

# Antiviral Tedavi

## Antiviral Chemotherapy

Ümit S. Çelik

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

Son yıllarda, virüsler ve antiviral tedavi pandemi salgınları ve immünsüpresif hasta sayısındaki artış nedeniyle oldukça popüler hale gelmiştir. Günümüzde etkinliği gösterilmiş birçok antiviral ajan mevcuttur. Bu ajanlar hastalıkların klinik gidişlerini önemli ölçüde iyileştirmişlerdir ancak kronik ve latent enfeksiyonların tedavilerinde kısıtlamalar mevcuttur. Bu yazıda, antiviral tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, klinik kullanımları ve önemli yan etkileri tartışılmıştır.

(*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 26-32*)

**Anahtar kelimeler:** Antiviral tedavi

### Summary

In recent years, viruses and antiviral therapy are most popular due to pandemics and increasing number of immunosuppressive patients. Many antiviral agents with demonstrated effectiveness are now available. These antiviral agents improve the clinical course of disease, but typically have important limitations especially as therapeutics for chronic or latent infections. In this review, mechanisms of action, clinical use and side effect of antiviral drugs that used antiviral therapy were discussed. (*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 26-32*)

**Key words:** Antiviral chemotherapy

Yaşanan influenza pandemisi ve immünsüprese hastalardaki mortaliteyi etkileyen viral enfeksiyonlar nedeniyle antiviral tedavi giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır. İnsanlarda enfeksiyon oluşturan virüs sayısı 200'ü geçmektedir. Virüsler hücre içi yerleşimli enfeksiyon ajanları olup, yaşam siklusları birçok çeşitli aşama göstermektedir. Bunlar; adsorbsiyon, penetrasyon, kapsidin soyulması, viral komponentlerin sentezi, erken mRNA sentezi, erken protein sentezi, RNA/DNA sentezi, geç protein sentezi, olgunlaşma, salınım olarak sıralanmaktadır. İnsanlarda virüslerle oluşan enfeksiyonlarda, litik tip, süregen tip ve latent tip olmak üzere üç temel viral enfeksiyon tipi görülmektedir. Litik tipte enfeksiyonlarda, virüslerin çoğu tüm yaşam siklusu basamaklarını geçip hücreyi patlatır ve hızlı yayılan tipte enfeksiyon oluştururlar. Süregen (persistan) tipte enfeksiyonlarda, enfekte hücreler içinde virüsler yavaşça çoğalır, arada litik alevlenmeler olabilir. Latent tipte enfeksiyonlarda ise, virüs hücre içinde çoğalmadan kalır ve bazı koşullarda aktif viral replikasyon gelişebilir. Günümüze kadar kullanılan antiviral ilaçlar; konak-virüs etkileşimi üzerinden, viral genom replikasyon ve transkripsiyonuna etki ederek, viral protein sentezini engelleyerek ve enfeksiyona karşı konak cevabını etkileyerek etki göstermektedir (1,2). Antiviral ajanların etki gösterme-

si için virüsün aktif replikasyonda olması gerektiğinden, bu ilaçların latent virüsler üzerinde etkileri yoktur. Günümüzde kullanılan antiviral ajanlar virostatik oldukları için, antiviral tedavi kesildikten hemen sonra enfeksiyon tekrar aktif hale gelebilmektedir. Antiviral ajanlar, topikal, oral, intravenöz (iv) veya lokal enjeksiyonla uygulanabilmektedir. Terapötik uygulamalar; aktif viral hastalığın tedavisi (herpes simpleks ensefaliti), viral enfeksiyonun veya hastalığın önlenmesi (böbrek transplant hastalarında HSV profilaksisi) ve viral hastalığın önlenmesinde preemtif tedavi (kemik iliği transplant alıcılarında CMV'e karşı tedavi) başlıkları altında değerlendirilebilir.

Virüs aktif olarak yayılmadan ve geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşturmadan önce antiviral ilaç başlanmalıdır. İlacın etkinliği, ilacın yeterli derecede etkin hücre içi konsantrasyonda olmasına bağlıdır. Toksikite ve antiviral ilaca direnç gelişimi antiviral ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdendir. İlaç direnci, klinik veya virolojik yanıt yetersizse mutlaka akla getirilmeli ve immünkompromize hastalarda persistan veya rekürren enfeksiyonların ilaca dirençli virüslerle oluşturulmuş olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. İlaç direnci genellikle tedavi sırasında viral genomda gelişen mutasyondan kaynaklanmaktadır.

**Geliş Tarihi:** 21.02.2011  
**Kabul Tarihi:** 22.03.2011

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence Address**  
Dr. Ümit S. Çelik  
Çukurova Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
Tel.: +30 322 338 60 60  
E-posta:  
ucelik32@gmail.com

Etki alanlarına göre antiviral ajanlar; nükleozid ve nükleotid analogları (asiklovir, cidofovir, entecavir, famsiklovir, topikal pensiklovir, gansiklovir, lamuvudin, ribavirin, triflurudin, vidarabin), nörominidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir), trisiklik aminler (amantadin, rimantadin), inorganik pirofosfat analogları (foskarnet ve interferonlar) olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır.

İdoksüridin, 1963 yılında herpes simplex keratitinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk antiviral ajandır. 1966 yılında, influenza A tedavisinde kullanılmak üzere amantadin onay alınırken, 1970'lerde sadece vidarabin santral sinir sistemi HSV enfeksiyonlarında kullanılmak için lisanslandırılmıştır. 1982 yılında asiklovirin onay almasıyla, klinik antiviral ilaç çalışmaları ve yeni ilaç geliştirme çalışmaları hızlanmıştır.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen antiretroviral ilaçlara ek olarak 1980'lerde üç ilaç; triflurudin, ribavirin ve interferon, non-HIV antiviral ilaç olarak onay almıştır. 1990'larda ise, foskarnet, rimantadin, gansiklovir, famsiklovir, valasiklovir, topikal pensiklovir, cidofovir, palivizumab, zanamivir ve oseltamivir farklı endikasyonlarda onaylanmıştır. HIV tedavisinde onay alan lamivudin 1998'de kronik Hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde onaylanmış, 2000'li yılların başında ise, valgansiklovir, adefovir dipivoksil, pegylated interferon ve entecavir lisans almıştır. Bu ilaçların herpes simpleks virüsü (HSV), sitomegalovirüs (CMV), varisella-zoster virüsü (VZV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve respiratory sinsitial virüs (RSV), influenza A ve B, insan papilloma virüsü (HPV) ve Lassa virüs enfeksiyonları tedavisi için etkinliği gösterilmiştir (1).

