

## **ANTİVİRAL İLAÇLAR**

HIV enfeksiyonunun tedavisi için yapılan çalışmalar, diğer viral enfeksiyonlarda da kullanılabilir yeni bir çok ajanın ortaya çıkışına olanak tanımıştır. Bu ajanların bazıları HBV tedavisinde kullanılmış, bazıları da HSV ve VZV gibi yaygın enfeksiyonlar için kullanılan, biyoyararlanımı daha iyi ajanlar olarak değerlendirilmiştir.

Kemoterapötik ajanlar viral partiküllerin hücreye bağlanması sırasında yada bağlanmadan önce, hücresel reseptörleri veya viral replikasyon için gerekli faktörleri inhibe ederek etki gösterdikleri gibi, viral nükleik asitlerin soyunması(uncoating) ya da konak hücrenin virüsü kodlayan spesifik enzim ve proteinleri sentezlemesini sırasında, bu basamakları inhibe ederek tedaviye katkı sağlarlar.

### **IDOXURIDINE**

Idoxuridine (IDU) timidin ile irreversibl olarak yer değiştirerek etki gösterir. Ajan, viral ve konak hücre DNA'sı üzerine etki eder ve konak hücrelerde yüksek derecede toksiktir. İlacın yüksek derecede sistemik toksisitesinden dolayı IDU Herpes simplex keratokonjonktivitin topikal tedavisi için sınırlandırılmıştır. İki topikal oftalmik preparasyonu mevcuttur. % 0,1'lik solüsyonun bir damlası sabah saatlerinde saatte 1 ve gece 2 saatte bir konjonktival olarak uygulanır. Düzelmeyi takiben rekurrensi azaltmak için 5-7 gün daha tedaviye devam edilir. Yan etki olarak; iritasyon, ağrı, pruritus ve inflamasyon veya gözkapığında ödem, nadiren allerjik reaksiyonlar ve fotofobi görülebilir.

### **VIDARABINE**

Vidarabine (adenine arabinoside, ara-A) viral DNA sentezini engeller, ve HSV enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Vidarabine, IDU'e göre ilaç-resiztan viral suşlardan daha az etkilenir ve bu nedenle IDU' e dirençli suşlar vidarabine ile tedavi edilir ve genellikle de iyi yanıt alınır. Vidarabine'nin oftalmik preparatları akut keratokonjonktivit de ve HSV-1 ve HSV-2'nin neden olduğu rekurrensi superfisiyal keratitde etkilidir. % 3'lük oftalmik pomat günde 5 kez her 3 saatte bir uygulanır. İyileşmeyi takiben rekurrensi azaltmak için 5-7 gün daha tedaviye devam edilmelidir. Göz yaşarması, iritasyon, ağrı, fotofobi, ve superfisiyal keratit gibi yan etkiler görülebilir.

### **TRIFLURIDINE**

Trifluridine ( triflourothymidine) timidin analogudur. DNA sentezini engeller. HSV-1 ve HSV-2'nin neden olduğu rekurrensi keratitin tedavisinde IDU ve vidarabine'den cevap alınamayan olgularda kullanılır. Kemik iliği üzerine supressif etkisi nedeniyle sistemik olarak kullanılmaz. İmmunkomprime hastalarda, acyclovir'e dirençli kutanöz HSV tedavisinde kullanılmıştır. % 1'lik oftalmik solüsyonu kullanılır. Hasta uyanık iken 2 saatte bir 1 damla hasta göze uygulanır. Korneal ülser reepitelize olana kadar günde maksimum 9 damla, takiben 7 gün, günde 5 (uyanık iken 4 saatte 1 damla) damla şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir. Yedi gün içinde düzelme bulguları gözlenmezse başka bir ilaç denenmelidir. Muhtemel yan etkileri; gözde batma ve yanma hissi, palpebral ödemdir, daha az olarak, keratopati ve hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

### **ACYCLOVIR**

Acyclovir bir purin nükleozid analogudur. Viral timidinkinaz acyclovir'i acyclovir monofosfat'a çevirir, bu da hücresel enzimler tarafından aktif trifosfat bileşiğine çevrilir. Bu aktif form viral DNA polimeraz için gerekli olan deoksiguanozin trifosfatı kompetitif olarak inhibe eder. Bu aktif bileşik viral DNA'ya giridiği zaman sentez sonlanır. Uzun süre tedavi

gerektiren immunkomprimize hastalarda, viral timidinkinazdaki mutasyona bağlı olarak acyclovir'e direnç gelişebilir. Acyclovir; HSV-1, HSV-2, VZV, EBV gibi Herpes viruslara etkili bir ajandır. CMV'e karşı etkisi daha düşüktür. Oral acyclovir primer ve rekürren genital Herpes Simplex virus infeksiyonlarında etkilidir. Primer genital HSV'de oral acyclovir 3x400 mg veya 4x200 mg olarak 10 gün boyunca verilir. Bu uygulama ile klinik gidiş kısalmır, ağrı azalır ve viral çoğalma yavaşlar. Epizodik rekürrensler için infeksiyonun ilk belirtisinde 200 mg'lık tablet 4 saatte 1 verilmelidir. Supresyon oldukça etkilidir, eğer bir hasta 1 yıl içinde 6'dan fazla genital HSV infeksiyonu tablosu göstermişse, supresyon düşünülmelidir ve günde 2-5 kez 200 mg veya 2 kez 400 mg yada 1 kez 800 mg'lık dozla suprese edilmelidir. Oral kullanımda kusma, ishal, başağrısı ve döküntü gibi yan etkiler nadiren görülebilir. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gereklidir. İnfeksiyon immunkomprimize hastalarda daha yaygın olarak görülür ve bu hastalarda kısmi timidin kinaz mutasyonlarının üstesinden gelmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Hastalarda acyclovir'e karşı direnç gözlenirse, alternatif olarak foscarnet denenebilir.

