

TÜBERKÜLOZ İLE SAVAŞTA YENİ İLAÇLARA, AŞILARA UMUTLA BAKABİLİR MİYİZ ?

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA
suheylasurucuoglu@yahoo.com

ÖZET

Tüberküloz insanlık tarihi boyunca bilinen en eski hastalıklardan biri olmasına karşın küresel bir epidemiy olarak varlığını sürdürmektedir. Hastalığın eradikasyonu için yeni ilaçlara ve etkili aşılar gereksinim vardır. Son yıllarda bu konuda yapılan araştırmaların sayısı hızla artmıştır. Subunit aşılar, viral vektörlerin kullanıldığı aşılar ve rekombinant aşıları ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Diarilkinolin yeni ilaçlar içinde en umut verici ajanlardan biridir. Ayrıca klinik deneylerde mok-sifloksasin ve gatifloksasin ile kısa süreli tedavide iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak etkili aşıların ve ilaçların geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ve maddi kaynağa gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: aşı, BCG, ilaç, *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz

SUMMARY

Could We Be Hopeful for New Drugs and Vaccines Against Tuberculosis?

Tuberculosis is one of the oldest diseases known to the mankind but it is still being as a global epidemic. New drugs and effective vaccines are required for eradication of the disease. The number of investigations for new vaccines and drugs were increased rapidly in recent years, and successful results with subunit vaccines, viral vectors and recombinant vaccines have been achieved. Diarilquinoline is one of the most promising agents among new drugs. Good results were also achieved with moxifloxacin and gatifloxacin for short term therapy in clinical trials. But more investigations and resources are needed for developments of new drugs and new vaccines.

Keywords: BCG, drug, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, vaccine

Tüberküloz (TB) tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biri olmasına karşın küresel bir epidemiy olarak varlığını sürdürmektedir. Dünyada iki milyar insanın *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olduğu ve her yıl iki milyon insanın tüberkülozdan öldüğü tahmin edilmektedir. Etkili ilaç tedavisinin 50 yıldan uzun süredir bilinmesine rağmen her 15 saniyede bir kişi hastalıktan ölmekte ve tedavi almayan her hasta yılda 10-15 kişiyi infekte etmektedir⁽¹⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından acil durum ilan edilen tek hastalık TB'dir. TB'ye bağlı ölümlerin % 90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir⁽¹⁰⁾. Özellikle HIV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu Sahra altı Afrika, Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinde TB ve ilaç direnci önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorunun üstesinden gelmek için iki temel yol öngörülmektedir⁽¹⁹⁾:

1. Aktif hastalara tanı konulması ve direkt gözetim altında tedavinin uygulanması,
2. Hastalığın bulaşının önlenmesi.

Bu iki hedef birbirini tamamlayıcıdır. Hastalığın bulaşmasının önlenmesi için etkin aşıların geliştirilmesi, tedavi başarısı için de dirençli olgularda kullanılabilecek yeni ilaçların ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gereklidir.

YENİ AŞI ÇALIŞMALARI

BCG aşısı

TB'a karşı kullanılan en eski silah Bacille-Calmette-Guerin (BCG) aşısıdır. *Mycobacterium bovis* kökeninin 230 kez subkültürünün yapılması ile atenué edilmiş, canlı bir bakteri aşısıdır. BCG aşısı 1920'li yılların başlarında uygulan-

maya başlanmış olmasına rağmen günümüzde halen kullanılmakta olan ve lisans almış tek TB aşısıdır⁽⁵⁾. DSÖ tarafından TB insidansı ve prevalansı yüksek olan 64'den fazla ülkede BCG aşısı zorunlu tutulmuştur ve 167 ülkede uygulanmaktadır⁽⁶⁾. BCG aşısı günümüzde tüm dünyada uygulanmakta olan en yaygın, güvenli kanıtlanmış, ucuz bir aşıdır. Hem hücrel hem de sıvısal bağışık yanıtı uyarıcı etkisi vardır. Alaska ve Amerika'da yerliler üzerinde yapılan çalışmalarda 60 yıllık izlem sonucunda tek bir doz ile aşılamanın yaşam boyu süren bağışıklık verebildiği gösterilmiştir⁽²⁾.

