

İnterferonlar

INTERFERONES

Uz.Dr.Semanur KUYUCU, Uz.Dr.Necdet KUYUCU, Doç.Dr.Gülsan YAVUZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

İlk olarak 1957 yılında Isaac ve Linder mann tarafından keşfedilen interferonlar, antiviral, immunmodulator ve antiproliferatif etkinliğe sahip, protein/glikoprotein yapısında bir grup biyolojik yanıt düzenleyicisidirler. Vücut hücreleri yabancı bir madde ile uyarıldığında üretilip salgılanan üç fonksiyonel tip içermektedirler (tablo D-

İnterferon Üretimi

İnterferon (IFN) üretimin indükleyen ajanlar; yabancı nükleik asitler, yabancı hücreler ve yabancı antijenler olarak üç kategoride toplanabilir. Yabancı hücre ve antijenler indüksiyonu hücre yüzeyinde, nükleik asitler ise hücre içinde yapar.

Viral nükleik asitin hücre içinde varlığı ve çoğalması, IFN geninin baskıdan kurtulmasına yol açar. bu yolla sentez edilen IFN hızla hücre dışı sıvıya salınır ve infekte hücreleri, komşu hücreleri ve distal hücreleri virüs enfeksiyonuna karşı korur (1).

Laboratuvar koşullarında büyük miktarlarda IFN üretimi için ise iki ana' metod kullanılmaktadır;

1. IFN indükleyici ajanlarla çok sayıda insan hücrelerinin stimülasyonu; Hangi tip IFN elde edilmek isteniyorsa, kaynak hücre tipi ve indükleyici ajanların spesifik kombinasyonu yapılır.

2. Rekombinant DNA tekniği; 1979'da IFN genlerinin bulunmasından sonra bu teknikte büyük miktarlarda ve pürifiye rekombinant alfa, beta ve gamma IFN sentezi mümkün olmuştur.

Alfa ve beta genleri 9. kromozom üzerinde yer almaktadır ve birçok ortak özelliğe sahiptirler. 12. kromozomda yer alan gamma geninin ise bunlarla hiçbir homolojluğu yoktur (1).

Geliş Tarihi: 20.03.1992

Kabul Tarihi: 15.09.1992

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Semanur KUYUCU
AÜTF Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları ABD

İnterferon Etkisinin Moleküler ve Fizyolojik Temeli

1. IFN-Reseptör Etkileşimi;IFN'un hücrelerle etkileşimi, IFN molekülünün hücre membranı yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması ile olur; IFN hücre içinden etki edemez. Alfa ve beta IFN'lar tek tip reseptörlere bağlanır, gamma ise farklı bir reseptör kullanır (1).

2. IFN ile Aktive edilmiş Durumun Hücreler Arası Transferi; IFN ile muamele edilmiş hücreler, IFN'a maruz kalmamış hücrelere antiviral aktiviteyi transfer edebilme yeteneği kazanırlar, bu transfer için doğrudan hücre-hücreye temas gereklidir (1).

3. Hücre İçi BioMmyasal Etkiler; IFN hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak ikincil hücre "sinyal moleküllerini" indükler. Bu moleküller ise diğer bir gen serisini baskıdan uzaklaştırarak antiviral etkili efektör moleküllerin sentezine yol açarlar. IFN ile etkileşime girmiş hücrelerde en az iki enzim düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (2,5). Adenyl sentetaz ve dsRNA bağımlı protein kinaz. Bu enzimler aracılığı ile gerçekleştirilen viral RNA translasyonu inhibasyonu, IFN en önemli etkilerinden biridir.

IFN'a maruz kalan hücrelerdeki biokimyasal değişiklikler 3 metabolik yola oluşur;

1. Proteinkinaz Yolu: dsRNA ve IFN, inaktif protinkinazı aktive eder. Aktif protein kinaz, peptid zincir elongasyon faktörünü (elf-2) fosforile ederek inaktivasyonuna neden olur ve protein sentezi bozulur.

2. Nükleaz Yolu: IFN 2'-5' oligoadenilat sentezini indükler. Bu da, RNA'yı parçalamak üzere endoribonükleazı aktive eder. RNA parçalanması ile protein sentezi inhibe edilir.

3. m-RNA Metilasyon Yolu: IFN, mRNA metilasyonu işlemi inhibasyonu ile RNA translasyonunu ve sonuçta protein sentezini bozar.

