

Tüberküloz Tedavisinde İlaç Direnci ve Tedavi Rejiminde Umut Vadeden Yeni İlaçlar

Figen Orhan¹

Özet

Tüberküloz, son 2 yılda %14 artışla 2021 yılında tahminen 1,6 milyon insanın ölümüne yol açarak dünyanın önde gelen bulaşıcı hastalığı olmaya devam etmektedir. Son iki yıldaki TB ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD-TB) vakalarının sayısındaki bu artış, COVID-19 pandemisinin tüberküloz üzerindeki derin etkisini de yansıtmaktadır. *M. tuberculosis*'de artan ilaç direnci insidansı, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini azalttı ve bu hastalıkla mücadele çabalarını karmaşık hale getirdi. Günümüzde yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesine değil aynı zamanda, tedavi başarısını artırmak ve antibiyotik direncinin daha fazla yayılmasını önlemek için optimize edilmiş ilaç kombinasyonlarının belirlenmesine de acilen ihtiyaç vardır.

Son 10 yıl içerisinde MDR/XDR tedavisine eklenen üç yeni ilaç (bedaquilin, delamanid ve pretomanid) ve yeniden tasarlan iki yeni ilaç (linezolid ve klofazimin) hastaların tedavisi için umut ışığıdır. Ancak bu ilaçların kombinasyonları ve uygun dozları için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca toksisitesi düşük, etkili ve tamamen oral kullanımlı yeni ilaç hedefleri (GyrA/B, ATP sentaz, QcrB, DprE1, FadD32, Pks13 ve MmpL3) için hayvan deneyleri ile prelinik çalışmalar dünyanın bir çok ülkesinde yürütülmekte ve sonuçlar bilim dünyası ile paylaşılmaktadır.

Giriş

Tüberküloz tek bir bulaşıcı hastalığa bağlı ölüm nedeni olarak, 2007'den COVID-19 pandemisine kadar olan sürede, HIV/AIDS'i geride bırakarak, dünyanın önde gelen bulaşıcı hastalığı olmuştur (Alsayed, 2023). Ayrıca, antimikrobiyal dirençle ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu olan altı patojen mikrobiyal ajandan biridir (Rao, 2023).

Tüberkülozda modern kemoterapötik uygulama, 1944 yılında streptomisin (STM)'in tedaviye girmesiyle başlamıştır. Aynı yıl TB basilinin yüksek oksijen tüketimi yaptığının saptanmasıyla para-aminosalisilik asit (PAS)'ın mikobakterilere karşı etkili olacağı düşünülmüş ve iki ilacın birlikte kullanıl-

1 Atatürk üniversitesi Sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu. figen.kayserili@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-1839-3434

masıyla tedavide başarı elde edilmeye başlanmıştır. Tüberküloz tedavisindeki en önemli ilerleme ise, 1952 yılında bakterisidal etkinlik gösteren izoniazid (INH) ve dormant basiller üzerinde de etkili pirazinamid'in (PZA) keşfedilmesi ile olmuştur. 1960'larda keşfedilen etambutol (EMB) hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle PAS'ın yerini almıştır. 1970 yılında TB tedavisinin en etkili ilacı olarak günümüzde hala kullanılmakta olan rifampisin (RIF) keşfedilmesiyle de tedavide önemli başarılar elde edilmiştir.

Kombine ilaç rejimi ile tedavi süresi 24 aydan 9 aya kadar inerken rifampisin keşfi dünya genelinde çoğu sanatoryumun kapatılmasına varacak kadar başarı sağlamıştır. Ancak, 1985 yılından sonra HIV pozitif olguların yaygınlaşması, immünoşüpresif tedavilerin artması ve sağlık tarama programlarındaki aksaklıklar nedeniyle, TB olgularının sayısında yeniden artış görülmüştür ve ÇİD-TB vakalarında tedavi süreleri uzamış, kullanılan ilaçların etkinliği ise azalmıştır (Aksöz, 2014; Kıttana, 2020).

