

Nikotin Bağımlılığına Karşı Aşılama Yöntemi: Yeni Bir Umut mu?

VACCINATION METHOD AGAINST NICOTINE DEPENDENCE: IS IT A NEW HOPE?

Y. Hakan Doğan¹, Serdar Demirgören²

Özet

Madde bağımlılığı; kronik, tekrarlayan bir beyin hastalığıdır. Sigara içilmesi ile ilişkili hastalıklar, en fazla ölüme yol açan önlenilebilir nedenlerden biridir. Tütünün içinde birinci derecede bağımlılık yapan etken madde nikotindir. Nikotin; beyinde, bağımlılığa yol açan birçok etkiye neden olur. Nikotin bağımlılığı ile ilişkili nöral yollar, birçok endojen fonksiyonda da görev alır. Tütün bağımlılığı, bu nöral yolları etkileyerek tedavi edilirken, birçok yan etkisinin ortaya çıkması, bu tür ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Üstelik bu ilaçlarla yüksek nüks oranları görülür. Nikotin bağımlılık tedavilerinin kısıtlılıkları ve yetersizlikleri yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç doğurmaktadır. Nikotine karşı bağışıklama, bu alandaki en yeni yaklaşımlardan biridir. Bu tedavinin amacı; nikotinin, pekiştirici etkisinin beyne ulaşmasını engellemektir.

Anahtar sözcükler Nikotin, bağımlılık, aşılama.

Summary

Drug addiction is a chronically relapsing brain disorder. Smoking cigarette and related disorders are the most preventable cause of death. Nicotine is the principal addictive component of tobacco. Nicotine produces a variety of effects in the brain to initiate and maintain tobacco dependence. Neural pathways involved in nicotine addiction, also serve to a variety of essential endogenous functions. Altering functions of these pathways may cause side effect which limit the use of these drugs which also have a high relapse ratio. The limitation of previous nicotine dependence treatments, create a need for new treatment options. One of the newest approaches is immunization against nicotine. The aim of this treatment, is to prevent nicotine from entering the brain, where it exerts its reinforcing effects.

Key words: Nicotine, addiction, vaccination.

Tütün, kullananların %50'sinde kanser, kalp-damar ve akciğer hastalıkları ile erken ölüme sebep olur.¹ Önemli bir toplum sağlığı sorunu olan sigara, nikotin bağımlılığı nedeniyle kullanılır. Nikotinik reseptör antagonisti mekamilamin sigara içenlere deneme amaçlı verildiğinde, sigara tüketimini artırır. Deneklerin durumu telafi çabası, nikotinin bağımlılıktaki rolünü gösterir.² Beyinde, mezolimbik sistemin, ventral tegmental alanında dopamin nöronlarını uyaran nikotin, nükleus akumbensten dopamin salınımını artırarak; bağımlılığa neden olur.³

Sigara kullanımı önemli sağlık sorunlarına yol açar. Bu nedenle, sigarayı bırakmak ya da yeniden başlamayı önlemek için birçok yöntemden yararlanılır. Günümüzde kullanılan farmakolojik yöntemleri, nikotini kullanan ve kullanmayanlar olarak ikiye ayırabiliriz:

- Nikotin yerine koyma tedavisinde (NRT); nikotin sakızı, bantı, burun spreyi kullanılır.
- Nikotin dışı tedavide en çok antidepresanlar yeğlenir, bupropion da bu gruptandır.⁴

Bu yöntemlerin tümünde başarının sınırlı kalması yeni arayışlara yol açmıştır: Önerilen yöntemlerden biri de nikotine karşı bağışıklamadır. Edward Jenner'in^{5,6} ilk uygulamasından bu yana, aşılar, geleneksel olarak enfeksiyon hastalıklarına karşı kullanılır. Ancak son zamanlarda; bağışıklamanın, gebeliğin, peptik ülserin, aterosklerozun ve madde bağımlılığının önlenmesinde uygulanabilirliği araştırılmaktadır.⁷ Bu yöntemin temel mantığı, nikotinin etkili olduğu beyin bölgelerine ulaşmasını engellemek⁸ ya da yavaşlatmaktır.⁹ Bunun için, kan-beyin seddini kolaylıkla geçebilen nikotin, başka bir canlıda oluşturulan nikotin antikorları¹⁰

¹⁾ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Arş. Gör., Aile Hekimliği Uzmanı.

