

Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç adayları

New drug candidates in tuberculosis treatment

Begüm EVRANOS-AKSÖZ¹

ÖZET

Tüberküloz, bütün dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olan, çok eski bulaşıcı ve ölümcül bir hastalıktır. Özellikle Afrika ve Asya ülkelerinde yaygın olarak görülen ve tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Tüberkülozun giderek artan bir dünya sorunu olması; Mycobacterium tuberculosis zincirleri üzerindeki çoklu antibiyotik tedavisine karşı gelişen direncin artan şekilde devam etmesi ve HIV virüsüne bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyon nedeniyledir. Tüberküloz hastalığında tedavi en az altı ay süre ile çoklu ilaçlar ile gerçekleştirilmektedir. Tek ilaçla ve uygun olmayan süre yapılan tedavi ilaç direnci gelişimine yol açmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların uzun süre kullanılması ilaçların oluşturacağı yan etkiler açısından da risk oluşturmakta, ilaçların yan etkileri hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırmakta ve bazen de hastanın tedaviyi bırakmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerle hastalığın tedavisinde kullanılacak direnç gelişmemiş, etkili, tedavi süresini kısaltacak ve yan etkileri az olan yeni ilaçların bulunması şart olmuştur. 40 yıl gibi uzun bir aradan sonra ilk kez tedavide kullanılacak yeni bir ilaç etken maddesi "Bedaquiline" FDA tarafından Faz II aşamasındayken 2012 Aralık ayı sonunda onay almıştır. Bedaquiline çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılacaktır. Bedaquiline'in ve yeni aday ilaçların yapıları incelendiğinde diarilkinolin, oksazolidinon, nitroimidazol, etilendiamin gibi ortak kimyasal yapılar dikkat çekmektedir. Bu ilaçların sahip olduğu ortak

ABSTRACT

Tuberculosis is a very old infectious and mortal disease that continues to threaten the world. It is a growing health problem for all over the world although it has high prevalence mostly in poor African and Asian countries. This is because of the increasing pathology of tuberculosis with HIV and the resistance to antibiotic therapy. The treatment period is at least six months in tuberculosis. This causes the development of resistance to drugs and using multidrug therapy. The long duration of multidrug therapy creates a risk of side effects. The side effects of the drugs decrease the patient's adherence to treatment and sometimes makes them quit the treatment. From these problems emerges the need for development of effective new drugs, with smaller duration of therapy, less side effects and without the problem of resistance. After a long period such as 40 years, a new drug molecule bedaquiline was approved in December 2012 by FDA while the drug was in phase II research. Bedaquiline will be used in multidrug resistant tuberculosis therapy. When the chemical structures of bedaquiline and other candidate drugs were examined, the structures such as diarylquinoline, oxazolidinone, nitroimidazole, ethylenediamine drew attention. These common structures will be directive in designing new molecules. In this review, bedaquiline and other candidate drug molecules such as sutezolid, linezolid, PA-824, delamanide,

¹ Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Başkan Yardımcılığı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Begüm EVRANOS-AKSÖZ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Başkan Yardımcılığı, ANKARA

Tel : +90312 565 52 69

E-posta / E-mail : begumevranos@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.07.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 15.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkJHijyen.2014.35492

Evranos-Aksöz B. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç adayları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(4): 207-20.

kimyasal yapılar yeni aday ilaçları tasarlarken yol gösterici olacaktır. Bu derlemede tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere bedaquiline ve üzerinde prelinik ve daha ileri aşamalarda araştırma yapılan sutezolid, linezolid, PA-824, delamanid, rifapentin, gatifloksasin, moksifloksasin, BTZ-043, TBA-354, CPZEN-45, DC-159a, Q201, SQ-609, SQ-641 gibi yeni aday ilaçlardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, tedavi, aday ilaç

rifapentine, gatifloxacın, moxifloxacın, BTZ-043, TBA-354, CPZEN-45, DC-159a, Q201, SQ-609, SQ-641 were mentioned.

Key Words: Tuberculosis, treatment, candidate drug

GİRİŞ

Tüberküloz, hastalığı önlemek için gösterilen yoğun çabaya rağmen, her yıl tahmini 8.7 milyon yeni vaka ve 1.4 milyon ölüm vakası ile dünyanın önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1, 2). Tüberküloz hastalığı, *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin yol açtığı hasta ve çevresini büyük ölçüde tehdit etmesi nedeniyle Türkiye’de günümüzde de önemini korumakta olan öldürücü bir hastalıktır (3-6).

Tüberküloz hastalığı esas itibarıyla inhalasyon yoluyla vücuda giren *M. tuberculosis* bakterisi ve nadir olarak da diğer mikobakterilere bağlı ve genellikle akciğerleri tutan, bulaşıcı bir enfeksiyondur. *M. tuberculosis*, yavaş çoğalan ve çoğalmaksızın da (latent olarak) uzun süre hücre içinde canlı kalabilen bir bakteridir. Hastalık etkeni olan mikobakteriler akciğerlerde veya onun dışındaki odalarda hücre içinde uzun süre, latent olarak yerleşip konakçının bağışıklık sistemi ile bakteri arasındaki dengenin durumuna göre herhangi bir zamanda aktif olabilmektedir (7). Uzun süren bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar direnç gelişimi nedeniyle yetersiz kalmaya başlamıştır. Tedavi sürelerinin kısaltılmasını sağlayacak, bakterinin latent dönemine de etkili olabilecek, düşük toksisiteli alternatif yeni ilaçların bulunmasına duyulan ihtiyaç artmıştır. Bu derleme kapsamında tüberküloz hastalığının

tedavisinde kullanılmak üzere bedaquiline ve üzerinde prelinik ve daha ileri aşamalarda araştırma yapılan sutezolid, linezolid, PA-824, delamanid, rifapentin, gatifloksasin, moksifloksasin, BTZ-043, TBA-354, CPZEN-45, DC-159a, Q201, SQ-609, SQ-641 gibi yeni ilaçlar hakkında detaylı bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Tüberküloz Tedavisi

