

KAVRULMAMIŞ KAHVE ÇEKİRDEKLERİ KAN BANKASI SORUNLARINDAN BİRİNİ ÇÖZÜMLEMEDE KULLANILABİLİR(*)

Kan bankalarının süregelen en önemli sorunu, gereken gruptaki kanın bulunamamasıdır. Sorun, eldeki kanın istenen kan grubuna çevrilmesiyle çözümlenebilir.

Bu konudaki ilk olumlu çalışma New York Kan Merkezinden Jack Goldstein (PhD) tarafından, Amerika Kan Bankaları Derneği'nin Şikago'daki son toplantısında özetlenmiştir. Bu toplantıda Goldstein, arkadaşlarıyla birlikte yapmış olduğu, B grubu eritrositlerinin, O grubu eritrositlerine değiştirilmesiyle ilgili çalışmalarının sonuçlarını açıklamıştır.

Değişimi gerçekleştirmek için, kavrulmamış kahve çekirdeklerinde bulunan ve B grubu hücrelerin yüzeyindeki bir şeker molekülünü uzaklaştırarak, O grubu hücrelere dönüşmesini sağlayan α - galaktozidaz enzimi kullanılmıştır.

Goldstein bu enzimle yapılan çeşitli çalışmaların 1950'lere kadar dayandığını belirtmiştir. Bununla birlikte, ilk araştırmalarda kulla-

nıldığında, kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) membranı parçalanmış ve hücre metabolizması bozulmuştur.

Goldstein bunun, kırmızı hücreden antijenin uzaklaştırılması için uygun koşulların geliştirilmesi sorunu olduğunu söylemiş ve araştırma grubunun proje üzerinde 4 yıldır çalışmakta olduğunu eklemiştir.

Gerekli pH sağlandığı ve dönüşüm uygun biçimde gerçekleştirildiğinde, hücrelerin ozmotik şoklara karşı duyarlılığı değişmemekte, membran kolesterol ve asetilkolin - esteraz'ı normal düzeylerde kalmaktadır.

Dönüştürülmüş kanla ilgili hayvan deneyleri şebekelerde yapılmıştır. Plann uygulanabilirliğini gösteren araştırmalardan sonra, insandaki B grubu eritrositler kromium 51 ile işaretlenmiş, enzimatik olarak O grubuna dönüştürülmüş ve bu kandan birer mililitre üç normal gönüllüye verilmiştir.

(*) Nursen Ünlü (H.Ü. Eczacılık Fakültesi Endüstriyel Eczacılık ve Eczacılık İşletmeciliği Bölümü, Hacettepe - Ankara) tarafından JAMA, 247, 12, 1982'den çevrilmiştir.

Goldstein'a göre, işaretli hücreler, A, B ve O grubu kan taşıyan her üç gönüllüde de canlılıklarını korumuşlardır.

İşaretli hücrelerin %95'i 24 saat sonunda bile dolaşımda kalmış ve %50'si 1 ay sonunda da canlılıklarını korumuşlardır, ki bu, bir transfüzyon için yaklaşık normal değerlerdir.

Goldstein, bir sonraki aşamanın, enzimatik olarak dönüştürülmüş ve kromium 51 ile işaretlenmiş kanın tekrarlanan dozlar halinde gönüllülere verilmesi ve antikor oluşup oluşmadığının gözlenmesi ol-

duğunu belirtmiştir.

Bu aşama ile elde edilen başarı sonucu, ilgi, A grubu eritrositlerinin O grubu eritrositlerine değişmesini sağlayacak bir enzimin bulunması konusunda yoğunlaşmaktadır. Kuşkusuz bu geniş bir kitleyi etkileyecektir, çünkü Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %12'si B grubu kan taşıyan, %40'ının kanı A grubudur.

Goldstein New York Kan Merkezi'nde Hücre Biyokimyası laboratuvarının şefidir ve Cornell Üniversitesi Tıp Okulunda biyokimya doçentliği görevini yürütmektedir.

İNTERFERON'UN ÖN DENEMELERİ ÜMİT KIRICI, ANCAK ÇALIŞMALAR DEVAM EDİYOR... (*)

Günümüzde, interferon kanser tedavisinde kesinlikle olağanüstü bir ilaç değildir. Şimdiye kadar tamamlanan az sayıda klinik denemeden elde edilen sonuçlar, bilinen sitotoksik kemoterapi ile elde edilen sonuçlardan daha iyi değildir ve ilaç toksik yan etkiler ortaya çıkarmıştır. Buna karşın interferonun yararına ilişkin etkileyici bazı kısa raporlar ve cesaret verici deneysel sonuçlar bulunmaktadır. Bir hafta önce Londra'daki Royal Society'de biraraya gelen bilim adamları ve klinisyenler arasında, interferonun bazı kanserlerin tedavisinde hâlâ kullanılabileceği

doğrultusunda bir görüş hakimdi.