²⁾ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

ile bağlanarak engellenir, ya da kişi, nikotin bağlayan antikorları aktif olarak üretmesi için aşılanır.⁶

Bağımlılıkta aktif bağışıklama ilk kez, Bonese ve ark.¹¹ tarafından denenmiştir: Eroin ve kokain kullanımına alıştırdıktan sonra, morfin hemisüksinilin sığır serumu albümin konjügesi ile aşılanan Rhesus maymunları, yalnızca eroini bırakmışlardır. O dönemde, yoksunluk belirtilerini bloke eden metadon ve nüksü önleyen naltrekson gibi ilaçların klinik başarısı, eroin aşısının geliştirilmesini, bu sonuca rağmen, geciktirmiştir.

Owens ve ark.'nın^{10,12} 1980'lerde ilaç aşırı dozunu tedavi etmek için monoklonal antikorları geliştirmeleri, ilaç bağımlılığına karşı aşı geliştirilmesini hızlandırmıştır.

Nikotin Aşısının Dayanakları

Deneklerin maddeyi kendi kendilerine uygulamaları için geliştirilen teknik, bağımlılık yapıcı ilaçların belirlenmesi için oldukça uygundur: Deney hayvanının, pekiştirici maddeyi bir pedala basarak damar içine alması sağlanır. Kendi kendine uygulanan maddelerin pozitif pekiştirici etkisi olduğu kabul edilir. Bu düzenekte damar içi nikotin, kendi kendine uygulamayı sağlar.¹³ Bu durum, sigara içme, tat ve diğer duyuşsal uyaranlardan bağımsız olarak, nikotinin, tütün bağımlılığına yol açan, pozitif bir pekiştirici olduğunu göstermektedir. Ancak nikotinin verilmiş hızı, pekiştirici etkisinde önemlidir; hızlı uygulandığında hoş giden öznel bir etki oluştuğu,¹⁴ deri içi uygulamayla yavaş verildiğinde ise, öznel ve fizyolojik etkinin sınırlı kaldığı gösterilmiştir.¹⁵ Bu özellik, nikotin bağımlısının ya da bağımlılık riski altındaki tedavisinde önem taşır: Beyne ulaşma yeterince azaltılarak, bağımlılık yavaşlatılabilir ya da engellenir.¹⁶

Nikotin Molekülünün İmmünojenitesi

Nikotin molekülü immün reaksiyon oluşturamayacak kadar küçüktür.¹⁶ Bu nedenle, nikotin antikorunu oluşturmak için nikotin molekülü taşıyıcı bir proteine bağlanmalıdır.¹⁶ Oluşan antikor, nikotinin en büyük metaboliti olan kotinin ve doğal nikotinik reseptör agonisti asetilkoline de bağlanmamalıdır.^{16,17} Doğal bağışıklamada enfeksiyon etkeni ya da toksin antikor üretimini tetikler. Ancak kişinin bağımlılık yapıcı maddeyle karşılaşması, antikor üretimini ne tetikler ne de engeller.¹⁸ Bu nedenle antikor düzeyi zamanla azalır; antikor düzeyinin korunması için belli aralıklarla hatırlatma dozları yapılması gerekir.¹⁶

Nikotin Aşıları

Genel olarak 10.000 Dalton'dan (Da) küçük moleküllerin immün yanıt oluşturmadığı kabul edilir.⁶ Bağımlılık ya-

pan maddelerin molekülleri genel olarak 1000 Da'dan küçüktür: Bu maddelere karşı antikor oluşturabilmek için, sığır serum albümini ya da kolera toksini gibi yabancı proteinlerle kovalan bağlanmaları gerekir.⁶