Bir meta-analiz sonucuna göre BCG ile aşılamanın yaşamın ilk beş yılında TB menenjitini % 73, miliyer TB'ü ise % 76 oranında önlediği ve maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. BCG aşısının lepradan da koruduğu bilinmektedir. Son zamanlara kadar BCG aşısının enfeksiyonu önleyemediği, ancak TB'un ağır formlarına karşı etkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak ülkemizde aile içi temaslarda yapılan bir çalışma⁽¹⁷⁾, aşılamanın TB enfeksiyonuna karşı da koruyucu olduğu, ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin kullanıldığı EliSPOT testi ile gösterilmiştir.

Erişkinlerde akciğer TB'dan korunmada BCG aşısının rolü bu ölçüde iyi değildir. Bu popülasyonda koruyuculuk oranı % 0-80 arasında değişmektedir⁽¹⁵⁾. Hatta yapılan çalışmalarda Malawi gibi tropikal bölgelerde etkinliğinin hiç olmadığı gösterilmiştir. Bu değişkenliğin nedeni, genetik faktörlere, çevresel mikobakterilerin etkisine ve aşı kökenindeki farklılıklara bağlı olabileceği ileri sürülmektedir⁽¹⁵⁾. Bu konuda en fazla desteklenen görüş çevresel mikobakterilerin etkisidir. Çevresel mikobakteriler ile doğal olarak karşılaşmanın sonucunda bu bakterilere karşı oluşan koruyucu yanıtın BCG yanıtının etkisini inhibe edebileceği veya BCG replikasyonunu ve koruyucu bağışık yanıt oluşmasını önleyebileceği düşünülmektedir. İngiltere'de aşının koruyuculuğu % 50-80 iken, Malawi'de etkisiz olması bu ekolojik farklılık ile açıklanmaktadır.

Aşı kökeninde zamanla ortaya çıkan genetik değişiklikler de aşının etki derecelerinden sorumlu tutulmaktadır. BCG aşısı patojenik bir *M.bovis* kökeninin 1908-1921 yılları arasında la-

boratuvarda 230 seri subkültürünün yapılarak atenué edilmesi ile hazırlanmıştır. 1921 yılında bu aşı kökeni dünyada birçok laboratuvara gönderilmiş ve subkültürleri sürdürülmüştür⁽⁵⁾. Sonuçta BCG Pasteur, BCG Moscow veya BCG Brasil gibi farklı varyantları ortaya çıkmıştır. Bu varyantlarda bazı delesyonlar vardır ve korunmadan sorumlu antijenler kısmen yok olmuştur. DSÖ bu farklılıkların gelişmesini önlemek için, 1961 yılında BCG aşısının liyofilizasyonunu ve -80°C'de saklanması önermiştir.

BCG aşısının koruyuculuğunun popülasyona göre farklı olması ve erişkinlerde akciğer TB'undan korunmada yetersiz kalması nedeni ile, daha etkili bir aşının geliştirilmesi zorunluluğu kabul görmektedir.

İdeal bir tüberküloz aşısından beklentiler

Yeni aşının primer enfeksiyonu önleyici, hastalığın reaktivasyonundan koruyucu, akciğer dışı TB ve dissemine TB gelişimini önleyici etkisinin olması beklenir. Tek bir aşının tüm bu beklentileri karşılaması oldukça zordur. Bu nedenle birkaç aşı üzerinde çalışılması gereklidir. Yeni aşının uygulama şekli ile ilgili olarak dört görüş tartışılmaktadır⁽⁴⁾:

1. İnfeksiyondan önce aşılama: Yüksek olgu yükü olan ülkelerde basil ile karşılaşmadan önce (preenfeksiyon) aşının uygulanmasıdır. En ideal aşı stratejisi bu uygulamadır. Bu nedenle yeni aşı doğumdan hemen sonra uygulanabilmeli ve BCG'den daha etkili olmalıdır. Aşı aynı zamanda HIV ile infekte bireylere de güvenle uygulanabilmelidir.

2. Güçlendirici tekrar doz (booster): Yeni aşının neonatal BCG aşılamasından sonra herhangi bir zamanda booster doz olarak uygulanmasıdır.

3. İnfeksiyondan sonra aşılama: Bu uygulama ile infekte olan kişilerde (postenfeksiyon) hastalığın önlenmesi veya bağışıklığın artırılması hedeflenmektedir.

4. Tedavi amaçlı aşılama: Tedavi süresini kısaltmak veya relaps riskini ortadan kaldırmak için kemoterapiye ek olarak aşılama yapılmasıdır. Bu uygulama özellikle çoklu ilaca dirençli (ÇİD) olguların yüksek olduğu veya TB kontrol programlarının iyi uygulanmadığı bölgelerde

kullanılabilir.