Tüberkülozda modern kemoterapötik uygulama 1944 yılında streptomisin (STM)’in tedaviye girmesiyle başlamıştır (8, 9). Tüberküloz tedavisindeki en önemli ilerleme 1952 yılında izoniazid (INH)’nin keşfedilmesi ile olmuştur (10). INH’nin para amino salisilik asit (PAS) ve streptomisin ile birlikte kullanılması hastaların büyük bir çoğunluğunu tedavi etse bile tedavi süresinin çok uzun olması büyük bir olumsuzluk olarak karşımıza çıkmıştır. 1960’larda etambutol (EMB)’un keşfedilmesi ile hastalar tarafından zor tolere edilen PAS’ın yerini EMB almış ve böylece tedavi süresi kısaltılmıştır. 1971 yılında rifampin (RIF)’in etkinliğinin bildirilmesi ile tedavi süresinde önemli bir kısalma saptanmıştır. 1980’lerde pirazinamid (PZA)’in hücre içinde basil üzerindeki etkisinin gösterilmesi ile altı aylık tedavi süresinin tüberküloz tedavisinde yeterli olduğu kabul edilmiştir. 1990’lı yıllarda AIDS’li tüberküloz hastalarının sayısının artması ile tedavi süresi dokuz aya kadar ya da kültür negatife döndükten sonra altı ay daha tedaviye

devam edilmesi şeklinde yeniden uzamıştır. Ayrıca çok ilaca dirençli tüberküloz oluşumu nedeniyle de tedavi süreleri uzamış ve kullanılan ilaçların etkinliği düşmüştür (11). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda tüberküloz tedavisi, birinci kuşak ilaçlar olan izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutol'un iki ay boyunca verilmesi, devamında dört ay daha INH ve RIF ile idame tedavisi ile gerçekleştirilmektedir. Tedavi, ilaca direnç gelişimi ya da intolerans gibi durumlar nedeniyle başarısız olursa; genellikle daha düşük etkili ve daha toksik olan PAS, kanamisin, florokinolonlar, kapreomisin, etionamid ve sikloserin gibi ikinci kuşak antitüberküloz ilaçlar kullanılmaktadır (12). Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 1' de görülmektedir (12-14).

Tablo 1. Günümüzde kullanılan tüberküloz ilaçları

İlaçlar	Etki mekanizması	Direnç gelişimi için gerekli genler ¹
İzoniazid	Hücre duvarının mikolik asit sentezini inhibe eder	Kat G, inh A
Rifampin	RNA sentezini inhibe eder.	rpoB
Pirazinamid	Membran enerjisini tüketir.	pncA
Etambutol	Hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe eder.	embCAB
PAS	Folat yolağı ve mikobaktin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.	thyA ²
Streptomisin	Protein sentezini inhibe eder.	RpsL, rrs
Kanamisin	Protein sentezini inhibe eder.	rrs
Kapreomisin	Protein sentezini inhibe eder.	rrs, Tyl A ³
Florokinolonlar	DNA sentezini inhibe eder.	Gyr A, gyr B
Etionamid	Mikolik asit sentezini inhibe eder	inh A, etaA/ethA

¹ KatG, PncA, EtaA/EthA sırasıyla birer ön ilaç olan izoniazid, pirazinamid ve etionamidin aktivasyonu için gerekli enzimlerdir. ² Gereklili verilere 13 nolu kaynak'tan ulaşılabilir. ³ Gereklili verilere 14 nolu kaynak'tan ulaşılabilir.

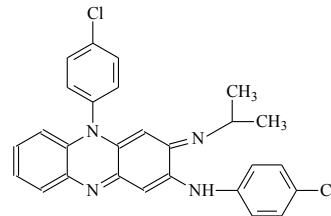
Bazı ilaçlar diğer hastalıkların tedavisinde kullanılırken tüberküloz hastalığı tedavisi üzerinde de etki gösterdikleri saptanınca, bu ilaçların tüberküloz tedavisinde kullanılmak üzere klinik araştırmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar ve buldukları klinik durumlar Tablo 2' de gösterilmiştir (2, 15).

Tablo 2. Tüberküloz basiline etkili bazı ilaçların klinik durumları

İlacın Adı	Kimyasal Sınıfı	Faz
Klofazimin	Riminofenazin	Faz III
Gatifloksasin	Florokinolonlar	Faz III
Moksifloksasin	Florokinolonlar	Faz III
Linezolid	Oksazolidinonlar	Faz II
Rifapentin	Rifamisinler	Faz II, Faz III

Klofazimin

Klofazimin, cüzzam tedavisinde kullanılan, riminofenazin yapısında bir bileşiktir (Şekil 1). Farelerde *M. tuberculosis* üzerinde bakterisidal etki göstermektedir (16). Dokuz ay süren çok ilaca dirençli tüberküloz tedavi rejiminde ilaca karşı düşük düzeylerde direnç gelişimi gözlenmesi bu ilacın potansiyel bir antitüberküloz bileşik olabileceği yönündeki ümitleri artırmıştır (15). Bununla birlikte ilaç QT aralığını uzatarak tehlikeli ve düzensiz kalp ritmine, ciltte renklenmeye ve nadiren rastlansa bile depresyona da yol açabilmektedir (17). Tüm bu yan etkiler ise bu ilacın tüberküloz tedavisi için uygunluğunu azaltmaktadır. Bu ilaç üzerinde yapılmaya devam eden çalışmalar, ilacın tüberküloz tedavisinde kullanıma uygun olup olmayacağını aydınlatacaktır (15).



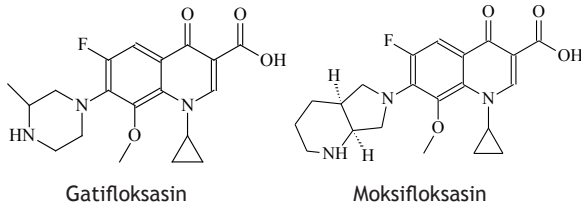
Şekil 1. Klofazimin

Florokinolonlar

Tüberküloz basili karşısında siprofloksasin ve ofloksasin çok az; aktifken, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin ise en etkili olan florokinolonlardır. Florokinolonlar tüberküloz karşısında bakterisid etki göstermektedirler. Florokinolonlar, rifamisinler dışındaki diğer tüberküloz ilaçları içinde tedavide kullanılan en etkili bileşik sınıfıdır (18).

Florokinolonlar etkilerini DNA giraz enzimi üzerinden göstermektedirler (19-21). *M. tuberculosis*'de sadece tip II topoizomerez (DNA giraz) mevcuttur (22). DNA sarmalının oluşumunu sağlayan DNA giraz, *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanan iki A ve iki B alt ünitesinden oluşan tetramer yapısından meydana gelmiştir (23-25). DNA giraz bakterideki temel enzim olduğu için DNA giraz üzerine yapılan bir saldırı bakterinin büyümesini durdurmaktadır (26).

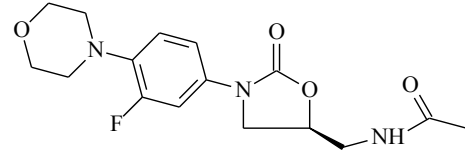
Gatifloksasin ve moksifloksasin yeni florokinolonlardan olup (Şekil 2), faz III klinik deney aşamasındadır (18, 27). Bu iki ilaç tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Gatifloksasin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Florokinolonların yaygın kullanımı moksifloksasin'e direnç gelişimini kolaylaştırmaktadır (15).



Şekil 2. Gatifloksasin ve moksifloksasin

Linezolid

Linezolid, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömöni ve bakteriyemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Administration (FDA)'dan onay almış olan bir ilaçtır. Linezolid (S)-oksazolidin-2-on yapısında (Şekil 3) bir bileşiktir (28, 29).