Nikotin aşısını, 1997'de, Pentel ve ekibi,¹⁹ bir nikotin türevini, (6-(carboxymethylureido)-(+/-)-nicotine)'i bir deniz gastropodu olan megathura crenulate'ten (keyhole limpet) elde edilen hemosiyanin'e (KLH) bağlayarak geliştirdiler: Antikor titreleri, beş haftada 3x25 µg'lık aşı uygulaması ile 1:10000'i aştı. Aktif bağışıklama sonrası anti-nikotin antikorları (1,3 µmol/L) venöz plazma nikotin düzeyini hemen hemen arteriyel plazma düzeyine yükseltti. Damar içine 0.03 mg/kg nikotin verilen aşılanmış sıçanın plazmasındaki nikotin yoğunluğu 4-6 katına çıkmasına rağmen, beyin nikotin düzeyi değişmedi. Nikotin düzeyi klinik olarak daha uygun bir zamanda, damar içi uygulamadan 3 dakika sonra ölçüldüğünde, plazma yoğunluğu 3-6 katına çıktı, buna karşın, beyin nikotin düzeyi %36 oranında azaldı.²⁰ Sıçanlarda aşı sonrasında beyne ulaşan nikotinin %40-60 oranında azaldığı, başka çalışmalarla da gösterildi.^{8,9} Aşılama, gebe sıçanların fötüslerinin beyindeki nikotin düzeyini de %40-60 oranında düşürdü.²¹

Anti-nikotin antikorlarının, nikotinin davranışsal etkilerini nasıl değiştirdiğini kontrol etmek için; sıçanlara kontrol immünglobin (IG) ya da nikotin-immünglobin (Nic-Ig) verildikten bir gün sonra, damar içine 0.03 mg/kg nikotin verilmiş; nikotine bağlı sistolik basınç artışının doza bağlı olarak hafiflediği, yüksek Nic-Ig dozlarında ise tamamiyle kaybolduğu gözlenmiştir. Nic-Ig alan sıçanlarda nikotine bağlı lokomotor aktivite artışı da tamamiyle baskılanmış, kokainin oluşturduğu aktivite artışı ise değişmemiştir. Bu da antikorun nikotine özgü olduğunu göstermektedir.⁹

Nikotin Aşısının Kullanılabileceği Durumlar

1. Halen sigara içen ve bırakmak isteyenler⁸
2. Sigarayı bırakanların yeniden başlamaması için²²
3. Henüz alışmamış ergenlerde bağımlılığı engellemek için^{16,23}
4. Sigara bağımlı annelerin kendilerini ve fetüslerini nikotinin etki ve yan-etkilerinden korumak için^{21,24}

Nikotin aşısı uygulamasının farklı boyutları söz konusudur: Daha önce tütün ürünleri ile hiç karşılaşmamış ergenlerde uygulanabileceği gibi,^{16,23} yetişkinlerde nikotin bağımlılığının engellenmesinde de yararlı olabilir. Çünkü aşılama sonrasında yeterli antikor düzeyi sağlandığında; kişide yeterli kan nikotin düzeyi oluşsa bile, bağlı nikotin kan-beyin bariyerini geçmemekte ve beyinde bağımlılık oluşturacak düzeye ulaşmamaktadır. Ancak, aşının enfeksiyon ajan-

larına karşı uygulanan aşı programlarında olduğu gibi, genel bir uygulama şeklinde yapılması hukuki sorunlar oluşturacaktır.²⁵⁻²⁸ Difteri, boğmaca, kabakulak, kızamık gibi enfeksiyon hastalıklarına karşı uygulanan aşılardan aktif aşılardan oldukları için, çocukların immün sistemlerinde kalıcı değişiklikler söz konusudur. Ancak, bu aşılama, sadece aşılanan çocukları korumamakta, salgınları önlediği için toplum da yarar görmektedir. Nikotin bağımlılığının önlenmesi amacıyla aşı yapılmasında ise, minimal bir toplumsal yarardan söz edilebilir. Aynı zamanda kişinin daha sonraki yaşamında, nikotinin tedavi amacıyla kullanılabileceği ülseratif kolit²⁹ ve benzeri bazı hastalıkların tedavisinden mahrum kalmasına neden olabilecektir.²⁷

Aşı, halen sigara içenlere ve sigarayı bırakanlara da uygulanabilir. Sigarayı bıraktıktan sonraki ilk yıl içinde yeniden başlama oranı son derece yüksektir. Özellikle sigara bırakmayı izleyen dönemde, bir tek sigara içimi bile yeniden başlamaya neden olmaktadır. Bu etkiye "priming" denir. Önceden bağımlı olan kişiye, bağımlılık yapan maddenin bir dozunun dahi verilmesi maddenin şiddetle arzulanmasına yol açar. Bunu göstermek için yapılan bir çalışmada,²² sigarayı bırakmış kişiler rastgele ikiye ayrılmış; bir gruba doğal ortamlarında beş sigara içirtilmiştir. Nikotine tekrar maruz kalan bu grubun tamamı iki gün içinde tekrar sigaraya başlarken, diğer grubun %16'sı çalışmanın devam ettiği 8 gün içinde sigaraya başlamamışlardır. Nikotine karşı aşılanmış ve sigarayı bırakmış olanlarda yoksunluk döneminde içilebilecek sigara, kan nikotin düzeyini yükseltse bile; nikotin antikolar ile bağlanacağından, kan-beyin bariyerini geçmeyeceği için mezolimbik sistemi etkilemeyecek ve priming etkisi oluşmayacaktır. Bu da nüksleri önlemede önemli bir destek sağlayacaktır.¹⁶

