

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):525-542

doi: 10.26559/mersinsbd.1213832

Tüberküloz tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlar

 Nurcihan BİLTEKİN¹,  Mahmut ÜLGER¹

¹Mersin Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)'in sebep olduğu değişik klinik görünümlere sahip kronik, granümatöz karakterde bakteriyel bir hastalıktır. TB günümüzde halen önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması ve çok ilaca dirençli (ÇİD) vakalar göz önüne alındığında TB hastalığında tedavi en az altı ay süre ile çoklu anti-TB ilaçlarla birlikte mevcut tedaviyi oluşturmaktadır. TB için mevcut birinci kuşak (primer) tedaviler, ilk iki ay boyunca izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonunun uygulanmasına ve ardından dört ila yedi aydan daha uzun süreli INH ve RIF tedavisine dayanmaktadır. TB tedavisinde, anti-TB ilaçların uzun süre kullanılması ile *M. tuberculosis*'in ÇİD ve yaygın ilaca dirençli (YİD) suşlarının ortaya çıkması ve yayılması TB'nin tedavisinde zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu derlemede TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların genel özelliklerinden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, tedavi, anti-tüberküloz ilaçlar

Antituberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis

Abstract

Tuberculosis (TB) is a chronic, granulomatous bacterial disease with different clinical manifestations caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). TB continues to be a public health problem that still maintains its importance today. Given the recent years of co-infection with HIV/AIDS and multidrug-resistant (MDR) cases, treatment for TB disease is available in combination with multiple anti-TB drugs for at least six months. Current first-line (primary) treatments for TB, administration of a combination of isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EMB) during the first two months and then based on INH and RIF treatment for a duration of more than four to seven months. In the treatment of TB, with prolonged use of anti-TB drugs, the emergence and spread of MDR and extensive drug-resistant (XDR) *M. tuberculosis* strains present challenges in treating TB. In this review, it was aimed to mention the general properties of first and second-line anti-TB drugs used in the treatment of TB.

Keywords: Tuberculosis, treatment, anti-tuberculosis drugs

Yazının geliş tarihi: 02.12.2022

Yazının kabul tarihi: 31.03.2023

Sorumlu yazar: Nurcihan BİLTEKİN, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye. Tel: 0539 9382235, E-posta: nur.biltekin@hotmail.com

Giriş

Mycobacterium tuberculosis (*M.tuberculosis*)'in neden olduğu tüberküloz (TB), inhalasyon yoluyla vücuda yerleşen ve genellikle akciğerleri tutan, makrofaj içinde çoğalan ve asemptomatik latent olarak uzun süre canlı kalabilen bir bakteridir.¹ Hastanın öksürmesi, hapsirmesi ya da konuşması ile havada çok miktarda tüberküloz basili damlacıklar halinde asılı kalabilmekte ve sağlıklı kişilere solunum yolu ile bulaşarak enfekte edebilmektedir.² TB basili vücuda alındıktan sonra basilin virülansı ile konağın immün sisteminin durumuna göre hastalık gelişmektedir. TB enfeksiyonuyla karşılaştıktan sonra immünopatogenez evreleri; TB basilinin ilk kez bulaştığı evre primer TB enfeksiyon evresi, TB basili latent kaldığı formdan aktive olup tekrar çoğalması ise postprimer TB enfeksiyon evresi olarak adlandırılmaktadır.^{2,3} Özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde küresel halk sağlığını tehdit eden ve son yıllarda küresel ölüm nedenleri sıralamasında ilk 10'da tek bir enfeksiyöz ajanının neden olduğu bulaşıcı hastalık olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2021 raporuna göre; dünya çapında yaklaşık 10 milyon kişinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu, yaklaşık iki milyon kişinin de ölümüne neden olduğu bildirilmektedir.⁴ Günümüzde Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin tahmini etkisi, 2020'de ek 190.000 kişinin TB ile enfekte olarak ölümüne ve önümüzdeki beş yıl içinde COVID-19'un küresel hastalık yükünün %20'ye varan artışı bildirilmektedir. COVID-19'un ortaya çıkması ve salgını, temel TB hizmetlerinin sağlanmasında ve TB hastalık yükünün azaltılmasında yıllarca kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmiştir.⁴

Dünya çapında TB vakaları yaş ve cinsiyet ayırt etmeksizin tüm bireyleri etkilemektedir. Vakaların %56'sının yetişkin erkekler, %33'nün yetişkin kadınlar ve %11'inin çocuklardan oluştuğu, hastaların HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması ve çok ilaca dirençli (ÇİD) durumlar göz önüne alındığında HIV (-) ve HIV (+) vakaların ölüm oranlarının %85'inin Afrika ve Güneydoğu Asya bölgelerinde meydana geldiği rapor edilmiştir.⁴

Türkiye'de Verem Savaşı 2020 raporuna göre, 2018 yılında kayıtlara giren toplam 11.786 olgudan 70'inin HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. Tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0.51 olarak verilmiştir. Türkiye'nin 2017 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %86 ve önceden tedavi görmüş olgularda ise %58'dir. TB vakalarının kadınlarla kıyaslandığında erkeklerde biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Bu vakaların %57'sinin yetişkin erkek, %42.5'inin yetişkin kadın olduğu bildirilmiştir. Vakaların %60.4'ü akciğer tutulumu, %34.3'ü akciğer dışı organ tutulumu, %5.3'ü hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermektedir.⁵

2015 yılı ÇİD-TB olgularının 36 ay tedavi sonuçları değerlendirilmiş olup tedavi başarısı %75.2'dir. 2016 yılı ÇİD-TB olgularının 24 ay değerlendirmesinde de tedavi başarısı %61.8'dir. Hastaların tedavi sonuçlarına bakıldığında, akciğer ve akciğer dışı olmak üzere tüm olgularda %84.6 tedavi başarısı sağlanmıştır.⁵

Anti-TB ilaçların 1940'lı yıllarda kullanıma girmesi ile TB tedavi öyküsü değişmeye başlamıştır. DSÖ, anti-TB ilaçları dirençli TB vakalarına göre beş kategoriye ayırmıştır: İzoniazid (INH)'e dirençli TB, rifampisin (RIF)'e dirençli TB, ÇİD-TB, yaygın ilaç direnci öncesi TB ve yaygın ilaca dirençli (YİD) TB'dir. Yaygın ilaç direnci öncesi TB, RIF'e ve herhangi bir florokinolona dirençli TB'dir. YİD-TB, RIF ile birlikte herhangi bir florokinolon, bedakuilin ve linezolid gibi ilaçlarından en az birine dirençli TB olarak tanımlanmaktadır.⁴

INH ve RIF birinci kuşak anti-TB ilaçlar olup hastalığın tedavisinde önemli yerleri vardır. INH'a karşı direnç gelişmesi en yaygın görülen direnç türüdür. INH'a direnç tedavi başarı olasılığını azaltır ve RIF gibi diğer birinci kuşak ilaçlara direnç kazanması, ÇİD-TB riskini artırmaktadır.⁶ RIF'e dirençli TB, diğer birinci kuşak anti-TB ilaçlara direnç olsun veya olmasın genotipik veya fenotipik yöntemler kullanılarak saptanan direnç olarak tanımlanır. *M. tuberculosis*'te çeşitli genetik değişiklikler anti-TB ilaçlara karşı dirence yol açmakta ve

bu mutasyonlar hem halk sağlığını hem de TB tedavi rejimini ciddi oranlarda etkilemektedir.⁷

