



ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

- **Prof. Dr. Yasemin BULUT**
- **Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
ELAZIĞ**

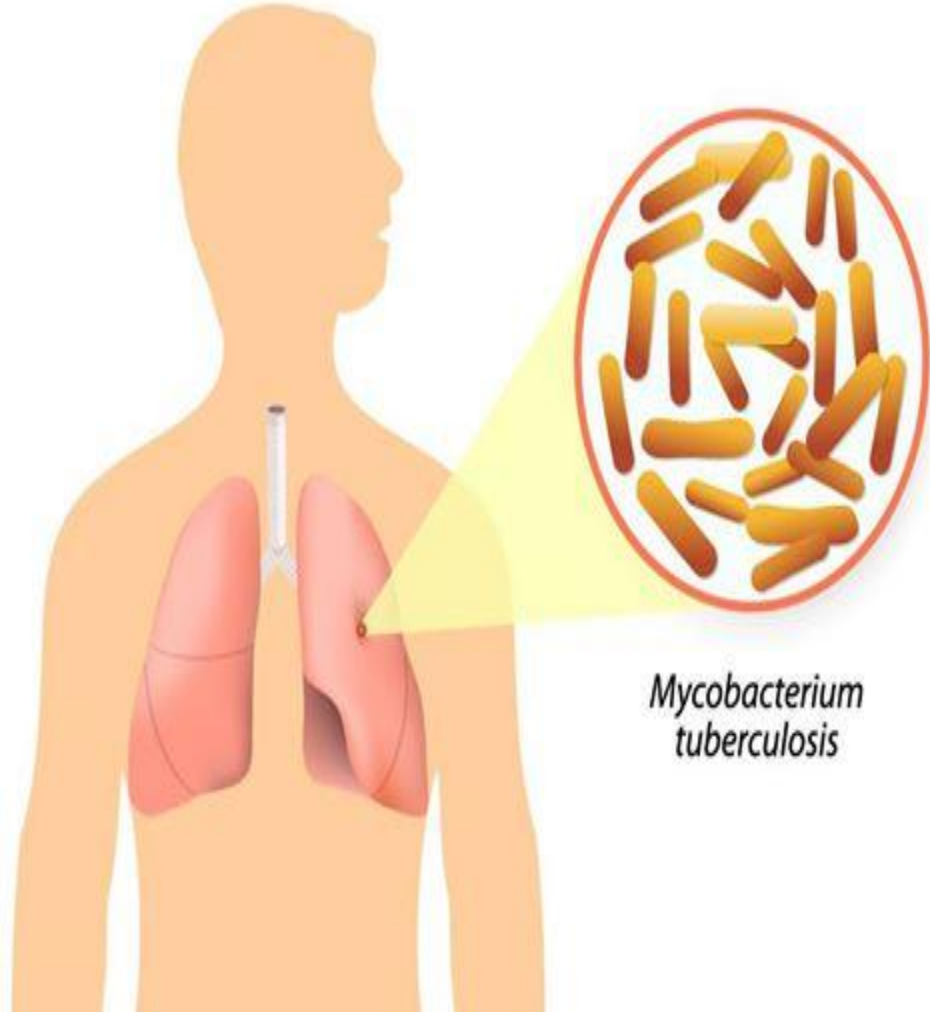






Tüberküloz,
Mycobacterium
***tuberculosis*'in**
sebepl olduğu
deđiřik klinik
görlünümlere sahip
kronik,
granüloinatöz
karakterde
bakteriyel bir
hastalıktır.

TÜBERKÜLOZ



- ➡ Uzun yıllardır aşı ile korunması mümkün,
- ➡ Ancak dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu,
- ➡ Asya, Afrika ve Güney Amerika Kıtasında, özellikle az gelişmiş ülkelerde, yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biri,
- ➡ DSÖ tarafından takip edilen önemli hastalıkları grubunun başında yer almakta...
- ➡ DSÖ en son verilerine göre **1,5 milyardan fazla insan** bu basil ile enfekte ve **20 milyondan fazla insanın ise tüberküloz hastası** olduğu rapor edilmiştir.



Tüberkülozda Güncel Durum



- 2014 Dünya Sağlık Örgütü Raporu;

Bu olguların yarısından fazlasından Güney Doğu Asya ve Batı Pasifik Bölgeleri, dörtte birinden Afrika bölgesi sorumludur

BÖLGE	İnsidans (100.000'de)	Prevalans (100.000'de)	Mortalite (100.000'de)
Afrika Bölgesi	280	300	42
Güney-Doğu Asya Bölgesi	183	244	23
Doğu Akdeniz Bölgesi	121	165	23
Batı Pasifik Bölgesi	87	121	5.8
Avrupa Bölgesi	39	51	4.1
*TÜRKİYE	20	23	0.42
Amerika Bölgesi	29	38	1.5
DÜNYA GENELİ	126	159	16

Tüberkülozun En Çok Görüldüğü Ülkeler



- Hindistan (%24)
- Çin (%11)
- Endonezya
- Güney Afrika
- Nijerya
- Bangladeş
- Etiyopya
- Pakistan
- Filipinler
- Demokratik Kongo Cum.
- Rusya Federasyonu
- Vietnam
- Kenya
- Tanzanya
- Uganda
- Brezilya
- Mozambik
- Tayland
- Myanmar
- Zimbabve
- Kamboçya
- Afganistan

**Tüm olguların % 80'inden
sorumludurlar**

Tüberkülozda Güncel Durum



- **2014 Dünya Sağlık Örgütü Raporu;**
 - **9 milyon yeni TB olgusu**
 - 1,1 milyonu (%13'ü) HIV pozitif, %75'i Afrika Bölgesi
 - **1.5 milyon kişi TB'dan ölüm**
 - 360,000 HIV pozitif tüberküloz hastası ölmüş
 - 9 milyon yeni vakanın 3.3 milyonu kadın
 - **510,000 kadın tüberkülozdan ölmüş, 180,000'i HIV pozitif**
 - 550,000 çocuk (15 yaşın altında, toplam vakaların %6'sı)

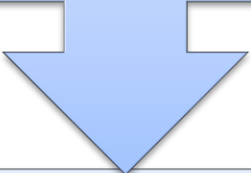
- ➡ ***M. Tuberculosis'e* karşı 1950'li yılların ortalarında** geliştirilen ilaçlar uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmakta...
- ➡ Ancak, bugün daha da etkili olan mevcut anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçlara rağmen, tüberküloz, yaygınlığını ve klinik önemini korumakta...
- ➡ Tüberküloza karşı etkili ilaçların uzun yıllardır piyasada olmasına ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak değerlendirilmesine rağmen, tedavideki zorluğun en önemli sebebi
- ➡ **anti-TB ilaçlara karşı şekillenen dirençtir.**

- Lynch JB. [Multidrug-resistant Tuberculosis](#). Med Clin North Am. 2013; 97: 553-79.
- Zuniga ES, Early J, Parish T. [The future for early-stage tuberculosis drug discovery](#). Future Microbiol. 2015; 10: 217-29.
- Smith T, Wolff KA, Nguyen L. [Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*](#). Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 374: 53-80.

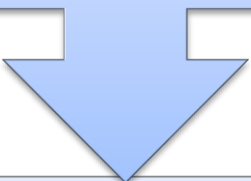


Anti-tüberküloz
ilaçlara karşı
direnç, **primer**
yada **sekonder**
olabilir.