Gebelik sırasında sigara içmenin anne ve bebek için olumsuz sonuçları olduğu bilinir. Nikotin, fötüs beynini de etkiler. Aşının, nikotinin beyindeki dağılımını azaltacağını göstermek için yapılan bir çalışmada,²¹ gebelik öncesi aşılanmış dişi sıçanlarda, gebeye uygulanan tek doz nikotinin fötal beyin yoğunluğu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Konjüge nikotinle aşılanmış dişi sıçanlara, gebeliğin 16. ila 22. günlerinde, 0.03 mg/kg nikotin bir kerede damar içine verildikten 5 dakika sonra kanda kontrollerden daha yüksek bağımlı nikotin ve düşük serbest nikotin düzeyi ve beyinde daha düşük nikotin yoğunluğu saptanmıştır. Toplam fötal nikotin yoğunlukları kontrollere göre değişmemiş olsa da, aşılanmış gebelerin fötüslerinin beyin nikotin düzeyleri %43 daha düşük bulunmuştur.

Deneme Aşamasındaki Aşılar^{6,27,28}

1. Xenova (TA-NIC): Rekombinan kolera toksin B ile konjüge

2. Nabi (NICVAX): Rekombinan ekzoprotein A (rEPA) ile konjüge
3. Cytos (Nicotine-Qbeta): Virüs benzeri bir partikül ile konjüge
4. Nikotin-KLH konjügesi

Aşı Uygulamasındaki Sorunlar^{6,16,30}

1. Pasif immünizasyon ile istendiği zaman istenen miktarda plazma antikor düzeyi elde edilebilir. Ancak monoklonal antikoların üretimi zahmetli ve pahalıdır. Plazma düzeyinin korunabilmesi için belli aralıklarla antikor verilmesi gerekir. Bu nedenle, uygulama; ilaç doz aşımı ya da madde bağımlılığı tedavisindeki kısa süreli kullanıma uygundur.
2. Antikor düzeyi, aşı uygulamasından ancak belli bir süre sonra istenen düzeye erişir; istenen etki de bundan sonra ortaya çıkar.
3. Oluşan antikor düzeyi bireysel farklılıklar gösterir.
4. Yeterli antikor düzeyi elde edilemeyebilir.
5. Oluşan antikoların doyurulması mümkündür: Sigara içenlerin istenen etkiyi oluşturabilmek için nikotin alımını manipüle edebildikleri gösterilmiştir.³⁰
6. Yeterli antikor düzeyinin elde edilmesi için birden çok enjeksiyon gerekir.
7. Antikor düzeyinin sürdürülebilmesi için hatırlatma dozları gerekir.
8. Hafif enjeksiyon yeri enflamasyonu ve rahatsızlığından, sistemik immün reaksiyona kadar değişik alerjik reaksiyonlar görülebilir.
9. İmmün yetersizliği olanlara uygulanamaz.

Sonsöz

Sigara bağımlılığı önemli bir sağlık sorunudur. Halen sigarayı bırakmaya yardımcı olan ve nükslerden koruyan, farmakolojik olan ya da olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır. Ancak başarının istenen düzeyde olmaması araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya zorlamaktadır. Bu yeni stratejilerden biri olan nikotin aşısı ümit vericidir. Henüz araştırma aşamasındaki aşıların bazıları, etkinlikleri kanıtlandıktan sonra piyasada yer alacaktır. Aşının; sigara bırakmada, nüksleri önlenmede ve profilaksidede etkili olması beklenir. Aşılama, tek başına, sigarayı bırakmak için yeterli değildir, ancak bir sigara bırakma programı çerçevesinde uygulanmalıdır. Nikotin aşısının en büyük etkisi ergenlerde olacaktır. Nikotin ve diğer madde bağımlılığı tedavi ve korunma yollarının hiçbiri istenen başarıyı sağlamadığı için, yeni yöntemlerin araştırılması ve geliştirilmesi sürdürülecektir.

