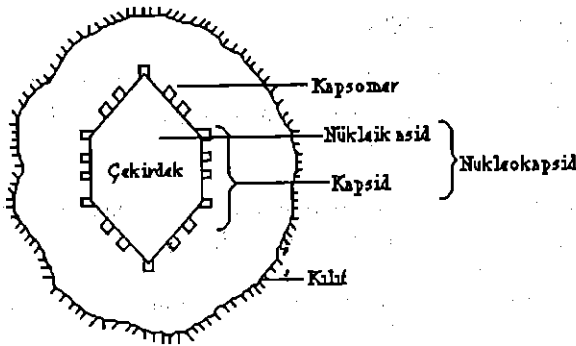


ANTİVİRAL TEDAVİ

Dr.Yavuz DİZDAR*

Virüsler çapları 20-300 nm arasında değişen bilinen en küçük infeksiyöz etkenlerdir. Yapı olarak en dışta glikoprotein molekülleri içeren bir lipid membran, ortada protein kılıf ve bunun içerisinde RNA veya DNA olmak üzere genetik materyalden meydana gelirler. İç yapılarının şekline ise kübik veya helikal simetri göstermektedirler. (Şekil I/A ve B).

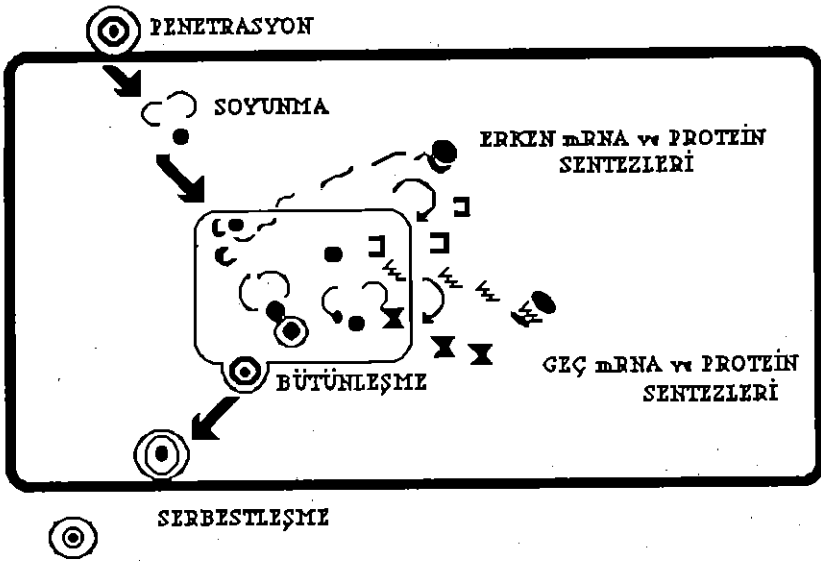


Şekil I.

Virüsler çoğalmaları için diğer mikroorganizmalardan farklı olarak içinde buldukları konakçı hücrenin metabolizmasına bağımlıdırlar. Virüs infeksiyonunda ilk basamak virüsün hücre yüzeyindeki spesifik bir reseptörle et-

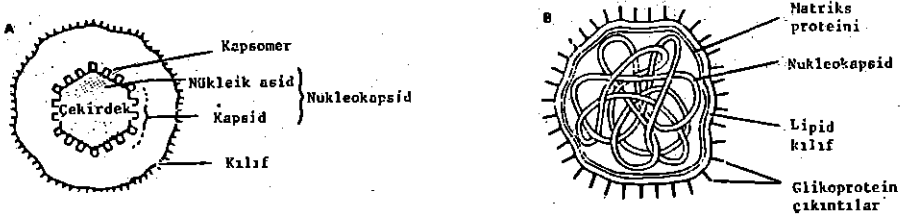
* I.Ü.Istanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İST.