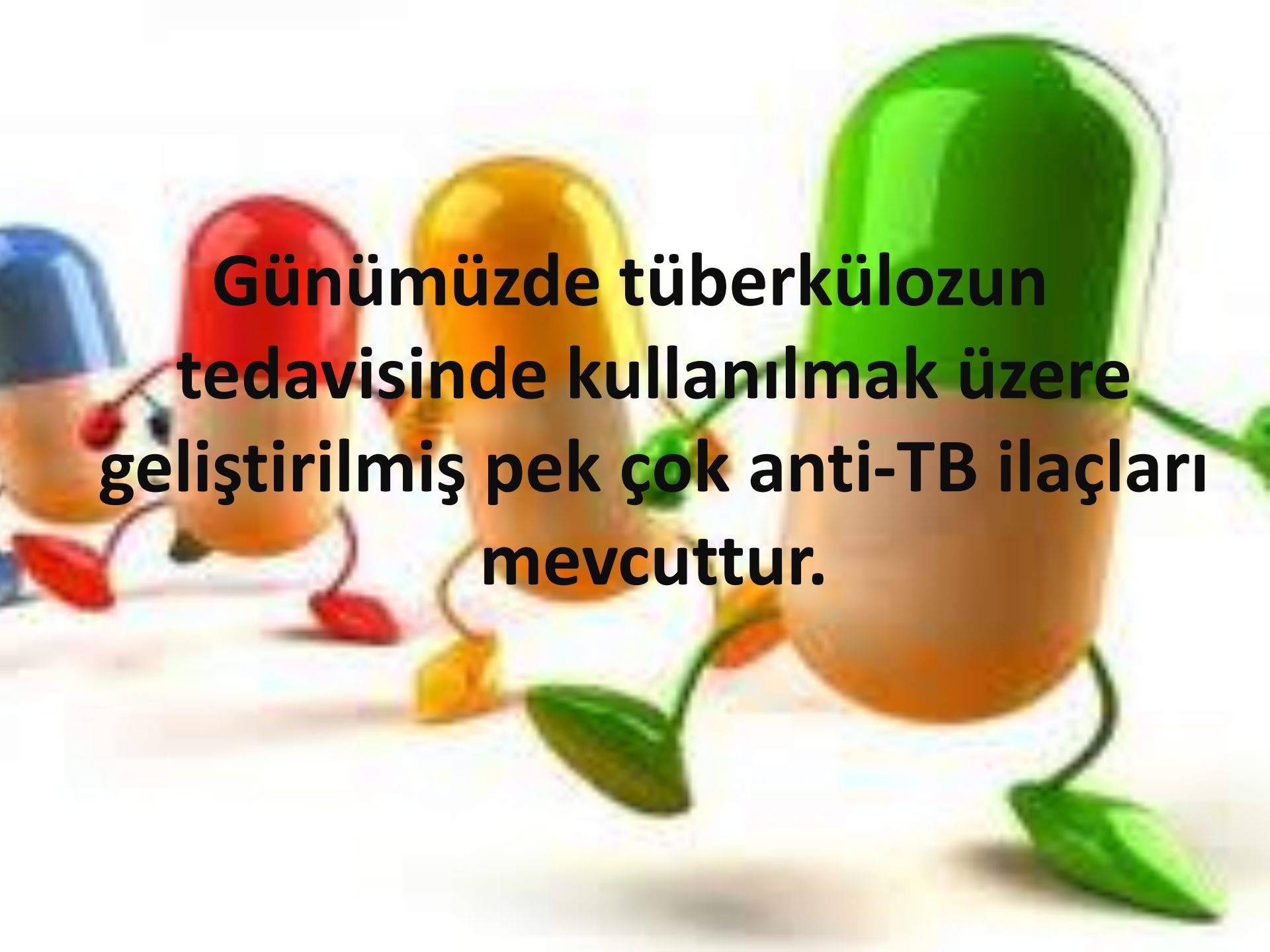
Spontane mutasyonlar, biyolojik olarak DNA polimeraz enzimi ile gerçekleştirilen replikasyonun doğal bir sonucu olarak değerlendirilmelidir.



Bu nedenle de **hiç ilaçla karşılaşmamış *M. tuberculosis* suşlarında** kendiliğinden **anti-TB ilaçlarına dirençli mutantlar** gelişebilmektedir. Bu “**primer direnç**” olarak da isimlendirilmektedir...



Kazanılmış “**sekonder direnç**” ise çoğunlukla hatalı ve uygun olmayan tedavi seçeneklerinin kullanılması nedeniyle tedavi süresince gelişen dirençdir...



**Günümüzde tüberkülozun
tedavisinde kullanılmak üzere
geliştirilmiş pek çok anti-TB ilaçları
mevcuttur.**



1. Birinci basamak anti-TB ilaçları...

2. İkinci basamak anti-TB ilaçları...

3. üçüncü basamak ilaçlar

- **Birinci basamak anti-TB ilaçları**

- En çok kullanılan ve bilinen;

- **Rifampisin**

- **Isoniazide**

- **Streptomisin**

- **Etambutol**

- **Prazinamid** (ve onun türevi morfozinamid)

- **kabul edilebilir düzeydeki toksisite profili ile en efektif olanlarıdır...**

➤ İkinci basamak anti-TB ilaçları;

- Etionamid
- Paraminosalisilik asid
- Tiasetazon (amitiozon)
- Sikloserin
- Siprofloksasin
- Ofloksasin
- Viomisin
- Kapreomisin
- Kanamisin
- Amikasin

Genellikle daha az etkili, daha pahalı ve daha çok toksisitesi olan gruplardır...



3. üçüncü basamak ilaçlar

**(MAC türü mikobakterilere karşı
kullanılan ilaçlar)**



- **3. üçüncü basamak ilaçlar** (MAC türü mikobakterilere karşı kullanılan ilaçlar);
- **MAC türü mikobakteriler, birinci basamaktaki ilaçlara ve ikinci basamakta yer alan çoğu ilaca dirençlidirler.**
- Rifabutin
- Klaritromisin ve azitromisin (makrolid antibiyotikler)
- Siprofloksasin ve ofloksasin (Fluorokinolon türevi)
- Amikasin (Aminoglikozid)
- Klofazimin (Lepra ilacı)

- **Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB/ Multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB);**
 - İsoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) ve dirençli basillerin neden olduğu TB olgularıdır.
- **Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB/ Extensively drug-resistant TB; XDR-TB);**
 - RIF ve INH direncine ek olarak, bir kinolona ve bir de **ikinci basamak anti-TB ilaçlarından** (Etionamid, paraaminosalisilik asit, tioasetozon, sikloserin ve kinolonlar) en az bir veya bir kaçına direnç göstermesi söz konusudur.

Dünyada ÇİD-TB, YİD-TB



■ 2014 Dünya Sağlık Örgütü Raporu;

- 144 ülkenin (Dünya nüfusunun %95'inin) anti-TB ilaç duyarlılık sonuçları
- **Küresel olarak yeni vakaların %3.5'i, tedavi görmüşlerin %20.5'i ÇİD-TB**
- 2013'de 480,000 yeni ÇİD-TB, 60,000 artış, Vakaların yarısından fazlası;
 - Hindistan
 - Çin
 - Rusya federasyonu
- **100 ülke YİD-TB bildirmiş**
- **ÇİD-TB'lerin %9'U YİD-TB**

Avrupa'da ÇİD-TB, YİD-TB



- **WHO Euro Surveillance 2015 Raporu;**
 - **2013'de 47 ülkeden bildirilen 92,384 yeni TB**
olgusunun %16.9'u ÇİD-TB (34,941 olgu) (2012'de %15), ÇİD-TB Prevalansı;
 - Rusya (%21.2) *Özbekistan (%36.3)
 - Moldova (%24.5) *Beyaz Rusya (%35.2)
 - Kazakistan (%26.3) *Tacikistan (%34.5)
 - Kırgızistan (%28.4)
 - **39 ülke YİD-TB bildirmiş**
 - 4176 ÇİD-TB'nin 532'si (%12.7) YİD-TB
(2012'de %9.1)
- Azerbaycan % 12.8
Letonya %21.7
Litvanya %24.7
Gürcistan %19.2
Tacikistan %21