İnterferonun, virüsle enfekte olmuş hücreler tarafından, diğer virüslere karşı korunmak amacı ile oluşturulan bir protein yapısında olduğu bundan 25 yıl önce tanımlanmıştır. O zamandan beri, lökosit (α), fibroblast (β) ve immün (γ) interferon olmak üzere en az üç değişik tip insan interferonu bulunduğu saptanmıştır. α ve β interferon viral enfeksiyon ile, γ interferon ise antijenlere ve diğer immün uyarıcılara maruz kaldığında oluşmaktadır. Günümüzde bu üç tip interferonun alt tipleri de belirlenmektedir. Örneğin

(*) Ercüment Barlas (H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Galenik Farmasi Bölümü, Hacettepe - Ankara) tarafından Pharm. J. 228, 282, 1982'den çevrilmiştir.

en az sekiz değişik α interferon bulunduğu bilinmektedir.

Birleşik Krallık'ta Yapılan Kansere Araştırmaları

Royal Society toplantısında Dr. T.J. Priestman (Radyoterapi ve Klinik Onkoloji Bölümü, Dudley Road Hastanesi, Birmingham) Birleşik Krallık'ta, kanserde interferon kullanımını üzerinde yapılan ve hâ-lâ başlangıç aşamasında olan dene-melerin sonuçlarını özetledi.

Denemelerin çoğunda Wellcome'nin lenfoblastoid interferonu kullanılmaktadır (Bu, IV infüzyon veya IM injeksiyon ile verilen ve α interferonların karışımını %80 den daha saf olarak içeren bir preparattır.). Toksikite çalışmaları göstermiştir ki, maksimum tolere edilebilen doz IM injeksiyon için günde 7.5 mega ünit/m² iken IV infüzyon için günde 100 mega ünit/m² ye kadar çıkmaktadır (IV injeksiyon kabul edilemeyecek toksisiteye neden olur). Ancak, yüksek dozun daha etkili olacağına dair bir kanıt yoktur. Optimum doz interferonun antitümör aktivitesinin mekanizmasına bağlıdır, fakat bu mekanizma tam anlamı ile aydınlatılamamıştır. Örneğin, eğer ilaç bilinen sitotoksikler gibi direkt tümör üzerine etki ediyorsa yüksek doz optimal olabilir. Oysa ilaç organizmadaki savunma mekanizmalarını uyararak etki ediyorsa düşük doz belki daha iyidir. Çünkü interferonun immün mekanizmayı uyarcı etkisinin yüksek dozlarda azal-

dığı yolunda bazı deneysel sonuçlar bulunmaktadır.

Cambridge'de yapılan bir çalışmada, IV interferon, yulaf hücre si biçimindeki akciğer kanserinde denendi. Şimdiye kadar 6 hasta değerlendirildi, ancak hiçbir olumlu sonuç elde edilemedi. 16 malın melanomalı hastaya IM interferon verilmesi ile elde edilen sonuçlar da ümit verici olmamıştır. Bu 16 hastadan sadece biri ilaca cevap vermiş ve bu cevap hastalık tekrarlama-dan önce 8 ay sürmüştür.

Londra'da renal hücre kanseri üzerinde yapılan çalışmalar daha cesaret verici olmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlardan özellikle ilgi çekici olanı, interferonun sitotoksik tedaviye verilen cevabı değiştirdiği şeklinde bir görüşün doğmuş olmasıdır. Kemoterapiye dirençli iki hasta interferon ile tedavi edilmiş, ancak bu tedaviden görünür hiçbir yarar sağlanamamıştır. Aynı hastalar daha sonra aynı sitotoksik ajanlarla tekrar tedaviye alındığında uygulanan kemoterapiye cevap verdikleri görülmüştür. Bu durum Hodgkin'li bir hastada da gözlenmiş ve hastanın, tek başına verildiğinde hiçbir klinik cevap oluşturmayan interferon tedavisinden sonra, siklofosamid ve bleomisin'e karşı tekrar duyarlı hale geldiği belirlenmiştir. Her ne kadar tedavisiz geçen sürenin herhangi bir şekilde tümör duyarlılığını değiştirmesi ve sitotoksiklere cevabın interferon verilmeksizin oluşması mümkün ise

de Dr. Priestman interferonun bu olası etkisinin dikkate değer olduğunu belirtmiştir.

