

INTERFERONLARIN TOKSİSİTESİ YOK DEĞİL! (*)

Viral hastalıklara karşı doğal bir savunma aracı olan interferonun tedavi edici potansiyeli yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Önceki yıllarda yapılan çalışmalar interferonun istenilen miktarlarda temin edilememesine bağlı olarak yavaş ilerlemiştir. Ancak, büyük miktarlarda insan hücresi kültürü üretiminin daha verimli bir hale getirilmesi yanısıra bakterilerden interferon üretiminde rekombinant DNA kullanılmaya başlanması deneylerde ve klinikte kullanılan bütün interferon tiplerinin sınırsız miktarlarda üretilebilmesini mümkün kılmıştır.

Günümüzde kullanılan interferonlar, lökositlerden (α - interferon), fibroblastlardan (β - interferon) ve T lenfositlerden (γ - veya «immün» interferon) elde edilmektedir. Sözü edilen bu üç tip interferonun kendi içlerinde de bazı farklılıkları vardır. Örneğin herbiri diğerinden amino asit zincirleri açısından % 30 kadar farklı olan en az 13 farklı alt tipte α -interferon bulunmaktadır.

Kamuoyunda, interferon ile önceki yıllarda yapılan klinik çalışmalarla ilgili yaygın biçimde beliren olumlu kanı birçok hastanın, özellikle malign bir hastalığı olanların beklentilerini gereksiz ölçüde arttırmıştır. Yapılan son çalışmalarla interferonların normal hücre bölünmesinin düzenlenmesi, immün cevabın etkilenmesi ve viral enfeksiyonlar ile kanser üzerine olan direkt etkilerinin mekanizması daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarla ayrıca interferonların klinikteki kullanım alanları da günden güne genişlemektedir. Ancak interferonların toksisitesi yok sanılmamalıdır. Doz ve doz rejimine bakılmaksızın bütün interferon preparatlarının bazı santral sinir sistemi (SSS) toksisitelerinin olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmaktadır. Bu toksisitenin, günümüzde mevcut interferonların klinik kullanımında doz sınırlayıcı bir faktör olacağı muhtemeldir.

Interferonun SS toksisitesine ilişkin bir araştırma Rohatiner ve

(*) Ercüment Barlas (H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından Pharmacy International Mart 1984'ten kısaltılarak çevrilmiştir.

arkadaşları (St Bartholomew Hastanesi ve Kraliyet Kanser Araştırma Fonu Laboratuvarları, Lincoln's Inn Fields, Londra) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar miyelojen lösemi tedavisi için Faz I çalışmaları temel alınarak seçilmiş olan dozda verilen HuIFN- α N ve gen ile klonize edilmiş HuIFN- α_2 'nin SSS yan etkilerini planlı bir çalışma ile araştırmışlardır. Çalışmada sekizi prospektif üçü retrospektif olmak üzere 11 hasta incelenmiştir. Bu hastaların yedisine spesifik aktivitesi 2.13×10^8 U mg⁻¹ protein olan HuIFN- α N (Wellcome Araştırma Laboratuvarları), dördüne ise spesifik aktivitesi 2×10^8 U mg⁻¹ protein olan ve gen ile klonize edilmiş HuIFN- α_2 (Shering Plough) verilmiştir. Bütün hastalar günde en az 100×10^6 U mg⁻²'lik dozu yedi gün süre ile ve sürekli i.v infüzyon ile almışlardır (Hastalardan biri beş gün süre ile bu dozun iki katını almıştır). Klinik toksisite, hastaların genel durumları hergün gözlenerek ve zihinsel bir bozukluğun olup olmadığını ortaya çıkarmak amacıyla doğrudan hasta ile görüşülerek tayin edilmiştir. Hastalara planlı bir psikometrik test uygulanmamıştır.

Bütün hastalarda yüksek ateş, iştahsızlık, yorgunluk ve halsizlik gözlenmiştir. Bu belirtiler grip belirtilerine benzemektedir. İnterferon tedavisine başladıktan 24-72 saat sonra onbir hastanın yedisinde sersemlik hali gözlenmiştir. Hastaların zihinsel bir bozuklukları

yok gibi görünmekteyse de yapılan görüşme derinleştirildikçe içlerine kapanık oldukları, sorulara yavaş cevap verdikleri, çevreleri ile ilgisiz oldukları ve günün büyük bir kısmını uyuyarak geçirdikleri ortaya çıkmıştır. Bir hastada üçüncü günde ciddi bir bronkopnömoni gelişmiştir. Bu hastanın bazı belirtileri hipoksiye bağlı olabilir. Yedi hastanın üçü servisteki fizik çevreyi biliyor olmalarına rağmen yer ve zaman kavramlarını yitirmişlerdir. Bir hastada interferon infüzyonunun (HuIFN- α_2) tamamlanmasından sonra vizüel halüsinasyonlar ortaya çıkmış, bir diğeri ise uyanık ve tamamen uyum sağlamış gibi görünse de sersemlik hissinden, uyuşuktuktan ve çevreyle olan ilgisinin bir dereceye kadar kopmasından şikayet etmiştir. Üç hastada SSS rahatsızlıklarına ilişkin klinik kanıt bulunmamıştır. Hastalarda fokal nörolojik belirtiler ortaya çıkmamıştır.

İnterferonla tedavi öncesinde çekilen elektroensefalogramlar iki hastadaki minör değişiklikler dışında normal bulunmuştur. İnterferon infüzyonu sırasında bütün hastalarda, SSS toksisitesine ilişkin klinik kanıt bulunup bulunmamasına bakılmaksızın dönüşebilir şiddetli anormaliteyi gösteren bir karakteristik tablo gelişmiştir.

Doruk serum interferon düzeyleri $268-2500$ U ml⁻¹ arasında değişmiştir. Bir hastada serum interferon düzeyi 1000 U ml⁻¹'den