- **Bu nedenle,** direnç mekanizması gelişmemiş yeni nesil etkili ilaçların geliştirilmesi kadar
- direnç olgularının kısa sürede tespitine yönelik ucuz, hızlı ve etkili tanı yöntemlerinin de geliştirilmesi
- yaygınlaştırılması da önem arz etmektedir





İlaç dirençlerinin
şekillenmesinin başta
gelen sebepleri:

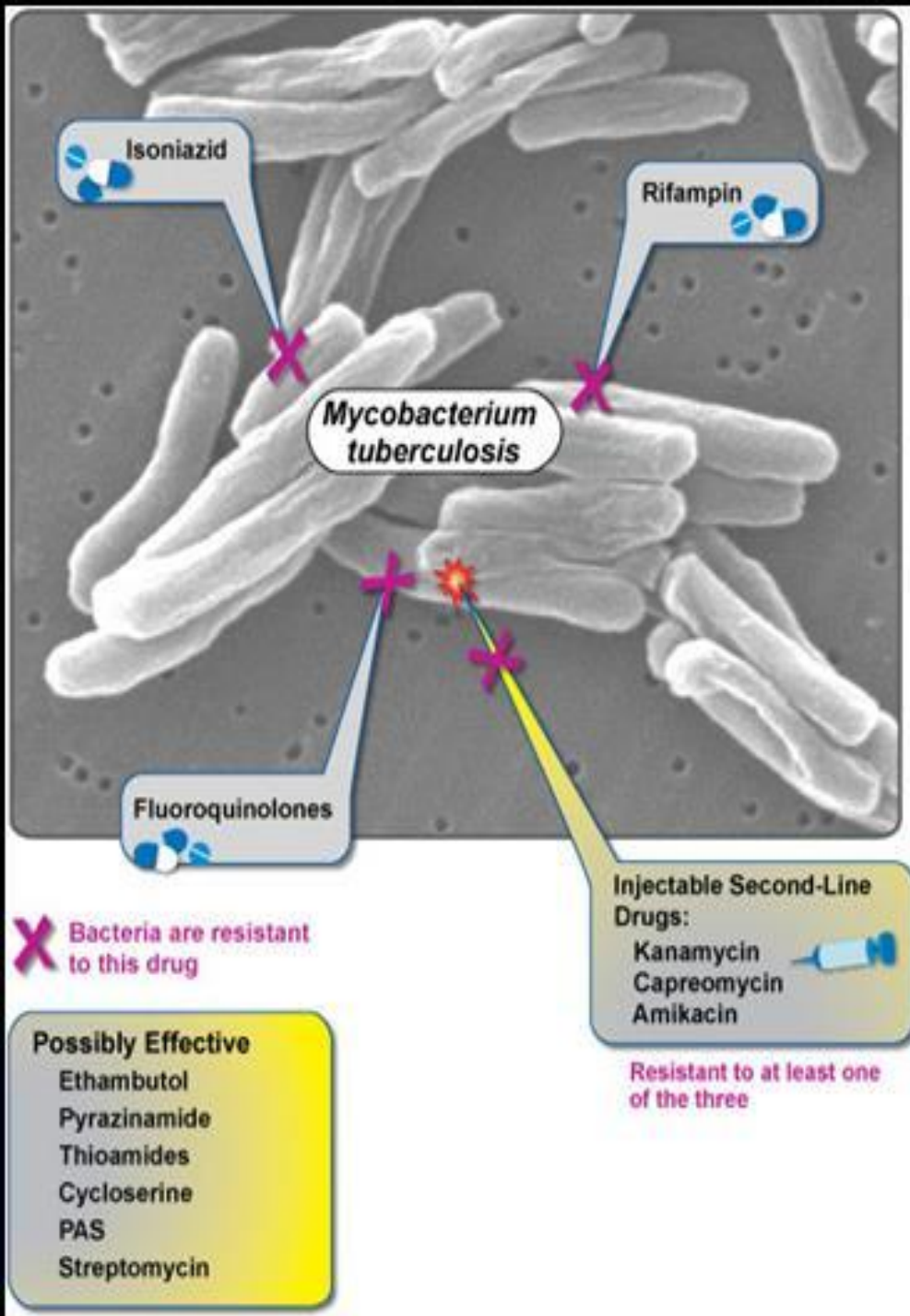
1- Uygun veya doğru olmayan anti-mikrobiyal ilaçların seçimi,

2- Doğru seçilmesine rağmen ilaçların etkisiz olan formasyonlarının (tek ilaç kullanımı, kötü şartlarda üretilmiş veya saklanmış ilaçlar) kullanımı

3- veya tedavinin zamanından önce kesilmesi

İLAÇ DİRENCİNİN ŞEKİLLENMESİNİN VE TEDAVİVE CEVAPSİZLİĞİN EN BAŞTA GELEN SEBEPLERİDİR.

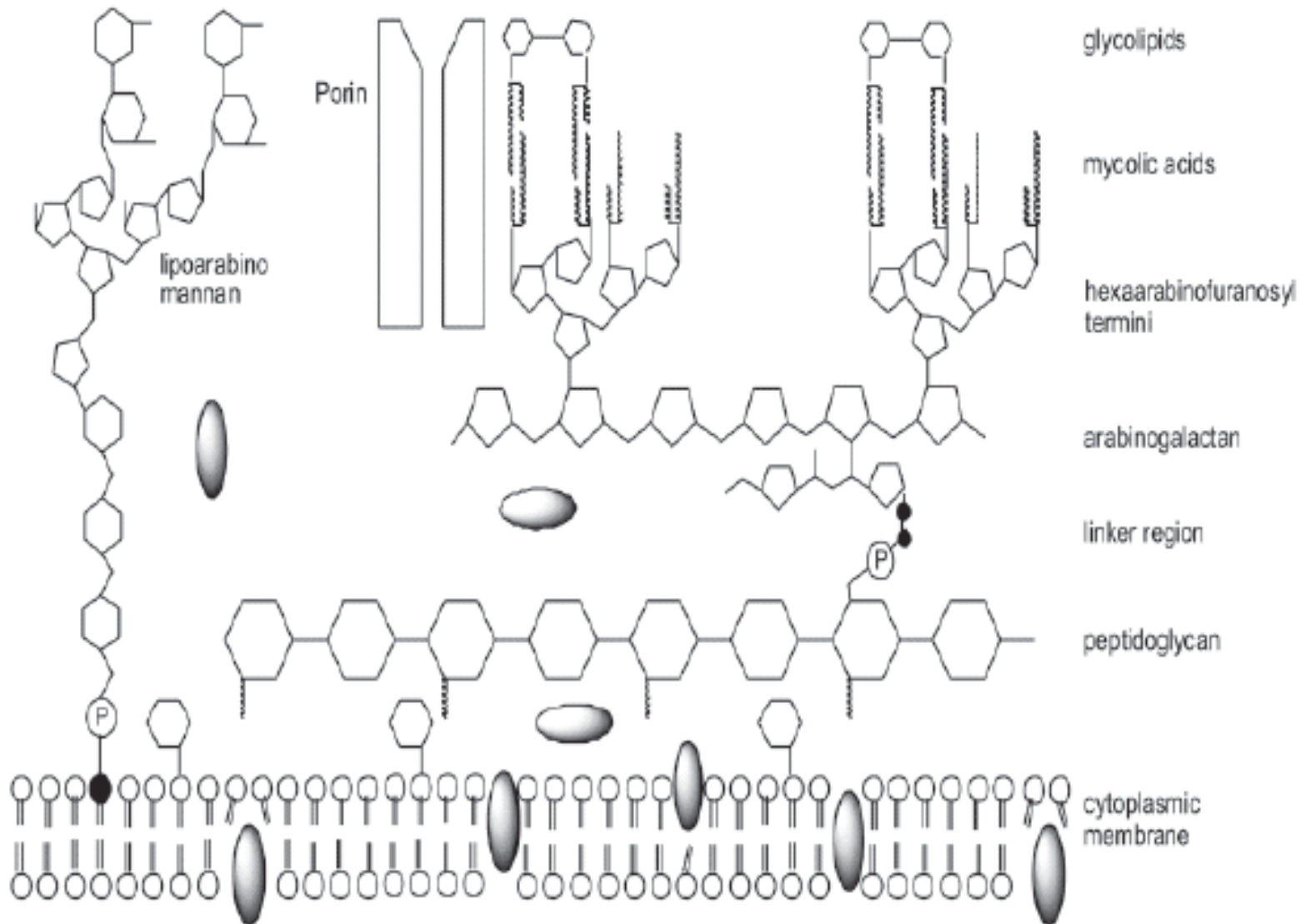
- İlaç kullanılmadan bakteriyel genlerde mutasyonlar bakteriyel genomun replikasyonu aşamasında kodlama ve yanlış okuma kaynaklı oluşabilmektedir.
- Spontane mutasyon oranı bakterilerden bakterilere değişmekle birlikte 10^{6-8} arasında değişebilmektedir.
- Ancak, oluşan her mutasyon etkili veya en azından direnç oluşturan mutasyonlar olarak yansımamaktadır.
- Daha kısa bir ifade ile her gen bölgesinde meydana gelen her mutasyon etkili mutasyonlar değildir.