Şekil 3. Linezolid

Linezolid, bakterinin protein sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini göstermektedir (30-33). Bu ilaç, bakterinin 50S ribozomal alt ünitesinde bulunan 23S rRNA'ya bağlanarak, protein sentezinde başlatıcı olan formil-Met-tRNA'nın 23SrRNA'ya bağlanmasını engellemiş olur. Bu bağlanmayı inhibe ederek 70S ribozom'unun oluşumunu durdurur. Bakterilerin 23S RNA bölümünde meydana gelen mutasyonlar bakteriyi linezolide dirençli hale getirebilmektedir (28).

Linezolid, oral yolla alındığında yüksek oranda absorpsiyon göstermektedir. Linezolid sitokrom P-450 yolları dışındaki bir yolla karaciğerde oksidasyona uğrayarak metabolize olmaktadır. Yarılanma ömrü beş saattir (32). Linezolid'in yan etkilerini ve uzun dönem kullanımı ile oluşacak etkilerini iki farklı dozda test etmek amacıyla Güney Kore'de Faz II çalışmaları yapılmaktadır (34).

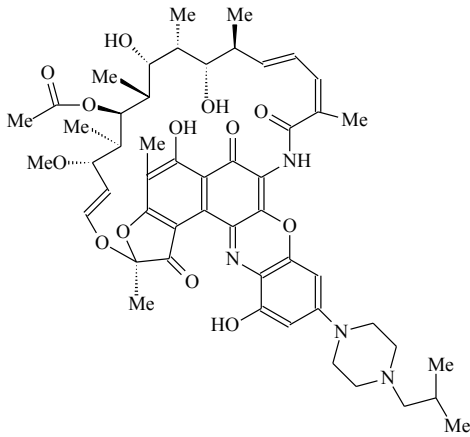
Rifamisinler

Rifamisinler, 1960'larda geliştirildiklerinde tüberküloz tedavisinde büyük bir dayanak noktası olmuşlardır (35). Rifamisinlerin en dikkat çekici özellikleri sterilizasyon yapıcı etkileridir (15).

Rifamisinler bakteriyel RNA polimeraz'ın potent inhibitörleridir (27, 36, 37). Rifapentin rifampisin'in daha aktif analogudur. Rifapentin ve rifabutın'ın yarı ömrü uzun olduğu için tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılabilir (15, 37). Rifapentin, rifabutın ve rifalazil gibi rifamisin türevleri güçlü antimikobakteriyel etki elde etmek ve yarı ömrü uzatmak amacıyla sentezlenmiştir (12).

Günümüzde Amerika'da onaylanan 4 tane rifamisin türü mevcut olmasına rağmen bu ilaçların hepsi tüberküloz tedavisinde kullanılmamaktadır.

2004 yılında onaylanan Rifaximin'in oral absorpsiyonu yoktur ve tüberküloz tedavisinde kullanılmamaktadır. 1997 yılında onay alan rifapentine, tüberküloz tedavisinde genellikle haftada iki kez, günlük tedavide ise genellikle günde bir kez olacak şekilde rifampin ile birlikte kullanılmaktadır (35). Rifalazil (KRM-1648), uzun bir yarılanma ömrüne sahip yeni bir semisentetik rifamisin türevidir (Şekil 4). Rifalazil farelerde in vivo ve in vitro koşullarda *M. tuberculosis* karşısında rifampisinden çok daha aktiftir (38-40). Rifalazil yüksek etkinliğe sahip olmasına rağmen ciddi yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır (35, 41, 42). Her ne kadar rifamisinler genellikle iyi tolere edilse bile hepatotoksiste ve grip benzeri yan etkiler göstermektedir. Ayrıca sitokrom P-450 indükleyicisi olduklarından pek çok ilaçla etkileşime girmektedirler (12, 35).



Şekil 4. Rifalazil

Rifamisine yüksek düzeyde direnç geliştirmiş *M. tuberculosis* zincirleri diğer rifamisinlere karşı da çapraz direnç gösterirken, rifamisine düşük düzeyde direnç geliştirmiş olan zincirler yeni rifamisinlere duyarlıdır (43, 44).

Yeni Tüberküloz İlaçları

Tüberküloz tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaç molekülleri ve buldukları klinik durumlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Yeni ilaç molekülleri ve klinik durumları

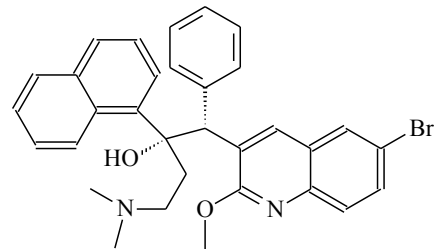
Preklinik Gelişim	GLP toksisitesi	Faz I	Faz II	Faz III
CPZEN-45	BTZ-043		Bedaquiline	Delamanid (OPC-67683)
DC-159a	TBA-354		PA-824	
Q-201			Sutezolid (PNU-100480)	
SQ-609			AZD-5847	
SQ-641			SQ-109	

Diarilkinolinler

Bedaquiline

Bedaquiline (TMC207), son 40 yılda tüberküloz tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan (Aralık 2012) ilk yeni ilaçtır (27, 45-47). Faz II çalışması sonucunda piyasaya sunulmuştur. Tüberküloza karşı gelişen çoklu rezistans durumunda kullanılmaktadır (46).

Bedaquiline, diarilkinolin yapısındaki bir bileşiktir (Şekil 5). Etkisini mikobakterinin adenozin trifosfat (ATP) sentezi için önemli bir enzim olan mikobakteriyel ATP sentazın proton pompasını inhibe etmek suretiyle göstermektedir (18, 27, 48-51). Bedaquiline, mikobakterinin ATP sine karşı yüksek seçicilik göstermektedir. Bedaquiline'in mikobakterinin ATP sine gösterdiği seçicilik (IC₅₀ 10 nM) insan mitokondriyel ATP'sine gösterdiği seçicilik (IC₅₀ 200 µM) ile karşılaştırıldığında 20.000 kat daha fazla



Şekil 5. Bedaquiline

bulunmuştur. Sonuç olarak bedaquiline insanlarda ATP sentezi ile ilişkili bir toksisiteye neden olmamaktadır (50, 52, 53). Bedaquiline; çoğalan ve latent dönemde olan mikobakteriler üzerinde eşit düzeyde etki göstermektedir (50, 52, 54).