kileşerek hücre içerisine alınmasıdır, buna penetrasyon adı verilir. Bunun hemen ardından virüsün soyunma fazı gerçekleşir ve virüs nükleik materyali serbest kalır. Soyunmayla birlikte virüsün çoğalma dönemi de başlar. Genel hatlarıyla incelendiğinde ilk olarak sentezin üzerinden yapılacağı m-RNA sentezi yapılır, ilk çoğaltıcı enzimler sentezlenir. Buna erken m-RNA ve protein sentezi adı verilmektedir. Bunun ardından geç m-RNA ve protein sentezleri oluşturularak virüsün yapısal proteinleri meydana getirilir. Daha sonra sentezlenmiş birimler yeni virüsleri oluşturmak üzere bütünleşir ve virüsler genellikle hücrenin erimesiyle serbest kalırlar. (Şekil 2).

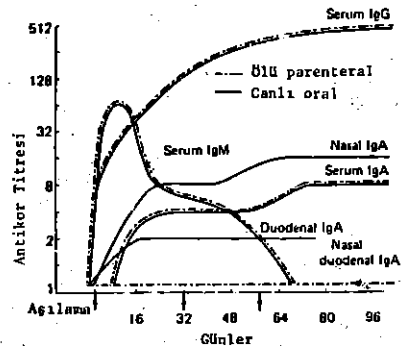
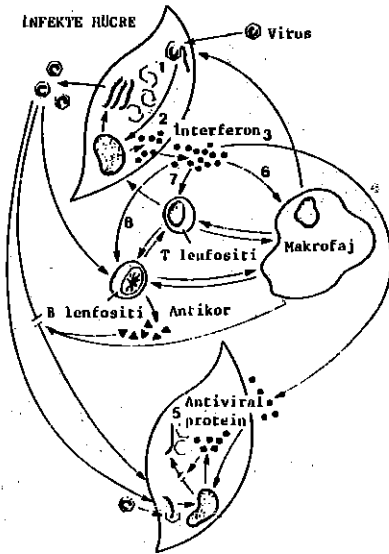


Şekil 2

Virüs infeksiyonu oluşurken elbette konakçıda da virüse karşı gerek humoral gerekse hücresel immün yanıtlar hazırlanır. Oluşan antikorlar ve interferonlar gibi moleküller yardımıyla virüs partikülleri yok edilir. Bu mekanizma ile AIDS virüsü dışında hemen bütün virüslere karşı koruma sağlanabilmektedir. AIDS virüsü direkt olarak vücudun bağışık yanıtı hazırlayan hücrelerini infekte ettiğinden tedavi şansı büyük oranda azalmaktadır. (Şekil 3 ve 4)



Şekil 3. Virüsle İnfekte Hücre ve Gelişen Hücresel İmmün Yanıt



Şekil 4. Humoral Yanıtın (antikor yanıtı) zmana göre değişimi

Virüslere karşı kemoterapide yukarıda anlatılan basamaklardan herhangi biri tedavinin hedefini oluşturabilmektedir. Ancak virüslerin çoğalmalarını tamamen hücre içerisinde gerçekleştirmeleri ve kullanılan kemoterapötiklerin

seçiciliğinin sınırlı olması, yani viral çoğalmı hücre metabolizmasından daha özgül inhibe edememeleri antiviral tedavinin başlıca problemini oluşturmaktadır.

Antiviral tedavide kullanılan droglar 3 grup altında derlenebilir. Bunlardan ilki virüs genetik materyaline benzerlik gösteren, ancak sentezi belli bir basamakta bloke eden nükleosid analoglarıdır. Diğer gruptakiler ise virüs çoğalamının genetik materyalin hazırlanmasının dışındaki basamaklara etki ederler. Üçüncü grup ise vücudun korunmasını artırarak etkili olur.

A- NÜKLEOSİD ANALOGLARI

Acyclovir: Antiviral droglar arasında en selektif alımdır. Viral DNA tarafından kodlanan timidin kinaz enzimi aracılığıyla önce monofosfat formuna dönüştürülür, ardından konakçı kinazları yardımıyla etkin formu olan trifosfat formu oluşturulur. Herpes grubunun oluşturduğu bütün infeksiyonlarda (genital, labial, oküler Herpes Simpleks infeksiyonları, Herpes ensefaliti, Zona hastalığı) etkilidir. Ancak bu etki immün sistemi yetersiz hastalarda belirgindir. Bağışık sistemi sağlam alanlarda yararı kısıtlıdır. Yan etkileri azdır.