- Her antibiyotiğin etki mekanizması ve buna karşı şekillenen **direncin mekanizması farklıdır.**
- Bu etkiler çoğunlukla bakterilerdeki **farklı genler veya gen ürünleri ile direkt** alakalıdır.



Mikobakteri hücre duvar yapısı



İlaç	Tipik erişkin dozu ¹
İlk seçenek ajanlar (yaklaşık olarak tercih sırasına göre)	
İsoniazid	300 mg/gün
Rifampin	600 mg/gün
Pirazinamid	25 mg/kg/gün
Etambutol	15-25 mg/kg/gün
Streptomisin	15 mg/kg/gün
İkinci seçenek ajanlar	
Amikasin	15 mg/kg/gün
Aminosalisilik asit	8-12 g/gün
Kapreomisin	15 mg/kg/ gün
Ciprofloksasin	1500 mg/gün, bölünmüş doz
Klofazimin	200 mg/gün
Sikloserin	500-1000 mg/gün bölünmüş dozda
Etionamid	500-750 mg/gün
Levofloksasin	500 mg/gün
Rifabutin	300 mg/gün ²
Rifapentin	600 mg haftada bir veya iki kez

¹Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu varsayılmıştır.

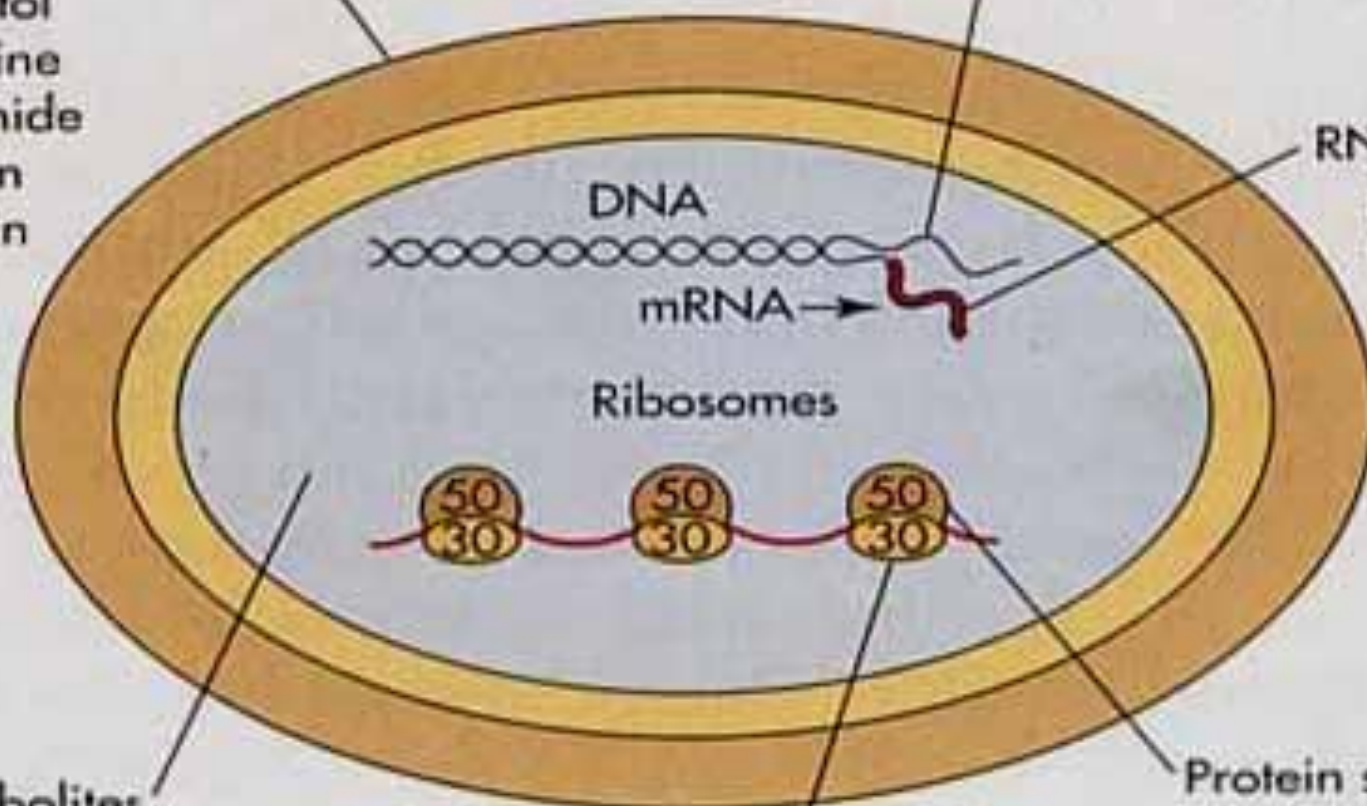
²150 mg/gün, es zamanlı proteaz inhibitörü ile birlikte kullanıldığında.