İnterferon İçin Güç Sınav

Birleşik Krallık'taki denemelerde interferon güç bir sınavdan geçmektedir. Şöyle ki, interferon sadece, artık hiçbir tedavi seçeneğinin kalmadığı veya ilaçla tedavinin sonuçsuz kaldığı ilerlemiş kanser vak'alarında kullanılmaktadır. (Mide, yumurtalık, testis kanseri ve miyelomayı içeren bu denemelerin çoğu henüz hiçbir sonuç vermemiştir.) Dr. Priestman, ilacın ilerlemiş kanser vak'alarında kullanılması yerine, metastazı önlemek amacı ile ameliyatlardan hemen sonra kullanılabilmesi geçerli bir bilimsel tartışma olmasına rağmen, bunun pek pratik olmayacağını belirtmiştir. Çünkü, bu tür denemelerin sonucu bir 25 yıl daha alnamaya-
caktır.

Dr. Priestman'a göre, şimdiye kadar elde edilen «ilginç» sonuçlar daha iyileştirilmediği sürece interferon araştırmacılar için önemli bir uğraş konusu olmayacaktır. Bu sonuçlar belki değişik doz cetvellerinin, interferon kombinasyonlarının veya interferonun bilinen sitotoksiklerle kombinasyonlarının kullanılması ile elde edilebilir.

Birleşik Krallık'ta, göğüs kanseri olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, interferonun sitotoksik ajanlarla kombinasyonunun sağlığa zararlı belirgin bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Kemik

iliği depresyonunda hafif bir artış belirlenmiş ise de bu durum görünürde büyük bir problem değildir. Bu çalışmanın yararı hakkında bir sonuç çıkarabilmek için çok erken olmasına karşın, şimdiye kadar sadece sitotoksik ajan verilen 5 hastanın hiçbirinden cevap alınamamış, fakat sitotoksikle birlikte interferon verilen 6 hastadan ikisi kısmen iyileşmiştir.

Genetik mühendisliği teknikleri kullanılarak α interferonun ayrı alt tipleri üretilmektedir. Bu alt tipler değişik aktivitelere sahip olabilir ve daha az toksisite gösterebilir düşüncesiyle ilgi ile incelenmektedir. Ayrıca diğerlerine göre elde edilmesi daha güç olduğundan hakkında en az şey bilinen γ interferon kısa bir süre sonra klinik kullanıma sunulacaktır. γ interferonun α ve β interferonlardan daha etkin olduğunu destekleyen deney sonuçları vardır.

Bir antikanserojen ilaç olarak interferon ile çalışmaya Karolinska Enstitüsünden Dr. H. Strander de önyak olmuştur. 1971'de Dr. Strander, α interferon ile primer osteosarkoma üzerindeki denemelerine başlamış ve ilacı hastalara ameliyattan sonra metastazı önlemek amacı ile vermiştir. (Genellikle hastaların %80'i bir yıl içinde akciğer metastazından ölüyor.) Araştırmanın istatistiksel planlaması tatminkâr olmadığından, ümit verici görünen araştırma sonuçlarının yorumlanması güç olmuştur. Bu deneme, şu günlerde gereğince kont-

rol edilmiş olarak tekrar edilmektedir. Dr. Strander, toplantıda, interferonun bilinen kemoterapiden daha iyi sonuç vereceğine inandığını belirtmiştir. Çalışmanın ilginç yanı, diğer hastalarda böyle bir durum gözlenmediği halde, interferonun antitümör etki gösterdiği hastalarda antiviral etkisinin de görülmüş olmasıdır. Viral enfeksiyon sayısı metastaz görülen hastalarda azaltılamamıştır.

Dr. Strander, kemoterapi - interferon kombinasyonu ile Almanya'da yapılmakta olan bir osteosarkoma denemesinin çok iyi gittiğini belirtti.

Avrupa'da yapılan bir miyelomatozis çalışmasından elde edilen sonuçlar o kadar ümit verici değildir. Bir pilot çalışmadan elde edilen cesaret verici sonuçlardan sonra melfalan - prednizon kombinasyonu ile interferonu karşılaştırmak için bir çalışma düzenlenmiştir. Her ne kadar interferon bazı hastalarda iyileştirici etki göstermiş ise de bilinen sitotoksiklerden şimdiye kadar daha fazla görünür bir yarar sağlamamıştır.