Kaynaklar

1. **Peto R.** Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309(6959): 937-9.
2. **Stolerman IP, Goldfarb T, Fink R, Jarvik ME.** Influencing cigarette smoking with nicotine antagonists. *Psychopharmacologia* 1973; 28: 247-59.
3. **Mansvelder HD, McGehee DS.** Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53: 606-17.
4. **A US Public Health Service Report.** A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *Jama* 2000; 283: 3244-54.
5. **Jenner E.** An inquiry into the causes and effects of the Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow-pox. 3. Baskı London: printed for the author by D.N.Shury, 1801. <http://www.sc.edu/library/spcoll/nathist/jenner2.html> adresinden 13/02/2006 tarihinde erişilmiştir.
6. **Kosten T, Owens SM.** Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther* 2005; 108: 76-85.
7. **Lutwick LI.** Unconventional vaccine targets. Immunization for pregnancy, peptic ulcer, gastric cancer, cocaine abuse, and atherosclerosis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 245-64.
8. **Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S, Fattom A, Pentel PR.** Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 809-19.
9. **Pentel PR, Malin DH, Ennifar S ve ark.** A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65:191-8.
10. **Owens SM, Mayersohn M.** Phencyclidine-specific Fab fragments alter phencyclidine disposition in dogs. *Drug Metab Dispos* 1986;14: 52-8.
11. **Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR.** Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature* 1974; 252(5485): 708-10.
12. **Owens SM, Mayersohn M.** Modulation of phencyclidine (PCP) pharmacokinetics with PCP-specific Fab fragments. *NIDA Res Monogr* 1986; 64: 112-26.
13. **Henningfield JE, Goldberg SR.** Nicotine as a reinforcer in human subjects and laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 19: 989-92.
14. **Henningfield JE, Keenan RM.** Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 743-50.
15. **Palmer KJ, Buckley MM, Faulds D.** Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs* 1992; 44: 498-529.
16. **Vocci FJ, Chiang CN.** Vaccines against nicotine: how effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs* 2001; 15: 505-14.
17. **de Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov G ve ark.** Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002; 69: 247-53.
18. **Byrnes-Blake KA, Carroll FI, Abraham P, Owens SM.** Generation of anti(+)-methamphetamine antibodies is not impeded by (+) methamphetamine administration during active immunization of rats. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 329-38.
19. **Hieda Y, Keyler DE, Vandervoort JT ve ark.** Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1076-81.
20. **Hieda Y, Keyler DE, VanDeVoort JT ve ark.** Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143: 150-7.
21. **Keyler DE, Shoeman D, LeSage MG, Calvin AD, Pentel PR.** Maternal vaccination against nicotine reduces nicotine distribution to fetal brain in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 587-92.
22. **Chornock WM, Stitzer ML, Gross J, Leischow S.** Experimental model of smoking re-exposure: effects on relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108: 495-500.
23. **Lesage MG, Keyler DE, Hieda Y ve ark.** Effects of a nicotine conjugate vaccine on the acquisition and maintenance of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005: 1-8.
24. **Keyler DE, Dufek MB, Calvin AD ve ark.** Reduced nicotine distribution from mother to fetal brain in rats vaccinated against nicotine: time course and influence of nicotine dosing regimen. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 1385-95.
25. **Cohen PJ.** Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48: 167-74.
26. **Hall W.** The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *Lancet* 2002; 360(9339): 1089-91.
27. **Hasman A, Holm S.** Nicotine conjugate vaccine: is there a right to a smoking future? *J Med Ethics* 2004; 30: 344-5.
28. **Kantak KM.** Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? *Drugs* 2003; 63: 341-52.
29. **Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson C.** Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J* 2000; 76(895): 273-9.
30. **Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Jacob P, 3rd, Jones RT, Osman AL.** Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Engl J Med* 1983; 309: 139-42.

Geliş tarihi: 05.01.2006

Kabul tarihi: 16.02.2006

İletişim adresi:

Dr. Y. Hakan Doğan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Bornova 35100 İZMİR
Tel: (0232) 390 33 21
Faks: (0232) 374 65 97
e-posta: hakan.dogan@ege.edu.tr