Cell wall synthesis

Beta-lactams
Vancomycin
Isoniazid
Ethambutol
Cycloserine
Ethionamide
Bacitracin
Polymyxin

DNA replication
Quinolones
Metronidazole

RNA synthesis
Rifampin
Rifabutin



Antimetabolites

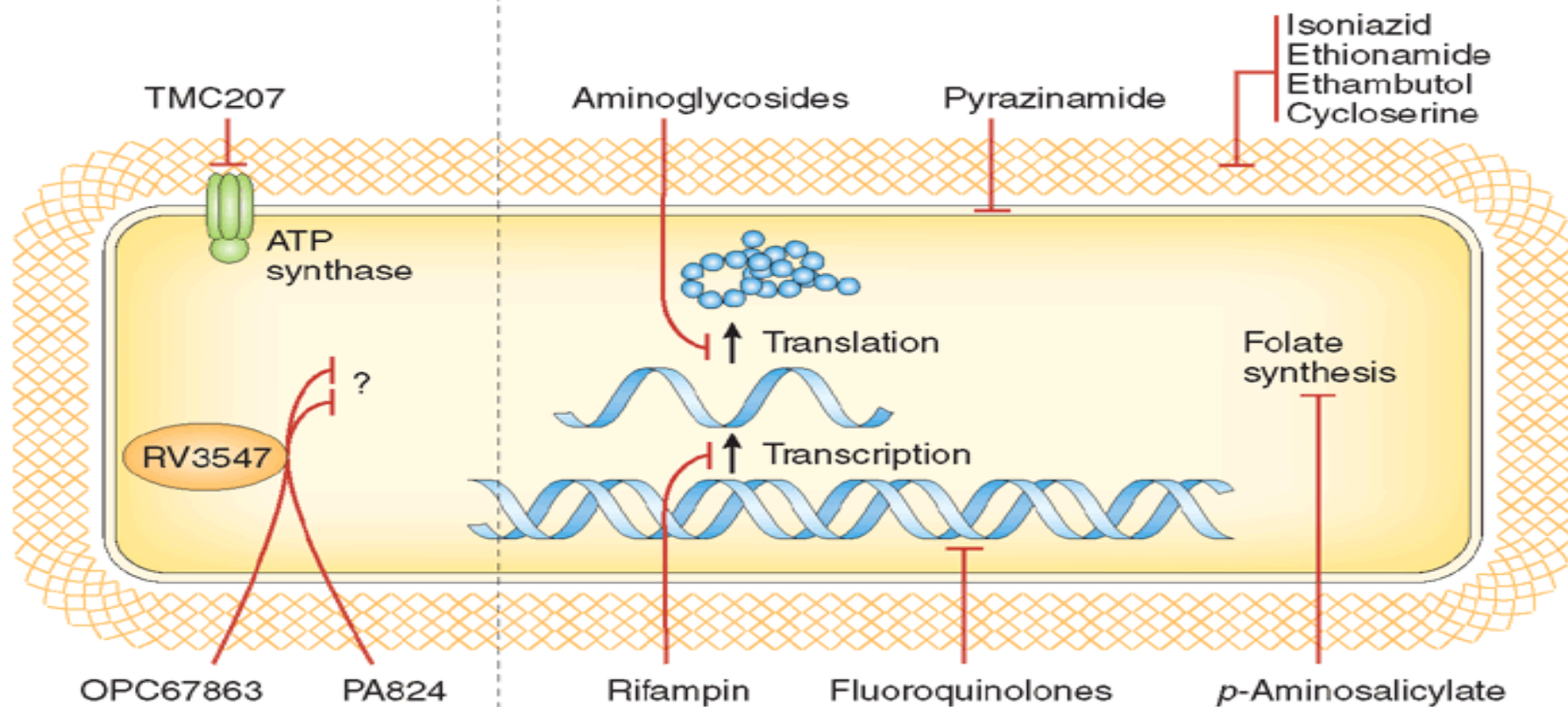
Sulfonamides
Dapsone
Trimethoprim
Para-aminosalicylic acid

Protein synthesis
(30S ribosomes)
Aminoglycosides
Tetracyclines
Oxazolidinone

Protein synthesis
(50S ribosome)
Chloramphenicol
Macrolides
Clindamycin
Streptogramins

Investigational drugs

Existing antitubercular drugs



ÖZET İlk Basamak Antimikobakteriyel İlaçlar

Altgrup	Etki Mekanizması	Etkiler	Klinik Uygulamalar	Farmakokinetik, Toksikite, Etkileşim
İZONIAZİD	Mikobakteri hücre duvarının yapıtaşı olan mikolik asit sentezini inhibe eder	<i>M tuberculosis</i> suşlarına karşı bakterisidal etkilidir	İlk seçenek ilaç • latent tüberküloz enfeksiyonlarında • diğer mikobakterilere daha az etkindir	Oral, IV • karaciğer klirensi (yarılanma ömrü 1 saat) • fenitoin düzeyini düşürür • Toksikite: Hepatotoksik, periferik nöropati (önlemek için pridoksin verilir)
RIFAMİSİNLER • Rifampin	DNA-bağımlı RNA polimerazı inhibe eder, dolayısıyla RNA oluşumunu bloke eder	Mikobakteriler ve duyarlı bakterilere karşı bakterisidal etkilidir, • aktif enfeksiyon tedavisinde tek ilaç olarak kullanıldığında hızla direnç gelişir	Atipik mikobakteri tüberkülozunda, meningokok kolonizasyonu eradikasyonunda, stafilokok enfeksiyonlarında ilk basamak ilacıdır	Oral, IV • karaciğer klirensi (yarılanma ömrü 3.5 saat) • güçlü sitokrom P450 uyarıcısı • vücut sıvılarını turuncuya dönüştürür • Toksikite: Döküntü, nefrit, trombositopeni, kolestaz, aralıklı dozlamada grip benzeri sendrom
- Rifabutin: Oral; rifampine benzer ancak, daha az sitokrom P450 indüksiyonu yapar ve daha az ilaç etkileşimine neden olur. - Rifapentin: Oral; rifampinin uzun etkili analogudur, tüberküloz tedavisinde devam fazında haftada 1 kez verilir.				
PIRAZİNAMİD	Tam olarak anlaşılammıştır • pirazinamid makrofaj lizozomunda asidik ortamda aktif pirazinolik asite dönüşür	Duyarlı <i>M tuberculosis</i> 'e karşı bakteriyostatik aktiviteye sahiptir • aktif olarak bölünen organizmalara karşı bakterisidal olabilir	Tedavinin ilk 2 ayında kullanılan "sterilizan" ilaç • tedavi süresini toplamda 6 aya kısaltır	Oral • karaciğer klirensi (yarılanma ömrü 9 saat), ancak metabolitleri böbrekten atılır, kreatinin klirensi < 30 mL/dk ise doz haftada 3 kez alınmalıdır • Toksikite: Hepatotoksik, hiperürisemi
ETAMBUTOL	Mikobakteriyel hücre duvarının temel komponenti olan arabinoglikan polimerizasyon reaksiyonunda yer alan mikobakteriyel arabinosil transferazı inhibe eder.	Duyarlı mikobakterilere karşı bakteriyostatik aktivite	İlaç duyarlılığı bilinene dek tüberkülozun başlangıç tedavisinde dördüncü tedavi olarak verilir, atipik mikobakteri enfeksiyonlarında da kullanılır	Oral • karışık klirens (yarılanma ömrü 4 saat) • böbrek yetmezliğinde doz mutlaka azaltılmalıdır • Toksikite: Retrobulbar nörit
STREPTOMİSİN	Bakteriyel protein sentezini 50S ribosomal alt ünitesine bağlanarak inhibe eder (bkz Konu 45)	Duyarlı mikobakterilere karşı bakterisidal aktivite	Enjektabl ilaç istendiğinde veya tercih edildiğinde ilaca dirençli suşların tedavisinde kullanılır.	IM, IV • renal klirens (yarılanma ömrü 2.5 saat) • başlangıçta günlük uygulanır, ardından haftada 2 kez • Toksikite: Nefrotoksik, ototoksik

İsoniazidler

- Mikobakteri hücre duvarının dış zarfında bulunan ve bakteride hidrofilik geçirgenliği engelleyen mikolik asit yapımını bozarlar.
- İsoniazid aktivasyonu katalaz-peroksidazın varlığında mümkün olmaktadır.
- **Bu nedenle öncü bir ilaçtır.**

- **Katalaz-peroksidaz ile bu ilişkisinedeniyle katalaz-peroksidaz enzimini kodlayan katG genindeki mutasyonlar isoniazide karşı direncin büyük kısmından sorumludur.**

- İsoniazid ekisinde diğer önemli bir gen bölgesi de **isonikotinik asid hidrazid (INH) A (inhA)**'dır. Bu gen tarafından kodlanan **enoil redüktaz enzimi** mikolik asit sentezinde rol oynar.
- Bu nedenle inhA geninde mutasyonlar isoniazid direnç sebepleri olabilmektedir.
- **Ethionamid** de isoniazid ile benzer yapıda öncü bir ilaçtır ve buna karşı da dirençte inhA genindeki mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Rifampisin

- Hücre zarfından hızla alınır ve etkisini **bakterinin DNA'ya bağımlı RNA polimerazını inhibe ederek gösterir.**
- Özellikle etkisi RNA polimerazı rpoB geni tarafından kodlanan beta alt ünitesine bağlanarak gösterir.

