

ZEHİRLENMEYE İMMÜNOLÖJİK YAKLAŞIM

GİRİŞ

İmmünoloji alanındaki gelişmeler, toksikoloji de dahil olmak üzere, tıbbın tüm dallarında belirgin bir etkiye sahip olmaktadır. Bu gelişmelerden etkilenen halihazırdaki başlıca toksikoloji konular şekil'de gösterilmiştir.

Aşırı Duyarlılık
İmmüno-supresyon
(Bağışıklık sisteminin baskılanması)
Hedef organ hasarı

Tanı

Radyoimmünoassay
Enzim aracılığıyla immünoassay
Floresans-polarizasyon.
Enzim bağlantılı immüno-sorbsiyon assay (ELISA)

İmmüno tedavi

Doğal immün cevabın baskılanması
Bakteriyel ekzo toksinlerin inaktive edilmesi
Yılan ve böcek antivenomları
İlaç zehirlenmesi için antidotlar

İLAÇ ANTAGONİSTLERİ OLARAK ANTİKORLAR

İnsanlarda ilaç zehirlenmesinde antidot olarak kullanılabilen ilaç antagonistlerinin birçok koşulu sağlaması gerekir. Birincisi, etkilerini hafiflettikleri ilaç için çok özgül olmalıdırlar. Çünkü, aşırı dozda alınan çoğu ilacın toksik etkileri, adeta farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır ve ilacın bir farmakolojik etkisinin özgül bir antagonisti, antidot olarak nitelendirilebilir. İkincisi, antidotun kendisi güvenilir olmalıdır. Üçüncüsü, antidot makul bir sürede vücuttan atılabilmelidir.

Antikorlar, ilaç zehirlenmesinde, antidotların ilk koşulunu kesinlikle yerine getirirler. Bunlar, olağanüstü seçicilikte ve özgülükte proteinler

olup, basit moleküllerin stereozomerlerini ve sadece tek bir amino asitleri farklı olan büyük proteinlerin birbirinden ayırt edebilme yeteneğine sahiptirler. Birbirinden farklar, sadece lakton halkasındaki bir çift bağın hidrojenasyonu olan digoksin, digoksigenin ve dihidroksijen'in aglikonlarını ayırt edebilen antikorlar üretilmiş ve izole edilmiştir. Bununla birlikte, bağışıklanmış hayvanların serumlarından çıkarılmış protein karışımları halinde oldukça küçük miktarlarda elde edilmelerine bağlı olarak ve bir insana yabancı bir protein verilmesiyle ortaya çıkabilecek alerjik reaksiyonlar olasılığından ötürü, antikorların klinik toksikolojide kullanımı hızlı bir şekilde gelişmemektedir.

İmmünokimya teknolojisindeki gelişmeler, bu sorunların üstesinden gelmek için olanaklar sağlamakta ve klinik toksikolojide ilaca özgül antikorların yararlarının tümünden değerlendirilmesi için fırsat vermektedir. Şimdi, homojen monoklonal antikorların büyük miktarlarda üretilmesi mümkündür. Antikor oluşturan hücre dizileri, farelerin peritonuna enjekte edilebilir, oluşan ascite sıvısı antikor bakımından zengin olup, bu antikorlar miligram veya gram miktarlarında elde edilebilir ve saflaştırılabilir. Antikorları, ticari ölçülerde üretmekte genetik mühendisliğinden yararlanılabilir. Antikorların insanlarda ilaç antagonistleri olarak kullanımı, idrarla atılan ve antikorun tümüne göre daha az immünojenik olan Fab parçacıklarının hazırlanmasıyla mümkün olabilmıştır.

DİGOKSİN ANTİKORLARI

Butler ve Chen, 1967'de digoksinin bir protein konjugatıyla bağışıklanmış hayvanlarda, digoksinine özgül antikorların geliştiğini bildirdiler. Digoksin antikorlarının elde edilmesi, bugün

rutin olarak hasta uyuncunu ve digoksin zehirlenmesini belirlemekte kullanılan serum digoksini ölçmek için radyoimmünoassay'in geliştirilmesine yol açtı. Digoksin radyoimmünoassay'i, klinikleri digoksin zehirlenmesinden arıtılmış olmasına karşın, kardiak glikozitlerle tedavide belirgin bir etki yaptı ve diğer ilaçlar için miktar tayin yöntemleri ve terapötik ilaç izlemi için yenilikler yaratma bakımından uyarıcı oldu. Başlangıçta, serum digoksin konsantrasyonunu ölçüm amacıyla ortaya çıkan digoksin antikorları, digoksinin farmakolojik ve toksikolojik etkilerini tersine çevirmekte kullanabildi, böylece bu etkileri hayvanlarda çalışmak üzere bir araç sağlanmış oldu.

