



# ANTİVİRAL İLAÇLAR

**Dr. Bekir Faruk ERDEN**  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

# GENEL BİLGİ

- Virusler, zorunlu hücreiçi parazitleridir.
- Antiviral ajanlar, virusun hücre içine girişini veya çıkışını engellemeli veya hücre içinde etkin olmalıdır.
- Viral replikasyon aşamaları iyice anlaşıldıkça, daha seçici antiviraller üreilmeye başlanmıştır.
- Antiviral ilaçlar virostatiktirler. Sadece replike olan virüslere etkindirler.

---

# VİRAL REPLİKASYON BASAMAKLARI

- Hücreye Penetrasyon
  - Viral nükleik asidin soyunması
  - Viral DNA ve RNA nın sentezi
  - Geç protein sentezi
  - Viral partiküllerin biraraya gelmesi
  - Hücreden salınım
-

- 
- Spesifik antiviral tedavi kavramı ilk defa 1946'da ortaya atıldı (Kabakulak ve çiçek virüsleri için)
  - İlk denemeler sülfonamidler ile gerçekleştirildi.
  - Antiviral özelliği saptanan ilk ilaç “**idoksuridin**”
  - Günümüzde klinikte antiviral ilaçlar 5 farklı virüs grubuna yönelik olarak kullanılmaktadır.
-

---

# Klinik olarak önemli viral enfeksiyonlar şunlardır:

- Herpes Ailesi Virüsleri
  - İnfluenza virüs enfeksiyonları
  - insan immünyetmezlik virüsü (HIV)
  - Hepatit Virusleri (HBV ve HCV)
  - Sitomegalovirüs (SMV)
-

# 1 - Herpes virüs ailesi

- **Herpes simpleks (HSV) tip 1 ve tip 2** (herpes labialis, herpes genitalis ve herpes keratiti infeksiyonlarının etkenleri),
- **Varisella-zoster virüsü** (su çiçeği ve herpes zoster etkeni)
- **Sitomegalovirus (SMV)** (immün yetmezlik durumu bulunan hastalar hariç asemptomatik infeksiyon yapar)
- **Epstein-Barr virüsü** (infeksiyöz mononükleoz etkenidir ve Burkitt lenfoma'sı gibi bazı tümöral hastalıklara eşlik eden onkojen bir virüstür).

# Herpes viruslar Grubuna Etkili İlaçlar

- Asiklovir
- Valasiklovir
- Gansiklovir
- Foskarnet sodyum
- Famsiklovir
- İdoksuridin
- Sidovofir

# ASİKLOVİR VE VALASİKLOVİR

- Asiklovir, belirgin antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde hepesviruslara etkili en selektif ilaçtır.
- Hem lokal (krem) ve hem de sistemik (oral, i.v.) uygulanabilir.
- Kimyasal yapısı bakımından, doğal guanin nukleozid'in asiklik bir analogudur.



# ASİKLOVİR VE VALASİKLOVİR

- Asiklovir trifosfat, viral DNA polimerazı inhibe eder. Sonuçta viral DNA sentezi inhibe edilir.
- Herpes simpleks ve varisella-zoster viruslerinin, asiklovire doğal olarak rezistan suşları bulunmuştur. Asiklovire rezistan suşlar vidarabin'e veya foskarnete duyarlı olabilirler.

# Gansiklovir

- Asiklovir gibi asiklik guanin nukleozid analogudur. Sitomegalovirus üzerinde in vitro etkinliği, asiklovirinkine göre yaklaşık 50 kez daha güçlüdür. AIDS'li hastalar ve immünosüpresif tedavi uygulanan kemik iliği veya solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar gibi immün yetmezlikli kimselerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan **sitomegalovirus (SMV) infeksiyonlarının bazı şekillerinde** etkilidir

# Foskarnet sodyum

- Viral DNA polimerazı inhibe ederek **başta sitomegalovirus olmak üzere** bütün insan herpes-virus türlerinde DNA sentezini inhibe eder.
- Pirofosfat analogu olması nedeniyle foskarnet kısmen kemik ve kıkırdak dokusunda toplanır.
- En sık görülen yan tesiri böbrek fonksiyonlarını bozmasıdır; akut tübüler nekroz yapabilir. Birçok antiviral ilaçtan farklı olarak belirgin bir myelotoksik etkisi yoktur. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyinde sıklıkla değişme yapar.

