

Dermatolojide İnterferon Tedavisi

Interferon Therapy in Dermatology

● Güllü Gencebay, ● Özge Aşkın, ● Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnterferon (IFN), antiviral, antiproliferatif ve immüno-regulatorik etkileri bulunan terapötik olarak kullanılan ilk sitokindir. Dermatolojide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı olarak kondiloma aküminata, AIDS ilişkili Kaposi sarkomu, melanom ve kronik granümatöz hastalıkta kullanılmaktadır. Endikasyon dışı kullanımda kütanöz T-hücreli lenfoma, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz, keratoakantom, keloid, verruka vulgaris, hemanjiomlar ve Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar bulunmaktadır. IFN- α 2a, α 2b, β ve γ en sık kullanılan formlardır. Bu derlemede IFN'nin etki mekanizması, antiviral, antiproliferatif, immüno-regulatorik etkileri, dermatolojideki klinik kullanımı, yan etkileri ve kontraendikasyonlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, dermatoonkoloji, interferon, tedavi

ABSTRACT

Interferon (IFN) is the first cytokine to be used therapeutically with antiviral, antiproliferative and immunoregulatory effects. Dermatologic Food and Drug Administration approved indications for IFNs include condyloma accuminata, AIDS-related Kaposi sarcoma, melanoma, chronic granulomatous disease. Off-label dermatologic uses are cutaneous T-cell lymphoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, keratoacanthoma, keloid, verruca vulgaris, hemangioma and Behçet disease. IFN- α 2a, α 2b, β and γ are the most common forms used in skin diseases. This review will focus on mechanism of action for IFNs, antiviral, antiproliferative and immunoregulatory effects, the dermatologic indications, side effects and contraindications.

Keywords: Dermatology, dermatooncology, interferons, treatment

Giriş

İnterferonlar (IFN), 1957 yılında Isaacs ve Lindenmann tarafından keşfedilen, çeşitli uyarılara karşı hücrelerden salgılanan antiviral etkiye sahip proteinlerdir. Terapötik olarak kullanılan ilk sitokindir (1). Antiviral, antiproliferatif ve immüno-regulatorik etkileri bulunmaktadır (2).

Nükleotid dizilerine, spesifik reseptörlerine ve kimyasal yapılarına göre tip 1 IFN, tip 2 IFN ve IFN benzeri sitokinler olmak üzere sınıflandırılır (3). Tip 1 IFN'ler, insanlarda IFN- α , β , ω , ϵ , κ , tip 2 IFN ise IFN- γ 'den oluşmaktadır. IFN benzeri sitokinler ise interlökin (IL)-28A, IL-28B ve IL-29 olmak üzere tip 1 IFN gibi işlev gören sitokinlerden oluşmaktadır (1). Tip 1 veya tip 2 IFN tarafından kullanılan reseptörlerden farklı olan bir heterodimerik reseptör



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güllü Gencebay, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 554 434 01 96 **E-posta:** gullugencebay5@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-1195-4200

Geliş tarihi/Received: 12.02.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.05.2019

Atıf/Cite this article as: Gencebay G, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Interferon Therapy in Dermatology. Dermatoz 2019;10(3):90-95

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

kompleksi üzerinden sinyal vermeleri nedeniyle hem tip 1 hem de tip 2 IFN'lerden farklıdır (4).

Orijinlerine göre bakıldığında IFN- α , insanda en sık bulunan sitokin olup lökosit kökenlidir. IFN- β fibroblast, IFN- γ ise T lenfositlerde üretilir. IFN- γ , intraselüler patojenlere karşı hücrel immün cevapta rol oynarken, IFN- α ve β 'nin antiviral aktivitelerini artırmaktadır (5).

Farmakoloji ve Etki Mekanizması

Her biri 165-172 aminoasitten oluşan 30'dan fazla IFN- α alt tipi vardır. IFN- α -2a ve IFN- α -2b sadece bir amino aside göre farklılık gösterir. IFN- β , IFN- α ile %29 oranında yapısal olarak benzer özelliklere sahip iken IFN- γ ile hiçbir yapısal benzerliği yoktur (6).