TÜBERKÜLOZDA İLAÇ DİRENCİ

İlaça dirençli tüberküloz, dünya çapındaki tüberküloz salgınının arkasındaki itici faktör olarak küresel bir tehdit olmaya devam etmektedir. Tedavide uygulanan birinci seçenek ilaçlara karşı hastalarda direnç gelişmesi olumsuzluklara yol açmakta ve DSÖ'nün tüberküloz eradikasyon hedefinde her geçen gün imkansız kılmaktadır. Günümüzde, tedaviye eklenecek etkili ve toksisitesi az yeni ilaçlarla, evrensel tedavi rejimi oluşturmaya acilen ihtiyaç vardır. Çünkü 2020 yılında toplam 157.903 rifampine dirençli tüberküloz (MDR/RR-TB) vakası bildirilmiştir. Bu vakaların 25.681'i de ek olarak, levofloksasin/moksifloksasin, bedakuilin ve linezolid'e karşıda direnç göstermiştir (Conradie, 2022).

Rifampisine dirençli TB (RR-TB), izoniazide dirençli TB ve çoklu ilaç dirençli TB (izoniazid ve rifampisine direnç olarak tanımlanan MDR-TB) ve ayrıca yaygın ilaca dirençli TB (rifampine, bir florokinolon ve bir aminoglikozide dirençli olarak tanımlanan XDR-TB) veya tedaviye yanıt vermeyen dirençli tüberküloz hastalarına; bedakuilin ve florokinolonlar gibi ikinci sıra ilaçları içeren daha fazla yan etkili ve daha pahalı (kişi başına ≥ 1000 ABD doları) tedavi rejimlerinin uygulanmasını gerektirir (WHO 2022, Global tuberculosis report 2021).

Tüberküloz tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilme çalışmaları sıkı şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sadece tüberkülozla yaşayan insanların bakımını iyileştirmeye yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tü-

berküloz patofizyolojisinde hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna da imkan sağlayacaktır. (Aktaş, 2022)

TEDAVİ REJİMİNE EKLENEN YENİ İLAÇLAR

Tüberküloz hastalarına uygulanan tedavi, 9 ila 24 arasında süren ve kombine ilaç tedavisini gerektiren tedavi rejimidir. Ancak bu kombinasyonda yer alan ilaçların uzun süreli kullanımı kardiyak toksik etkiler, nöropati ve karaciğer fonksiyon bozukluğu dahil olmak üzere hastalar üzerinde ciddi yan etkiler göstermektedir (Conradie, 2022). Ayrıca, uzun süren bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar direnç gelişimi nedeniyle yetersiz kalmaya başlamıştır. Tedavi sürelerinin kısaltılmasını sağlayacak, özellikle bakterinin latent dönemine de etkili olabilecek, düşük toksisiteli alternatif yeni ilaçların bulunmasına duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Aksöz, 2014).

Yeni antitüberküloz ilaç arayışlarının başlıca nedenleri; tedavi süresini daha da kısaltabilmek, ÇİD-TB tedavisinde başarı sağlamak, latent tüberkülozlu hastalarda daha etkin tedavi sağlamak ve antiviraller ile etkileşime girmeyen ilaçlara olan ihtiyaçtır. Nitekim FDA'nın faz II aşamasında deneyleri devam eden bir ilaca onay vermesi yeni tüberküloz ilaçlarına olan aciliyeti göstermektedir. 1970' lerde bulunan rifampisinden sonra tüberküloza karşı gerçekten etkili yeni bir ilaç geliştirilmemiştir. Ancak bu konuda ümit verici çalışmalar mevcuttur (Ignatius, 2019).