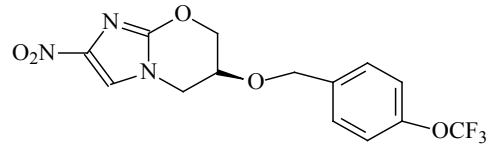
Farelerde bedaquiline oral yolla alındığında uygun bir doku dağılımı ve uzun bir yarı ömür göstermektedir (48). Bütün bu ümit verici sonuçlara rağmen bedaquiline'in tüm yararları kanıtlanmamıştır. Öncelikle bedaquiline, rifampin tarafından güçlü bir şekilde indüklenen sitokrom P-450 (CYP3A4) tarafından metabolize edilmektedir. Bundan dolayı bedaquiline'in Rifampisin ailesinden bir ilaçla birlikte alınması önerilmemektedir. Ayrıca üretici firma, ilacın güçlü sistemik CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte 14 gün arka arkaya alınımından kaçınılması gerektiğini bildirmektedir (46, 55). Bu nedenlerle ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinde kullanılamamaktadır (46). Ayrıca bedaquiline'in elektrokardiyomdaki QT aralığını uzattığı görülmüştür. Sonuç olarak başka ilaçlarla birlikte alımı QT aralığını artıracığı için bu durumdan kaçınılmalıdır. Tek plasebo kontrollü deneyde bedaquiline tedavi grubu (%11,4) ile plasebo tedavi grubu (%2,5) karşılaştırıldığında bedaquiline tedavi grubunda ölüm riskinin arttığı, ilacın ayrıca hepatotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (18, 46, 51). Bedaquiline için verilen hızlandırılmış FDA onayının koşulu üretici firmanın doğrulayıcı Faz III çalışmalarını daha sonra tamamlamaya başlamasıdır (46).

Nitroimidazoller

Anaerobik bakteri ve parazit enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan metronidazol gibi nitroimidazol yapısını taşıyan ilaçların modifikasyonu ile yüksek antitüberküloz etki gösteren iki bileşiğe ulaşılmıştır. Her iki bileşikte birer ön ilaç olup etkinliklerini memeli hücrelerinde bulunmayan fakat *M. tuberculosis*'de bulunan flavin bağlı nitroredüktazların biyoaktivasyonu sonucu göstermektedir (3, 28, 50). Bu bileşikler mikobakteriyel mikolik asit biyosentezi üzerine etki etmektedirler (3).

PA-824

PA-824, bisiklik nitroimidazol yapısında (Şekil 6) bir ön-ilaçtır (3, 56, 57). İlaça duyarlı ve dirençli olan tüberküloz zincirlerine karşı antitüberküloz etkinlik göstermektedir. Aktif olarak çoğalan ve çoğalmayan basiller karşısında bakterisit etki göstermektedir (3, 57-59). Çoğalmayan bakteri hücrelerini yok etmek oldukça zordur ve bu bakteriler latent tüberkülozun oluşmasına, hastalığın tedavi sürelerinin uzamasına yol açmaktadır (57). Mikobakteriyel hücre duvarının esansiyel bir parçası olan ketomikolat sentezini inhibe ederek ve de tüberküloz basiline enzimatik nitro redüksiyon esnasında nitrik oksidi baskılayarak solunum sistemini zehirlemek suretiyle etkisini göstermektedir (60). PA-824'ün oral olarak 1000 mg'a kadar olan dozlarının günde bir kez beş gün süre ile alınması, 600 mg'a kadar olan dozlarının günde bir kez yedi gün süre ile alınması insan vücudu tarafından iyi tolere edilmektedir. Bununla birlikte PA-824'ün bu doz ve sürelerden daha fazla doz ve sürelerde alınmasının kan kreatinin düzeylerini geri dönüşümlü olarak artırdığı saptanmıştır (61).

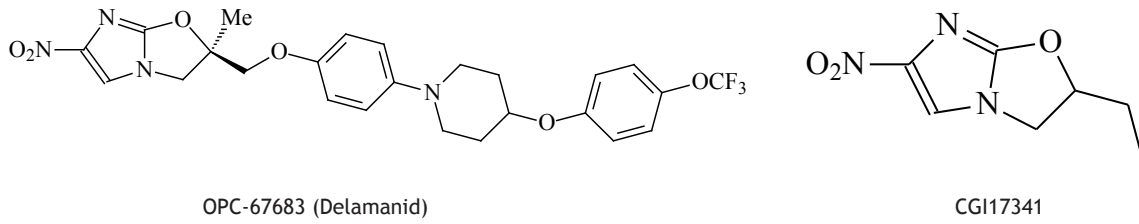


Şekil 6. PA-824

OPC-67683 (Delamanid)

OPC-67683 (Delamanid) (Şekil 7), anti tüberküloz etkinliği saptanmış bisiklik nitroimidazo oksazol yapısındaki CG1 17341 (Şekil 7) kodlu bileşikten hareketle toksisiteyi düşürmek ve de antitüberküloz etkiyi artırmak amacıyla sentezlenmiştir (62).

OPC-67683, PA-824'ün yapısal analogu olup mikolik asit biyosentezini inhibe etmektedir (63-66). OPC-67683, PA-824 gibi bir ön ilaç olup mikobakteri tarafından etkin hale getirilmektedir. OPC-67683'e dirençli mikobakteri bileşiği metabolize etmemektedir. Dirençli mikobakterideki Rv3547



Şekil 7. Delamanid ve CGI17341

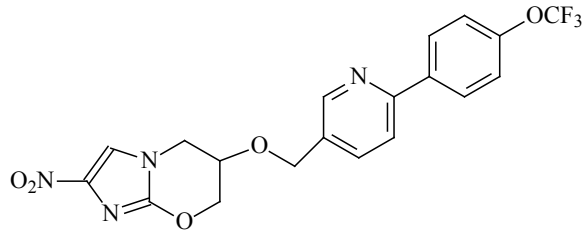
geninin mutasyona uğradığı saptanmıştır. Bu da Rv3547'nin OPC-67683'ün aktive edilmesinde anahtar role sahip bir enzim olduğunu göstermektedir. OPC-67683, insan veya hayvan karaciğerindeki mikroorganizmlarla karşılaştığında zor metabolize olmaktadır. OPC-67683, tedavi edici konsantrasyonlarında rifamisin gibi diğer sitokrom ile metabolize olan ilaçlarla anlamlı etkileşimler göstermemektedir. OPC-67683; çok ilaca dirençli tüberküloz durumunda, AIDS'li hastalarda ve de latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilir (63). Bu bileşik flavin-bağlı nitroredüktaz tarafından aktif olmayan ana metaboliti desnitro-imidazooksazol metabolitine dönüştürülmektedir (29, 63).

Delamanid, PA-824 ile karşılaştırıldığında 10 kat daha düşük MIC değerine sahiptir, fakat bunun yanında biyoyararlılığı da PA-824'e göre 10 kat daha düşüktür. Delamanid'in PA-824'e göre açık üstünlüğü söz konusu değildir (60).

TBA-354

TBA-354 (Şekil 8), Küresel Tüberküloz İttifak'ının Chicago'daki Auckland ve İllinois Üniversiteleri ile ortak çalışmaları sonucu bulunmuş nitroimidazol yapısındaki yeni bir bileşiktir. Hayvan modellerinde aynı sınıfın diğer bir bileşiği olan PA-824 ile karşılaştırıldığında, PA-824'e göre çok daha etkili olduğu görülmüştür. TBA-354'ün bu üstünlüğü tek başına ya da pirazinamid ve moksifloksasin gibi ilaçlarla birlikte alındığında da görülmüştür. İlaça duyarlı veya dirençli olan her iki tüberküloz vakasında da kullanılabilir. Delamanide göre ise daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olması nedeniyle

tüberkülozdaki tedavi süresini kısaltacağı tahmin edilmektedir (67).



