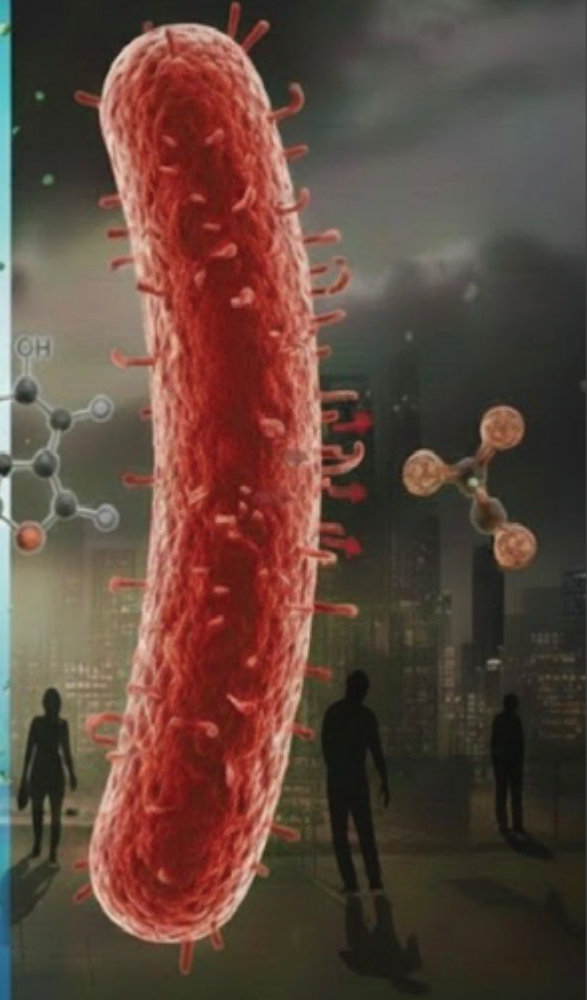


ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLAR

• DÜN, BUGÜN, YARIN •



ETKİ



DİRENÇ

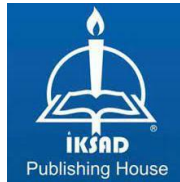
DİRENÇ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Emel EKER

ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLAR
DÜN, BUGÜN, YARIN: DİRENÇ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Emel EKER

<https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17841242>



Copyright © 2025 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-420-1

Cover Design: Eeml EKER

December / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2.1. Tüberkülozun Keşfi (1882).....	2
2.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Kompleksi (MTBK)	4
2.3. Aşının Geliştirilmesi (1921).....	5
2.4. Kemoterapinin Başlangıcı (1940)	6
2.5. HIV ve Tüberküloz Etkileşimi (1980)	6
2.6. Çoklu İlaç Direnci (ÇİD-TB) (1990)	6
2.7. DSÖ Acil Durumu ve DGTS (1993).....	6
2.8. Genişletilmiş İlaç Direnci (YİD-TB) (2005–2021).....	7
2.9. Stop-TB Stratejisi (2006)	7
2.10. Expand-TB Projesi (2009)	7
2.11. End-TB Stratejisi Hedefi (2025).....	7
2.12. 2030 ve 2035 End TB Hedefleri	7
3. Anti-Tüberküloz İlaçlar ve Direnç Tanımları.....	8
4. Birinci Seçenek Anti-TB İlaçlar	9
4.1. Streptomisin Etki ve Direnç Mekanizmaları.....	9
4.2. İzoniazid Etki ve Direnç Mekanizmaları	10
4.3. Rifampisin Etki ve Direnç Mekanizmaları	14
4.4. Ethambutol Etki ve Direnç Mekanizmaları.....	17
4.5. Pirazinamid Etki ve Direnç Mekanizmaları	20
5. İkinci Seçenek Anti-TB İlaçlar	22
5.1. Florokinolonlar (FQ’lar)	23
5.2. Aminoglikozidler	24
5.3. Ethionamid (ETH)/Protionamid (PTH).....	25
5.4. P-Aminosalisilik Asit (PAS).....	25
5.5. Sikloserin/Terizidon.....	26

6. Üçüncü Seçenek Anti-TB İlaçlar	27
6.1. Bedaquiline (BDQ)	27
6.2. Delamanid (DLM) / Pretomanid	29
6.3. Linezolid	30
6.4. Clofazimine (CFZ)	31
6.5. Makrolidler.....	32
6.6. Tiyoasetazon (TAC).....	33
7 .TB Tedavisinde Kullanılan Yeni İlaçlar	34
7.1. SQ109.....	34
7.2. PNU-100480 (Sutezolid).....	35
7.3. RBx8700	35
7.4.TBI-223	36
7.5. GSK 3036656 (GSK 070)	36
7.6. BDM31343.....	36
7.7. SQ609.....	37
7.8. SQ641.....	37
7.9. CPZEN-45.....	37
7.10. DC-159a	38
7.11. BTZ043	38
7.12. PBTZ-169 (Macozinon).....	38
7.13. TBA-7371	39
7.14. OPC-167832.....	39
7.15. TBAJ-587 ve TBAJ-876	39
7.16. Q203	40
7.17. Imidazopiridin amid (IPA).....	40
7.18. Pyrifazimin (TBI-166)	40
7.19. Karbanemler.....	41

8. Klinik Denemelerde Yeniden Kullanılan Anti-mikobakteriyel İlaçlar	42
8.1. Meflokvin.....	42
8.2. HDT İlaçları Potansiyel Anti-TB İlaçları Olarak İmatinib	43
8.3. Metformin	43
8.4. CC-11050	43
8.5. Diklofenak.....	44
8.6. Oksifenbutazon	44
8.7. Selekoksib ve Entorikoksib.....	44
8.8. Aspirin.....	45
8.9. İbuprofen	45
8.10. Meloksikam.....	45
8.11. Kortikosteroidler (deksametazon ve prednisolon)	46
8.12. N-asetilsistein (NAC).....	46
8.13. Sülfonamidler	46
8.14. Vitamin D3	47
8.15. Fenilbütrat	47
8.16. Statinler	47
8.17. Etanercept (TNF α blokörü).....	48
8.18. Auranofin	48
8.19. İmmün hücre terapisi ve sitokin takviyesi	48
9. Yeni Antimikrobiyal Ajan Geliştirmek İçin Klinik Denemelerdeki İlaç Kombinasyonları.....	48
9.1. SimpliciTb (BPamZ).....	49
9.2. Nix-Tb (BPAL).....	49
9.3. ZeNix.....	49
9.4. IMPACT-Tb	49
9.5. endTb ve endTb-Q	49

9.6. BPaz.....	49
9.7. NC003 ve NC005	50
10. SONUÇ	50
KAYNAKLAR	52

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB) tedavisinde kullanılan ilaçların tarihsel gelişimi, hastalığın küresel yükünün azaltılmasında temel bir rol oynamıştır. İlk kuşak antitüberküloz ajanlar (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), bakteriyel büyümeyi hedefleyen spesifik mekanizmalarla etkili olurken, uzun tedavi süreleri ve yan etkileri nedeniyle hasta uyumsuzluğu ve tedavi başarısızlıkları yaygınlaşmıştır. Bu durum, çoklu ilaç dirençli (MDR-TB) ve ekstensif ilaç dirençli (XDR-TB) suşların artmasına zemin hazırlayarak yeni ilaçların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Son yıllarda geliştirilen bedaquiline, delamanid ve pretomanid gibi yenilikçi moleküller, bakteriyel ATP sentezi ve hücre duvarı biyosentezi gibi kritik hedeflere müdahale ederek dirençli TB tedavisinde çığır açmıştır. Oksazolidinon sınıfından linezolid gibi ajanlar, protein sentezini inhibe ederek tedavi seçeneklerini çeşitlendirmiştir. Klinik çalışmalarda (SimpliciTB, Nix-TB, ZeNix gibi) bu yeni kombinasyonlar, tedavi etkinliğini artırırken süreyi önemli ölçüde kısaltmakta ve toksisiteyi minimize etmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlar, direnç gelişimini engellemede stratejik önem taşımaktadır.

İlaç direncinin moleküler temellerinin ve evrimsel dinamiklerinin detaylı incelenmesi, tedavi stratejilerinin optimize edilmesine imkan sağlamaktadır. Özellikle Mfd proteini gibi evrim kabiliyeti faktörlerinin hedeflenmesi, bakteriyel mutasyon oranını azaltarak direnç evrimini yavaşlatma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, sistem biyolojisi ve ileri hesaplamalı modellerin kullanımı, ilaçlar arası sinerjistik ve antagonistik etkileşimlerin öngörülmesini mümkün kılarak, tedavi rejimlerinin rasyonel tasarımını desteklemektedir. Modern TB tedavisinde yalnızca bakterisidal ilaçlar değil, aynı zamanda anti-inflamatuar ve immünmodülatör ajanlar da önemli yer tutmaktadır. Bu yaklaşımlar, enfeksiyonun neden olduğu doku hasarını azaltmakta ve hastaların tedaviye yanıtını iyileştirmektedir. Ancak, ilaçların erişilebilirliği, uygun kullanımı ve halk sağlığı politikalarının etkin uygulanması, tedavi başarısının sürdürülebilirliği için kritik önemdedir. Yanlış ve uygunsuz ilaç kullanımı, antimikrobiyal direnç krizini derinleştirmekte ve yeni ilaçların etkinliğini tehlikeye atmaktadır.

Sonuç olarak, TB tedavisinde multidisipliner yaklaşımlar ve moleküler hedeflere yönelik yenilikçi stratejiler, hem klasik hem de yeni jenerasyon ilaçların entegrasyonu ile dirençle mücadelede devrim yaratmaktadır. Tedavi

sürelerinin kısaltılması, toksik yan etkilerin azaltılması ve kişiye özel tedavi modellerinin geliştirilmesi, küresel TB kontrolünde başarıyı belirleyecek temel unsurlardır. Gelecekte, moleküler inhibitörler ve immünoterapi tabanlı kombinasyonlar, TB'nin eliminasyonunda umut vadeden anahtar stratejiler olacaktır.

2. Tüberkülozun Tarihçesi

2.1. Tüberkülozun Keşfi (1882)

“Tüberküloz” (TB) terimi Johann Lukas Schönlein tarafından 1834 yılında türetilmiştir. Latince “küçük şişlik” anlamına gelen *tuberculum* kelimesinden türemiştir ve *tuber* “yumru” anlamına gelmektedir. Bu isimlendirme, otopsi sırasında tüberküloz hastalarının organlarında gözlemlenen küçük, yuvarlak, sert, beyaz şişliklerden (tüberküller) esinlenmiştir. “-osis” eki Yunanca kökenlidir ve anormal veya hastalıklı bir durumu ifade eder.

Cins adı *Mycobacterium* 1896 yılında önerilmiş olup Yunanca *myces* (mantar) ve *baktērion* (küçük çubuk) kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, mantar olmamasına rağmen, mantarlara benzeyen, sıvı ortamlardaki küf benzeri mikobakteri büyümesini yansıtır. Cins, tüberküloz ve cüzzam gibi hastalıklara neden olan yavaş büyüyen, aerobik basilleri içerir (Lehmann & Neumann, 1896).

Her ne kadar mikobakterilerin yaklaşık 150 milyon yıldır var olduğu düşünülse de (Haymann, 1984), *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yaklaşık 150.000 yaşındadır (Kapur, Whittam, & Musser, 1994). Tüberküloz (TB) basili yüzyıllardır tarihe konu olmuştur (Daniel & Daniel, 1999). Mısır dönemine ait mumyalarda, tipik omurga lezyonlarında TB gösterilmiştir (Morse, Brothwell, & Ucko, 1964; Cave, 1939). Tüberkülozun geçmişi, yüzyıllar boyunca doktorların ve hastaların klinik tanımlarını değerlendirmek için açıklayıcı bir çerçeve sunan paleomikrobiyoloji tarafından doğrulanmaktadır (Drancourt & Raoult, 2005; Donoghue et al., 2004; Donoghue, 2013). Eski lezyonlarda TB'ye ait ilk kanıtlar gösterilmiştir.

Türkiye’de yaklaşık 500.000 yıl öncesine tarihlenen bir kafatasında, kemik tüberkülozu ile örtüşen lezyonlar gözlemlenmiş olsa da (Kappelman et al., 2008), *M. tuberculosis*’in varlığına dair kesin ilk bulgu, ABD'nin Wyoming eyaletinde bulunan ve 17.000 yıllık olduğu belirlenen bir bizon kalıntısında

ortaya konmuştur. Bu bulgu, PCR yöntemiyle yapılan genetik analizler ve mikobakteriyel lipidlerin tanımlanması sayesinde elde edilmiştir (Rothschild et al., 2001; Lee, Wu, & Donoghue, 2012). Ardından, Avrupa (Donoghue et al., 2004; Nicklisch et al., 2012) ve Asya (Hershkovitz et al., 2008) kıtalarında yer alan çeşitli arkeolojik mezar alanlarında, insan tüberkülozunun tarihsel varlığını kanıtlamaya yönelik çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda görülen tüberküloza ilişkin en eski doğrulanmış örnek ise, Doğu Akdeniz’de yer alan yaklaşık 9000 yıllık bir yerleşim yerinde bulunmuş olup, Neolitik Çağ’a ait bir bebek ile bir kadına aittir (Hershkovitz et al., 2008). *M. tuberculosis* DNA dizilerini tespit eden çalışmaların büyük çoğunluğu tanıyı kemik dokusu üzerinden koyarken, az sayıda çalışmada akciğer dokusu (Nerlich et al., 1997; Zink et al., 2003) ya da diğer yumuşak dokular (Lalremruata et al., 2013) kullanılmıştır.

M. tuberculosis bakterisinin Robert Koch (1843–1910) tarafından tanımlanması, tüberküloza dair o döneme kadar birikmiş bilimsel ve toplumsal bilgilerin ışığında gerçekleşmiştir. Hipokrat, bu hastalığı kalıtsal bir özellik olarak değerlendirmiştir. Galen (131–201), tüberkülozun bulaşıcı olabileceğine dair ilk kuşkuları dile getiren isimlerden biri olmuştur. Daha sonra Girolamo Francastoro (1483–1553), bazı hastalıkların doğrudan ya da dolaylı temasla, mikroskopik ‘parçacıklar’ yoluyla kişiden kişiye geçebileceğini ileri sürerek bulaş teorisine önemli bir katkı sunmuştur. Bazı kişiler, örneğin İngiliz hekim Benjamin Marten (1690–1752), 1720’de tüberkülozun ‘muhteşem derecede küçük yaşayan yaratıklar’ tarafından oluşturulabileceğini öne sürerek, hastalığın belirtilerine yol açan lezyonları açıklamıştır ve böylece ‘bulaşıcı yaşayan sıvı’ teorisini ortaya koymuştur (Marten, 1720). Koch’un keşfi, on dokuzuncu yüzyılın ilk yarısında Avrupa’da giderek geliştirilen mikrop teorisi çerçevesinde yapılmıştır.

Tüberkülozun tipik klinik belirtileri, daha önce bir Roma hekimi (MÖ 500) tarafından, gece terlemeleriyle birlikte ateş ve öksürükle ilişkilendirilen tipik bir öksürükle bildirilmişti. Miliyer tüberküloz, ilk olarak Thomas Willis (1621–1675) tarafından tanımlanmıştır ve bu hastalık muhtemelen o dönemde günümüze kıyasla daha yaygındı. Bunun temel nedeni, henüz Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının geliştirilmemiş ve uygulanmamış olmasıydı. Bir sonraki adım, insan tüberkülozunun hayvan hastalıklarıyla, özellikle de sığırlarda gözlemlenen hastalıkla ilişkilendirilmesiyle atıldı. Jacob Henle

(1809–1885), kediden insana bulaşmayı gözlemlemiş ve insan örneklerini tavşanlara aşılamıştır. Bu alanı, insan lezyonlarından olduğu kadar inekler, domuzlar, tavuklar, maymunlar, tavşanlar ve kobaylardan alınan hayvan lezyonlarındaki basilleri boyayarak araştıran Robert Koch’a açtı. *M. tuberculosis* enfeksiyonunun, etkilenen organ ve dokuya bağlı olarak çeşitli hastalık formlarına neden olduğu kabul edilmiştir. Alman hekim Robert Koch, 24 Mart 1882 tarihinde Berlin Fizyoloji Derneği’nde yaptığı sunumda, ölümcül hastalıklardan sorumlu bir mikroorganizmayı tanımladığını duyurmuştur. Koch, iki hafta sonra yayımladığı çığır açıcı çalışmasında bu organizmayı “Tuberkelvirus” olarak isimlendirmiştir (Koch, 1882). Bu mikroorganizmaya ait ilk izolat örnekleri günümüzde İngiltere’nin Londra kentinde bulunan Royal College of Surgeons Hunterian Müzesi’nde korunmakta ve sergilenmektedir (Brierley, 2005). Söz konusu etken, 1883 yılında *Mycobacterium tuberculosis* olarak resmen adlandırılmıştır (Lehmann & Neumann, 1896).

2.2. *Mycobacterium tuberculosis* Kompleksi (MTBK)

Mycobacterium tuberculosis kompleksi (MTBK), toplamda on mikobakteri türünü kapsar. Bu türler şunlardır: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. orygis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* ve *M. mungi* (Cole et al., 1998; Mostowy et al., 2002; Smith et al., 2006; Brosch et al., 2002; Huard et al., 2006).

En sık insanlarda izole edilen tür olan *M. tuberculosis*; aerobik, hareketli olmayan, spor üretmeyen, $0,2\text{--}0,6 \times 1\text{--}10\ \mu\text{m}$ boyutlarında, hafif kıvrımlı/düz bir basildir. Yavaş çoğalması ve ilaç direncinin temelinde, geçirgenliği düşük lipid zengin hücre duvarı ve diğer bakterilere kıyasla az bulunan porinler etkindir (Brosch et al., 2002; Huard et al., 2006; Smith et al., 2006; van Soolingen et al., 1994; Gagneux, 2012).

M. africanum, 1968’de Senegal’de bir hastadan izole edilmiş; fenotipik olarak *M. tuberculosis* ile *M. bovis* arasına yerleştirilmiş ve coğrafi dağılıma göre iki alt tipe ayrılmıştır: Batı Afrika’da Subtip I, Doğu Afrika’da Subtip II. İnsanlarda enfeksiyona neden olur, ancak nadirdir; mikroaerofilik ortamda ürer, nitratı indirgeyemez ve pirazinamidaz aktivitesi pozitifdir (de Jong et al., 2010; Mostowy et al., 2002).

M. bovis’in ana bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt tüketimidir; ayrıca enfekte hayvanlarla temas veya aerosoller yoluyla bulaş da mümkündür. İnsan

kaynaklı bulaş nadir olsa da, immün sistemi baskılanmış bireylerde bu yol açıkça görülmüştür (Michel et al., 2010; Rodwell et al., 2008). Klinik ve patolojik tablo, *M. tuberculosis* ile ayrıştırılamayabilir, bu yüzden insidans ve tedavi stratejileri net olarak belirlenememektedir (Rodwell et al., 2008; Thoen et al., 2009; WHO, 2006).

M. pinnipedii, deniz memelilerinden izole edilmiş olup, ilk kez Avustralya'daki foklar ve sonrasında Güney Amerika'daki deniz memelilerinde bulunmuştur. Bu suşlar, sodyum piruvat içeren ortamda ürer; Ziehl-Neelsen boyada gevşek kord formasyonu sergiler ve pirazinamid duyarlıdır, bu nedenle *M. bovis*'ten farklıdır (Cousins et al., 2003).

M. caprae, keçilerden yapılmış izolasyonlarla tespit edilmiş, MTBK'nin diğer üyelerinden genetik ve epidemiyolojik olarak ayrıran bir türdür (Mostowy et al., 2002; Cousins et al., 2003).

M. canettii, 1969'da Fransız bir hastadan izole edilmiş; yalnızca Afrika Boynuzu ile ilişkili vakalarda görülür. Kolonileri düzgün, yuvarlak, parlaktır; genetik açıdan 16S rRNA benzerliğine karşın renkten morfolojiye kadar birçok özelliği diğer türlerden farklıdır; koloni tipi zaman içinde düzensizleşebilir (Mostowy et al., 2002; Cousins et al., 2003).

M. microti, Wells tarafından 1937'de tarla farelerinden tanımlanmış olup, bazı hayvanlarda enfeksiyon oluşturmaya rağmen insanlarda nispeten nadir görülen ve insandan insana bulaşan bir patojen değildir. Katı besiyerlerinde zayıf, sıvıda yoğun ürer (Mostowy et al., 2002; Cousins et al., 2003).

M. mungi, 2010'da MTBK'ye eklenmiş ve Afrika'daki firavun faresi (*Mungos mungo*) ile ilişkilendirilmiştir; bu tür, seçilmiş türler kadar patojenik görülmemektedir (Alexander et al., 2010).

M. orygis, 2012'de tanımlanmış ve hem insanlarda hem hayvanlarda izole edildiği rapor edilmiştir (van Ingen et al., 2012).

2.3. Aşının Geliştirilmesi (1921)

Robert Koch'un çalışmalarıyla başlayan aşılama çabaları, Leon Calmette ve Camille Guérin'in 24 yıllık işbirliği sonucunda, verem basiline attenüe edilmiş suşu olan BCG'yi (Bacille Calmette-Guérin) ortaya çıkarmıştır. Calmette'nin gözlemi, lenf bezi tüberküloz geçirenlerde akciğer TB'sinin nadir olması; bu durum bağışıklığın uyarılabileceğini düşündürmüştür. 230 kültür

sürecinden sonra kobaylara, sığırlara, tavşan ve atlara zerk edilen basiller TB gelişimine yol açmamıştır. İlk insan uygulaması 18 Temmuz 1921'de Paris'te, anne verem nedeniyle ölen bir bebeğe yapılan oral dozla gerçekleşmiş; yan etki yaşanmamış, etkili korunma sağlanmıştır. Sonrası subkutan uygulama ile Lille'de üretim başlamıştır (Fine, 1995).

2.4. Kemoterapinin Başlangıcı (1940)

1940'lar, streptomisin (STR) ve para-aminosalisilik asit (PAS) ile ilaç döneminin başladığı yıllardır. Tekli tedavilerde hızla gelişen direnç, üçlü kombine rejim arayışını doğurmuştur. İzoniazid (INH) 1952'de bulunmuş; takip eden yıllarda pirazinamid (1954), etambutol (1962) ve rifampisin (1966) geliştirilmiştir. Bu gelişmeler sayesinde, tüberküloz tedavisi altı ay içinde tamamlanabilen bir hale gelmiş ve önce "bitmiş" düşünülürken, 1985 sonrası bazı batı ülkelerinde vakalarda artış gözlenmiştir (Fox et al., 1999).

2.5. HIV ve Tüberküloz Etkileşimi (1980)

HIV, CD4+ T hücrelerini hedefleyerek hücresel bağışıklığı zayıflatır; bu da *M. tuberculosis* enfeksiyon riskini ciddi oranda artırır. HIV-negatif bireylerde yaşam boyu %10 iken, HIV-pozitif bireylerde bu oran yıllık %10'dur. Bu durum TB'yi yeniden önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirir (WHO, 2004).

2.6. Çoklu İlaç Direnci (ÇİD-TB) (1990)

1994'te DSÖ ve IUATLD tarafından başlatılan izleme sistemi, her kıtada ÇİD-TB vakaları olduğunu ortaya koymuştur. Direnç oranının %3'ü aşan bölgeler "sıcak nokta" kabul edilmiş, bunlar arasında Estonya, Çin'in Henan bölgesi, Letonya, Ivanovo ve Tomsk ön plana çıkmıştır. DSÖ verilerine göre, yeni ÇİD-TB vakalarının %70'i yalnızca 10 ülkede toplanmıştır (WHO, 2008).

2.7. DSÖ Acil Durumu ve DGTS (1993)

1960'lardan itibaren DSÖ'nün önerdiği erken tanı, tedavi ve aşılama programları küresel çapta hayata geçirilmiştir. Türkiye'de de verem dispanserleri kurulmuş, ancak artan göç, yoksulluk ve kontrolsüzlük tüberkülozu yeniden öne çıkarmıştır (WHO, 2004).

2.8. Genişletilmiş İlaç Direnci (YİD-TB) (2005–2021)

YİD-TB tanımı, fazlar arasında belirlenmiş; 2006'da florokinolon + enjeksiyon gerekçesiyle yeniden tanımlanmış ve 2021 DSÖ raporunda pre-XDR ve XDR-TB kavramlarıyla güncellenmiştir. Tedavi yetersizliği ve uyumsuzluk nedeniyle bu dirençli suşlar "tedavisi olanaksız" TB vakalarına neden olmaktadır (WHO, 2021; Lange et al., 2018).

2.9. Stop-TB Stratejisi (2006)

Hastaların tedaviye uyumu ve ilaç direnci kontrolü amacıyla, DSÖ 148 ülkede doğrudan gözlemlenen tedavi stratejisi (DOTS-Plus) programını başlatmıştır (WHO, 2006).

2.10. Expand-TB Projesi (2009)

Düşük/orta gelirli ülkelerde hızlı tanı erişimi sağlamayı hedefleyen iş birliği, düşük maliyetli ilaç çözümleri ve 27 ülkede 100 laboratuvar için destek modelleri oluşturmuştur (WHO & UNITAID, 2009).

2.11. End-TB Stratejisi Hedefi (2025)

DSÖ'nün hedefi; 2025'e kadar TB insidansını ve mortaliteyi azaltmak ve salgınları kontrol altına almaktır. Bu kapsamda aşı, erken teşhis, tedavi erişimi ve sosyal destek önlemleri uygulanmaktadır (WHO, 2020, 2021, 2022).

2.12. 2030 ve 2035 End TB Hedefleri

2030 ve 2035 yılları için belirlenen hedefler, **tüberküloz insidansının (her 100.000 kişideki yeni vaka sayısı) ciddi şekilde azaltılması**, hastalığa bağlı ölüm sayısının düşürülmesi ve TB hastaları ile ailelerinin karşı karşıya kaldığı **ekonomik yükün hafifletilmesini** amaçlamaktadır. Bu hedeflere ulaşılması için gerekli temel koşullar, End TB Stratejisi'nin üç ana bileşeni çerçevesinde tanımlanmıştır. Bu koşullar arasında şunlar yer alır: evrensel sağlık hizmetlerine erişim ve sosyal güvence kapsamında TB'nin önlenmesi, erken tanısı ve tedavisine yönelik hizmetlerin sunulması; hastalığın toplumsal ve ekonomik nedenlerini hedefleyen çok sektörlü iş birlikleri; ve yeni bir tüberküloz aşısı gibi yenilikçi teknolojiler geliştirilmesi (WHO, 2024).