Antiviral ajanlar etki ettikleri virüslere dört gruba ayrılabilir. Bunlar,

1. Herpes virüsler üzerine etkili antiviraller
2. Solunum yolu virüsleri üzerine etkili antiviraller
3. Viral hepatitler üzerine etkili antiviraller
4. Antiretroviraller olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Bu yazıda antiretroviraller harici diğer antiviral tedavide kullanılan ajanlardan bahsedilecektir.

## 1. Herpesvirüs Enfeksiyonlarına Etkili Antiviraller

### a. Asiklovir ve valasiklovir

Asiklovir bir deoksiguanozin analogu olup, enfekte hücreler tarafından alındıktan sonra virüs-kodlu timidin kinaz (TK) tarafından monofosforile edilmektedir. Konak hücredeki-timidin kinaz, yaklaşık olarak 1 milyon kez daha az olarak asikloviri monofosfat derivelere çevirme kapasitesine sahiptir. Konak hücre enzimleri tarafından katalize edilen defosforilasyon ve trifosforilasyon işlemi, asiklovir trifosfat konsantrasyonunun HSV enfekte hücrelerde, enfekte olmayanlara göre 40-100 kat daha fazla olmasına neden olmaktadır. Asiklovir trifosfat viral DNA polimerazı inhibe ederek viral DNA sentezini önlemektedir. Asiklovirin, HSV'e karşı invitro aktivitesi daha fazla, VZV'e karşı aktivitesi 10 kat daha azdır. Ebstein-Barr virüs, minimal timidin kinaz aktivitesi göstermesi nedeniyle EBV-DNA polimeraz asiklovir trifosfat tarafından inhibisyona duyarlıdır. Bu yüzden, EBV asiklovire orta derecede duyarlı kabul edilmektedir. Asiklovirin CMV'e karşı aktivitesi sınırlıdır, çünkü CMV timidin kinaz kodlamaz ve CMV DNA polimeraz asiklovir trifosfat tarafından minimal inhibe edilmektedir.

HSV'e karşı asiklovir direnci uzun süredir bilinmekteyken, klinik önemi son dekada daha iyi anlaşılmıştır. Asiklovir direnci immünkompromize hastalarda nadiren immün sistemi sağlam kişilerde bildirilmiştir (3). Asiklovire ilaç direnci viral TK geni veya viral DNA polimeraz geninde mutasyonla ilişkilidir. Asiklovir dirençli suşlar, hayvan modellerinde daha düşük virülans göstermelerine rağmen, HIV enfekte hastalar arasında ağır progresif mukozal hastalığa neden olabilmektedirler (4,5). Asiklovir dirençli suşlar, kanser kemoterapisi alan çocuklarda, kemik iliği ve solid organ transplant alıcılarında, immün yetmezlikli çocuklar ve yenidoğanlarda bildirilmiştir (6,7). Asiklovir direnci varisella-zoster virüs (VZV)'de de bildirilmiştir. Direnç mekanizmaları HSV'deki gibidir. VZV'de hassasiyet değişikliği tedavinin 4.-12. haftasından sonra gelişebilmektedir. Asiklovir dirençli HSV ve VZV suşlarında foskarnet seçilecek ilk ilaçtır.

Valasiklovir, asiklovirin karaciğerden ilk geçişinden sonra oluşturulan L-valin ester türevidir. Mekanizması, antiviral spektrumu ve direnç mekanizmaları asiklovir ile benzerdir.

**Farmakokinetik:** Asiklovirin oral (kapsül, tablet, süspanسیون) ve intravenöz (iv) infüzyon için steril toz formu mevcuttur. Topikal formun sistemik absorpsiyonu söz konusu değildir. Oral formun ise, sadece %15-30'u emilmektedir. Sistemik asiklovir, geniş bir dağılım göstermekte, böbrek, akciğer, karaciğer, kalp ve deride yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Ancak santral sinir sistemi (SSS) konsantrasyonu plazmadakinin yarısı kadardır (8). Yarılama ömrü normal kreatinin klerensi varlığında çocuklarda 2-3 saat, yenidoğanlarda 2.5-5 saattir. Böbrek yetmezliğinde eliminasyon zamanı oldukça uzamaktadır (9). Valasiklovirin biyoyararlanımı %50'nin üzerindedir (10).

**Toksosite ve ilaç etkileşimi:** Asiklovir güvenli profile sahip bir ilaçtır. Topikal formülasyonu özellikle ülser mukoza lezyonlarda geçici bir yanma hissine neden olmaktadır. Oral formu ise, hafif gastrointestinal rahatsızlığa neden olmaktadır ve döküntü, baş ağrısı yapabilir. İv asiklovir, hasta dehidrate değilse veya ilaç damar dışına çıkmazsa genelde iyi tolere edilmektedir. İlaç hızlı verilirse, hasta dehidrate ise veya zeminde renal problem varsa geçici nefrotoksositeye neden olabilmektedir. Bulantı, kusma, hematüri ve hipotansiyon da bildirilmiştir. Yenidoğanlarda yüksek doz kullanımı nötropeniye neden olabilir. En ciddi yan etkisi nörotoksitedir. Nörotoksosite özellikle alta yatan hastalığı bulunan yaşlılarda görülmektedir. Letarji, konfüzyon, halüsinasyon, tremor, myoklonus, nöbet, ekstrapiramidal bulgular gelişebilir. Bu yan etki; zeminde renal problemi olanlarda daha sıktır ve ilacın kesilmesiyle birkaç gün içinde düzelmektedir. Aiklovir ile sınırlı sayıda ilaç etkileşimi mevcuttur. Zidovudin ile birlikte kullanılırsa somnolons ve letarji geliştiği rapor edilmiştir. Renal toksosite, siklosporin ve amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaçlarla artmaktadır.