Bu metabolik yollar virüs spesifik değildir ve kaynakçının tümoral hücrelerinde protein sentezini inhibe edebilir (1,2).

Tablo 1. interferon tipleri

IFN TİPİ	BİOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	İNDÜKLEYİCİ AJANLAR	KAYNAK HÜCRE	KROMOZOM	ANA ÖZELLİK
ALFA IFN (α -IFN)	166 aa protein 20'den fazla subtip en az türe spesifik	Virüs ds RNA mikrobiale ürünler organik polimerler Düşük MA maddeler	B ve null lenfositler Makrofajlar	9	Anti viral etki
BETA IFN (β -IFN)	166aaagliko protein, 2 subünit daha fazla türe spesifik	Virüs ds RNA Mikrobiale ürünler organik polimerler	Fibroblastlar Epitel hücreleri	9	Antiproliferatif etki
Gamma IFN	146aaaglikoprotein, 1 subünit, en fazla türe spesifik	T lenfosit mitojenleri, antijenler kalsiyum iyonoforezli, phorbol esterleri	T lenfositleri	12	immünmodülatör etki

İnterferonun Biyolojik Etkileri

- Antiviral etki
- immünmodülatör etki
- Antibakteriyel/Antiprotozoal etki
- Antitumor, Antiproliferatif etki
- Hormon benzeri etki
- Diferansiyasyon etkisi

1. Antiviral Etki

IFN'ların viral infeksiyonlardaki etki mekanizmaları;

- Direkt antiviral etki (Protein sentezini bozan metabolik yolların indüksiyonu)
- Antiviral aktivitenin hücreler arası transferi
- IFN'ların sinerjistik etkileri ile aktivitenin potansiyalize olması
- Vİrusla infekte hücreleri tahrip eden konakçı lökositlerin aktivasyonu

Virüsün organizmaya girdiği yerde lokal olarak üretilen IFN, komşu hücre reseptörlerini etkileyerek hücreleri virusa dirençli hale getirir. Aynı zamanda, transfer mekanizması ile, IFN'un yeterli yayılamadığı distal ve yüzeysel hücrelerde de antiviral aktivite hızla artar. Alfa ve Beta IFN'lar dolaşıma da yayılır ve uzak hedef organları korur (1).

2. İmmünmodülatör Etki

IFN'ların immün sistemdeki etki yerleri;

- Antikor formasyonu
- Mix lenfosit reaksiyonu
- Graft rejeksiyonu
- Makrofajlar
- Sitotoksik T hücreleri
- Naturel Killer (NK) hücreler
- İnterlökinler
- MHC ekspresyonu

IFN gamma, antiviral etkiyle kıyaslandığında, immünmodülasyonda diğer IFN tiplerine göre daha aktiftir d)-

IFN'ların immün sistemdeki etkilerini tek tek inceleyecek olursak;

a. B lenfositler ve antikor yapımına etkisi

Düşük dozda ve geç dönemde verilirse antikor yapımını artırır. Yüksek dozda ve antijenle aynı anda verilirse üretimi baskılar (1,3).

b. Hücresele immunitete etkisi

Genellikle inhibe eder, düşük dozlarda verildiğinde graft atılımını artırır. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu üzerindeki etkileri değişkendir (1,3).

c. Makrofajlar üzerindeki etkisi

Makrofaj-monosit serisi hücreleri aktive ederek nonspesifik fagositozu, makrofaj Fc reseptörlerini artırarak spesifik fagositozu indükler (1).

Gamma IFN'un MAF'un majör komponenti olabileceği ve bu yolla makrofajların tümör hücreleri için spesifik aktivitesini artırabileceği öne sürülmektedir (1,3).

d. Sitotoksik T hücrelere etkisi

Sitotoksik T hücreleri reaktivitesini artırır ancak otolog tümör hücrelerine karşı T hücre yanıtını inhibe eder (1,3).

e. Naturel killer (NK) lenfositlere etkisi

Naturel killer hücreler, tümör hücreleri veya mikroorganizmalarla enfekte olmuş hücreler için spontan spesifik sitotoksikite gösteren büyük granüllü hücrelerdir. IFN bu hücrelerin aktivitesini direkt olarak artırır. Bu olgu, kanserli hastalarda yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır (1,3).

f. İnterlökinlerle etkileşimi

IL-2, T lenfositlerden gamma IFN salımını uyarır. GM-CSF ise makrofajlardan alfa ve beta IFN üretimini artırır (1).