Şekil 8. TBA-354

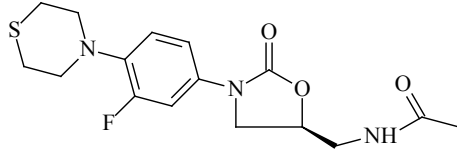
Oksazolidinonlar

Oksazolidinonlar, 2-oksazolidinon floro benzen iskeletini taşıyan, protein biyosentezinin üçüncü basamağında translasyonun inhibisyonunda etki gösteren antibiyotiklerdir. Oksazolidinonlar, mesajcı RNA üzerindeki tamamlayıcı kodon ile gelen taşıyıcı RNA'yı bağlayan enzimin yarışmalı inhibisyonu yoluyla etkisini göstermektedir. Oksazolidinonlar, ribozomların 50 S alt ünitesindeki P bölgesine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedirler (68). Tüberküloz tedavisinde ilk kullanılan oksazolidinon yapısı taşıyan bileşik sikloserindir (4-amino-1,2-oksazolidin-3-on) ve ikinci kuşak antitüberküloz ilaçlardandır (60).

PNU-100480 (Sutezolid)

PNU-100480, daha iyi in vivo etki ve de daha az toksisite için geliştirilmiş tiyomorfolinil oksazolidinon yapısında olan (Şekil 9) bir linezolid analogudur (60, 69). Sutezolid, linezolide göre, hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen, etkili ve birinci kuşak

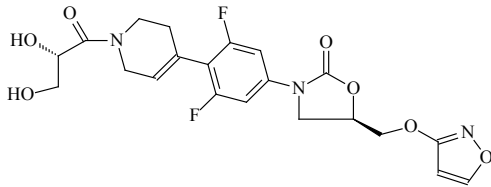
tüberküloz ilaçları ile çapraz rezistans göstermeyen bir ilaçtır (70-72). Sutezolid linezolidten farklı olarak sterilizasyon yapıcı etkiye sahiptir (73). Tüm bu nedenlerle çok ilaca dirençli tüberküloz ve yaygın ilaca dirençli tüberküloz zincirlerine karşı etkilidir (72). PNU-100480 hızlı bir şekilde çoğunluğu sülfoksit ve daha az olacak şekilde de sülfon metabolitine dönüşmektedir (70, 74). Metabolitleri ve kendisi benzer oranda antitüberküloz etki göstermektedir (71).



Şekil 9. Sutezolid

AZD-5847

AZD-5847 (posizolid), tüberküloz tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş oksazolidinon yapısında bir ilaçtır (Şekil 10). Fareler üzerinde linezolid ve PNU-100480 ile benzer etkinlik göstermektedir. En temel yan etkisi bulantıdır (60). Faz II deneysel aşamasında olan bir ilaçtır (71).



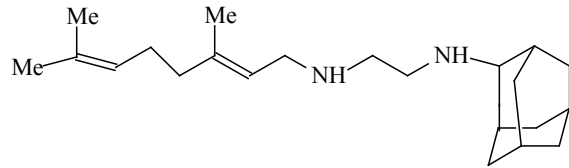
Şekil 10. AZD-5847

Etilendiamin Türevleri

SQ-109

Etambutol'ün sentetik bir analogu olarak geliştirilmiş olan SQ109 (Şekil 11), *M. tuberculosis*'teki hücre duvarı sentezini ve henüz tam olarak aydınlatılmayan hücre içi hedefleri inhibe ederek etkisini göstermektedir (72, 75). SQ-109, PNU-100480

ve ilk kuşak tüberküloz ilaçlarından olan rifampin ve izoniazid ile sinerjistik etki, streptomisin ile additif etki gösterirken, etambutol veya pirazinamid ile ne sinerjistik ne de additif etki göstermektedir (76, 77). SQ-109 ilaca duyarlı, tek ilaca dirençli veya çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* zincirlerinin tedavisinde etkilidir (78). SQ-109'un oral biyoyararlanımı düşüktür. Biyoyararlanımının düşük olmasının nedeni karaciğerden geçerken ilk geçiş etkisine uğramasıdır (79). Metabolizasyonu baskın olarak oksidasyon, epoksidasyon ve N-dealkilasyon ile gerçekleşmektedir (80). SQ-109 klinik denemelerde faz II aşamasında bulunan bir ilaçtır (27).



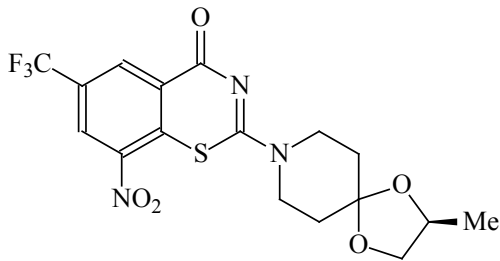
Şekil 11. SQ 109

Benzotiazinonlar

BTZ-043

BTZ-043, benzotiazinon yapısında tüberküloz tedavisinde kullanılabilir yeni bir aday ilaçtır (Şekil 12). Etkisini mikobakteriyel hücre duvarı sentezinde prekürsör olan arabinan biyosentezinde etkili bir enzim olan dekaprenil-fosforiboz epimeraz (DprE1)'i inhibe etmek suretiyle göstermektedir (81, 82). Nanomolar düzeylerde dahi çok yüksek bakterisit etki gösterebilmektedir. Fakat gerek BTZ-043 gerekse mikobakterinin hücre duvarı sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini gösteren diğer ilaçlar çoğalmayan bakteriler üzerinde çok az etki göstermektedir (83). BTZ-043'ün rifampin, izoniazid, etambutol, TMC 207, PA-824, moksifloksasin, klavulanatlı ve klavulanatsız meropenem ve SQ-109 ile etkileşimleri incelendiğinde hiçbir antagonist etkiye rastlanmamış olup daha çok additif etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca BTZ-043, TMC-207 ile sinerjistik etki göstermektedir. Tek başına ise TMC-207'ye göre daha yüksek etki

göstermektedir. TMC-207 ile olan sinerji BTZ' ye dirençli *M. tuberculosis* üzerinde görülmemiştir. Bu da DprE1'in inhibisyonunun ilacın etkisini göstermesi için gerekli olan etkileşimde temel rolü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle BTZ-043'ün bakterinin hücre duvarını zayıflatarak TMC-207'nin hücreye daha fazla penetre olmasını sağlayarak etkinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir (84).

