İNFEKSİYON RİSKİNİ AZALTMADA KOLONİ STİMÜLAN FAKTÖR KULLANIMI

Doç. Dr. Yener KOÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü

Bir çok infeksiyöz hastalığın prognozu konakçının fagositik hücrelerinin sayı ve fonksiyonuna bağımlıdır. 19. yüzyıldan beri infeksiyonlarda lökosit sayımının arttığı bilinmektedir. Birinci Dünya Savaşı'nda nitrogen mustard gazının kullanımıyla birlikte gözlenen lökopeninin infeksiyon riskini arttırıcı etkisi daha iyi anlaşılmıştır. 1960'larda Dr. Bodey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda nötropeni süre ve derinliği ile infeksiyon riski arasındaki direkt ilişki açıklığa kavuşturuldu (1).

Koloni stimüle edici faktörler (CSF) bulunduktan kısa süre sonra bu proteinlerin sadece lökosit üretiminde değil, aynı zamanda bu hücrelerin kemik iliğinden salınımı, nötrofil ve monositlerin fonksiyonlarının regülasyonunda da rol oynadığı belirlendi (2). CSF'lerin konakçı nötrofil defans mekanizmalarını kuvvetlendirmek amacı ile monosit ve makrofajların üretimini çabuklaştırma ve bu hücrelerin fonksiyonlarını arttırmada kullanımı konusundaki çalışmalar günümüzde büyük destek görmektedir. Hızla biriken veriler CSF'lerin infeksiyon hastalıklarından korunma ve tedavisi için belirlenen bazı klinik durumlarda kullanımını haklı göstermektedir (3).

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) in vitro ve in vivo olarak fagositozu uyarır, nötrofilleri daha etkin bir cevap için hazırlar, nötrofil ve eozinofillerin antikor ile kaplı hedeflere karşı sitotoksisitesini arttırır. Bu etkiler matür nötrofiller üzerindeki GM-CSF reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir (6). Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) etkisi altında oluşan nötrofiller hafifçe daha büyük, çekirdekleri daha az segmente ve daha fazla primer granül içermektedir (7). Bu hücreler en az normal nötrofiller kadar fonksiyoneldirler (8).

CSF'LERİN KLİNİK UYGULAMALARI

Günümüzde CSF tedavisi çoğunlukla bir eksikliği yerine koyma tedavisinden çok farmakolojik dozda tedavi uygulaması şeklindedir. Birçok kronik nötropenik hastalar nötrofil sayımları 200 ile 500 arasında ise sık infeksiyon geliştirmemektedirler (9). İnfeksiyon geliştiği zaman ise konakçıya çok sayıda efektör hücre gerekmektedir. Bu yüzden CSF kullanımının bir amacı da profilaktik kullanımdır (Tablo 2).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar CSF ile yapılan tedavilerin bazı potansiyel yararlanıma işaret etmektedir (Tablo 3).

KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖTROPENİ

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) için CAV kemoterapi rejimi ile tedavi edilen hastalarda rG-CSF kullanıldığında nötropeni süresinin 6 günden 1 güne düştüğü gösterilmiştir (10). Buna ek olarak, antibiyotik verilme ve hastanede yatış süresi, konfirme edilmiş infeksiyon sıklığının %50 oranında azaldığı bu çalışmada belirlenmiş, varılan sonuçlar benzer ikinci bir çalışmada yinelenmiştir (11). CSF kullanım süresinin kısaltılabileceğini, CSF başlamadan önce kemoterapinin 8. gününe kadar beklenebileceğini gösteren çalışmalar vardır (12). Bu etkilerin rGM-CSF kullanımı ile de elde edebileceği rapor edilmiştir (13,14).

KEMİK İLİĞİ NAKLİ

Lenfoma tanısı ile otolog ilik nakli olan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda rG-CSF veya rGM-CSF kullanımının yararları rapor edilmiştir (15-18). Bu çalışmalardan birinde GM-CSF'nin 250 µg/m²/gün dozunda kullanımı ile hedeflenen nötrofil sayımına 7 gün erken ulaşılabildiği, infeksiyon insidansının ve antibiyotik kullanımının azaldığı, hastanede ya-

