hastalarında GM-CSF'in, nötrofil, eozinofil ve monosit düzeylerini artırarak bazı nötrofil fonksiyon defektlerini düzelttiği bildirilmektedir (2,3,11). GM-CSF verilen diseminan mikobakteri infeksiyonu saptanan HIV hastalarında izole edilen

makrofajlarda, mikobakterisidal ve mikobakteriostatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, böyle hastaların tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir (12).

2. GM-CSF'in spesifik infeksiyonlarda kullanımı

GM-CSF'in en çok ümit veren etkisi, kemik iliği transplantasyonları ve lösemi tedavisinden sonra gelişen invazif kandida ve fusarium infeksiyonlarının tedavisindeki başarısıdır. Bu etkisini olasılıkla monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sağlamaktadır. Yüksek doz Amfoterisin B ile birlikte uygulandığı 5 invazif kandida infeksiyonunun 4'ünde tam yanıt alınmıştır. *Aspergillus* infeksiyonlarında ise kısmi bir düzelme görülmüştür (2,7).

İn vitro parazitler üzerine de etkisi *Trypanosoma cruzi* ve *Leishmania tropica* hücre kültür modellerinde gösterilmiştir (7,11). Ancak GM-CSF'in paraziter infeksiyonlarda etkisinin klinik düzeyde araştırılması gereklidir.

3. GM-CSF'in araştırılan diğer kullanımları

GM-CSF'in lokal uygulamalarda Dendritik hücreler ve Langerhans hücrelerinin çoğalmasında ve matürasyonunun sağladığı, antijen sunan hücreleri aktive ettiği, sistemik uygulamada antikor yapımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu immünomodülatör özellikleri nedeniyle, aşılarda antijenik özelliklerini artırarak ve özellikle immüno-supresif hastalarda aşıya yanıtı güçlendirerek etkili olabileceği düşünüldüğünden, aşı çalışmalarında denemeye başlanmıştır. Hepatit B aşısı ile yapılan bir pilot çalışmada, GM-CSF ile yüksek anti-HBs yanıtı elde edilmiştir. İnfluenza, HIV, malaria ve tümör aşılarda etkisi araştırılmaktadır (13,14).

Hayvan çalışmalarında lokal GM-CSF'in yara kontraksiyonunu hızlandırdığı ve kontamine yara iyileşmesini kolaylaştırdığı belirlenmiştir (15). Bu sonuçlar, gelecekte ilginç bir uygulama sahası olabileceğini düşündürmektedir.

Doz ve Uygulama

Kemik iliği transplantasyonlarından sonra endikasyona göre değişmekle birlikte IV 0.3-10 µg/kg/gün dozda önerilmektedir. Diğer endikasyonlarında subkutan yolla da verilebilir (2,3).

Yan Etkileri

G-CSF'e oranla daha çok yan etkisi vardır. Bu etkiler yüksek dozlarda ve IV uygulamada daha sık görülür. Bazı hastalarda ilk doz verildikten sonra taşikardi, hipotansiyon, hipoksi, myalji, kusma, flushing geliştiği saptanmıştır. Diğer yan etkiler titreme, ateş (3 µg/kg/gün'den yüksek dozlarda), letarji, hal-

sizlik, kemik ağrısı ve döküntüdür. Günde 20 µg/kg'ın üzerinde dozlarda sıvı retansiyonu, plevral, perikardial effüzyon ve venöz tromboz bildirilmiştir. Ayrıca ITP reaktivasyonu, romatoid artrit, otoimmün tiroidit ve hemoliz bildirilen diğer yan etkileridir (2,3).

M-CSF

M-CSF monosit fibroblast ve endotel hücrelerinde sentezlenen bir glikoproteindir. Monosit ve makrofaj proliferasyonunu sağlar, yaşam sürelerini uzatır, antifungal etkilerini artırır. Antifungal etkinin, monosit ve makrofajlardan GM-CSF, IL-1 ve TNF salınımını artırarak sağlandığı düşünülmektedir (7).

M-CSF'in en yararlı olduğu klinik durum allojenik kemik iliği transplantasyonlarından sonra gelişen kandida infeksiyonlarıdır. Bu olgularda Amfoterisin B ile birlikte kullanıldığında (2800 µg/m²/gün dozda 28 gün süre ile) yaşam süresi dramatik olarak artmıştır (7). Bu başarılı sonuca *Aspergillus* infeksiyonlarında rastlanamamıştır (7).

En önemli yan etkisi doza bağlı trombositopenidir (2).

IL-3

IL-3, multi koloni stimüle eden faktör olarak da bilinir. Granülosit, monosit, eozinofil, lenfosit ve trombositleri uyarır. Başta TNF ve IL-6 olmak üzere lenfoid hücreler üzerine etki eden sitokinlerin yapısını indükler. Sonuçta ateş, raş, mukozit ve nörolojik bozukluklara yol açabilir.

IL-3'ün fungal ve viral infeksiyonların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (7).

IL-3 ve GM-CSF'in füzyonu ile sentezlenen PIXY 321 adlı yeni bir molekülle ve değişik büyüme faktörlerinin kombine uygulanması ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Liles WC, Voorhis WCV. Review: Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995;172: 1573-80.
2. Frank MO, Mandell GL. Adwunct to anti bacterial therapy. *Infect Dis Clin N Am* 1995;9:769-81.
3. Frank MO, Mandell GL. Immunomodulators In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. Fourth edition, New York: Churchill Livingstone, 1995:450-8.
4. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992;327:28-35, 99-106.
5. Dale DC, Liles WC, Summer WR, Nelson S. Review: Granulocyte colony-stimulating factor-Role and Relationships in infectious diseases. *J Infect Dis* 1995; 172:1061-75.
6. Dale DC. Granulocyte colony-stimulating factor in infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1993;6:369-73.
7. Karp JE, Merz WG, Disk JD. Management of infections in neutropenic patients: new opportunities and emerging challenges. *Curr Opin Infect Dis* 1994;7:430-5.
8. Kapostzta R, Marodi L. Chronic neutropenia and defect in superoxide generation of granulocytes in two patients: Enhancement of bactericidal capacity and respiratory burst activity by treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatr Res* 1995;37:50-5.
9. Daifuku R, Andresen J, Morstyn G. Recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor for the prevention and treatment of non neutropenic infectious diseases. *J Antimicrob Chemother* 1993;32 (Suppl A):91-7.
10. Smith WS, Sumnicht GE, Sharpe RW, Samuelson D, Millard FE. Granulocyte colony-stimulating factor versus placebo in addition to penicillin G in a randomised blinded study of gramnegative pneumonia sepsis: Analysis of survival and multisystem organ failure. *Blood* 1995; 86:1301-9.
11. Scarffe JH. Emerging clinical uses for GM-CSF. *Eur J Cancer* 1991;27:1493-504.
12. Bermudez LE. Potetial role of cytokines in disseminated mycobacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;(Suppl 2)13:29-33.
13. Tarr PE, Lin R, Jones TC. Vaccine adjuvancy. In: Marty M (ed) *Manuel of GM-CSF*. First Edition, Blackwell Science 1996:219-32.
14. Jones T, Stern A, Lin R. Potential role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as vaccine adjuvant. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; (Suppl 2) 13:47-53.
15. Maurer D, Stingl G. Wound healing. In: Marty M. (ed) *Manuel of GM-CSF*. First edition, Blackwell Scince 1996:208-18.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD.

Beşevler - ANKARA

Makalenin geliş tarihi: 26.03.1996, kabul tarihi: 10.06.1996