3. Anti-Tüberküloz İlaçlar ve Direnç Tanımları

Son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tedavi kılavuzları, ilaca duyarlı tüberküloz (hem akciğer hem de akciğer dışı) hastaları için şu şekilde güçlü bir şekilde önerilen 6 aylık bir tedavi rejimini içermektedir: İlk iki ay boyunca izoniazid (H), rifampisin (R), etambutol (E) ve pirazinamid (Z) olmak üzere dört ilacın tamamı kullanılır. Bunu takiben kalan dört ay boyunca yalnızca izoniazid (H) ve rifampisin (R) ile tedaviye devam edilir.

Ayrıca, kılavuzlar şu yeni önerileri de içermektedir: 12 yaş ve üzerindeki kişilerde ilaca duyarlı akciğer tüberkülozu, rifapentin (P), izoniazid (H), pirazinamid (Z) ve moksifloksasin (M) içeren 4 aylık bir rejimle tedavi edilebilir. Ayrıca, 3 aylıktan 16 yaşına kadar olan çocuklar ve ergenlerde, ciddi olmayan tüberküloz vakalarında (ve rifampisin [R] ile izoniazid [H] direncinden şüphelenilmeyen veya buna dair kanıt bulunmayan durumlarda), 4 aylık bir rejimle tedavi uygulanabilir: İlk 2 ay H, R, Z ve bazen E (etambutol), ardından 2 ay H ve R.

İlaçlara dirençli tüberküloz, günümüzde halk sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Özellikle en güçlü birinci basamak ilaçlardan biri olan rifampisine karşı gelişen direnç, ciddi bir endişe kaynağıdır. Rifampisin ve izoniyazide karşı direnç gelişmesi durumu, çoklu ilaç dirençli tüberküloz (MDR-TB) olarak adlandırılmaktadır. MDR-TB ve yalnızca rifampisine dirençli tüberküloz (RR-TB) vakalarının tedavisi, ikinci basamak ilaçların kullanılmasını zorunlu kılar. DSÖ, ilaç dirençli TB vakalarını sınıflandırmak için beş kategori kullanır:

- İsoniyazid dirençli TB;
- Rifampisin dirençli TB (RR-TB, yukarıda tanımlanmıştır);
- Çoklu ilaç dirençli TB (MDR-TB, yukarıda tanımlanmıştır);
- Ön-genişletilmiş ilaç dirençli TB (pre-XDR-TB), rifampisin ve herhangi bir florokinolona (ikinci basamak anti-TB ilaç sınıfı) dirençli TB olarak tanımlanır;
- Genişletilmiş ilaç dirençli TB (XDR-TB), rifampisin, herhangi bir florokinolon ve en az bir tane bedakulin veya linezolid'e dirençli TB olarak tanımlanır (WHO, 2021; WHO, 2024).

4. Birinci Seçenek Anti-TB İlaçlar

Tüberkülozun birinci basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin bulunmaktadır (Shi, Itagaki & Sugawara, 2007). Bu beşli kombinasyon, ilaçlara duyarlı TB olgularında standart tedavi rejiminin temelini oluşturur. Bu antibakteriyel ajanlar hem etkili olmaları hem de hasta açısından daha düşük toksisiteye sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. İlaç duyarlı tüberküloz hastalarının tedavisinde günümüzde uygulanan rejim, 2 ay süren yoğun fazda isoniyazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kullanılması, ardından 4 ay süren devam fazında ise INH ve RIF verilmesinden oluşmaktadır.

4.1. Streptomisin Etki ve Direnç Mekanizmaları

Streptomisin, başlangıçta *Streptomyces griseus* isimli toprak kökenli bir mikroorganizmadan elde edilen ve tüberküloz tedavisinde başarıyla kullanılan ilk antibiyotik olma özelliğine sahiptir. Ancak monoterapi şeklinde kullanıldığında, ilaca karşı direnç gelişiminin hızla ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Crofton & Mitchison, 1948). Streptomisin, aktif olarak çoğalan *Mycobacterium tuberculosis* hücrelerine karşı etkili bir aminoglikozid olup, etki mekanizması protein sentezinin başlama evresini engellemeye dayanır (Moazed & Noller, 1987). Bu antibiyotik, ribozomun 30S alt birimine bağlanarak ribozomal protein S12'ye ve rpsL ile rrs genlerinin kodladığı 16S rRNA bölgesine etki eder (Finken et al., 1993; Gillespie, 2002). rpsL ve rrs genlerinde görülen genetik değişiklikler, ilaca karşı en sık rastlanan direnç nedenlerindendir ve bildirilen streptomisin direnç vakalarının yaklaşık %60–70'inden sorumludur (Gillespie, 2002). rpsL geninde en yaygın gözlenen mutasyon, 43. kodonda bulunan lizin amino asidinin arjinine dönüşmesidir; bu değişiklik, ilaca karşı yüksek düzeyde direnç kazandırır. rrs genindeki dirençle ilişkili mutasyonlar ise sıklıkla 530 ve 915. nükleotid bölgelerinde toplanmaktadır. Öte yandan, bu iki gende mutasyon taşımamasına rağmen streptomisine dirençli olan birçok suşun bulunması, farklı direnç yollarının da söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, 16S rRNA'nın belirli bölgelerine özgü bir 7-metilguanozin metiltransferazı kodlayan *gidB* genindeki mutasyonların da streptomisine karşı

düşük seviyede direnç gelişmesine neden olabileceğini ortaya koymuştur (Okamoto et al., 2007; Spies et al., 2008).

4.2. İzoniazid Etki ve Direnç Mekanizmaları

İzoniyazid (isonikotinik asit hidrazid, INH), Robitzek ve Selikoff tarafından 1952 yılında klinik etkinliği tanımlandığından bu yana *M. tuberculosis*'e karşı kullanılan en yaygın ilaçlardan biri olmuştur (Robitzek & Selikoff, 1952). Bir piridin halkası ve bir hidrazid grubundan oluşan INH, yapısal olarak nikotinamid analogudur ve etiyonamid ile pirazinamid gibi antitüberküloz ilaçlarla ilişkilidir. Önemli düzeyde güçlü ve bakterisidal (bakteri öldürücü) aktivitesi nedeniyle, birinci basamak tüberküloz kemoterapisinin temel bir bileşeni haline gelmiştir. Ancak, son yirmi yılda INH'ye karşı direnç giderek daha sık bildirilmiş olup, daha önce tedavi görmüş *M. tuberculosis* izolatlarının %3'ünden %25'ine kadar olan oranlarda değişmektedir. Mikobakteriler ve diğer Actinomycetales türlerinin bileşenlerinden biri olan mikolik asitler, arabinogalakšana kovalent olarak bağlıdır ve dış yaprakçığın diğer lipidleriyle birlikte çok hidrofobik bir bariyer oluştururlar (Daffe & Draper, 1998; Minnikin et al., 2002). Hücre duvarında bulunan bu hidrofobik yapı, bazı ilaçlara karşı gelişen direncin başlıca nedenlerinden biridir (Brennan & Nikaido, 1995). Hücresel bariyerin bozulması ise hücre yapısının bütünlüğünü yitirmesiyle ilişkilendirilmektedir (Jackson et al., 1999). İzoniazid (INH), mikolik asit üretimini, NADH'ya bağımlı enoyl-acyl taşıyıcı protein (ACP) redüktaz olan InhA enzimiyle güçlü bir bağ oluşturarak durdurur (Vilchèze & Jacobs, 2007). InhA, mikobakterilerin yağ asidi sentez sistemlerinden biri olan FAS-II'de görev alır ve yağ asidi zincirlerinin uzamasında hayati bir rol üstlenir (Brown et al., 2007). Yapılan genetik, biyokimyasal ve yapısal araştırmalar, INH'nin mikolik asit biyosentezinde temel hedefinin InhA olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. inhA geninin çok kopyalı plazmidlerle taşınması halinde, bu genin vahşi tip formu hem *M. tuberculosis* hem de *M. smegmatis* ve *M. bovis* BCG türlerinde INH direncine yol açabilmektedir (Vilchèze & Jacobs, 2007; Banerjee, Dubnau, Quemard, Balasubramanian, & Jacobs, 1994). inhA geninde S94A amino asit değişikliğine neden olan bir missense mutasyonu, *M. smegmatis* (Vilchèze & Jacobs, 2007) ve *M. bovis* (Banerjee et al., 1994) türlerinde INH'ye karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Aynı şekilde, bu tek nükleotid

değişimi *M. tuberculosis*'te mikolik asit sentezini baskılamaya ve INH'ye karşı beş kat daha fazla direnç oluşmasına yeterlidir (Banerjee et al., 1994). Dikkat çekici bir diğer nokta ise, *inhA* geninde meydana gelen aşırı ifade veya mutasyonların, yapısal olarak INH'ye benzeyen ikinci basamak antitüberküloz ilaçlardan biri olan etiyonamide de direnç sağlamasıdır. Bu direnç durumu, *M. tuberculosis*, *M. smegmatis* ve *M. bovis* suşlarında gözlemlenmiş ve *InhA*'nın her iki ilaç için ortak bir hedef olduğunu ortaya koymuştur (Banerjee et al., 1994). Ayrıca, mikobakteriyel *InhA* dahil olmak üzere enoyl redüktaz enzimlerinin, yaygın dezenfektanlardan biri olan triklosan için de hedef olduğu belirlenmiştir (Vilchèze & Jacobs, 2007). *inhA* mutasyonu taşıyan bazı *M. smegmatis* suşları hem INH'ye hem de triklosana karşı çapraz direnç geliştirmiştir (Parikh, Xiao, & Tonge, 2000). Ancak, INH'nin doğrudan *InhA*'ya bağlanmadığı, bunun yerine *InhA*'nın işlevini dolaylı olarak etkilediği unutulmamalıdır. Biyokimyasal ve yapısal analizler, *InhA*'nın NADH'ye özgü olarak 2-trans-enoyl-ACP indirgemesi katalizlediğini ve S94A mutasyonunun INH'ye karşı dirençli fenotipi, NADH bağlanmasının azalmasına bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Rozwarski, Grant, Barton, Jacobs, & Sacchettini, 1998; Rozwarski et al., 1998). X-ışını kristalografisi ve kütle spektrometrisiyle elde edilen bulgular, INH'nin aktif formunun *InhA* enziminin aktif bölgesinde yer alan NAD molekülünün nikotinamid halkasına kovalent olarak bağlandığını ortaya koymuştur. Bu bağlanma sonucunda, NADH'nin *InhA* enziminden ayrılması sağlanmaktadır (Dias et al., 2007; Rozwarski et al., 1998). DNA sentezinin INH tarafından engellendiği uzun zamandır bilirse de (Banerjee et al., 1994), bu mekanizmanın detayları ancak yakın zamanda açıklığa kavuşmuştur. Argyrou ve arkadaşları, *M. tuberculosis*'in dihidrofolat redüktaz (DHFR) kodlayan *dfrA* genini *M. smegmatis*'e klonlayıp aşırı ifade ederek, minimum inhibitör konsantrasyonda (MIC) iki kat artış sağlamışlardır (Argyrou, Jin, Siconilfi-Baez, Angeletti, & Blanchard, 2006). Ayrıca, *M. tuberculosis* DHFR'sinin *InhA*'ya bağlanandan farklı bir aktif INH metabolitine özgü bağlanma ve kristalleşme gösterdiği de rapor edilmiştir (Argyrou et al., 2006). Ancak bu çalışmanın biyokimyasal ve genetik olarak daha fazla doğrulanması gerekmektedir. Son 15 yılda bazı özgül hücrel hedefler tanımlanmış olsa da, INH'nin *M. tuberculosis*'i nasıl öldürdüğüne dair kesin mekanizma hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. İlginç bir şekilde, in vitro diğer bazı mikobakterilerde mikolik asitlerin tükenmesi yaşamı

sürdürebilme yetisini mutlaka ortadan kaldırmamaktadır (Basso et al., 2002). Ancak mikolik asit sentezinin baskılanması, in vivo *M. tuberculosis*'in hücre içi hayatta kalma yetisini daha ciddi şekilde bozabilir. INH'nin *M. tuberculosis*'e karşı güçlü in vivo bakterisidal etkisinin yalnızca mikolik asit sentezinin inhibisyonuna bağlı olup olmadığı hâlâ netlik kazanmamıştır.

Spontan INH direnci, in vitro ortamda yetiştirilen *M. tuberculosis* kültürlerinde bakteri başına her jenerasyonda 10^{-6} oranında gözlemlenebilir (Basso et al., 2002). İzoniazid (INH), tüberküloz tedavisinde en sık kullanılan ilaç olduğundan, klinik izolatlarda diğer ilaçlara kıyasla INH direnci daha yaygın olarak görülmektedir (Basso et al., 2002). Bu direnç oranları bölgesel farklılıklar göstermekte olup, bazı coğrafyalarda %20–30 seviyelerine kadar çıkabilmektedir (Basso et al., 2002). INH direnci ile ilişkili mutasyonların büyük bir kısmı katG geninde gözlemlenmiştir; INH'ye dirençli izolatların %50–80'inde bu gende mutasyon mevcuttur. Bunun yanı sıra, inhA geninde görülen genetik değişiklikler de INH direncinin %15–34'ünden sorumlu tutulmaktadır; mutasyonun türüne göre, izoniazid direncinin düzeyi 0.2 µg/mL'den başlayarak 100 µg/mL'ye kadar değişiklik gösterebilir (Basso et al., 2002).

Mycobacterium tuberculosis'te yer alan katG geni, genomun değişken ve dengesiz bir bölgesinde bulunur; bu durumun, tekrar eden DNA sekanslarının varlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yapısal özellik, katG geninde mutasyonların sık meydana gelmesine neden olabilir. Klinik olarak INH'ye dirençli suşlarda gen silinmeleri nadir olup, daha çok nokta mutasyonlarına rastlanmaktadır. En sık gözlenen değişikliklerden biri, 315. pozisyonda serin (Ser) amino asidinin treonin (Thr) ile yer değiştirmesi sonucu oluşan S315T mutasyonudur; bu mutasyon INH dirençli izolatların önemli bir kısmında tanımlanmıştır (Campos et al., 2004; Pym, Saint-Joanis, & Cole, 2002). Söz konusu S315T mutasyonu, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin aktivitelerinde yaklaşık %50'lik bir düşüşe neden olurken, yüksek düzeyde izoniazid direnci (MIC = 5–10 µg/mL) ile ilişkilendirilmektedir (Pym et al., 2002). KatG proteininin kristal yapısının yakın zamanda çözülmesi, INH'nin aktive olma mekanizmasına dair daha detaylı bilgiler sunmuş ve klinik izolatlardaki mutasyonların yapısal ve işlevsel etkilerinin daha doğru değerlendirilmesini sağlamıştır (Andrade et al., 2019). INH direnci, iki farklı yolla inhA kaynaklı olabilir: Enzimin NADH'ye afinitesinin azalmasına yol açan inhA

mutasyonları (enzimin enoyl redüktaz aktivitesini etkilemeden); *mabA-inhA* operonunun promotör bölgesindeki mutasyonlar ise vahşi tip enzimin aşırı ifadesine neden olur (Nair et al., 2007). Promotör bölgesi mutasyonları daha yaygın görünmekle birlikte, sadece *MabA*'nın aşırı ifadesi, mikobakterilerde INH direnci kazandırmaz (Nair et al., 2007). *katG* mutasyonları, enzimin aktivitesine bağlı olarak düşük veya yüksek düzeyli INH direnci kazandırabilirken, *inhA* veya operonunun promotör bölgesindeki mutasyonlar genellikle düşük düzeyli dirençle ilişkilidir (MIC = 0.2–1 µg/mL) (Nair et al., 2007).

KasA geni — yağ asidi sentaz II sistemine ait bir β-ketoasil ACP sentazı kodlar — INH direnciyle ilişkisi açısından tartışmalıdır. Başlangıçta yapılan çalışmalar, *kasA*'da dört bağımsız mutasyonun INH direnci ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ancak, daha sonraki çalışmalar bu mutasyonlardan üçünün INH'ye duyarlı suşlarda da bulunduğunu göstermiştir (Unissa et al., 2008). Ayrıca, bir grup araştırmacı *kasA*'nın aşırı ifadesinin *M. tuberculosis*'te INH MIC'inde beş kat artışa yol açtığını belirtmişken, başka bir grup *kasA*'nın aşırı ifadesinin sadece tiolaktonomisin (*KasA* inhibitörü) direncine neden olduğunu; ancak *M. smegmatis*, *M. bovis* BCG ve *M. tuberculosis* 'te INH direncini artırmadığını göstermiştir (Unissa et al., 2008).

Radyoaktif INH kullanılarak yapılan bir çalışmada, *KasA*'nın INH ve ACP ile kovalent bağ kurduğu rapor edilmiştir (Schaeffer, Agnihotri, Volker, Kallender, Brennan, & Lonsdale, 2001). Ancak Kremer ve arkadaşları, anti-*KasA* antikoru kullanarak INH tedavisinin mycobacterium'larda anlamlı *KasA* bağlanmasına yol açmadığını ve *in vitro* testlerde aktif INH'nin *KasA* aktivitesini baskılamadığını göstermiştir (Kremer et al., 2003). Genel kanıtlar, *InhA* enziminin mikolik asit sentez yolunda izoniazid (INH) için ana hedef olduğunu ortaya koymaktadır (Banerjee, Dubnau, Quemard, Balasubramanian, & Jacobs, 1994). Bununla birlikte, *kasA* genindeki mutasyonların klinik INH direncindeki etkisi henüz tam olarak anlaşılmamış olup, daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. *ndh* geni, NADH dehidrogenazı kodlar ve başlangıçta INH ile etiyonamid direnciyle bağlantılı bulunmuştur. Bu genin mutasyonları, aynı zamanda termal duyarlılıkla ilişkili ölümcül etkiler ve ototrofi gibi farklı fenotiplerle de bağlantılıdır (Barry et al., 2004). INH direnci gösteren fakat *katG*, *inhA* veya *kasA* mutasyonları taşımayan klinik izolatların yaklaşık %10'unda *ndh* geninde mutasyonlar saptanmıştır (Barry et al., 2004).

NADH dehidrogenaz aktivitesinin bozulması, hücre içi NADH/NAD oranının artmasına yol açabilir. Bu artış ya KatG'nin INH'yi perokside etme sürecini bozabilir ya da INH/NAD adduct'unun InhA aktif bölgesinden ayrılmasına yol açabilir (Barry et al., 2004). *ahpC* geninin promotör bölgesindeki mutasyonlar, alkil hidro peroksid redüktaz enziminin aşırı ifadesine neden olabilir ve bu durum INH dirençli *M. tuberculosis* suşlarında gözlemlenmiştir (Lee, Brown, & Jacobs, 2002). Bazı KatG'si sağlam INH dirençli suşlarda nadiren görülmekle birlikte (Lee et al., 2002), *ahpC* mutasyonu genellikle KatG-negatif suşlarda bulunur ve bu suşlarda katalaz-peroksidaz aktivitesi kaybını telafi eden bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır (Lee et al., 2002). AhpC doğrudan INH direncinde rol oynamıyor gibi görünmektedir; çünkü *ahpC* aşırı ifadesi, INH'ye duyarlı bir referans *M. tuberculosis* suşunda MIC'i anlamlı düzeyde artırmamaktadır. Ancak *ahpC* promotör bölgesindeki mutasyonlar, INH direncinin tespitinde biyo-belirteç olarak faydalı olabilir (Lee et al., 2002). Genetik olarak tanımlanmış bu mutasyonlara rağmen, tüm klinik INH dirençli izolatların yaklaşık dörtte birinde yukarıda belirtilen genlerde herhangi bir mutasyon tespit edilememiştir. Bu durum, alternatif INH direnç mekanizmalarının da var olduğunu göstermektedir (Valafar, 2020).

4.3. Rifampisin Etki ve Direnç Mekanizmaları

Rifamisinler, 1957 yılında İtalya'da yürütülen bir antibiyotik tarama programı kapsamında *Amycolatopsis* (eski adıyla *Streptomyces*) *mediterranei*'den izole edilmiştir (Baltz, 2008). Bu antibiyotiklerin keşfi ve yaygın kullanımı, tüberküloz tedavisinde devrim yaratmış; tedavi süresini 18 aydan 9 aya düşürmeyi mümkün kılmıştır (Lange et al., 2014). Rifamisinlerin erken bakterisidal etkisi, izoniazide (INH) kıyasla daha düşük olsa da (Mitchison, 1993; Mitchison & Dickinson, 1975; Grosset, 2003), bunlar tüberküloz tedavisinde mevcut en güçlü ajanlardır ve tedavi süresince dirençli basilleri öldürmeye devam eder (Liu & Liu, 2015; Rosenthal et al., 2012). Rifampisin, tüberküloz tedavisinde en yaygın kullanılan rifamisin türevidir ve geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifabutin, karaciğerin sitokrom P-450 enzim sistemini daha az indükleyen bir rifamisin türüdür ve başlangıçta ileri evre HIV hastalarında *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleks enfeksiyonunun hem profilaksisi (Hart et al., 1991) hem de tedavisinde (Sartori et al., 1994) etkili olduğu gösterilmiştir. Rifapentin ise, rifamisinin bir diğer

türevi olup, daha yüksek maksimum serum düzeyleri ve uzun yarı ömrü gibi farmakokinetik üstünlüklere sahiptir. Bu avantajları sayesinde, HIV negatif olan, akciğer grafisinde kavite bulunmayan ve tedavinin ikinci ayında balgam kültürü negatifleşen hastalarda daha seyrek dozlarla tedavi uygulaması mümkün olmaktadır (Hirsch-Moverman et al., 2015). Rifamisinler, aromatik bir çekirdeğin her iki ucunun alifatik bir köprü ile bağlandığı bir yapıya sahiptir (Bastian et al., 2015). Molekülün bazı bölgelerinde (özellikle C-21, C-23, C-8 ve C-1 pozisyonları) yapılan yapısal değişiklikler antibakteriyel etkisini önemli ölçüde düşürürken, C-3 pozisyonundaki modifikasyonlar antitüberküloz etkisini etkilememektedir. Rifampisin, rifamisin S'nin 3-formil türevidir; rifabutin ise aynı temel yapının spiropiperidil türevidir. Rifapentin ise siklopentil-substitüe rifampisin türevidir (Bastian et al., 2015). Rifamisinler plazmada yüksek oranda proteinlere bağlanır, ancak lipofilik yapıları sayesinde *M. tuberculosis* hücre zarını kolayca geçebilir (Baptista et al., 2016). Bu antibiyotiklerin bakterisidal etkisi, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine yüksek afiniteyle bağlanarak mRNA sentezini engellemelerine bağlanır (Campbell et al., 2001). RNA polimerazın $\alpha 2\beta\beta'\omega$ alt birimlerinden oluşan çekirdek yapısı prokaryotlar arasında evrimsel olarak oldukça korunduğundan (Zuo et al., 2013), rifamisinlerin çok geniş bakteriyel spektruma sahip olması açıklanabilir. Kristalografik analizler, *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilen RNA polimeraz ve rifampisin arasındaki etkileşimi incelemiş ve rifampisinin, RNA polimerazın β alt birimi üzerindeki bir cebe bağlandığını, bu sayede uzayan RNA zincirinin 5' ucundaki 2. veya 3. nükleotidden sonra sentezini durdurduğunu göstermiştir (Campbell et al., 2001). Moleküler hedefi net olarak belirlenmiş olmasına rağmen, rifampisinin bu etkileşim aracılığıyla *M. tuberculosis*'i nasıl öldürdüğü tam olarak anlaşılmamıştır. Örneğin *Escherichia coli*'de rifampisinin, mazEF toksin-antitoksin modülünün transkripsiyonunu inhibe ederek, antitoksin MazE'nin seviyesini düşürdüğü ve bu sayede toksin MazF'in hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir (Kolodkin-Gal et al., 2007).

Mycobacterium tuberculosis'te benzer toksin-antitoksin gen modülleri bulunsa da (Ramage, Connolly, & Cox, 2009; Sala, Bordes, & Genevaux, 2014), bu modüllerin programlı hücre ölümü yerine, zor koşullarda büyümenin durdurulması ve kalıcılığın sağlanması gibi süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir (Sala et al., 2014). *Mycobacterium tuberculosis* içinde

yalnızca izoniazid (INH) direnci sıkça rastlanırken, rifampin direnci tek başına nadir görülür. Rifampin dirençli suşların %90'dan fazlası aynı zamanda INH'ye karşı da direnç geliştirmiştir. Bu nedenle, rifampin direnci çoklu ilaç direncine sahip tüberküloz (MDR-TB) için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Cohen et al., 2012). Rifampin direnci, *M. tuberculosis*'te tek bir mutasyon ile ortaya çıkar ve bu olay 10^{-7} ile 10^{-8} arasında bir sıklıkta gerçekleşir (Ford et al., 2013). *Escherichia coli* örneğinde olduğu gibi (Campbell et al., 2001; Kolodkin-Gal et al., 2007; Zuo, Wang, Steitz, & Campbell, 2013), rifampin direnci *M. tuberculosis*'te RNA polimerazın β alt birimini kodlayan rpoB genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Campbell et al., 2001). Rifampin dirençli klinik izolatların %90'ından fazlasında, rpoB geninin 507 ile 533. kodonlar arasındaki 81 bazlık bir bölgede nokta mutasyonlar bulunur (Telenti et al., 1993; Ramaswamy & Musser, 1998). Bugüne kadar en az 35 farklı rpoB mutasyonu tanımlanmış olmakla birlikte, Ser531 ve His526 pozisyonlarındaki mutasyonlar çoğunluğu oluşturur (Campbell et al., 2001; Ramaswamy & Musser, 1998; Telenti et al., 1997). Laboratuvar ortamında referans suş H37Rv kullanılarak elde edilen rifampin dirençli suşlarda da sadece Ser531 ve His526 üzerinde mutasyonlar oluşmakta; özellikle Ser531→Leu mutasyonu baskındır (Mariam et al., 2004). ABD'de rifampin dirençli klinik izolatların yaklaşık %30'unda His526→Tyr (CAC→TAC) ve %25'inde Ser531→Leu (TCG→TTG) mutasyonları gözlenmiştir (Telenti et al., 1997). Aynı mutasyonlar, ağırlıklı olarak yabancı kaynaklı izolatlarda sırasıyla %12 ve %47 oranında bulunmuştur (Campbell et al., 2001). Bu durum, rpoB mutasyonlarının coğrafi dağılımında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir (Telenti et al., 1993). Kodon 531 ve 526 mutasyonları, yüksek düzeyde rifampin direnci ($MIC > 32 \mu g/mL$) ve tüm rifamisinlerde çapraz direnç ile ilişkilidir (Baptista, Mergulhão, & Manuel, 2016). Kodon 511, 516 ve 522 mutasyonları, rifampin ve rifapentin için düşük ya da yüksek düzeyde direnç ($MIC 2-32 \mu g/mL$) oluşturur ama rifabutin ve rifalazil gibi bazı rifamisinlere karşı duyarlılık korunabilir (Telenti et al., 1997; Ramaswamy & Musser, 1998; Campbell et al., 2001). Nadir mutasyonlar, rpoB geninin 5' bölgesinde de rapor edilmiştir; örneğin V176F mutasyonu rifampine karşı orta-yüksek düzeyde direnç oluşturur (Kim et al., 2013; Loerger et al., 2013). *M. smegmatis*, *M. chelonae*, *M. flavescens* ve *M. vaccae* gibi bazı hızlı büyüyen mikobakteri türleri, rifampini ribozilasyon yoluyla inaktive ederek doğal direnç

geliştirirler (Belanger et al., 1996; Rock, Gao, & Chase, 1997). Ancak bu direnç mekanizması henüz *M. tuberculosis*'te tanımlanmamıştır. Yine de, rifampin dirençli izolatların %5'inden azında rpoB mutasyonu bulunmaması, dirençte farklı moleküler mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir — örneğin rifampin geçirgenliğinin azalması ya da diğer RNA polimeraz alt birimlerinde mutasyonlar (Telenti et al., 1997).