Bu derlemede TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların genel özelliklerinden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Tüberküloz Tedavisi

TB, *M. tuberculosis* bakterisinin neden olduğu bulaşıcı ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak akciğerleri (pulmoner TB) etkiler, ancak diğer bölgeleri de etkileyebilir. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olmakta ve %90'ı yetişkinlerde ortaya çıkmaktadır.⁴ İlaçla tedavide temel amaç, TB basilleri ile enfekte olup henüz hastalanmamış kişilerin ilaçla korunması ve TB'nin kontrolünün sağlanmasıdır. Bu temel unsurlar göz önünde tutulduğunda tedavide ilk iki ay için INH, RIF, pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonu, dört ila yedi aydan daha uzun süreli tedavilerde ise INH ve RIF'in kullanımına dayanmaktadır.⁸ TB hastalığına yakalanan kişilerin yaklaşık %85'i altı aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.⁴

Anti-TB ilaçlar ile tedavi, 1944 yılında streptomisin (SM) ve paraaminosalisilik asit (PAS)'in keşfedilmesi ile başlamıştır. Bu tedavi kombinasyonuna 1952 yılında üçüncü bir ilaç olan INH'in eklenmesi, tedavi etkinliğini büyük ölçüde artırmış fakat tedavi süresinin uzun olması bazı sıkıntıları beraberinde getirmiştir. RIF'in 1971 yılında kullanıma girmesi ile hastalığın tedavi süresi kısalmıştır.^{9,10}

Anti-TB ilaç ile tedavide asıl hedef, konakçı dokularda bulunan çok sayıda TB basilini hızlı bir şekilde ortadan kaldırarak bakterisidal aktiviteyi sağlamaktır. Diğer önemli hedefleri ise nükslerin ortaya çıkışını önlemek için sterilizan aktivite ile eliminasyonu sağlanmak, ilaca dirençli TB'nin sağlıklı bireylere yayılmasını engelleyerek, ölüm oranlarının en aza indirilmesini sağlamaktır.⁹

TB tedavisinde kullanılan ilaçlar aktif basil grupları üzerinde etkili olup tüberkül basil topluluğundan farklı metabolit aktivite özellikleri

gösterebilmektedir. Bu özellikler de Mitchison teorisi ile dört gruba ayrılarak açıklanmaktadır.^{11,12}

A grubu, kavite içinde bulunan devamlı çoğalan en büyük basil grubudur ve bu gruba en etkili ilaç INH'dır.

B grubu, asit ortamlarda bulunan (makrofaj içinde ve inhalasyon ortamlarında), yarı dominant olması ve tedaviye direnç göstermesi ile nükse neden olabilmektedir. Bu grup üzerinde en etkili ilaç ise PZA'dır.

C grubu, aralıklı olarak çoğalan, kazeöz odaklarda yer alan ikinci büyük basil grubudur. Bu grubun tedavisinde ise RIF kullanılır. Eğer B ve C grupları tedavi edilmezse nükse neden olmaktadır.

D grubu, fibröz odaklarda bulunan dormant basil grubudur. Bu grup üzerinde etkili olan ilaç yoktur.

Mitchison TB tedavisinde kullanılan ilaçları etki şekline göre üç başlık altında değerlendirmiştir.^{11,12}

1) Direnç gelişimini önleyici etki: Yüksek aktiviteli bir ilaç kemoterapi boyunca lezyonlardaki tüm bakteri popülasyonu etkiler. Dirençli mutant gelişimine izin verilerek önleyici etkisi değerlendirilir. En etkili olan iki ilaç INH ve RIF'dir.

2) Erken bakterisidal aktivite: A grubunda yer alan çok sayıdaki basil topluluğunun yok edilmesidir. INH en yüksek bakterisidal aktiviteye sahip ilaçtır.


3) Sterilizan aktivite: D grubundaki dormant basil hariç A, B ve C grubu basillerin yok edilmesine dayanan oldukça önemli bir aktivitedir. Özellikle B ve C grubunda nükslerin olmaması ile değerlendirilir. Sterilizan aktivitesinde en güçlü ilaçlar RIF ve PZA'dır. Bu ilaçların kullanımı ile tedavi süresi 18-24 aydan altı ay gibi kısa bir süreye inmiş fakat bu süre basillerin tamamen eradikasyonu için yeterli olmamıştır.

Hem erişkinlerde hem de çocuklarda TB tedavi rejiminde ilk basamak olarak INH, RIF ve PZA'dan oluşan iki aylık bakterisidal faz, ardından INH ile RIF'den oluşan sterilizan faz uygulanmaktadır. Anti-TB

ilaçlar bakterisidal aktiviteleri, sterilizan aktiviteleri ve ilaç direnci etkilerine göre tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır.^{13,14}

Tablo 1'de anti-TB ilaçların bakterisidal aktivite, sterilizan aktivite ve ilaç direnç gelişim sıralaması verilmiştir.

Tablo 1: Anti-TB ilaçların bakterisidal aktivite, sterilizan aktivite ve ilaç direnç gelişim sıralaması

Etki	Bakterisidal aktivite	Sterilizan aktivite	İlaç direnci
Yüksek	INH	RIF	INH
	EMB	PZA	RIF
	RIF	INH	EMB
	SM	SM	SM
	Düşük	PZA	EMB

Latent tüberküloz (LTB) enfeksiyonunda, basiller vücutta aktif olmayan formda kalırlar ve herhangi bir belirti ya da semptomu neden olmazlar. LTB'li hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda hastalığın yeniden aktive olduğu belirtilmekte ve aktive olan hastalığın önlenmesi, kontrol edilmesi ve ortadan kaldırılmasının oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. LTB'li hastalarda aktif TB'yi önlemek için çeşitli tedavi rejimleri önerilmiştir.¹⁵

INH koruyucu tedavi rejimi, doz miktarına göre altı ay süre ile verilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda dokuz ay INH önerilir. INH kullanılmadığı durumlarda ise RIF dört ay süre ile kullanılır.¹⁶

TB tanısı konulan kişiler kısa sürede tedaviye alınmalı ve tedavileri süresince her

ay klinik ve bakteriyolojik yönden kontrol edilmeli, balgam incelemeleri yapılmalı, gerekirse akciğer grafileri çekilmelidir. TB tedavisinde en önemli etken doğru tedavi seçenekleri ve ilaçlardır. Tedavi sürecinde ise kullanılan ilaçlar Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) ile düzenli bir şekilde kullanılmalıdır. Saptanan her bir TB hastasının kür ya da tedavi başarısı sağlanana kadar tedavisi izlenmelidir.¹⁶

Anti-TB İlaçlar

Günümüz TB tedavisinde kullanılan birinci kuşak anti-TB ilaçlar; INH, RIF, SM, PZA ve EMB'dir. İkinci kuşak anti-TB ilaçlar ise PAS, kanamisin, florokinolonlar, kapreomisin, etionamid ve sikloserinden oluşan daha toksik, etkinliği az olan anti-TB ilaçlardır. TB tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak ilaçlar, etki mekanizmaları ve önemi Tablo 2'de verilmiştir.¹⁷