# Sitomegalovirus (CMV) İnfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

- CMV infeksiyonları ileri derecede immünsüprese hastalarda görülür.
  - CMV retiniti tedavisi ve organ transportundan sonra CMV profilaksisi önemlidir.
  - Gansiklovir
  - Valgansiklovir
  - Foskarnet
- Kullanılabilir.

Büyük balık  
küçük balığı yemiş...  
Peh! Pärä konuşur  
bu hayatta  
pärä!

ERDİN

## 2- INFLUENZA VIRUSUNA ETKİLİ SENTETİK İLAÇLAR

- Amantadin
  - Rimantadin
  - Ribavirin
  - Oseltamivir ve zanamivir
-

# Amantadin

- Amantadin sadece influenza A virüsünün çeşitli suşlarına (Asya nezlesi virüsü gibi) karşı etkili olan sentetik bir ilaçtır. Bu virusa yakından benzeyen influenza B virusuna karşı etkili değildir.
- Antiviral etkisini, virüsün konakçı hücre membranına sokulmasını ve içeri girdikten sonra soyunmasını inhibe etmek suretiyle yapar.
- İnflüenza dışında Parkinson hastalığının tedavisinde de kullanılır.

# Amantadin

- **İnfluenza A virüsünün bütün suşlarının yaptığı** influenzaya karşı koruma sağlar ve bu bakımdan, öldürülmüş virustan hazırlanan influenza aşısı kadar etkilidir. Profilaksi amacıyla mümkünse aşının kullanılması, buna olanak yoksa amantadin uygulanması tavsiye edilir.
- Mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir. Esas olarak böbreklerden (tubuluslardan salgılanmak suretiyle) ve yavaş olarak itrah edilir.



# Rimantadin

- Amantadin türevi bir ilaçtır; aynı indikasyonlarda kullanılır. İn vitro ve in vivo denemelerde influenza A'ya karşı amantadinden daha güçlü etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

# Ribavirin

- Hem RNA viruslarına ve hem de DNA viruslarına etkili geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır.
- Ancak klinikte, özellikle bebekler ve çocuklarda tehlikeli pnömoni ve bronkiolit yapan **solunumsal (respiratuvar) sinsityal virüs infeksiyonlarının** ve Afrikada endemik olarak bulunan Lassa ateşinin tedavisi için yararlıdır.
- Ribavirin **kronik hepatit C hastalarında tek başına klinik belirtileri baskılar**

# Nöraminidaz inhibitörleri

- Bu grupta halen sialik asid analogu olan iki ilaç, oseltamivir ve zanamivir bulunur.
- İnfluenza virüsünün nöraminidaz enziminin güçlü ve selektif inhibitörleridir.
- Virüsün hem A ve hem de B tipine karşı etkilidirler.
- Oseltamivir İnfluenza A ve B infeksiyonlarının hem önlenmesi ve hem de tedavisinde yararlı bulunmuştur.

ACABA GEÇEN YILIN AHİRET  
SORULARI SİZDE  
BULUNUR MU?...

DA GET!



# 3- ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

- İmmün yetmezlik virusuna etkili ilaçlardır.
- HIV retrovirus tipinde bir RNA virusudur.
- Th (helper) lenfositlerin yüzeyindeki, CD4 reseptörlerine bağlanır.
- Latent ya da litik tip enfeksiyon yapar.
- Konak immünitesi yetersiz ve virus beyini de infekte edebilir.
- Rezistans önlemesi için, üçlü veya dördü ilaç.