Günümüzde tüberküloz tedavisinde DSÖ tarafından önerilen kombinasyonlar ve dozlar uygulanmaktadır. Bedakuilin, klofazimin, linezolid, delamanid ve pretomanid gibi yeni veya yeniden tasarlanmış ilaçların kullanımı, ÇİD ve XDR-TB tedavisini kısaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için ümit vermektedir. 2012'den önceki kırk yılda TB için onaylanan yeni bir ilaç yoktur. BDQ ve DLM, bu tarihten sonra ikinci basamak tedavi rejimine eklenen TB tedavisi için onaylanan yeni etki mekanizmalarına sahip ilk antitüberküloz ilaçlardır. Ancak bu bileşiklere karşı klinik direnç, piyasaya sürülmelerinin ardından, üç yıldan daha kısa bir süre sonra rapor edilmiştir (Rao, 2023). Bu sebeple, bu ilaçların direnç kazanma riskini en aza indirmek için bu ajanların diğer ilaçlarla kombinasyon halinde optimal klinik kullanımına rehberlik edecek verilerin aralıksız literatüre eklenmesine de ihtiyaç vardır (Kadura, 2020). Ayrıca klinisyenlere rehberlik etmesi için çocuklar, hamile kadınlar ve HIV ile yaşayan insanlar arasında yeni ilaçlarla ilgili daha fazla araştırmaya da ihtiyaç vardır (Ignatius, 2019). DSÖ, ikinci basamak ilaçlar ve yeni anti-ÇİD-TB ilaçlarını, A-C grupları olarak üç alt gruba ayırmıştır (Finger, 2023) Tedavi rejimine eklenen üç ilaca ait bilgiler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: ÇİD-TB tedavi rejimine eklenen yeni ilaçlar (Black,2021; Finger, 2023; Domínguez, 2023)

İlacın Adı	Etki Mekanizması	Kimyasal Sınıfı	Faz Aşaması	Sınıf
Bedaquiline	ATP sentez inhibitörü/ bakterisidal	Diarilkinolin	Faz IIb	A
Delamanid	Mikolik asit sentezini inhibisyonu/bakterisidal	Nitroimidazol	Faz III	C
Pretomanid	Mikolik asit sentezini inhibisyonu/bakterisidal	Nitroimidazol	Faz II/III	C

1.Bedaquiline (BDQ): 1960'lardan günümüze yeni antitüberküloz ilaçların keşfindeki gelişmeler kısıtlyken 40 yılı aşkın yılı aşkın bir süre sonra ilk kez, ÇİD-TB tedavisinde kullanım için "Bedaquilin" Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Faz II aşamasındayken 2012 aralık ayı sonunda onay almıştır (100 mg tablet, Johnson & Johnson, ABD) (Aksöz B, 2013; Kıtana F, 2020). Bir diarilkinolin olan bedaquilin, farmakolojik etkinliğini, hücre içi ATP düzeylerini azaltarak ve mikobakteriyel ATP sentezini inhibe ederek gösterir (Conradie, 2022). Bedaquilin'in benzersiz ve spesifik anti-mikobakteriyel aktivitesi, mikobakteriyel ATP sentezinin proton pompasının inhibisyonundan kaynaklanır. 2019 yılında DSÖ bedaquilin'i, linezolid ile beraber A grubu ajanlar olarak sınıflandırılmıştır (Chesov, 2022).

Preklinik veriler, BDQ'in, MTB'ye karşı bakterisidal tüberküloz dışı mikobakterilere karşı ise bakteriyostatik etkisi olduğunu göstermiştir. Farelerde yapılan deneylerde BDQ, rifampisinden daha üstün sterilize edici aktiviteye sahip olduğu ve çoklu ilaç rejimlerinde tedavi için gereken tedavi süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (Ignatius, 2019).

Yeni etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle bu ilaçlara karşı direnç görülemeyeceği öngörülmüştür. Ancak ilaçların kullanıma girmesinden kısa süre sonra dünyanın çeşitli bölgelerinden dirence neden olan mutasyonlar bildirilmiştir. Çoğu ÇİD-TB hastası için artık ilaç seçeneklerinin tükendiği noktada son umut haline gelen bedaquiline ve delamanid'e karşı direncin artmaması için, ilaçların doğru ve dikkatli kullanılması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca bu iki ilacın keşfedilmesinin üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen henüz bir *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) protokolü yayınlanmamıştır (Kıtana, 2020).

BDQ kullanımına bağlı, hastalarda artan aritmi ve ölüm riski gizemini korumaktadır (Alsayed, 2023) bu yüzden Türkiye’de kullanımı, ÇİD-TB hastalarının tedavi rejimini oluşturmak için duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarla sınırlandırılmıştır. Ayrıca, bu ilacın kullanım kararı, ÇİD-TB tedavisi veren Türkiye’deki 4 hastanenin ilgili uzmanları tarafından verilir (Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, 2019).