IFN'lerin etki edebilmesi için, hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması gerekir. Tip 1 IFN'ler, IFN- α R1 ve IFN- α R2 gibi iki peptidten oluşan bir reseptör tarafından tanınırlar. Tip 2 IFN olan IFN- γ , IFNGR-1 ve IFNGR-2 zincirlerinden oluşan reseptörlerine bağlanır. IFN benzeri sitokinler ise λ R1 IFN ve IL-10R2 alt birimleri tarafından oluşturulan reseptörler üzerinde etkilidir. Bu reseptörler yoluyla JAK-STAT bağımlı ve bağımsız sinyal yolları üzerinden gen ekspresyonunu düzenleyerek antiviral, antiproliferatif ve immüno-regülatuar etki gösterirler (3).

Antiviral Etkileri

IFN- α , IFN- β ve IFN- γ yüksek düzeyde antiviral etki göstermektedir. Antiviral aktivite, doğal ve kazanılmış immünitinin aktivasyonu sonucu oluşur. Bu aktivasyon ile protein kinaz RNA, ribonükleaz 2-5A yolağı ve Mx protein gibi bazı antiviral ajanlar ve birçok apoptotik yolak indüklenir. Virüslerin hücrelere bağlanması ve viral partiküllerin hücrelere penetrasyonu engellenir. Transkripsiyon ve translasyon aşamalarının bozulması ile virion oluşumu önlenir ve viral m-RNA yıkımı ile viral protein zincir sentezi engellenmiş olur (3).

Antiproliferatif Etkileri

Mitoz inhibisyonu, çeşitli büyüme faktörlerinin inhibisyonu, c-myc, c-ras, c-fos gibi onkogenlerin Down-regülasyonu yolu ile antiproliferatif etki gösterirler (5). MHC klas 1 antijenlerinin ekspresyonunu, NK ve sitotoksik T-hücrelerinin aktivasyonunu, sitokin indüksiyonu ve endojen IFN üretimini artırır (7,8).

İmmüno-regülatuar Etkileri

Sağlam hücreler ve tümör hücreleri üzerinde MHC klas 1 ve 2 antijen ekspresyonunu artırma ve NK hücre sayısı ve aktivitesinde artış göstermektedirler (5).

Klinik Kullanımı

IFN'ler, intralezyonel veya parenteral olarak kullanılmaktadır. İntramusküler veya subkütan uygulama ile IFN- α 'nın sistemik emilimi %80, IFN- γ 'nin %70'tir. Enjeksiyondan 3-12 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır ve 24 saatte kandan tamamen temizlenir. Renal katabolizmaya uğrarlar. Pegile edilmiş IFN- α formları, terapötik etkilerini uzatan polietilen glikol yan zincirleri içerir. Bu formlar ile haftada bir uygulama kolaylığı sağlanır (5,7). IFN'nin dermatoloji alanındaki kullanımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnterferon ile tedavi edilen dermatolojik hastalıklar

FDA onaylı endikasyonlar (tedavide kullanılan interferon tipi)
Kondiloma aküminata (α)
AIDS ilişkili Kaposi sarkomu (α)
Melanoma (adjuvan) (α)
Kronik granulomatöz hastalık (γ)
Endikasyon dışı dermatolojik kullanımlar
Neoplazmlar
Bazal hücreli karsinom (α)
Aktinik keratoz (α)
Skuamöz hücreli karsinom (α)
Buschke-Lowenstein tümörü (α)
Kütanöz T-hücreli lenfoma (α , β , γ)
Granülomatöz gevşek deri (α , γ)
İnfanıl hemanjiom (α)
Tufted anjiom (α)
Enfeksiyonlar
Verruka vulgaris (α , β , γ)
Epidermodisplaziya verrusiformis (α)
Herpes zoster (α)
Herpes simpleks (α)
Nekrolitik akral eritem (Hepatit C enfeksiyonu) (α)
Leishmaniasis (γ)
Lepra (γ)
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks enfeksiyonları (γ)
Enflamatuvar/Diğer
Atopik dermatit (γ)
Keloid (α , γ)
Behçet hastalığı (α)
Sistemik skleroz (γ)
Skleromiksödem (α)
* α : İnterferon alfa, β : İnterferon beta, γ : İnterferon gama, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FDA Onaylı Endikasyonlar

Kondiloma Aküminata

Sıklıkla IFN- α tedavisi uygulanmaktadır. İntralezyonel veya topikal uygulama önerilmektedir. Lokal bir hastalık olduğu için yerel uygulamaya daha duyarlıdır ve sistemik uygulama ile daha düşük intralezyonel etki olmaktadır. Yapılan bir derlemede lokal uygulamanın sistemik IFN tedavisi ve plaseboya göre daha etkili ve etki süresinin uzun olduğu bildirilmiştir (9). Tedavi maliyeti ve uygulama sıklığı nedeniyle diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalarda kullanılmaktadır.