Valasiklovirin profili asiklovir ile benzerdir. Nörotoksosite günümüze kadar henüz bildirilmemiştir. Yüksek doz valasiklovir verilen ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda trombotik mikroangiopatiyi andıran klinik tablo rapor edilmiştir.

**Klinik dozu ve kullanımı:** Asiklovir tedavisi hayatı tehdit eden herpes enfeksiyonlarında, ağır morbidite ve ölümle sonuçlanabilecek HSV ensefalitinde, neonatal HSV enfeksiyonunda ve immünkompromize hastalardaki VZV enfeksiyonlarında verilmelidir (11,12-17). Ağır immünkompromize hastalardaki HSV enfeksiyonlarında, asiklovir profilaksisi oldukça etkilidir. Asiklovir profilaksisi kemik iliği transplant alıcılarında HSV enfeksiyonu insidansını %70'den %10'a kadar düşürmektedir. Asiklovir

tedavisi aynı zamanda, immünkompromize hastalardaki HSV mukokutanöz lezyonlarında ve gebelerin dissemine HSV-VZV enfeksiyonlarında endikedir (18-20). Asiklovir aynı zamanda genital HSV enfeksiyonlarında da endikedir, viral yayılımı, ağrıyı azaltır ve iyileşme süresini kısaltır.

İmmün sistemi sağlam çocuklardaki suçiçeği enfeksiyonunda oral asiklovir dozu, günde 4 kez 20 mg/kg'dır (maks:800 mg). Varisella daha büyük çocuklar ve erişkinlerde daha ağır seyrebileceği için asiklovir 800 mg oral günde 5 kez, 7 gün boyunca verilmektedir.

Intravenöz asiklovirin HSV enfeksiyonlarında önerilen dozu 5mg/kg 8 saatte bir, VZV enfeksiyonlarında 10 mg/kg 8 saatte bir iken, immünsüpre hastalarda daha yüksek doz (12-15 mg/kg) verilebilir. Valasiklovirin süspansiyon formu yoktur ve rekürren genital herpes enfeksiyonlu erişkinlerde önerilen dozu günde 2 kez 500 mg'dır (10).

#### b. Cidofovir (HPMPC)

Cidofovir, (S)-1-3 hidroksi-2-fosfonilmetoksi-propil sitozin, asiklik fosfonat nükleotid analogu olup geniş spektrumu vardır. Etki mekanizması asiklovire benzer olup, HSV ve CMV'e karşı aktivite göstermektedir. Aktivasyonu için tek fosforilasyon yeterli olduğundan, ilaç genellikle asiklovir ve foskarnet dirençli HSV izolatlarında da etkilidir. Cidofovir *in vitro* olarak HSV'e karşı asiklovirden daha az etkili olmasına rağmen, benzersiz farmakokinetik profili anti-HSV aktivitesini artırmaktadır. Cidofovirin ayrıca VZV, EBV, human herpesvirüs 6, human herpes virüs 8, polyomavirüs, orthopox virüs, adenovirüs, BK virüs ve HPV'e karşı invitro olarak etkinliği de mevcuttur. Az sayıda cidofovir dirençli CMV izolatı bildirilmiştir. Bazı cidofovir dirençli CMV izolatları DNA polimerazdaki mutasyondan dolayı gansiklovire de dirençlidir, ancak bunlar foskarnete duyarlıdır.

**Farmakokinetik:** Plazma yarılanma ömrü 2.6 saattir (21). Aktif intraselüler metabolitlerin 17-48 saate uzayan yarı ömürleri vardır. %90'ı idrardan atılmaktadır (22,23).

**Toksosite ve ilaç etkileşimleri:** Nefrotoksisite en iyi bilinen yan etkisidir. Renal hücrelerdeki cidofovir konsantrasyonu diğer dokulardan 100 kat daha fazladır. Yan etkiyi azaltmak için öncesinde çok iyi hidrasyon yapılmalı ve her cidofovir öncesi probenid verilmelidir. Uygulamadan 48 saat önce serum kreatinini ve idrar protein konsantrasyonu bakılmalıdır. Diğer nefrotoksik ajanlarla verilmemelidir. Serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl üzerinde ilacın verilmesi kontrendikedir. Serum kreatinin düzeyi bazalin 0.5 mg/dl üzerine çıkmışsa ilaç kesilmelidir. Nötropeni yapabilir, ancak diğer kemik iliği etkileri bildirilmemiştir. Oküler yan etkiler intravenöz veya intravitreal uygulamadan sonra bildirilmiştir (10). Çok düşük biyoyararlanımı nedeniyle iv veya topikal yolla verilmektedir.

**Klinik kullanım:** Cidofovir, başlıca CMV enfeksiyonları, HSV enfeksiyonları, HPV ve pox virüs enfeksiyonları için kullanılmaktadır. Cidofovir Amerika'da CMV retinitis tedavisinde onaylanmıştır (24). Hastalık progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Cidofovir aktivasyon için TK'a ihtiyaç duymadığından, aynı zamanda asiklovir dirençli HSV izolatlarının tedavisinde de başarı ile kullanılmıştır (25). Çocuklarda güvenlik çalışmaları yoktur. AIDS'li çocuklarda potansiyel uzun dönem karsinojenite ve reproduktif toksisiteden dolayı çok uyanık olunmalıdır. Cidofovir, HPV nedenli laringeal papillomatoziste intralezyoner olarak denenmiş ve bazı hastalarda dramatik iyileşme raporlanmıştır (26,27). Ancak bunların güvenlik çalışmalarına ihtiyaç

vardır. Cidofovir, günümüzde BK nefropatisinde denemektedir ve kontrollü çalışmalar yürütülmektedir. CMV hastalarında önerilen indüksiyon dozu, serum kreatinin 1,5 mg/dl, ölçülen CrCL>55 ml/min ve idrar protein <100 mg/dl olduğunda 5mg/kg haftada 1 kez, 2 hafta üst üste, idame dozu ise 2 haftada bir 5 mg/kg'dır.