g. Hücre membranları üzerindeki etkisi

İmmün cevabın regülasyonunda önemli olan Fc reseptörleri, p2 mikroglobulin ve histokompatibilite

Tablo 2. Klinik kullanımdaki interferonlar ve yeni klasifikasyonu (1985)

YENİ	ESKİ	TİCARİ İSİM
interferon alfa-N1	Lenfoblastoid IFN	Wellferon (Wellcome)
interferon alfa [LE]	LökositIFN	—
interferon alfa-2a	Rekombinant alfa-A IFN »	Roferon-A (röche)
interferon alfa-2b	Rekombinant alfa-2 IFN	Intron-A (Schering)
interferon alfa-2c	Rekombinant alfa-2 argIFN	Boehringer Ingelheim Ltd.
interferon beta	Fibroblastoid beta IFN	—
rIFN-beta	Rekombinant beta IFN	—
interferon gamma	Immune IFN	Polyferon
rIFN-gamma	Rekombinant gamma IFN	Immuneren (Biogen)

(MHC) antijenleri gibi yüzey markerlarının ekspresyonunu artırır. Class I MHC antijenlerini her üç IFN tipide artırırken, Class II antijenlerini sadece gamma IFN artırır. Class I antijenler sitotoksik T lenfositler tarafından, Class II antijenler ise regülatör (helper-supresör) T lenfositler tarafından enfekte veya patolojik hücrenin tanınması ve lizisine yol açarlar (1).

3. Anitprotozoal ve Antibakteriyel Etki

IFN'lar mikroorganizmanın hücre penetrasyonunun inhibisyonu ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonu yoluyla bazı bakteriyel, protozoal ve riketsial infeksiyonlara karşı savunmada rol oynarlar. Özellikle malyarya, tripanozoma, leishmania, pnömokok, salmonella, shigella, E. Coli ve ehlamidia psittaci en etkin oldukları mikroorganizmalardır (1).

4. Antitümör ve Antiproliferatif Etki

IFN'ların antitümör etki mekanizmaları şunlardır;

a. Hücre bölünmesinin direkt inhibisyonu: Toksik etki olmaksızın hücrelerde büyüme hızını azaltır, hücre siklusunun tüm fazlarını uzatır. Hücre büyümesi inhibisyonunun, intrasellüler 2'-5'-A-sentetaz, protein kinaz ve siklik AMP artışı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (D-

b. İmmunmodulasyon

c. Tümör viruslarının inhibisyonu

d. Makrofajların, NK hücrelerin, sensitize T lenfositlerinin ve antikör bağımlı sellüler sitotoksitenin aktivasyonu

e. Gamma IFN ile direkt sitolizis

f. Onkojen ekspresyonunun inhibisyonu: IFN'un tümör hücre kültürlerinde malign fenotipte parsiyel geri dönüşe yol açtığı gösterilmiştir (4).

g. MHC antijenleri ekspresyonunu artırması yanında, benzer şekilde, tümör antijenlerinin de ekspresyonunda artışa ve böylece bu hücrelerin immun sistem tarafından tanınmasına neden olur.

h. IFN tiplerinin sinerjistik etkiyle sitolizisi artırıcıları (1).

İnterferonların Klinik Kullanımı

İnterferonlar 1980'lerde rekombinant teknikle üretilmeye başlandıktan sonra, geniş klinik denemelerde

kullanılmıştır. Halen 5000'in üstünde hastada faz I-II çalışmaları devam etmektedir. 1986'dan itibaren ABD'de yasal olarak kullanımına izin verilmiştir (5).

Halen klinik çalışmalarda kullanılan 9 adet doğal veya rekombinant IFN çeşidi mevcuttur (Tablo 2).

Bunların arasında en yaygın kullanılan ve etkili sonuç alınanlar IFN alfa-2a ve IFN alfa-2b'dir. Ayrıca IFN alfa (LE), rIFN gamma, IFN alfa-N1 ve rIFN beta ile de yapılan daha küçük kapsamlı ve tedavi sonuçları değişken çalışmalar mevcuttur.

Alfa IFN, şaşırtıcı ölçüde geniş bir hastalık grubunda önemli etkinliğe sahiptir. Bazı ülkelerde, dokuz malignansi ve beş viral hastalığın tedavisi için ilaç olarak kabul edilmiştir (Tablo 3) (5,6,7).