2. Delamanid (DLM): Son 50 yılda küresel olarak onaylanan iki yeni anti-TB ilacından biri olup C grubu bir ilaçtır. Bu ilaç bedakulin’den sonra onay alan ikinci yeni tüberküloz ilacıdır. Delamanid, MDR ve XDR TB’yi tedavi etmek için kullanılan bir dihidro-nitroimidazooksazol türevidir. Delamanid, MTB’nin kuru ağırlığının üçte birini oluşturan bir hücre duvarı lipidi olan ketomikolatın sentezini inhibe ederek etki gösterir (Ignatius, 2019). Delamanid 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından devam eden klinik deneyler beklenirken faz IIB denemesinden elde edilen umut verici sonuçlara dayanarak, MDR-TB tedavisine yönelik tıbbi ihtiyaçla şartlı olarak onay aldı (Kadura, 2020). Tüberküloz tedavisinde birinci seçenek ilaç olarak kullanılan izoniazid ile benzer etkiye sahip olan delamanid’in etken maddesi *Streptomyces eurocidicus*’tan izole edilmiş olup, güçlü *in vitro* ve *in vivo* anti-TB aktivitesine sahiptir (Khoshnood, 2021). Preklinik veriler bu ilacın, MTB’ye karşı son derece düşük MIC konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir (0,006–0,024µg/mL) (Ignatius, 2019). Delamanid, hayal kırıklığı yaratan faz 3 sonuçlarına rağmen, MDR-TB için tüm oral rejimlerde refakatçi ilaç olarak rol almaktadır (Ignatius, 2019). Ülkemizdeki kullanımı bedakulin ile benzer olarak ÇİD TB tedavisi uygulayan 4 hastanenin uzman hekimlerinden onay alınarak uygulanır.

3. Pretomanid (Pa): ÇİD/XDR-TB’ye dirençli formların tedavisinde umut ışığı, ağustos 2019’da FDA tarafından pretomanidin onaylanmasıyla oldu. Bu ilaç, delamanid ve bedaquiline ile birlikte son 40 yılda onaylanan üçüncü anti-tb ilacıdır (Finger, 2023). Delamanid’e benzer etkiye sahip olan pretomanid, aktif olarak çoğalan basillerde mikolik asit sentezini inhibe eden bir nitroimidazoldür (Ignatius, 2019). FDA bu ilacın endikasyonunu XDR-TB veya ilaca toleranssız MDR-TB olan erişkin hastalarla sınırladı (Kadura, 2020) Son zamanlarda BDQ, pretomanid (PMD) ve linezolid’den (BPaL rejimi) oluşan daha kısa süreli yeni bir rejim, XDR-TB hastalarında uygulanmak üzere FDA tarafından onaylandı (Alsayed, 2023).

4. Linezolid (LZD): ÇİD-TB tedavisi için DSÖ tarafından önerilen rejimlerde yer alan ve mikobakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki gösteren bu ilaç, amaca uygun olarak yeniden tasarlanmış bir oksazolidinondur. Ancak uzun süreli kullanımı periferik nöropati ve miyelosupresyon ile iliş-

kilidir. DSÖ tarafından yaygın ilaca dirençli hastaların tedavisi için önerilen NIX-TB çalışmasında, ilk 6 aylık oral rejim olan bedakuilin-pretomanid-linezolid kombinasyonu (BPaL) yüksek oranda dirençli tüberküloz izolatlarında %90 etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak günde 1200 mg linezolid ile yan etki insidansı yüksek bulunmuştur. Bu kombinasyon yüksek düzeyde ilaca dirençli tüberküloza karşı etkinliği korurken, toksik etkileri en aza indirmek için linezolid ile tedavi dozu ve bu ajanla tedavi süresi belirsizliğini korumaktadır (Li, 2023; Conradie, 2022).