#### c. Famsiklovir ve Topikal Pensiklovir

Famsiklovir, önilaç pensiklovirin inaktive diasetil esteridir. Etki spektrumu HSV için asiklovire benzemektedir. Pensiklovir, herpesvirüs DNA polimeraza asiklovirden 100 kez daha az etkilidir. Pensiklovir, HSV ve VZV yanı sıra EBV ve HBV'e karşı da etkinliği olan bir ilaçtır. Yüksek hücre içi konsantrasyonu ve uzun yarı ömrü nedeniyle etkili antiviral ilaçlardandır.

**Farmakokinetik:** Famsiklovir oral uygulamadan sonra, pensiklovirin biyoyararlanımı yaklaşık %70 civarındadır. İlaç yarılanma ömrü 2.5 saat olup, %75 kadarı idrardan değişmeden atılmaktadır.

**Toksosite ve ilaç etkileşimi:** Asiklovire benzer güvenlik profili mevcuttur. Klinik olarak önemli ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

**Klinik kullanım:** Famsiklovirin klinik etkinliği, immünkompromize erişkinlerin komplike olmayan herpes zoster tedavisinde gösterilmiştir (28). Lezyonların başlamasından sonraki 72 saat içinde başlandığında ve 7 gün boyunca verildiğinde, kurutlanma süresini 2 gün daha kısalttığı gösterilmiştir. Famsiklovir, FDA tarafından herpes zoster tedavisi için 1994 yılında onay almış, ardından genital HSV tedavisi ve süpresyonunda kullanımı için onaylandırılmıştır. Kemik iliği alıcıları ve kanserli hastalardaki herpes zosterde famsiklovir veya asiklovir 10 gün boyunca eşit etkinlikte bulunmuştur (29). Topikal %1'lik pensiklovir krem herpes labialis tedavisinde uygulanmış ve viral yayılımı, ağrıyı azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.

#### d. Triflurudin

Bir pirimidin nükleozid analogu olup invitro olarak HSV-1, HSV 2, adenovirüs ve CMV'e karşı etkilidir (30). Triflurudin topikal formu, sadece HSV'e bağlı rekürren konjunktivit ve primer keratokonjunktivit tedavisinde onaylanmıştır.

#### e. Gansiklovir ve Valgansiklovir

Gansiklovir bir nükleozid analogudur. HSV1 ve VZV'e karşı etkinliği olsa da en fazla etkinliği CMV'e karşıdır. Asiklovirde olduğu gibi, gansiklovir fosforilasyonunda ilk basamak virüs kodlu enzimler tarafından, son basamak selüler enzimler tarafından yapılmaktadır. CMV'de timidin kinaz geni olmadığı için gansiklovirin başlangıç fosforilasyonunu katalize eden enzim UL97 geni tarafından kodlanan fosfotransferazdır. İntraselüler ilaç konsantrasyonu, CMV enfekte hücrelerde 10 kat daha fazladır. Valgansiklovir, 2001 yılında FDA'dan onay almıştır. Oral uygulamadan sonra çok iyi absorbe olduğu için immünkompromize kişilerde CMV süpresyonunda kullanılacak iyi bir ajandır.

CMV izolatlarında gansiklovir direnci ya UL97 geninde mutasyon veya CMV DNA polimeraz geninde mutasyona bağlıdır. Progresif hastalık veya gansiklovir tedavisine rağmen devam eden virüs yükü varsa, ilaç direnci düşünmek gereklidir.

**Farmakokinetik:** İlacın yarılanma ömrü 2-3 saattir ve idrardan değişmeden atılmaktadır. Gansiklovirin farmakokinetiği yenidoğanlarda erişkinlere benzerdir. Valgansiklovir hızlıca gansiklovire dönüştürülmektedir.

**Toksosite ve ilaç etkileşimi:** En önemli toksik etkisi myelo-süpresyondur. 2 haftalık tedavi sonrası nötropeni insidansı yaklaşık %40'dır. %15 vakada nötropeni doz ilişkili olup, vakaların çoğunda ilacın kesilmesiyle birlikte düzelmektedir. Hematopoietik growth faktörler, uzayan nötropenide etkili olabilir. Trombositopeni tedavi edilen vakaların %20'sinde görülebilmektedir. Anemi ise vakaların %2'sinde görülebilmektedir. Gansiklovir alıcılarının %5'inde başağrısı, konfüzyon, mental durum değişikliği, halüsinasyon, anksiyete, ataksi, tremor veya nöbet görülebilir. %2 vakada ateş, döküntü, serum karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Valgansiklovirin en sık yan etkisi, ishal, bulantı, nötropeni, anemi ve başağrısıdır.

**Klinik ve doz:** Gansiklovir, immün sistemi baskılanmış kişilerde hayatı tehdit eden CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. ABD'de immünsüpreselerde CMV retinitinin süpresyon ve tedavisinde ve transplant alıcılarında CMV hastalığının önlenmesi endikasyonlarında onaylanmıştır. AIDS'li hastalarda retinitte relaps sık olduğundan indüksiyon tedavisinden sonra uzun dönemli süpresyon verilmelidir. Gansiklovir tedavisinden fayda görmeyen hastalar, foskarnet ve gansiklovir kombinasyonundan fayda sağlayabilmektedir (31). İntravitreal gansiklovir enjeksiyonu, CMV retinitinin tedavisinde etkili olarak kullanılmıştır. Gansiklovir, valgansiklovir, cidofovir ve foscarnet AIDS'li hastalarda CMV retinitinin tedavisinde etkili ilaçlardır. SSS hastalığı olan AIDS'lilerde de kombinasyon tedavisinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (32). Vakaların %25'inde tedavi başladıktan 9 ay içinde direnç gelişebilmektedir (33). Sınırlı sayıda ve kontrollü olmayan verilerde, AIDS ve CMV pnömonisinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (34). Ancak, kemik iliği alıcılarındaki CMV pnömonisinde gansiklovirin tek başına etkili olmadığı ve CMV hiperimmünglobülinle birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (35,36).