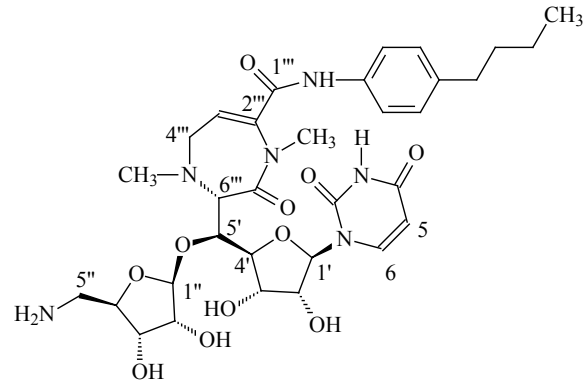


Şekil 12. BTZ-043

Caprazene nükleozitleri

CPZEN-45

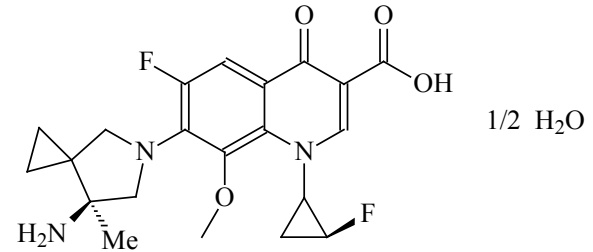
CPZEN-45, suda 10mg/ml konsantrasyonda trifloroasetat tuzu halinde çözünen bir nükleozid antibiyotiktir (Şekil 13). Bu ilaç streptomyces türleri tarafından üretilen bir caprazamycin'dir. CPZEN-45 *M. tuberculosis* H37Rv suşu karşısında 1.56 g/ml, dirençli *M. tuberculosis* karşısında ise 6.25 g/ml olan minimum inhibisyon konsantrasyonuna sahiptir. Bileşik in vitro şartlarda çoğalabilen ve çoğalamayan bakteriler üzerinde etkili olduğu için in vivo şartlarda latent organizmalarda da etkili olabileceği düşünülmektedir. CPZEN-45 intravenöz enjeksiyonla tüberküloz bulaştırılmış olan farelerde ilaca duyarlı ve ilaca dirençli *M. tuberculosis* üzerinde etkinlik göstermekte ve ilacın farenin deri altı dokusuna enjeksiyonu sonucunda tedavi sağlanmaktadır. Diğer antitüberküloz ilaçlarla birlikte alındığında ilaca-duyarlı *M. tuberculosis* üzerinde daha iyi bir etkinlik göstermektedir (85).



Şekil 13. CPZEN-45

DC-159a

DC-159a (Şekil 14), geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olan yeni bir 8-metoksi florokinolondur (86, 87). Bu bileşik in vitro ortamda florokinolona duyarlı ve dirençli olan tüm *M. tuberculosis*'ler karşısında mevcut florokinolonlara göre daha etkilidir (87). Bakterisit etki göstermektedir. Etkisini mikobakterinin DNA giraz enzimini inhibe ederek göstermektedir (88).



Şekil 14. DC-159a

Q-201

Q-201 imidazopiridin yapısında, 2010 yılında Kore'de prelinik araştırmalarına başlanmış olan bir bileşiktir. Bu ilaçla ilgili çok fazla bilgiye ulaşılamamaktadır (85).

SQ-609

SQ-609 adamantan içeren hidroksidipiperidin yapısında bir bileşik olup sınıfının en ümit vadeden bileşiğidir (89). Hücre duvarı biyosentezini inhibe ederek etkisini göstermektedir. *Mycobacterium tuberculosis* zincirleri üzerinde yüksek in vitro etkiye sahiptir. *M. tuberculosis* için yüksek seçiciliği vardır. Oral yolla alınabilmektedir. Sudaki çözünürlüğü iyidir. Farelerde izoniazid, rifampin ve pirazinamid ile birlikte alındığında etkinliği artmaktadır. In vitro güvenlik farmakolojisi ve farmakokinetik profili uygundur (90).

SQ-641

Capuramycin'ler peptidoglikan biyosentezinde esansiyel olan fosfo-N-asetilmuramil-penta-peptid-translokaz (TL-1) bakteriyal enzimini hedef alan nükleozid antibiyotiklerinin yeni bir sınıfıdır (91, 92). SQ641, *M. tuberculosis* ve MAC zincirleri karşısında iyi in vitro etki gösteren bu sınıfın en aktif bileşiğidir (93).

SQ641, semisentetik TL-1 inhibitörlerinden 7000 bileşikli bir kütüphanenin taranması sonucu seçilen, semisentetik bir antibiyotiktir. Özellikle etkisini *M. tuberculosis*'in neden olduğu tüberkülozda, non-tüberküloz mikobakteriyel pnömonide, Crohn hastalığında, *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu pnömönide, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan metisiline dirençli zincirleride içeren *Staphylococcus aureus*'a karşı göstermektedir. Capuramycin sınıfı antibakteriyal antibiyotikler, sadece bakteride olan ve hücre duvarı sentezinde temel olan TL-1 enzimini inhibe

etmek suretiyle etki göstermektedirler. TL-1 enzimi ökaryotik hücrelerde bulunmadığından antibiyotik geliştirme açısından çok çekici bir hedef olarak görülmektedir. Bu bileşik etambutol, streptomisin ve SQ-109 ile güçlü sinerjik etki göstermektedir (85).