AIDS İlişkili Kaposi Sarkomu

IFN- α 2a ve 2b tek başına veya antiretroviral tedavi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Zidovudin ile kombine veya vinblastin ve bleomisin tedavisi sonrası idame tedavi olarak kullanılabilir. Antiretroviral tedavi ile birlikte kullanıldığında, plazma HIV p24 antijenlerinin baskılandığı tespit edilmiştir. Yüksek doz IFN tedavisi yerine, düşük doz IFN ile zidovudinin kombine kullanılması Kaposi sarkomunun gerilemesinde daha etkilidir (10,11). Yapılan bir çalışmada zidovudin tedavisi altında olan HIV ile enfekte Kaposi olgularından bir gruba 1 MiU/gün IFN- α , diğer gruba 8 MiU/gün IFN- α tedavisi verilerek yanıtları karşılaştırılmış ve daha yüksek doz kullanan grupta yanıt %31 oranda yüksek bulunmuştur (12).

Melanom

Yüksek riskli melanomlarda adjuvan tedavi olarak IFN- α tedavisi kullanılmaktadır. Evre 2B ve evre 3 melanomlarda cerrahi sonrası nüks gelişen olgularda önerilmektedir (13). En etkili doz şeması net olarak belirlenememiştir. Yüksek doz tedavi Amerika ve Avustralya'da kullanılırken, orta ve düşük doz tedavi Avrupa'da kullanılmaktadır. Pegile IFN ise sadece İsviçre'de mikrometastaz ve ülser primer tümörler için kullanımı onaylanmıştır (14). Yüksek doz tedavi 20 MiU/m² intravenöz yolla haftada 5 gün süreyle 4 hafta uygulanır. İdame tedavi 10 MiU/m²/gün subkütan yolla 48 hafta devam edilmektedir (13). Yüksek riskli melanomda IFN kullanımı ile ilgili yapılmış bir meta-analiz çalışmasında IFN'nin relaps riskini azalttığı ve daha az oranda toplam hayatta kalma katkısı sağladığı gösterilmiştir. Ülser tümörler üzerinde, ülser olmayan tümörlere göre etkinliğin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15).

Melanom ve immün hücreler üzerindeki MHC-1 ekspresyonu üzerinde uyarıcı etki, melanom hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve doz bağımlı proapoptotik mekanizmasıyla etki göstermektedir (16).

Kronik Granümatöz Hastalık

NADPH oksidaz bağımlı fagosit fonksiyonunun bozukluğu ile karakterize, yenidoğan veya çocukluk döneminden itibaren ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile seyreden bir hastalıktır. Atopik dermatit benzeri semptomlar, sistemik ya da derin yerleşimli deri enfeksiyonları, fasiyal granülom, diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatit gibi deri bulguları hastalığa eşlik etmektedir.

Bu hastalıkta IFN- γ 'nin makrofajlardaki reaktif oksijen ara ürünleri üretimini artırdığı ve mikroorganizmaların ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. IFN- γ tedavisi ile belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatış sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlandığı saptanmıştır. Vücut yüzey alanı >0,5 m² çocuklarda 50 mcg/m², yüzey alanı <0,5 m² çocuklarda 1,5 mcg/m² şeklinde subkütan yolla haftada 3 gün uygulanmaktadır (17).