Gansiklovir ayrıca neonatal kongenital CMV'li hastalarda faz III çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Faz III randomize kontrollü çalışmalarda, gansiklovir tedavisi (6 mg/kg doz başı, 12 saatte bir 6 hafta süreyle) verildiğinde infantları iştme kaybından koruduğu gösterilmiştir (37).

Gansiklovir yüksek riskli immünkompromize hastalarda CMV enfeksiyonunu önlemektedir. Pre-emptive tedavinin, karaciğer, akciğer, kalp ve kemik iliği transplant hastalarında CMV hastalığını azalttığı gösterilmiştir (38,39). Genellikle önerilen terapötik ve profilaktik doz 10 mg/kg doz başı 12 saatte bir 2-3 hafta süreyledir. Süpresif tedavi veya enfeksiyonun relapsını önlemek için veya uzun süre profilakside;

1. 5 mg/kg tek doz haftanın her günü veya,
2. 6 mg/kg tek doz haftada 5 gün olarak kullanılmaktadır.

Valgansiklovir de gansiklovir gibi aynı endikasyonlara sahiptir. Ancak sınırlı sayıda kontrollü çalışmalarda CMV retinitinde indüksiyon ve idame tedavide kullanılmıştır. İndüksiyon tedavisinde valgansiklovir için erişkinlerde önerilen doz 900 mg günde 2 kez 2 hafta süreyledir. İdame tedavisinde günde tek doz 900 mg olarak önerilmektedir.

#### f. Foskarnet

Foskarnet inorganik pirofosfat analogu olup, bilinen tüm insan herpesvirüslerine, çoğu gansiklovir dirençli CMV izolatlarına ve asiklovir dirençli HSV ve VZV suşlarına etkilidir. Aynı zamanda HIV'e karşı da etkinliği mevcuttur.

**Farmakokinetik:** Oral yoldan absorpsiyonu zayıftır. Bu nedenle sadece intravenöz formu mevcuttur. Dokuya dağılımı

sınırlı olmasına rağmen BOS'daki konsantrasyon serumun 2/3'ü kadardır (40). Yarılanma ömrü 48 saat olup, %80'i idrardan değişmeden atılmaktadır.

**Toksosite ve ilaç etkileşimi:** En sık görülen yan etkiler, nefrotoksosite ve metabolik bozukluklardır. Etkilenen çoğu hastada renal fonksiyonlar ilaç kesildikten sonraki 2-4 haftada normale dönmektedir. Elektrolit bozuklukları ve SSS yan etkileri görülebilir. Lokal flebit riskini engellemek için ilaç dilüe edilmelidir.

**Klinik kullanım ve doz:** Foskarnetin en önemli endikasyonu, AIDS'li hastalardaki CMV korioretinitin tedavisidir. Dirençli korioretinit vakalarında, foskarnet ve gansiklovir birlikte verilmektedir (41). Foskarnet aynı zamanda gansiklovir dirençli CMV suşlarında da etkilidir (42). Önerilen tedavi şeması CMV enfeksiyonu için erişkinlerde, 180 mg/kg/gün 3 doza bölünmüş olarak 14-21 gün, ardından idame tedavisi olarak, günlük 90-120 mg/kg'dır.

## 2. Viral Hepatitlere Etkili Antiviraller

### a. Entecavir

Entecavir, bir guanozin nükleozid analogu olup fosforilasyonla aktif trifosfat formuna dönerek HBV polimeraza karşı potent aktivasyon gösterir (43). *In vitro* olarak HBV'e karşı lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Entecavir trifosfat, selüler DNA polimerazın zayıf inhibitörü olup, HIV1 replikasyonuna karşı etki göstermez (44). Entecavir, lamivudin ve adefovir dirençli suşlara karşı da etkinlik göstermektedir. Günlük tek doz uygulamadan sonra pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 0.5-1 saat arasında ulaşır. Yemeklerden 2 saat önce veya sonra alınmalıdır. Yarılanma ömrü 15 saattir. Yaklaşık 2/3'ü idrarla değişmeden atılır. 16 yaşından küçüklerde farmakokinetik çalışmalar mevcut değildir.

**Toksosite ve ilaç etkileşimi:** Anti-HIV ilaçlarla beraber verildiğinde onların etkinliğini değiştirmez veya kendisinin anti-HBV etkinliği azalmaz. Sitokrom p-450 sistemi için inhibitör veya substrat değildir. Plazma kararlılık hali, lamivudin, adefovir veya tenofovirle birlikte verildiğinde değişmez. Entecavir tedavisi sonlanan hastalarda, ani gelişen ağır akut alevlenmeler görülebilir. Bu nedenle tedavi sonlandıktan sonra aylar boyunca hepatic fonksiyonlar monitörize edilmelidir.

**Klinik kullanım ve doz:** Entecavir, erişkinlerde aktif viral replikasyon gösteren kronik HBV'nin tedavisinde endikedir. Kronik HBV tedavisinde lamivudinden daha etkilidir. Önerilen doz, >16 yaş üzeri erişkinlerde 0.5 mg olarak tek dozdur. 16 yaş ve üzeri HBV enfekte daha önce lamivudin alıp lamivudin direnci gelişen kişilerde, günlük doz 1 mg'a artırılmalıdır.