- Bu nedenle rifampisine karşı şekillenen direncin ise büyük **çoğunlukla RNA polimeraz geninin beta alt ünitesini kodlayan rpoB bölgesindeki (507- 533) mutasyonlar sebep olur.**
- Bu olgularda sıklıkla Ser 531 Leu (% 42) ve His 526 Tyr (% 23) amino asitlerden mutasyonlar belirlenmiştir.

Etambutol

- Etkisini mikolik asitlerin hücre duvarına transferini engelleyerek gösterir.
- Mikolik asitler hücre duvarındaki arabinogalakton polimerinin terminal D arabinoz artıklarının 5' hidroksil gruplarına bağlanmaktadır.
- Bu nedenle de **etambutol direncinden arabinozil transferaz enzimini kodlayan embCAB geninde** meydana gelen mutasyonlar büyük oranda sorumludur.

Streptomisin

- Diğer aminoglikozid grubu antibiyotikler gibi bakteride protein yapımını inhibe ederek etki gösterir. **Bu etkisi bilhassa ribozomal S12 proteini ve 16SrRNA üzerindendir**

- Bu nedenle, streptomisin direncinde ise bakteriyel genin ribozomal protein S12'yi kodlayan **rpsL genindeki** mutasyonlar olguların yaklaşık % 60'ında sorumlu
- 16S rRNA'yı kodlayan **rrs genindeki** mutasyonlar ise yaklaşık % 10'unda sorumlu olarak bildirilmektedir.

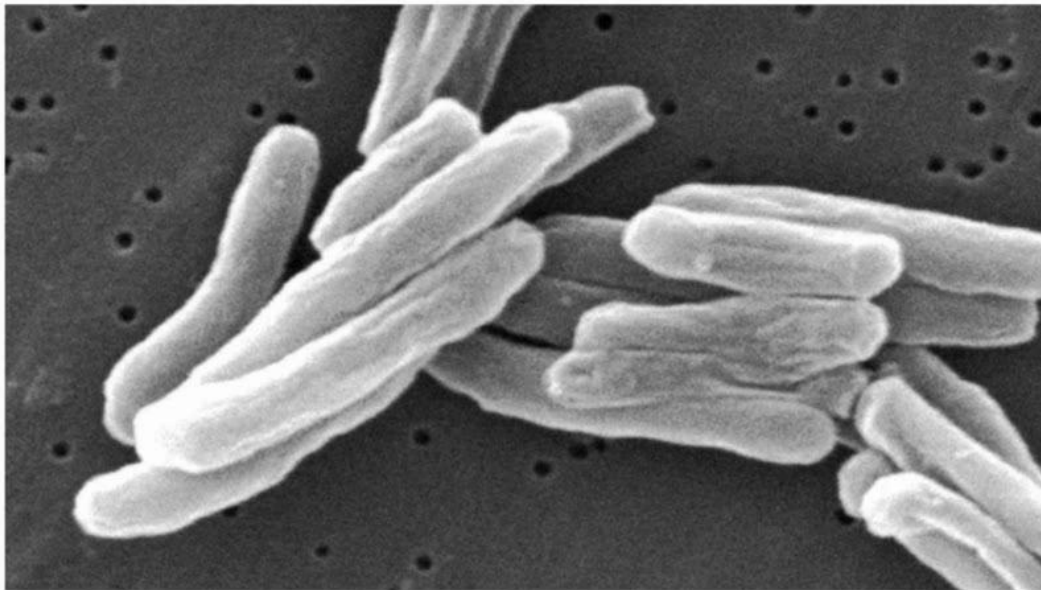
ANTİ TUBERKÜLOZ İLAÇ	DİRENÇ BÖLGESİ MUTASYONU
RİF	RNA polimerazın beta alt ünitesini kodlayan rpoB gen mutasyonu
INH	Katalazperoksidaz enzimini kodlayan katG genindeki mutasyonlar, Bu gende en sık görülen Ser 315 Thr mutasyonudur
EMB	Arabinozil transferazenzimini kodlayan embCAB geninde mutasyon
SM	Ribozomal protein S12'yi11 kodlayan rpsL genindeki ve 16S rRNA'yı kodlayan rrs genindeki mutasyonlar
PZA	Pirazinamidazı kodlayan pncA geninde ortaya çıkan mutasyonlar
Florokinolon	gyrA genindeki küçük bir bölgesinde oluşan mutasyonlar
Kanamisin ve Amikasin	rrs geninde A 1400 G nükleotid değişikliği
Ethionamid	inhA genindeki mutasyonlar

Pirazinamid

- Sterilizan etkisini asidik hücre içi bölümlerde gösterir.
- Mikobakterilerin pirazinamide duyarlılığı spesifik amidazin varlığına bağlıdır ve bu nedenle de öncü bir ilaç olarak değerlendirilir.
- Bu etkisinden dolayı prazinamid direncinin büyük kısmında pirazinamidazı kodlayan **pncA geninde ortaya çıkan mutasyonlara** bağlı olduğu belirlenmiştir

- pncA mutasyonu tespit edilmeyen pirazinamide dirençli *M. tuberculosis* türlerin bir çoğunda **RspA'nın C ucunda 438. Alaninin kaybı tespit edilmiştir.**
- **Bu tespitler RspA'nın pirazinamide dirençte önemli bir bölge olabileceğini ifade etmektedir.**
- **RspA'nın transfer-messenger RNA (tmRNA)'nın trans-translasyonunda** görev aldığı bilinmektedir.
- İn vitro bağlanma deneylerinde pirazinamidin RspA ve tmRNA arasındaki interaksiyonu engellediği doğrulamıştır..

	Etki mekanizması	Dirençle ilgili genler	Dirençle ilişkili mutasyonların sıklığı
İzoniiazid	Mikolik asit biyosentezini inhibe eder	1. katG (katalaz-peroksidaz)	9647-58
		2. inhA (enoil-ACP reduktaz)	9621-34
		3. ahpC (alkilhidroperoksit reduktaz)	9610-15
Rifampisin	Transkripsiyonun inhibisyonu	rpoB (RNA polimerazın β alt birimi)	9696-98
Streptomisin	Protein sentezinin inhibisyonu	1. rpsL (ribozomal protein S12) 2. rrs (16S rRNA)	1. 9652-59 2. 968-21
Etambutol	Arabinogalaktan ve lipoarabinomannan biyosentezinin inhibisyonu	embAB (arabinosil transferaz)	9650
Pirazinamid	Bilinmiyor	pcnA	Bilinmiyor



CREATED USING
BwToon



Florokinolonların

- Hedefi gyrA ve gyrB genleri tarafından kodlanan DNA giraz enzimidir.
- Florokinolonlar DNA giraza bağlanarak bakteri DNA'sının süpersarmal oluşumunu engellerler. Bu nedenle de florokinolon dirençli suşlarda büyük **oranda gyrA ve gyrB genlerinde** mutasyonlar saptanmıştır..