5.Klofazimin (CFZ): cüzzam tedavisinde rifampisin ve dapson ile birlikte kullanılan ve tüberküloz tedavisi için yeniden tasarlan bir ilaçtır. 1950'lerde Dublin'deki Trinity College'da keşfedilmiş ve 1986'da Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır. DSÖ'nün temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. Çalışmalar, klofazimin'in, bedakuilin'e benzer olarak *M. tuberculosis*'in elektron taşıma zincirini hedef alarak etkili olduğunu göstermektedir. Ancak klofaziminin kullanımına bağlı olarak bakterinin bir dışı atım pompasını kodlayan mmpL5 geninde mutasyon oluşması sonucu direnç geliştirebilmektedir. Bu mutasyonun daha önce hiç bedaquiline tedavisi almamış hastalarda da bedaquiline çapraz dirence neden olduğu saptanmıştır. İsviçre'de ÇİD-TB hastalarının tedavisinde klofazimin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bedaquilin'in kullanıma girmesiyle birlikte ilk çapraz dirençli suşlardan birinin bildirimini de İsviçre'den yapılmıştır. İsviçre en düşük TB insidansına sahip ülkelerden biri olmakla birlikte ÇİD-TB hastalarının tedavisinde bedaquiline, delamanid ve klofazimini yaygın olarak kullanmaktadır. Ülkemizde ÇİD-TB hastalarında klofazimin dönemsel olarak kullanılmış ve başarılı olunmuş ancak; ilaç temininde sorun olduğu bildirilmiştir (Kıttana, 2020; Kadura, 2020).

PRE-KLİNİK AŞAMADAKİ YENİ ANTİ-TB İLAÇLARI

Yeni TB İlaçları Çalışma Grubu web sitesinde (<https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compounds>) 100'den fazla yeni bileşik veya tarama çalışması listelenmiştir ve yaklaşık 16 bileşik erken klinik geliştirme aşamasındadır (Black, 2021).

Bugüne kadar daha etkili TB ilaçları piyasaya sürmek için yapılan yoğun çabalara rağmen, 2013'ten bu yana 50 yılı aşkın süredir yeni mekanizmalarla çalışan yalnızca üç ilaç onaylandı ancak bunlar ciddi yan etkilere sahiptir. Yeni ilaç araştırmalarında hedeflenen bazı kimyasalların bir kaçının toksisitesi, yetersiz *in vivo* aktiviteye veya eliminasyon yarılanma ömrü sorunlarına sahip olması sebebi ile vazgeçilmiştir. Yüksek düzeyde aktif ilaç benzeri anti-TB

moleküllerini hedeflemek, devrim niteliğindeki TB ilaçlarının keşfini hızlandırmaya yardımcı olabilir (Alsayed, 2023).

Tablo 2: Klinik geliştirme aşamasındaki yeni ilaçlar
(Black, 2021; Finger, 2023)

Etki mekanizması	Sınıfı	Yer aldığı lisanslı bileşik sınıfı	Araştırma bileşiği	Deneysel faz aşaması
Sitokrom bc1 aktivitesi	Imidazopyridine amide	-	Telacebec (Q 203)	Faz II
MmpL3 inhibisyonu	1,2-ethylene diamine	-	SQ109	Faz IIa-III
Sitokrom-QcrB	Imidazopyridine amide	-	TB47	Faz II
Protein Sentezi İnhibisyonu (23S rRNA bağlanması)	Oxazolidinon	Linezolid	Sutezolid (PNU-100480) Delpazolid (LCB01-0371) TBI-223	Faz II b Faz I
ATP sentez inhibitörü	Diarylquinoline	Bedaquiline	TBAJ-876 TBAJ-587	Faz I
Elektron taşınımı ve reaktif oksijen üretme	Riminophenazine	Clofazimine	TBI-166	Faz I
DNA giraz İnhibisyonu (GyrB inhibitörü)	Benzimidazol	-	SPR720	Faz II
DprE1 inhibisyonu (Kovalent olmayan)	Azaindol türevi	-	TBA-7371	Faz II
DprE1 inhibitörü (kovalent olmayan)	Azaindol türevi	-	OPC-167832	Faz II