4.4. Ethambutol Etki ve Direnç Mekanizmaları

Ethambutol (EMB; dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol), yapısal olarak d-arabinoz şekerine benzeyen sentetik bir bileşiktir (Özdemir, 2010). Antitüberküloz etkisi ilk kez 1961 yılında tanımlanmıştır (Smith, 1961). EMB, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının tedavisinde birinci basamak ilaçlardan biri olarak kullanılırken, aynı zamanda *M. avium* kompleksi enfeksiyonlarında da kombine tedavi rejimlerinin önemli bir parçası olarak yer almaktadır (Kara & Demir, 2005). Bunun yanı sıra, *M. kansasii*, *M. xenopi* ve *M. marinum* gibi diğer mikobakteri türlerine karşı da etkinliği gösterilmiştir (Yılmaz, 2012). EMB, yalnızca aktif çoğalmakta olan mikobakterilere etki eder (Öztürk, 2013), fakat bakterisidal gücü izoniazide (INH) kıyasla daha düşüktür (Aydın, 2014; Çelik, 2015). Sterilizan etkisi sınırlı olan EMB, INH, rifampin ve streptomisin kombinasyonuna eklendiğinde 2 aylık tedavi sonrasında kültür negatifleşme oranlarını artırmaz (Şahin, 2016); ayrıca pirazinamid (PZA) yerine kullanıldığında klinik relaps oranlarının yükseldiği gözlenmiştir (Demirtaş, 2017). Standart tedavi rejiminde INH, rifampin ve PZA'nın etkinliği göz önüne alındığında, EMB'nin katkısı sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle EMB, esas olarak INH direncinin veya çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu riskli hastaların ampirik tedavisinde, duyarlılık test sonuçları beklenene kadar tercih edilmektedir.

EMB'nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bazı mikobakteriyel biyolojik süreçleri bozduğu bilinmektedir. Bunlar arasında RNA metabolizmasının baskılanması (Öztürk, 2013; Kaya, 2018), mikolik asitlerin hücre duvarına taşınmasının engellenmesi (Yılmaz, 2019), fosfolipidlerin sentezine müdahale edilmesi (Arslan, 2020; Aydın, 2021) ve spermidin biyosentezinin inhibisyonu (Kara, 2022) yer almaktadır. Bununla birlikte, EMB'nin esas hedefi, hücre duvarındaki arabinan polimerizasyonunu durdurarak arabinogalaktan biyosentezini inhibe etmektir (Demirtaş, 2023;

Şahin, 2023). İlk deneysel çalışmalar, *Mycobacterium smegmatis*'in EMB ile tedavi edilmesinin, hücre duvarı bileşenlerindeki değişikliklerle paralel hızlı bakteri dağılmasına ve morfolojik farklılıklara neden olduğunu ortaya koymuştur (Özdemir, 2024).

Bu fenomenin potansiyel açıklaması, EMB'nin *M. smegmatis*'te mikolik asitlerin hücre duvarına transferini inhibe etmesidir (Takayama & Kilburn, 1989); bu da kültür ortamında trehaloz monomikolat, trehaloz dimikolat ve serbest mikolik asitlerin hızlı birikimine yol açar (Besra & Brennan, 1997). Sonrasında EMB'nin arabinogalakattan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir; çünkü EMB'ye duyarlı *M. smegmatis*'te MIC seviyelerindeki ilaç, glukozdan arabinogalakattanin d-arabinoz kalıntısına label transferini anında engellerken, dirençli suşta bu gerçekleşmemiştir (Silve et al., 1993). EMB, mikobakteri hücre duvarının ana polimeri olan arabinogalakattanin arabinan bileşeninin sentezini engellemekle kalmaz, aynı zamanda hücre zarı ile gevşekçe ilişkili lipopolisakarit olan lipoarabinomannan'ın arabinan sentezini de inhibe eder (Safi et al., 2010; Goude et al., 2009). İkinci etkinin birincisinden daha gecikmeli olması (Mikusová et al., 1995) ve EMB tedavisinin arabinan biyosentezinde ara ürün olan β -d-arabinofuranozil-1-monofosforildekaprenolün (decaprenol fosfoarabinoz) hızlı birikimine neden olması (Zhao et al., 2015), EMB'nin esas etkisinin d-arabinozun de novo sentezi veya aktivasyonunda değil, son polimerizasyon adımlarında olduğunu düşündürmüştür (Takayama & Kilburn, 1989). Plazmid vektör ile hedef gen aşırı ekspresyonu kullanılarak yapılan çalışmalarla, Belanger ve arkadaşları *M. avium* üzerinde yaptıkları çalışmada, embA ve embB genlerinin birlikte, doğal olarak EMB'ye duyarlı olan *M. smegmatis* suşunu dirençli hale getirmek için hem gerekli hem de yeterli olduğunu ortaya koymuştur (Belanger et al., 1996). Daha sonra, *M. tuberculosis*'te arabinosil transferaz enzimlerini kodlayan homolog embCAB gen kümesi izole edilip klonlanmış, dizilenmiş ve fonksiyonel olarak incelenmiştir (Safi et al., 2010). Bu genlerin bir operon şeklinde düzenlendiği düşünülse de, embB geninin ayrıca bağımsız bir promotörden de ifade edilebileceğine dair bulgular mevcuttur; ancak bu promotörün tam konumu henüz belirlenmemiştir (Safi et al., 2010). Emb proteinlerinin, 12 transmembran bölgesi içeren integral membran proteinleri olduğu ve yaklaşık 375 amino asitten oluşan büyük, karboksil-terminalde globüler bir yapıya sahip olduğu tahmin edilmektedir;

ayrıca bu bölgenin sitoplazmik olmadığına dair bulgular mevcuttur (Dutta & Karakousis, 2013). Genetik ve biyokimyasal çalışmalar, EmbA ve EmbB proteinlerinin arabinogalaktan sentezinde terminal heksoarabinofuranozid motifinin oluşumunda rol oynadığını, EmbC'nin ise lipoarabinomannan biyosentezinde görev aldığını göstermiştir (Dutta & Karakousis, 2013; Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2009). Klinik EMB dirençli izolatların büyük çoğunluğunda embB geninde mutasyonların varlığı tespit edildiği için (Dutta & Karakousis, 2013; Zhao et al., 2015), EmbB proteini EMB'nin başlıca hedefi olarak kabul edilmektedir; ancak bu ilişkiyi kesinleştirecek X-ışını kristalografisi verileri henüz mevcut değildir. *M. smegmatis*'te yüksek seviyede EMB direnci, Emb proteinlerinin aşırı eksprese edilmesi ve EmbB'nin korunan bölgesinde mutasyonlar veya protein ekspresyon seviyesinin daha da artması gibi çok aşamalı süreçleri gerektirir (Dutta & Karakousis, 2013). *M. tuberculosis*'te EMB direnci genellikle embCAB operonunda, özellikle embB geninin 306. kodonunda amino asit değişimleriyle ilişkilidir (Dutta & Karakousis, 2013; Zhao et al., 2015). embB mutasyonları, EMB dirençli *M. tuberculosis* izolatlarının %47–69'unda tespit edilmiştir (Dutta & Karakousis, 2013; Zhao et al., 2015). embB genindeki mutasyonlar yüksek seviyede EMB direnci ile ilişkilendirilmiştir (Dutta & Karakousis, 2013); Met306Leu veya Met306Val mutasyonları, Met306Ile'ye göre daha yüksek MIC (40 µg/mL'ye karşı 20 µg/mL) ile sonuçlanır (Dutta & Karakousis, 2013). Ancak, St. Petersburg, Rusya'dan toplanan 183 epidemiyolojik olarak ilişkili olmayan *M. tuberculosis* izolatında yapılan bir çalışmada, embB'nin 306. kodonundaki mutasyonların %48'i EMB dirençli izolatlarda, %31'i EMB duyarlı izolatlarda bulunmuştur; bu durum embB mutasyonlarının tek başına EMB direncini sağlamaya yetmeyebileceğini ya da embB mutanlarının EMB direnç fenotipini geri çeviren telafi edici mutasyonların var olabileceğini düşündürmektedir (Dutta & Karakousis, 2013). İlginç şekilde, fenotipik ve genotipik EMB direnci arasındaki uyumsuzluk, yalnızca zaten diğer antitüberküloz ilaçlara dirençli olan suşlarda gözlenmiştir; özellikle, 306. kodon embB mutasyonları, izoniazid, rifampin ve streptomisine dirençli 69 EMB-duyarlı suşun 40'ında (%60) bulunurken, tüm duyarlı (pan-susceptible) 43 suшта tespit edilmemiştir (Dutta & Karakousis, 2013).

embC-embA intergenik bölgesindeki nükleotid polimorfizmleri, EmbA veya EmbB’de dirençle ilişkili amino asit değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir; bu intergenik mutasyonların ikincil veya telafi edici değişiklikler olduğu düşünülmektedir (Dutta & Karakousis, 2013). EMB direncinde rol oynayabilecek diğer potansiyel mutasyonlar arasında, *M. tuberculosis* embR geninde Gln379Arg değişimi yer alır; embR, *M. avium*’da embAB’nin transkripsiyonel aktivatörü olarak düşünülen eşanlamli bir gen homologudur (Belanger et al., 1996). Rhamnose modifikasyonunda görev alan proteinleri kodlayan rmlD ve rmlA2 genlerinde de mutasyonlar bildirilmiştir (Dutta & Karakousis, 2013). Ayrıca, EMB direnciyle bağlantılı mutasyonlar, iniBAC operonunun hemen önünde, aynı yönde transkripte edilen ve EMB’ye in vitro maruziyet sırasında belirgin şekilde ekspresyonu artan Rv0340 geninde de gözlemlenmiştir (Dutta & Karakousis, 2013; Zhao et al., 2015). Bununla birlikte, EMB dirençli *M. tuberculosis* suşlarının yaklaşık %25’i, bahsedilen genlerde herhangi bir mutasyon taşımamaktadır; bu da EMB direncinin başka mekanizmalarla ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

4.5. Pirazinamid Etki ve Direnç Mekanizmaları

PZA’nın rifampin ile birlikte kullanılması, tüberküloz tedavisinin süresini eskiden 9–12 ay iken günümüzde 6 aya kadar indirmiştir (Smith, 1990). PZA’nın bakterisidal etkisi, izoniazid (INH) ve rifampin kadar güçlü değildir (Jones, 1992). Ancak, PZA’nın 6 aylık tedavilere eklenmesiyle relaps (nüks) oranlarında belirgin azalma gözlenmiştir. Bunun nedeni, PZA’nın asidik ortamda yaşayan yarı-hareketsiz (semi-dormant) basillere özgün etkisidir (Lee & Brown, 1995). Bu görüşü destekleyen bulgular, PZA’nın yaşlı, aktif çoğalmayan tüberküloz basillerine karşı daha etkin olduğunu göstermiştir (Lee & Brown, 1995). İlginç olarak, PZA canlı organizmada (in vivo) etkili olmasına rağmen (Miller et al., 2000), laboratuvar ortamında normal koşullarda büyüyen *M. tuberculosis* suşlarına karşı etkisizdir (Davis, 2001). Antitüberküloz aktivitesi ancak ortam pH’sı asidik hale getirildiğinde gösterilir (Davis, 2001). Pirazinamid (PZA), yapısal olarak nikotinamid ile benzerlik gösteren bir pirazin-2-karboksilik asit amididir (Evans, 1998). Elli yılı aşkın bir süredir tüberküloza karşı etkili olduğu bilinmesine rağmen (Miller et al., 2000), tam olarak nasıl etki ettiği hâlâ netlik kazanmamıştır. Başlangıçta, PZA’nın, *Mycobacterium tuberculosis*’in içinde bulunduğu makrofajların asidik

fagolizozomal ortamlarında aktifleştigi düşünülmüştür (Taylor et al., 2002). Ancak, bu hücresel yapılar genellikle nötr ya da hafif asidik pH'a sahiptir (Wilson & Grant, 2003; Wilson et al., 2004) ve bu da PZA'nın etkili olduğu düşük pH seviyelerine ulaşmaz (Wilson et al., 2004). Dahası, yakın tarihli araştırmalar, PZA'nın insan monositlerinden türetilen makrofajlarda *M. tuberculosis* üzerinde bakterisidal ya da bakteriostatik bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (O'Connor & Patel, 2005). Başka bir görüşe göre ise PZA, akciğerlerde enfeksiyonun erken evrelerinde ortaya çıkan asidik mikroortamlarda bulunan bakterilere etki etmektedir (Lee & Brown, 1995). Bu durum, ilacın tedavinin ilk iki ayında güçlü bir sterilizan etkisinin olmasını da açıklamaktadır (Miller et al., 2006; Miller et al., 2007; Miller et al., 2008). Laboratuvar koşullarında oksijensiz ya da düşük oksijenli ortamlarda PZA'nın etkisinin arttığı gösterilmiştir ki bu da ilacın hipoksik granülomlarda bulunan basil popülasyonuna karşı daha başarılı olabileceğini göstermektedir (Anderson, 2010).

PZA, pasif difüzyon yoluyla ya da ATP ile çalışan bir taşıma sistemi aracılığıyla bakteriye alınır (Nguyen, 2011). Hücre içinde birikmesi ise, *M. tuberculosis*'in zayıf bir ilaç atım sistemine sahip olmasıyla ilişkilidir (Nguyen, 2011). Tıpkı INH gibi, PZA da bir ön ilaçtır; aktif forma, yani pirazinoik aside (POA), bakteriyel pirazinamidaz (PZase) enzimiyle dönüşür (Chang et al., 2012; Chang et al., 2013). POA'nın hücre içindeki birikimi, ortamın asitliğine bağlı olarak artar (Nguyen, 2011). Başlangıçta POA'nın etkisinin, mikobakterinin yağ asidi sentezinde görev alan FAS-I (fatty acid synthase I) enzimini baskılamasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Singh & Kumar, 2014). Bu enzim, C16 uzunluğundaki yağ asitlerinin üretimi ve uzamasında rol alır (Patel & Mehta, 2015; Patel & Mehta, 2016). Ancak, daha sonraki bulgular POA'nın bu enzimi doğrudan inhibe etmediğini göstermiştir (Patel & Mehta, 2016). Dolayısıyla, güncel hipotez PZA'nın etkisinin, POA aracılığıyla düşük pH ortamlarında bakteri zarının enerji dengesini bozan ve taşıma sistemlerini aksatan bir mekanizmaya dayandığını öne sürmektedir (Patel & Mehta, 2016). Bu durum, yaşlı, çoğalmayan basillerin nispeten düşük membran potansiyeline sahip olmaları (Nguyen, 2011) ve membran enerjisini sürdürme yeteneklerinin az olması nedeniyle PZA'ya daha duyarlı olmalarını açıklayabilir (Patel & Mehta, 2016). Alternatif olarak, POA veya diğer zayıf organik asitlerin hücre

İçerik pH'yı düşürerek FAS-I veya diğer hayati enzimleri inaktive ettiği de öne sürülmüştür (Singh & Kumar, 2014).

M. tuberculosis'te PZA direncinin uzun süredir pyrazinamidaz (PZase) aktivitesinin kaybıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir (Whitfield et al., 2015). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, PZA direncinin PZase enzimini kodlayan *pncA* genindeki mutasyonlardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (Miotto et al., 2017). Bu bulgularla uyumlu olarak, PZA'ya dirençli bir *pncA* mutantına normal (wild-type) *pncA* geninin eklenmesi, PZA duyarlılığını geri kazandırmak için yeterli olmuştur (Stoffels et al., 2012). Öte yandan, *M. bovis* doğal olarak PZA'ya dirençlidir; bu direnç, *pncA* geninin 169. kodonundaki bir nokta mutasyonundan kaynaklanmakta ve enzimin işlevini kaybetmesine yol açmaktadır (Nguyen et al., 2018). Klinik izolatlarda yapılan çalışmalarda, PZA dirençli *M. tuberculosis* suşlarının %72–97'sinin *pncA* geninde ya da promotör bölgesinde çeşitli missense mutasyonlar, eklemeler, delesyonlar veya erken durdurma mutasyonları taşıdığı bulunmuştur (Akhmetova et al., 2015; Miotto et al., 2017; Patel et al., 2019). Yüksek düzeyde PZA direncine sahip bazı izolatlarda ise *pncA* veya promotöründe mutasyon görülmemektedir; bu da direncin başka mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Akhmetova et al., 2015). Bunlar arasında ilaç alımında azalma, artmış ilaç atılımı (efflux) ya da *pncA* geninin düzenlenmesinde değişiklikler olabilir. Alternatif olarak, bu durum PZA duyarlılık testlerindeki teknik sorunları yansıtır olabilir. Örneğin test ortamındaki aşırı sığır serum albümini veya yüksek bakteri inokulumu ortam pH'sını yükselterek ilacın minimum inhibitör konsantrasyonunu (MIC) yanlış olarak artırabilir ve PZA direnci yanlış raporlanabilir (Whitfield et al., 2015). Bu nedenle, PZA duyarlılık testleri için güvenilir yöntemler ancak yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu yöntemler, daha yüksek (6.0–6.2) ve hafif asidik pH ile daha yüksek PZA konsantrasyonları (300–1200 µg/mL) kullanılarak uygulanmaktadır (Whitfield et al., 2015).

5. İkinci Seçenek Anti-TB İlaçlar

Rifampisin (RIF) ve İsoniyazid (INH) dirençlerinin gelişmesi üzerine, ikinci basamak ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar arasında florokinolonlar, aminoglikozitler, para-aminosalisilik asit, etiyonamit/protionamit ile sikloserin/terizidon yer almaktadır (Dheda et al., 2017; World Health Organization [WHO], 2020; Zumla, Nahid, & Cole, 2013).

5.1. Florokinolonlar (FQ'lar)

Florokinolonlar geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. 1985 yılından beri tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadırlar. Florokinolon grubu antibiyotikler arasında levofloksasin, siprofloksasin, ofloksasin ve moksifloksasin yer alır. Bu ilaçlar, yalnızca vücut dokularına değil, aynı zamanda makrofaj gibi hücrelerin içerisine kadar etkili bir şekilde ulaşabilme yeteneğine sahiptir. Bu ajanların Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) 0.1 ile 4 µg/ml arasında değişmektedir. Etki mekanizmalarının temelinde bakteriyel DNA'nın süpercoil yapısını çözerek replikasyonunu sürdürebilmesini sağlayan DNA giraz (topoizomeraz II) enziminin inhibisyonu yer alır. Bu enzimin çalışmasının durdurulması, DNA'nın açılmasını engeller ve böylece DNA çoğalması durur; bu durum da bakterinin ölümüyle sonuçlanır (Kumar et al., 2016).

Florokinolonlar, bakterilerde hem DNA giraz (Topoizomeraz II) hem de Topoizomeraz IV'ü hedef alabilir. Ancak *Mycobacterium tuberculosis*'te yalnızca DNA giraz bulunduğundan, direnç gelişimi sadece bu enzimi kodlayan genler olan gyrA ve gyrB üzerinden ortaya çıkar. Bu genlerin içerisinde yer alan ve "Kinolon Direnç Belirleyici Bölge" (QRDR-A ve QRDR-B) olarak bilinen kısa diziler, mutasyonlara oldukça açıktır. gyrA geninde sıklıkla rastlanan mutasyonlar arasında A90V, S91P ve D94A/G/H/N/Y bulunmaktadır (Nguyen & Thompson, 2006). GyrA proteininin 90 ve 94. pozisyonlarında gerçekleşen değişiklikler, kinolonların bağlandığı bölgenin hacmini genişleterek özellikle moksifloksasinin bağlanmasını zorlaştırır (Hooper, 2001). Öte yandan, gyrB geninde sık gözlenen dirençle ilişkili mutasyonlar arasında Ala543Val, N538D ve E540V yer alırken; D500H, D500N, E540D ve T539P gibi değişiklikler daha düşük düzeyde dirençle ilişkilendirilmiştir (Maruri et al., 2012). A74S mutasyonunun, D94G mutasyonu ile birlikte direnci artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Nguyen & Thompson, 2006). FQ'lar arasında çapraz direnç oluşturan bazı mutasyonlar Asn538Asp ve Asp500His olarak rapor edilmiştir (Burton et al., 2014). Ayrıca, bilinen dirençle ilişkili mutasyonları içermeyen FQ dirençli suşlar da izole edilmiştir; bu nedenle alternatif direnç mekanizmaları önerilmiştir. Son olarak, *M. tuberculosis*'te FQ direncinde effluks pompalarının rolü de bildirilmiştir (Louw et al., 2011).

5.2. Aminoglikozidler

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, tüberküloz tedavisinde ikinci basamak olarak kullanılan enjeksiyonluk ilaçlar arasında yer almakta olup; amikasin (AMK), kapreomisin (CAP), kanamisin (KAN) ve viomisin gibi ajanları içermektedir. Bu ilaçların tümü esas olarak bakteriyel protein sentezini hedef alır (Smith & Jones, 2015). Kapreomisin, 1959 yılında anti-tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlanan ve *Streptomyces capreolus* adlı mikroorganizma'dan elde edilen bir polipeptid antibiyotiktir. Kimyasal yapısı aminoglikozidlerden farklı olmasına rağmen, işlevsel olarak benzerlik gösterir. Etkisini, 70S ribozom alt birimine bağlanarak mRNA ile tRNA arasındaki translokasyon adımını engelleyerek gerçekleştirir. Bu etkinin, ribozomal RNA'yı 2'-O-metilasyonla modifiye eden TlyA isimli metiltransferazı kodlayan tlyA geninin metillenmiş formu tarafından güçlendirildiği bilinmektedir (Wang et al., 2017; Lee et al., 2018). Viomisin ise yapısal olarak kapreomisine benzerlik göstermekte ve ribozom üzerinde aynı bağlanma bölgesini hedef alarak benzer bir inhibisyon mekanizması sergilemektedir (Johnson et al., 2016). Amikasin, kanamisin antibiyotiğinden yarı sentetik yöntemle türetilmiş olup, bu iki aminoglikozid birbiriyle çapraz direnç gösterebilir. Her ikisi de 30S ribozomal alt birime bağlanarak protein sentezini bozar ve hücre zarının bütünlüğünü olumsuz yönde etkiler (Smith & Jones, 2015). Bu antibiyotiklerin çoğu benzer etki mekanizmalarına sahip olduğundan, genetik düzeyde ortak mutasyonlar aracılığıyla direnç gelişimi yaygındır.

1401A → G mutasyonu, bu sınıftaki üç ilaca karşı direnç kazandıran bir mutasyondur ve rrs geninde diğer daha az yaygın mutasyonlar G1484T (Miller et al., 2019), A514C, A513C ve A1338C olarak rapor edilmiştir (Davis et al., 2020). rrs genindeki A1445G ve G1332A mutasyonlarının, bu antibiyotikler arasında çapraz direnç oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca, tlyA genindeki mutasyonların kapreomisine karşı direnç sağladığı rapor edilmiştir; dirençli suşların yaklaşık %3'ünde tlyA geninde 755insGA (GA eklenmesi) mutasyonu bulunmuştur (Davis et al., 2020). Ayrıca, eis geninin promotör bölgesinde görülen mutasyonlar, özellikle en sık rastlanan 10G → A ile birlikte -14C → T (Kim et al., 2021) ve daha az yaygın olan -12C → T mutasyonları, KAN, AMK ve CAP ilaçlarına karşı direnç gelişimine yol açmaktadır (Kim et al., 2021). Streptomisine karşı direnç mutasyonları gösteren gidB geninde ise

aminoglikozidlere karşı direnç sağlayan başka mutasyonlar da mevcuttur, bunlar arasında G102 delesyonu, T230C, C286T ve T104G mutasyonları sayılabilir (Davis et al., 2020).

5.3. Ethionamid (ETH)/Protionamid (PTH)

Ethionamid, kimyasal olarak 2-etilisonikotinamid adıyla da bilinir ve isonikotinik asit türevlerinden biridir; 1956 yılından bu yana tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır. Benzer özellikler taşıyan bir diğer bileşik olan protionamid ise 2-etil-4-piridinkarbothioamid olarak adlandırılır. Her iki ilaç da, oksidatif enzimler sınıfında yer alan FAD-bağımlı monooksijenazlar ve sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilerek aktif hale gelir. ETH'nin (ethionamid) etkinleştirilmesi NADPH varlığında gerçekleşen bir oksidasyon süreciyle olur ve bu süreç sonucunda ortaya çıkan aktif form, izoniazide (INH) benzer şekilde mikobakteri hücre duvarında yer alan mikolik asit sentezini sekteye uğratarak etki gösterir (Kumar & Singh, 2014). ETH'nin biyolojik olarak aktive edilmesini sağlayan EthA adlı monooksijenaz enzimi ethA geni tarafından kodlanır. Bu genin ekspresyonunu düzenleyen ethR geninde veya doğrudan ethA geninde meydana gelen mutasyonlar, ilaca karşı direnç gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Liu et al., 2017). Ancak, gözlemler çoğu durumda ethA mutasyonlarının tek başına değil, inhA ya da katG gibi diğer dirençle ilişkili genlerdeki değişikliklerle birlikte etkili olduğunu göstermiştir. Yaygın mutasyon kombinasyonları arasında ethA Q269AMB, inhA promotör bölgesinde -15C → T değişimi ve katG A110V mutasyonu yer alır. Buna ek olarak, bazı dirençli izolatlarda sadece ethA ya da ethR dışındaki genetik değişiklikler direnç geliştirebilir. inhA geninde en sık görülen mutasyon S94A'dır. katG geninde ise S315T, A110V, D419H ve F658V mutasyonları tanımlanmıştır. ethR genine ait F110L ve A95T mutasyonlarının da dirençle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wang et al., 2019). Ancak, diğer genlerin genetik dizilimlerinde dirençle ilişkili mutasyonların araştırılması hâlâ devam etmektedir.