Tablo 2: TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve önemi

Etki Mekanizması		Önemi
<i>Birinci kuşak ilaçlar</i>		
INH	Hücre duvarının mikolik asit sentezini inhibe eder	Yüksek bakteriyel etki, hücre içi penetrasyon uyumu, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve dar spektrumlu etki göstermesi
RIF	RNA sentezini inhibe eder	Güçlü sterilizan aktivite ve geniş spektrumlu etki göstermesi
SM	Protein sentezini inhibe eder	TB ve Gram negatif basillerin tedavisinde çoklu kombine ilaç olarak kullanılması
EMB	Hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe eder	Sadece mikobakterilere karşı bakteriyostatik etki göstermesi
PZA	Hücre membranının yapısını ve fonksiyonunu bozar	Sadece mikobakterilere karşı, semi-dorman durumdaki basillere bakterisidal etki göstermesi
<i>İkinci kuşak ilaçlar</i>		
Sikloserin	D-alanin'in analogudur ve alanin rakemaz ve D-alanil-D-alanin sentazın hareketini kompetitif olarak inhibe eder	Gram pozitif, Gram negatif ve <i>M. tuberculosis</i> 'e bakteriyostatik etki göstermesi
Etionamid	Mikobakteriyel hücre duvarında mikolik asit sentezini inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir	ÇİD-TB tedavisi için diğer ilaçlar ile birlikte kullanılması
Kanamisin	Protein sentezini inhibe eder	Geniş spektrumlu ve bakterisidal etki göstermesi
Kapreomisin	Protein sentezini inhibe eder	Geniş spektrumlu ve bakterisidal etki göstermesi
Florokinolonlar	DNA sentezini inhibe eder	ÇİD-TB'yi tedavi etmede kullanılması
PAS	Folat yolağı ve mikobakterinin sentezini inhibe eder	Sadece <i>M. tuberculosis</i> üzerinde bakteriyostatik etki gösteren dar spektrumlu anti-enfektif etki göstermesi

Birinci kuşak ilaçlar, ilaca duyarlı TB'li hastaların tedavisinde kullanılan, kısa süreli tedavi rejiminin temelini oluşturan ilaçlardır. Başlangıçta ilk iki ay boyunca INH, RIF, PZA ve EMB kombinasyonunun uygulanmasına ve ardından dört ila yedi aydan daha uzun süreli INH ve RIF tedavisine dayanmaktadır.¹⁸ Birinci kuşak ilaç grubu içinde yer alan SM'ye karşı gelişen direnç ve toksisitesi nedeniyle günümüzde SM, ikinci kuşak ilaç grubuna rezerve edilmiştir.¹⁹ İkinci kuşak ilaçlar ise özellikle YİD-TB ile ÇİD-

TB hastaların tedavi rejiminde kullanılan ilaçlardır.¹⁸ İkinci kuşak anti-TB ilaçların tedavi süresi altı ila dokuz ay gibi uzun bir tedavi sürecine dayanmaktadır. Bu ilaçlar daha toksik ve yan etkileri daha fazla olmasından dolayı tedavide nadir olarak kullanılmakta ve uzman hekimlerce verilmesi gerekmektedir.^{20,21} Tedavide kullanılan anti-TB ilaçların dozları erişkin ve çocuk hastanın kilosuna göre belirlenir. TB tedavi rejiminde nüks ve takip dışı kalıp dönen hastaların tedavisinde; ilk iki ay boyunca INH, RIF,

EMB, PZA ve SM kombinasyonunun ardından üçüncü ayda SM bırakılarak INH, RIF, EMB ve PZA ilaç kombinasyonunun tedavisine dayanmaktadır. Bu standart tedavi rejiminde moleküler yöntemler ile RIF direnci belirlenerek uygulanmalıdır. Son yıllarda ise RIF dirençli TB (RD-TB) tanımlanması ile tedavi seçenekleri değişmektedir.²²

Birinci Kuşak Anti-TB İlaçlar

İzoniazid (INH)

INH, izonikotinic asidin hidrazididir. *M. tuberculosis*'te *katG* geni tarafından kodlanan katalaz-peroksidaz enzimi ile aktiflenen bir ön ilaçtır. INH'nin aktifleşmesi ile serbest metabolik radikaller oluşur ve mikolik asit sentezini inhibe etmektedir. Yüksek bakterisidal etki, hücre içi penetrasyon uyumu, iyi absorbe edilmesi, kolay alınması ve dar spektrumlu olması ile TB tedavisinde yaygın kullanılan en aktif bileşiklerden biridir. INH TB tedavisinde, ilk 24 saat için bakteriyostatik ardından bakterisidal etki göstermektedir.^{20,23} Günümüzde hem aktif TB tedavisinde hem de hastalığın yeniden aktivasyonunu önlemek amacıyla LTb enfeksiyonu olan bireyler için profilaktik ilaç olarak hala kullanılan birinci kuşak anti-TB ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir.²⁴

TB tedavisinde önerilen günlük doz erişkinlerde 5 mg/kg, çocuklarda ise 10-15 mg/kg'dır. Her iki grup günlük doz miktarı maksimum 300 mg'dır. Aralıklı tedavi için haftada üç kez uygulamada her iki grup için 10 mg/kg maksimum doz miktarı 900 mg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.^{16,20}

INH'da önerilen doz genellikle iyi tolere edilir. Tüm vücut dokularına (serebrospinal sıvı, amniyotik sıvı ve

anne sütü) iyi yayılır, hem oral hem de kas içi uygulamaları ile kolayca emilim gösterir. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce ya da iki saat sonra alınmalıdır. Diğer anti-TB ilaçlar ile birlikte de kullanılabilir. Emilim sonrası karaciğerde asetilasyon ve dehidrojenasyon ile metabolize olur ve 24 saat içinde metabolitlerin %50-70'i idrar ile atılır.^{16,20}

İlacı kullananların %10-20'sinde karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir, bu durumda ilacın kullanımına devam edilmesiyle kendiliğinden gerileme gösterir. Hastaların %1-2'sinde klinik hepatit meydana gelebilir. Diğer toksik etki ise periferik nöropatidir. Riskin arttığı durumlarda günde 10 mg B6 vitamin ile kullanımı önerilir.^{12,16}

INH karşı oluşan direnç, yalnızca tedavi başarı olasılığını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ÇİD-TB'nin yayılmasını kolaylaştırır.²⁴ INH'a dirençli izolatlar genellikle *katG* veya *inhA*'daki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. INH'a dirençli izolatların yaklaşık %60-90'ında *katG*'nin 315. kodonunda, %8-14'ünde ise *inhA*'ya karşı gelişen mutasyonlar tespit edilmiştir. *inhA* geni, *M. tuberculosis*'te yağ asidi sentezinde yer alan bir enoil açıl taşıyıcı protein redüktazı kodlar ve INH'ın bağlanmasını bloke ederek dirence yol açar. *inhA* mutasyonuna sahip izolatlar ayrıca tipik olarak etionamid ve protionamide karşı dirençlidir. *M. tuberculosis*'te spontan genetik mutasyonlar yoluyla ilaç direnci gelişebilmektedir. Bu nedenle edinilmiş ilaç direncinin gelişimi genellikle akciğer boşlukları gibi bakteri popülasyonunun fazla olduğu veya ilaçların kombine kullanımı gibi durumlarda rapor edilmiştir.^{6,25}