Tablo 1. Nöfrofil ve makrofajların üretimini regüle eden CSF'ler

Faktör	Kromozom	Hücresel orijin	Hedef hücreler
GM-CSF	5q21-31	T-lenfosit Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	Progenitör hücreler: CFU-blast, CFU-GM CFU-G, M ve Eo CFU-meg, BFU-E granülosit, eozinofil, monosit
G-CSF	17q11.2-21	Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	CFU-G granülositler
M-CSF	5q33.1	Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	CFU-M Monosit
IL-3	5q23-31	T-lenfositler	CFU-blast, CFU-GM CFU-G, M ve Eo CFU-meg, BFU-E Eozinofil, monosit

Tablo 2. CSF'lerin infeksiyonlardan korunmak veya tedavi etmek amacı ile potansiyel olarak kullanılma olasılığı olan klinik durumlar

• Kemoterapiye bağlı nötropeni	• Konjenital nötropeni, siklik nötropeni
• Radyasyona bağlı nötropeni	• MDS
• Malignansiye sekonder nötropeni	• Neonatal sepsis
• HIV infeksiyonu	• Aplastik anemi
• Kemik iliği nakli (engraftment için)	• Debilizasyon
• Kronik nötropeni	• Yanık ve cerrahiye sekonder nötropeni

Tablo 3. CSF'lerin infeksiyonların engellenmesi veya tedavisinde kullanıldığı zaman elde edilebilecek potansiyel yararlar

- İnfeksiyöz epizodların sayısı ↓
- İnfeksiyöz epizodların şiddeti ↓
- Antibiyotik kullanımı ↓
- Hastanede yatış süresi ↓
- Doz-intensif miyelosüpresif kemoterapi rejimlerini kullanma fırsatı ↑

tış süresinin 6 gün kısaldığı rapor edilmiştir (15). M-CSF'nin antifungal tedavide potansiyel kullanımı konusunda raporlar olmasına rağmen bu yayınlar kontrollü ve randomize olmadığı için M-CSF bu amaçla rutin klinik kullanıma geçmemiştir (19).

PRİMER NÖTROPENİ

Konjenital, idiopatik ve siklik nötropeni hastaları bu grup içine girer. Bu hastalarda hematopoietik stem hücre normaldir ancak ilikte matür nötrofil deposu bulunmamaktadır (storage pool defect) ve bu yüzden klinik tablo tekrarlayıcı infeksiyonlar ile karakterizedir.

Primer nötropenik hastalarda kronik rG-CSF kullanımının nötropeni süresi ve semptomların azaltılması yönünde belirgin etkisi bir randomize çalışma ile gösterilmiştir (20). Bu hastalarda ve özellikle tedavi edilen çocuklarda önemli bir yan etki gözlenmemiş, G-CSF büyüme ve gelişmeyi etkilememiştir (21).

PRİMER HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

CSF'lerin nötrofil disfonksiyonu, kronik granülomatöz hastalık, Chediak-Higashi sendromu ve spe-

sifik granül eksiklik sendromlarında etkisi henüz tanımlanmamıştır. MDS'li hastalarda rG-CSF veya rGM-CSF kullanımı ile nötrofil sayısının arttırabileceği rapor edilmiştir (22,23). Aplastik anemide CSF kullanımı ile hafif derecede etkilenmiş bazı olgularda nötrofil sayımlarının geçici olarak arttırılabileceği gösterilmiştir (23,24). Seçilmiş hastalarda (sık infeksiyonları olan hafif derecede etkilenmiş olgular) nötrofil ve eritrosit sayımlarını arttırmak amacı ile rG-CSF kronik olarak kullanılabilir (25).

DİĞER HASTALIKLAR

HIV hastalığında gözlenen nötropeni antiviral ajanların kullanımını engelleyerek sekonder infeksiyon riskini arttırmaktadır. CSF'ler HIV hastalarında nötrofil sayısını belirgin olarak arttırmakla birlikte (26,27) CSF ile tedavi edilen hastalarda yaşam süresinin uzadığına dair bir rapor bulunmamaktadır.

Yenidoğanlar sınırlı sayıda nötrofillere sahip olup sepsise yatkın durumdadırlar. Hayvan modellerinde nötrofil fonksiyon ve sayısının arttığının gösterilmesine dayanarak (28) CSF'lerin neonatal sepsisin tedavisi veya engellenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Yanık ve cerrahiye sekonder nötropenilerde de CSF'lere cevap olabilir.