# İMMÜN YETMEZLİK VİRUSUNE ETKİLİ İLAÇLAR (ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR)

## ■ Ters (Revers) transkriptaz inhibitörleri:

Zidovudin

Didanozin

Zalsitabin

Stavudin

Lamivudin

Nevirapin

# İMMÜN YETMEZLİK VİRUSUNE ETKİLİ İLAÇLAR (ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR)

## ■ Proteaz inhibitörleri:

Sakinavir

İndinavir

Ritonavir

Nelfinavir

# Zidovudin (azidotimidin, AZT)

- AIDS li hastaların tedavisi için kullanılmaya başlanılan ilk antiviral ilaçtır.
- Bir retrovirus olan HIV'in çoğalmasını inhibe eder.
- Timidin nukleozidinin antimetaboliti ve analogudur.
- HIV'in **ters transkriptazına** nisbeten selektif bir şekilde afinite gösterir ve böylece **viral DNA sentezi durdurulur**.



# Zidovudin (azidotimidin, AZT)

- Ağız yolundan alınır ve mide-barsak kanalından iyi (% 60 - 70) absorbe edilir. Ayrıca i.v. infüzyonla verilebilir.
- Zidovudin ve diğer nukleozid analoglarına, tedavi süresi uzadıkça HIV'in resistans kazanma olasılığı artar. Bu nedenle iki nukleozid analogunun veya bir nukleozid analogu ile bir proteaz inhibitörünün ya da nevirapinin kombine edilmesine giderek artan bir şekilde başvurulmaktadır. Halen en yerleşmiş olan bir kombinasyon tek müstahzar halinde kombine edilmiş olan zidovudin ve lamivudin, kombinasyonudur (Combivir).

- 
- HIV'li kanla temas etmiş **iğne ya da bisturi**,  
Sağlıklı kimseye batarsa, **önlem için:**  
Batmayı izleyen 24 saat içinde başlamak üzere,  
4 hafta boyunca, Zidovudin tedavisi,  
İnfeksiyon riskini % 80 azaltır.
-

# Didanozin

- Purin nukleozid analogudur.
- HIV enfeksiyonlu hastalarda Zidovudin'in alternatifidir.
- Zidovudine üstünlüğü ona refrakter olan ve dayanıksızlık gösteren AIDS'li hastalarda etkili olması ve daha az myelosupresyon yapmasıdır.
- En ciddi ve doz-kısıtlayan yan tesiri reversibl pankreatit yapmasıdır.

# Proteaz inhibitörleri

- Viral aspartat polimerazı inhibe eden ilaçlardır.
- Virüsün yaşam siklusunu, ilerlemiş olgunlaşma döneminde durdukları için hem akut ve hem de kronik olarak infekte edilmiş konakçı hücrelerinde etkilidirler.
- Nukleozid analogu olmayan TT inhibitörü ilaçlar gibi bunlara karşı da HIV' de nisbeten çabuk rezistans geliştiği için bunların nukleozid analogları ve nevirapin ile kombinasyonları denenmektedir

# Proteaz inhibitörleri

- Proteaz inhibitörü ilaçlara örnek, **sakinavir**, **indinavir**, **ritonavir** ve **nelfinavir** dir. Bunlardan ilk üçü klinik kullanıma girmiştir.
- Proteaz inhibitörlerinin ortak bir yan tesirleri, gövdede yağ toplanması, kadınlarda yağ toplanmasına bağlı meme büyümesi, periferde yağ dokusu azalması, hiperlipidemi ve insulin rezistansı, yatkınlığı olanlarda tip II diyabet yapmalarıdır.
- En az yan tesir oluşturan **Sakinavir**dir.

BÜTÜNLEME OLUCAK MI DIYE SORUYO BU,  
NAAPCAZ ?

YAZ OKULUNA ALALIM ŞÖYLE..