Dr. Strander, gelecekteki çalışmalarda değişik tip interferonların kombinasyonlarının denenebileceğini belirttikten sonra γ interferonun α ve β interferonların etkilerini arttıracığı ve interferonun radyoterapiyi potansiye edebileceği yolunda bazı deneysel kanıtlar bulunduğunu söylemiştir.

Birleşik Krallık dışında, interferonla yapılan çalışmaların çoğunda saf olmayan (%0.1-1 saflıkta) lökosit interferonu kullanılmıştır.

Antiviral

Viral hastalıklarda interferonun kullanılması yolundaki çalışmalar Birleşik Krallık ve diğer ülkelerde yapılmaktadır. Fakat kanser çalışmalarında olduğu gibi, interferonun antiviral etkisinin değerlendirilmesi için henüz çok erkendir. İnterferon çoğunlukla, immünosüpresif hastalardaki viral enfeksiyonlar ve kronik hepatit gibi hayati tehlike olan durumlarda denmektedir.

Toplantıda, ABD'de yapılan çalışmalar Prof. T.C. Merigan (Stanford Üniversitesi, Tıp Okulu, California) tarafından tartışılmıştır. Prof. T.C. Merigan, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, interferonun esas etkisinin, viral hastalıktan henüz etkilenmemiş vücut bölgeleri için proflaktik etki olduğunu ileri sürdü. Lökosit interferonu, kanserli hastalardaki bir herpes zoster denemesinde etkili bulunmuştur. Şöyle ki, lökosit interferonu hastalığın yayılmasını ve visseral komplikasyonları önlediği gibi postherpetik nevrالjiyi de azaltmıştır. İmmün yetmezliği olan lösemili çocuklarda ölümcül olabilen herpes zoster üzerindeki bir interferon çalışması daha yeni sonuçlandırılmıştır ve interferonun plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.

B tipi kronik hepatiti olan hastalarda interferon - adenin arabinozid kombinasyonunun yalnızca ara A veya plasebo ile karşılaştırılması çalışması Prof. Merigan tarafından düzenlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları birkaç yıl sonra alınabilecektir. Fakat, yapılan bir pilot çalışma, interferonun hepatitte yararlı olabileceği fikrini vermiştir.

Prof. Merigan, interferonun, herpes genitalis vak'alarında ve sitomegalovirus hastalığı ve kuduz gibi diğer ciddi viral hastalıklarda, klinik denemelerde kullanılmasını gerektiği inancında olduğunu belirtmiştir.

Sağlanabilen interferon miktarının artması ile birlikte, Salisbury'deki soğuk algınlığı ünitesinde, soğuk algınlığından korunma üzerinde yapılan denemeler tekrar başlatılmıştır. Dr. G.M. Scott (MRC Klinik Araştırma Merkezi, Northwick Park Hastanesi), intranazal verilen interferonun, burun mukozasında yeterli yüksek konsantrasyona ulaşılabilirse etkili olabileceği yolunda güvenilir kanıtlar bulunduğunu belirtmiştir.

Çarpıcı Yan Etkiler

İnterferonla yapılan toksisite çalışmalarının sonuçları Dr. Scott tarafından tartışılmıştır. İntranazal uygulamanın, genellikle burun tıkanıklığı dışında bir yan etki oluşturmamasına karşın, paranteral verilmiş çarpıcı reaksiyonlara neden olabilir. Esas etki, ateş, baş ağrısı ve kırıklık gibi belirtileri kapsayan

«ateşli reaksiyon kompleksi» dir. Ayrıca lenfosit sayısında düşme ve serum kortizol düzeyinde «çarpıcı bir artış» göze çarpar. Bu belirtiler daha önceleri düşünüldüğü gibi kontaminantlardan değil, saf interferondan dolayı ortaya çıkmaktadır. (Bu da virüs enfeksiyonlarına karşı ateşli cevabın interferon tarafından oluşturulduğunu düşündürmektedir.) Grip benzeri belirtilerin indometazin tedavisi ile hafifletilebilmesi prostoglandinlerin bu durum ile ilgisi bulunduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalarda, grip benzeri reaksiyonlar genellikle tedaviye devam edilmesi sonucu yavaş yavaş yok olduğu halde, kırıklık devam edebilir.

İnterferonun en önemli yan etkilerinin tersinir kemik iliği depresyonu, saç dökülmesi ve büyümenin engellenmesi olduğu görülmektedir. Hayvanlarda karaciğer ve böbrek üzerinde etkileri görülmüştür. β interferonun α interferondan daha az toksik olabileceğine dair bazı raporlar bulunmaktadır.