SONUÇ

CSF'ler nötropeni ile komplike olan klinik durumlarda morbidite ve mortaliteyi düşürücü, yaşam kalitesini arttırıcı potansiyele sahip biyolojik ajanlardır. Gelecekteki klinik araştırmalarda aşağıda belirtilen prensipler gözönüne alınmalıdır:

1. CSF'lere cevap olabilmesi için hematopoietik prekürsör hücrelerin sağlam olması gerekir. Aplastik anemi ve MDS gibi hastalıklarda kısıtlı veya gecikmiş bir cevap paterni beklenmelidir.

2. Hematopoez çeşitli uyarıcı ve inhibitör faktörlerin etkisi altında gerçekleşmektedir. Hala çoğu klinik çalışmalarda yapılan, CSF'lerin suprafizyolojik dozlarda kullanımıdır. Bu da gerçekte olması gereken dengelere uymamaktadır.

3. CSF verilmesinin zamanlaması, alınan sonuçlar üzerinde önemli rol oynamaktadır. CSF verilmesini takiben nötrofillerde görülen erken-akut artış kemik iliğindeki nötrofillerin hızlanmış salınımına sekonderdir. CSF'ye bağlı olarak kemik iliğinde üretim artışı en az 5-6 gün değiştirilebilir. Bu nedenle tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalı, 1-3 gün gibi kısa süreli nötropenilerde infeksiyon riski düşük olduğu için CSF kullanılmamalıdır.

4. CSF'lerin hemen görülen ve hücre fonksiyonları üzerine olan etkilerinin belirlenmiş olmasına rağmen bu fonksiyonel etkinin klinik anlamı, CSF'lerin hücre sayısı üzerine olan etkisine göre daha azdır.

5. CSF'ler antibiyotikler ile in vivo sinerjistik etki gösterirler. Belirlenmiş infeksiyonların tedavisinde antibiyotikler ile kombine edilmeleri gerekir.

6. CSF'ler relatif olarak nontoksiktirler, tedavi sırasında iyi tolere edilirler. Etkinliklerinin kanıtlandığı durumlar için yaygın kullanıma uygun ilaçlardır.

7. CSF kullanımının pahalı olması, bu ilaçların kullanımını ciddi infeksiyon riski olan klinik durumlar ile sınırlandırmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bodey GP, et al. Ann Intern Med 1966;64:328-40.
2. Lieschke, et al. N Engl J Med 1992;327:28-35,99-106.
3. Dale DC. In: Sande ME, Roat RK (eds). Treatment of Serious Infections in the 1990s. New York: Churchill Livingstone. 1992:65-75.
4. Lopez AF, et al. J Clin Invest 1986;78:1220-8.
5. Athinson YH, et al. Immunology 1988;64:519-25.
6. Jaswon MS, et al. Br J Haematol 1990;75:181-7.
7. Yuo A, et al. Blood 1989;74:2144-9.
8. Kerrigan DP, et al. Am J Clin Pathol 1989;92:280-5.
9. Allen RC, et al. Blood 1992;80:95a.
10. Dale DC, et al. Medicine 1979;58:128-44.
11. Crawford J, et al. N Engl J Med 1991;315:164-70.
12. Trillet-Lenoir V, et al. Eur J Cancer 1993;29A:319-24.
13. Mortsyn G, et al. J Clin Oncol 1989;7:1554-62.
14. Herrmann F, et al. Am J Med 1990;88:619-24.
15. Gerharts HH, et al. Leuk Res 1993;17:175-85.
16. Memunaitis J, et al. N Engl J Med 1991;324:1773-8.
17. Taylor K, et al. J Clin Oncol 1989;7:1791-9.
18. Brandt SJ, et al. N Engl J Med 1988;328:869-76.
19. Sheridan WP, et al. Lancet 1989;2:891-5.
20. Nemunaitis J, et al. Blood 1991;78:1-7.
21. Dale DC. Blood 1993:81:2496-502.
22. Dale PC, et al. Blood 1990;6:87a.
23. Ganser A, et al. Am J Clin Oncol 1991;14(Suppl 1):34-9.
24. Antin JH, et al. Blood 1988;72:705-13.
25. Nissen C, et al. Blood 1988;72:2045-7.
26. Kojman S, et al. N Engl J Med 1990;23:920-1.
27. Groopman JE, et al. N Engl J Med 1987;317:593-8.
28. Miles SA, et al. Blood 1991;77:2109-17.
29. Cairo MS, et al. Blood 1990;76:1788-94.