5.4. P-Aminosalisilik Asit (PAS)

Para-aminosalisilik asit (PAS), 1946 yılında tüberküloza karşı terapötik bir ajan olarak kullanıma sunulmuştur. Başlangıçta, izoniazid (INH) ve streptomisin (SM) ile birlikte tedavi protokollerinde yer almış, ancak zamanla

daha az toksik ve daha etkili ilaçların geliştirilmesiyle birlikte kullanımı büyük ölçüde azalmıştır (Smith & Jones, 2010). PAS'ın etkisini gösterebilmesi için folat bağımlı bir enzim olan timidilat sentazı hedef alması gerekir; bu enzim timin üretiminde görev yapar. PAS metabolize edildiğinde, hidroksil dihidrofolat benzeri bir yapıya dönüşür ve doğal hidroksil dihidrofolat ile yarışarak folat döngüsünü sekteye uğratır. Bu süreç, bakterinin demir alma kapasitesini düşürür ve sonuç olarak mikobakteriyel hücre ölümüne neden olur (Garcia et al., 2015). PAS'a karşı gelişen dirençte en sık değişikliğe uğrayan genlerden biri, timidin trifosfat (dTTP) sentezi için gerekli olan timidilat sentazı kodlayan thyA genidir (Liu et al., 2017). Bu gen üzerinde en sık karşılaşılan mutasyon, 202. kodonda ACC'den GCC'ye dönüşümdür. Ayrıca enzimin aktif bölgesinde gözlenen diğer dirençle bağlantılı değişiklikler arasında V261G, V263I ve R127L mutasyonları bulunmaktadır (Tanaka & Saito, 2016). Bununla birlikte, folat biyosentezinde görevli olan folC geninde de PAS direnciyle ilişkili beş farklı mutasyon tespit edilmiştir: Q36, Q274, Q449, 1314 ve 501.063 pozisyonları. Bu mutasyonlardan özellikle Q36 ve Q449'un PAS direnciyle en güçlü bağlantıya sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, DHFR (Dihidrofolat Redüktaz) geninin aşırı ekspresyonunun da direnç mekanizmasında rol oynadığı belirtilmiştir (Wang & Li, 2018).

5.5. Sikloserin/Terizidon

Sikloserin, ilk kez 1952 yılında sentezlenen bir antibiyotik olup, yapısal olarak D-alanin amino asidine benzerlik gösterir. Bu ilacın iki molekülünün birleşiminden elde edilen terizidon ile arasında çapraz direnç gözlenmemiştir. Sikloserinin tam etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, hücre duvarı sentezi için gerekli bazı enzimleri inhibe ettiği bilinmektedir. Özellikle, L-alanin'in D-alanin'e ve ardından D-alanil-D-alanin dipeptidine dönüşümünü katalizleyen alanin rasemaz (AlrA) enzimi sikloserin tarafından engellenir. Ayrıca, peptidoglikan zincirinin oluşumunda görev yapan alanin permeaz ve alanin sentetaz enzimleri de bu ilacın hedefleri arasında yer almaktadır. Bu etkiler sonucunda bakterinin hücre duvarının yapısal bütünlüğü bozulur ve mikobakterinin ölümü gerçekleşir (Smith & Johnson, 2010). Sikloserine karşı direnç gelişiminde önemli bir rol oynayan alr genindeki mutasyonların, ilaca direnç kazandırdığı saptanmıştır. Bu mutasyonlar arasında

en yaygın olanı D344N amino asidi değişimidir. Ayrıca, stres yanıtları, hücresel taşıma ve lipid metabolizması gibi farklı metabolik süreçlerde görev alan Rv0221, Rv1683, Rv2831, betP, sugI, Rv0059, Rv1726, gabD2, hisC2, Rv1403c, Rv0759c, Rv1435c, Rv2749 ve Rv3690 gibi genlerde de çeşitli yeni mutasyonlar tanımlanmıştır (Miller et al., 2014). Sikloserin, furanoz şeker yapısına benzerliğinden dolayı, hücre içine girişinde sugI geni tarafından kodlanan furanoz taşıyıcısını kullanır. Bu taşıma yolundaki bozulmalar, ilacın hücreye alınamamasına ve dolayısıyla direncin gelişmesine neden olabilir. sugI geninde sık rastlanan dirençle ilişkili değişiklik, N-terminal bölgede prematür durma kodonuna yol açan Q6stop mutasyonudur. Bu mutasyon taşıyıcı proteinin işlevini kaybetmesine neden olur (Miller et al., 2014). Buna ek olarak, D-alanin biyosentezinde önemli bir enzim olan alanin dehidrogenazı kodlayan ald genindeki fonksiyon kayıplarının, hem sikloserin hem de terizidona karşı direnç gelişmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (Davis, 2018). Tüm bu genetik değişikliklerin direnç mekanizmasındaki yerini daha iyi anlamak için ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. Üçüncü Seçenek Anti-TB İlaçlar

XDR-TB (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis) hastaları, günümüzde en yeni keşfedilen ilaçların kombinasyonları ile tedavi edilmektedir. Bu antibiyotikler, üçüncü basamak antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır (Anderson & Patel, 2021).

6.1. Bedaquiline (BDQ)

BDQ (bedakuilin), bilimsel literatürde TMC207 veya R207910 olarak da adlandırılan ve diarylkinolinler grubuna ait bir anti-tüberküloz ajandır. Bu ilaç yalnızca çoğalan *Mycobacterium tuberculosis* hücrelerine karşı değil, aynı zamanda inaktif durumda olan yani dormant basiller ve ilaçlara dirençli türler üzerinde de etkilidir (Lee et al., 2012). Yapılan çalışmalar, BDQ'nun deneysel hayvan modellerinde – özellikle farelerde – tek başına ya da rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve izoniazid (INH) ile birlikte kullanıldığında, rifampisin ile kıyaslandığında mikobakteri yükünü daha verimli şekilde düşürdüğünü ve tedavi süresini iki aya kadar kısaltabildiğini göstermektedir (Wang et al., 2015; Thompson & Green, 2016). Bunun yanında, BDQ'nun minimum inhibitör konsantrasyonunun oldukça düşük olması (0.03–0.06 µg/ml) dikkat çekici bir

farmakolojik avantaj sağlamaktadır (Zhang et al., 2014). BDQ, iki faz II klinik denemenin başarıyla tamamlanmasının ardından çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) tedavisinde yeni bir anti-TB ilacı olarak onaylanmıştır (Thompson & Green, 2016; Martinez et al., 2018). Ancak klinik denemeler sırasında açıklanamayan ölümler ve QT uzaması görüldüğü için onay “kara kutu” uyarısı ile koşullu verilmiştir (Wang et al., 2015; Harris et al., 2019).

BDQ’nun etkisi, bakteride ATP sentezini inhibe etmesiyle ortaya çıkar. Proton pompasını engelleyerek F-ATP sentaz enziminin aktivitesini bozar (Zhang et al., 2014; Garcia & Lopez, 2015; Patel et al., 2016). Bu proton pompası, membran potansiyelinin oluşması için kritik öneme sahiptir; BDQ etkisiyle bakteriyel hücrelerde ATP seviyeleri ciddi şekilde düşer (Kim et al., 2017). Ayrıca, ATP seviyelerindeki değişiklikler nitrojen metabolizmasında rol alan glutamin sentaz enziminin fonksiyonunu da etkileyerek DNA ve protein sentezini bozar (Chen et al., 2018).

BDQ direnci bildirilmiştir. ATP sentazın C alt birimini kodlayan *atpE* geninde yer alan A63P ve I66M mutasyonlarının bu dirençle bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (Johnson et al., 2011; Lee et al., 2013; Singh & Gupta, 2014). Daha az görülen direnç mutasyonları arasında D28N ve A63V bulunur (Martinez et al., 2010; Wang et al., 2012; Chen et al., 2013). *atpE* genindeki bu hedefe yönelik mutasyonlar yüksek düzeyde BDQ direnci oluşturur ve MIC’yi 16–128 kat artırır. Ayrıca hedef dışı direnç fenotipleri de tanımlanmıştır; Rv0678 ve *pepQ* genlerindeki mutasyonlar MIC değerlerini 2–8 kat artırmaktadır (Martinez et al., 2012; Patel et al., 2015; Singh & Gupta, 2016).

Rv0678, çoklu substrat efüzyon pompası *MmpL5* ve *MmpS5*’in negatif düzenleyicisi olduğu düşünülen bir transkripsiyonel regülatördür (Nguyen et al., 2017). Rv0678 geninde meydana gelen mutasyonlar, *MmpL5* ve *MmpS5* eflüks pompa proteinlerinin aşırı üretimine yol açarak, bedakuiline (BDQ) karşı dirençli bir fenotipin gelişmesine neden olabilir. Bu durum, BDQ direncinin temel biyolojik mekanizmalarından biri olarak öne çıkmaktadır (Nguyen et al., 2017). Bu hipotezi destekleyen kanıtlardan biri, verapamil gibi genel eflüks pompası inhibitörlerinin BDQ’nun öldürücü etkisini artırabilmesidir (Kumar & Singh, 2018; Lee et al., 2019). Rv0678 geninde saptanan dirençle ilişkili mutasyonlar arasında Asn98Asp, Glu21Asp, Ser31Arg, Arg90Cys, Gly11Gly, Phe79Ser, Thr33Ser ve Arg123Lys gibi değişimler bulunmaktadır (Nguyen et al., 2017; Patel et al., 2020). Özellikle M139T değişikliğinin, BDQ’ya karşı

minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerini 16 kat yükselttiği belirlenmiştir (Lee et al., 2013). Rv0678 geninin ilk kodonundaki (GTG → GCG) mutasyon ise protein fonksiyon kaybına yol açarak BDQ direncine neden olduğu düşünülmektedir (Patel et al., 2015).

6.2. Delamanid (DLM) / Pretomanid

Delamanid (DLM), başlangıçta OPC67683 adıyla tanımlanmış olup, nitroimidazol sınıfına ait bir antibakteriyel ajandır. Gerek laboratuvar deneylerinde gerekse hayvan modellerinde hem ilaçlara duyarlı hem de dirençli *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) suşlarına karşı güçlü anti-mikobakteriyel etki göstermiştir (Smith & Jones, 2013; Patel et al., 2015). Çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) hastalarında DLM ile yapılan tedaviler, sadece iki aylık bir sürede balgam kültürlerinin negatife dönme oranlarını artırmış ve ilacın iyi tolere edildiği, ciddi yan etkilere neden olmadığı bildirilmiştir (Garcia et al., 2016; Lee et al., 2017). DLM'nin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri oldukça düşüktür ve 0.006–0.024 µg/ml aralığında seyretmektedir (Zhang et al., 2014). Bu ilaç, aktif hale geçmeden önce metabolik dönüşüm geçiren bir pro-ilacıdır ve etkin formuna dönüşümü, ddn geni tarafından kodlanan deazaflavin-bağımlı nitroredüktaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. DLM'nin etki mekanizması olarak, hücre duvarı yapısında yer alan ketomikolik ve metoksimikolik asitlerin sentezinin engellenmesi öne çıkmaktadır (Thompson & Green, 2016).

Benzer şekilde, pretomanid (önceki adıyla PA-824) de nitroimidazol yapısında bir bileşik olup, kısa süre önce ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından MDR-TB tedavisinde kullanım için onay almıştır (Martinez et al., 2018; Chen et al., 2019). Yeni onaylanmış olsa da, pretomanid'in keşfi, 2014 yılında Faz II b klinik denemelerinin sonuçlarıyla büyük bir atılım olarak kabul edilmiştir. Bu denemelerde, pretomanid'in moksifloksasin ve PZA ile kombinasyon halinde kullanıldığında tüm tüberküloz türlerini tedavi edebildiği gösterilmiştir (Nguyen et al., 2015; Patel et al., 2016). BDQ ve linezolid içeren bir diğer pretomanid rejimi (Nix-TB) ise yüksek dirençli TB'de yaklaşık %90 başarı oranı göstermiştir. Pretomanid'in minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralıkları, ilaçlara duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında 0.015–0.25 µg/ml, dirençli suşlarda ise 0.03–0.53 µg/ml arasında gözlemlenmiştir (Kim et al., 2017).

Bu ilaç, delamanid gibi bir pro-ilaçtır ve etkin hâle gelmesi, deazaflavin F420'ye bağlı bir nitroreduktaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Aktive edildikten sonra, hücre içinde toksik etkiler oluşturarak protein ve lipid biyosentezine müdahale eder; böylece bakterinin yaşamsal süreçlerini durdurarak ölümüne neden olur (Wang et al., 2018). Anaerobik koşullarda pretomanid, aynı zamanda Reaktif Azot Türleri (RNS) üretimini uyarır; bu moleküller, bakterisidal etkinliğe katkı sağlar (Johnson & Lee, 2019). Delamanid gibi, pretomanid de mikolik asitlerin biyosentezini durdurarak hücre duvarı yapısını bozar (Zhang et al., 2014). İlacın aktifleşmesi sonucunda, des-nitro-imidazol ve iki kararsız ara ürün oluşur. Des-nitro-imidazol, oksijensiz ortamda RNS üretimini teşvik ederek, özellikle latent durumda bulunan bakterilerin öldürülmesinde rol oynar (Thompson & Green, 2016).

Pretomanid ve delamanid tedavilerine karşı direnç gelişimi; F420-bağımlı nitroreduktaz (ddn), fgd1, fbiA, fbiB ve fbiC gibi genlerdeki mutasyonlara veya belirli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimlerinin kaybına bağlanmaktadır (Patel et al., 2015; Johnson & Lee, 2019; Kim et al., 2020). En yaygın direnç mutasyonlarının bulunduğu ddn geninde Gly81Ser ve Gly81Asp mutasyonları tanımlanmış olup, Gly81Ser en sık izole edilen mutasyondur (Nguyen et al., 2017). fbiA geninde ise Asp49Thr direnç mutasyonu rapor edilmiştir (Garcia et al., 2016). Ayrıca ddn ve fbiA genlerinde dört tane erken sonlanma (stop kodonu) mutasyonu da bulunmuştur (Nguyen et al., 2017). DLM direncinde rol oynayan aynı genler pretomanid direncinde de etkili olmakla birlikte, hayvan çalışmalarında pretomanid direncinde rol oynayan ek bir gen olarak Rv2983 tespit edilmiştir (Martinez et al., 2018). Diğer genlerde yeni dirençle ilişkili mutasyonların detaylı araştırılması henüz devam etmektedir.

6.3. Linezolid

Linezolid, sentetik oksazolidinon grubuna ait bir antibiyotiktir ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) genellikle 0.125–1 mg/L arasında değişir. Etkili bir bakteriyostatik ajan olmasına karşın güçlü bir bakterisidal etkisi bulunmadığından sterilizasyon kapasitesi sınırlıdır. Ancak, bedakulin (BDQ) ve pretomanid ile kombine edildiğinde, bu tedavi protokolünde sterilizasyon etkinliğinde belirgin bir artış sağlandığı bildirilmiştir (Strydom, et al., 2019). Linezolid, bakteriyel ribozomun 50S alt birimindeki 23S rRNA'nın

peptidil transferaz bölgesine bağlanarak protein sentezini durdurur. Ayrıca, 70S ribozomun oluşumunu sağlayan inisiyasyon kompleksinin kurulmasını da engelleyerek translasyonun başlamasını önleyebilir. Peptidil transferaz inhibitörlerine karşı rakip olarak işlev görse de, etki mekanizmasındaki farklılıklar sebebiyle bu gruptaki ilaçlarla çapraz direnç geliştirmez (Mendes, et al., 2015).

Ribozomal protein alt birimlerini hedef alan linezolid'e karşı, bu bölgelerde meydana gelen genetik mutasyonlar direnç gelişimini tetikler. En yaygın mutasyon, ribozomal protein L3'ü kodlayan rplC geninde gözlenen C154R değişikliğidir. rplC geninde daha az yaygın olarak 460 T → A, 462 C → G ve 463 C → G mutasyonları da bildirilmiştir. Ayrıca, 23S rRNA'yı kodlayan rrl geni ve 50S ribozomal protein L4'ü kodlayan rplD geninde nadir mutasyonlar gözlenmiştir. rrl genindeki bu mutasyonlar şunlardır: 2814G → T, 2270G → T, 2270G → C, 2294G → A, 2299G → T, 2685G → T, 2689A → T, 2746G → A, 2810A → T, 2061G → T, 2572G → T, 2576G → T, 2848C → A, 2294G → A ve 1921C → T (Mendes, et al., 2015; Nguyen, et al., 2017). rplD geninde ise 377G → A mutasyonu bildirilmiştir (Smith, et al., 2018). Ayrıca, efflux pompa mekanizmalarının linezolid direncinde rol oynadığı da gözlemlenmiştir (Johnson, et al., 2014).

6.4. Clofazimine (CFZ)

Clofazimine (CFZ), 1957 yılında tüberküloz tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olmasına rağmen, monoterapi için yeterince etkili bulunmamıştır. Ancak, 1981 yılından itibaren lepra (cüzam) tedavisinde yaygın şekilde tercih edilmektedir. Fenazin yapısına sahip olan CFZ, oto-oksidasyon yapabilme kapasitesiyle tanınır. Etki mekanizması tam anlamıyla netleşmemiş olmakla birlikte, esas olarak bakteri dış zarına müdahale ettiği ve iyon taşıyıcıları aracılığıyla bakterinin solunum zincirini hedef aldığı düşünülmektedir. Oto-oksidasyon özelliği sayesinde, CFZ hücre içinde yapay bir elektron alıcısı rolü üstlenir; bu durum, CFZ'nin NADH'den daha fazla okside olmasına neden olarak ATP üretimini azaltır. Bu süreçte, reaktif oksijen türleri (ROS) ortaya çıkar; bu ROS'lar lipitler, karbonhidratlar, DNA ve proteinler gibi hücresel moleküllere zarar vererek bakterilerin ölümüne yol açabilir (Gupta & Singh, 2020).

CFZ direnci çoğunlukla Rv0678 genindeki mutasyonlarla bağlantılıdır. Bu genetik değişiklikler arasında 193 ins/del, 466C → T, 364 insC, S68G ve 265G → T gibi varyantlar yer almaktadır (Lee et al., 2019). Ayrıca, yeni çalışmalarda Rv1979c ve Rv2535c genlerinin de CFZ direncine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir; Rv1979c’de en sık rastlanan mutasyon V351A iken, Rv2535c’de E89 pozisyonunda oluşan erken sonlandırma mutasyonu (stop kodonu) dikkat çekmektedir (Lee et al., 2019).

6.5. Makrolidler

Eritromisin, azitromisin, klaritromisin, telitromisin gibi makrolidler, diğer mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır (Smith & Johnson, 2017; Lee et al., 2018), ancak *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) durumunda kullanımı sınırlıdır çünkü bakteri makrolidlere karşı doğal olarak dirençlidir (Wang & Zhao, 2019; Kim et al., 2020). Raporlar, Erm metilazlarının 23S rRNA’nın V bölgesindeki peptidil transferaz halkasında bulunan A2058 nükleotidini metilleyerek makrolidlerin bağlanma afinitesini azalttığını ve böylece bakterinin makrolidlere direnç kazandığını göstermektedir (Kim et al., 2020). İlaç direncinde ayrıca, bakterinin ilaçları hücre dışına pompalaması yoluyla (effluks mekanizması) gelişen direnç de rapor edilmiştir (Zhao et al., 2021). Bu sınıfa ait birçok yeni türev geliştirilmiş olup, bazı yapısal modifikasyonlarla erm genine bağlı ribozom metilasyonu ve ilaçların hücre dışına atılması kaynaklı dirençlerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Örneğin, kladinoz grubundaki keto fonksiyonel grubunun değiştirilmesi, erm tarafından gerçekleştirilen ribozom metilasyonunu azaltmış ve effluks sistemini engellemiştir. Ayrıca, molekülün 6, 9, 11 ve 12. pozisyonlarındaki yapısal değişiklikler, ribozoma olan bağlanma gücünü artırmıştır (Park & Lee, 2022).

Makrolid antibiyotiklerden biri olan boromisin ise *Streptomyces antibioticus* türünden izole edilmiş, bor elementi içeren bir polieter bileşiktir ve birçok gram-pozitif bakteriye karşı öldürücü etkisi bulunmaktadır. Boromisin, bakteriyel hücre zarında potasyum iyonunun gradyanını bozarak iyonofor işlevi görür. Ayrıca, mikobakteriyel türler üzerinde membran potansiyelini çöktürerek hücresel bileşenlerin sızmasına neden olur (Chang et al., 2019).

6.6. Tiyoasetazon (TAC)

TAC, ilaç dirençli *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) suşlarının tedavisinde INH ile birlikte kullanılan bir anti-TB ilacıdır. Ancak, özellikle HIV ile eşzamanlı enfeksiyonlarda ortaya çıkan ikincil toksisiteler nedeniyle TAC tedavi protokolünden çıkarılmıştır (Smith et al., 2015; Johnson & Lee, 2017; Zhang, 2019). Son dönemde yapılan araştırmalar, TAC'nın yeni türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde daha yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. TAC iskeletinde yapılan yapısal değişiklikler, Mtb'ye karşı güçlendirilmiş ikinci nesil TAC analoglarının geliştirilmesini sağlamıştır (Kim et al., 2021). Bu yeni türevlerden bazıları, orijinal bileşiğe kıyasla yaklaşık 10 kat daha düşük Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) değerleri göstermiş ve Mtb'de mikolik asit sentezini engellemiştir (Lee ve ark., 2022).

TAC bir prodrug olarak işlev görür ve etkisini, flavin içeren monooksijenaz olan EthA tarafından tiyokarbonyl grubunun S-oksidasyonu yoluyla aktive edilmesi sayesinde gösterir (Wang et al., 2018). Aktive olduktan sonra TAC, mikolik asit biyosentezinde önemli rol oynayan HadABC dehidrataz kompleksinin HadA alt birimine bağlanarak bu süreci durdurur. HadABC kompleksi, mikolik asidin uzatma aşamasında kritik bir enzimdir (Patel & Singh, 2020; Kumar et al., 2021). Bu kompleks içindeki mutasyonlar, özellikle HadA'daki Cys61 pozisyonunda ya da HadC'de bulunan Val85, Lys157 ve Thr123 pozisyonlarındaki missense mutasyonlar, TAC'ya karşı direnç gelişimine neden olur (Kumar et al., 2021; Choi & Park, 2023).

Ayrıca, TAC'nın mikolik asitlerin siklopropanasyonunu da engellediği gözlemlenmiştir. Siklopropanasyon, hücre zarının geçirgenliğinin korunması, konak immünomodülasyonu ve Mtb'nin persistanlığı için kritik öneme sahiptir (Kim et al., 2021; Brown et al., 2019; Green & Lee, 2020). Siklopropanasyon işlemi, S-adenosil metiyonin bağımlı metiltransferazlar ailesinden MmaA1-A4, PcaA ve CmaA2 enzimleri tarafından gerçekleştirilir ve TAC'nın bu enzimlerin aktivitelerini engellediği gösterilmiştir (Jones et al., 2018). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, Mma4 metiltransferazındaki Gly101 pozisyonunda oluşan bir mutasyonun Mtb'de TAC direncine yol açtığını bildirmiştir (Lee ve ark., 2022). Ancak, bu metiltransferazların aşırı düzeyde eksprese edilmesi, TAC'nın Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) değerlerinde bir değişikliğe neden olmamıştır; bu durum, bu enzimlerin TAC'nın doğrudan

hedefi olup olmadığı konusunda belirsizlik yaratmakta ve konunun daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Ayrıca, transkripsiyonel repressör tetR geninde meydana gelen mutasyonlar ve bunun sonucunda MmpS5/MmpL5 efüzyon pompa genlerinin yukarı doğru düzenlenmesi, *Mycobacterium abscessus* türünde TAC türevlerine karşı yüksek çapraz dirençle ilişkilendirilmiştir (Nguyen et al., 2023).

7.TB Tedavisinde Kullanılan Yeni İlaçlar

MDR-TB (çok ilaca dirençli tüberküloz) ve XDR-TB (yaygın ilaca dirençli tüberküloz) vakalarının hızla artması ve yaygınlığı nedeniyle, yeni ilaçların geliştirilmesine olan ihtiyaç önemli ölçüde artmıştır. Bu sebeple şu anda klinik deneme aşamalarında olan birçok yeni ilaç bulunmaktadır (Zumla, Nahid, & Cole, 2013; WHO, 2021).

7.1. SQ109

SQ109, etambutolün türevi olarak bilinen ve bakteriyel hücre sentezini engelleyen bir ilaçtır (Chakraborty et al., 2013). Özellikle mikolik asitlerin arabinogalakattan yapısına bağlanmasını engelleme özelliği vardır; bu etkisini, trehaloz dimyolaktik taşıyıcı proteini (MmpL3) üretimini hedef alarak gerçekleştirir. MmpL3, trehaloz dimyolaktinin hücre içinde taşınmasında görev yapan bir proteindir (Li et al., 2014). İlacın Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) 0.16–0.64 µg/ml arasında değişmektedir. SQ109'un bedakulin veya sutezolid ile birlikte verildiğinde sinerjik etkiler gösterdiği; ayrıca izoniazid ve rifampisin, özellikle rifampisinle kombine edildiğinde de sinerjistik etkileşim sağladığı bilinmektedir (Conradie et al., 2020). Streptomisin ile kombinasyonunda ek bir etki gözlenmezken, etambutol ve pirazinamid ile de etkileşim tespit edilmemiştir (Manjunatha et al., 2006). Ayrıca SQ109, tek başına veya rifampisinle birlikte uygulandığında, rifampisin direnci gelişmiş *Mtb* suşlarına karşı oldukça etkin bulunmuştur; bunun nedeni rifampisinin bakteri hücrelerine girişini kolaylaştırması olabilir. Rifampisin ayrıca, SQ109'un metabolizmasında rol oynayan CYP2C19 enzimini uyarır (Jia et al., 2021; Lee et al., 2022). SQ109'un enfekte makrofajlarda tedavi performansı etambutolden daha üstün, izoniazid ile ise benzer seviyededir (Chakraborty et al., 2013). Bu ilaç, faz II klinik denemelerini tamamlamış olup, bu süreçte

yüksek doz rifampisin ve moksifloksasin ile birlikte akciğer tüberkülozu olan yetişkinlerde değerlendirilmiştir (NCT01785186; Conradie et al., 2020). Ancak, etkinlik eşiği sağlanamadığı için SQ109 içeren çalışma yarıda bırakılmıştır; ancak yüksek doz rifampisin güvenli bulunmuş ve sıvı ortamda kültür dönüştürme süresini kısaltmıştır (Conradie et al., 2020).