Endikasyon Dışı Dermatolojik Kullanımlar

Bazal Hücreli Karsinom

İlk tedavi seçeneği cerrahi olsa da intralezyonel olarak IFN, 5-fluorourasil, bleomisin tedavileri monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanabilmektedir. IFN- α 2a ve α 2b, IFN- β , IFN- γ bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır. Önerilen tedavi rejimi, intralezyonel olarak 1,5 MiU haftada 3 kez, 3 hafta boyuncadır. Bazal hücreli karsinomun yüksek riskli grupları olan morfeiform, infiltratif ve rekürren olgular çalışmalara dahil edilmemiştir. Tedaviden 3 ay sonrasında dermatolojik muayene ile birlikte histopatolojik değerlendirmenin yapılması önerilir (5,18).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Cerrahi tedavinin uygulanmadığı veya diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda kullanılabilir. IFN- α en sık kullanılan ajandır. Yapılan bir çalışmada baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunda hücrelerin HLA-1 aleli ve tümör antijeni ekspresyonuna rağmen, kütanöz T-lenfositler tarafından *in vitro* olarak iyi tanınmamaktadır (19). IFN- γ ile T-lenfositlerin antijen sunumunun arttığı gösterilmiştir (5). Bir derlemede 31 invaziv ve 9 *in situ* skuamöz hücreli karsinom olgusuna IFN- α tedavisi uygulanmış, invaziv olgularda %90, *in situ* olgularda ise %89 oranında tam yanıt elde edilmiştir (18). Beş yıl içerisinde 9 kez nükseden skuamöz hücreli karsinom olgusunda intralezyonel olarak IFN- α 2b, 1,5 MiU, haftada 3 kez, 8 hafta süreyle uygulanmış ve 8 yıl takipte relaps gözlenmemiştir (20).

Aktinik Keratoz

IFN'nin aktinik keratozdaki kullanımı sınırlıdır. IFN- α 2b ve β kullanılmaktadır. İntralezyonel olarak kullanılmakla birlikte bir

çalışmada, içerisinde 30 MiU IFN- α 2b bulunan topikal jel günde 4 kez, toplam 4 hafta süreyle, 24 aktinik keratoz olgusuna uygulanmıştır. Klinik yanıt gözlenmiş fakat plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (21).

Kütanöz T-hücreli Lenfoma

IFN- α ve γ , kütanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde primer olarak kullanılan IFN'lerdir. IFN- γ ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, birkaç olgu serisi bildirilmiştir.

IFN- α , Th2 aktivitesini baskılamak, CD8-T hücrelerini ve NK hücrelerini aktive eder. Sezary hücrelerini ve normal T-hücresinin IL-4 ve IL-5 üretimini inhibe eder. Monoterapi veya kombine tedavi olarak fototerapi, retinoid veya fotoferez ile birlikte kullanılmaktadır (22). Optimal doz ve süre belirtilmemiş olsa da, IFN- α genellikle uzun süreli uygulanmaktadır. Başlangıçta düşük doz başlanıp, dozu yükseltile hastalar, başlangıçta yüksek doz ile başlanan hastalara kıyasla yüksek doz tedaviyi daha iyi tolere edebilmektedirler. Haftada 3 kez 1-3 MiU şeklinde düşük doz başlanıp, tolere edilebilirse 9-12 MiU/gün dozuna çıkılmaktadır. IFN- α monoterapide tüm evrelerde etkinlik göstermekle birlikte erken evrede daha etkilidir. %29-80 arasında yanıt oranı bildirilmiştir. IFN- α tedavisi en az 3 ay sürekli devam ettirildikten sonra 6-12 ayda kademeli bir şekilde doz düşürülerek, nüks gelişmediği takdirde sonlandırılmaktadır (23).

Keratoakantom

Sıklıkla spontan gerilemekle birlikte ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak cerrahi yapılamayan perioral veya periorbital bölgeler gibi anatomik alanlarda veya geniş tümörlerde IFN tercih edilebilir. IFN- α 2a ve 2b kullanılmaktadır. Bir olgu serisine 3 MiU/hafta dozda IFN- α 2b tedavisi uygulanmış, 5-7 enjeksiyon sonrası tama yakın iyileşme gözlenmiştir (24).

Buschke-Löwenstein Tümörü

Nadiren metastatik olabilen lokal agresif bir tümördür. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleridir. Ancak tedavilerin etkinliği düşük ve nüks riski bulunmaktadır. IFN tedavisi sistemik veya intralezyonel uygulanabilmektedir. Haftada 3 kere 10 MiU IFN- α uygulanan bir olguda 12 ayda tam yanıt alınmış, tedaviye 28 ay devam edilerek 4 aylık gözlemlerde nüks olmadığı belirtilmiştir (25). Oral retinoid ile kombine olarak kullanılan intramüsküler IFN- γ tedavisi sonrası 3 ayda lezyonlar tamamen gerilemiş, 2 yıldan uzun süreli takipte nüks gözlenmemiştir (26).