Etki mekanizması	Sınıfı	Yer aldığı lisanslı bileşik sınıfı	Araştırma bileşiği	Deneysel faz aşaması
DprE1 inhibisyonu	Benzotiazinon (kovalent)	-	BTZ-043 PBTZ-169	Faz I
Kolesterol Katabolizmasının İnhibisyonu	Azaindol türevi	-	GSK-286	Faz I

MTB'nin tüm genom dizilimi ortaya çıkarıldıktan sonra (≈ 4000 gen), hem duyarlı hem de dirençli TB suşlarına karşı güçlü aktivitelere sahip çok sayıda küçük molekül keşfedildi ve hedefler belirlenerek doğrulandı. Günümüzde bir çok araştırmacı, tüberkülozda direnç sorununu aşmak için halihazırda kullanılan anti-tb ilaçların geleneksel hedeflerinden saparak, araştırma çabalarını yeni tanımlanan ilaç hedeflerine odaklanıyor. Son zamanlarda dikkat çeken en belirgin hedefler ise GyrA/B, ATP sentaz, QcrB, DprE1, FadD32, Pks13 ve MmpL3'ü içermektedir. Preklinik aşamadaki anti-tb ilaç araştırmaları **Tablo 2'**de verilmiştir.

TB47: bu hedef bir antimikobakteriyel ilaç olarak, mükemmel bir güvenlik profiline ve ideal farmakokinetik parametrelere sahiptir. Haziran 2020'de iyi laboratuvar uygulamaları güvenlik değerlendirme aşamasına girmiştir (You, 2020). MDR ve XDR suşları dahil olmak üzere MTB klinik izolatlarında güçlü anti-TB aktivitesi ($MIC = 0,016-0,500 \mu g/mL$) sergilemiştir. Fare deneylerinde TB47, PZA ve RIF ile güçlü bir sinerjizm sergilemiştir. TB47, klofazimin ile birlikte verildiğinde oldukça sinerjistik bakterisidal aktiviteye göstermiştir.

Telacebec (Q203): *M. tuberculosis*'in adenozin trifosfat (ATP) sentezinin engellenmesine açan sitokrom bc1 kompleksini inhibe ederek *M. tuberculosis* üremesini bloke eden, oral olarak aktif küçük moleküllu bir anti-tb ilaç adaydır. Telacebec (Q203), ilaca duyarlı ve dirençli tüberküloz tedavisi için klinik geliştirme aşamasında olan güçlü birinci sınıf ilaç adaydır. Ayrıca, yakın zamanda tamamlanan Faz 2 klinik çalışmasında da, mikobakteriyel balgam yükünü doza bağımlı bir şekilde azaltarak telacebec'in tüberkülozlu hastalardaki etkinliğini göstermiştir (Kim, 2022).

Q203'ün hem aerobik hem de anaerobik koşullarda MTB'de hızlı bir ATP tükenmesini tetiklediği ve dirençli mutantların tüm genom dizilimi ya-

pıldığında, QcrB'nin hedefi olarak tanımlanmıştır. Q203, şu anda TB tedavisi için oral bir antibiyotik olarak Faz II klinik deneylerindedir. Faz IIa erken bakterisidal aktivitenin (EBA) ön sonuçları, Q203'ün akciğer tüberkülozlu yetişkin hastalara farklı dozlarda uygulandığında iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu göstermiştir.

SQ109: *M. tuberculosis*'e karşı yüksek potansiyele sahip bir tüberküloz ilaç adayıdır ve MmpL3 taşıyıcısını inhibe ederek hücre duvarı biyosentezini en azından kısmen bloke ederek işlev gördüğü düşünülmektedir. İkinci nesil etilendiamin faz II klinik denemelerdedir ve ilaca dirençli MTB'ye karşı yüksek etki gösterir. SQ109, *in vitro* birkaç duyarlı ve dirençli MTB suşuna karşı mükemmel aktivite sergilediği görülmüştür (MIC \leq 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Ayrıca farelerdeki TB enfeksiyon modellerinde 10 mg/kg'lık bir dozda *in vivo* olarak etkili olmuştur (Stampki, 2023).