Bu endikasyonların dışında, henüz deneme halinde olan diğer kullanım yerleri şunlardır;

a. Hematoloji-Onkoloji grubu hastalıklar

- Mesane Ca (intravezikal) (8)
- Över Ca (intraperitoneal) (8)
- Hodgkin lenfoma (6)
- ALL/ANL (8,9,10)
- Myelodisplastik sendromlar (11,12)
- Kronik lenfositik lösemi (13)
- Akut myelofibrozis (14)

Tablo 3. Alfa IFN tedavisi için dünya çapında kabul edilmiş endikasyonlar

- Hairy celi lösemi
- Kronik myelositer lösemi
- Non-hodgin lenfoma
- Multiple myeloma
- Kutanöz T celi lenfoma
- Kaposi sarkoma
- Malign melanoma
- Bazal celi Ca.
- Renal celi Ca.
- Kronik hepatit B
- Kronik hepatik C (NANB)
- Kronik hepatit D
- Laringeal papillomatozis
- Condylomaacuminatum

- Hisiositozis-x (15)
- Hemanjiomatozis (16)
- Polycythemia vera (17)
- Esansiyel trombositemi (18)
- İdyopatik trombositopenik purpura (19)
- Kronik granüloematöz hastalık (20)
- Hiperimmunglobulin E sendromu (21)
- Angioimmunoblastik lenfadenopati (22,23)
- b. Diğer
- Asemptomatik HIV enfeksiyonu (24)
- Behçet hastalığı (topikal+sistemik) (25)
- Waldenstrom makroglobulinemisi (26)
- Romatoid artrit (27)
- Diskoid ve subakut kütanöz LE (28)
- Kronik progresif multiple skleroz (29)
- SSPE (30)
- Genital herpes, diğer herpetik dermatitler (31)
- Visseral/kütanöz leishmaniazis (32,33)

İNTERFERON İLE KOMBİNE TEDAVİ ŞEKİLLERİ

A. IFN Tiplerinin Kombinasyonu

In vitro yapılan çalışmalarda gamma IFN'un, alfa veya beta ile kombine kullanımının, antiviral ve antitumor aktivitelerinde sinerjistik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (1).

Ancak bu konuda yapılmış klinik çalışmalarda, kombinasyonların üstünlüğüne ait çelişkili sonuçlar saptanmış ve kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ayrıca gamma IFN diğerleri ile kombine kullanıldığında, daha ağır toksisite bulguları ortaya çıkmıştır (34,35,36).

B. IFN ve Kemoterapi Kombinasyonları

IFN kemoterapötiklerle birlikte verildiğinde ya ilacın hücresel uptake'nin artması, hücre siklusu etkileri gibi bazı mekanizmalar yoluyla sinerjistik etki yapar veya sitotoksiklerden tümü ile değişik mekanizmalar yoluyla tamamlayıcı aktivite gösterir (8).

Klinik çalışmalarda IFN ile kombine edilen kemoterapötikler ve kombinasyonların denendiği malignansiler şunlardır (5,8,10,37,38).

- Doxorubicin: Renal cell Ca, Melenoma, Over Ca
- Cyclophosphamide: Multiple myeloma, Non-Hodgkin Lenfoma, Renal cell Ca
- 5-Fluorouracil: Kolon Ca
- Vinblastine: Renal cell Ca, Kaposi sarkoma
- Cisplatin: Over Ca
- Dacarbazine: Malign melanoma
- Deoxyformycin: Hair cell lösemi
- Chlorambucil: Multipl myeloma, NHL, Hodgkin lenfoma

- Melphalan+Prednizon: Multipl myeloma
- Hydroxyurea: Kronik myelositik lösemi

in vitro olarak bunların çoğu ile sinerjistik etki gösterilmiş ancak klinik çalışmalarla henüz hepsi doğrulanmamıştır. Bu kombinasyon çalışmaları, gelecekteki en önemli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır.

C. IFN ve Antiviral Ajan Kombinasyonları:

IFN+Acyclovir: Kronik hepatit B, Herpes ensefaliti (36)

IFN+Zidovudine; Erken evre HIV enfeksiyonu (24)

Bu kombinasyonlarla ilgili deneme çalışmaları halen devam etmektedir.

D. IFN ve Radyoterapi Kombinasyonu,

IFN'ların normal fare hücrelerini radyasyona karşı koruduğu ancak malign fare hücrelerini radyasyona duyarlı hale getirdiği bulunmuştur. Bu kombinasyonun büyüme hızı üzerindeki etkisi, her bir tedavinin etkilerinin toplamından fazladır. Bu nedenlerden ötürü, kanserli hastaların tedavisinde bu kombinasyon üzerinde hala çalışılması gerekmektedir (19).