Keloid/Hipertrofik Skar

In vitro çalışmalar, IFN- α , IFN- β ve IFN- γ 'nin keloidal fibroblastlar tarafından üretilen kollajen tip 1 mesajcı RNA üretimini azalttığı

ve IFN- α 2b'nin kollajenaz aktivitesini artırdığını göstermiştir (27). IFN- α ve IFN- γ tedavide kullanılmaktadır. Cerrahi tedaviler ya da intralezyonel steroid enjeksiyonlarına yanıt vermeyen hastalarda denenebilir. IFN- α 2b, keloidlerde intralezyonel olarak 1,5 MiU günde 2 kez veya hipertrofik skarda haftada 3 kez uygulanmaktadır (28).

İki haftada bir intralezyonel steroid yapılan 20 keloid olgusu ile intralezyonel steroid ile birlikte haftada 2 kez intralezyonel IFN- α 2b uygulanan 20 keloid olgusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, keloid lezyonlarının kalınlık ve hacim azalmasında kombine grupta tek başına intralezyonel steroid verilen gruba göre belirgin şekilde azalma gösterdiği belirtilmiştir (29).

Hemanjiom

IFN- α 2a anjiyogenezis inhibisyonu nedeniyle hayatı tehdit edici veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen olguların tedavisinde kullanılmıştır. Spastik dipleji komplikasyonu gelişen olgular ortaya çıkması nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (30).

Behçet Hastalığı

Haftada 3 kez subkütan yolla 3 MiU ile başlanıp 18 MiU'ya çıkılarak verilen IFN- α 2a uygulamasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Göz, mukokütanöz ve eklem tutulumunda IFN tedavisi kullanılmaktadır (31). Erken relapsları önlemek için haftalık 1 veya 2 kez idame dozları gereklidir.

Yan Etkileri (6)

Yan etkiler, doza bağlıdır. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde azalır veya kaybolurlar. Tedavi kesildikten sonra hızla kaybolurlar (6).

⇒ **Deri bulguları:** IFN uygulama bölgesinde psoriasis plağı gelişebileceği gibi, psoriasisinde alevlenme görülebilir. Diğer görülen deri bulguları alopesi, kserozis ve vitiligidir. Enjeksiyon yapılan bölgede postenflamatuvar pigmentasyon, ülserasyon ve granülom görülebilmektedir (6).

⇒ **Grip benzeri semptomlar:** En sık görülen yan etkidir. Eklem ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, titreme ve ateş ortaya çıkabilmektedir. Enjeksiyondan 1-2 saat önce profilaktik olarak alınan asetaminofen, aspirin ya da non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (örneğin; ibuprofen) bu yan etkileri önleme açısından faydalı olmaktadır (6).

⇒ **Nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler:** Spastik dipleji, 1,0-3,6 MiU dozunda IFN- α 2a ile tedavi edilen infantil hemanjiom hastalarında raporlanmıştır. Bu durumdan enjeksiyonların içinde koruyucu olarak görev yapan benzil veya fenil alkolün sorumlu olabileceği, bu nedenle koruyucu içermeyen tuzlu solüsyonlar kullanılması önerilmiştir. Yenidoğanların santral sinir sisteminin

henüz yeterince olgunlaşmamasına bağlı da gelişebileceği bildirilmiştir (6). İntihar düşüncesi, intihar girişimi ve depresif davranış bozuklukları, görülebilen diğer yan etkiler arasındadır (6).

⇒ **Gastrointestinal yan etkiler ve kemik iliği süpresyonu:** Bulantı, kusma, diyare, anoreksi, hepatit görülebilmektedir. Yüksek doz IFN kullanan hastalarda veya kemik iliği süpresyonu yapabilecek ek ilaç kullanımı olan hastalarda kemik iliği süpresyonu gelişebilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı rutin aralıklarla bakılmalıdır (6).

⇒ **Kardiyovasküler yan etkiler:** Ciddi hipotansiyon, aritmi veya taşikardi IFN tedavisi ile ortaya çıkabilmektedir. Aritmi hikayesi olan veya yakın zamanda miyokard enfarktüsü gelişen hastalar yakın takip edilmelidir. Dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması ile bu yan etkiler düzelmektedir (6).

⇒ **Rabdomiyoliz:** Rabdomiyoliz bazen görülmekle birlikte yüksek doz IFN- α 2b (20 MiU IV, günde 2 kez, 5 gün) en az bir hastada fatal seyrebilmektedir. Artmış serum kreatin kinaz seviyeleri, dozun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi için uyarıcı olmalıdır (6).