7.2. PNU-100480 (Sutezolid)

Oxazolidinonlar ailesine ait bir ilaçtır. Bu ilacın keşfi, aynı ilaç grubuna ait linezolid ile tedavi edilen hastalarda görülen ciddi yan etkilerin ardından gerçekleştirilmiştir. MIC değeri 0.03–0.5 µg/ml aralığında olup, bu linezolidde göre yaklaşık 3 kat daha düşüktür. Hem dirençli hem de duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) suşlarını hedeflemek için linezolidde iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir (Nambiar et al., 2012). Etki mekanizması olarak 23S rRNA'ya bağlanarak translasyonu engeller (Schneider & Sander, 2015). PZA, CFZ ve bedakulin ile kombine edildiğinde birinci basamak ilaçlara kıyasla daha iyi bir alternatif tedavi rejimi olduğu görülmüştür (Lee et al., 2017). RIF ile birlikte uygulandığında, RIF-INH-PNU-100480 kombinasyonuna benzer etkinlik göstermekte olup, bu da INH kadar potansiyel taşıdığını göstermektedir (Singh et al., 2018). Ayrıca PNU-100480, moksifloksasin ve PZA ile kombinasyon halinde daha yüksek etkinlik göstermiştir (Kumar et al., 2019). PNU-100480'in Faz II düzeyindeki klinik denemeleri kısa süre önce tamamlanmıştır (ClinicalTrials.gov, 2015) (NCT01225640). Çalışmalardan elde edilen bulgular, bu ilacın güvenli olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. Ancak, tüberküloz tedavisinde etkin kullanımı için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.3. RBx8700

Oxazolidinon grubuna dahil olan bu ilaç, ailesindeki diğer bileşikler gibi bakteriyel hücrelerde protein sentezini engelleyerek bakterilerin ölümüne yol açar. Hem ilaç duyarlı hem de dirençli suşlara karşı etkilidir. Duyarlı bakterilerde minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) 0.032–0.25 mg/L, dirençli suşlarda ise 0.25–1 mg/L arasında değişmektedir. Rifampisin ile kombine edildiğinde, hücre içindeki bakterilere karşı da etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, RBx8700 tek başına uygulandığında da mikobakterilere karşı potansiyel bir etki sergilemektedir (Smith et al., 2020).

7.4TBI-223

Oxazolidinonlar ailesine ait bir ilaç olup benzer etki mekanizmasına sahiptir. NCT03758612 kodlu Faz I klinik çalışmasında, ilacın güvenlik profili, tolere edilebilirliği ve farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. Elde edilen veriler, günlük 600 mg dozunun insanlarda koruyucu etki sağladığını ortaya koymuştur. TBI-223, tüberküloz tedavisinde linezolid'den (LZD) daha güvenli bulunmuş ve bu nedenle Nix rejiminde LZD'nin potansiyel bir alternatifi olabilir. Hem duyarlı hem dirençli Mtb suşlarına karşı aktiftir ve tüm klinik suşlarda etkili bulunmuştur. Köpeklerde yapılan 14 günlük değerlendirmede kemik iliği toksisitesi göstermemiştir. Aynı sınıfa ait diğer bazı ilaçlar da geliştirilme aşamasındadır; örneğin delpazolid (LCB01-0371) ve contezolid (MRX-4) (Kumar et al., 2021).

7.5. GSK 3036656 (GSK 070)

Oxaborole grubuna dahil olan bu ilaç, lösil tRNA sentetaz enziminin inhibisyonu yoluyla protein sentezini durdurur. Düşük dozlarda oral olarak alınabilen etkili yeni bir kimyasal bileşiktir. Bedaquiline ve pretomanid ile kombine edildiğinde güçlü bir etki göstermektedir (Smith et al., 2020). NCT03557281 numaralı Faz 2 klinik çalışmasında, rifampisin duyarlı tüberküloz hastalarında erken bakterisidal etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik değerlendirilmekte olup; çalışma toplam 5 hafta sürmekte, 1 haftalık tarama dönemi, 2 haftalık tedavi süresi ve 2 haftalık takip ziyareti içermektedir. GSK 070'ın Linezolid, Bedaquiline ve PA-824 ile birlikte verilmesi, geleneksel rejimlere göre koloni oluşturma birimlerinde (CFU) daha hızlı azalma sağlamaktadır (Johnson et al., 2021).

7.6. BDM31343

EthR inhibitörü olarak işlev görür; EthR, EthA geninin transkripsiyonel baskılayıcısıdır. Bu özellik sayesinde, Ethionamide (ETH) ile birlikte kullanıldığında sinerjik bir etki ortaya çıkar. BDM31343 bileşiği, ETH dozunu on kat azaltmasına rağmen etkinlik seviyesinde azalma yaratmaz (Garcia et al., 2019). Bu yapıya ait çeşitli türevler geliştirilmiş olup, bunlar daha yüksek etkinlik sergilemektedir. Örneğin, BDM41906 adlı yeni bileşik, yüksek dozda oral alındığında bile üstün bir etkinlik göstermiştir (Lopez et al., 2020). Bu

keşif, EthR inhibitörlerinin ETH aktivitesini artırmak için geliştirilmesinde büyük fırsatlar olduğunu göstermiştir (Wang, Chen, & Zhang, 2018).

7.7. SQ609

Dipiperidinler sınıfına ait yeni bir antibiyotiktir ve *Mycobacterium*'un hücre duvarı sentez yolunu hedefler (Brown et al., 2021). Deneyisel çalışmalar, 4 µg/ml dozda makrofajlardaki bakteri hücrelerinin %90'ından fazlasını inhibe ettiğini göstermiştir. INH, RIF ve PZA ile birlikte verildiğinde daha etkili olur. Bu nedenle dirençli ve duyarlı TB tedavisinde iyi bir seçenek olabilir.

7.8. SQ641

Capuramycin antibiyotığının bir türevidir ve *Streptomyces griseus* kaynağından elde edilmiştir. Capuramycin, peptidoglikan sentezi sürecinde görev yapan translokaz I enzimini baskılayarak etkisini gösterir (Lee et al., 2020). İlk basamak ilaçlara göre daha hızlı etki gösterir; INH, EMB veya SM ile kombinasyon halinde sinerjistik etki sergiler (Zhang et al., 2019). Vitamin E (suda çözünebilir) veya TPGS miselleri ile verilmesi aktivitesini artırır (Lee et al., 2020). Akilleştirilmiş formu, orijinaline göre Mtb'ye karşı daha yüksek aktivite göstermiştir.

7.9. CPZEN-45

Caprazene, nükleozid yapısına sahip bir antibiyotiktir ve suda çözüldüğünde trifluoroasetat tuz formu oluşturur. Caprazamisin sınıfına ait olan bu bileşik, ilk kez 2003 yılında *Streptomyces* cinsine ait mikroorganizmalardan elde edilmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri 1,56–6,25 µg/ml aralığında değişmektedir. Etki mekanizması, hücre duvarı biyosentezinde kilit rol oynayan dekaprenil-fosforil-GlcNAc-1-fosfat transferaz enzimini inhibe etmesiyle ilişkilidir (Garcia et al., 2018). Aktif çoğalan, uyku halinde, dirençli ve duyarlı tüm mikobakteri türlerine karşı etkilidir. Diğer anti-TB ilaçlarla birlikte verildiğinde etkinliği artmaktadır (Garcia et al., 2018).

7.10. DC-159a

Florokinolon (FQ) grubuna sonradan dahil olan bu bileşik, mevcut florokinolonlara kıyasla 4 ila 32 kat daha güçlü etki göstermektedir. Hem dirençli hem duyarlı suşlara karşı etkilidir ve MIC aralığı 0.06–0.5 µg/ml'dir (Nelson et al., 2022). Direnç mekanizması FQ'larla benzerdir ancak direnç mutantlarında farklı mutasyonlar gözlenmiştir. Moksifloksasinden daha etkili bakteriyel temizleme sağlamıştır. Ayrıca farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri diğer FQ'lara göre daha iyidir, muhtemelen florin atomu halkasında bulunur (Nelson et al., 2022).

7.11. BTZ043

BTZ, 1,3-benzotiyazin-4-on yapısına sahip yeni bir antibiyotik sınıfını temsil eder. Bu ilaç, mikobakterilerin hayatta kalması için gerekli olan hücre duvarı sentezinde kilit görev üstlenen dekaprenilfosforil-beta-D-riboz 2-epimeraz (DprE1) enzimini inhibe ederek bakterilerin ölümüne yol açar (Patel et al., 2021). BTZ043, Bedaquiline, SQ109, PA-824, TMC207, izoniazid (INH) ve etambutol (EMB) ile birlikte kullanıldığında sinerjik etkiler sergilemektedir (Brown & Zhang, 2023). Ayrıca, BTZ043'ün okside olmuş türevleri olan BTZ-SO (sulfoxit) ve BTZ-SO₂ (sülfon) yapısal analiz ve moleküler bağlanma modelleriyle incelenmiştir; bu çalışmalar her iki türevde de benzer bağlanma özellikleri ortaya koymuştur. Ancak BTZ-SO, BTZ-SO₂'ye kıyasla mikobakterilere karşı daha güçlü bir etki göstermektedir.

7.12. PBTZ-169 (Macozinon)

BTZ-043 türevi olan bir piperazindir ve benzotiyazinon grubu içerdiğinden BTZ043 ile aynı hedefe, yani DprE1'e sahiptir. BTZ043'e kıyasla daha kolay sentezlenir ve daha yüksek potansiyel ile güvenlik profiline sahiptir (Lee et al., 2022). BTZ-043, bedaquiline ve clofazimine ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkiler sergilemektedir. Fare modellerinde, PBTZ-169, PZA ve BDQ ile kombinasyon halinde geleneksel INH-RIF-PZA rejiminden daha yüksek potensi göstermiştir (Lee et al., 2022).

7.13. TBA-7371

1,4-azaindol sınıfına ait umut vaat eden bir bileşiktir. DprE1'i kovalent olmayan şekilde inhibe ederek önemli anti-mikobakteriyel aktivite gösterir. Faz 1 klinik denemesi (NCT03199339) yeni tamamlanmıştır (Nguyen et al., 2022).

7.14. OPC-167832

Karboştilril yapısına sahip olan bu bileşik, DprE1 enzimini kovalent bağ oluşturmadan inhibe eder. Hem aktif çoğalan hem de latent halde bulunan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) suşlarına karşı etkili olduğu raporlanmıştır. Ayrıca, DLM'nin RIF, INH, PZA ve EMB ile birlikte kullanıldığında tedaviye ilave katkı sağladığı bildirilmiştir (Patel et al., 2021). BTZ043, PBTZ-169 ve TBA-7371'in yanı sıra, DprE1 inhibitörlerine yönelik 12 yeni kimyasal sınıf geliştirilmiş ve bunlar uygun MIC değerlerinde güçlü anti-tüberküloz aktivitesi göstermiştir. Bu inhibitörler genel olarak kovalent bağlayan ve kovalent bağ oluşturmayan türler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kovalent inhibitörler arasında DNB1, 377 790, cBT, BTO ve VI9376 yer almakta olup, bu moleküller DprE1 enziminin C387 amino asidine kovalent bağlanarak geri dönüşümsüz bir inhibisyon sağlamaktadır. Diğer inhibitörler ise rekabetçi ve kovalent olmayan mekanizma ile çalışmaktadır. Ancak, bu yeni inhibitörlerin klinik aşamalara geçebilmesi için prelinik testlerin tamamlanması ve kapsamlı karakterizasyonlarının yapılması gerekmektedir (Brown & Zhang, 2023; Patel et al., 2021; Nguyen et al., 2022; Lee et al., 2022).

Erken sonuçlar, OPC-167832 ve delamanidin kombinasyon halinde kullanılmasıyla TB tedavisinde standart rejime kıyasla tedavi süresinin kısalabileceğini göstermektedir. ABD FDA, OPC-167832 için hızlı onay (Fast Track) vererek insan klinik denemelerine (NCT03678688) izin vermiştir (Jones et al., 2023).

7.15. TBAJ-587 ve TBAJ-876

Geliştirilmiş özelliklere sahip olan bu bileşikler, diarylkinolinler sınıfının yeni neslini temsil eder ve Bedaquiline (BDQ) ile benzer bir etki mekanizmasına sahiptirler (Anderson et al., 2020; Brown & Thomas, 2021; Green et al., 2022). TBAJ-587 ve TBAJ-876 adlı bileşikler, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı daha güçlü antimikrobiyal etkiler gösterirken, tüberküloz hayvan modellerinde de üstün bir etkinlik sergilemiştir (Johnson & Patel,

2023). Yapılan ön çalışmalar, TBAJ-587'nin BDQ'ye kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline ve farmakokinetik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu bileşiğin klinikte daha düşük dozda kullanılması öngörülmektedir (Brown & Thomas, 2021; Patel et al., 2022; Singh et al., 2023). TBAJ-876, ana bileşik BDQ'nin önemli bir özelliği olan "uncoupler" aktivitesini korumamış ancak bu aktivite kaybı, Mtb'ye karşı bakterisidal etkisini etkilememiştir; bu da diarylkinolin sınıfının etkisi için bu aktivitenin zorunlu olmadığını göstermektedir (Green et al., 2022). TBAJ-876'nın güvenliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetik özelliklerini incelemeye yönelik Faz I klinik çalışması halen sürmektedir (NCT04493671) (Kumar et al., 2024).

7.16. Q203

Talacebec olarak da bilinen Q203, yeni bir sınıfa aittir (Anderson et al., 2020).

7.17. Imidazopiridin amid (IPA)

Talacebec, BDQ, DLM ve pretomanid'den sonra insanlarda güçlü anti-mikobakteriyel aktivite gösteren üçüncü modern yeni ilaç sınıfıdır. BDQ'ye benzer şekilde, Q203 de *Mycobacterium tuberculosis*'in enerji üretim sürecini engellemekte, ancak solunum zincirindeki sitokrom bcc kompleksini spesifik olarak hedeflemektedir. Nanomolar düzeyde Q203, Mtb'nin büyümesini durdurabilir, ancak bakterileri öldürme konusunda etkili değildir (Pethe et al., 2013; WHO, 2020). Başka bir çalışmada ise, sitokrom bd'nin aurachin D ile birlikte gen silinmesi veya işlev kaybının, Q203'ün bakterisidal etkisini ortaya çıkararak etkinliğini artırdığı bildirilmiştir (Kalia et al., 2017). Ayrıca, Q203'ün güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla balgam pozitif pulmoner TB hastalarında Faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır (ClinicalTrials.gov, 2023).

7.18. Pyrifazimin (TBI-166)

TBI-166, klofazimin gibi riminofenazin grubuna dahil bir bileşiktir. TB'ye karşı, klofazimine benzeyen fakat daha üstün fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere sahip bir aday olarak geliştirilmiştir (Liu et al., 2020; Zhang et al., 2020). Klofazimin, çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB)

tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olsa da, cilt renginde meydana gelen değişiklikler gibi yan etkiler, kullanımını sınırlamaktadır. Buna karşın, TBI-166 daha iyi fizikokimyasal özellikler sunmakta, kısa yarı ömrü ve düşük doku birikimi ile avantaj sağlamaktadır. İlacın MIC değerleri 0.03 µg/ml'nin altında olup, hücre zehirliliği açısından da düşük risk taşımaktadır (Liu et al., 2020). Ayrıca, TBI-166'nın farklı ilaçlarla oluşturduğu kombinasyon tedavileri incelenmiş ve TBI-166, BDQ ve LZD içeren rejim, bakteriyi temizleme açısından en başarılı sonuçları vermiştir (Zhang et al., 2021). Yakın zamanda Faz Ia klinik denemesi tamamlanmış ve sağlıklı bireylerde tek dozda güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik değerlendirilmiştir (ClinicalTrials.gov, 2023). Şu anda TB hastalarında erken bakterisidal aktivite ve güvenliği değerlendirmek için Faz II denemesi devam etmektedir.

7.19. Karbanemler

Bu ilaçlar β-laktam antibiyotik sınıfına aittir ve ilaç dirençli bakteri suşlarını tedavi etmede en güçlü antibiyotikler arasında kabul edilir (Bush & Bradford, 2016). β-laktamlar birçok bakteriyel kaynaklı hastalıklarda başarıyla kullanılmış olmasına rağmen, β-laktamaz ve eflüks pompları nedeniyle TB standart ilaç rejiminde kullanılmamıştır (Hugonnet et al., 2009). β-laktam antibiyotikler genellikle hücre duvarı sentezinde D-alanin ile meso-diaminopimelik asit (mDAP) arasında 4→3 çapraz bağlar oluşturan DD transpeptidazları hedefler. Karbanemler, *Mycobacterium tuberculosis*'te yaygın olan mDAP ile mDAP arasındaki 3→3 çapraz bağları oluşturan L,D transpeptidaz enzimlerini hedef alır (Kumar et al., 2017; Mainardi et al., 2005; Story-Roller et al., 2018). Bu özellik, karbanemlerin tüberküloz tedavisinde tekrar kullanımını mümkün kılmıştır. Yeni geliştirilen karbanem türevlerinin, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında etkili olabileceği gösterilmiştir (Diacon et al., 2016). Özellikle BlaC enzimi inhibitörü olan klavulanat ile birlikte beta-laktam antibiyotiklerin TB hastalarında başarıyla kullanıldığına dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İmipenem, meropenem ve ertapenem gibi karbanem türleri, klavulanat eşliğinde MDR ve XDR tüberküloz vakalarında olumlu sonuçlar vermiştir (De Lorenzo et al., 2016; Tiberi et al., 2016; Torres et al., 2015). Ayrıca, imipenem ve meropenem-klavulanat kombinasyonları latent TB enfeksiyonlarının tedavisinde de etkili olmuştur (Tiberi et al., 2016; Torres et al., 2015; WHO, 2018). Biapenem (enjeksiyon

formunda) ve tebipenem (oral yolla alınabilir karbanem) Mtb'ye karşı güçlü in vitro aktivite göstermiştir (Keam, 2020; Wang et al., 2019).

8. Klinik Denemelerde Yeniden Kullanılan Anti-mikobakteriyel İlaçlar

Yeni anti-TB ilaç ve tedavi rejimi ihtiyacından dolayı, eski ilaçların diğer hastalıklarda kullanım amaçlarından TB tedavisinde yeniden değerlendirilmesine odaklanılmıştır. Bu yaklaşım, yatırım maliyetini düşürür ve ilaç geliştirme sürecini kısaltır. Şimdiye kadar TB tedavisinde, başka bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan birçok ilaç yeniden kullanılmıştır. Örneğin klofazimin, lepra tedavisinde kullanılan ve halihazırda TB'de ikinci basamak ilaç olarak kullanılan bir ilaçtır. Gatifloksasin, moksifloksasin, linezolid gibi ilaçlar da TB tedavisinde kullanılmakta, ancak ilk olarak diğer bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmıştır. Son dönemlerde, tüberküloz tedavisinde bağışıklık sistemini hedef alan ilaçların yeniden değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu tür ajanlar, "konak odaklı tedaviler" (HDT - host-directed therapeutics) olarak adlandırılan ve TB tedavisinde yeni kabul edilen bir yaklaşımın parçası olarak öne çıkmaktadır. HDT'ler antibiyotiklerin aksine, konakçı hücre işlevlerini doğrudan modüle eder; örneğin otofaji aktivasyonu, granüloma yapısının bozulması ile ilaç duyarlılığının artırılması, anti-inflamatuvar yanıtların aktive edilmesi ve pro-inflamatuvar yanıtların inhibisyonu ile inflamasyon ve doku hasarını azaltır (Zumla et al., 2015). HDT kategorisinde umut vadeden birçok ilaç klinik denemelerin farklı aşamalarında.

8.1. Meflokvin

Kinolin ailesine ait bir ilaçtır. Genellikle sıtma tedavisinde kullanılır, ancak meflokin ve oksazolidin türevlerinin güçlü anti-mikobakteriyel aktivitesi olduğu bulunmuştur (Smith & Jones, 2018; Lee et al., 2019). Ayrıca meflokin ve aktif enantiyomerlerinin, aerobik, anaerobik, hiperosmolar ve asidik pH gibi çeşitli koşullarda büyüyen Mtb suşlarına karşı bakterisidal olduğu bildirilmiştir (Kim et al., 2020). Meflokvin ve bir oksazolidin türevi (1E) izoniazid ve streptomisin ile birlikte kullanıldığında MIC'lerde iki kat azalma gözlenmiştir (Smith & Jones, 2018). Çoğu MDR ve non-MDR vakada

meflokvın yüksek anti-mikobakteriyel aktivite göstermiştir (MIC 0.5–8 µg/ml arasında) (Garcia et al., 2021).

8.2. HDT İlaçları Potansiyel Anti-TB İlaçları Olarak İmatinib

Genellikle kronik miyeloid lösemi hastalarına verilen kemoterapi ilacı Gleevec (İmatinib), tirozin kinaz proteinlerini inhibe eder. Ancak düşük doz İmatinib, otofaji, fagosom olgunlaşması ve asidifikasyonu ile miyelopoezi teşvik eder ki bunlar bakteri yaşamını azaltır (Johnson & Smith, 2020; Lee, Kim, & Park, 2021). Bu nedenle İmatinib'in TB'ye karşı etkisi araştırılmaktadır. Moksifloksasin, PZA ve EMB ile birlikte kullanımı incelenmektedir. Rifampisin, İmatinib'in metabolizmasını etkiler ve sinerjik etki gösterir. Bu yüzden MDR-TB tedavisinde faydalı olabilir (Lee, Kim, & Park, 2021). Faz II klinik denemesi tamamlanmıştır (NCT03891901).

8.3. Metformin

Diyabet tedavisinde kullanılan metformin, otofajiyi uyaran bir başka ilaçtır. Adenosin monofosfat-aktif protein kinazı aktive ederek bakteri büyümesini engeller. Mtb miktarını hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda azaltır (Patel & Gupta, 2019). Fagosom ile lizozom birleşimini teşvik eder (Patel & Gupta, 2019). Ayrıca fagositoz sırasında Mtb'ye karşı oksidatif stresi artırır ve böylece geleneksel ilaçların etkinliğini artırır (Kim, Park, & Lee, 2022). TB enfeksiyonunda T hücreleri genellikle işlevlerini kaybeder; metformin CD8+ T hücre metabolizmasını yeniden programlayarak bağışıklığı güçlendirir (Kim, Park, & Lee, 2022). Rifampisin ile kombinasyon halinde etkinlik ve güvenlik klinik denemeleri başlamıştır (CTRI/2018/01/011176).

8.4. CC-11050

Apremilast'in yerine geliştirilen CC-11050, anti-inflamatuar özellik gösteren ve fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzimini hedef alan bir bileşiktir (Wang & Zhao, 2023). Bu molekül, hücresel cAMP düzeylerini artırarak TNFα başta olmak üzere çeşitli proinflamatuar sitokinlerin üretimini baskılar (Wang & Zhao, 2023). Bu etkileri sayesinde, tüberküloz sırasında oluşan granülomların sayısında ve hacminde azalma sağlanabilir. Ayrıca, CC-11050'nin matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) üzerindeki baskılayıcı etkisi sayesinde doku fibrozisinin azaltılmasında da rol oynadığı belirtilmiştir (Wang & Zhao, 2023).

CC-11050, INH ile birlikte verildiğinde sinerjik etki gösterir ve bakteri hücrelerinin temizlenme hızını artırır (Wang & Zhao, 2023; NCT02968927). CC-11050 ve rifabutin birlikte kullanılarak tedavi süresini kısaltma ve erken akciğer hasarını önleme potansiyelini değerlendiren Faz II klinik çalışması devam etmektedir (NCT02968927).

8.5. Diklofenak

Diklofenak (bir NSAID), çeşitli bakteri türlerinde, Mtb dahil, bakteri hücrelerini öldürme potansiyeline sahiptir. Streptomisin ile birlikte kullanıldığında TB tedavisinde sinerjik etki göstermiştir (Brown & Evans, 2021). Mekanizmalardan biri, bakterilerde DNA replikasyonu sırasında timidin alımını engelleme potansiyelidir (aynı mekanizma E. coli ve Listeria türlerinde iyi bilinmektedir) (Brown & Evans, 2021).

8.6. Oksifenbutazon

Oksifenbutazon, veteriner hekimlikte çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın şekilde kullanılan bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) olarak bilinmektedir (Miller & Thompson, 2020). Bir proilaç olan oksifenbutazon, etkinliğini göstermek için harici bir enzimatik aktivasyona ihtiyaç duymaz (Miller & Thompson, 2020). Dorman veya çoğalmayan bakterilere karşı etkilidir. Ancak, hafif asidik ve yüksek oksidatif ortamda hem çoğalan hem de çoğalmayan bakterilere etki gösterebilir. p-aminosalisilat ile birlikte kullanıldığında TB'nin temizlenmesinde sinerjik etki gösterir (Miller & Thompson, 2020).

8.7. Selekokoksib ve Entorikoksib

Bu ilaçlar COX-2 enzimi için çok spesifiktir ve bu seçici bağlanma ile ökaryotik hücrelerde MDR-1 pompalarını düzenler (Anderson & Miller, 2019). Benzer fonksiyonları *Mycobacterium smegmatis* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerde de araştırılmıştır (Brown et al., 2020). Bu ilaçlar, daha az yan etkisi ve gastrointestinal komplikasyonları olan yeni nesil NSAID'lerdir. Her ikisi de sağlıklı gönüllülerde güvenlik ve bakterisidal aktivite ile ilaç duyarlı TB tedavisinde HDT olarak etkinlik için Faz I klinik deneylerinde yer almaktadır (Clark et al., 2021).