Vidarabine: Etki mekanizması ve kullanım yerleri Acyclovire benzerdir. Ancak acyclovirden daha az etkindir.

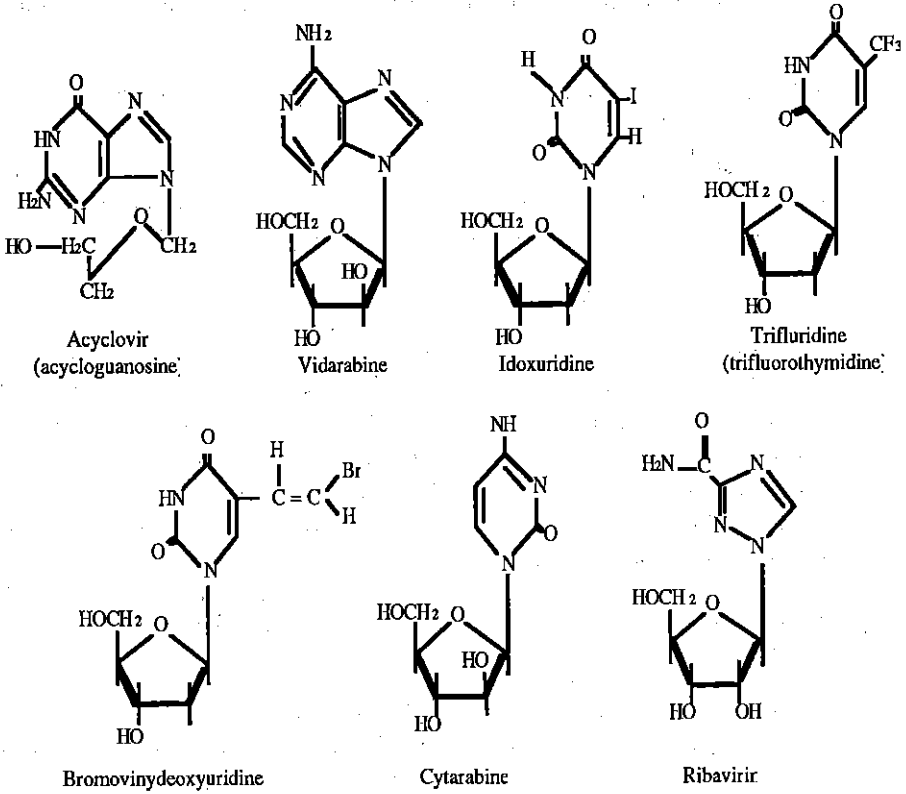
Idoxuridine: Sentezlenen viral DNA'da timidinin yerine geçer. İleri dercede toksiktir, sadece lokal olarak Herpes Simpleks keratitinin yüzeysel formlarında kullanılır. Ancak korneada lokal toksisite de yapılabilir.

Trifluridine: Benzer mekanizmayla etki eder. Ancak idokuridine'den daha az toksiktir. Yanısıra kornea ve iris içine sokulabildiğinden Herpes Simpleks'e bağlı göziçi infeksiyonlarda ve derin keratitte de kullanılabilir.

Bu grupta araştırılmakta olan pek çok madde mevcuttur. Bromovynildeoxyuridine, Cytarabine, Ribavirin bunlardan bazılarıdır. (Şekil 5).

B- NÜKLEOSİD ANALOĞU OLMAYAN ANTİVİRALLER

Amantadine: Sentetik bir amindir özellikle influenza A virüsünün hücreye girişini ve soyunmasını önler. Profilaktik değeri vardır. Çok güçlü olmamakla birlikte terapötik değeri bulunmaktadır. Influenza A'nın bütün suşlarına etkilidir. Ancak tedaviye belirtilerin başlamasından önce 20 saat içinde başlanmalıdır. Mutat günlük dozda seyrek olarak yan etki oluşur. Sık görülenler zihin toplamada zorluk, sinirlilik, konfüzyon, psişik depresyon, uykusuzluk, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Benzer bir madde olan rimantadin daha güçlü olmakla birlikte yan etkileri de daha fazladır.