IV acyclovir, Herpes ensefaliti gibi ilacın yüksek serum seviyelerine ihtiyaç duyulduğu durumlarda kullanılır. Herpes ensefaliti ile ilgili klinik çalışmalarda, 8 saatte bir 10 mg/kg IV acyclovir verilmesinin vidarabine'den daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu uygulama ile ensefalitten kurtulma oranı yükselir ve mortalite azalır, hastanın fonksiyonel kapasitesinde düzelme artar. En iyi sonuç, vidarabine'de de olduğu gibi, koma öncesi tedaviye başlanmış genç hastalarda görülür. Neonatal Herpes infeksiyonlarında acyclovir 30 mg/kg/gün IV 8 saat arayla 10-14 gün olarak uygulanır ve vidarabine uygulamasından daha etkilidir. Yan etki olarak; filebit ve döküntüye ilaveten letarji, konfüzyon, nöbet ve koma ile sonuçlanan nörotoksite görülebilir.

Hastalığın derecesi ve konağın immun durumuna bağlı olarak IV veya oral acyclovir primer Varicella'da etkilidir. Acyclovir immunkomprimize hastalarda ve hamilelerde Varicella komplikasyonlarını azaltır. İmmun sistemi düzgün erişkinlerde oral acyclovir alımı ateşin ve veziküllerin süresini kısaltabilir. Herpes zoster için günde 5 kez 800 mg oral acyclovir uygulaması, özellikle yaşlı hastalarda lezyonların iyileşme süresini kısaltabilir ve postherpetik nöralji prevalansını düşürebilir. Acyclovir Herpes zoster oftalmikus'un komplikasyonlarını azaltmada da etkilidir.

### **FAMCICLOVIR**

Famciclovir bir pro-drog'dur ve aktif şekli Penciclovir'dir. Famciclovir HSV-1, HSV-2 ve VZV'ü inhibe eder. İlaç EBV'e karşı orta seviyede ve CMV'e karşı çok az etkilidir. Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda viral yükü azaltmaktadır. Famciclovirin biyoyararlanımı % 77'dir. Bağırsak ve karaciğerde hızla Penciclovir'e dönüşür. Penciclovir viral timidin kinaz tarafından monofosfat forma fosforillenir. Bu form hücrel kinazlar tarafından penciclovir trifosfat'a çevrilir. Bu aktif form viral DNA polimerazı inhibe eder. Famciclovir genital herpes ve herpes zoster'in tedavisinde acyclovir kadar etkilidir ve biyoyararlanımı daha yüksektir. Acyclovir'e dirençli suşlar famciclovir'e de dirençlidir.

Primer genital HSV infeksiyonunda tedavi oral 3x250 mg 5 gün ve epizodların tedavisi 2x125 mg 5 gün şeklindedir. Tedaviye hemen başlanmalıdır. Supresif tedavi için oral 250 mg günlük olarak alınmalıdır. Herpes zoster'de oral 3x500 mg famciclovir, özellikle yaşlı hastalarda iyileşme süresini kısaltabilir ve postherpetik nöralji süresini azaltabilir.

### **PENCICLOVIR**

Penciclovir, fosforillenmiş bir guanozin analogudur. HSV-1 ve HSV-2'nin viral DNA polimeraz'ını kompetatif olarak inhibe eder. Erişkinlerde rekürren oro-labial HSV tedavisinde Penciclovir'in % 1'lik kremi kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki, rekürren HSV de 1 saat içinde penciclovir'e başlanır ve gündüz her 2 saatte bir uygulanırsa, ağrı 3,5

günde kaybolmaktadır, bu plasebo da 4,1 gündür. Acyclovir' e dirençli suşlar çapraz olarak penciclovir'e de dirençlidir. Yan etkileri plasebodan farklı değildir.

### **VALACYCLOVIR**

Valacyclovir acyclovir'in L-valil esteri'nin hidroklorit tuzudur. HSV-1, HSV-2 ve VZV'e karşı etkindir. İlaç EBV'e karşı orta seviyede ve CMV'e karşı çok az etkilidir. İlaç bağırsak ve karaciğerde acyclovir'e çevrilir. Biyoyararlanımı % 54'tür, ve bu oran oral acyclovir'in kinden 3-5 kez daha yüksektir.

Valacyclovir genital herpes'i tedavi etmede ve supresyonda etkilidir. Valacyclovir ve acyclovir'in iyileştirme zamanları benzerdir. İlk semptomların görüldüğü 24 saat içerisinde kullanıldığı zaman, iyileşme süresi ve epizotların uzunluğu her iki ilaçta da benzer şekilde plasebo'dan farklı olarak azalmıştır. Primer genital HSV için kullanılan doz; 10 gün süreyle 2x1 gr, rekürren genital HSV için; 5 gün 2x500 mg dir. Supresif tedavi oldukça etkilidir ve yılda en az 6 kez atak geçiren hastalarda 1x500 mg yada 2x500 mg olarak uygulanmalıdır.

Herpes zosterin valacyclovir ile erken tedavisi, iyileşmeyi hızlandırmaktadır ve özellikle yaşlı hastalarda postherpetik nöralji süresini kısaltmaktadır. Valacyclovir'in günde 3 kez 1 gr olarak 7 gün (ya da 5x800 mg) verilmesi postherpetik nöralji yi azaltmada acyclovir'e göre daha üstündür. Yan etkileri acyclovir'de olduğu gibidir. AIDS hastalarında uyguladığı gibi (8 gr/gün) yüksek dozlar, trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendroma neden olabilir.