Dr. Scott, interferona karşı antikorların oluşturulabileceğinin bulunduğunu ve interferon alan hastalarda oto-immün hastalık bildirilmemiş olmasına karşın, önemsiz enfeksiyonlar için parenteral interferon kullanılmasında dikkatli olunması gerektiğini belirtmiştir

İnterferon üzerindeki gittikçe artan sayıdaki klinik çalışmaların yanısıra, antiviral ve antitümör

aktivitesinin mekanizması üzerinde de oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Her iki mekanizma da henüz tam olarak anlaşılammıştır.

İnterferon direkt bir antiviral ajan olmayıp, virüs çoğalmasını hücre aracılığı ile inhibe ederek etki gösterir. İnterferon çok aktiftir, cevabı başlatmak için hücre başına yalnızca birkaç molekül gerekmektedir.

Dr. I.M. Kerr (Kraliyet Kanser Araştırma Laboratuvarları, Londra) toplantıda, interferonun etki göstermesi için hücre içine girmesi gerekkip gerekmediğinin henüz kesinlik kazanmadığını, fakat günümüzde hakim olan görüşün hücre zarından etki ettiği şeklinde olduğunu söylemiştir. İnterferon hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmakta ve daha sonra Dr. Kerr ve arkadaşlarının çalışmalarına göre viral protein sentezini inhibe eden çeşitli enzim sistemlerinin üretimini indüklemektedir. İnterferonun antiviral etkisinin çok yönlü olduğu düşünülmekte olup, virüs büyümesini çeşitli aşamalarda inhibe ettiğine dair raporlar bulunmaktadır.

Önceleri, interferonun sadece antiviral etkiye sahip olduğu ve diğer etkilerinin bu antiviral aktivitesinin bir parçası olduğu düşünülmüştür. Ancak, bugün bilinen, interferonun antitümör etkisinin virüsler üzerine olan etkisinden bağımsız olduğudur. Hayvanlarda, interferonun, virüslerin neden oldu-

ğu tümörleri olduğu gibi, kimyasal maddelerin neden olduğu ve kendiliğinden oluşan tümörleri de inhibe ettiği yolunda bulgular içeren kanıtlar vardır. Bilinen bir diğer konu da interferonun virüs inhibisyonundan başka birçok biyolojik etkileri olduğudur.

Dr. I. Gresser (Bilimsel Kanser Araştırmaları Enstitüsü, Fransa), interferonun antitümör etkisinin çeşitli mekanizmaları üzerine deneysel kanıtlar bulunduğunu açıklamıştır. Antitümör aktivite, tümör hücreleri üzerindeki direkt etkiden ileri gelebildiği gibi organizmanın tümörü yok etme kabiliyetini artırıcı bir indirekt etkiden de ileri gelebilir. (İnterferona in vitro dirençli hücreler enjekte edilen, interferonla korunmuş fareler üzerinde yapılan deneyler bu indirekt etkiyi kanıtlamaktadır.) Dr. Gresser, bu iki tip antitümör etkinin birbirlerine göre önemlerinin henüz bilinmediğini belirtmiştir.

Tümör hücrelerine olan direkt etkisi ile ilgili olarak; interferonun, hücre büyümesini yavaşlattığı ve böylece hücre çoğalmasını inhibe edebileceği ve sonuçta hücre ölümüne neden olabildiği bilinmektedir. (Bu etki tümör hücrelerine özgül gibi görünmemektedir ve normal hücrelerin bölünmesi de inhibe olmaktadır.) İnterferon aynı zamanda, tümör hücresinin yüzeyinde değişiklikler oluşturarak, hücrelerin, organizmanın savunma mekanizmalarına karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olabilir.

Olası indirekt antitümör etkiler, immün sistem öğelerinin interferon tarafından uyarılmasını içerir. Örneğin, ilaç «doğal öldürtücü» hücrelerin (tümörlere saldıran, immün sisteme ait bir grup hücre) aktivitelerini arttırabildiği gibi makrofajların fagositik aktivitelerini de arttırabilir. Fakat Dr. Gresser bu immün etkilerin biyolojik öneminden emin olmadığını belirtmiştir.

Bir başka olasılık, organizma

hücreleri tarafından üretiminin interferon tarafından indüklendiği bilinen prostoglandinler, histamin ve hormonların indirekt antitümör etkiye katkıda bulunabilecekleridir.

Dr. Gresser, interferonun bazı hastalarda antitümör ajan olarak klinikte yararlı olabileceğini tahmin etmektedir. Bununla beraber, kanıtlanmamış ise de bazı durumlarda interferonun tümör oluşumunu arttırabileceği konusuna dikkati çekmiştir.