İleri çalışmalar, digoksine özgül antikorların digoksinin bilinen birçok farmakolojik etkisini önleme veya tersine çevirme ve farmakokinetiklerini değiştirme özelliklerine sahip olduğunu saptadı. Bu veriler, digoksine özgül antikorların, digoksin zehirlenmesinde, antidot olarak görev yapabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte yabancı digoksin antikorlarının verilmesi, serum hastalığı veya anaflaksi gibi immünolojik reaksiyonlar oluşturabilir. Dahası antikorların verilmesi, digoksinin eliminasyonunu geciktirir. Koyun antidigoksin antikorlarıyla tedavi edilen köpeklerde, serum digoksini azaltma ve idrarla atılan digoksine bir azalma gözlenir. Bu görünüme göre digoksin antikorumun, digoksini plazmada alkoyması ve böylece, bağlı digoksinin böbrekler yoluyla atılamaması nedeniyledir. Sonuçta, koyun antikorları; serbest farmakolojik olarak aktif ve büyük bir olasılıkla toksik şekildeki digoksini plazmaya salıvererek katabolize olurlar. Eğer bu insanda oluşsaydı, belli bir tedaviden sonra dijital zehirlenmesi geri dönecekti.

Neyse ki, digoksine özgül antikorlardan elde edilen Fab parçacıklarının kullanımının, antikorumun tümü verildiğinde görülen immünojenik özelliği ve digoksin atılımındaki gecikmeyi ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Antikorlar, papainle enzimatik olarak ayrılarak 2 parçaya bölünebilirler. Fc parçacığı, kompleman fiksasyonundan sorumludur, oysa Fab parçacığı, antijenin bağlanma yerini içerir. Fab parçacıkları 1 g G antikorlarının tüm olarak sahip oldukları büyüklükten (160.000 dalton) daha küçük bir hacim-

dedirler (50.000 dalton). Bu nedenle Digoksin Fab kompleksinin, idrarla atılımı gözlenebilir.

Kanıtlanan yararları nedeniyle antidigoksin Fab parçacıkları, insanlarda dijital zehirlenmesinin tedavisi için araştırılmaktadır. Bu parçacıkların başarılı kullanımlarına dair pek çok rapor olmasına karşın son zamanlarda Wenger ve arkadaşları tarafından en geniş seri yayınlandı. Bu çalışmada, akut dijital zehirlenmesiyle gelen 63 hastaya, hastanın vücudundaki digoksin ile ekimolar olacak şekilde hesaplanmış olan dozda, digoksine özgül Fab parçacıkları, i.v. infüzyon ile 15-30 dakikada verildiler. Tedavinin başlıca indikasyonları, digoksin (59 hasta) veya dijtoksin (4 hasta) zehirlenmesi sonucunda büyük bir olasılıkla hayatı tehdit eden kardiak aritmiler veya şiddetli hiperkalemi ya da her ikisiydi. Dijital zehirlenmesi tamı yansıyan, veya yetersiz dozda Fab parçacıkları almış olan ya da bu tedavi sırasında agoni halinde (can çekişme) olan 7 hastayı tedavi dışında tutmak gerekti. Temelde şiddetli kalp hastası olan 2 kişi Fab parçacıklarına cevap vermediler. Cevap vermeyen 3 kişi, trisiklik antidepresan da dahil olmak üzere birçok ilacı aşın dozda almıştı. Bu hastada gelişen çok yaygın kalp bloku, Fab parçacıklarına cevap vermedi. Başlangıçta cevap vermiş olan bir hastada toksik belirtiler geri döndü ve daha fazla parçacık bulunamadan, hasta öldü. 4'ü dijtoksin olmak üzere diğer 52 hastada dijital zehirlenmesi tamamiyle iyileştirildi.

Fab parçacıklarına cevap veren hastalarda, normal sinüs ritmi yönündeki gelişme ve hemodinamikteki düzelmeye çabuk oldu. (genellikle 30 dakika içinde). Ayrıca Fab parçacıklarıyla tedaviden önceki ve sonraki değerleri bilinen hastaların serum potasyum düzeylerinde de bir azalma vardı. Heterolog antikör parçacıklarının insanlarda i.v. verilmesine bağlı ciddi bir advers reaksiyon bildirilmedi. Yine de tedavi olan ve yakından izlenen hastaların sayısı çok az olduğundan tümüyle güvenilirlik teminatı verilemez. Ayrıca, Fab parçacıklarına yeniden maruz kalmış hastalara yapılmış bir deney bildirilmemiştir. Fab parçacıklarının, yeniden maruz kalan hayvanlarda antikör cevabına yol açtığı gösterildiğinden, insanlarda benzer bir cevap şiddetli aşırı duyarlılık ve hatta anaflaksiye götüre-