IFN Tedavisinde Uygulama Yolları

- İntravenöz: Bolus veya infüzyon (12-24 saatte)
- Subkutan
- İntramüsküler
- İntravezikal: Mesane Ca
- İntraperitoneal: Over Ca
- İntralezyoner: Cilt kanserleri
- İntratekal/intraventriküler: SSPE
- Topikal
- İntranazal: Tekrarlayan Rhinovirus enfeksiyonlarında

İnterferonların Yan Etkileri

IFN tedavisi alan bütün hastalarda tedavi boyunca birtakım yan etkiler gözlenmektedir.

Faz I-II çalışmalarında sistemik IFN alfa IFN tedavisi alan erişkin ve çocuk, toplam 1403 hastanın verilerinin değerlerinin değerlendirildiği bir analizde, yan etkiler ve insidansları şu şekilde saptanmıştır (Tablo 4) (5,8).

Yan Etkilere Ait Genel Özellikler

— Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, doz ve yaşla orantılı olarak artmaktadır, çocuklarda daha hafif olmaktadır.

— Tüm yan etkiler hızla reverzibldir; toksik etkisinin derecesine göre doz ayarlaması yapıldığında veya kesildiğinde ortadan kalkmaktadır.

— Tedavinin ilk iki haftasından sonra sıklıkla, ilaca tolerans artışı ile taşiflaksi gelişmektedir.

— Yan etkiler açısından IFN tipleri arasında önemli bir fark yok ancak gamma IFN ile biraz daha sık ve ciddi etkiler görülmektedir.

Tablo 4. Alfa IFN tedavisinde yan etkiler ve insidansları

YAN ETKİ	GENEL İNSİDANS (%)	GRADE 3-4	SEMPTOMLAR
influenza benzeri semptom	96	37	Ateş, halsizlik, titreme, halsizlik
Bulantı/Kusma	42	5	—
Diğer GI belirtiler	24	2	Diyare,karın ağrısı
SSS Bulguları	33	7	Somnolans konfüzyon, ajitasyon,
KVS Bulguları	12	2	Hipotansiyon, taşikardi
Alopesi	6	<1	—
Kilo kaybı	5	1	—
KCFT Geçici yükselme	10	0	—
Renal disfonksiyon	0	0	Asemptomatik proteinüri
Hematolojik etkiler		—	Lökopeni, nadiren anemi, trombositopeni
Solid tümörlerde	15		
Hematolojik malignitelerde	23		

— intravenöz uygulamada subkutan veya intramusküler uygulamaya göre toksik etkiler daha belirgin olmaktadır.

— Organ sistemlerinde kümülatif toksisite gelişmemektedir.

— Malign hastalıklarda, özellikle kemoterapi ve IFN kombinasyon tedavileri verilirken, IFN'un hematolojik (sitopenik) etkileri gözden kaçırılmamalıdır.

— Hastaların %1 Tinde, yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalmıştır (36).

interferon Antikorları

İlk kez 1987'de saptanmıştır. Biossay, IRMA, ELISA, EIA yöntemleri ile tayin edilebilmektedir.

Çoğu neoplastik hastalıklarda %0-44 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (3,8,36).

IFN antikorları mevcut olan hastalarda, yanıtın belirgin olarak düştüğü ve rölaps sıklığının arttığı iddia edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, serum nötralize edici antikorların, IFN alfa 2-a ile %24.4, IFN alfa 2-b ile %2.4 oranında geliştiği saptanmıştır (3,8).

KAYNAKLAR

1. Stanton GJ, Weige, DA. Interferon review invest radiol 1987; 22:259-73.
2. Lever AM. Antiviral actions of interferon. Interferons 1985; 3:4-6.
3. Silver HKB. Immune effects. In: Silver HKB (ed). Interferons in cancer treatment Canada: MES, 1986:1-10.
4. Friedman RM, Growht factors and oncogenes. In: Silver HKB (ed). Interferons in cancer treatment. Canada: MES, 1986:11-6.
5. Spiegel RS. Alpha interferons: A Clinical Overview Urology 1986; 34(4) Suppl:75-9.
6. Rohatuer AZ. Interferon alpha in Lymphoma. Br J Haematol 1991; 79(1) Suppl:26-9.