Yeni aşı adayları

Son yıllarda immünoloji ve genetik alanındaki ilerlemeler yeni bir TB aşısının geliştirilmesi için yapılan çalışmalara hız kazandırmıştır. Günümüzde 200 kadar yeni aşı üzerinde çalışılmaktadır⁽¹⁶⁾. TB aşısının geliştirilmesinde iki yol kullanılmaktadır. Bunlardan ilki subunit aşılardır. Ancak immünöjenik etkisi güçlü antijenleri içeren canlı bir subunit aşı üretilmemiştir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda hem DNA hem de protein aşuları yetersiz koruma sağlamış ve BCG'ye üstünlükleri gösterilememiştir⁽⁶⁾. Bu nedenle çeşitli antijen veya epitoplara bir arada içeren yeni aşular üzerinde çalışılmaktadır ve bu aşuların insanlarda daha etkili olması beklenmektedir. Yeni aşı geliştirilmesinde kullanılan ikinci yol canlı aşular üzerinedir. Canlı aşular koruyucu antijenleri eksprese eden ve genetik olarak değiştirilmiş BCG kökenlerini veya virülans genlerinin delesyonu yapılan *M.tuberculosis* kökenlerini içerebilir. Tablo 1'de insanlarda test edilen yeni TB aşı adayları gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Subunit aşı adayları

Canlı olmayan subunit aşular güvenli olmaları nedeni ile insanlarda daha erken çalışmaya başlanmıştır. ESAT-6 ve 85B antijenleri adjuvan ile farelere verildiğinde güçlü bir bağışık yanıt elde edilmiştir. Sağlıklı kişilerde bağışık yanıtın incelenmesi ve pozitif donörlerden elde edilen proteinlerin saflaştırılması ile bazı

anahtar *M.tuberculosis* antijenleri tanımlanmıştır. Bu seçilmiş antijenler Mtb72F gibi subunit aşuların hazırlanmasında kullanılmaktadır. AS-01B adjuvanı içinde formüle edilen Mtb72F ile aşılanan farelerde güçlü interferon gama ve antikor yanıtı elde edilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. AS-02A formülasyonu içindeki aşının faz I klinik çalışmaları ise sürmektedir ve insanlarda test edilen ilk rekombinant TB aşısı niteliğindedir.

Subunit aşular BCG aşısının etkisini güçlendirmek üzere booster olarak verildiğinde çok iyi sonuçlar alınmıştır⁽⁵⁻⁷⁾. Bu araştırmalarda çoğunlukla Ag85A kullanılmıştır. Bu antijenin seçilmesinin nedeni daha önce yapılan çalışmalarda basil ile karşılaşmış farelerde bellek CD4 T lenfositlerin çoğunun bu antijen ile karşılaştıktan sonra antijeni tanıdığı gösterilmiş olmasıdır. Bu aşı stratejisi yaşlılarda TB'un reaktivasyonunu önlemek için kullanılabilir. Heterolog prime-boost bağışıklama stratejisi olarak tanımlanan bu uygulama T lenfositlerin yanıtını oldukça güçlendiricidir. Ag85A'yı eksprese eden rekombinant modifiye vaccinia virüs Ankara aşısı ile de benzer sonuç alınmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda BCG aşı uygulamasından sonra Ankara rekombinant aşısı uyguladığında hem CD4, hem de CD8 T lenfositlerin özgül olarak uyarıldığı gösterilmiştir. Bu aşı da insanlarda ilk kez denenmiştir.

Canlı aşular; Rekombinant BCG aşısı

Rekombinant BCG aşısı, kullanılmakta olan BCG aşısından daha etkili olabilir. Bu amaçla değişik stratejiler kullanılmaktadır (Tab-

Tablo 1: İnsanlarda test edilen yeni aşı adayları.