Para-aminosalisilk asid (PAS)

- Sadece *M. tuberculosis*'e etkili, çok dar spektrumlu bir ilaç
- PAS, paraaminobenzoik asidin yapısal analogu
- **para-aminobenzoik asidin folik aside konversiyonunu kompetitif olarak bloke ederek *M. tuberculosis* üzerinde bakteriyostatik etki yapabilir.**
- Streptomisin ve izoniazide göre çok daha zayıf etkili
- **Bu ilaca karşı mikobakteride direnç gelişmesi, streptomisin ve rifampisine karşı olana göre daha geç ve güç olur.**
- Birlikte kullanıldığında bu ilaçlara ve izoniazide direnç gelişmesini geciktirir.
- Günümüzde, 2 yaşın altındaki çocuklarda tüberkülozun kombine tedavisinde kullanılır.
(Bunlarda etambutol'ün görme ile ilgili toksik etkisinin başladığını saptamak zor veya olanaksız olduğundan onun yerine PAS kullanmak gerekir.)

Etionamid

- ikinci sıra bir ajandır, primer ilaçlar etkili olmadığında veya kontrendike olduğunda diğer ilaçlarla birlikte kullanılır.
- izoniazid gibi izonikotininik asitten
- üretilmiştir ve bakterisidal etkilidir.
- Gerçek etki mekanizması bilinmemekle birlikte, izoniazid'deki gibi mikobakteriyel hücre duvarında mikolik asid sentezini inhibe
- ederek etki ettiği düşünülmektedir.

Sikloserin

- Sikloserin *Streptococcus orchidaceus* tarafından üretilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.
- D-alanin'in analoğu ve alanin rakemaz ve D-alanil-D-alanin sentaz'ın hareketini kompetitif olarak inhibe eder.
- Bu enzimler hücre duvarının prekürsörlerini inhibe ederler ve bunların inhibisyonu hücre büyümesinde gerilemeye ve büyük olasılıkla lizis yolu ile hücre ölümüne neden
- olmaktadır.
- Günümüzde sikloserin pulmoner veya ekstrapulmoner tüberkülozun tedavisinde primer ilaçlar başarısız
- olduğunda, diğer tüberkülostatik ilaçlarla birlikte kullanılır.
- Siklosporin ve diğer tüberkülostatik ilaçlar arasında çapraz-direnç
- yoktur.
- Sikloserin yeniden tedavi gerekli olduğunda veya diğer ilaçlara direnç durumunda
- kullanılmalıdır.
- Tüberküloz tedavisi için kullanıldığında diğer efektif ilaçlarla birlikte
- verilmelidir.

Makrolidler

- Yeni makrolidler klaritromisin ve azitromisin bir çok nontüberküloz mikobakteriye karşı etkin
- Ayrıca pulmoner ve dissemine *M.avium-intacellulare* enfeksiyonlarına karşı da klinik olarak etkili
- Her iki makrolidin'de AIDS'li hastalarda dissemine *M. Avium* enfeksiyonundan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir...
- Hızlı direnç gelişim riskinden ötürü bu ajanlar tek başına verilmemelidir.
- Klaritromisin sitokrom P-450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir ve serum düzeyleri rifampisin gibi enzim indükleyicileri tarafından dramatik olarak azaltılır.
- Azitromisin, sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilmez ve belirgin ilaç etkileşimi yoktur.

Tiasetazon ve Klofazimin

- **Tiasetazon** çok ucuz olduğundan gelişmekte olan
- ülkelerde izoniazid'le birlikte çok yaygın bir
- şekilde kullanılmaktadır.
- İn vitro etkinliği ve farmakokinetiği konusundaki bilgiler sınırlıdır.
- **Klofazimin** tüberküloz tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmış olan bir riminofenazin'dir.
- **Bu ilaç çok ilaça dirençli tüberküloz tedavisinde yararlı olabilir.**



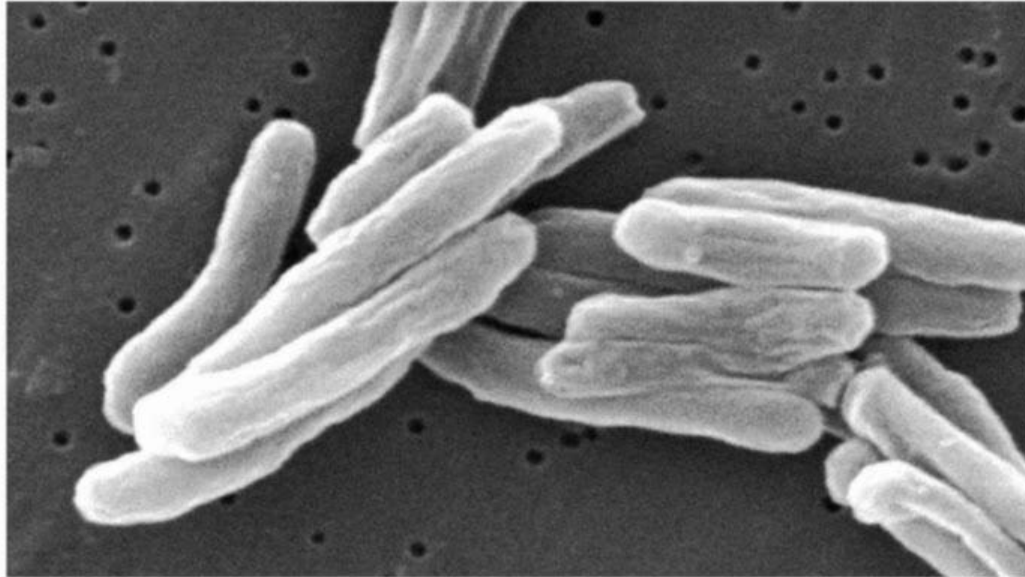
Rifabutin

- **MAC mikobakterilerinin yaptığı tüberküloz hastalığında kullanılan bir rifamisin türüdür.**
- Diğer bir rifamisin türevi olan rifampine yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması tarafından benzer.
-
- **Onun gibi mikobakteriyel RNA polimeraz enzimini inhibe eder, tüberkülostatik etki yapar.**
- **MAC mikobakterilerine karşı rifampinden daha güçlü etki yapar.**
- **AİDS'li hastaların MAC'a karşı korunmasında, nontüberküloz mikobakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde ve rifampine dirençli *M. tuberculosis*'e bağlı akciğer tüberkülozunun tedavisinde kullanılır.**

Kanamisin, amikasin, kapreomisin, viomisin

- Bu bölümde gruplanan ilaçlar pek çok açıdan benzer özellikler göstermektedir.
- **Hepsi “ikinci sıra” ilaçlardır ve sadece dirençli mikroorganizmaların ya da nontüberküloz mikobakterilerin neden olduğu hastalığın tedavisinde kullanılırlar.**
- **Hepsinin parenteral olarak verilmesi gereklidir ve benzer farmakokinetiklere ve toksisiteye sahiptirler.**
- Bu ilaçlar potansiyel olarak ototoksik ve nefrotoksik olduklarından, bu gruptan iki ilaç birarada kullanılmamalıdır ve streptomisinle kombine edilmemesi gereklidir.
- ***Kanamisin***, bir aminoglikozittir.
- Tüberkülozlu hastaların küçük grupları günlük 1 g kanamisin ile tedavi edilmişlerdir.
- Toksik etkileri sıktır (nöromüsküler paralizi, solunum depresyonu, agranülositozis, anafaksi ve nefrotoksisite.)