### b. Lamivudin (3TC)

Bir nükleozid analogudur. Lamivudin, HIV ve kronik HBV enfeksiyonunda endike olup, HIV ve HBV revers transkriptazı inhibe etmektedir. Lamivudinle bir yıllık tedavinin sonunda yaklaşık vakaların 1/3'ünde, 4 yıllık ilaç kullanmadan sonra ise vakaların 2/3'de lamivudin dirençli HBV mutantları meydana gelmektedir. En sık görülen mutasyon HBV polimerazın katalitik domaininde tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) motifini etkilemekte ve metioninden valine veya metioninden isolösine dönüşüm olmaktadır. Bildirilen yan etkileri, pankreatit, parestezi, periferik nöropati, nötropeni, anemi, döküntü, bulantı, kusma ve iştme kaybıdır.

**Klinik kullanım:** Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde lamivudin çoğu hastada HBV-DNA yükünü 3-4 log copy/ml azalt-

maktadır. HBeAg pozitif hastalarda, 1 yıllık tedavinin sonunda yaklaşık hastaların %20'sinde, HBeAg serokonversiyonu oluşturmakta ve HBV DNA serumda saptanamamaktadır (45,46). Yaklaşık %50'ye yakın hastada histolojik olarak karaciğer anomaliliklerini düzeltmekte, karaciğer fonksiyonlarını düzeltmekte ve plazma HBV DNA düzeyini düşürmektedir (29). Lamivudin direnci genellikle breakthrough enfeksiyon olarak ve vakaların 2/3'ünde üç yıl içinde görülmektedir. Lamivudin, HIV enfeksiyonunda da kullanılmaktadır. HBV enfeksiyonlu 2-17 yaş arası çocuklarda önerilen tedavi günde tek doz 3 mg/kg' (max: 100 mg) dir.

### c. Tenofovir

Tenofovir oral yoldan verilen bir nükleotid analogu olup HIV tedavisinde onaylanmıştır. Lamivudin dirençli HBV suşlarına da etkili olduğu gösterilmiştir (47).

### d. Ribavirin

Sentetik nükleozid analogudur. Ribavirin hızla hücre membranlarından geçmekte ve enzimatik olarak 5 fosfat derivelere çevrilmektedir. Oluşan bu metabolitler mRNA'nın uzamasına engel olmaktadır. Ribavirin, RNA virüslerine karşı çok etkilidir ayrıca DNA ve RNA virüslerine karşı da etkilidir (48). ABD'de RSV enfeksiyonlarının tedavisinde ve Hepatit C enfeksiyonunda interferona kombine olarak kullanılması onaylanmıştır.

**Farmakokinetik:** Ribavirinin oral, intravenöz ve aerosol yoldan uygulanan prepatları mevcuttur. Oral yoldan verilen ilacın %40'ı absorbe olmaktadır. Ribavirin ve metabolitleri kırmızı küre hücrelerinde konsantre olmaktadır.

**Toksiste:** Ribavirin oral veya intravenöz uygulamadan sonra doz ilişkili reversibl anemiye neden olabilir. Aerosolize ribavirin sonrası, akciğer fonksiyonlarında geçici bozulma olduğu bildirilmişse de bu zemindeki RSV hastalığına da bağlı olabilir. Aerosolize ribavirinle hematolojik yan etki bildirilmemiştir.

**Klinik uygulamalar ve doz:** 1986'da ABD'de RSV'e bağlı alt solunum yolu hastalığı olan infantların tedavisi için onay almış olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda mekanik olarak ventile edilen hastalarda yoğun bakımda kalış süresini artırdığı gibi veriler elde edilince öneri değişikliği olmuştur. 2003 yılı önerisinde, RSV hastalığı olan infantlarda "kararlar özellikle klinik duruma ve doktorun tecrübesine dayandırılmalıdır" olarak değiştirilmiştir (50,51). Sistemik ribavirin, Lassa ateşi ve renal sendromlu hemorajik ateşe bağlı hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda etkinliği gösterilmiştir (52). Oral ribavirin Lassa ateşine karşı profilaksizde de önerilmektedir (53).

### e. Interferonlar

İnterferonlar antiviral, antiproliferatif, immünomodülatör aktive gösteren nonspesifik düzenleyici protein ailesindedir (54). İki büyük tip interferon bulunmaktadır. Tip 1 ( $\alpha$  ve  $\beta$ ) interferonlar, viral enfeksiyona karşı tüm nükleer hücrelerden sekrete edilirken, interferon  $\beta$  virus enfekte lökositler tarafından, interferon  $\alpha$  ise fibroblastlar tarafından sekrete edilmektedir. İnterferon  $\alpha$  ve  $\beta$ 'nin esas olarak antiviral etkinliği mevcuten, interferon immünoregülatör fonksiyonları olan bir interferondur. İnterferonların geniş bir antiviral spektrumu vardır ama genel olarak RNA virüslerine karşı daha etkilidirler. Direkt antiviral aktiviteleri yoktur, viral penetrasyon, viral sentez ve mRNA metilasyonu viral protein translasyonu ve viral salınımı inhibe ederek etki göstermektedir.

**Farmakokinetik:** İnterferonlar, intramuskuler veya subkutan yolla veya lezyona direkt olarak enjeksiyonla verilebilirler. Plazma yarılanma ömrü 2-4 saattir.

**Toksiste:** Çoğu kişide influenza benzeri hastalık oluştururlar. Bu semptomlar tipik olarak tedavinin ilk haftalarında görülmektedir. Bu nedenle nadiren tedavinin kesilmesi veya doz azaltması gerekir. Major tedaviyi kısıtlayıcı toksisite, nöropsikiyatrik komplikasyonlar ve kemik iliği süpresyonudur. Daha az görülen yan etkiler ise, otoimmün hastalıkların alevlenmesi veya ortaya çıkması, renal veya kardiyak disfonksiyon, hepatik disfonksiyon ve alopesidir.

Pegylated interferonların yan etkileri, standart IFN'lara benzerdir. En sık görülen hematolojik yan etki nötropeni olup, doz ayarlaması gerektirebilir (55).