Aşı tipi	Tanım	Geliştirme aşaması	Araştırma grubu/şirket
Subunit			
72f	İnsanlarda yanıt alınan seçilmiş antijenler	Faz I çalışmaları hazır	GlaxoSmithKline (EU/TBVac/Aeras)
85B-ESAT6	Rekombinant major antijenler	BCG booster stratejisi için faz I çalışmaları sürüyor	SSI (EU/TBVac)
Viral vektör			
MVA-85A	Rekombinant modifiye vaccinia virüs Ankara Ag85A	BCG booster stratejisi için faz I çalışmaları sürüyor	Oxford Üniversitesi, İngiltere (EU/TBVac)
Canlı aşular			
rBCG30	Rekombinant BCG: Ag85B ekspresyonu	Faz I çalışmaları sürüyor	(UCLA/NIH /Aeras)

EU/TBVac: <http://www.tb-vac.org>, SSI: <http://www.ssi.dk/sw1404.asp>, UCLA: www.research.ucla.edu/tech.

Tablo 2: Canlı tüberküloz aşısı adayları.

Aşılar	Tanım	Araştırma grubu
rBCG:RD1	M.tuberculosis'in RD-1 geni ile rekombine edilmiş BCG	Pasteur Enstitüsü, Fransa
rBCG-Aure-hly	Üreaz gen delesyonu yapılmış ve L.monocytogenes'in listeriyolizin geni rekombine edilmiş BCG	Max-Planck Enstitüsü, Almanya
M.tuberculosis phoP mutanı	Klinik olarak izole edilen M.tuberculosis'in virülans genlerinin delesyonu ile atenüasyon	Zaragoza Üniversitesi, İspanya
M.tuberculosis oksotrofik mutanı	M.tuberculosis H37Rv'nin lysA and panCD delesyonu ile atenüasyonu	Albert Einstein Tıp Okulu, ABD

lo 2). Bunlardan biri rekombinant aşının otolog koruyucu antijenleri fazla miktarda üretmesi temeline dayalıdır. *M.tuberculosis* tarafından sekrete edilen major protein olan 30-kDa (α -antijen, Ag85B) proteinini eksprese eden rBCG30 ile aşılanan kobaylarda sağ kalım oranı geleneksel BCG aşısı ile aşılanan gruba oranla daha iyi bulunmuştur⁽⁵⁾. Bir başka rekombinant aşı *M.bovis* kökenlerinde silinmiş olan ve koruyucu bir antijen olan ESAT-6 proteinini kodlayan RD-1 genleri yeniden düzenlenmiş olan rBCG:RD1 aşısıdır.

İkinci aşı stratejisi BCG'nin CD8 T hücre yanıtını artırmaya yöneliktir. Bunun için konak hücre içindeki fagozom membranının geçirgenliğinin değiştirilerek antijenlerin sitoplazmaya dağılması ve MHC sınıf I molekülleri tarafından CD8 T lenfositlere antijen sunumunun sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla *Listeria monocytogenes*'in listeriyolizin enzimini kodlayan gen ile rekombine edilmiş BCG aşısı üzerinde çalışılmaktadır. Bu aşıda listeriyolizin enzimi ile fagozomdan kurtulan antijen özgül bağışık yanıtı başlatabilmektedir. Aynı zamanda üreaz geni silinerek fagozomun asidifikasyonu korunmakta ve listeriyolizinin fagozom membranını perfore edebilmesi için optimal pH sağlanmaktadır⁽⁷⁾.

Diğer canlı aşılar

M.tuberculosis'in güçlü antijenlerini kodlayan bazı genlerin BCG kökenlerinde silinmiş olması nedeni ile *M.tuberculosis*'in atenüasyonu ile hazırlanmış aşıların daha koruyucu olacağı düşünülmüştür⁽⁵⁻⁷⁾. *M.tuberculosis* phoP mutanı phoP geninin delesyonu ile hazırlanmıştır ve

umut vericidir. Bu genin bakterinin virülansından sorumlu olan kompleks lipitlerin düzenlenmesinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Fare deneylerinde aşının virülansının olmadığı, immünesinin ise güçlü olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

M.tuberculosis'in oksotrofik mutantları ise değişik derecelerde atenüe edilmiş ve konak hücrede çoğalamayan aşılarıdır. Son yıllarda çift oksotrofik mutant aşılar da geliştirilmiştir ve hayvanlarda denenmektedir (Tablo 2).