Bu ilaçlar dışında önlinik testleri henüz yapılmamış, ancak in vitro etki testlerinde *M. tuberculosis* karşısında yüksek etki gösterdiği saptanan fenoksi asetik asit, pirazinamid, 2-pirazolin, izonikotinil hidrazon ve şalkon yapısındaki bazı bileşiklerde ümit vadetmektedir. (94-98). Bu bileşiklerden hareketle antitüberküloz etki göstermesini beklediğimiz bir grup 2-pirazolin, şalkon ve hidrazon yapısındaki bileşik sentezlenmiştir (99). Sentezlenen bu bileşiklerin antitüberküloz etkinliklerini incelediğimizde aday ilaç olabilecek düzeyde etkinliğe sahip olmadıkları gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Günümüzde tüberküloz hastalığı hala pek çok insanın ölümüne yol açmaya devam etmektedir. Bu durum kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğuna direnç gelişmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Çok kısa zaman içinde, direnç gelişmemiş, yüksek etkili ve düşük yan etkili yeni ilaçların tedaviye girmesi gerekmektedir. Nitekim FDA'nın faz II aşamasında deneyleri yapılan bir ilaç olan bedaquiline'e onay vermesi bu durumun aciliyetini göstermektedir. Bu tür çalışmalar ile elde edilecek veriler tüberkülozda etkili olabilecek yeni ilaçların bulunmasını kolaylaştırmak açısından oldukça önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bhardwaj A, Scaria V, Raghava GPS, Lynn AM, Chandra N, Banerjee S, et al. Open source drug discovery- A new paradigm of collaborative research in tuberculosis drug development. *Tuberculosis*, 2011; 91: 479-86.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2012. Geneva: WHO; 2012. 978 92 4 156450 2. p. 1-272.
3. Manjunatha U, Boshoff HIM, Barry CE. The mechanism of action of PA-824. *Commun Integr Biol*, 2009; 2 (3): 215-8.
4. Sankar C, Pandiarajan K. Synthesis and anti-tubercular and antimicrobial activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one N-isonicotinoylhydrazones derivatives. *Eur J Med Chem*, 2010; 45: 5480-5.
5. Tahaoğlu K, Kongar N, Elbek O, Tümer Ö, Kılıçaslan Z. Türk Tabipleri Birliği Tüberküloz Raporu. Birinci Baskı, Ankara, Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2012.
6. Yang J, Pi W, Xiong L, Ang W, Yang T, He J, et al. 3H-1,2,4-Dithiazol-3-one compounds as novel potential affordable antitubercular agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013; 23:1424-27.
7. Kayaalp, O. Tüberküloz ve Diğer Mikobakteri Enfeksiyonlarında Kullanılan İlaçlar. In: Kayaalp, O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Cilt 11. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2005; 254-65.
8. Waksman SA. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel Lecture, December 12, 1952.
9. Dutt AK, Stead W. The treatment of tuberculosis. *DM Tuberculosis*. Part II. April 1997; 43 (3): 247-74.
10. Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. Interim report to the Medical Research Council: the treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid. *BMJ*, 1952; 2: 735-46.
11. Collazos J, Mayo J, Martinez E. The chemotherapy of tuberculosis - from the past to the future. *Resp Med*, 1995; 89: 463-9.
12. Zhang Y, Post-Martens K, Denkin S. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *Drug Discov Today*, 2006; 11 (1-2): 21-7.
13. Rengarajan J, Sassetti CM, Naroditskaya V, Sloutsky A, Bloom BR, Rubin, EJ. The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria. *Mol Microbiol*, 2004; 53 (1): 275-82.
14. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of tlyA confers capreomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; 49 (2): 571-7.
15. Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline. *HIV Treatment Bulletin*. Related: Special reports <http://i-base.info/htb/17111> (Accessed 26.06.2013)
16. Reddy VM, O'Sullivan JF, Gangadharam PRJ. Antimycobacterial activities of rimonophenazines. *J Antimicrob Chemother*, 1999; 43: 615-23.
17. Novartis Drug Regulatory Affairs. Lamprene (clofazimine) 50 or 100 mg capsules (soft) international package leaflet. 2005 June 23. Available from: http://www.lamprene.com/fileadmin/pharmaworld/lamprene/lamprene_packing_insert.pdf. (Accessed 26.06.2013)
18. Rubinstein E, Keynan Y. Quinolones for mycobacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2013; 42 (1): 1-4.
19. Xu C, Kreiswirth BN, Sreevatsan S, Musser JM, Drlica K. Fluoroquinolone resistance associated with specific gyrase mutations in clinical isolates of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis*, 1996; 174: 1127-30.
20. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2001; 32 (Suppl 1): S9-15.
21. Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV, Posey JE. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One*, 2012; 7(6): e39754. doi: 10.1371/journal.pone.0039754. (Accessed:20.06.2013)
22. Aubry A, Pan XS, Fisher LM, Jarlier V, Cambau E. Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48 (4): 1281-8.
23. Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, Kreiswirth B, et al. Cloning and nucleotide sequence of Mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38 (4): 773-80.
24. Wang JC. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 635-92.
25. Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66: 1417-30.

26. Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action. *Curr Opin Microbiol*, 1999; 2: 504-8.
27. Lemos ACM, Matos ED. Multidrug-resistant tuberculosis. *Braz J Infect Dis*, 2013; 17 (2): 239-46. 1
28. Barry CE, Blanchard JS. The chemical biology of new drugs in the development for tuberculosis. *Current Opin Chem Biol*, 2010; 14: 456-66.
29. Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard AR, Déprez B, Willand N. Tuberculosis: the drug development pipeline at a glance. *Eur J Med Chem*, 2012; 51: 1-16.
30. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42 (12): 3251-5.
31. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45 (6): 1843-6.
32. Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of Gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician*, 2002; 65 (4): 663-71.
33. Schecter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant. *Tuberculosis*, 2010; 50 (1): 49-55.
34. National Institutes of Health (U.S.). Linezolid to treat extensively-drug resistant tuberculosis. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727844?term=linezolid&rank=24>. (Accessed 26.06.2012)
35. Aristoff PA, Garcia GA, Kirchoff PD, Showalter H. Rifamycins. Obstacles and opportunities. *Tuberculosis*, 2010; 90: 94-118.
36. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 2001; 104: 901-12.
37. Azis L, Jones-Lo pez EC, Ellner JJ. HIV-associated tuberculosis. In: Volberding PA, Lange JMA, Greene WC, Gallant JE, Sewankambo N. *Sande's HIV/AIDS Medicine: Medical Management of AIDS 2012*. 2nd edition. China. 2012; 325-47.
38. Saito H, Tomioka H, Sato K, Emon M, Yamane T, Yamashita K, et al. In vitro antimycobacterial activities of newly synthesized benzoxazinorifamycins. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35 (3): 542-7.
39. Tomioka H, Saito H, Fujii K, Sato K, Hidaka T. In vitro antimicrobial activity of benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium avium* complex determined by the radiometric method. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37: 67-70.
40. Hirata T, Saito H, Tomioka H, Sato K, Jidoi J, Hosoe K, et al. In vitro and in vivo activities of the benzoxazinorifamycin KRM-1648 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 39 (10): 2295-303.
41. Dietze R, Teixeira L, Rocha LMC, Palaci M, Johnson JL, Wells C, et al. Safety and bactericidal activity of rifalazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45 (7): 1972-6.
42. Anonymous. Rifalazil (Editorial). *Tuberculosis*, 2008; 88 (2): 148-50.
43. Moghazeh SL, Pan X, Arain T, Stover CK, Musser JM, Kreiswirth BN. Comparative antimycobacterial activities of rifampin, rifapentine, and KRM-1648 against a collection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known *rpoB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40 (11): 2655-7.
44. Williams DL, Spring L, Collins L, Miller LP, Herfets LB, Gangadharam PRJ, et al. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42 (7): 1853-7.
45. Diacon AH, Dawson R, Groote-Bidlingmaier FTV, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. A randomized dose-ranging study of the 14-day early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013; 57(5): 2199-203.
46. Anonymous. After 40 years, new medicine for combating TB (Editorial). *IJMyco*, 2013; 2: 1-2.
47. Anonymous. New tuberculosis tools are here: Can we deliver them for maximal impact? (Editorial). *JEGH*, 2013; 3: 1-2.
48. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HWH, Neefs JM, Winkler H, et al. Diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005; 307: 223-7.
49. Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51 (11): 4202-4.