### **GANCICLOVIR**

Ganciclovir 2' deoksiguanozin nukleozid analogudur, yan zincir üzerinde ek bir hidroksi metil grubunun eklenmesi ile acyclovir'den farklılık gösterir. CMV'i de içeren bütün herpes virüslerine karşı invitro aktiviteye sahiptir. Ganciclovir primer olarak HIV hastalarında ve CMV retinitlerinde kullanılır. Vireal DNA polimerazın inhibisyonu ile DNA sentezini inhibe eder, DNA zincir sonlandırıcısı olarak viral DNA ile birleşir. Bu HSV veya VZV'nin viral timidin kinazı ile, ayrıca CMV'de kinaza benzer bir yapı ile fosforilleştirilir. Bu viral enzimlerdeki mutasyonlar direnci de belirler. Örneğin Acyclovire dirençli HSV Ganciclovir'e çapraz direnç kazanır. Primer olarak yan etkisi kemik iliği baskılamasıdır, özellikle nötropeniye neden olur. Ciddi nötropenide (<500/µL ) Granulosit koloni stimule eden faktör, Granulosit Makrofaj stimule edici faktör ile kemik iliği stimülasyonuna gerek duyulur. Anemi, döküntü, ateş, azotemi, karaciğer fonksiyon anormallikleri, bulantı ve kusma daha az görülen yan etkilerdir.

Oral Ganciclovir'in biyoyaralanımı % 6-9 gibi çok düşüktür. CMV retinitinde uzamış IV tedaviden sonra, iyileşme süresince oral 3x1 gr standart doz uygulanır. Oral uygulama uygundur ve IV katater ile ortaya çıkacak yan etkileri önler, fakat durumu iyi olmayan hastalarda IV form güven vericidir. CMV retinitli hastaların çoğu supresyon tedavisinde iken relaps gösterebilir ve bu durumda IV form ile reindüksiyona gerek duyulur. Eğer reindüksiyon başarılı değilse, diğer ilaçlara geçilmelidir. CMV'nin primer proflaksisi için oral ganciclovir, yan etkilerine ve günde 12 kapsül alınması gibi uyumun zor olmasına karşın, seçilmiş bazı hastalarda uygulanabilir. Ganciclovir bazı transplant hastalarında, özellikle başlangıçtaki ağır immun supresyon döneminde, proflaktik olarak CMV infeksiyonlarını engellemek için kullanılabilir.

CMV infeksiyonlarında başlangıçta 2-3 hafta 10mg/kg/gün IV, 2 ye bölünmüş olarak verilir, ve relaps aralarını uzatmak için 5mg/kg/gün supresyon tedavisi uygulanır. Oral ganciclovir de supresyon tedavisinde kullanılır.

İmmun globulinle birlikte IV ganciclovir uygulaması kemik iliği transplantasyonu olmuş hastalarda CMV pnömonisinine bağlı mortaliteyi azaltmış olmakla birlikte belli bir oranda mortalite muhtemeldir.

CMV retinitisi olan, IV formu tolere edemeyen ve dirençli olan hastalarda 400 µg'lık ganciclovir pars plana yoluyla intravitreal olarak injekte edilir. IV ganciclovir uygulaması ile karşılaştırıldığında başlangıçta haftada 2 kez IV indüksiyon ve takiben haftada bir intravitreal injeksiyon uygulaması retinit açısından benzer şekilde etkindir. Muhtemel komplikasyonlar; vitreus kanaması, retinal yırtılma, kistik maküler ödem, endoftalmit, katarakt ve retinal toksisitedir.

Alternatif olarak vitreus kaviteye pars plana boyunca her 6 ayda bir intra okuler araç implante edilebilir ve bu da ganciclovir'i belirli bir oranda sabit olarak ortama bırakır. Retinit IV ganciclovir ile kontrol altında tutulabilir ve ilerlemesi belirgin bir şekilde durdurulabilir. İmplantlar, IV ganciclovir'e dirençli hastalarda yararlıdır, zira yüksek doz uygulamalar direnç gelişimini artırmaktadır. Bununla birlikte sistemik tedaviye diğer gözü retinitten korumak ve ekstraoküler CMV riskini azaltmak için ihtiyaç duyulur. İmplant uygulamasının faydaları yanı sıra, hemoraji, retinal yırtılma ve diğer gözde ortaya çıkabilecek infeksiyonlar gibi kısa-dönem komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

### **FOSCARNET**

Foscarnet, inorganik pirofosfatın organik analogudur. Viruse ait DNA polimeraz ve revers transkriptazı seçici olarak inhibe eder. Viral timidin kinaz ile fosforile edilmediği için, acyclovir'e dirençli HSV ve VZV'e etkilidir. Ayrıca ganciclovir'e dirençli CMV'de foscarnet'e duyarlıdır. Foscarnet, HSV-1, HSV-2, HHV-6, EBV ve VZV'u inhibe eder. CMV retinitinde foscarnet'in etkinliği ganciclovir'e benzerdir. Ancak yan etkileri farklıdır ve ilaveten HIV üzerine de etkilidir.

HIV'de CMV retinitisi tedavisinin başlangıcında, foscarnet günde 3 kez 60 mg/kg veya günde 2 kez 90 mg/kg IV olarak 2 hafta süreyle verilir. Takip eden tedavide 90-120 mg/kg günlük doz olarak uygulanır. Daha yüksek doz relapsların arasındaki süreyi uzatır. HIV'de CMV için ganciclovir ve foscarnetin kombine tedavisinde iyileştirici etkiyi artırır ve progresyonu durdurur, bununla birlikte yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı monoterapiye göre daha yüksektir. Foscarnet, diğer immünkomprime hastalarda da CMV infeksiyonlarında kullanılmıştır.