Canlı aşılar oldukça güçlü etkide olmalarına karşın güvenilirlikleri henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu aşıların insanlarda test edilebilmesi için etik ve yasal düzenlemelerin yapılması ve bu düzenlemelerin uygulanmasını sağlayan küresel mekanizmaların geliştirilmesi gereklidir. DSÖ'nün önerisine göre TB'nin durdurulabilmesi için 2015 yılına kadar etkili bir aşının lisans alması gereklidir⁽⁷⁾. Günümüze kadar yaklaşık olarak 200 aşı hayvanlarda çalışılmıştır. Bu aşılarından beş tanesi en az bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁴⁾. TB'un 2050 yılına kadar dünya çapında eradikasyonu için etkili bir aşının geliştirilmesi zorunludur⁽⁷⁾. Ancak bu konuda karşılaşılan en önemli sorun mali kaynakların yetersiz olmasıdır. 2005 yılında Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Bill-Melinda Gates Vakfı tarafından TB araştırmaları için verilen toplam 400 milyon doların ancak dörtte birinden daha azı aşı geliştirilmesi için ayrılabilmiştir. 2015 yılına kadar etkin bir aşının geliştirilebilmesi için 300 milyon doların üzerinde kaynağa gereksinim olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁾.

YENİ TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

İlaça dirençli türberküloz olgularının gide rek artması yeni ilaçların geliştirilmesini zorun lu kılmaktadır. Tedavideki ilaçlar 60 yıldır kul lanımdadır ve yaklaşık 40 yıldır yeni bir antitü berküloz ilaç sınıfı geliştirilmemiştir⁽¹³⁾. Geliş miş ülkelerde hastalığın kontrol altına alınması, ilaç şirketlerinin yeni ilaçların geliştirilmesine il gilerini azaltmıştır. Ancak HIV pandemisi, di rençli TB olgularının artışı ve antiretroviral ilaç lar ile antitüberküloz ilaçların etkileşimi yeni ilaçlar konusunu yeniden gündeme getirmiştir. Son beş yıldır bu konuda büyük ilerleme olmuş ve yeni ilaç sınıfları ile prelinik hayvan deney lerine başlanmıştır. Kaynakların kısıtlı olması nedeni ile ilaç adaylarının dikkatle seçilmesi zo runludur. TB tedavisinde kullanılacak ideal bir ilaçtan beklentiler şu şekilde sıralanabilir:

1. Dirençli bakterilerde etkili olabilmeli,
2. Diğer TB ilaçları ve antiretroviral ilaçlar ile olumsuz etkileşimi olmamalı,
3. Tedavi süresini kısaltabilmeli,
4. Önemli yan etkisi olmamalı.

Umut verici yeni ilaç adayları

Diarilkinolin

Diarilkinolin'in keşfi TB tedavisini kısaltabileceği düşüncesi ile büyük heyecan yaratmıştır. İn-vitro çalışmalarda ilacın *Mycobacterium smegmatis* ve *M.tuberculosis*'e çok etkili olduğu bulunmuştur^(1,20). Diarilkinolin mikobakteriler için yeni bir hedef olan ATP biyosentezinde görevli F1F0 proton ATP sentaz enzimini inhibe ederek etki gösterir^(1,8,20). Bu enzimin c alt birimini kodlayan *atpE* geninde mutasyon olan mikobakterilerde ilaca karşı direnç saptanmıştır. Fare modellerinde ilacın J bileşiğinin (R207910) izoniazid ve rifampisinden daha etkili olduğu bulunmuştur⁽²⁰⁾. Farelerde tedavi dört aydan iki aya indirilebilmiştir. Ayrıca yapılan araştırmalarda diarilkinolin ile pirazinamid arasında infekte dalak ve akciğerde sterilizan etkiyi sağlayan güçlü bir sinerji bulunmuştur. J bileşiğinin erken ve geç bakterisidal etkinliğinin mükemmel olması, farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin iyi olması, uzun yarı ömrü ve

hayvanlarda ve sınırlı sayıdaki insan deneylerinde önemli bir toksisiteye yol açmaması nedeni ile kısa süreli tedavi için umut verici olmuştur⁽²⁰⁾. Ancak bu ilaçla ilgili halen açıklanması gereken sorular vardır. Örneğin diarilkinolinin hem erken hem de geç sterilizan etkinliğinin olması, hem hızlı hem de yavaş üreyen mikobakterilere etkili olması şaşırtıcıdır. Ayrıca TB basilleri enerji üretmek için F1F0 ATP sentaz enzimi olmadan alternatif bir yol kullanabilir. İlacın insan deneylerinde önemli bir toksik etkiye yol açmamasına rağmen etkili olduğu enzimin insan hücrelerin mitokondrilerinde de bulunması nedeni ile olası etkiler incelenmelidir. J bileşiği halen insanlarda klinik olarak test aşamasındadır.