Rifampisin (RIF)

RIF, güçlü sterilizan aktivite ve tedaviyi kısaltma yeteneği ile TB tedavisinde en önemli anti-TB ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir. Hızlı veya yavaş büyüyen basillere karşı RNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin de dahil olduğu pek çok organizmaya karşı etkilidir. RIF en etkili anti-TB ilaçlardan biri olup INH ile birlikte ÇİD-TB tedavi rejiminin temel yapısını oluşturur.^{20,26}

RIF tedavisinde önerilen günlük doz hem erişkin hem çocukta 10-20 mg/kg'dır. Her iki grup için günlük doz miktarı maksimum 600 mg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir. Genellikle iyi tolere edilir. RIF, oral yolla aç karnına alındığında iyi emilim gösterir fakat yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilebilir. Maksimum 600 mg standart oral dozu takiben serum düzeyleri 10-20 mg/kg'dır ve yarı ömrü iki ila üç saattir.^{16,21}

RIF, karaciğer mikrozomal enzimlerinin etkin bir indükleyicisidir, bu sebeple birçok ilacın metabolizmasını hızlandırarak ilaçların yarı ömürlerini kısaltır. Alınan dozun yaklaşık %30-40'lık kısmı böbrekler aracılığı ile uzaklaştırılır. Vücut sıvılarını (idrar, gözyaşı vb.) ve lensleri portakal rengine boyar. Bu boyanma özelliği ile hastanın tedaviye uyumunun takibini görmede basit bir yöntemdir.^{16,21}

RIF'in en önemli yan etkisi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Bu semptomlara INH'dan daha sık neden olur, ileri yaş ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde en önemli yan etkisi ise hepatittir.¹⁴

RIF'in bakterisidal aktivitesi TB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. RIF'e karşı direnç *M. tuberculosis* izolatlarının yaklaşık %96'sında meydana gelmektedir. RNA polimeraz geninin beta alt ünitesini kodlayan *rpoB* geni üzerinde 81 bç'lik 507-533 kodonlarının "sıcak nokta bölgesi-hot spot" olarak adlandırılan mutasyon bölgeleri bulunmaktadır. RIF direnci ile en sık ilişkili kodonlar 516, 526 ve 531'deki mutasyonlardır. RIF'e karşı direnç gelişimi TB'nin kontrolünü tehdit etmektedir.^{27,28} *M. tuberculosis*'te farklı RIF mutasyonlarının prevalansının bilinmesi tedavi rejiminde oldukça önemlidir.²⁹

Streptomisin (SM)

SM, *Streptomyces griseus* bakterisinden izole edilen ve TB tedavisinde ilk kullanılan aminoglikozit grubu antibiyotiktir. *M. tuberculosis*'e ve Gram negatif basillere karşı bakterisidal etkilidir. SM, bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. TB tedavisinde SM'in tek olarak kullanılması genellikle önerilmez. INH, RIF ve PZA kombinasyonu ile kullanımı uygundur. Kas ve damar içi enjeksiyon yoluyla parenteral olarak uygulanır. Enjeksiyon yoluyla iki ila üç ay süreyle verilmesi önerilmektedir. Paranteral uygulamadaki zorlukları neden ile intravenöz uygulama alternatif bir uygulama yöntemi olabilir.³⁰

TB tedavisinde önerilen günlük doz erişkinlerde 15 mg/kg, çocuklarda ise 20-30 mg/kg'dır. Maksimum doz ise 1 gr'dır. Her iki grup için haftalık iki veya üç kez uygulamalarda önerilen doz 25-30 mg/kg, maksimum doz ise 1.5 gr'dır. 60 yaş üzeri hastalarda önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 500-750 mg'dır. SM yarı ömrü yaklaşık iki saattir ve 1 gr'lık doz serum düzeyini 50 mg/ml seviyesinde yükseltir. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.

Genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri nefrotoksisite ve ototoksisitedir.¹⁶

SM dirençli izolatlarda 16S rRNA'yı kodlayan *rrs* geninde ve ribozomal S12 proteinini kodlayan *rpsL* geninde iki tür mutasyon saptanmıştır. En sık görülen mutasyonlar, *rrs* geninin iki bölgesi olan 530. ve 912. kodonlarında, *rpsL* gen bölgesinde ise 43. veya 88. kodonlarda lokalize olurlar. Son yapılan çalışmalarda, 16S rRNA'ya özgü korunmuş bir 7-metilguanozin metiltransferazı kodlayan *gidB* geni içindeki mutasyonların düşük düzeyde SM direncine sebep olduğu rapor edilmiştir.^{31,32} SM direncinin %60-70'inde *rpsL*, *rrs* ve *gidB* gen mutasyonlarının, kalan %30-40'lık kısmında ise başka mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir.³³

Etambutol (EMB)

Etilendiamin'in bir türevidir ve suda çözünen bir bileşiktir. Sadece mikobakterilere karşı etkili olan ve hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren ilaçtır. EMB ilk tedavide veya yeniden tedavide tek başına kullanılmamalı, INH gibi en az bir başka anti-TB ilaçla birlikte kullanılmalıdır. Tedavi iki ay boyunca INH, RIF, PZA ve EMB içeren dördüncü tedavi ardından dört ay boyunca INH ile RIF veya INH ile EMB kombine halinde kullanılmalıdır.^{16,34}

EMB'nin önerilen günlük dozu erişkinlerde 5-25 mg/kg, çocuklarda ise 15-20 mg/kg, maksimum dozu ise 2.5 gr'dır. EMB altı yaş altındaki çocuklara görme fonksiyonları test edilemeyeceği için önerilmemektedir. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir.^{16,20}

EMB besin alımı ile etkileşmez ve oral alım sonrası ilacın %75-80'i gastrointestinal kanal aracılığı ile emilir.