bilir. Antikorun tekrarlanan dozlarının, akut aşırı dozda ilaç alımında gerekli olmayabileceği iddia edilebilir, ancak kronik tedavi süresince, digoksin zehirlenmesinin altedilmesi için birçok olguda plazma konsantrasyonunun azaltılması gerekebilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda Fab parçacıkları kullanılarak yapılan deneyler digoksin-Fab kompleksinin atılımında azalma olup olmayacağını belirlemek için yetersizdir. Bu gibi hastalar, digoksin-Fab kompleksinin atılımında bir azalma sergileyebilirler ve bu kompleks birkaç gün sonra, serbest digoksin salınımıyla metabolize olabilir. Sonuçta zehirlenme nüksedebilir.

Fab parçacıkları verilecek olan hastaların seçimi konusunda dikkatli olmalıdır. Örneğin, serum digoksin konsantrasyonları yükselmiş ama zehirlenme belirtisi olmayan hastalarda digoksine-özgül Fab parçacıklarının yararı garanti değildir. Digoksine özgül Fab parçacıkları (Digiband^R, Burrough Wellcome, Research Triangle Park, North Carolina) kısa bir zaman önce, FDA tarafından aşırı dozda dijital alımının tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, koyundan elde edilen antikor parçacıklarının sadece sınırlı miktarlarda bulunabilmesi nedeniyle, başlangıçta büyük tıp merkezlerine dağıtım yapılacaktır. Önerilen doz, alınan dijitalle ekimolardır. Fiyatı her vial için, 145 \$ dir.*

DİĞER İLAÇLARIN ANTİDOTLARI OLAN ANTİKORLAR

Endojen olarak oluşan veya eksojen bir madde olarak verilen antikorlar, morfin, barbituratlar ve meskalin'in farmakolojik etkilerini veya toksisitesini inaktive etme yeteneğine sahiptirler. Son zamanlarda, Owens ve Mayersohn, poliklonal fensiklidin (PCP) antikorlarından Fab parçacıkları ürettiriler. Bu antikorlar, köpekte PCP'in (radyoaktif işaretli) düşük dozlarının yeniden dağılımına neden olabilmektedir. Eğer bu veriler; yüksek, toksik dozlarda PCP ile tedavi edilen hayvanlarda kanıtlanırsa, muhtemelen PCP'e özgül fab parçacıkları, insanlarda PCP zehirlenmesini ortadan kaldırabilir.

Antikorların veya Fab parçacıklarının, ilaç zehirlenmesi tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturacağı açıktır. Bununla birlikte, birçok

sorunun çözülmesi gerekir. Hala, insanlarda yabancı proteinlerin antijenlik olasılığını bilmiyoruz. Bazı aşırı dozda ilaç alımlarında, ekimolar dozlarda Fab parçacıkları kullanılırsa, yüksek miktarda protein alımı derecede ciddi olabilir. Diğer antidotal tedavi türleriyle de olduğu gibi, toksik ilacın metabolitlerinin de toksik olmadığından veya metabolitler toksikse, antikor parçacığıyla çapraz reaktivitesi olduğundan emin olmalıdır.

ZEHİRLENME TEDAVİSİNDE KULLANILABİLECEK DİĞER OLASILIKLAR

Son zamanlarda, immunafinite hemoperfüzyon sistemi geliştirmek için ilaca özgül antikorlar ve biyo-kompatibl (biyo geçimli) materyallerin kozu binasyonu araştırılmaktadır. İmmunafinite hemoperfüzyonunun ilkesi, antijenlerin izolasyonu ve saflaştırılması için kullanılan immunafinite kromatografeye benzer. İlaça özgül antikorlar, katı bir yatak, veya matriks üzerinde tesbit edilir (tutulur). Böylece, antikor-matriks kompleksinin üzerine kan veya plazma serpilğinde, istenen ilaç alınıp çıkarılır. İmmunafinite hemoperfüzyon kolonunun özgülüğü ve seçiciliği antikora bağlıdır. Antikorun afinitesi yüksekse, böyle bir kolonun büyüklüğü, sömür hemoperfüzyon kolonundan daha küçük olabilir; böylece kan daha az matrikse manız bırakılmış olur.