KAYNAKLAR

- Aktaş, A, Nakipoğlu, Y, Şatana, D. (2022). Tüberkülozda ülkemiz verilerine güncel bir bakış. *Sakarya Tıp Dergisi*, 12(3), 586-595.
- Aksöz B.A. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç adayları (2014). *Türk Hij Den Biyol Derg*: 71(4): 207 – 220.
- Alsayed, S.S, Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202.
- Black, T.A, Buchwald, U.K. (2021). The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 25, 100285.
- Chesov E, Chesov, D, Maurer, F P, Andres, S, Ut Patel, C, Barilar, I, Merker, M. (2022). Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *European Respiratory Journal*, 59(3).
- Conradie F, Bagdasaryan, T.R, Borisov, S., Howell, P, Mikiashvili, L., Ngubane, N, Spigelman, M. (2022). Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810-823.
- Domínguez, J, Boeree, M. J, Cambau, E, Chesov, D, Conradie, F, Cox, V, Horsburgh, C. R. (2023). Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Finger, V, Kufa, M, Soukup, O, Castagnolo, D, Roh, J, Korabecny, J. (2022). Pyrimidine derivatives with antitubercular activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114946.
- Ignatius, E.H, Dooley, K.E. (2019). New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clinics in chest medicine*, 40(4), 811-827.
- Kadura, S, King, N, Nakhoul, M, Zhu, H, Theron, G, Köser, C.U, Farhat, M. (2020). Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(8), 2031-2043.
- Kıtana, F.N. *Mycobacterium tuberculosis* klinik izolatlarında yeni antitüberküloz ilaçlar olan bedaquiline ve delamanid'in MİK değerlerinin ve dirence neden olan mutasyonların saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2020.
- Khoshnood, S, Taki, E, Sadeghifard, N, Kaviar, V. H, Haddadi, M.H, Farshadzadeh, Z., Heidary, M. (2021). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in microbiology*, 12, 717045.

- Kim, J, Choi, J, Kang, H, Ahn, J, Hutchings, J, van Niekerk, C, Shin, B. S. (2022). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of telacebec (Q203), a new antituberculosis agent, in healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(1), e01436-21.
- Li, S. Y, Converse, P. J, Betoudji, F, Lee, J, Mdluli, K, Upton, A, Nuermberger, E. L. (2023). Next-generation diarylquinolines improve sterilizing activity of regimens with pretomanid and the novel oxazolidinone TBI-223 in a mouse tuberculosis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e00035-23
- Negatu, D. A, Aragaw, W. W, Cangialosi, J, Dartois, V, Dick, T. (2023). Side-by-Side Profiling of Oxazolidinones to Estimate the Therapeutic Window against Mycobacterial Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e01655-22.
- Rao, K.U, Li, P, Welinder, C, Tenland, E, Gourdon, P, Sturegård, E, Godaly, G. (2023). Mechanisms of a Mycobacterium tuberculosis Active Peptide. *Pharmaceutics*, 15(2), 540.
- Rifat, D, Li, S. Y, Ioerger, T, Shah, K, Lanoix, J. P, Lee, J, Nuermberger, E. (2020). Mutations in fbiD (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(1), e01948-20.
- Stampolaki, M, Malwal, S. R, Alvarez-Cabrera, N, Gao, Z, Moniruzzaman, M, Babii, S. O, Kolocouris, A. D. (2023). Synthesis and Testing of Analogs of the Tuberculosis Drug Candidate SQ109 against Bacteria and Protozoa: Identification of Lead Compounds against Mycobacterium abscessus and Malaria Parasites. *ACS Infectious Diseases*, 9(2), 342-364.
- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2. Baskı Ankara - 2019
- Yu, W, Chiwala, G, Gao, Y, Liu, Z, Sapkota, S, Lu, Z., Zhang, T. (2020). TB47 and clofazimine form a highly synergistic sterilizing block in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 131, 110782.
- World Health Organization. (2022). *Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis* (No. WHO/UCN/TB/2022.2). World Health Organization.
- World Health Organization. (2022). Global tuberculosis report 2021.