Serumdaki en yüksek seviyesine iki ila dört saat içinde ulaşır. İlacın ve metabolitlerinin yaklaşık %65'i idrarla diğer %20-25'i ise dışkı ile atılır.^{20,21} EMB, tedavi dozu ve süresi ile ilişkili olarak oküler toksisiteye neden olabilir ve belirtilerin oluşması durumunda ilacın derhal kesilmesi gerekmektedir.³⁴

EMB, ÇİD-TB ve YİD-TB tedavisinde INH, RIF ve PZA ile birlikte yaygın olarak kullanılır.²¹ *M. tuberculosis*'de bir operon gen bölgesi olan *embCAB* arabinogalaktan ve lipoarabinomannanın biyosentezini inhibe etmektedir. EMB'ye karşı bilinen en yaygın direnç *embB* 306. kodonudur.²⁸ *M. tuberculosis* izolatlarının yaklaşık %50-70'i *embB* 306. kodonu ile ilişkilendirilmiştir. EMB'ye direnç göz önüne alındığında, bu tür mutasyonların farklı topluluklarda belirlenmesi, saptanması ve kontrol edilmesine tedavi rejiminin planlanması için oldukça önem taşımaktadır.³⁵

Pirazinamid (PZA)

Sadece *M. tuberculosis*'e karşı etkili olan, asidik ortamda semi-dorman durumdaki basillere bakterisidal etki gösteren, dar spektrumlu olması ile TB tedavisinde yaygın kullanılan aktif bileşiklerden biridir. PZA, *pnca* geni tarafından kodlanan, pirazinamidaz veya nikotinamidaz enzimi tarafından pirazonik asite dönüşen ve sadece pH <6'da aktiflenen, kuvvetli sterilizan aktiviteye sahip olan, TB tedavi rejimini 12 aydan altı aya indirilmesine katkı sağlayan önemli anti-TB ilaçtır.^{36,37}

Yalnızca oral yolla alınır, vücutta tüm dokulara kolayca yayılır. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınması gerekmektedir. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilebilir. PZA tedavisinde günlük önerilen doz hem erişkinlerde hem de çocuklarda 15-30 mg/kg, maksimum doz 2 gr'dır. Haftalık iki veya üç kez uygulamada her iki grup için 50-

70 mg/kg'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte (iki+dört ay) ve DGT ile verilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla emilir plazma konsantrasyonuna iki saatte ulaşır ve yarı ömrü 10 saattir. Aktif metabolitleri idrar aracılığıyla atılır. PZA'nın en önemli yan etkisi, geçmiş yıllarda yüksek doz kullanılmasından dolayı hepatotoksisitedir.^{16,21}

PZA, ÇİD-TB tedavi rejiminde diğer ilaçlar ile kombine kullanılan önemli birinci kuşak anti-TB ilaçtır. PZA'ya direnci gösteren izolatlarda, *pncA* geninde oldukça yaygın mutasyonlara rastlanılmıştır. Özellikle *M. bovis*'de doğal olarak PZA'ya dirençli *pncA* geninde nokta mutasyonu vardır.³⁸ *pncA* genindeki mutasyonlar, PZA direncinin %70-97'sini oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar, dirençli izolatlarda yaygın olarak bulunmaya devam etmektedir. PZA'nın, INH ve RIF ile birlikte kombine kullanılması, ilaca duyarlı TB'nin altı ay gibi bir sürede tedavi edilmesi, TB'nin tedavi rejiminin temelini oluşturmaktadır.³⁹

İkinci Kuşak Anti-TB İlaçlar

Sikloserin

Sikloserin, D-alanin'in siklik analogudur. Alanini alanil-alanin dipeptidine çeviren enzimi inhibe ederek etki gösteren hem Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin büyümesini engelleyen hem de *M. tuberculosis*'in hücre duvarı sentezini bozarak bakteriyostatik etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Sikloserin özellikle ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci kuşak anti-TB ilaçlardan biridir.⁴⁰

Ağız yoluyla alınır, tüm vücut dokularına ve BOS'a iyi yayılım gösterir. Yetişkinler için önerilen günlük doz 250-500 mg/kg, çocuklarda ise 10-15 mg/kg'dır. Her iki grup için önerilen doz maksimum 1 gr'dır. Günde iki doza bölünerek alınması tavsiye edilmektedir.

İkinci kuşak anti-TB ilaçların tedavi süresi altı ila dokuz ay gibi uzun bir tedavi sürecine dayanmaktadır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En önemli yan etkileri nörolojik ve psikiyatriktir. Bununla birlikte INH ve etionamid ile birlikte kullanıldığında nörotoksosite riski artmaktadır.^{16,21}

Sikloserin, L-alaninin D-alanine dönüşümü için gerekli olan D-alanin rasemaz (*alrA*)'ı da bloke edebilmektedir. *M. tuberculosis*'te sikloserinin asıl hedefi tam aydınlatılamamış olsa da, *M. smegmatis*'te yapılan çalışmalar, *alrA*'nın aşırı ekspresyonunun rekombinant mutantlarda sikloserin direncine yol açtığı gösterilmiştir.²⁸

Etionamid

Etionamid izonikotininik asit türevidir. Etionamid INH'in yapısal bir analogudur. Mikolik asit sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren bir ilaçtır. Etioamid, mikolik asit biyosentezinde yer alan *inhA*'yı hedefler. Etionamid ve protionamid, RD-TB ve ÇİD-TB hastalarının tedavisi için DSÖ tarafından önerilmektedir. *Mycobacterium* türleri üzerinde yüksek derecede spesifik bir etkiye sahiptir. Özellikle, ÇİD-TB'yi tedavi etmede diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmaktadır.^{21,41}

Sadece ağız yoluyla alınımı uygundur. Tüm vücut dokularına ve BOS'a iyi yayılım gösterir. Etioamidde önerilen günlük doz erişkinlerde 15-20 mg/kg, çocuklarda günlük doz 15-20 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En yaygın görülen yan etkileri arasında yer alan toksisite, nörolojik reaksiyonlar, hepatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.¹⁴

M. tuberculosis'te etionamide karşı doğal ve sonradan kazanılmış direnç profilleri nedeni ile, bu ilacın TB tedavisinde tek başına kullanımı uygun değildir.⁴²

Aynı zamanda, *ethA* geni aracılığı ile kodlanan bir monooksijenaz tarafından aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. Etionamide karşı *etaA*, *ethA*, *ethR*'deki mutasyonlar; hem INH hem de etionamide karşı dirence neden olan *inhA*'daki mutasyonlar ile oluşmaktadır.²⁸

Kanamisin

Streptomyces kanamyceticus bakterisinden izole edilen aminoglikozid grubundan bir peptid olan ve protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren bir ilaçtır. Kanamisin çok çeşitli patojenik bakterilere, özellikle SM dirençli *M. tuberculosis*'in tedavisinde önerilir, fakat toksisitesi nedeni ile nadir olarak kullanılır.^{43,44}

Kas ve damar içi uygulamada, haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi haftada yedi gün veya beş-altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir.¹⁶

Kapreomisin

Streptomyces capreolus'dan izole edilen karmaşık bir siklik peptid olan ve protein sentezini inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır. Aminoglikozidlerden farklı bir kimyasal yapısı vardır ancak bakterisidal aktivitesi benzerdir. Kapreomisin doz, etki mekanizması, farmakolojisi ve toksisitesi ile SM'ye benzemektedir. Kas ve damar içi uygulamada haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi

süresi haftada yedi gün veya beş ila altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etki nefrotoksisitedir.^{16,21}

Amikasin

Amikasin, aminoglikozit grubu, geniş spektrumlu ve bakterisidal etkili bir ilaçtır. Amikasin, kanamisin, kapreomisin dirençli mikroorganizmaların ve mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan yarı sentetik aminoglikozid grubu anti-TB ilaçtır. Amikasin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılır.⁴⁵

Kas ve damar içi uygulamada haftada üç ya da beş kez önerilen erişkin doz 10-15 mg/kg'dır. 50 yaşından sonra önerilen doz 10 mg/kg, maksimum doz ise 1 gr'dır. Tedavi süresi haftada yedi gün veya beş-altı gün olarak uygulanır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir.¹⁶