- **Amikasin'de** bir aminoglikozittir.
- Bir çok mikobakteri türüne karşı oldukça aktiftir ve **nontüberküloz mikobakterinin neden olduğu hastalığın tedavisinde önemli bir ilaç olabilir.**
- **Kapreomisin**, *Streptococcus capreolus* tarafından oluşturulan antimikobakteriyel bir siklik peptiddir. **İlaç hem in vitro hem de deneysel tüberkülozda etkilidir.**
- Tek başına verildiğinde kapreomisine karşı bakteriyel direnç gelişir; bu mikroorganizmalar **kanamisin ve neomisin ile çapraz direnç gösterirler.**
- Kapreomisin bakterisidal ajanlar tolere edilemediğinde veya dirençli mikroorganizma varlığında diğer antitüberküloz ilaçlarla kombine edilerek kullanılır.
- **Viomisin**, bir çok dirençli tüberküloz suşlarına karşı etkilidir. Kapreomisin ve viomisine karşı çapraz-direnç sıklıkla oluşmaktadır.





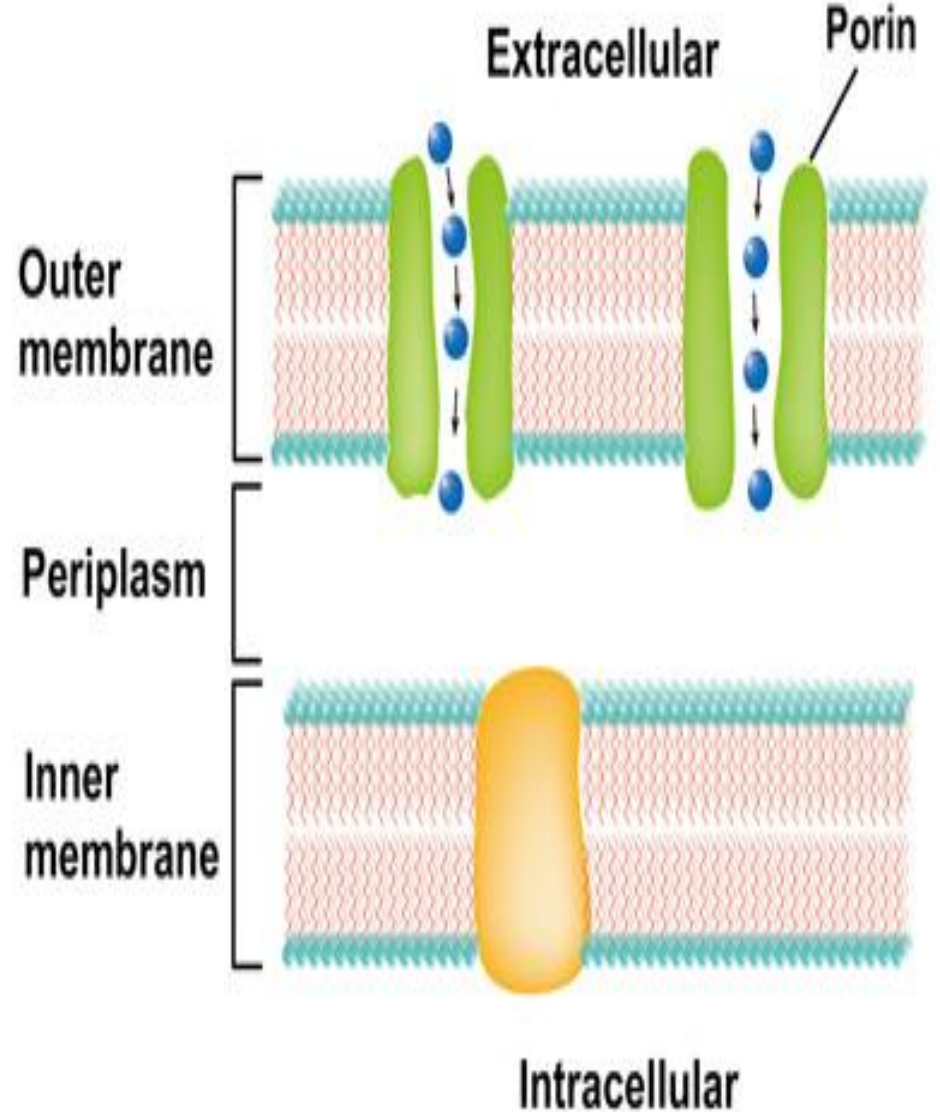
Yasemin Balut

- Yukarıda belirtilen genetik temelli direnç mekanizmalarına ilave olarak genetik olmayan direnç mekanizmaları da mevcuttur. Bunların en başta gelenlerinden biri “**pasif direnç mekanizmalarıdır**”.
- Bu mekanizmaların benzeri Gram negatif bakterilerin kromotografisi ve bunlara karşı ilaç geliştirilmesi çalışmalarında karşılaşılmıştır.

- Mycobacteria, Gram pozitif bakteri olarak klasifiye edilmesine rağmen, hücre duvar yapısı Gram negatif bakterilere benzer şekilde oldukça kalın ve çok katmanlı hidrofobisitik karakterdedir.
- Bu özelliği sebebiyle, Gram negatif bakterilerde olduğu gibi geçirgen olmayan duvar yapısı antibiyotiklerin etkili şekilde geçişini engellemektedir.

- Yine Gram negatif bakteriler hücre duvarında olan **porinler** **mycobacterial hücre duvarının dış katmanında fazlasıyla mevcuttur.**
- Porinler bakteriyel büyüme için gerekli olan gıda ve küçük moleküllerin transportunda görev alır. Bu yapılar antibiyotiklerin transportunda da görev görür.

Double membrane of Gram-negative bacteria

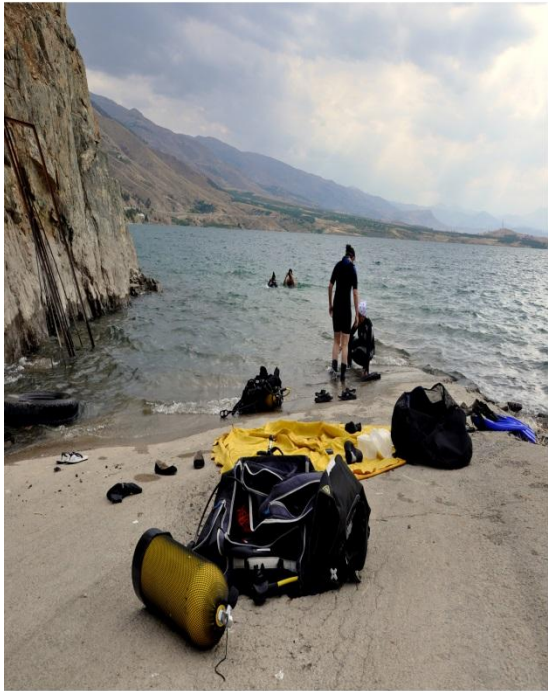


- Porin MspA'nın artan ekspresyonunun isoniazid, ethambutol ve streptomisine duyarlılığı artırdığı tespit edilmiştir.
- Aksine, *M. smegmatis*'de mspA or mspC genlerinde delasyonların yalnızca hidrofobik değil aynı zamanda hidrofilik antibiyotiklere karşı direnci artırdığı görülmüştür.
- Ancak, *mspA* gen mutasyonlarının *M. tuberculosis*'de direkt etkisi gösterilememiştir.

Tedavi rejiminin uzun süreli olması nedeniyle uzun süreli ilaç kullanımı dirençli türlerin selektif evriminde ilerlemeye imkan tanıyacaktır.

Ayrıca, bu ortam dirençli türlerin, duyarlı türlere göre avantajlı hale gelmesini sağlayarak ortamda **dirençli türlerin baskın olmasına yol açmaktadır.**







Yasemin BULUT

TEŞEKKÜRLER