50. Moir DT, Opperman TJ, Butler MM, Bowlin TL. New classes of antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*, 2012; 12: 535-44.
51. Singh H, Natt NK, Garewal N, Pugazhenthath T. Bedaquiline: a new weapon against MDR and XDR-TB. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2013; 2 (2): 96-102.
52. Haagsma AC, Abdillahi-Ibrahim R, Wagner MJ, Krab K, Vergauwen K, Guillemont J, et al. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53 (3): 1290-2.
53. Riccardi G, Pasca MR, Buroni S. Mycobacterium tuberculosis: drug resistance and future perspectives. *Future Microbiol*, 2009; 4 (5): 597-614 .
54. Koul A, Vranckx L, Dendouga N, Balemans W, Wyngaert IV, Vergauwen K, et al. Diarylquinolines are bactericidal for dormant Mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. *J Biol Chem*, 2008; 283 (37): 25273-80.
55. Dooley KE, Kim PS, Williams SD, Hafner R.TB and HIV therapeutics: pharmacology research priorities. *AIDS Res Treat*, 2012; 2012: 874083. doi: 10.1155/2012/874083 (Accessed 20.06.2013).
56. Manjunatha UH, Boshoff H, Dowd CS, Zhang L, Albert TJ, Norton JE, et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in Mycobacterium tuberculosis. *PNAS*, 2006; 103 (2): 431-6.
57. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science*, 2008; 322 (5906): 1392-5.
58. Manjunatha UH, Lahiri R, Randhawa B, Dowd CS, Krahenbuhl JL, Barry CE. Mycobacterium leprae is naturally resistant to PA-824. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50 (10): 3350-4.
59. Winter H, Egzi E, Eröndü N, Ginsberg A, Rouse DJ, Severynse-Stevens D, et al. Evaluation of pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May 20. doi:10.1128/AAC.02632-12. (Accessed: 20.06.2013).
60. Grosset JH, Singer TG, Bishai WR. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012; 16 (8): 1005-14.
61. 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.
62. Sasaki H, Haraguchi Y, Itotani M, Kuroda H, Hashizume H, Tomishige T, et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J Med Chem*, 2006; 49: 7854-60.
63. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, 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.
64. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011; 15 (7): 949-54.
65. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2151-60.
66. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2013; 41: 1393-400.
67. Upton AM. TBA-354: A next generation nitroimidazole for treatment of drug sensitive and drug-resistant tuberculosis. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 9-12, San Francisco. 2012.
68. Bozdoğan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2004; 23: 113-9.
69. Michalska K, Karpiuk I, Król M, Tyski S. Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorg Med Chem*, 2013; 21: 577-91.
70. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against mycobacterium tuberculosis in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43 (5): 1189-91.
71. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1241: 48-70.
72. Ahmad S. New perspectives in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Bacteriol Parasitol*, 2012; 3(9): 1000e114. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9597.1000e114>. (Erişim 20.06.2013)
73. Swindells S. New drugs to treat tuberculosis. *F1000 Med Rep*, 2012; 4: 12-8.

74. Wallis RS, Jakubiec WM, Kumar V, Silvia AM, Paige D, Dimitrova D, et al. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers. *J Infect Dis*, 2010; 202 (5): 745-51.
75. Pepper DJ, Meintjes GA, McAlleron H, Wilkinson RJ. Combined therapy for tuberculosis and HIV-1: the challenge for drug discovery. *Drug Discov Today*, 2007; 12 (21/22): 980-9.
76. Chen P, Gearhart J, Protopopova M, Einck L, Nacy CA. Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 58: 332-7.
77. Reddy VM, Dubuisson T, Einck L, Wallis RS, Jakubiec W, Ladukto L, et al. SQ109 and PNU-100480 interact to kill *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67: 1163-6.
78. Nikonenko BV, Protopopova M, Samala R, Einck L, Nacy CA. Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic, with existing TB Drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51 (4): 1563-5.
79. Jia L, Noker PE, Coward L, Gorman GS, Protopopova M, Tomaszewski JE. Interspecies pharmacokinetics and in vitro metabolism of SQ109. *Brit J Pharmacol*, 2006; 147: 476-85.
80. Meng Q, Luo H, Liu Y, Li W, Zhang W, Yao Q. Synthesis and evaluation of carbamate prodrugs of SQ109 as antituberculosis agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009; 19: 2808-10.
81. Makarov V, Manina G, Mikusova K, Möllmann U, Ryabova O, Saint-Joanis B, et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*, 2009; 324: 801-4.
82. Neres J, Pojer F, Molteni E, Chiarelli LR, Dhar N, Boy-Röttger S, et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med*, 2012; 4 (150): 150ra121.
83. Sala C, Dhar N, Hartkoorn RC, Zhang M, Ha YH, Schneider P, et al. Simple model for testing drugs against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54 (10): 4150-8.
84. Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 56 (11): 5790-3.
85. Adhvaryu M, Vakharia B. Drug-resistant tuberculosis: emerging treatment. *Clin Pharmacol*, 2011; 3: 51-67.
86. Hoshino K, Inoue K, Murakami Y, Kurosaka Y, Namba K, Kashimoto Y, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of DC-159a, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52(1): 65-76.
87. Ahmad Z, Minkowski A, Peloquin CA, Williams KN, Mdluli KE, Grosset JH, et al. Activity of the fluoroquinolone DC-159a in the initial and continuation phases of treatment of murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011; 55 (4): 1781-3.
88. Shakya N, Garg G, Agrawal B, Kumar R. Chemotherapeutic interventions against tuberculosis. *Pharmaceuticals*, 2012; 5: 690-718.
89. Bogatcheva E, Hanrahan C, Nikonenko B, Santos G, Reddy V, Chen P, et al. Identification of SQ609 as a lead compound from a library of dipiperidines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011; 21: 5353-7.
90. Sequella Licensing Opportunity SQ609 Therapeutic: Pre-clinical Indication: Treatment of Pulmonary TB. http://www.sequella.com/docs/Sequella_1sheet_SQ609_v1.pdf. (Erişim 26.06.2013)
91. Dubuisson T, Bogatcheva E, Krishnan MY, Collins MT, Einck L, Nancy CA, et al. (2010). In vitro antimicrobial activities of capuramycin analogues against non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65 (12): 2590-7.
92. Sandeep G, Mona S, Kumar GM, Kapil N, Raman G. New drug regimens for old disease tuberculosis: a review. *IRJAP*, 2011; 2 (1), 126-31.
93. Koga T, Fukuoka T, Doi N, Harasaki T, Inoue H, Hotoda H, et al. Activity of capuramycin analogues against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 54: 755-60.
94. Shaharyar MS, Siddiqui AA, Ali MA. Synthesis and evaluation of phenoxy acetic acid derivatives as anti-mycobacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 4571-4.
95. Sriram D, Yogeewari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 2113-6.
96. Shaharyar MS, Siddiqui AA, Ali MA, Sriram D, Yogeewari P. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of N1-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 3947-9.
97. Sriram D, Yogeewari P, Madhu K. Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-(1-[(pyridine-4-carbonyl) hydrazono]ethyl) phenyl) thiourea. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006; 16: 876-8.
98. Lin YM, Zhou Y, Flavin MT, Zhou LM, Nie W, Chen FC. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg Med Chem*, 2002; 10: 2795-802.
99. Evranos, B. Yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezi, kimyasal yapılarının aydınlatılması ve monoamin oksidaz enzimleri üzerine etkilerinin araştırılması. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.