Intravitreal foscarnet uygulaması, diğer uygulamalar da kontrendikasyonlar olmakla birlikte uygulanmaktadır. 1200-2400 µg arasındaki dozlar, haftada 2 kez olmak üzere 3 hafta indüksiyon tedavisi için kullanılmıştır. İdame tedavisi olarak haftada bir injeksiyon yeterlidir. Potansiyel yan etkiler; direk retinal toksisite, intravitreal kanama ve endoftalmitdir. IV foscarnet uygulamasının, nefrotoksisite, semptomatik hipokalsemi, hipomagnezemi, fosfatemi, hipokalemi ve merkezi sinir sistemi etkileri gibi önemli yan etkileri vardır.

### **RIBAVİRİN**

Ribavirin bir guanozin analogudur. Bir çok RNA ve DNA virusunun replikasyonunu inhibe eder. Etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak mRNA'yı inhibe ettiği görülmektedir. Oral alımda biyoyararlanımı %33-45 arasındadır. İn vitro olarak ribavirin, RSV, Influenza-A, Influenza-B, HSV-1, HSV-2, HCV ve diğer bir çok virus üzerine inhibitör etkilidir. Ribavirin'in kullanımı RSV'ye bağlı ciddi alt solunum yolu infeksiyonu olan immünkomprime hastalarda, yüksek riskli infantlarda, ve yetişkin çocuklarda düşünülmelidir. İnfeksiyonun ilk birkaç gününde aerosolize ilaçla başlamak gereklidir. Aerosolize ribavirin Influenza-A, Influenza-B ve parainfluenza'ya biraz etkilidir, ancak bunun tedavideki rolü tam olarak açıklanmamıştır. Ribavirin prelinik çalışmalara göre, teratojenik, mutajenik, embriyotoksik, tümör oluşumunu kolaylaştırıcı, ve muhtemelen gonadotoksik etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle sağlık çalışanlarını aerosolize ilaçtan korumak için uygun ölçümler ve önlemler gereklidir. Solunumun daha kötüye gitmesi de aerosolize ribavirin'in yan etkileri arasındadır. Kronik HCV infeksiyonunda 2x600 mg/gün

oral Ribavirin'in haftada kez 3 MU IFN-  $\alpha$  -2b ile kullanımının, IFN monoterapisine göre daha etkili olduğu, ve kalıcı biyokimyasal cevabı ve virolojik yanıtı artırdığı gösterilmiş ve tedavi protokollerine girmiştir.

Ciddi Lassa ateşi'nde IV ribavirin, mortaliteyi azaltır. Bazı datalar ve insanlar üzerinde yapılan yeni çalışmalar, IV ribavirin'in Hanta virus pulmener sendromunda kullanımının, morbidite ve mortaliteyi etkin bir şekilde azalttığını göstermiştir. IV formun en belirgin yan etkisi hemolizdir.

### **AMANTADINE ve RIMANTADINE**

Her iki ilaç da primer olarak influenza'nın profilaksi ve tedavisinde kullanılır. İlaçlar virusun hücreye yapışmasını ve soyunmasını inhibe eder, böylece erken safhada virus-konak ilişkisini bloke eder. İnfluenza-A'da infeksiyonun derecesini, süresini ve semptomlarını azaltmak için tedaviye ilk 48 saat içinde başlanmalıdır. Bu ilaçlar, aşılanmamış kişilerde veya salgınlar sırasında sağlık çalışanlarında ve aşının kontrendike yada etkisiz olduğu hastalarda profilaksi için endikedir. Bu ilaçlar aşılama sonrası ortaya çıkacak immuniteti etkilemez.

Epidemiler sırasında yada aşılama sonrası bağışıklık ortaya çıkana kadar (yaklaşık aşılama 2 hafta sonra), 14-64 yaşlar arasındaki kişiler için amantadin'in profilaktik dozu, oral 2x100 mg dir. 65 yaşın üstündeki hastalarda doz 100 mg/gün dür. İnfluenza-A tedavisi için kullanıldığında doz aynıdır, bununla birlikte bu ilaçlara hızla direnç ortaya çıkar, bu durumda klinik olarak uygunsu (tedavinin 3-5. günü yada semptomların düzelmeye başlamasından 1-2 gün sonra) tedavi kesilmelidir. Amantadine böbrekler yoluyla atılır, bu nedenle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanmalıdır. Rimantadine başlıca karaciğerde metabolize olur. 14-64 yaşlar arasındaki kişiler için rimantadine'nin dozu, oral 2x100 mg, ve 64 yaşın üstündeki hastalarda doz 100-200 mg dir.

Yan etkiler amantadine'de daha fazla görülür, başlıca yan etkiler merkezi sinir sistemi üzerinedir. Yan etkiler; sinirlilik, uykusuzluk, baş dönmesi, pelte konuşma, ataksi, konsantrasyon bozukluğu, halüsinasyon, depresyon, bulantı ve kabızlıktır. Yan etkiler tedaviye başladıktan yaklaşık 48 saat sonra ortaya çıkar ve tedaviye devam edilirse zaman içinde genellikle kaybolur.

### **CIDOFOVIR**

Cidofovir (cytosine; HPMPC) bir nükleotid analogudur. Nükleozid analoglarından farklı olarak, bir fosfanat grubu içerir. Bu nedenle de viruse bağlı fosforilasyona gereksinim olmaz. Hücrel enzimler cidofovir'i aktif difosfat formuna çevirir, bu formun intraselüler yarı ömrü uzundur. Cidofovir invitro olarak bir çok virus üzerine inhibitör etkilidir. Etkili olduğu virusler arasında, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, Adenovirus, Human Papilloma virus(HPV) ve Human Polyomavirus sayılabilir. Cidofovir HIV'li hastalarda CMV retinitini tedavisinde kullanılmıştır. HIV ile infekte hastalara başlangıçta IV 5 mg/kg haftada bir, 2 hafta verilir, daha sonra 2 haftada bir olarak tedaviye devam edilir. Etkisi ganciclovir ve foscarnet'e benzer. Önemli yan etkisi, proteinüri ile kendini gösteren böbrek yetmezliğidir ve bu yan etki probenecid kullanımı ile engellenebilir. Ancak bu durumda döküntü, baş ağrısı ve ateş gibi probenecid'e bağlı yan etkiler gözlemlenebilir. Bu yan etkiler ilacın kullanımı kısıtlar.