İlaç Etkileşimleri (6)

IFN- α 2a, sitokrom p450 enzim inhibisyonu ile aminofilinin atılımını azaltır. İnterferon diğer miyelosüpresif (zidovudin gibi) veya nörotoksik (örneğin; vinka alkaloidler) ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda IL-2 ile birlikte uygulandığında böbrek yetmezliği riski artabilir (6).

Gebelik (6)

Gebelik kategorisi C'dir. Fare sütüne geçmesine rağmen insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (6).

Kontraendikasyonları (6)

Kesin kontraendikasyonları, fare immünoglobülinleri, IFN- α ve IFN- γ formülasyonlarına karşı hipersensitivite gelişimidir. Rölatif kontraendikasyonları, kardiyak aritmiler, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar, lökopeni, koagülopatiler, organ transplantasyonu ve gebeliktir.

Sonuç

IFN'lerin farklı reseptörler üzerinden etki etmesiyle dermatolojide değişik klinik kullanımları bulunmaktadır. Çalışmaların genişletilmesiyle selektif reseptörlerin keşfi, dermatolojide farklı klinik kullanımların ortaya çıkmasına olanak verecektir. Aynı zamanda doz şemasının standardize edilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.G., Konsept: G.G., Dizayn: Ö.A., S.S., Veri Toplama veya İşleme: G.G., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., S.S., Literatür Arama: G.G., Yazan: G.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8-32.
2. Ismail A, Yusuf N. Type I Interferons: Key Players in Normal Skin and Select Cutaneous Malignancies. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 847545.
3. Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. [Interferons: between structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 428-440.
4. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 555-564.
5. Kaçar S, Özüğuz P. İnterferonlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014; 7: 71-79.
6. Jackson J, Callen J. *Systemic immunomodulators*. Bologna Ed. 4th edition. London, Elsevier, 2242-2244.
7. Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects]. *Rev Med Interne* 2002;(23 Suppl 4): 449s-458s.
8. De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6 Suppl A:A41-6; discussion A55-8.
9. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 156.
10. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 395-402.
11. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 7): 18-26.
12. Shepherd FA, Beaulieu R, Gelmon K, et al. Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1736-1742.
13. Di Trollo R, Simeone E, Di Lorenzo G, Buonerba C, Ascierio PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 203-212.
14. Dimitriou F, Braun RP, Mangana J. Update on adjuvant melanoma therapy. *Curr Opin Oncol* 2018; 30: 118-124.
15. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171-183.
16. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther* 2018; 7: 35-49.

17. Filiz S, Uygun DF, Yeğın O. Chronic Granulomatous Disease. *Turk J Immunol* 2013; 1: 22-31.
18. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 689-702.
19. López-Albaitero A, Nayak JV, Ogino T, et al. Role of antigenprocessing machinery in the in vitro resistance of squamous cell carcinoma of the head and neck cells to recognition by CTL. *J Immunol* 2006; 176: 3402-3409.
20. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intralesional interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1070-1072.
21. Edwards L, Levine N, Smiles KA. The effect of topical interferon alpha 2b on actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 446-449.
22. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 2015; 33: 731-745.
23. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:223.e1-17; quiz 240-242.
24. Oh CK, Son HS, Lee JB, Jang HS, Kwon KS. Intralesional interferon alfa-2b treatment of keratoacanthomas. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5 Suppl): S177-80.
25. Geusau A, Heinz-Peer G, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Regression of deeply infiltrating giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) following long-term intralesional interferon α therapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 707-710.
26. Tian YP, Yao L, Malla P, Song Y, Li SS. Successful treatment of giant condyloma acuminatum with combination retinoid and interferon- γ therapy. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 445-447.
27. Berman B. Biological agents for controlling excessive scarring. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(Suppl 1): 31-34.
28. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns* 2014; 40: 1255-1266.
29. Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. *Int J Dermatol* 2008; 47: 183-186.
30. Grimal I, Duveau E, Enjolras O, Verret JL, Giniès JL. [Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants]. *Arch Pediatr* 2000; 7: 163-167.
31. Wechsler B, Du-Boutin LT. [Interferons and Behçet's disease]. *Rev Med Interne* 2002;(23 Suppl 4): 495s-499s.