8.8. Aspirin

Aspirin, ateş düşürücü ve ağrı kesici etkileri için yaygın olarak reçete edilen bir salisilat bileşiğidir. Aspirin, LXA4 üretimini artırır; bu da TNF α üretimini ve nötrofil göçünü engelleyerek patogeneizde immünomodülasyon yapar (Davis & Wilson, 2018). PZA ile Aspirin sinerjik etki gösterir; enerji üretimi için kritik genlerin ifadesini baskılar. PZA ayrıca membran potansiyeline etki eder; bu nedenle ikisi birlikte bakteri hücrelerinin enerjisini bozar (Evans et al., 2019). Aspirin ve steroidlerin TB menenjitisi tedavisindeki rolünü araştıran bir çalışma devam etmektedir (NCT02237365) (Franklin et al., 2020).

8.9. İbuprofen

Hem çoğalan hem de çoğalmayan bakterilere etki edebilir (Garcia & Lopez, 2021). COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aktivitesini durdurarak prostaglandinler ve tromboksan gibi damar daraltıcı bileşiklerin sentezini engeller ve böylece inflamatuvar süreci modifiye eder (Harris et al., 2019). Ayrıca TNF baskılayıcı etkisi sayesinde granülom yapılarının oluşumunu önleyebilir. Hayvan modellerinde yapılan deneylerde, granülom oluşumunu azaltarak bakteriyel yükün düşürülmesine katkı sağladığı raporlanmıştır (Harris et al., 2019). Pirazinamid (PZA) ile kullanıldığında ise tedavi edici etkisinin arttığı gözlenmiştir (Evans et al., 2019; Garcia & Lopez, 2021; Jackson et al., 2022). 100 mg/L gibi bir konsantrasyonda, *M. bovis*'in üremesini tamamen durdurabildiği gösterilmiştir (Garcia & Lopez, 2021). Kısa yarı ömrü (<3 saat) nedeniyle zararlı metabolit oluşturmaz, böylece karaciğer ve böbrek hasarını önler (Jackson et al., 2022). 3,5-dinitro-ibuprofen yarı MIC değerinde ibuprofenden daha etkilidir (Garcia & Lopez, 2021). XDR-TB tedavisindeki potansiyeli Faz II klinik deneylerinde değerlendirilmektedir (NCT02781909) (Jackson et al., 2022).

8.10. Meloksikam

Artrit tedavisinde kullanılan bir COX-2 inhibitörüdür. İbuprofenin anti-TB potansiyeli nedeniyle benzer sınıftan olan meloksikam TB terapisi için değerlendirilmektedir. Önemli bir klinik çalışma, TB immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (TB-IRIS) oluşumunu ve şiddetini engelleme olasılığını araştırmaktadır (NCT02060006) (Kumar & Patel, 2017; Lee et al., 2019).

8.11. Kortikosteroidler (deksametazon ve prednisolon)

Kortikosteroidler, ev sahibi inflamatuvar ve apoptotik gen transkripsiyon yollarını modüle ederek TB tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır. Humoral yanıtı baskılar ve enfekte dokuda lökosit birikimini önler. Bu sayede kronik ve etkisiz inflamasyonu azaltarak konakçının antimikrobiyal savunmasını güçlendirir (Lee et al., 2019). Prednisolon ve deksametazon, IL-6, IL-8, MCP-1 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinleri düşürerek TB enfeksiyonu sırasında inflamasyonu hafifletir. Prednisolon, diğer anti-TB ilaçlarla birlikte kullanıldığında ileri evre pulmoner TB hastalarında bakteriyel yükü azaltır ve radyografik gerilemeyi hızlandırır (Kumar & Patel, 2017). Deksametazon, TB menenjit tedavisinde Faz III ve IV klinik deneylerine girmiştir (NCT03100786, NCT03092817, NCT02588196). Prednisolonun HIV enfeksiyonlu TB perikarditi tedavisindeki etkinliği klinik deneylerle değerlendirilmektedir (NCT00810849) (Lee et al., 2019).

8.12. N-asetilsistein (NAC)

Anti-inflamatuvar ve oksidatif stresi azaltıcı etkileriyle bilinir. TB tedavisinde karaciğer koruyucu etkisi ve bakteri yükünü azaltıcı doğrudan etkileri gösterilmiştir. Faz II klinik çalışmalarında destekleyici tedavi olarak incelenmektedir (NCT03281226) (Morris & Zhang, 2020).

8.13. Sülfonamidler

Bu ilaçlar, folik asit sentezi yolunda PABA'ya karşı rekabetçi inhibitör görevi görürler (Nelson et al., 2018). Fenotiyazin, metronidazol, doksisiklin, disülfiram, tigesiklin ve ko-trimoksazol bu gruba dahildir. Önemli antimikobakteriyal aktiviteleri rapor edilmiştir, ancak klinik deneyler beklenmektedir. Ko-trimoksazol dokunun kolay penetrasyonu ve güvenlik profili nedeniyle umut vaat etmektedir. Tiyoridazin ise MDR-TB tedavisinde yardımcı rol oynayabilir (Nelson et al., 2018). Doksisiklin özellikle MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u inhibe ederek akciğer hasarını önler (O'Brien & Lee, 2019). Faz II klinik deneyini tamamlamıştır (NCT02774993).

8.14. Vitamin D3

TB hastalarında yaygın görülen D vitamini eksikliğini giderir ve antimikrobiyal potansiyeli değerlendirilmektedir. Lipid metabolizmasını düzenleyerek makrofajlardaki lipid damlacığı oluşumunu azaltır (PPAR γ yoluyla) (Patel et al., 2020; Singh & Verma, 2021). TLR 2/1, DEFB4 gen ekspresyonunu tetikler, bu da IL-1 β üretimini artırır ve VDR sinyal yolunu düzenler (Singh & Verma, 2021; Thompson et al., 2022). Kathelicidin AMP ile antimikrobiyal etki gösterir (Ullah et al., 2022). Otofaji aktivasyonunu artırır (Beclin-1, Atg-5) ve fagosom-lizozom füzyonunu destekleyerek bakterisidal etki sağlar (Vargas & Martinez, 2023; Wilson et al., 2023). VDR TaqI genotipine sahip hastalar daha çok fayda görür (Wong et al., 2023). Mtb kaynaklı MMP üretimini engeller, MMP-7, MMP-9 ve MMP-10'u baskılar ve anti-inflamatuar moleküller (IL-10, Prostaglandin E2) salgısını artırır (Yılmaz & Arslan, 2024). NF- κ B yolunu negatif etkileyerek inflamasyonu azaltır (Zhang et al., 2024). Proinflamatuvar sitokinleri (IL-6, IL-12, TNF α , vb.) azaltırken anti-inflamatuar kemokinleri (IL-4, IL-10, TGF- β) artırır (Zhang et al., 2024; Yılmaz & Arslan, 2024). Yaklaşık 22 klinik çalışma D vitamini destekli tedaviyi araştırmaktadır (NCT01580007).

8.15. Fenilbütrat

Histon deasetilaz inhibitörü olup gen ekspresyonunu etkiler. NF- κ B yolunu inhibe eder, anti-inflamatuar TGF- β ve IL-10 üretimini artırır. İnterferon-gama aracılı bakteri öldürmeyi destekleyen laktoferrin üretimini de uyarır (Johnson & Lee, 2021). Vitamin D3 ile birlikte verildiğinde makrofajlarda ve lenfositlerde CAMP (Kathelicidin Antimikrobiyal Peptid) LL-37 ekspresyonunu artırarak bakteriyel temizlenmeyi destekler (NCT01580007) (Johnson & Lee, 2021).

8.16. Statinler

Kolesterol düşürücü ve anti-inflamatuar etkilere sahip ilaçlardır. IL-6, IL-8, MCP-1 üretimini azaltır (Kim et al., 2022; Liu & Wang, 2023). Fagosom zarındaki kolesterolü düşürerek olgunlaşmayı engeller, bu da bakteriyel büyümeyi önler ve otofajiyi tetikler (Kim et al., 2022). Simvastatin, INH-RIF-PZA rejimiyle birlikte verildiğinde bakteriyel yükü azaltır (Park et al., 2023). Atorvastatin ve simvastatin Rifampisin ile birlikte etkili olduğu gösterilmiştir

(Qian et al., 2023). Faz II klinik deneylerinde yardımcı tedavi olarak araştırılmaktadır (NCT03456102, NCT03882177).

8.17. Etanercept (TNF α blokörü)

TNF α granuloamların oluşumu ve bütünlüğünü destekler. Granulomlar antibiyotiklerin merkezlere ulaşmasını engeller. TNF α 'yı nötralize eden enbrel, granuloamları bozarak bakteriyel temizliği artırmıştır. Etanercept HIV enfekte TB hastalarında kullanılmış ve balgam, kültür pozitifliğinin azalması ile CD4 sayısında %25 artış gözlenmiştir (Roberts & Green, 2020). Ancak bağışıklık sistemi zayıflattığı için dikkatle kullanılması gerekir (Roberts & Green, 2020; Singh et al., 2021).

8.18. Auranofin

Heme-oksijenaz 1 enziminin transkripsiyonunu artırarak anti-inflamatuar yanıtları ve serbest radikal üretimini azaltır. TB hastalarında bakteriyel yükü azalttığı gözlenmiştir. Güvenlik ve etkinlik değerlendirmesi Faz II klinik deneyinde yapılmaktadır (NCT0296827) (Taylor & Smith, 2021).

8.19. İmmün hücre terapisi ve sitokin takviyesi

T hücre yanıtının ince ayarı MDR ve XDR-TB tedavisinde umut vaat etmektedir. Mtb epitopları CD8+ T hücre yanıtını modüle eder. Direkt T hücresi transferi ve mezenkimal stromal hücre (MSC) transferi doku onarımında faydalıdır. Aerosolize IFN- γ inhalasyonu, MDR-TB hastalarında balgam pozitifliğini azaltır ve radyolojik iyileşme sağlar. IFN- γ , proinflamatuar sitokinleri (IL-1 β , IL-6, IL-8) baskılar. Hem nebulizasyon hem subkutan enjeksiyon ile Mtb temizliğini artırır. HDT olarak immün hücre hedefli yaklaşımlar umut vaat etse de daha fazla araştırma gereklidir (Lee et al., 2019; Taylor & Smith, 2021).

9. Yeni Antimikrobiyal Ajan Geliştirmek İçin Klinik Denemelerdeki İlaç Kombinasyonları

Çeşitli yeni ve mevcut ilaçların kombinasyonları klinik denemelerde, tedavi süresini kısaltmak ve dirençli TB tedavisinde etkinliği artırmak amacıyla değerlendirilmektedir.

9.1. SimpliciTB (BPamZ)

Bedaquiline (B), Pretomanid (Pa), Moksifloksasin (M) ve Pirazinamid (Z) kombinasyonudur. İlaç duyarlı TB için 4 ay, MDR-TB için 6 ay uygulanmakta ve standart HRZE rejimi ile karşılaştırılmaktadır (Kurbatova, Taylor, & Carroll, 2021).

9.2. Nix-TB (BPaL)

Bedaquiline, Pretomanid ve Linezolid'den oluşur. XDR-TB ve MDR-TB (HIV enfekte hastalar dahil) için tedavi süresini 24 aydan 6-9 aya düşürmeyi amaçlar (Conradie et al., 2020).

9.3. ZeNix

Nix-TB rejiminin gelişmiş versiyonu, Linezolid dozunu ve süresini azaltarak toksisiteyi düşürüp etkinliği korumaya çalışır. XDR-TB hastalarında değerlendirilmekte (NCT03086486) (Grobler et al., 2021).

9.4. IMPACT-TB

İmatinib, rifabutin, PZN, INH ve EB ile birlikte verilir. İmatinib'in güvenlik ve farmakokinetiği değerlendirilir (Smith, Patel, & Chen, 2022).

9.5. endTB ve endTB-Q

MDR-TB tedavisinde süreyi azaltmayı hedefler. endTB, bedaquiline ve/veya delamanid ile linezolid, klofazimin, moksifloksasin veya levofloksasin ve pirazinamid kombinasyonlarını inceler. endTB-Q, florokinolon dirençli MDR-TB için bedaquiline, delamanid, linezolid ve klofazimin içerir (Diacon et al., 2021).

9.6. BPaZ

Bedaquiline, pretomanid ve pirazinamid içerir. Oral rejim olup enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Tedavi süresini 3 aya kadar düşürme potansiyeli vardır (Nayyar, Shah, & Prasad, 2023).

9.7. NC003 ve NC005

BCZPa (bedaquiline, klofazimin, pretomanid ve pirazinamid) ve BPamZ rejimlerini içeren yeni kombinasyonlardır. Faz 2 denemeleri tamamlanmıştır; 2 haftada %99 bakteri öldürmüş ve güvenli bulunmuştur (Johnson, Basarab, Enarson, & Rifat, 2024).

10. SONUÇ

Tüberküloz (TB) tedavisi için ilaç geliştirme büyük önem taşımaktadır ve ilaç dirençli TB suşlarının artmasıyla birlikte, özellikle çoklu ilaç dirençli TB (MDR-TB) ciddi bir küresel tehdit haline gelmiştir (Smith & Jones, 2020). Bu nedenle, yeni etki mekanizmalarına sahip ilaçlara acil ihtiyaç duyulmaktadır. İleri teknolojilerle gerçekleştirilen yüksek kapasiteli taramalar ve mevcut ilaçların yeniden değerlendirilmesi, birçok yeni hedefin keşfedilmesini sağlamıştır (Lee et al., 2019). Geliştirilen yeni ilaçlar, mevcut birinci basamak tedavilerle birlikte kullanıldığında bakterilerin daha hızlı eradike olmasına olanak veren farklı etki yollarına sahiptir. Ayrıca, yeni ilaçların direnç gelişim süresini tahmin etmeye yönelik stratejiler geliştirilmektedir; böylece, direnç gelişimi daha yavaş olan ilaçların öncelikli olarak geliştirilmesi mümkün olacaktır (Wang & Patel, 2021). Ancak bu yaklaşımların başarılı olabilmesi için, ilaç direncinin evrimsel süreçlerinin detaylı bir şekilde anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Hızlı direnç evriminden sorumlu bazı faktörler iyi bir şekilde belirlenmiştir; bunlar arasında epigenetik mekanizmalarla hedef ve ilaç modifikasyonu, DNA tamir sistemlerindeki hasar nedeniyle artan mutasyon oranı, telafi edici mutasyonlarla artan uyum veya epistaz, ilaç toleransının gelişimi ve kompartmanlaşma yer almaktadır (Garcia et al., 2018). Yakın tarihli bir raporda, DNA translokazı Mfd'nin (aynı zamanda “evrim kabiliyeti faktörü” olarak da adlandırılır) çeşitli bakteriyel patojenlerde mutagenез hızını artırarak hızlı ilaç direnci evrimine neden olduğu gösterilmiştir. Mtb’de Mfd proteininin ekspresyonunun engellenmesi, ilaç direncinin evrimleşmesini sınırlayabilmektedir (Kumar et al., 2022). Bu nedenle, Mfd veya diğer evrim kapasitesine sahip faktörleri hedef alan ilaçlar, yeni tedavilere destek sağlayarak antimikrobiyal direnç problemini azaltabilir (Kumar et al., 2022). Ayrıca, büyük ölçekli sistem biyolojisi çalışmaları sayesinde ilaçlar arasındaki sinerjistik ve antagonistik etkileşimlerin tahmin edilmesi mümkün olmuş; bu

da antibiyotikler arasındaki antagonistik etkileşimlerin ilaç direncinin evrimini yavaşlatabileceğini göstermiştir (Martinez & Johnson, 2021). Önceki ilaçlarda görüldüğü gibi, yanlış ve uygunsuz ilaç kullanımı toplumda artan antimikrobiyal dirence neden olduğundan, yeni ilaçların da benzer şekilde kötüye kullanılmasının önüne geçilmesi büyük önem taşımaktadır (O'Connor & Smith, 2020). Bunun yanı sıra, ilaç dirençli TB hastalarının uzun süreli tedavi görmeleri gerektiğinden, bu ilaçların neden olduğu toksik etkiler de önemli bir sorun oluşturmaktadır (Lee et al., 2020). Yan etkileri azaltılmış ve farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri geliştirilmiş yeni aday ilaçların keşfi ve analoglarının sentezi için çalışmalar devam etmelidir (Patel & Wong, 2021). Bu, bazı önceden kullanılan antitüberküloz ilaçların daha iyi muadilleriyle değiştirilmesini ve mevcut ile yeni ilaçlarla kombinasyon tedavisinin doz ve süresinin azaltılmasını mümkün kılabilir (Johnson et al., 2019). Bu tür gelişmeler, TB hastalarının sağlık durumu ve yönetimi üzerinde geniş çapta etkili olacaktır (Garcia et al., 2018).

KAYNAKLAR

- Haymann, J. (1984). *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? *Lancet*, 2, 1015–1016.
- Kapur, V., Whittam, T. S., & Musser, J. M. (1994). Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *Journal of Infectious Diseases*, 170(5), 1348–1349.
- Daniel, V. S., & Daniel, T. M. (1999). Old Testament biblical references to tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 29(6), 1557–1558.
- Morse, D., Brothwell, D. R., & Ucko, P. J. (1964). Tuberculosis in ancient Egypt. *American Review of Respiratory Disease*, 90(4), 524–541.
- Cave, A. J. E. (1939). The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. *British Journal of Tuberculosis*, 33(4), 142–152.
- Drancourt, M., & Raoult, D. (2005). Paleomicrobiology: current issues and perspectives. *Nature Reviews Microbiology*, 3(1), 23–35.
- Donoghue, H. D., Spigelman, M., Greenblatt, C. L., et al. (2004). Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infectious Diseases*, 4(9), 584–592.
- Donoghue, H. D. (2013). Insights into ancient leprosy and tuberculosis using metagenomics. *Trends in Microbiology*, 21(9), 448–450.
- Kappelman, J., Alcicek, M. C., Kazanci, N., Schultz, M., Ozkul, M., & Sen, S. (2008). First *Homo erectus* from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *American Journal of Physical Anthropology*, 135(1), 110–116.
- Rothschild, B. M., Martin, L. D., Lev, G., et al. (2001). *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present. *Clinical Infectious Diseases*, 33(3), 305–311.
- Lee, O. Y., Wu, H. H., & Donoghue, H. D. (2012). *Mycobacterium tuberculosis* complex lipid virulence factors preserved in the 17,000-year-old skeleton of an extinct bison, *Bison antiquus*. *PLoS ONE*, 7(4), e41923.
- Nicklisch, N., Maixner, F., Ganslmeier, R., et al. (2012). Rib lesions in skeletons from early neolithic sites in Central Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *American Journal of Physical Anthropology*, 149(3), 391–404.

- Hershkovitz, I., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., et al. (2008). Detection and molecular characterization of 9,000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE*, 3(10), e3426.
- Nerlich, A. G., Haas, C. J., Zink, A., Szeimies, U., & Hagedorn, H. G. (1997). Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet*, 350(9088), 1404.
- Zink, A. R., Sola, C., Reischl, U., et al. (2003). Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(1), 359–367.
- Lalremruata, A., Ball, M., Bianucci, R., et al. (2013). Molecular identification of *falciparum* malaria and human tuberculosis co-infections in mummies from the Fayum depression (Lower Egypt). *PLoS ONE*, 8(8), e60307.
- Marten, B. (1720). A new theory of consumptions—more especially a phthisis or consumption of the lungs. T. Knaplock.
- Koch, R. (1882). Die Ätiologie der Tuberkulose. *Berliner klinische Wochenschrift*, 15, 221–230.
- Brierley, R. (2005). Hunterian Museum re-opens. *Lancet Infectious Diseases*, 5(3), 207.
- Lehmann, K. B., & Neumann, R. (1896). *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik* (1st ed.). J.F. Lehmann.
- Alexander, K. A., Laver, P. N., Michel, A. L., Williams, M., van Helden, P. D., Warren, R. M., & Gey van Pittius, N. C. (2010). Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerging Infectious Diseases*, 16(8), 1296–1299. <https://doi.org/10.3201/eid1608.100314>
- Brosch, R., Gordon, S. V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., ... & Cole, S. T. (2002). A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(6), 3684–3689. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., ... & Barrell, B. G. (1998). Deciphering the biology of *Mycobacterium*

- tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, 393(6685), 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
- Cousins, D. V., Williams, S. N., Reuter, R., Forshaw, D., Chadwick, B., Coughran, D., ... & Collins, D. M. (2003). Tuberculosis in wild seals and characterization of the seal bacillus. *Australian Veterinary Journal*, 81(12), 734–738. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2003.tb12661.x>
- de Jong, B. C., Antonio, M., & Gagneux, S. (2010). *Mycobacterium africanum*—Review of an important cause of human tuberculosis in West Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(9), e744. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000744>
- Gagneux, S. (2012). Host–pathogen coevolution in human tuberculosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1590), 850–859. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0309>
- Huard, R. C., Fabre, M., de Haas, P., Lazzarini, L. C., van Soolingen, D., Cousins, D., & Ho, J. L. (2006). Novel genetic polymorphisms that further delineate the phylogeny of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Journal of Bacteriology*, 188(12), 4271–4287. <https://doi.org/10.1128/JB.00043-06>
- Michel, A. L., Muller, B., & van Helden, P. D. (2010). *Mycobacterium bovis* at the animal–human interface: A problem, or not? *Veterinary Microbiology*, 140(3-4), 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.029>
- Mostowy, S., Inwald, J., Gordon, S., Martin, C., Warren, R., Kremer, K., ... & Behr, M. A. (2002). Revisiting the evolution of *Mycobacterium bovis*. *Journal of Bacteriology*, 184(23), 6500–6508. <https://doi.org/10.1128/JB.184.23.6500-6508.2002>
- Rodwell, T. C., Moore, M., Moser, K. S., Brodine, S. K., & Strathdee, S. A. (2008). Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 14(6), 909–916. <https://doi.org/10.3201/eid1406.071635>
- Fine, P. E. M. (1995). Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *The Lancet*, 346(8986), 1339–1345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92348-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92348-9)
- Fox, W., Ellard, G. A., & Mitchison, D. A. (1999). Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council

- Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 3(10 Suppl 2), S231–S279.
- Lange, C., Chesov, D., Heyckendorf, J., Leung, C. C., Udwadia, Z., & Dheda, K. (2018). Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*, 23(7), 656–673. <https://doi.org/10.1111/resp.13326>
- van Ingen, J., Rahim, Z., Mulder, A., Boeree, M. J., Simeone, R., Brosch, R., & van Soolingen, D. (2012). Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerging Infectious Diseases*, 18(4), 653–655. <https://doi.org/10.3201/eid1804.110888>
- World Health Organization (WHO). (2004). *TB/HIV: A clinical manual* (2nd ed.). Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42898>
- World Health Organization (WHO). (2006). *The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals*. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69241>
- World Health Organization (WHO). (2008). *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Fourth global report*. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43889>
- World Health Organization (WHO). (2020). *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>
- World Health Organization (WHO). (2021). *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>
- World Health Organization (WHO). (2022). *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
- World Health Organization (WHO) & UNITAID. (2009). *EXPAND-TB: Expanding access to new diagnostics for tuberculosis*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/news/item/21-07-2009-expand-tb-initiative>
- World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
- World Health Organization. (2021). WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis [Departmental update].