Topikal cidofovir oral ve IV acyclovir'e yanıt vermeyen mukokutanöz herpes simplex olgularında kullanılmıştır. Özel intravitreal cidofir formülasyonu (20  $\mu$ g injeksiyon) CMV retinitli hastalarda, probenecid ile birlikte kullanıldığı halde bile irit ve hipotoni gibi yan etkileri olmasına rağmen, kurtarıcı tedavi olarak kullanılmıştır.

**Lamivudine** (Bkz. HIV infeksiyonunda kullanılan antiviral ajanlar.)

**Tablo-1: Viral İnfeksiyonlar ve etkili ajanlar ve uygulanış şekilleri**

| VİRAL İNFEKSİYON                                     | İLAÇ   | UYGULAMA                       |
|--|--|--------------------------------|
| <b>Cytomegalovirus</b>                               |  |                                |
| Retinit  | Ganciclovir<br>Cidofovir<br>Formivirsen<br>Foscarnet | IV<br>IV<br>İntravitreal<br>IV |
| Pneumonia  | Ganciclovir  | IV                             |
| <b>Hepatit virusları</b>                             |  |                                |
| Kronik hepatit C                                     | İnterferon- $\alpha$ -2b + Ribavirin                 | SC/IM+oral                     |
| Kronik hepatit B                                     | İnterferon- $\alpha$ -2b + Lamivudine                | SC/IM+oral                     |
| <b>Herpes simplex virus</b>                          |  |                                |
| Genital herpes                                       |  |                                |
| İlk olgu   | Acyclovire<br>Famciclovir<br>Valacyclovir            | Oral<br>Oral<br>Oral           |
| Rekürrens  | Acyclovire<br>Famciclovir<br>Valacyclovir            | Oral<br>Oral<br>Oral           |
| Supresyon  | Acyclovire<br>Valacyclovir<br>Famciclovir            | Oral<br>Oral<br>Oral           |
| Ensefalit  | Acyclovire   | IV                             |
| Mukokutanöz hastalık<br>(İmmünkompramize konaklarda) | Acyclovire<br>Penciclovir<br>Famciclovir             | IV<br>Oral<br>IV/Oral          |
| Orolabial herpes                                     | Penciclovir % 1                                      | Topikal                        |
| Neonatal   | Acyclovire   | IV                             |
| Keratokonjonktivit                                   | Trifluridine<br>Vidarabine                           | Topikal damla<br>Topikal krem  |
| <b>İnfluenza virus</b>                               | Oseltamivir<br>Zanamivir                             | Oral<br>Aerosol                |
| <b>İnfluenza A virus</b>                             | Amantadine<br>Rimantadine                            | Oral<br>Oral                   |
| <b>Papillomavirus</b>                                |  |                                |
| Condyloma acuminatum                                 | İnterferon- $\alpha$ -2b                             | Intra lezyonal injeksiyon      |
| <b>Respiratory syncytial virus</b>                   | Ribavirin  | Aerosol                        |
| <b>Varicella-zoster virus</b>                        |  |                                |
| Normal çocuklarda                                    | Acyclovire   | Oral                           |
| İmmünkompramize konaklarda<br>varicella              | Acyclovire   | IV                             |
| İmmünkompromize konaklarda Herpes<br>zoster          | Acyclovire   | IV                             |
| Normal konaklarda Herpes zoster                      | Acyclovire<br>Valacyclovir<br>Famciclovir            | Oral<br>Oral<br>Oral           |

IV:intravenöz, IM:intramuskuler, SC:subkutan,

## İNTERFERONLAR

İnterferonlar (IFN) infekte konak hücrelerden, viral veya diğer yabancı nükleik asitlere karşı doğal yanıt olarak salınan maddelerdir. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  bir çok hücre tarafından uyarı karşısında üretilebilir. Bu iki interferon birbirine yapı olarak benzemekle birlikte virus ve konak hücre üzerine etkileri farklıdır. IFN- $\gamma$  T lenfosit ve NK hücreleri tarafından üretilir ve antiviral aktivitesi diğer interferonlara göre daha düşüktür. İnfeksiyondan sonraki ilk 2 saat içinde tespit edilebilirler. Kompleks bir etki mekanizması vardır ve bu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Ancak seçici olarak viral RNA'nın translasyonu ve transkripsiyonunu engeller, böylece konak hücrenin normal fonksiyonlarını bozmadan viral replikasyonu durdururlar.

Rekombinant İnterferon- $\alpha$ , hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, human papilloma virus ve respiratuar virusler için seçilmiş hastalar üzerinde çalışılmıştır. Bugün için IFN- $\alpha$ , kondiloma acuminata ve HIV infekte hastalarda kaposi sarkomu tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Lamuvidine ile kronik HBV ve Ribavirine ile kronik HCV tedavisinde kombine olarak kullanılmaktadır. Özellikle HBV ve HCV infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Viral yük mevcudiyeti ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olduğu aktif HBV ve HCV infeksiyonlarında interferon tedavisinden yarar sağlanabilir. Uygun kriterlere sahip HBV'li hastalarda subkutan yada IM 2,5-5 milyon ünite 6 ay interferon kullanımı, hastaların % 25-40'ında, HBV DNA'sının kaybolmasına, HBeAg'nin serumdan kaybolmasına, karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesine ve karaciğer histolojisinde düzelmeye neden olabilir. Kronik Delta hepatitinde haftada 3 kez 9-10 milyon ünite gibi yüksek dozlar gerekir, yine de relaps oranı yüksektir. HCV infeksiyonunda haftada 3 kez 3-6 milyon ünite olarak 3-6 ay verilebilir, 6-12 aylık tedavi sonucu tipik olarak hastaların %10-25'inde HCV RNA'sı kaybolur, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer histolojisinde düzelmeye gözlenir. Yan etkileri arasında, ateş, titreme, güçsüzlük ve tipik olarak ilk injeksiyondan 7-12 saat sonra ortaya çıkan ve 12 saate kadar devam edebilen miyalji gözlenir. HCV için daha düşük dozlarda kullanımı sonucu ciddi yan etkiler azalmış olmasına karşın, hastalığın daha kötüye gittiği rapor edilmiştir. İnterferon ve ribavirin kombinasyonu HCV infeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. IFN- $\beta$  multiple sklerozis ve IFN- $\gamma$  kronik granülomatöz hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