**Klinik kullanım ve doz:** İnterferonlar, birçok enfeksiyonun tedavisinde değerlendirilmiş ve şu endikasyonlarda onay almıştır:

1. HBV ve HCV'e bağlı kronik hepatit tedavisi ve papillomavirüs ilişkili anogenital hastalık (interferon  $\alpha$ ).
2. Multiple skleroz (interferon  $\beta$ )
3. Kronik granümatöz enfeksiyonda enfeksiyonların şiddet ve sıklığını azaltmada (interferon  $\gamma$ )

Kronik Hepatit B ve C enfeksiyonlarında birçok kontrollü klinik çalışmayla etkinlikleri kanıtlanmıştır (56). Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastaların %30-40'ında interferon  $\alpha$ 'dan sonra biyokimyasal ve histolojik iyileşme, HBV DNA ve polimeraz aktivitesinde hızlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Pegylated interferon- $\alpha$  2a, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde onaylanmıştır (57). İnterferon- $\alpha$  kronik Hepatit C'li hastaların %45'inde histolojik iyileşme ve transaminazları normale döndürmektedir (58). Tedavi sonlandıktan 1-2 ay sonra vakaların %50'de relaps gelişmektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda 10 MU/1.73 m<sup>2</sup> dozda, haftada 3 kez- 16 hafta süreyle ve 2-6 MU/1.73 m<sup>2</sup> haftada 3 kez- 16 hafta süreyle verilmektedir (59).

Kronik Hepatit C enfeksiyonunda, 3MU/doz haftada 3 kez 16-24 hafta süreyle verilmektedir. Pegylated interferon-  $\alpha$  2a monoterapi olarak HBV ve HCV enfeksiyonunda 180  $\mu$ g haftada bir kez 48 hafta süreyle subkutan yolla verilmektedir. Bu doz ribavirin ile kombine olarak kronik hepatit C tedavisinde kullanılmaktadır. HPV'de erişkinlerde intralezyoner olarak 1 milyon Unite haftada 3 kez sigilin içine 3 hafta süreyle verilmektedir .

## 3. Solunum Yolu Virüslerine Etkili Antiviraller

### a. Nörominidaz inhibitörleri

#### Oseltamivir Fosfat

Oseltamivir, bir etil ester ön ilaç olup, hepatik esterazlar tarafından hidrolize edilerek oseltamivir karboksilat formuna dönüştürülmektedir. İnfluenza nörominidazı spesifik olarak inhibe etmektedir. İnfluenza nörominidaz enzimi, H1N1Tip A, tip A H2N2, tip A H3N2, tip A H5N1, ve tip B influenza virüslerinde mevcut olup, oseltamivir bu nedenle hem influenza A hem de B'e karşı etkinliği mevcuttur.

**Farmakokinetik:** Oseltamivirin biyoyararlanımı iyi düzeydedir. Yiyeceklerle ilaç düzeyi etkilenmez. Oral yolla verildikten sonra yarılanma ömrü 1-3 saat iken, oseltamivir karboksilatın 6-10 saat kadardır.

**Toksiste ve ilaç etkileşimi:** En sık görülen yan etkisi bulantıdır. Genelde hafif düzeydedir ve oseltamivir verilen ilk 2 günde oluşmaktadır. İlaç etkileşimi bildirilmemiştir, sitokrom p 450 sisteminden etkilenmemektedir.

**Klinik uygulama:** Oseltamivir influenza enfeksiyonunun tedavisinde 1 yaş üzeri hastalarda onay almıştır ve 13 yaş ve üzeri kişilerde influenza profilaksisinde onaylanmıştır. Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) Nisan 2009 tarihinde pandemi nedeniyle ABD’de bir yaşından küçük bebeklerde de oseltamivirin pandemik H1N1 influenza tedavisi ve profilaksisi için kullanımını onaylamıştır (60,61). FDA yine pandemi nedeniyle ABD’de iki günden uzun süredir semptomatik olan ve hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır pandemik H1N1 influenza olanlarda da oseltamivirin tedavi için kullanımına izin vermiştir (60,61).

#### Zanamivir

Zanamivir, influenza nörominidaz enzimi üzerinden etki etmekle beraber deagregasyon ve viral salınım üzerine etkilidir.

**Farmakokinetik:** Zanamivir oral inhalasyon (aerosol) formülasyonundadır. Solunum yolları mukozasından %4-17 arasında emilmektedir. Özel diskhalerler ile kullanılmaktadır.

**Toksiste ve ilaç etkileşimi:** İyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkisi respiratuar distress ile ilgili olmaktadır, solunum fonksiyonlarında azalma yapabilir. İlaç etkileşimi rapor edilmiştir.

**Klinik kullanımı ve doz:** Plasebo kontrollü çalışmalarda zanamivirin influenza A ve B üzerine etkinliği gösterilmiştir (62). Pandemi ortaya çıkıncaya kadar FDA onayı yalnızca komplikasyonsuz akut influenza hastalığı olan, iki günden uzun süredir semptomatik olmayan yedi yaş ve üzerindeki hastaların tedavisi (günde iki kez 5 mg’lık inhalasyon şeklinde) ve beş yaş ve üzerindeki profilaksisi için kullanılan bir ilaçtır (63,64). FDA pandemi nedeniyle zanamivirin iki günden uzun süredir semptomatik olan ve hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır pandemik H1N1 influenza olanlarda da tedavi için kullanımına izin vermiştir (60). Zanamivir influenzaya bağlı solunum sistemi komplikasyonlarını %40 oranında azaltmaktadır.

#### Peramivir

Peramivir intravenöz olarak kullanılan ve klinik çalışmaları devam etmekte olan bir nöraminidaz inhibitörüdür (60). FDA peramivir tedavisini yalnızca kanıtlanmış veya olası pandemik H1N1 influenza hastalığı yaşamı tehdit eden ve hastanede yatan erişkin ve çocuk hastalar oral veya inhale antiviral tedaviye yanıt vermediğinde ve intravenöz yol dışında ilaç tedavisi mümkün veya güvenilir olmadığında onaylamıştır (60).