Ön çalışmalarımız, antikorların digoksin bağlama kapasitesinin, agaroz matriksler üzerindeki antikor miktarından hesaplanan teorik miktarın sadece % 30-40 düzeyinde olduğunu gösteriyor. Tesbit edilmiş antikorlara bağlı digoksin, 0.1 M PH 2,5 Glisin tamponuyla yıkayarak uzaklaştırılabilir ve tutulmuş olan antikor, bağlama kapasitesinde veya afinitesinde belirgin bir kayıp olmaksızın, rejnere edilebilir.

Çeviren: Ecz. Ayçe ÇELİKER

Kaynak: *Annals of Emergency Medicine*, 15, 1046-1051, 1986.

(*) Dip Not:

1. Yapımcıya göre, alerjik reaksiyonlar bildirilmemiştir, ancak koyun proteinlerine alerjisi olan veya daha önceden digoksin immun Fab ile tedavi edilmiş

- olanları da kapsamak üzere, yüksek risk altındaki hastalara cilt testi yapmak uygun olabilir. Rutin cilt testleri, tedaviyi geciktireceği için, önerilmez.
2. Tedavi başladıktan sonra, serum potasyum konsantrasyonu hızla düşebileceğinden, serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.
 3. Mümkünse, digoksin immün Fab verilmeden önce, serum digoksin ve digitoksin konsantrasyonu belirlenmelidir. Antikor parçacıkları, ilaç konsantrasyonunun radyoimmünoassay kullanılarak belirlenmesini bozar, toplam serum digoksin konsantrasyonu, antikor parçacıklarının verilmesinden sonra, çarpıcı bir şekilde artabilir. Bu, digoksinin Fab parçacıklarına bağlı olduğu sonucunu verir.
 4. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, eliminasyon yarı ömrü, 15-20 saat olarak bildirilmiştir. Antikor-parçacık yazgısı (dispozisyonu) böbrek yetmezliği olan hastalarda yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır; fakat hafif ve orta derecede yetmezliği olan hastalar, başarıyla tedavi edilmişlerdir.
 5. Digoksin tedavisine yeniden başlama zamanı, Fab

- parçacıkları vücuttan atılana dek geciktirilmelidir. Bu gecikme böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda birkaç gün bozulmuş olan hastalarda ise, bir hafta veya daha uzun bir süre olabilir.
6. Doz, nötralize edilecek digoksin veya digitoksin miktarı üzerinden ayarlanır. Ağızdan alınan (büyük bir tek doz alım) digoksin veya digitoksinin yaklaşık dozundan hesaplanabilir veya serum konsantrasyonu ve hastanın ağırlığı üzerinden gidilir. Eğer, ne ağızdan alınan miktar nede serumdaki ilaç konsantrasyonu belirlenemezse, 800 mg. digoksin-immün fab verilmesi önerilir.
 7. Her 40 mg. Fab parçacığı, yaklaşık olarak 0.6 mg. digoksin veya digitoksin'i bağlar.
 8. Digoksin immün Fab, 0.22 µm. lik bir set üzerine takılı filtreden i.v. infüzyonla, 30 dakikadan fazla bir sürede verilmelidir. Yakın bir zamanda kardiyak arrest gelişmesinden korkuluyorsa, ilaç bolus injeksiyonla verilebilir.

Kaynak: Clinical Pharmacy, 5, 615, 1986.

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ'NİN SATIŞA SUNULAN YAYINLARI

Türk Eczacıları Birliği'nin TEB yayınları ve Teknik Rapor Dizisi olarak yayınladığı yayınların listesi aşağıdadır. Posta Çeki (Posta Çeki No: 90913) veya ödemeli olarak TEB Farabi Sok. No: 35 Kavaklıdere / ANKARA adresinden temin edebilirsiniz.

1— TEB. Formüleri 1 Cilt	11.000.— TL.
2— Hastane Eczacılığı TEB. Yayınları No: 6	2.000.— TL.
3— Yöneticinin Mevzuat El Kitabı TEB. Yayınları No: 9	1.500.— TL.
4— Ulusal Sağlık Politikası TEB. Yayınları No: 10 Teknik Rapor Dizisi: 1	750.— TL.
5— Advers (İstenmeyen-Ters) İlaç Reaksiyonları TEB. Yayınları No: 11 Teknik Rapor Dizisi: 2	750.— TL.
6— Diabetes Mellitus TEB Yayınları No: 13	750.— TL.
7— Aktarlarda, Baharatçılarda ve Benzeri Dükkanlarda Satılması Mahzurlu ve Tehlikeli Olan Droglar TEB Yayınları No: 14 Teknik Rapor Dizisi: 3	750.— TL.
8— Eşdeğer İlaçlar Üzerine Değerlendirme ve Görüşler TEB. Yayınları No: 15 Teknik Rapor Dizisi: 4	750.— TL.