**Tablo-2: Yeni antiviral ajanlar ve etki spektrumları**

| İlaç                            | Sınıf                           | Etki spektrumu                |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Sorivudine                      | Sitidin nukleozid analogu       | VZV, HSV-1                    |
| Zanamivir                       | Sialic asit analogu             | Influenza-A ve B              |
| Oseltamivir                     | Karbosiklik sialic asit analogu | Influenza-A ve B              |
| Pleconaril                      | Oksadiazol türevi               | Enterovirusler, Rhinovirusler |
| Lobucavir                       | Guanin nukleozid analogu        | Herpes virus, HBV             |
| Entecavir                       | Guanin nukleozid analogu        | HBV                           |
| Moribavir                       | Benzimidazol türevi             | CMV, EBV                      |
| İnterselüler adezyon molekülü-1 | Eriyebilen hücre reseptörü      | Rhinovirus                    |

### **OLIGONÜKLEOTİTLER**

Bu antisens moleküller, hedef virusun gen sekansları için tamamlayıcı oligodeoksiniükleotit yapılar içerir. Fosforotiyoat oligonükleotitler'in viral RNA'yı tamamlayıcı özelliklerinin olması ve bu nedenle de viral replikasyonu inhibe ettikleri hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Bir fosforotiyoat oligonükleotit olan ISIS 2922'nin CMV'e karşı potansiyel antiviral etkinliği gösterilmiştir. Bu CMV'nin erken transkripsiyonuna ait RNA'nın ikinci bölgesini tamamlayıcı özelliktedir ve protein sentezinin durmasına neden olur. CMV retinitinde intravitreal tedavide çalışılmıştır. Yan etkileri arasında vitreit, retinal pigment ve epitelyal bozukluklar sayılabilir.

### **İMMUNGLOBİNLER**

Böbrek transplantasyonu ile birlikte olan CMV hastalığında, hiperimmün CMV immunglobulin'i kullanılmıştır. Fakat bunun HIV ile infekte hastalarda CMV hastalığını önlemede yararı kanıtlanmadı. Foscarnet ve ganciclovir ile birlikte, insan monoklonal anti-CMV antikollarının, CMV retinitinde tedaviye ilave olarak kullanımı yararlı olabilir.

### **HIV İNFEKSİYONUNDA KULLANILAN ANTİVİRAL AJANLAR**

HIV'de kullanılan ilaçlara ait öneriler sürekli değişiklik gösterir. Tedavi ye ne zaman ve nasıl başlanacağı ne zaman değiştirileceği, özellikle direnç gelişimini ve çapraz direnci engellemek için devamlı değerlendirilmektedir. Monoterapi; rezistan gelişimi, viral yükün artmasına bağlı olarak tedavi yetersizliği ve mutasyonlara eğilimi artırdığı için önerilmemektedir.

Viral yük tedavi rejimlerinin etkinliğini belirlemede önemlidir, amaç viral yükü tespit edilebilir seviyelerin altına düşürmektir. Zira yüksek viral yük CD4 kaybına neden olur, bu da immün supresyona neden olur. Bugün için viral yükün 5000-10000'den daha yüksek olduğu durumda CD4 sayısına bakılmaksızın üçlü tedavi önerilmektedir. Bu rejim, ikili ve tekli tedavi rejimlerine göre viral supresyon için daha etkindir.

İçinde bir proteaz inhibitörü olan 3'lü kombinasyon en etkin rejimdir. Kombine tedavide çok sayıda tablet ve yan etkiler nedeniyle hastaların tamamen uyum göstermesi zordur. Oysa tedaviye tam olarak uymamak direnç ve tedavi yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Başarılı olmamış bir tedavi değiştirileceği zaman 2 veya 3 yeni ilaç başlanmalıdır. Tedavi rejimi her hasta için özel olmalıdır, 3'lü tedaviye uyum gösteremeyecek hastalara, tedavi vermemektense 2'li tedavi başlanabilir. HIV için kullanılan ilaçlar 4 grupta sınıflanmıştır; nukleozid ve non-nukleozid revers transkriptaz inhibitörleri, nukleotid analogu revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri.

### **Nükleozid Analogu Revers Transkriptaz İnhibitörleri**

Bu gruptaki ilaçların fosforillenmiş aktif metabolitleri viral DNA'ya birleşmek için yarışır. HIV'in revers transkriptaz enzimini yarışarak inhibe ederler, ve DNA sentezini sonlandıran zincir olarak rol oynarlar. Bu gruptaki ilaçlar retrovirusların, özellikle HIV-1, HIV-2 ve HTLV-1 olmak üzere, büyük bir kısmına etkilidir.



