

## Forum

Doç. Dr. Süheyla KAŞ (\*)

24.6.1988 - 5.7.1988 tarihleri arasında Yunanistan'da yapılan «İmmüno-  
lojik Adjuvanlar ve Aşılar» konulu NATO - ASI toplantısı hakkında :

Bu toplantıda immünolojik adjuvan olarak kullanılan alüminyum tuz-  
larının yanı sıra, yeni kullanılmaya başlanan ve üzerinde araştırma yapılan  
saponin, emülsiyon, iskom ve lipozom gibi adjuvan sistemleri açıklanmış ve  
bunlarla hazırlanan aşılarla örnekler verilmiştir.

Burada, kullanılan adjuvanlar, özellikle yeni geliştirilmekte olanlar  
ve toplantı sonunda alınan kararlar açıklanacaktır.

### İmmünolojik adjuvan nedir?

Antijenin etkin olabilmesi için tanımlanmış fiziksel bir şekil içinde ve-  
rilmesi gereklidir. Bu nedenle geliştirilen immünolojik adjuvanlar, antijen  
ile birlikte verildiğinde antijenin immünojenitesini artıran kimyasal bile-  
şiklerdir. Antijenlerin koruyucu özelliğinin artırılabilmesi için, oluşan anti-  
kor miktarını ve antikör afinitesini artıran adjuvan formülasyonları içinde  
uygulanması gerekmektedir. Adjuvanların genellikle doku harabiyeti, enjek-  
siyon bölgesinde granüloma oluşumu, pirojenlik ve artrit gibi toksik etkile-  
ri vardır. Yeni araştırmalardaki amaç bu toksik etkileri en aza indirmek-  
tir.

### Alüminyum Tuzları :

Alüminyum tuzları 1920 yılından bu yana insanlara uygulanan aşılarla  
adjuvan olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ruhsatlı olan tek adjuvan-  
dır. Wellcome Araştırma Laboratuvarından R. Bomford'a göre alüminyum  
tuzlarının adjuvan etkisi çeşitli mekanizmalarla olmaktadır. Bunlar arasın-  
da, antijen retansiyonu, lenfosit tuzağı, IL-1 sentezinin indüksiyonu sayıla-  
bilir. Ancak alüminyum tuzları hücreye özgü immünojenlik gerektiren has-  
talıklara (AIDS, sıtma gibi) karşı geliştirilmeye çalışılan yeni aşılar için ye-  
terli değildir.

### Saponinler :

Bomford veteriner hekimlikte kullanılan pekçok aşıda immünolojik ad-  
juvan olarak saponin kullanıldığını belirtmiştir. Aşılarla adjuvan olarak kul-  
lanılan saponinler Quillaria Saponaria ağacının kabuklarından ekstre edilen  
triterpen glikozitleri karışımıdır. Saponinler özellikle sıtma gibi protozoal has-

(\*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

talıklara karşı hazırlanan deneysel aşılarda özellikle etkindir. Adjuvan etkisinin temel prensibi belirgin olmamakla birlikte, alüminyum tuzlarından farklı olduğu bilinmektedir; çünkü saponinlerin IL-1 sentezine neden oldukları henüz gösterilmemiştir.

#### **Emülsiyon Sistemleri :**

Syntex Araştırma Laboratuvarından A.C. Allison squalene-pluronic L121 polimer emülsiyonunu adjuvan olarak kullanmıştır. SAF-1 adını verdikleri bu immünolojik adjuvan ruhsat aşamasındadır; yerel ve sistemik toksisitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Adjuvan olarak gelecekte ümit verici olarak görülmektedir.

#### **Lipozomlar :**

Gregoriadis tarafından geliştirilen, fosfolipid çift tabakalarından oluşan, mikroskopik boyutlarda, biyolojik olarak parçalanabilen, toksik olmayan kesecikler, lipozomlar, immünolojik adjuvan olarak ta kullanılmaktadır. Antijenlerin yerleşimi ve farklı yapısal özellikleri nedeni ile lipozomlar yeni geliştirilen aşılarda tercih edilmektedir. Tercih nedenleri arasında : — protein (tetanoz toksoidi gibi) ve peptitlerin (polio gibi) inkorporasyonunda optimal şartları sağlaması; — çift tabakalar arasında kovalan veya sulu ortama pasif olarak bağlanması; — lipozomal antijenlerle immün yanıt sağlanması; — sekonder immün yanıt elde edilmesi; — reseptör hedefli immünoadjuvan etki eldesi sıralanabilir.

#### **İskomlar :**

Ulusal Veterinerlik Enstitüsünden (İsveç), B.B. Morein tarafından geliştirilen iskomlar da membran proteinleri hidrofobik etkileşme ile matrise bağlanmakta ve terkiplerinde Quil A, kolesterol ve bir lipit genellikle fosfatidil kolin bulunmaktadır. Bu yapı 30 ayrı amfililik protein ile yapılmıştır ve her birinin immünojenik özelliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu tip adjuvanlarda, antijen dozu ve Quil A miktarı da düşük dozda tutulabilmektedir.

Toplantının sonunda Glasgow Üniversitesi Mikrobiyoloji bölümünden Stewart-Tull başkanlığında immünojenik adjuvanların test edilmesinde gerekli kurallar tartışılmıştır. Bu kuralların ana hatları, standard adjuvanların kullanılması ile adjuvan etkinin denenmesi; toksisite deneylerinin yapılması ve formülasyon geliştirilmesi olarak sıralanmıştır. Standard olarak Al(OH)<sub>3</sub> jelinin veya FCA (Freund's Complete Adjuvant) kullanılması, uygulamanın i.m. yol ile yapılması ve deney hayvanı olarak kobay kullanılması uygun bulunmuştur. Toksisite deneylerinde ise doku kültürünün yapılması, LD<sub>50</sub> tayini ve deney hayvanının tavşan olması kararlaştırılmıştır. Yeni formülasyonlarda ise yağ emülsiyonları, iskomlar, ve lipozomların denenmesinin yararı üzerinde durulmuştur. Adjuvanların en önemli özelliklerinin etkin ve emniyetli olmaları görüşü benimsenmiş ve Avrupa Ekonomik Topluluğunun hazırlayacağı kurallara esas teşkil edecek bu metin konunun ileri gelenlerince tartışılmıştır.

#### **NATO-ASI toplantısı sonunda alınan esas kararlar :**

- aşılarda kullanılabilen alüminyum tuzlarından daha etkin, toksik olmayan, granuloma oluşturmeyen adjuvanların araştırılması,
- immünolojik adjuvan olarak emülsiyonların, lipozomların ve iskomların geliştirilip etkin ve emniyetli aşı üretiminde kullanılmasıdır.