Şekil 5

Bu grupta olan fosfonaasetik asid, fosfonofomik asid enviroxime, methisazone, arildone, inozipleks henüz araştırma safhasındadır (Şekil 6).

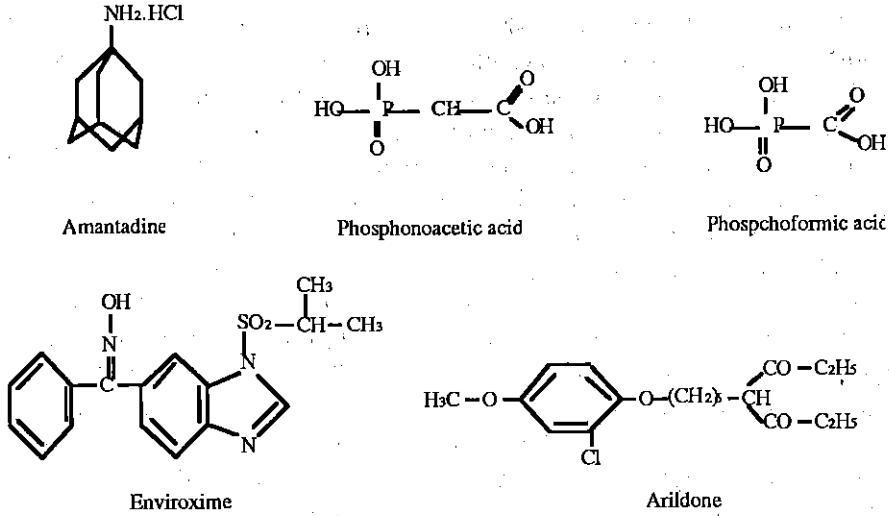
Zidovine: HIV (AIDS etkeni) ters transkriptazına seçici afinite gösterir. Myelotoksiktir. AIDS hastalarında ölüm oranının azalmış, hastalığın belirtilerini kısmen ortadan kaldırmıştır. AIDS tedavisindeki diğer ilaçlar henüz deneme döneminde.

C- DİĞER

İnsan İmmün Serum Globulinleri: İgG'den zengin konsantre edilmiş globulin solüsyonlarıdır. Hepatit A ve B'de kızamık ve su çiçeği enfeksiyonlarında korunma amacıyla kullanılırlar. İmmün globulinlerin spesifik yüksek titrelili preparatları ise zona hastalığında, kuduz hastalığında, Sitomegalovirus enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

İnsan İnterferonları: Virüsle infekte hücre tarafından cevap olarak hazırlanan bu moleküller konakçının türüne spesifiktir. Son yıllarda rekombinant DNA teknolojisiyle bakterilere sentezletilmeleri bu maddelerin çok miktarda temin edilebilmesini sağlamıştır. İnterferonlar antiviral etkilerinin dışında pekçok başka etkide gösterirler. Preparat olarak piyasaya sürülmüş olmalarına karşın yan etkileri de gözönüne alınacak olursa antiviral tedavide henüz deneme döneminde dir.

Görüldüğü gibi virüs infeksiyonlarında kemoterapi henüz gelişme safhasındadır. Zira sağlam bir organizma virüs infeksiyonlarına karşı zaten kendini doğal mekanizmalarla büyük ölçüde koruyabilmektedir. Dolayısıyla virüs infeksiyonlarında esas önemli olan korunmadır. Bunda da en önemli nokta sık görülen infeksiyonlar için önceden aşılamanın yapılmasıdır. Tedavi amacıyla kullanılacak ilaçlar ancak vücudun henüz kendi savunma mekanizmalarına yardımcı olacak aşamadan öteye gidememektedirler.



Şekil 6