Yeni florokinolonlar

Florokinolonlar günümüzde ikinci seçenek ilaçlar olarak TB tedavisinde kullanılmaktadırlar. Moksifloksasin ve gatifloksasin *M.tuberculosis* üzerine ofloksasin ve siprofloksasinden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca bu iki ilacın yarı ömürlerinin daha uzun olması da avantaj sağlamaktadır. Moksifloksasinin rifampisin ile ölmeyen bir TB basili subpopülasyonuna etkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Bir fare modelinde moksifloksasin izoniazid kadar etkili bulunmuştur⁽⁹⁾. Rifampisin, pirazinamid ve moksifloksasin kombinasyonunun standart rejime göre daha etkili olduğu ve dört aylık tedavi sonucunda relaps görülmeden iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Moksifloksasin ve gatifloksasin klinik olarak rifampisin ve pirazinamid kombinasyonu ile test edilmektedir. Her iki ilacın da birinci seçenek ilaç olabileceği ve tedavi süresini kısaltabileceği düşünülmektedir⁽¹⁴⁾.

Rifamisin türevleri

Rifapentin, rifabutın ve rifalazil gibi rifamisin türevleri antimikobakteriyel etkinliği arttırmak ve yarı ömürlerini uzatmak için sentezlenmiştir. Rifapentin 1998 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından TB tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Rifapentin günümüzde latent infeksiyonun tedavisinde haftada tek doz olarak faz III aşamasında değerlendirilmektedir. Rifalazil birçok hücre içi

bakterisine etkindir. Hem in-vitro, hem de in-vivo deneylerde TB basillerine karşı rifamisin ve rifabutinden daha aktif bulunmuştur. Ancak rifampisine dirençli bakteriler diğer rifamisinlere karşı da çapraz dirençlidir. Bu nedenle rifampisine dirençli olgularda rifalazil kullanımı uygun değildir.

Oksazolidinonlar

1970 yılında keşfedilen oksazolidinonlar Gram olumlu birçok bakteriye ve TB basillerine karşı etkilidir⁽²⁰⁾. Etkilerini 50S ribozomal altbirimin 23S rRNA bölümüne bağlanarak ve protein sentezini erken dönemde inhibe ederek gösterir. Yeni oksazolidinonlardan RBx7644 ve RBx8700 çoklu ilaca dirençli (ÇİD) TB basillere ve makrofaj içindeki basillere etkili bulunmuştur. Klinik çalışmalarda linezolid, diğer ilaçlar ile kombine edilerek çoklu ilaca dirençli (ÇİD)-TB olgularında başarı ile kullanılmıştır. Ancak linezolidin uzun kullanımı anemi ve periferik nöropati gibi önemli toksik etkilere yol açmaktadır⁽²⁰⁾. Bu nedenle daha ileri klinik çalışmalar ile etkinliklerinin ve toksisitelerinin araştırılması gereklidir.

Nitroimidazopiran PA824

Bir 5-nitroimidazol türevi olan nitroimidazopiran TB ve ÇİD-TB basillere oldukça etkili bulunmuştur. İlacın mikolik asit ve protein sentezini inhibe ettiği bilinmektedir⁽²⁰⁾. Ancak bir ön ilaç olan PA824'ün etkili olabilmesi için bakteriyel F420'e bağımlı glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve nitroredüktaz enzimleri ile aktive olması gerekir. F420-negatif mutant bakterilerin ilaca dirençli olduğu gösterilmiştir. İn-vivo çalışmalarda ilacın çoğalmayan persistant basillere de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hem başlangıç, hem de idame tedavide yer alabilir. Farelerde yapılan çalışmalarda PA824'ün moksifloksasin ve pirazinamid ile kombinasyonunun standart tedavi rejimine üstün olduğu ve kısa süreli tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir⁽¹²⁾. PA824 halen klinik deney aşamasında araştırılmaktadır.

YENİ İLAÇ HEDEFLERİ

Esansiyel genler

M.tuberculosis'in DNA'sının tümünün biliniyor olması yeni hedeflerin belirlenmesini de kolaylaştırmaktadır. İn-vitro üreme için 614 genin, in-vivo üreme için ise sadece 194 genin esansiyel olduğu fare deneylerinde gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Lipit, karbonhidrat, protein metabolizması, enerji üretimi, DNA replikasyonu gibi temel işlevler için gerekli olan bu genler yeni ilaçlar için iyi birer hedef olabilir.