# 4- ANTIHEPATİT İLAÇLAR

- Hepatit B ve C viruslarına etkili ajanlar:
  - İnterferon Alfa
  - Peginterferon Alfa
  - Lamivudin
  - Ribavirin
- 
- Hepatit A'ya karşı etkili ilaç henüz yoktur.
-

---

# İnterferonlar

- Sataşmalara karşı, memeli hücreleri üretir.
  - Viruslar için özgül değildirler.
  - IFN alfa-2a ve IFN alfa 2b DNA rekombinasyonu ile üretilir.
  - **Pegillenmiş Türevleri:** Polietilenglikol ile konjüge şekli Peginterferon alfa-2a ve Peginterferon alfa-2b mevcuttur.
-



- 
- IFN alfa'lar tedavide, **virus yükünü** düşürür.
  - Ciltaltı ya da İM kullanılırlar.
  - Antiviral etkileri yaklaşık 4 gün sürer.
  - Kronik hepatit B tedavisinde olumlu yanıt alınan hasta oranı % 50 den azdır.
  - Alternatif ilaç **Lamivudin** dir.
  - Lamivudin interferonla kombine kullanılır.
-

- 
- **Antiviral etki mekanizmaları:** İnterferon-alfa molekülleri reseptör-aracılı endositozla hedef hücrelerin içine girdikten sonra genomik etkileriyle çok sayıda özgül proteinlerin sentezini indüklerler.
  - **Yan Tesirleri:** Grip benzeri belirtiler, Kemik iliği depresyonu ve Serum transaminazlarında yükselmedir.
-

MUTLULUĞU DIŞARDA  
ARAMAYI BIRAKIN, KENDİ  
İÇ DÜNYANIZDA DA MUTLU  
OLABİLİRSİNİZ...

**ÇLAP**



PAVYONA GİTMİYORUM  
ARTIK, KENDİME PARA  
YAPIŞTIRICAM...

# İMMÜNGLOBULİN PREPARATLARI

- İnsan Normal İmmünglobülinlerin antiviral profilaksi ve tedavi için kliniklerde şimdiye kadar kullanıldığı durumlar;
  - Hepatit A,B,C profilaksisi
  - Kızamıkçık ve suçiçeği profilaksisi
  - Kronik lenfositik lösemi
  - Rotavirüse bağlı diyarede profilaksi amaçlı
  - Otoimmün hastalıklar (Guillain-Barre sendromu, M.gravis, ITP)

**İMİG** (İntramüsküler preparatlar) ve **İVİG** (İV preparatlar)

# Spesifik antiviral immünglobülinler

- Bunlar, gereksinilen özgül bir antikoru yüksek titrede taşıyan seçilmiş donörlerin plazmalarını harmanlayarak hazırlanırlar.
- Yüksek titreli (spesifik) hepatit B immün globuluni (HBIG); Hepatit B infeksiyonlarına karşı, maruz kalma sonrası profilaksi için hepatit B aşısı ile birlikte kullanılır.

# Diğer antiviral spesifik immünglobülinler

- Varisella- zoster immünglobülini
- Vaksinia (çiçek aşısı virüsü) immünglobülini
- İnsan kuduz immünglobülini
- At kaynaklı anti-kuduz serumu
- Sitomegalovirus (SMV) immünglobülini
- Anti-rubella (kızamıkçık) immünglobülini
- Anti-rubeola (kızamık) immünglobülini
- Anti-parotidis (kabakulak) immünglobülini

# ÖZET ANTİVİRAL TEDAVİ

- Genital ve oral herpeste, Varisella'da (su çiçeği) ve Herpes ensefaliti gibi yaygın olmayan fakat şiddetli enfeksiyonlarda, **Asiklovir** tedavi seçeneğidir.
- İnfluenza virüs enfeksiyonları, yaşlı veya immün sistemi baskılanmışlarda ölümcül olabilir. **Amantadin**, profilaktik olarak kullanıldığında influenzayı önler ve enfekte bireylerde semptomların şiddetini azaltır.

SUNUMDA BAZI SLAYTLARINI KULLANDIĐIM,  
SAYIN DR. M. KEMAL YILDIRIM'A TEŐEKKÜR  
EDİYORUM.