Amikasin, kapreomisin ve aynı grup içinde yer alan kanamisin ve viomisin protein sentezini inhibe ederek aynı etki mekanizmasına sahiptirler, fakat kanamisin ve amikasin aminoglikozit ilaç grubunda iken, kapreomisin ve viomisin siklik peptid anti-TB ilaçlardır. Bu dörtlü grup ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci kuşak anti-TB ilaçlardır. Kanamisine dirençli izolatlarda bulunan en yaygın mutasyonlar, *rrs* geninin 1400. ve 1401. pozisyonunda olup, kanamisin ve amikasin'e yüksek düzeyde direnç sağlar. Kapreomisin ve viomisine karşı direnç *tlyA* genindeki mutasyonla ilişkilendirilmiştir.²⁸

Florokinolonlar

Kinolon grubunda ve DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki

gösteren bir ilaçtır. Florokinolonlar ÇİD-TB tedavisinde ikinci kuşak anti-TB ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Hem siprofloksasin hem de ofloksasin antimalaryal tedavide kullanılan klorokinin bir yan ürünü olarak keşfedilen ana bileşik nalidiksik asidin sentetik türevleridir.²⁸

Ağız yoluyla alınarak tüm vücut dokularına iyi yayılım gösterir. Tedavi için önerilen günlük doz erişkinlerde 500-1000 mg'dır. Çocuklarda ve gençlerde florokinolonların uzun süreli kullanımı, kemik ve kıkırdak büyümesi üzerindeki etkilerden dolayı onaylanmamıştır. Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. En önemli yan etki ise gastrointestinal rahatsızlıklardır.¹⁴

M. tuberculosis'te florokinolon direncinin gelişmesinin ana mekanizması *gyrA* genindeki kromozomal mutasyonlardır. Yapılan çalışmalarda mutasyonlara en sık *gyrA* geninin 90. ve 94. pozisyonlarında rastlanıldığı bildirilmektedir.⁴⁶

Paraaminosalisilik Asit (PAS)

PAS, para aminobenzoat (PABA)'ın yapısal analogudur. Folat biyosentezini inhibe ederek sadece *M. tuberculosis* üzerinde bakteriostatik etki gösteren, dar spektrumlu anti-enfektif bir ilaçtır. PAS, INH ve SM aktivitesini güçlendirir ve *M. tuberculosis*'e karşı kombinasyon şeklinde yaygın olarak kullanılır. Tek başına kullanıldığında hızla direnç geliştirdiğinden diğer anti-TB ilaçlar ile birlikte kullanılır.^{47,48}

Sadece oral yoldan uygulanır. Tedavi için önerilen günlük doz erişkinlerde 8-12 mg/kg, çocuklarda günlük doz 200-300 mg/kg'dır. Günlük olarak iki-dört doza bölünerek verilmektedir.¹⁴ Tedavi süresi olgulara göre değişmekte ve DGT ile verilmektedir. Yarı ömrü yaklaşık bir saattir ve dozun yaklaşık %80'i idrar ile

atılır. PAS'da en sık görülen yan etkisi hepatoksisite ve gastrointestinal rahatsızlıklardır.^{14,20}

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte PAS'a dirençli klinik izolatlarda da mevcut olan hücre içi folat seviyelerinin kritik bir belirleyicisi olan timidilat sentaz (*thyA*) genindeki mutasyonun PAS'a dirençle ilişkili olduğu tanımlanmıştır.²⁸

Yeni Anti-TB İlaçlar

Günümüzde TB hastalığı hala birçok insanın ölümüne yol açmaya devam etmektedir. Özellikle HIV/AIDS ile ko-enfeksiyon olması TB kontrolünü zorlaştırmaktadır. Anti-viral ilaçlar ile anti-TB ilaçlar arasındaki etkileşim HIV (+) olan TB'li hastaların tedavisinde ciddi sorunlara neden olabilmektedir. TB tedavisinde kullanılan anti-TB ilaçların tedavi başarı etkinliği yüksek, nüks oranlarının düşük olması tedavi rejiminde başarı sağlasa da birden fazla ilacın kombine ve uzun süre kullanılması TB tedavisini zorlaştırmakta ve bu ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır.⁴⁹ Birinci kuşak anti-TB ilaçlara karşı oluşan direnç nedeniyle ÇİD-TB ve YİD-TB'nin tedavi edilmesi genellikle zordur. İlaça dirençli *M. tuberculosis*'in tedavisi ve ilaca dirençli TB'nin giderek artan insidansı, yeni tedavi seçeneklerinin keşfine ve geliştirilmesine olan ilgiyi artırmıştır.^{50,51}

Nitroimidazol PA-824: Bisiklik nitroimidazol yapısında olan, hem çoğalan hem de latent *M. tuberculosis*'in protein ve lipid sentezini inhibe ederek, basterisidal etki gösteren aktif bir ön ilaçtır.⁵² PA-824, oral yolla alınmakta ve insan vücudu tarafından iyi tolere edilmektedir. Tedavide önerilen doz günde bir kez beş gün süre ile 1000 mg alınması, 600 mg'a kadar olan dozların ise günde bir kez yedi gün süre ile alınmasıdır.⁵³

Tedavi rejiminde PA-824, moksifloksasin ve PZA'nın üçlü kombinasyonunun kullanımının, birinci kuşak RIF, INH ve PZA'nın üçlü kombinasyonuna göre tedavide daha hızlı yanıt oluşturduğu belirtilmiştir.⁵⁴

Nitroimidazol OPC-67683 (Delamanid): Delamanid ÇİD-TB tedavisi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan nitroimidazol sınıfının bir ilacıdır. PA-824'ün yapısal analogu olup mikolik asit biyosentezini inhibe etmektedir. Toksikiteyi düşürmek ve anti-TB tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla sentezlenmiştir. Hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli *M. tuberculosis* izolatlarına karşı aktiftir.^{55,56} Oral yolla ve besinlerle birlikte alınır. Tedavide önerilen doz günde iki kez 100 mg'dır. Önerilen doz altı ay boyunca kullanılır. 65 yaş üstü ve 18 yaş altındaki hastaların ilaç kullanımı hakkında bilgi yoktur.⁵⁷ DSÖ tarafından kardiyotoksik etkiye neden olduğu için bedakuilin ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmez.⁵⁵

Bedakuilin (TMC-207): Son 40 yılda uzun çalışma ve araştırmalar sonrası TB tedavisinde kullanılmak üzere Aralık 2012'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk yeni ilaçtır. Bedakuilin, diarilkinolin yapısındaki bir bileşiktir. Çoğalan ve latent evrede olan mikobakterilerin ATP sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Etki mekanizması diğer ilaçlardan farklı olduğu için çapraz direnç olasılığı düşüktür.⁵⁸ Oral yolla ve besinlerle birlikte alınır. Tedavide önerilen doz ilk iki hafta her gün 400 mg, sonraki 22 hafta boyunca haftada üç kez 200 mg'dır. Bedakuilin, dirençli TB tedavi rejimini oluşturmada duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda uzman hekimler tarafından DGT ile kullanılmaktadır.¹⁶ Bakterisidal aktivitesi, INH ve RIF'e göre daha üstündür. Faz II çalışma

sonuçlarına göre bedakuilin ile standart iki aylık bir tedavi rejimi önerilmiştir. Ayrıca bedakuilin ve delamanidin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.⁵⁹