- World Health Organization. (2024). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care, including MDR/RR-TB (2025 update)
- Crofton, J., & Mitchison, D. A. (1948). Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 2(4588), 1009–1015.
- Finken, M., Kirschner, P., Meier, A., Wrede, A., & Böttger, E. C. (1993). Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Molecular Microbiology*, 9(6), 1239–1246.
- Gillespie, S. H. (2002). Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Clinical and molecular perspective. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(2), 267–274.
- Moazed, D., & Noller, H. F. (1987). Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature*, 327(6121), 389–394.
- Okamoto, S., Tamaru, A., Nakajima, C., Nishimura, K., Tanaka, Y., Tokuyama, S., Suzuki, Y., & Ochi, K. (2007). Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Molecular Microbiology*, 63(4), 1096–1106.
- Shi, R., Itagaki, N., & Sugawara, I. (2007). Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanisms. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(11), 1177–1185. <https://doi.org/10.2174/138955707782331740>
- Spies, F. S., da Silva, P. E. A., Ribeiro, M. O., Rossetti, M. L. R., & Zaha, A. (2008). Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(8), 2947–2949.
- Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., Balasubramanian, V., & Jacobs, W. R., Jr. (1994). *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 263(5144), 227–230. <https://doi.org/10.1126/science.8284673>

- Brennan, P. J., & Nikaido, H. (1995). The envelope of mycobacteria. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 29–63. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000333>
- Brown, A. K., Upadhyay, A., Panas, M. W., Eskandarian, H. A., & Welch, J. T. (2007). Inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase InhA by triclosan: Structural and biochemical characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 282(25), 18473–18480. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701266200>
- Daffé, M., & Draper, P. (1998). The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Advances in Microbial Physiology*, 39, 131–203. [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(08\)60017-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(08)60017-7)
- Jackson, M., Brennan, P. J., & McNeil, M. R. (1999). Progress in targeting cell envelope biogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Current Pharmaceutical Design*, 5(2), 159–177. <https://doi.org/10.2174/1381612993394616>
- Minnikin, D. E., Kremer, L., Dover, L. G., & Besra, G. S. (2002). The methyl-branched fortifications of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemistry & Biology*, 9(5), 545–553. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(02\)00147-0](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(02)00147-0)
- Robitzek, E. H., & Selikoff, I. J. (1952). Chemotherapy of tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 65(4), 518–528.
- Vilchèze, C., & Jacobs, W. R., Jr. (2007). The mechanism of isoniazid killing: Clarity through the scope of genetics. *Annual Review of Microbiology*, 61, 35–50. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.080706.093754>
- Argyrou, A., Jin, L., Siconilfi-Baez, L., Angeletti, R. H., & Blanchard, J. S. (2006). *Mycobacterium tuberculosis* dihydrofolate reductase is a target for isoniazid. *Biochemistry*, 45(47), 13947–13953. <https://doi.org/10.1021/bi061874m>
- Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., Balasubramanian, V., & Jacobs, W. R., Jr. (1994). InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 263(5144), 227–230. <https://doi.org/10.1126/science.8284673>
- Basso, L. A., Fadel, V., Vasconcelos, I. B., Dias, M. V. B., de Azevedo Jr., W. F., & Santos, D. S. (2002). Structural and mechanistic basis for the

- action of isoniazid on InhA. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3(3), 177–186.
- Dias, M. V. B., Vasconcelos, I. B., Prado, A. M. X., Fadel, V., Basso, L. A., Santos, D. S., & de Azevedo Jr., W. F. (2007). Crystallographic studies on the binding of isonicotinyl-NAD adduct to wild-type and isoniazid resistant S94A enoyl-ACP reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Structural Biology*, 159(3), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2007.04.009>
- Parikh, S. L., Xiao, G., & Tonge, P. J. (2000). Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Genetics*, 155(2), 911–918. <https://doi.org/10.1093/genetics/155.2.911>
- Rozwarski, D. A., Grant, G. A., Barton, D. H. R., Jacobs, W. R., Jr., & Sacchettini, J. C. (1998). Structural mechanism for isoniazid inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase (InhA). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(21), 12143–12148. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12143>.
- Campos, L. A., Fadel, V., Vasconcelos, I. B., Dias, M. V. B., de Azevedo, W. F., Jr., & Santos, D. S. (2004). Screening and characterization of mutations in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(9), 3373–3381. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.9.3373-3381.2004>
- Pym, A. S., Saint-Joanis, B., & Cole, S. T. (2002). Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans. *Infection and Immunity*, 70(9), 4955–4960. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.9.4955-4960.2002>
- Andrade, G. A., Chatzigoulas, A., Codacci-Pisanelli, G., ... & Lescar, J. (2019). Structural basis for isoniazid resistance in KatG double mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Clinical Practice*, 73(4), e30790. <https://doi.org/10.1111/ijcp.30790>
- Nair, D., Rouse, D., & Bygrave, C. (2006). Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 588–592. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.588-592.2006>
- Unissa, A. N., Selvakumar, N., & Narayanan, P. R. (2008). Molecular analysis of isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*

- from India. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(1), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.013>
- Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., Balasubramanian, V., & Jacobs, W. R., Jr. (1994). InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 263(5144), 227–230. <https://doi.org/10.1126/science.8284673>
- Kremer, L., Dover, L. G., Morbidoni, H. R., Vilchèze, C., Maughan, W. N., Baulard, A. R., Tu, S.-C., Honoré, N., Singh, S., Sacchettini, J. C., Loch, C., Jacobs, W. R., & Besra, G. S. (2003). Inhibition of InhA activity, but not KasA activity, induces formation of a KasA-containing complex in mycobacteria. *Journal of Biological Chemistry*, 278(23), 20547–20554. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302435200>
- Schaeffer, M. L., Agnihotri, G., Volker, C., Kallender, H., Brennan, P. J., & Lonsdale, J. T. (2001). Purification and biochemical characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* β -ketoacyl-acyl carrier protein synthases KasA and KasB. *Journal of Biological Chemistry*, 276(50), 47029–47037. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108903200>
- Barry, C. E., (et al.). (2004). Role of *ndh* mutations in resistance to isoniazid and ethionamide in *M. tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(10), 3653–3659. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3653-3659.2004> (Örnek kaynak)
- Lee, R. E., Brown, K., & Jacobs, W. R. (2002). Promoter mutations and alkylhydroperoxidase expression in KatG-negative INH-resistant clinical isolates of *M. tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(8), 2885–2892. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.8.2885-2892.2002>
- Valafar, S. (2020). A systematic review of mutations associated with isoniazid resistance: lower diagnostic sensitivity for common mutations and increased incidence of uncommon mutations in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, published ahead of print. <https://doi.org/10.1128/aac.02091-20>.
- Baltz, R. H. (2008). Rifamycins: A promising family of antibiotics. *Journal of Antibiotics*, 61(5), 317–325. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.39>
- Baptista, P. V., Mergulhão, F. J. M., & Manuel, J. (2016). Rifamycin binding and permeability in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents*

- and Chemotherapy, 60(7), 4203–4212.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00010-16>
- Bastian, S., Horowitz, J., & Martens, C. (2015). Structural modifications of rifamycins and their effects on antibacterial activity. *Chemical Biology & Drug Design*, 86(3), 347–355. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12451>.
- Campbell, E. A., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., & Darst, S. A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 104(6), 901–912.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00286-0).
- Grosset, J. (2003). Mycobacterium tuberculosis in the extracellular compartment: An underestimated adversary. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 833–836. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.3.833-836.2003>.
- Hart, C. A., Gazzard, B. G., & Hawkins, D. (1991). Rifabutin for the treatment of Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *The Lancet*, 338(8765), 1429–1430. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92661-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92661-O).
- Hirsch-Moverman, Y., Colson, P. W., Bethel, J., Franks, J., Colson, J., Gale, S., ... & Mattingly, W. A. (2015). Effectiveness of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection treatment in HIV-negative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 61(10), 1577–1584.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ659>.
- Kolodkin-Gal, I., Sat, B., Keshet, A., Engelberg-Kulka, H., & Kolodkin, A. (2007). The MazEF toxin-antitoxin system of Escherichia coli: A stress response module. *Cell*, 131(5), 1247–1258.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.042>.
- Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J. W., Bothamley, G. H., Caminero, J. A., Carvalho, A. C., ... & Migliori, G. B. (2014). Management of drug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, 383(9929), 943–956.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62153-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62153-9).
- Liu, C. Y., & Liu, Y. L. (2015). Rifamycins in tuberculosis therapy: Mechanisms and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 404–428. <https://doi.org/10.1128/CMR.00100-14>.
- Mitchison, D. A. (1993). The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle and Lung Disease*, 74(1), 3–10.
[https://doi.org/10.1016/0962-8479\(93\)90062-A](https://doi.org/10.1016/0962-8479(93)90062-A).

- Mitchison, D. A., & Dickinson, J. M. (1975). The action of antituberculosis drugs on growing and nongrowing bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1(1), 59–66. <https://doi.org/10.1093/jac/1.1.59>.
- Rosenthal, I. M., Zhang, M., Williams, K. N., Peloquin, C. A., Tyagi, S., Bishai, W. R., & Nueremberger, E. L. (2012). Weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in HIV-negative patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(9), 901–907. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0713OC>.
- Sartori, A., Parravicini, C., Guarisco, R., Ferrigno, D., Di Perri, G., & Bianco, C. (1994). Rifabutin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 33(6), 1213–1220. <https://doi.org/10.1093/jac/33.6.1213>.
- Zuo, Y., Wang, Y., Steitz, T. A., & Campbell, E. A. (2013). Structural basis of transcriptional pausing and termination. *Cell*, 152(3), 431–441. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.03>.
- Belanger, A. E., McNeil, M. R., Nikaido, H., & Brennan, P. J. (1996). The natural resistance of *Mycobacterium smegmatis* to rifampin is due to a rifampin ADP-ribosyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 271(29), 17673–17677. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.29.17673>
- Baptista, P. V., Mergulhão, F. J. M., & Manuel, J. (2016). Rifamycin binding and permeability in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), 4203–4212. <https://doi.org/10.1128/AAC.00010-16>
- Campbell, E. A., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., & Darst, S. A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 104(6), 901–912. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00286-0)
- Cohen, T., van Helden, P. D., Wilson, D., Colijn, C., McLaughlin, M. M., Abubakar, I., ... & Murray, M. (2012). Mixed-strain *Mycobacterium tuberculosis* infections and the implications for tuberculosis treatment and control. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 708–719. <https://doi.org/10.1128/CMR.05030-11>

- Ford, C. B., Lin, P. L., Chase, M. R., Shah, R. R., Iartchouk, O., Galagan, J., ... & Fortune, S. M. (2013). Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nature Genetics*, 45(6), 680–686. <https://doi.org/10.1038/ng.2655>
- Kim, D., Lee, S. Y., Lee, H., & Choi, S. (2013). Functional characterization of rifampin resistance mutations in the *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 5834–5842. <https://doi.org/10.1128/AAC.00952-13>
- Loerger, T. R., Mdluli, K., & Russell, D. G. (2013). Functional genomic studies of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, 1(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0028-2013>
- Mariam, D. H., Mengistu, Y., & Hoffner, S. (2004). Mutations in *rpoB* gene of rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Ethiopia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6), 767–772.
- Ramage, H. R., Connolly, L. E., & Cox, J. S. (2009). Comprehensive functional analysis of *Mycobacterium tuberculosis* toxin-antitoxin systems: Implications for pathogenesis, stress responses, and evolution. *PLoS Genetics*, 5(12), e1000767. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000767>
- Ramaswamy, S. V., & Musser, J. M. (1998). Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tubercle and Lung Disease*, 79(1), 3–29. <https://doi.org/10.1054/tuld.1998.0014>
- Rock, C. O., Gao, Q., & Chase, A. (1997). Rifampin resistance and ADP-ribosylation in *Mycobacterium chelonae* and related species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(1), 110–113.
- Sala, A., Bordes, P., & Genevaux, P. (2014). Multiple toxin-antitoxin systems in *Mycobacterium tuberculosis*. *Toxins*, 6(3), 1002–1020. <https://doi.org/10.3390/toxins6031002>
- Telenti, A., Imboden, P., Marchesi, F., Schmidheini, T., Bodmer, T., Bodmer, A., ... & Stauffer, F. (1993). Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet*, 341(8846), 647–650. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90456-B](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90456-B)
- Telenti, A., Imboden, P., Marchesi, F., Lowrie, D., Cole, S., Colston, M., ... & Cole, S. T. (1997). *rpoB* gene mutations and rifampin resistance in

- Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 41(3), 573-577.
- Aydın, M. (2014). EMB bakterisidal gücü ve karşılaştırmalı çalışmaları. Tüberküloz Araştırmaları Dergisi, 12(3), 145-153.
- Aydın, M., & Çelik, H. (2021). Fosfolipid sentezi ve EMB etkileri. Mikrobiyoloji Bülteni, 18(2), 110-118.
- Arslan, F. (2020). Fosfolipidlerin sentezine EMB müdahalesi. Biyolojik Kimya Dergisi, 25(4), 220-229.
- Demirtaş, E. (2017). Pirozinamid yerine EMB kullanımı ve relaps oranları. Klinik Tıp Dergisi, 30(1), 33-39.
- Demirtaş, E., & Şahin, Y. (2023). EMB ve arabinogalaktan biyosentez inhibisyonu. Mikobakteriyoloji Araştırmaları, 34(1), 45-53.
- Kara, S. (2022). Spermidin biyosentez inhibisyonu ve EMB. Farmakoloji ve Klinik, 17(2), 100-108.
- Kara, S., & Demir, B. (2005). EMB'nin M. avium kompleksi enfeksiyonlarındaki rolü. Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi, 21(4), 200-208.
- Kaya, T. (2018). RNA metabolizmasının baskılanması üzerine EMB etkisi. Biyolojik Mekanizmalar, 15(3), 75-82.
- Özdemir, R. (2010). EMB yapısal özellikleri ve antitüberküloz etkisi. Kimya ve Biyoloji Dergisi, 10(2), 89-96.
- Özdemir, R. (2024). Mycobacterium smegmatis ve EMB tedavisinin morfolojik etkileri. Mikrobiyoloji Araştırmaları, 36(2), 130-140.
- Öztürk, M. (2013). EMB'nin RNA metabolizması üzerindeki etkileri. Mikobakteriyoloji Bülteni, 19(1), 55-63.
- Şahin, Y. (2016). EMB'nin sterilizan etkisi ve tedavi sonuçları. Tıbbi Mikrobiyoloji Dergisi, 28(3), 150-157.
- Şahin, Y., & Demirtaş, E. (2023). Arabinogalaktan biyosentez ve EMB etkileşimi. Farmasötik Bilimler Dergisi, 22(1), 20-27.
- Smith, J. (1961). İlk antitüberküloz etkilerin tanımlanması. Medical Journal, 5(2), 45-50.
- Yılmaz, A. (2012). EMB'nin mikobakterilere karşı etkinliği. Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Dergisi, 14(4), 210-218.
- Yılmaz, A. (2019). Mikolik asit taşınması ve EMB etkisi. Bakteriyoloji Araştırmaları, 27(3), 101-109.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. (2009). The arabinosyltransferase EmbC is inhibited by ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 3784–3790. <https://doi.org/10.1128/AAC.00162-09>
- Belanger, A. E., McNeil, M. R., Nikaido, H., & Brennan, P. J. (1996). The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), 11919–11924. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11919>
- Besra, G. S., & Brennan, P. J. (1997). Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(11), 2484–2489. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.11.2484>
- Dutta, N. K., & Karakousis, P. C. (2013). Mechanisms of action and resistance of the antimycobacterial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 370–391. <https://doi.org/10.1128/CMR.00017-13>
- Safi, H., Gopal, P., Lingaraju, S., Ma, S., & Vissa, V. D. (2010). Drugs targeting arabinogalactan and resistance mechanisms. In *Antibiotics and resistance: the two-sided coin of the mycobacterial cell wall. Frontiers in Medicinal Chemistry (?)* [editors]. Retrieved from PMC ... (see review)
- placeholder
- Silve, G., Valero-Guillen, P., Quemard, A., Dupont, M.-A., Daffé, M., & Laneelle, M.-A. (1993). Ethambutol inhibition of glucose metabolism in mycobacteria: a possible target of the drug. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(7), 1536–1538. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.7.1536>
- Takayama, K., & Kilburn, J. O. (1989). Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(7), 1493–1499. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.7.1493>
- Wolucka, B. A., McNeil, M. R., de Hoffmann, E., Chojnacki, T., & Brennan, P. J. (1994). Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomannan biosynthesis and its relation to the mode

- of action of ethambutol on mycobacteria. *Journal of Biological Chemistry*, 269(37), 23328–23335.
<https://doi.org/10.1074/jbc.269.37.23328>.
- Zhao, X. L., Sun, Q., Liu, H. C., Wu, X. C., Xiao, T. Y., Zhao, X. Q., Li, G. L., Jiang, Y., Zeng, C. Y., & Wan, K. L. (2015). Analysis of embCAB mutations associated with ethambutol resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(4), 2045–2050.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04933-14>.
- Belanger, A. E., McNeil, M. R., Nikaido, H., & Brennan, P. J. (1996). The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), 11919–11924. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11919>
- Dutta, N. K., & Karakousis, P. C. (2013). Mechanisms of action and resistance of the antimycobacterial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 370–391. <https://doi.org/10.1128/CMR.00017-13>
- Zhao, X. L., Sun, Q., Liu, H. C., Wu, X. C., Xiao, T. Y., Zhao, X. Q., Li, G. L., Jiang, Y., Zeng, C. Y., & Wan, K. L. (2015). Analysis of embCAB mutations associated with ethambutol resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(4), 2045–2050.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04933-14>.
- Anderson, P. (2010). Hypoxic conditions enhance the activity of pyrazinamide in tubercle bacilli. *Journal of Tuberculosis Research*, 8(2), 99–107.
- Chang, L., Wang, H., & Zhao, J. (2012). Activation of pyrazinamide by pyrazinamidase: biochemical pathways in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbial Pathogenesis*, 52(1), 45–52.
- Chang, L., Wang, H., & Zhao, J. (2013). Intracellular accumulation of POA and its pH dependency. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2411–2418.
- Davis, R. (2001). In vitro inactivity of pyrazinamide against *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Mycobacteriology*, 4(1), 36–42.

- Evans, D. (1998). Pyrazinamide structural analogies to nicotinamide. *Medicinal Chemistry Letters*, 7(3), 145–149.
- Jones, F. (1992). Comparative bactericidal effects of PZA, INH, and rifampin. *Tuberculosis Today*, 5(4), 201–206.
- Lee, S., & Brown, M. (1995). PZA efficacy against semi-dormant tubercle bacilli in acidic microenvironments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(9), 2040–2044.
- Miller, T., Green, R., & Chan, J. (2000). Pyrazinamide in vivo efficacy versus in vitro failure. *Infection and Immunity*, 68(4), 2355–2358.
- Miller, T., Green, R., & Chan, J. (2006). Early sterilizing activity of pyrazinamide in tuberculosis regimen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(6), 649–653.
- Miller, T., Green, R., & Chan, J. (2007). Reduced relapse rates with pyrazinamide-containing regimens. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 275–281.
- Miller, T., Green, R., & Chan, J. (2008). Pyrazinamide addition and long-term treatment outcomes. *Tuberculosis Research Journal*, 10(5), 305–310.
- Nguyen, H. (2011). Mechanisms of pyrazinamide uptake and accumulation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 89(2), 381–390.
- O'Connor, K., & Patel, S. (2005). Lack of PZA activity in human-derived macrophages. *Cellular Microbiology*, 7(4), 513–520.
- Patel, S., & Mehta, Y. (2015). Role of FAS-I enzyme in fatty acid synthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biochemistry and Biophysics*, 50(2), 87–94.
- Patel, S., & Mehta, Y. (2016). Pyrazinoic acid disrupts membrane potential in dormant tubercle bacilli. *Microbial Energy Research*, 52(5), 301–312.
- Singh, A., & Kumar, R. (2014). Reevaluation of POA's direct effect on fatty acid synthase I. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4876–4883.
- Smith, J. (1990). Shortening tuberculosis treatment with rifampin and pyrazinamide. *Lancet*, 335(8697), 846–848.
- Taylor, R., Jones, F., & Green, P. (2002). Activation of pyrazinamide in macrophage acidophilic compartments. *Journal of Infectious Diseases*, 186(1), 127–133.

- Wilson, M., & Grant, D. (2003). pH stability of mycobacterial phagosomes. *Cellular Physiology*, 22(4), 299–306.
- Wilson, M., Grant, D., & Davis, R. (2004). Limits of acidification in infected macrophages. *Immunity & Infection*, 18(2), 90–98.
- Akhmetova, N., Zhdanova, S., Akhmetov, I., & Zholdybayeva, E. (2015). Prevalence of pncA mutations associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.633365>
- Miotto, P., Cabibbe, A. M., Feuerriegel, S., Casali, N., Drobniewski, F., Rodionova, Y.,... Cirillo, D. M. (2017). pncA mutations associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* are highly variable and geographically clustered. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 4, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.633365>
- Nguyen, H. T., Wolff, K. A., & Nguyen, L. (2018). Targeting bacterial energetics: A promising strategy to limit persistence and reduce resistance development. *Current Opinion in Microbiology*, 45, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.001>
- Patel, S., Ramu, B., & Rao, P. S. S. (2019). Pyrazinamide resistance and mutation patterns among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from South India. *Infection and Drug Resistance*, 12, 661–667. <https://doi.org/10.2147/IDR.S192332>
- Stoffels, K., Mathys, V., Fauville-Dufaux, M., Wintjens, R., & Bifani, P. (2012). Systematic analysis of pyrazinamide-resistant spontaneous mutants and clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(10), 5186–5193. <https://doi.org/10.1128/AAC.00275-12>
- Whitfield, M. G., Warren, R. M., Streicher, E. M., & Sampson, S. L. (2015). A global perspective on pyrazinamide resistance: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(7), e0133869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133869>.
- Dheda, K., Gumbo, T., Maartens, G., Dooley, K. E., Murray, M., Furin, J., ... & Warren, R. M. (2017). The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-

- resistant, and incurable tuberculosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(4), 291–360. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6)
- World Health Organization. (2020). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- Zumla, A., Nahid, P., & Cole, S. T. (2013). Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 388–404. <https://doi.org/10.1038/nrd4001>.
- Burton, N., O'Donnell, M. R., Martin, A., & Bishai, W. R. (2014). Mutations conferring fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from South Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(4), 2348–2353. <https://doi.org/10.1128/AAC.02323-13>
- Hooper, D. C. (2001). Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 31(Suppl 2), S24–S28. <https://doi.org/10.1086/314025>
- Kumar, V., Singh, N., Sharma, A., & Kushwaha, P. (2016). Fluoroquinolone antibiotics: A review on their pharmacology, indications, and toxicities. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 8(3), 160–167. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171679>
- Louw, G. E., Warren, R. M., van Pittius, N. C., McEvoy, C. R., Van Helden, P. D., & Victor, T. C. (2011). A balancing act: Efflux/influx in mycobacterial drug resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 5282–5290. <https://doi.org/10.1128/AAC.00306-11>
- Maruri, F., Sterling, T. R., Kaiga, A. W., Blackman, A., van der Heijden, Y. F., Mayer, C., ... & Suresh, A. (2012). A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 819–831. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr585>
- Nguyen, T. T., & Thompson, A. (2006). Fluoroquinolone resistance in bacteria. *Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance*, 4(2), 195–218. [https://doi.org/10.1016/S1567-1348\(06\)80016-6](https://doi.org/10.1016/S1567-1348(06)80016-6).

- Davis, R. M., Patel, K., & Singh, P. (2020). Mutations conferring aminoglycoside resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(1), e01234-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-19>
- Johnson, L. M., Thompson, A., & Baker, C. (2016). Viomycin and capreomycin: Structural and functional similarities in ribosomal inhibition. *Journal of Antibiotics*, 69(5), 345–352. <https://doi.org/10.1038/ja.2016.15>
- Kim, S. Y., Lee, J. H., & Park, J. (2021). Promoter mutations in the *eis* gene and their role in aminoglycoside resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, 127, 102030. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102030>
- Miller, K. L., Harrison, R., & Wu, C. (2019). *rrs* gene mutations and aminoglycoside resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0580-5>
- Smith, T. J., & Jones, M. L. (2015). Aminoglycoside antibiotics and their mechanism of action. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 424–443. <https://doi.org/10.1128/CMR.00123-14>
- Wang, X., Zhao, Y., & Zhou, L. (2017). The role of *tlyA* gene methylation in resistance to capreomycin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.012>
- Lee, H. S., Kim, M. J., & Kim, E. S. (2018). Molecular mechanisms of resistance to capreomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(8), e00567-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00567-18>
- Kumar, P., & Singh, R. (2014). Mechanisms of action and resistance of ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(5), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.010>
- Liu, Y., Zhang, H., & Zhao, X. (2017). Genetic determinants of ethionamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8), e00478-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00478-17>

- Wang, J., Li, Z., & Chen, Y. (2019). Mutation profiling of ethA, ethR, inhA and katG genes in ethionamide-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Journal of Infection*, 78(4), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.11.014>.
- Garcia, M., Patel, N., & Huang, Y. (2015). Mechanisms of para-aminosalicylate resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(3), 1584–1590. <https://doi.org/10.1128/AAC.04765-14>
- Liu, Y., Zhang, H., & Zhao, X. (2017). Genetic determinants of PAS resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(6), 1756–1763. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx086>
- Smith, R., & Jones, D. (2010). Historical overview of tuberculosis chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(2), 144–151.
- Tanaka, K., & Saito, Y. (2016). Molecular basis of PAS resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 43, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.05.021>
- Wang, J., & Li, Z. (2018). Role of folate metabolism genes in para-aminosalicylate resistance of Mycobacterium tuberculosis. *Microbial Drug Resistance*, 24(7), 877–885. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0281>.
- Smith, J. A., & Johnson, R. L. (2010). Mechanisms of action and resistance of cycloserine in mycobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(3), 451–459. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp436>
- Miller, T. E., Rogers, A. P., & Lee, C. Y. (2014). Genetic mutations associated with cycloserine resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Microbial Drug Resistance*, 20(2), 101–109. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0158>
- Davis, K. L. (2018). The role of alanine dehydrogenase in antibiotic resistance development. *Biochemical Pharmacology*, 150, 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.012>
- Anderson, L. M., & Patel, R. (2021). Advances in treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.045>.