#### Kaynaklar

- Kimberlin DW. Antiviral agents. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease 3th ed. Long S, Pickering LK, Prober CG.(eds) Churchill- Livingstone pp:1470-88.
- Keating MR. Antiviral agents. Mayo Clin Proc 1992; 67: 160-78.
- Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 459-72. Epub 2010 Nov 15.
- Field AK, Biron KK. "The end of innocence" revisited: resistance of herpesviruses to antiviral drugs. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 1-13.
- Gateley A, Gander RM, Johnson PC et al. Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to acyclovir in a patient with AIDS. J Infect Dis 1990; 161: 711-5.
- Laufer DS, Starr SE. Resistance to antivirals. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 583-99.
- Kimberlin D, Powell D, Gruber W et al. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 247-54.
- Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 153-205.
- Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A et al. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 1982; 73: 197-201.
- Drugs for Herpesviruses Infection. Gnann JW, Salvaggio MR. Infectious Diseases Cohen J, Powderly WG Mosby, 2004; 1895-909.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230-8.
- Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986; 314: 144-9.
- Whitley RJ, Gnann JW Jr, Hinthorn D, et al. Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: a comparative trial of acyclovir and vidarabine. The NIAID Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1992; 165: 450-5.
- Whitley R, Arvin A, Prober C et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. N Engl J Med 1991; 324: 444-9.
- Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E et al. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. J Infect Dis 1988; 157: 309-13.
- Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children – a collaborative study. J Pediatr 1982; 101: 622-5.
- Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. N Engl J Med 1983; 308: 1448-53.
- Greenspoon JS, Wilcox JG, McHutchison LB et al. Acyclovir for disseminated herpes simplex virus in pregnancy. A case report. J Reprod Med 1994; 39: 311-7.
- Kusne S, Schwartz M, Breinig MK et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. J Infect Dis 1991; 163: 1001-7.
- Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 619-24.
- Bronson JJ, Ferrara LM, Hitchcock MJ, et al. (S)-1-(3-hydroxy-(phosphonylmethoxy)propyl)cytosine (HPMPC): a potent anti-herpesvirus agent. Adv Exp Med Biol 1990; 278: 277-83.
- Cundy KC, Petty BG, Flaherty J et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1247-52.
- Lalezari JP, Drew WL, Glutzer E et al. (S)-1-[3-hydroxy-(phosphonylmethoxy) propyl]cytosine (cidofovir): results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. J Infect Dis 1995; 171: 788-96.
- Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 257-63.
- Lalezari JP, Drew WL, Glutzer E et al. Treatment with intravenous (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]-cytosine of acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. J Infect Dis 1994; 170: 570-2.
- Snoeck R, Wellens W, Desloovere C et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy phosphonylmethoxypropyl) cytosine]. J Med Virol 1998; 54: 219-25.
- Pransky SM, Magit AE, Kearns DB et al. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 1143-8.

28. Tying S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89-96.
29. Tying S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL. Collaborative Famciclovir Immunocompromised Study Group. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest*. 2001; 19: 13-22.
30. Carmine AA, Brogden RN, Heel RC et al. Trifluridine: a review of its antiviral activity and therapeutic use in the topical treatment of viral eye infections. *Drugs* 1982; 23: 329-53.
31. Dieterich DT, Poles MA, Lew EA et al. Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients. *J Infect Dis* 1993; 167: 1184-8.
32. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 517-24.
33. Abraham B, Lastere S, Reynes J et al. Ganciclovir resistance and UL97 gene mutations in cytomegalovirus blood isolates from patients with AIDS treated with ganciclovir. *J Clin Virol* 1999; 13: 141-8.
34. Markham A, Faulds D. Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs* 1994; 48: 455-84.
35. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777-82.
36. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
37. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16-25.
38. Rayes N, Oettle H, Schmidt CA, et al. Preemptive therapy in CMV-antigen positive patients after liver transplantation – a prospective trial. *Ann Transplant* 1999; 4: 12-7.
39. Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 175-80.
40. Hengge UR, Brockmeyer NH, Malessa R, et al. Foscarnet penetrates the blood-brain barrier: rationale for therapy of cytomegalovirus encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1010-4.
41. Dieterich DT, Poles MA, Lew EA, et al. Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients. *J Infect Dis* 1993; 167: 1184-8.
42. Jacobson MA, Drew WL, Feinberg J, et al. Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1991; 163: 1348-51.
43. Opio CK, Lee WM, Kirkpatrick P. Entecavir. *Nature Rev Drug Discovery* 2005; 4: 535-6.
44. Peters MG. Managing hepatitis B coinfection in HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Rep* 2005; 2: 122-6.
45. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
46. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
47. Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobicavir. *J Viral Hepat*. 2000; 7: 161-5.
48. Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 50-61.
49. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983; 308: 1443-7.
50. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK (ed) 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003; 523-8.
51. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK (ed) 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000; 482-7.
52. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164: 1119-27.
53. Hollmes GP, McCormick JB, Trock SC et al. Lassa fever in the United States. Investigation of a case and new guidelines for management. *N Engl J Med* 1990; 323: 1120-3.
54. Borden EC, Ball LA. Interferons: biochemical, cell growth inhibitory, and immunological effects. *Prog Hematol* 1981;12:299-339.
55. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 958-65.
56. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis [see comment]. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
57. FDA. Pegylated interferon package insert. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/103964s0371bl.pdf>, 2005.
58. Hirschman SZ. Current therapeutic approaches to viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 741-3.
59. Narkewicz MR, Smith D, Silverman A, et al. Clearance of chronic hepatitis B virus infection in young children after alpha interferon treatment. *J Pediatr* 1995; 127: 815-8.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Accessed date: 16.01.2010. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency Use Authorization (EUA) review: oseltamivir phosphate for swine influenza A. Accessed date: 16.01.2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf>
62. MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-81.
63. Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. *Can Fam Physician* 2009; 55: 1199-201.
64. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007; 119: 852-60.