### **Zidovudine**

Zidovudine (AZT) retroviral etkinliği kanıtlanmış ilk retroviral ajandır. Riboz molekülünün 3' konumunda azido grubu içerir, biyoyararlanımı yüksektir. Günde 2 doz şeklinde uygulanır. Zidovudine monoterapisinin etkin olduğu, ancak bu etkinin 6-18 ay gibi bir süre ile sınırlı olduğu görülmüştür. En az 2 ilaçla kombine edilerek kullanılmalıdır. Mevcut enfeksiyonu tedavinin dışında, perinatal geçişin önlenmesi ve sağlık personelinin hastanede kaza ile virusle karşılaşması sonrasında da kullanılabilir. Başlıca yan etkiler; bulantı, kusma, anoreksi, baş ağrısı, anemi, nötropeni dir.

### **Didanosine**

Didanosine (ddI), aktif bir metabolit olan dideoksiadenozin'in tamponlanmış bir prodrogudur. Zidovudine de olduğu gibi nükleozid hücre içinde trifosfat türevine dönüşür. Günde 2 kere alınmalıdır. Maksimum yararlanım sağlanması için gastrointestinal sistem pH'sının yüksek olması gerekir. Etkisi zidovudine de olduğu gibidir. Güncel tedavide; iki nükleozid ajanın (ddI/D4T veya AZT/ddI), bir non-nükleozid ajanla (nevirapine veya delavirdine) yada bir proteaz inhibitörü ile kombinasyonundan oluşan en az 3'lü bir tedavi yer alır. Didanosine'nin başlıca yan etkileri, pankreatit, periferik nöropati, ve hematolojik etkilerdir, bunun yanı sıra ishal, bulantı ve karın ağrısına da neden olur.

### **Zalcitabine**

Zalcitabine (ddC) riboz molekülünün 3' ucundaki hidroksi grubu yerine hidrojenin geçtiği bir sitozin türevidir. Oral iyi emilir, günde 3 kez alınır. HIV-1'e karşı in-vitro iyi etkilidir. Kombinasyon tedavilerinde fazla aktivite gösterememiştir. Başlıca yan etkisi periferik nöropatidir ve doza bağlıdır. Ayrıca aft tipi oral ülserasyonlara neden olur.

### **Stavudine**

Stavudine (D4T), riboz molekülünün 2' ve 3' konumlarına çift bağın geçtiği bir timidin nükleozid analogudur. Oral emili iyidir ve besinlerle birlikte alınabilir, günde 2 kez alınmalıdır. Yüksek dozlarda toksik olduğu için doz kiloya göre ayarlanmalıdır. Kombine tedavide kullanılmalıdır. Hücre içi yarışmaya girdiğinden zidovudine ile birlikte uygulanmamalıdır. Bu gruptan didanosine veya lamuvudine ile birlikte kullanılabilir. Başlıca yan etkisi periferik nöropati, ishal, bulantı ve karın ağrısıdır.

### **Lamivudine**

Lamivudine (3TC), bir sitozin türevidir. Oral alımdan sonra iyi emilir ve günde 2 kez 150 mg olarak alınır. HIV-1'e karşı in-vitro güçlü etkilidir. İyi tolere edilir, hafif gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrısı olabilir, belirgin bir hematolojik yan etki yoktur. En önemli dezavantajı revers transkriptazın 184. konumunda mutasyona neden olması ile 100-1000 kat direnç gelişimine neden olmasıdır. Uygun kombinasyon ve yeterli doz uygulanmamışsa, hemen tüm vakalarda bu mutasyon 4-8 hafta içinde ortaya çıkar. Lamivudine HBV'nin RNA'ya bağlı DNA polimerazı üzerine inhibitör etkilidir. Ancak tedavi sırasında mutasyon gelişme riski vardır. Tedavi alan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yaklaşık 6 ay sonra mutant virus görülür ve buna bağlı olarak 1 yıl sonunda yaklaşık %16-32 oranında (Transplant hastalarında daha yüksek) direnç gelişimi gözlenir. 100 mg/gün şeklinde 1 yıl uygulanan lamivudine tedavisi sonucunda hastaların % 98'inde DNA baskılanır, çoğunda aminotransferazlar normal seviyelere iner ve hastaların yarısında karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis geriler, ancak HBeAg serokonversiyonu % 15 civarındadır. İnterferonlar ile özellikle IFN-  $\alpha$ -2b ile birlikte kullanılmaktadır.

### **Abacavir**

Bir guanozin analogudur. Yeni bir ajandır. En güçlü nükleozid analogu olduğu bilinmektedir. Lamuvidine de olduğu gibi 184. konumda mutasyonla ve çapraz dirençle sonlanır ancak abacavir bu dirençten çok fazla etkilenmez. 74 ve 65 konumlarında ortaya çıkan mutasyonlar yüksek dirence neden olur. Başlıca yan etkileri; döküntü, baş ağrısı, bulantıdır.

### **Non Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri**

Bu ilaçlar, revers transkriptaz enziminin nükleozid bağlayan bölgesinden farklı bölgelerine direkt olarak bağlanır. Genel olarak bu ilaçlara karşı hızla direnç gelişir. Bu nedenle özel durumlar dışında monoterapide kullanılmamalıdır. HIV-1 üzerine etkin olmakla birlikte, HIV-2 üzerine etkin değildir.

### **Nevirapine**

Nevirapine'nin biyoyaralanımı yüksek ve HIV-1'e karşı in-vitro aktif olan bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür. Ancak 188 veya 190 konumunda yaptığı tek bir mutasyonla yüksek dirence neden olur. Basit deri döküntüleri olabilir, ancak eritema multiforme major ortaya çıkarsa tedavinin kesilmesine neden olur. Nozokomiyal bulaş sonrası profilaksi için kullanım çalışmaları vardır.

### **Delavirdine**

Delavirdine, bir çok özelliği ile nevirapine'e benzer. Tek bir mutasyonla ilaca direnç oluşur. Hafif döküntü dışında belirgin bir yan etkisi gözlenmemiştir. Nevirapine'de olduğu gibi kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.