Persistans hedefleri

TB tedavisinin uzun olmasının en önemli nedeni bakterinin persistans özelliğidir. Mikobakteriyel persistanstan sorumlu ICL, PcaA, RelA, DosR gibi bazı gen ürünleri tanımlanmıştır. Bu ürünler de yeni ilaçlar için hedef olabilirler.

Toksin-antitoksin birimleri

Escherichia coli ile yapılan çalışmalarda bakterilerde bazı toksin-antitoksin çiftlerinin (TA modülü) bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Toksinlerin uygunsuz veya kontrolsüz üretimi veya antitoksinin ekspresyonunun azalması bakterinin ölmesine neden olur. *M.tuberculosis* genomunun da en az 38 TA birimi içerdiği gösterilmiştir. Bu birimler toksin üretimini artıran veya antitoksin üretimini baskılayan yeni ilaçlar için iyi birer hedef olabilir.

Enerji üretimini sağlayan mekanizmalar

Elektron transport zinciri, glikoz metabolizması ve fermentasyon yolları da yeni ilaç hedefleri olarak araştırılmaktadır.

Sonuç olarak günümüzde TB'da başarılı ve kısa süreli tedaviyi hedef alan birçok yeni ilaç geliştirilmekte ve denenmektedir. Ancak tüm bu ilaçlar içinde başarılı olabilecek bir ilaca ulaşma şansı % 5'den azdır⁽¹³⁾. Bu nedenle daha fazla mali kaynağa ve araştırmaya gereksinim vardır. Aynı zamanda ilaç formülasyonları ve ilaç dağıtım sistemleri üzerinde de çalışılmaktadır. Örneğin ilaçların inhalasyon ile alınması hastaların uyumunu artıracığı gibi yan etki riskini de azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J et al: A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*, *Science* 2005; 307(5707):223-7.
2. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW et al: Long term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study, *JAMA* 2004;291(17):2086-91.
3. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA: Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):653-7.
4. Hussey G, Hawkrigde T, Hanekom W: Childhood tuberculosis: old and new vaccines, *Paediatr Respir Rev* 2007;8(2):148-54.
5. Martin C: Tuberculosis vaccines: past, present and future, *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(3):186-91.
6. Martin C: The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005;26(1):162-7.
7. Martín C, Bigi F, Gicquel B: New vaccines against tuberculosis, "Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds): Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care, 1.baskı" kitabında s. 341-60, Amedeo-BourcillierKamps Publisher, USA (www.tuberculosisistextbook.com).
8. Mdlului K, Spigelman M: Novel targets for tuberculosis drug discovery, *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(5):459-67.
9. Miyazaki E, Miyazaki M, Chen JM, Chaisson RE, Bishai WR: Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinoline, is active in a mouse model of tuberculosis, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):85-9.
10. Montoro E, Rodriguez R: Global epidemiology of tuberculosis, "Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds): Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care, 1.baskı" kitabında s. 263-82, Amedeo-BourcillierKamps Publisher, USA (www.tuberculosisistextbook.com).
11. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S et al: Moxifloxacin containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2004;15(170):1131-4.
12. Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R et al: Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1522-4.
13. Ritacco V, Leao SC, Palomino JC: New developments and perspectives, "Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds): Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care, 1.baskı" kitabında s.661-80, Amedeo-BourcillierKamps Publisher, USA (www.tuberculosisistextbook.com).
14. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T et al: A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis, *Int J Tuber Lung Dis* 2008;12(2):128-38.
15. Sander C, McShane H: Translation mini-review series on vaccines: Development and evaluation of improved vaccines against tuberculosis, *Clin Exp Immunol* 2007;147(3):401-11.
16. Sohail M: Tuberculosis: A re-emerging enemy, *J Mol Genet Med* 2006;2(1):87-8.
17. Soysal A, Millington KA, Bakir M et al: Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study, *Lancet* 2005;366(9495):1443-51.
18. Trunz BB, Fine P, Dye C: Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis meningitidis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness, *Lancet* 2006;367(9517):1173-80.
19. Wiker HG, Mustafa T, Halen M, Riise AMD: Vaccine approaches to prevent tuberculosis, *Scand J Immunol* 2006;64(3):243-50.
20. Zhang Y, Post-Martens K, Denkin S: New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy, *Drugs Discovery Today* 2006;11(1/2):21-7.