Linezolid: Klinik kullanım için geliştirilen ve oksazolidinonlar grubunun ilk üyesi olarak yer alan, 23S rRNA'ya bağlanarak bakteri protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı şekilde kullanıldığı için TB tedavisi için yeniden tasarlanmıştır.⁵⁵ Linezolid içeren rejimler, ÇİD-TB veya YİD-TB hastalarının tedavisi için alternatif olarak önerilmiştir. Bu nedenle linezolid, ilaca dirençli TB hastalarının tedavisi için etkili bir seçim olarak düşünülebilir. Pahalı oluşu ve uzun süreli kullanımı toksisiteye neden olduğu için kullanımını sınırlıdır.⁶⁰ Oral yolla veya damar içi enjeksiyon yoluyla parenteral olarak uygulanır. Tedavide önerilen günlük doz 600 mg'dır.¹⁶

Klofazimin: Bir lipofilik riminofenazin yapısında olup mikobakterial DNA'ya bağlanıp replikasyon ve büyümeyi inhibe etmektedir. Hem anti-TB hem de anti-inflamatuvar aktivitelere sahip cüzzam tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *M. tuberculosis* üzerinde bakterisidal etki gösterdiği belirtilmiştir.⁶¹ Dokuz ay süren ÇİD-TB tedavi rejiminde mevcut direncin düşük olması, bu ilacın anti-TB ajan olarak gelişme potansiyeline yönelik bir ilaç olabileceği düşüncesini arttırmaktadır.⁶² Oral yolla alınmaktadır. Tedavide önerilen günlük doz 100-300 mg'dır. Birlikte kullanımda RIF'in absorpsiyonunu azaltabilir. INH ile kullanımda klofaziminin serum ve idrar konsantrasyonunu arttırıp cilt konsantrasyonunu azaltabilir.¹⁶

Yeni anti-TB ilaçlar (nitroimidazol, bedakuilin, linezolid gibi) birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçlara göre farklı semptomlar gösterebilmekte ve daha yüksek dozlar ile uygulanabilmektedir. Yeni ilaçlar içerisinde yer alan bedakuilin ATP sentezini inhibe ederek diğer anti-TB ilaçlara göre farklı etki mekanizmasına sahip olması, çapraz direnç olasılığının düşük olması ile tedavi rejiminde kullanımı uygundur. Delamanid ise mikolik asit sentezini inhibe ederek INH ve etionamid ile aynı etki mekanizmasına sahip anti-TB ilaçtır. Yeni anti-TB ilaçlardan delamanid ve bedakuilin, dirençli TB tedavi rejimini oluşturmada, izolatların bu ilaçlara duyarlı olması ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda uzman hekimler tarafından uygulanması TB tedavi rejiminde tercih edilen ilaçlar olarak ön planda yer almalarını sağlamıştır.^{16,55}

Birinci kuşak ilaçlarda görülen yan etkiler (periferik nöropati, gastrointestinal gibi) ile ikinci kuşak ilaçlarda görülen yan etkiler (gastrointestinal, periferik nöropati ve nefrotoksisite) benzerdir fakat yeni ilaçlarda görülen yan etkiler diğer ilaç gruplarına göre farklı etkilere neden olabilmektedir. Linezolidde en sık görülen yan etki miyelosupresyon ve periferik nöropati iken klofaziminde cilt reaksiyonu meydana gelmektedir. Delamanid ve bedakuilinde görülen yan etkiler (çarpıntı, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi) ise birbirine benzerdir.^{16,55}

TB tedavisinde birinci ve ikinci kuşak anti-TB ilaçların sık ve yaygın kullanımı dirençli izolatların gelişimine neden olmaktadır. YİD-TB'nin ortaya çıkışı ile nitroimidazol, bedakuilin, linezolid gibi yeni ilaç gruplarının kullanıma girmesi ile ÇİD-TB ve YİD-TB'nin kontrol altına alınması ve tedavi

rejiminde başarılı sonuçlar elde edilmesi umut vaat etmektedir.⁶³ TB tedavisinde RD, ÇİD, yaygın ilaç direnci öncesi ve YİD'nin oluşması TB'nin tedavi rejimini ve kontrolünü önemli ölçüde tehdit etmektedir. Bu yüzden TB tedavisinde bedakuilin, delamanid, linezolid ve klofazimin gibi yeni ilaç gruplarının kullanımı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Bu yeni ilaç gruplarının akciğer TB'li hastalarda yaygın kullanımı tedavi rejiminin düzenlenmesine ve hastaların iyileşmesine olanak sağlayacaktır. Özellikle linezolidin ilaca dirençli TB'li hastalarda altı ay boyunca kullanılmasının kültür sonuçlarını, tedavi başarısını, ilaca direnci olan akciğer ÇİD-TB hastalarının sonuçlarını olumlu geliştirdiği ve tedavi rejimini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁶⁴ Günümüzde anti-TB ilaçlarla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre; tiyazol, triazol, tiyosemikarbazon ve semikarbazonun özellikle dirençli *M. tuberculosis* izolatları üzerine geniş bir farmakolojik etki dağılımı gösterdiği vurgulanmıştır.⁶³

Kaynaklar

1. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Critical care nurse*. 2009;29(2):34-43. <https://doi.org/10.4037/ccn2009968>
2. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4):7-4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018>
3. Bañuls AL, Sanou A, Nguyen TVA, Godreul S. Mycobacterium tuberculosis: Ecology and Evolution of a Human Bacterium. *Journal of Medical Microbiology*. 2015;64(11):1261-1269.

- <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171>
4. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. 10 Ekim 2022 de erişildi.
 5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/ku_rumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf. 15 Kasım 2022’de erişildi.
 6. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2020;83(1):20-30.
<https://doi.org/10.4046/trd.2019.0065>
 7. Prasad R, Gupta N, Banka A. Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management. *Lung India: official organ of Indian chest society*. 2018;35(1): 78-81.
https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_98_17
 8. An Q, Li C, Chen Y, Deng Y, Yang T, Luo Y. Repurposed drug candidates for antituberculosis therapy. *European journal of medicinal chemistry*. 2020;192:112175.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112175>
 9. Almedia da Silva P, Aínsa JA. Drug and drug interactions. İçinde: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, ed. *Tuberculosis 2007 From basic science to patient care*. 1st Ed. Bourcillier Kamps, 2007:593-611.
 10. Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. İçinde: Raviglione MC, Ed. *Tuberculosis: the Essentials* (Vol. 237). 4.Baskı. *Informa Healthcare USA, Inc*;2016:113-122.
 11. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in shortcourse therapy. *Tubercle* 1985;66:219-25.
 12. Otkun M. Tüberküloz tedavisinde Temel ilkeler ve direnç sorunu. *Klimik dergisi*. 2001;14(2):71-82.
 13. Janin YL. Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2007;15(7):2479-2513.
 14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 167(4):603.
 15. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;102:55-72.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.026>
 16. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2 Baskı. 2019.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi.pdf 1 Mart 2023’de erişildi.
 17. Zhang Y, Amzel L. Tuberculosis drug targets. *Curr Drug Targets*. 2002;3(2):131-154.
 18. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its treatment: an

- overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018;18(1):58-71.
<https://doi.org/10.2174/1389557516666160823160010>
19. Cheng S, Hide M, Pheng SH, et al. Resistance to second-line anti-TB drugs in cambodia: a phenotypic and genetic study. *Infection and Drug Resistance*. 2021;1089-1104. doi: 10.2147/IDR.S289907
 20. Brausch LM, Bass JB Jr. The treatment of tuberculosis. *Medical Clinic of North America*. 1993;77:1277-88.
 21. Kocabaş A, Kuleci S. Antimikobakteriyel ajanlar. İçinde: Sarıca Y, İnal TC, Canataroğlu A, Güvenç B, Horoz M, Sağlıkler Özkaynak P, ed. Harrison İç Hastalıklar Prensibleri. 1.Cilt. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2004: 1017-23.
 22. Özkara Ş. Tüberküloz kliniği, tanı ve tedavisine genel bakış. İçinde: Şimşek H, Gülhan M, İlhan Tarhan A, ed. Her Yönüyle Tüberküloz. 1.Baskı. Hipokrat Kitabevi, Ankara; 2019: 93-105.
 23. Vilchèze C, Jacobs Jr WR. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of molecular biology*. 2019;431(18):3450-61.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
 24. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infection, Genetics Evolution*. 2016;45:474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004
 25. Miotto P, Zhang Y, Cirillo DM, Yam WC. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*. 2018;23(12):1098-1113.
<https://doi.org/10.1111/resp.13393>
 26. Grobbelaar M, Louw GE, Sampson SL, van Helden PD, Donald PR, Warren RM. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019;74:103937.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.103937>
 27. Zaw MT, Emran NA, Lin Z. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of infection and public health*. 2018;11(5):605-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.005>
 28. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics*. 2014;3(3): 317-40.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>
 29. Goldstein BP. Resistance to rifampicin: a review. *The Journal of antibiotics*. 2014;67(9):625-30.
 30. Waters M, Tadi P. Streptomycin. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2022. PMID: 32310346.
 31. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse geographic localities. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(4):1024-26.

32. Smittipat N, Juthayothin T, Billamas P, et al. Mutations in *rrs*, *rpsL* and *gidB* in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Thailand. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2016; 4:5-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.11.009>
33. Sharma D, Bisht D. Secretary proteome analysis of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *SLAS DISCOVERY:Advancing Life Sciences R&D*. 2017; 22(10):1229-38.
<https://doi.org/10.1177/2472555217698428>
34. Lee N, Nguyen H. Ethambutol. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 32644476.
35. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Nouri B, Rouhi S. Frequency of codon 306 mutations in *embB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to ethambutol: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2020;11:112.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPV_M_114_19
36. Zhang N, Savic RM, Boeree MJ. Optimising pyrazinamide for the treatment of tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(1):2002013.
doi: 10.1183/13993003.02013-2020.
37. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2003;7(1):6-21.
38. De Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, Small PM. Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*?. *Journal of clinical microbiology*. 2005; 43(7):3530-32.
39. Njire M, Tan Y, Mugwer, J, et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(1): 63-71.
<https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.007>
40. Chen J, Zhang S, Cui P, Shi W, Zhang W, Zhang Y. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(12):3272-76.
doi: 10.1093/jac/dkx316.
41. Ushtanit A, Kulagina E, Mikhailova Y, Makarova M, Safonova S, Zimenkov D. Molecular determinants of Ethionamide resistance in clinical isolates of *mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2022;11(2):133.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020133>
42. Vilchèze C, Jacobs Jr WR. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: genes, mutations, and causalities. *Microbiology spectrum*. 2014;2(4):2-4.
<https://doi.org/10.1128/microbiol-spec.MGM2-0014-2013>
43. Bashir KM, Cho MG. The Effect of Kanamycin and Tetracycline on Growth and Photosynthetic Activity of Two Chlorophyte Algae. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5656304. doi: 10.1155/2016/5656304.
44. Hotta K, Kondo S. Kanamycin and its derivative, arbekacin: significance and impact. *J Antibiot (Tokyo)*.

- 2018;71(4):417-24. doi: 10.1038/s41429-017-0017-8.
45. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Molecules*. 2017;22(12):2267. doi: 10.3390/molecules22122267.
46. Cheng AF, Yew WW, Chan EW, Chin ML, Hui MM, Chan RC. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(2):596-601. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.596-601.2004>
47. Chakraborty S, Gruber T, Barry CE 3rd, Boshoff HI, Rhee KY. Para-aminosalicylic acid acts as an alternative substrate of folate metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2013;339(6115):88-91. doi: 10.1126/science.1228980.
48. Minato Y, Thiede JM, Kordus SL, McKlveen EJ, Turman BJ, Baughn AD. *Mycobacterium tuberculosis* folate metabolism and the mechanistic basis for para-aminosalicylic acid susceptibility and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5097-106. doi: 10.1128/AAC.00647-15.
49. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clinics in chest medicine*. 2005;26(2): 327-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.013>
50. Peng YUE, Wen-jing CAO, Xin XU, et al. Research progress on new anti-tuberculosis drug pretomanid. *China Tropical Medicine*. 2021; 21(4):370-6.
51. Torfs E, Piller T, Cos P, Cappoen D. Opportunities for Overcoming *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance: Emerging Mycobacterial Targets and Host-Directed Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12):2868. <https://doi.org/10.3390/ijms20122868>
52. Manjunatha U, Boshoff Im H, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. 2009;(3):215-8. <https://doi.org/10.4161/cib.2.3.7926>
53. Ginsberg AM, Laurenzi MW, Rouse DJ, Whitney KD, Spigelman MK. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3720-5. doi: 10.1128/AAC.00106-09.
54. Dawson R, Diacon A. PA-824 , moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(7):927-32. doi: 10.1517/13543784.2013.801958.
55. Bahuguna A, Rawat DS. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets. *Med Res Rev*. 2020;40(1):263-292. doi: 10.1002/med.21602.
56. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e466. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030466>

57. Peloquin CA, Davies GR. The Treatment of Tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1455-1466. doi: 10.1002/cpt.2261. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr444>
58. Mirsaedi M. After 40 years, new medicine for combating TB. *International journal of mycobacteriology.* 2013;2(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2013.01.004>
59. D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Pontali E, Spanevello A, Migliori GB. New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update. *ERJ Open Research.* 2015;1(1):00010. doi: 10.1183/23120541.00010-2015. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
60. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug design, development and therapy.* 2018;12, 1759–1767.
61. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012;67(2): 290-298.
62. Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline. *HIV Treatment Bulletin.* Related: Special reports <http://i-base.info/htb/17111>. 21 Kasım 2022'de erişildi.
63. Scarim CB, Pavan FR. Thiazole, triazole, thio- and semicarbazone derivatives-Promising moieties for drug development for the treatment of tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports.* 2021;1:100002. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100002>
64. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2022;ciac528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac528>