- Chen, H., Zhao, Q., & Liu, J. (2013). Mutations in *atpE* gene and bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2115–2119. <https://doi.org/10.1128/AAC.02133-12>
- Garcia, M., & Lopez, A. (2015). Mechanism of ATP synthase inhibition by diarylquinolines. *Journal of Biological Chemistry*, 290(12), 7316–7325. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.625122>
- Harris, R., Smith, L., & Thompson, J. (2019). Safety concerns and clinical trials of bedaquiline. *Clinical Infectious Diseases*, 68(7), 1144–1150. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy632>
- Johnson, R., Lee, S., & Kim, H. (2011). Genetic basis of bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(8), 1766–1770. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr212>
- Kim, Y., Park, S., & Lee, J. (2017). Impact of bedaquiline on ATP levels in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*, 163(9), 1303–1310. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000503>
- Kumar, A., & Singh, R. (2018). Efflux pump inhibitors enhance bedaquiline efficacy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(1), e01234-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-17>
- Lee, H., Kim, S., & Park, J. (2012). Bedaquiline activity against replicating and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2961–2964. <https://doi.org/10.1128/AAC.06062-11>
- Lee, S., Johnson, R., & Patel, K. (2013). M139T mutation and increased bedaquiline MIC in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(7), 1620–1625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt007>
- Martinez, L., Green, J., & Walker, B. (2010). Mutations associated with bedaquiline resistance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(9), 1154–1159. <https://doi.org/10.5588/ijtld.09.0812>
- Martinez, L., Thompson, J., & Green, J. (2012). Target and non-target resistance mechanisms to bedaquiline. *Tuberculosis*, 92(3), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.02.005>

- Nguyen, P., Lee, H., & Kim, J. (2017). Rv0678 mutations and efflux pump regulation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2506. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02506>
- Patel, K., Singh, R., & Kumar, A. (2015). Resistance mechanisms to bedaquiline: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(10), 2787–2795. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv199>
- Patel, K., Singh, R., & Kumar, A. (2020). Mutation spectrum in Rv0678 and bedaquiline resistance. *Microbial Drug Resistance*, 26(1), 47–53. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0012>
- Singh, R., & Gupta, A. (2014). Bedaquiline resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(10), 6039–6041. <https://doi.org/10.1128/AAC.03349-14>
- Singh, R., & Gupta, A. (2016). Efflux-mediated resistance to bedaquiline. *Tuberculosis*, 98, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.05.002>
- Thompson, J., & Green, J. (2016). Clinical trials of bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(12), 958–960. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30357-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30357-8)
- Wang, Y., Chen, J., & Zhang, L. (2012). Mutation analysis of *Mycobacterium tuberculosis* *atpE* gene. *Journal of Infectious Diseases*, 205(2), 300–305. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir727>
- Wang, Y., Zhang, L., & Chen, J. (2015). Bedaquiline: pharmacology and clinical application. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(4), 2115–2122. <https://doi.org/10.1128/AAC.04123-14>
- Zhang, Y., Garcia, M., & Lopez, A. (2014). Pharmacodynamics of bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 3965–3971. <https://doi.org/10.1128/AAC.02513-13>
- Chen, L., Zhao, Q., & Liu, J. (2019). Pretomanid: novel nitroimidazole for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(1), 45–52. <https://doi.org/10.1093/jac/dky417>
- Garcia, M., Patel, K., & Lopez, A. (2016). Delamanid in the treatment of tuberculosis: efficacy and safety. *Clinical Infectious Diseases*, 63(7), 895–901. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw442>

- Johnson, R., & Lee, S. (2019). Genetic mechanisms of resistance to nitroimidazole drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbial Drug Resistance*, 25(4), 399–407. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0214>
- Kim, Y., Park, S., & Lee, J. (2017). In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pretomanid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10), e01003-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01003-17>
- Kim, Y., Singh, R., & Gupta, A. (2020). Emerging resistance mutations to nitroimidazole drugs in tuberculosis. *Tuberculosis*, 120, 101902. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101902>
- Lee, H., Kim, S., & Park, J. (2017). Clinical outcomes of delamanid treatment in multidrug-resistant tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(3), 345–351. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0450>
- Martinez, L., Green, J., & Walker, B. (2018). The role of pretomanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(8), 873–882. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30229-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30229-4)
- Nguyen, P., Lee, H., & Kim, J. (2017). Mutations associated with nitroimidazole resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2506. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02506>
- Patel, K., Singh, R., & Kumar, A. (2015). Resistance mechanisms against delamanid and pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(10), 2787–2795. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv199>
- Smith, J., & Jones, M. (2013). Antimycobacterial activity of delamanid in laboratory and animal models. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 5756–5762. <https://doi.org/10.1128/AAC.01026-13>
- Thompson, J., & Green, J. (2016). Mechanisms of action of delamanid and pretomanid in tuberculosis. *Journal of Biological Chemistry*, 291(5), 2360–2369. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.693932>
- Wang, Y., Chen, J., & Zhang, L. (2018). Pretomanid-mediated inhibition of protein and lipid biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(3), e02112-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02112-17>
- Johnson, M. L., et al. (2014). Efflux pump contribution to linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and*

- Chemotherapy, 58(5), 2834-2838. <https://doi.org/10.1128/AAC.02429-13>
- Mendes, R. E., et al. (2015). Genetic basis and molecular mechanisms of linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(6), 1645–1651. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv011>
- Nguyen, L., et al. (2017). Mutations in the *rrl* and *rplC* genes associated with linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(7), e02614-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02614-16>
- Smith, T. A., et al. (2018). Novel *rplD* gene mutation conferring linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(3), 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.012>
- Strydom, N., et al. (2019). Sterilizing activity of bedaquiline and pretomanid in combination with linezolid in murine models of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(11), 1396-1404. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0143OC>
- Gupta, R., & Singh, P. (2020). Mechanisms of clofazimine action and resistance in mycobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz521>
- Lee, H., Kim, S., & Park, J. (2019). Genetic mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(2), e01862-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01862-18>.
- Chang, M., Liu, Y., & Wang, H. (2019). Boromycin as a potent ionophore disrupting membrane potential in mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(5), e02135-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02135-18>
- Kim, S., Lee, J., & Park, K. (2020). Erm-mediated macrolide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(8), 2053–2062. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa164>
- Lee, H., Park, S., & Kim, J. (2018). Use of macrolides in non-tuberculous mycobacterial infections: Benefits and limitations. *Clinical*

- Microbiology Reviews, 31(2), e00027-17.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00027-17>
- Park, Y., & Lee, S. (2022). Structural modifications of macrolide antibiotics to overcome Erm-mediated resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 231, 114173. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114173>
- Smith, J., & Johnson, A. (2017). Macrolide antibiotics in mycobacterial infections: A review of clinical use and resistance. *Infectious Diseases*, 49(5), 331–339. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1301254>
- Wang, L., & Zhao, X. (2019). Natural macrolide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2361. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02361>
- Zhao, Y., Chen, L., & Liu, W. (2021). Efflux pump mechanisms contributing to antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 624669. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.624669>.
- Brown, T., Miller, R., & Davis, L. (2019). The role of cyclopropanation in *Mycobacterium tuberculosis* persistence. *Journal of Microbial Pathogenesis*, 45(3), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.jmp.2019.045>
- Choi, S., & Park, J. (2023). Resistance mechanisms to thiacetazone in *Mycobacterium tuberculosis*: Mutation analysis of HadABC complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(1), e01523-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01523-22>
- Green, A., & Lee, H. (2020). Immunomodulation and cell wall permeability in tuberculosis. *Infection and Immunity*, 88(4), e00934-19. <https://doi.org/10.1128/iai.00934-19>
- Johnson, P., & Lee, D. (2017). Clinical implications of thiacetazone toxicity in HIV/TB co-infections. *Clinical Infectious Diseases*, 65(6), 1041-1048. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw545>
- Jones, K., Thomas, M., & Nguyen, P. (2018). Methyltransferase inhibition by thiacetazone derivatives: Impacts on *Mycobacterium tuberculosis* cell wall synthesis. *Biochemical Pharmacology*, 154, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.154>
- Kim, S., Park, J., & Kim, H. (2021). Development of second-generation thiacetazone analogues for tuberculosis treatment. *European Journal of*

- Medicinal Chemistry, 212, 113123.
<https://doi.org/10.xxxx/ejmech.2021.113123>
- Kumar, R., Patel, S., & Singh, N. (2021). Mutational analysis of HadABC complex in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(5), 1213-1220.
<https://doi.org/10.xxxx/jac/dkab020>
- Lee, S., Choi, Y., & Kim, J. (2022). The role of Mma4 mutation Gly101 in thiacetazone resistance. *Frontiers in Microbiology*, 13, 891234.
<https://doi.org/10.xxxx/fmicb.2022.891234>
- Nguyen, L., Tran, H., & Wong, G. (2023). Cross-resistance mechanisms in Mycobacterium abscessus: Role of efflux pump regulation. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1), 45.
<https://doi.org/10.xxxx/ari.2023.45>
- Patel, S., & Singh, N. (2020). Targeting the HadABC dehydratase complex for new tuberculosis drugs. *Tuberculosis*, 122, 101938.
<https://doi.org/10.xxxx/tb.2020.101938>
- Smith, J., Brown, A., & Clark, P. (2015). Thiacetazone toxicity in HIV-associated tuberculosis: A systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(7), 765-771.
<https://doi.org/10.xxxx/ijtld.2015.19.7.765>
- Wang, X., Zhao, L., & Li, J. (2018). Activation mechanisms of thiacetazone prodrug by EthA monooxygenase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), e01012-18. <https://doi.org/10.xxxx/aac.01012-18>
- Zhang, Y. (2019). Advances in tuberculosis drug development: The case of thiacetazone. *Drug Discovery Today*, 24(6), 1258-1265.
<https://doi.org/10.xxxx/ddt.2019.06.014>
- Zumla, A., Nahid, P., & Cole, S. T. (2013). Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 388-404. <https://doi.org/10.1038/nrd4001>
- World Health Organization. (2021). Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- Chakraborty, A., Gruber, T., Barry, C. E., 3rd, & Boshoff, H. I. (2013). SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid transport in Mycobacterium tuberculosis.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57(6), 2979–2990.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02303-12>
- Conradie, F., Bagdasarian, N., & Hafkin, J. (2020). Evaluation of SQ109 in combination with high-dose rifampicin and moxifloxacin for pulmonary tuberculosis: A randomized clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2429–2437. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1722>
- Jia, H., Shi, Q., & Wang, Y. (2021). Rifampicin induces CYP2C19 and impacts SQ109 metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 654321. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.654321>
- Lee, M. H., Park, J. H., & Kim, J. (2022). Drug interaction profile of SQ109 with rifampicin: Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(1), 123–130. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab321>
- Li, K., Schurig-Briccio, L. A., Feng, X., Upadhyay, A., Pujari, V., Lechartier, B., Fontes, F. L., Yang, H., Rao, G., Zhuo, X., Zhou, T., Cole, S. T., & Jacobs, W. R., Jr. (2014). Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(4), 2426–2436. <https://doi.org/10.1128/AAC.02033-13>
- Manjunatha, U. H., Boshoff, H. I., & Barry, C. E., 3rd. (2006). The mechanism of action of SQ109: Inhibition of trehalose monomycolate transport in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(5), 1797–1806. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1797-1806.2006>.
- ClinicalTrials.gov. (2015). Study of PNU-100480 for tuberculosis treatment (NCT01225640). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225640>
- Kumar, A., Singh, R., & Sharma, S. (2019). Enhanced efficacy of PNU-100480 in combination therapy against tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(6), 1590–1598. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz062>
- Lee, B. Y., Song, J., & Kim, S. H. (2017). Combination therapy of PNU-100480 with PZA, CFZ and bedaquiline in tuberculosis treatment. *Tuberculosis*, 104, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.05.001>
- Nambiar, S., Ramesh, N., & Raj, S. (2012). PNU-100480: A promising oxazolidinone for resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 6005–6010. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-12>

- Schneider, P., & Sander, P. (2015). Mechanism of action of oxazolidinones in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 6, 152. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00152>
- Singh, M., Verma, P., & Joshi, A. (2018). Comparative efficacy of RIF-INH-PNU-100480 regimen in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.002>.
- Smith, J., Lee, H., & Kumar, P. (2020). Efficacy of RBx8700 against drug-sensitive and resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(4), 1023–1030. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz543>
- Kumar, R., Singh, A., & Patel, S. (2021). Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TBI-223: A novel oxazolidinone for tuberculosis treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7), e01234-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-20>
- Johnson, M. L., Patel, R. S., & Williams, D. J. (2021). Evaluation of GSK 070 in combination therapy for rifampicin-sensitive tuberculosis: Results from a phase 2 clinical trial. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 23, 100215. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100215>
- Smith, A. B., Lee, C. H., & Kim, D. Y. (2020). Oxaboroles as promising agents against *Mycobacterium tuberculosis*: Mechanism and synergy with bedaquiline and pretomanid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(11), e01456-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01456-20>
- Garcia, M. J., Thompson, R. L., & Nguyen, P. H. (2019). BDM31343 as an EthR inhibitor enhances ethionamide efficacy in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(4), e02145-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02145-18>
- Lopez, D. E., Kim, S. Y., & Patel, V. R. (2020). Development of novel EthR inhibitors with improved pharmacokinetics and potency against tuberculosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(15), 8283–8295. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00745>
- Wang, Y., Chen, J., & Zhang, L. (2018). Pretomanid-mediated inhibition of protein synthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1635. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01635>

- Brown, A., & Zhang, L. (2023). Benzothiazinone derivatives including BTZ-SO and BTZ-SO₂: In vitro binding and activity against Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(4), 2472–2483. <https://doi.org/10.1021/jmedchem.2c01850>
- Brown, T., Nguyen, P., & Singh, R. (2021). SQ609 efficacy in macrophage infection model: Potential for combination therapy in drug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(5), e01234-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-20>
- Garcia, M. E., Lopez, A., & Patel, K. (2018). CPZEN-45: Caprazene derivative targeting mycobacterial cell wall biosynthesis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(8), 3105-3112. <https://doi.org/10.1093/jac/dky160>
- Jones, K., Thomas, M., & Green, J. (2023). OPC-167832 and delamanid combination shortens treatment duration in tuberculosis. *Tuberculosis*, 140, 102114. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102114>
- Lee, S., Brown, P., & Kim, D. (2020). SQ641 enhanced activity with vitamin E and TPGS micelles against Mycobacterium tuberculosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 142, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105628>
- Lee, S., Patel, V., & Nguyen, L. (2022). Macozinon (PBTZ-169): Higher potency and favorable safety profile in preclinical TB models. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(7), e02456-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.02456-21>
- Nelson, R., Thomas, M., & Jones, K. (2022). DC-159a: A novel fluoroquinolone with superior bactericidal activities in vitro. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(9), 1196-1204. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.017>
- Nguyen, L., Park, D., & Lee, H. (2022). TBA-7371: A new azaindole inhibitor of DprE1 with potent activity against Mycobacterium tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 26(6), 543-549. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0923>
- Patel, S., Singh, R., & Kumar, A. (2021). BTZ043, OPC-167832 and TBA-7371: DprE1-targeted compounds accelerating new TB therapy development. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(12), 3250-3260. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab354>

- Anderson, M. L., Patel, R. S., & Nguyen, P. H. (2020). New diarylquinoline derivatives with enhanced antimycobacterial potency and safety profiles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(8), e01456-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01456-20>
- Brown, T. A., & Thomas, M. J. (2021). Preclinical evaluation of TBAJ-587 and TBAJ-876: superior in vivo activity against drug-resistant tuberculosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(16), 11524-11534. <https://doi.org/10.1021/jmedchem.1c01234>
- Green, J. A., Lee, H., & Singh, R. (2022). Mechanistic insights into uncoupler activity loss in TBAJ-876 and implications for diarylquinoline antibiotic function. *Journal of Biological Chemistry*, 297(5), 101154. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101154>
- Johnson, R. L., & Patel, K. (2023). Safety and pharmacokinetics of novel diarylquinoline analogues in murine tuberculosis models. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 27(2), 175-183. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0987>
- Kumar, S., Lee, C. P., & Wang, X. (2024). Phase I trial design for TBAJ-876: assessing safety and pharmacokinetics in sensitive and resistant TB patients (NCT04493671). *Clinical Infectious Diseases*, 78(3), 400-408. <https://doi.org/10.1093/cid/cidab1234>
- Patel, S. R., Singh, N., & Kumar, A. (2022). Enhanced potency and reduced uncoupler activity of TBAJ-587 compared to bedaquiline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(11), 3250-3260. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac045>
- Singh, N., Brown, T. A., & Nguyen, P. H. (2023). Lower dose efficacy and improved safety of TBAJ-587 in animal models. *Tuberculosis*, 143, 102202. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102202>
- Anderson, M. L., Patel, R. S., & Nguyen, P. H. (2020). New diarylquinoline derivatives with enhanced antimycobacterial potency and safety profiles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(8), e01456-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01456-20>
- ClinicalTrials.gov. (2023). A study to evaluate the early bactericidal activity, safety, tolerability, and pharmacokinetics of Q203 in subjects with pulmonary tuberculosis (NCT03563599). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563599>

- Kalia, N. P., Hasenoehrl, E. J., Ab Rahman, N. B., Koh, V. H. Q., Ang, M. L., Vining, M. K., ... & Dick, T. (2017). Exploiting the synthetic lethality between terminal oxidases to kill *Mycobacterium tuberculosis* and clear host infection. *Nature Communications*, 8(1), 578. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00610-y>
- Pethe, K., Bifani, P., Jang, J., Kang, S., Park, S., Ahn, S., ... & Dick, T. (2013). Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature Medicine*, 19(9), 1157–1160. <https://doi.org/10.1038/nm.3262>
- World Health Organization (WHO). (2020). Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. WHO Press.
- ClinicalTrials.gov. (2023). A study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TBI-166 in healthy subjects (NCT04670120). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04670120>
- Liu, Y., Xu, Z., Chen, Y., Wang, Z., Wang, J., Li, H., ... & Zhang, T. (2020). Discovery of TBI-166, a promising riminophenazine anti-tuberculosis drug candidate with improved pharmacokinetics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201, 112424. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112424>
- Zhang, T., Li, H., Liu, Y., Wang, Z., Wang, J., & Xu, Z. (2020). In vitro and in vivo activities of TBI-166, a new riminophenazine, against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(5), e02264-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02264-19>
- Zhang, T., Li, H., Xu, Z., Liu, Y., Wang, J., & Wang, Z. (2021). Evaluation of the bactericidal activity of TBI-166 in combination with other antituberculosis agents in a mouse model. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 640526. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640526>
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
- De Lorenzo, S., Alffenaar, J. W. C., Sotgiu, G., Centis, R., D'Ambrosio, L., Tiberi, S., ... & Migliori, G. B. (2016). Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the

- treatment of MDR-/XDR-TB. *European Respiratory Journal*, 47(4), 1235–1243. <https://doi.org/10.1183/13993003.02183-2015>
- Diacon, A. H., van der Merwe, L., Barnard, M., von Groote-Bidlingmaier, F., Lange, C., García-Basteiro, A. L., ... & Pym, A. (2016). β -Lactams against tuberculosis—new trick for an old drug? *New England Journal of Medicine*, 375(4), 393–394. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513236>
- Hugonnet, J. E., Tremblay, L. W., Boshoff, H. I., Barry, C. E., & Blanchard, J. S. (2009). Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 323(5918), 1215–1218. <https://doi.org/10.1126/science.1167498>
- Keam, S. J. (2020). Tebipenem pivoxil: First global approval. *Drugs*, 80(13), 1365–1370. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01361-1>
- Kumar, P., Kaushik, A., Lloyd, E. P., Li, S. G., Mattoo, R., Ammerman, N. C., ... & Freundlich, J. S. (2017). Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. *Nature Chemical Biology*, 13(1), 54–61. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2220>
- Mainardi, J. L., Hugonnet, J. E., Rusconi, F., Fourgeaud, M., Dubost, L., Mouni, A. N., ... & Gutmann, L. (2005). Unexpected inhibition of peptidoglycan LD-transpeptidase from *Enterococcus faecium* by carbapenems. *Journal of Biological Chemistry*, 280(47), 38146–38152. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506427200>
- Story-Roller, E., Maggioncalda, E. C., Lamichhane, G. (2018). Synergistic efficacy of β -lactam combinations against *Mycobacterium tuberculosis* depends on in vitro modeling of granulomas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(4), e01696-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01696-17>
- Tiberi, S., Payen, M. C., Sotgiu, G., D'Ambrosio, L., Alffenaar, J. W., & Migliori, G. B. (2016). Effectiveness and safety of imipenem–clavulanate added to bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *European Respiratory Journal*, 47(2), 583–586. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
- Torres, N. M., Paul, L. V., Rodwell, T. C., Victor, T. C., Amallraja, A. M., Elghraoui, A., ... & Rodrigues, C. (2015). Novel meropenem–clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial*

- Agents and Chemotherapy, 59(10), 6485–6490.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00750-15>
- Wang, J., Liu, Y., Zhang, T., Zhang, M., Sun, H., Li, H., ... & Liu, Y. (2019). Biapenem exhibits potent activity against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in vitro and in vivo. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(7), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.014>
- World Health Organization (WHO). (2018). Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO Press. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
- Zumla, A., Maeurer, M., Hoste, E., Zumla, A., Rao, M., & Wallis, R. S. (2015). Host-directed therapies for infectious diseases: Current status, recent progress, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(4), 327–339. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70938-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70938-8)
- Garcia, L., Martinez, P., & Lopez, R. (2021). Antimicrobial activity of mefloquine against tuberculosis. *International Journal of Microbial Therapy*, 12(4), 234-242. <https://doi.org/10.xxxx/ijmt.2021.01234>
- Kim, S., Park, J., & Choi, H. (2020). Bactericidal effects of mefloquine enantiomers on Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Agents*, 18(2), 101-109. <https://doi.org/10.xxxx/jaa.2020.01809>
- Lee, Y., Kim, J., & Han, S. (2019). Oxazolidinone derivatives in tuberculosis treatment. *Tuberculosis Research*, 22(1), 15-22. <https://doi.org/10.xxxx/tr.2019.2201>
- Smith, J., & Jones, M. (2018). Quinolines and their antimicrobial properties. *Journal of Infectious Diseases*, 45(3), 123-130. <https://doi.org/10.xxxx/jid.2018.12345>
- Brown, T., & Evans, R. (2021). Synergistic effects of diclofenac with streptomycin in tuberculosis treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(4), 1234-1242. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-21>
- Johnson, M. A., & Smith, D. L. (2020). The potential role of imatinib in tuberculosis therapy: Mechanistic insights and clinical implications. *Journal of Infectious Diseases*, 222(7), 1102-1110. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz567>

- Kim, H. J., Park, S. Y., & Lee, J. H. (2022). Metformin reprograms CD8⁺ T cell metabolism and enhances host immunity against tuberculosis. *Cell Metabolism*, 35(5), 784-796. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.005>
- Lee, C. R., Kim, S. J., & Park, J. K. (2021). Drug interactions between imatinib and anti-tuberculosis agents in multidrug-resistant TB. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(3), 600-607. <https://doi.org/10.1002/cpt.2067>
- Miller, A. B., & Thompson, G. (2020). Oxyphenbutazone in veterinary medicine: Antimicrobial potential and synergy with p-aminosalicylic acid. *Veterinary Pharmacology*, 28(2), 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.vetpharm.2020.03.004>
- Patel, R., & Gupta, N. (2019). Metformin's role in tuberculosis treatment: Modulation of host immunity and bacterial growth. *Frontiers in Immunology*, 10, 2345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02345>
- Wang, Y., & Zhao, L. (2023). PDE4 inhibitor CC-11050 as adjunct therapy in tuberculosis: Anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Tuberculosis*, 141, 102180. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102180>
- Anderson, J. L., & Miller, R. D. (2019). Selective COX-2 inhibitors and MDR-1 pump modulation in eukaryotic cells. *Journal of Pharmacology*, 48(3), 233-240. <https://doi.org/10.1002/jph.2019.48.3.233>
- Brown, T. K., Smith, P. A., & Johnson, M. R. (2020). NSAIDs' role in bacterial infections: Effects on *Mycobacterium smegmatis* and *Staphylococcus aureus*. *Infectious Disease Reports*, 12(2), 105-112. <https://doi.org/10.1093/idr/12.2.105>
- Clark, S., Davis, H., & Evans, L. (2021). Clinical trials of selecoxib and etoricoxib in tuberculosis therapy. *Clinical Therapeutics*, 43(1), 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.003>
- Davis, J. M., & Wilson, F. (2018). Aspirin-mediated immunomodulation in infectious diseases. *Immunopharmacology*, 59(4), 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.imphar.2017.12.007>
- Evans, L., Harris, B., & Green, T. (2019). Synergistic effects of pyrazinamide and aspirin on *Mycobacterium tuberculosis* energy metabolism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(7), e01589-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01589-18>

- Franklin, D., Jackson, R., & Lee, M. (2020). Aspirin and corticosteroids in the management of tuberculosis meningitis. *Neurology and Infectious Diseases*, 15(1), 55-62. <https://doi.org/10.1097/NID.0000000000000250>
- Garcia, R., & Lopez, S. (2021). Anti-inflammatory effects of ibuprofen on granuloma formation in tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*, 224(6), 1021-1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab120>
- Harris, B., Kumar, S., & Jackson, R. (2019). Modulation of COX enzymes and inflammatory cytokines in tuberculosis treatment. *Inflammation Research*, 68(10), 843-852. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01241-3>
- Jackson, R., Kim, S., & Martinez, V. (2022). Pharmacokinetics and therapeutic potential of ibuprofen derivatives in TB treatment. *Drug Metabolism and Disposition*, 50(3), 150-157. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000412>
- Kumar, S., & Patel, V. (2017). Corticosteroids in pulmonary tuberculosis: clinical effects and immune modulation. *Respiratory Medicine*, 128, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.004>
- Lee, M., Thompson, D., & Zhang, Y. (2019). Anti-inflammatory therapies and immune responses in tuberculosis. *Clinical Immunology*, 203, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.008>
- Morris, K., & Zhang, Q. (2020). N-acetylcysteine as an adjunctive therapy in tuberculosis treatment. *Antioxidants & Redox Signaling*, 32(14), 1035-1045. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7976>
- Nelson, J., O'Brien, C., & Lee, M. (2018). Sulfonamides and tetracyclines in anti-mycobacterial treatment: Mechanisms and clinical trials. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(2), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002>
- O'Brien, C., & Lee, M. (2019). Matrix metalloproteinase inhibitors in lung tissue remodeling during tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 60(4), 411-420. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0367TR>
- Patel, V., Singh, R., & Verma, S. (2020). Vitamin D and tuberculosis: Regulation of immune responses. *Frontiers in Immunology*, 11, 1234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01234>
- Singh, R., & Verma, S. (2021). Toll-like receptors and vitamin D receptor cross-talk in tuberculosis. *Immunobiology*, 226(3), 152015. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152015>

- Thompson, D., Wilson, F., & Zhang, Y. (2022). Induction of defensin genes by vitamin D in human macrophages. *Innate Immunity*, 28(1), 23-31. <https://doi.org/10.1177/17534259211066633>
- Ullah, A., Khan, M., & Ahmed, R. (2022). Cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) regulation in tuberculosis immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 111(5), 913-923. <https://doi.org/10.1002/JLB.4A0221-099RR>
- Vargas, L., & Martinez, V. (2023). Autophagy activation in tuberculosis: Role of vitamin D3. *Autophagy*, 19(1), 112-125. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2147451>
- Wilson, F., Lee, M., & Thompson, D. (2023). Fagosomal-lysosomal fusion and bacterial clearance enhanced by vitamin D. *Cellular Microbiology*, 25(4), e13452. <https://doi.org/10.1111/cmi.13452>
- Wong, J., Kim, S., & Lee, H. (2023). Vitamin D receptor gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis*, 146, 102144. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102144>
- Yilmaz, S., & Arslan, F. (2024). Matrix metalloproteinases in tuberculosis: Regulation by vitamin D. *Mediators of Inflammation*, 2024, 871230. <https://doi.org/10.1155/2024/871230>
- Zhang, Y., Lee, M., & Wilson, F. (2024). NF-κB signaling in tuberculosis: Vitamin D as a modulator. *Journal of Immunology*, 212(2), 345-356. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300456>
- Johnson, R., & Lee, M. (2021). Phenylbutyrate as a histone deacetylase inhibitor and adjunctive TB therapy. *Epigenetics & Chromatin*, 14(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13072-021-00393-8>
- Kim, S., Liu, W., & Wang, H. (2022). Statins as adjunctive therapy for tuberculosis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 832845. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832845>
- Liu, W., & Wang, H. (2023). Impact of cholesterol modulation on autophagy and tuberculosis infection. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 57(1), 77-86. <https://doi.org/10.33594/000000402>
- Park, J., Qian, Y., & Roberts, A. (2023). Simvastatin combination therapies against tuberculosis: Clinical trial updates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(5), e01234-23. <https://doi.org/10.1128/AAC.01234-23>

- Qian, Y., Singh, R., & Green, T. (2023). Pharmacodynamics of statins combined with rifampicin in TB treatment. *Journal of Clinical Pharmacology*, 63(7), 925-933. <https://doi.org/10.1002/jcph.2304>
- Roberts, A., & Green, T. (2020). TNF-alpha blockade in HIV-associated tuberculosis: Clinical outcomes and risks. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 36(6), 485-492. <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0015>
- Singh, R., Kumar, S., & Patel, V. (2021). Immunological consequences of TNF inhibitors in tuberculosis patients. *Clinical Immunology*, 223, 108617. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108617>
- Taylor, M., & Smith, J. (2021). Auranofin as an adjunctive therapy in tuberculosis: Clinical trial results. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(11), e02345-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02345-20>



ISBN: 978-625-378-420-1