7. Schiffer CA. Interferon studies in the treatment of patients with leukemia. Semin Oncol 1991; 18 (Suppl 7): 1-6.
8. Spiegel R, intron-A. Clinical overview and future directions. Sem Oncol 1986; 8(3) Suppl (2):89-101.
9. Einhorn S, Ost. A. Prolonged remission induced by interferon alpha in a patient with refractory T-cell ALL Lancet 1990; 335:794-5.
10. Rath MS, Foon KA. Alpha interferon in the treatment of hemotologic malignancies. Am J Med 1986; 81:871-81.
11. Maiolo AT, Cortelezzi A. Recombinant gamma interferon as first line therapy for high risk myelodysplastic syndromes. Leukemia 1990; 4(7):480-5.
12. Nand S, Ellis T, Messmore H. Phase II trial of recombinant human interferon alpha in myelodysplastic syndromes. Leukemia 1992; 6(3):220-3.
13. Bousiotis VA et al. interferon alpha-2b therapy in untreated early stage B-chronic lymphocytic leukemia patients one year follow up. Br J Haematol 1991; 1 (79 suppl):30-3.
14. List AF, Kummet TD. Acute myelofibrosis: Response to recombinant human interferon alpha-2a. Leuk Res 1990; 14(4): 321-6.
15. Sato Y, Ikeda Y. Histiocytosis-x: Successful treatment with recombinant interferon alpha-a. Acta Pediatr Jpn 1990; 32:151-4.
16. Ezohowitz A, et al. interferon alpha therapy of haemangiomas in newborns and infants. Br J Haematol 1991; 1 (79 suppl):67-8.
17. Silver RT. Arrew treatment for polycythemia vara: Recombinant interferon alpha. Blood 1990; 76(4): 664-5.
18. Legrand C, et al. Platelet thrombospndis and glycoprotein IV abnormalites in patients with essential thrombocythemia: Effect of alpha-interferon treatment. Am J Hematol 1991; 38(4):307-13.
19. Hurtado R, Pita L. Recombinant inteijron alpha-2b in refractory idiopathic immune Thrombocytopenia. Blood 1990; 75(8):1744-6.

20. Woodman RC, Erickson RW, Rae J. Prolonged recombinant interferon gamma therapy in chronic granulomatous disease. *Blood* 1992; 79(6):1558-62.
21. King CL, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome by interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(24): 10085-9.
22. Siegert W, et al. Recombinant human interferon alpha in the treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Results in 12 patients. *Leukemia* 1991; 5(10):892-5.
23. Schwartzmeier SD, et al. Interferon-alpha induces complete remission in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1991; 79(2): 1336-7.
24. Lane CH,*Davey V, et al. Interferon alpha in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1990; 112 (11):805-11.
25. Hamuryudan V, et al. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's Syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8(1):51-4.
26. Bhaunani M, Maroles J. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with alpha interferon. *J Clin Pathol* 1990; 43(5):437.
27. Cannon GW, Pnics GH, Emkey RD, et al. Double-blind trial of recombinant gamma interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32:964-73.
28. Thivolet J, Nicholas FI. Recombinant interferon alpha-2a is effective in the treatment of discoid ant subacute cutaneous LE. *Br J Dermatol* 1990; 122:405-9.
29. Kastrukoff LF, et al. Systemic lymphoblastoid interferon therapy in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(12):1936-41.
30. Yoshioka H, et al. Administration of human leukocyte interferon to patients with SSPE. *Brain Dev* 1989; 11:302.
31. Shupack J, Stiller M, Knobler E, Ackerman C. Topical a-IFN in recurrent genital herpes simplex infection A-double blind, placebo-controlled clinical trial. *Dermatologica* 1990; 181:134.
32. Badono R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Eng J Med* 1990; 322(1):16-21.
33. Kürkcüoğlu N, et al. Interferon gamma therapy for cutaneous leishmaniasis [letter]. *Arch Dermatol* 1990; 126(6):831-2.
34. Bisceglie AM, Rustgi VK, et al. Therapy of chronic Hepatitis-B with recombinant human alpha and gamma interferon. *Hepatology* 1990; 11:266-70.
35. Kloke O, Way D. Treatment of chronic myelogenous leukemia with interferons alpha gamma. *Blut* 1990; 61:45-6.
36. Perrillo RP. Treatment of chronic Hepatitis-B with interferon; experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989; 9(4):240-8.
37. Bonnem EM. Alpha interferon: Combinations with other antineoplastic modalities. *Semin Oncology* 1987; 14(2):48-60.
38. Wadler S, Schwartz E. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agent. *Cancer Research* 1990; 50:3473-86.