### **Efavirenz**

Efavirenz, yeni ve oldukça etkin bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür. Günde tek doz kullanılabilir. Delavirdine'de daha az deri döküntüsü görülür. Serum düzeyleri ile ilgili olarak geçici sersemlemeye neden olabilir. Nevirapine ve Delavirdine'nin aksine yüksek düzeyde direnç olması için birkaç mutasyonun birlikte olması gerekmektedir. Kombinasyon tedavilerinde yer alabileceğine ilişkin çalışmalar vardır.

### **Nükleotid analogu Revers Transkriptaz İnhibitörleri**

Nükleozid kinazın ekspresyonu, nükleozid analoglarının ilk fosforilasyon basamaklarından sorumludur. Bu olay, aktivasyonun farklı basamakları esnasında farklı dokularda ve hücrelerde ki nükleozid analogları tarafından gerçekleştirilir. Bu nükleozid analogu revers transkriptaz inhibitörlerini aktive eden hücrelerin yeteneklerini sınırlılabilmektedir. Nükleotid (veya nükleozid monofosfat) analogları, farklı olarak yalnızca son iki fosforilasyon basamağına ihtiyaç duyar. Çünkü, bu basamaklar için sorumlu enzimler her zaman mevcuttur, nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri pek çok doku ve hücrede antiviral aktiviteye sahip olabilirler. Hücre içinde difosfat formuna dönüştükten sonra, revers transkriptazların doğal substratları ile yarışmaya girer ve sonuç olarak sonlandırıcı zincir olarak rol oynar.

### **Adefovir**

Adefovir bir adenin analogudur. Başta HIV-1, HBV, bazı Herpes virusler olmak üzere geniş bir virus topluluğuna etkilidir. Adefovir zayıf absorbe olur, ancak adefovirdipivoxil formunun oral biyoyaralanımı %40'dır. Günde tek doz kullanılabilir ve böbreklerden atılır.

Uzun süreli kullanımında fanconi sendromuda dahil olmaya üzere, ciddi renal toksisiteye neden olur. Ayrıca bulantı, ishal, ve güçsüzlük gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

### **Proteaz İnhibitörleri**

Proteaz inhibitörleri antiviral ilaçlar içinde en etkin sınıfı oluşturur. Hedefleri viral proteinaz enzimidir. Viral proteazların inhibisyonu, gag-pol poli-proteini'nin bölünmesini engeller, böylece infektif olmayan viral partiküller meydana gelir. Viral proteinazları kodlayan genlerdeki primer ve aksesuar mutasyonlar bu sınıf içindeki ilaçlar arasında çapraz direnç neden olur. Her ikisinde proteaz inhibitörü olan ritonavir ve saquinavir'in birlikte kullanıldığı ikili tedavi çalışmalarında viral yükün anlamlı düzeyde azaldığı ve CD4 seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bazı invitro çalışmalar, saquinavir ve indinavir'in antagonist olduğunu göstermiştir. Birden fazla proteaz inhibitörünün kullanıldığı kombinasyon tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Proteaz inhibitörleri, sitokrom P-450 ile metabolize olur, bütün bu ilaçlar potansiyel etkileşimleri gözden geçirilmelidir.

### **Saquinavir**

Saquinavir, büyük çalışmalarla incelenmiş ilk proteaz inhibitörüdür. Yeni jel formülasyonu ile biyoyaralanım %4'den %15'e kadar çıkmıştır. Diğer protea inhibitörleri ile özellikle ritonavir ile kombinasyonu oldukça iyi sonuçlar sağlamıştır. Benzer şekilde nelfinavir ve indinavir kombinasyonları ile de gözlenmiştir. Protea enziminin 90. konumunda mutasyonla direnç gözlenebilir. Saquinavir halen kullanılan proteaz inhibitörlerinden en iyi tolere edilenidir. Yan etkiler minimaldir, baş ağrısı ve hafif gastrointestinal bozukluklar görülür.

### **Ritonavir**

Ritonavir güçlü bir protea inhibitörü olmakla birlikte iyi tolere edilmemektedir. Gerekli doz olan 2x600 mg'lık uygulama hastaların büyük kısmında ağız çevresinde parestezi, ve/veya bulantıya neden olmaktadır. Dozun kademeli olarak artışı ile bu yan etkiler azaltılabilir. Ritonavir karaciğerdeki p450 sistemindeki önemli izoenzimlerden ikisinin potent inhibitörüdür. Kombine tedavilerde kullanım çalışmaları vardır.

### **Indinavir**

İndinavir, güçlü bir HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Aç alınırsa biyoyaralanımı iyidir. Lamuvudine ve zidovudine ile kombine kullanım çalışmaları vardır. Günde 3 kez alınması gereklidir. Tedavi başlarında Gilbert sendromuna benzer bilirubinlerde artış gözlenir. Ritonavir gibi, ancak p450 sistemini daha az inhibe eder. İndinavir'in başlıca kullanımını kısıtlayıcı yan etkisi, serum seviyesi ve hidrasyon ile ilişkili nefrolityazittir.

### **Nelfinavir**

Nelfinavir de kullanımı onaylanmış bir proteaz inhibitörüdür. Besinlerle alımında iyi emilir. Günde 3 kez alınmalıdır. Etkisi diğer proteaz inhibitörlerinde olduğu gibidir. Nükleozid ve proteaz inhibitörleri ile kombinasyonlarında etkilidir. Genellikle iyi tolere edilir, önemli yan etkisi ishaldir. Hastaların %102u bu nedenle ilacı bırakmak zorunda kalabilir. Bu yan etki atropin (lomotil) veya loperamid gibi ilaçlarla engellenebilir.

### **Amprenavir**

Yeni ve biyoyaralanımı oldukça yüksek bir HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Hafif ishal ve kendini sınırlayıcı tarzda döküntüler gözlenir.