

# Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmaları

Zeynep Sarıbaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**T**überküloz, ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. *Mycobacterium tuberculosis*, tek infeksiyöz ajana bağlı ölümlerin en sık etkeni olarak belirtilmektedir. Yılda 8 milyon yeni olgu bildirilmekte ve 2 milyon kişi bu hastalığa bağlı olarak ölmektedir [1]. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri, belirgin semptom göstermeden, *M. tuberculosis* ile infektidir. Bu kişilerin %5-10'unda hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde de tüberküloz insidansı 25-49/100,000 olarak rapor edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılında tüberküloz insidansını ve ölüm oranını yarıya düşürmeyi hedeflemektedir [2].

Bugün, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk sıra ilaçlar streptomisin, izoni-azid, rifampin, etambutol ve pirazinamiddir. 1944 yılında streptomisinin keşfi tüberküloz tedavisinde altın çağı açmıştır. Bunu 1952 yılında izoniazidin, 1965 yılında rifampinin ve 1968 yılında etambutolün bulunuşu izlemiştir. 1970'li yıllarda rifampinin, 1980'li yıllarda ise pirazinamidin tedaviye eklenmesiyle, tüberküloz tedavisi sırasıyla dokuz ve altı aylık sürelerle kısalmıştır. Günümüzde de tüberküloz tedavisi için DSÖ'nün önerdiği "çok ilaçlı, kısa süreli" tedavi uygulanmaktadır [3-5]. Bu protokolün etkin bir tedavi sağlamasına karşın tüberküloz olgularında artış bildirilmektedir. Özellikle son yıllarda dirençli suşların ortaya çıkışı, hastalığın kontrolünü güçleştirmektedir. Tüberküloz tedavisinde diğer bir önemli sorun da latent kalan organizmalara bağlı gelişen relapstır. Tüberküloz tedavisi uzun süreli bir tedavidir ve hastanın tedaviye uyması, tedavinin başarısında büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda, aralıklı (intermittant) tedavi şemaları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Böylece hastaların tedavi protokollerine daha iyi uyum sağlamaları hedeflenmektedir. Tüberküloz tedavisinde bu zorluklar göz önüne alındığında, yeni tüberküloz ilaçlarının geliştirilmesi gerektiği görülmektedir. Bu amaçla kurulmuş olan, Global Tüberküloz İçin İlaç Geliştirme Örgütü (Global Alliance for TB Drug Development) yeni ilacın; çoklu ilaç dirençli ve latent *M. tuberculosis*'e etkili ve de tedavi süresini altı aydan iki veya daha kısa süreye indirebilecek bir ilaç olması gerektiğini belirtmektedir [4,6].

Günümüzde klinik çalışmaya alınan tüberküloz ilaçları, bilinen ilaçların türevleri veya başka bakteriyel infeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklerdir. Yeni bir bileşik klinik çalışmaya alınmamıştır. Ancak bazı bileşiklerin *M. tuberculosis*'e karşı etkili olduğunu gösteren in vitro çalışmalar vardır. Bu bileşiklerin etkinliğini saptamak amacıyla prelinik çalışmalar yapılmaktadır. Aralıklı tedavi protokolleri denenmekte, böylece hastaların daha iyi tedaviye uyum sağlayacağı ve ilaçların daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak ilaçların veriliş yollarında da yeni sistemler denenmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. İlaç hedefi olabi-

lecek yeni bölgelerin ve genlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Bu derlemede, tüberküloz tedavisindeki yenilikler özetlenmeye çalışılmıştır.

## KLİNİK ÇALIŞMALAR YAPILAN İLAÇLAR

Tüberküloz tedavisinde, klinik çalışmaları yapılan antibiyotikler florokinolonlar ve rifampisin türevleridir.

### Florokinolonlar

Florokinolonlar, solunum, gastrointestinal, üriner sistem infeksiyonlarında ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarda kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Florokinolonların tüberküloz tedavisinde kullanımına ait ilk rapor 1985 yılına aittir. Bu çalışmada, 19 tüberküloz hastasında ofloksasin altı-dokuz ay süreyle denenmiş ve hastaların balgamında basil sayısında azalma saptanmıştır [7]. Florokinolonlar, tüberküloz tedavisinde, birinci sıra ilaçlara dirençli veya intoleran olgularda kullanılmaktadır. Son yıllarda, florokinolonların tüberküloz tedavisinde, birinci sıra ilaçlar arasında yer alabileceği düşünülerek bu konuda çalışmalara ağırlık verilmiştir [8].

Florokinolonlar, oral yolla verildiğinde iyi absorbe olmakta; etkin doku penetrasyonu göstermektedir. Alveoler makrofajlarda bakterisidal etkisi gösterilmiştir [8]. Florokinolonların, tüberküloz tedavisi için tolere edilebildiği bildirilmesine karşın pirazinamidle birlikte kullanıldığında, özellikle hepatotoksisite ve poliatralji gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü saptanmıştır [9,10].

Son yıllarda, özellikle yeni florokinolonlar (sparflokksasin, gatifloksasin, moksifloksasin) üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yeni florokinolonların *M. tuberculosis*'e karşı oldukça etkin olduğu bildirilmektedir. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.5-4 µg/mL olarak saptanırken, sparflokksasin, gatifloksasin, moksifloksasin için bu değer 0.12-0.5 µg/mL olarak bulunmuştur [8]. MİK'in yanı sıra, tüberküloz ilaçlarının etkinliğinin belirlenmesinde sterilizan aktivite de önemlidir. Sterilizan aktivite, ilacın persistan kalan bakterileri öldürebilme gücüdür. Klasik tüberküloz tedavisinde ilk iki günde bakterisidal aktiviteden sorumlu ilaç izoniaziddir. İkinci günden sonra, rifampin ve pirazinamid başlıca sterilizan etki gösteren ilaçlardır.

Rifampine toleran, persistan kalan basiller, ilaçlarla en zor öldürülen basillerdir. Bir çalışmada, 100 günlük statik eski kültürler kullanılarak persistan basillerin bulunduğu lezyonlara benzer koşulların sağlanması amaçlanmıştır. Rifampine toleran persistan basiller el-

de edilmiş ve bu basillere çeşitli florokinolonların etkinliği araştırılmıştır. Moksifloksasin en etkin sterilizan aktiviteye sahip florokinolon olarak saptanmıştır [11].

Gerek MİK değeri gerekse sterilizan aktivite göz önüne alındığında, moksifloksasin, diğer florokinolonlara göre *M. tuberculosis*'e daha etkili bulunmuştur. Bunun nedeni, moksifloksasinin topoizomeraz IV'e afinitesinin yüksek olmasıdır. Florokinolonlar, bakteriyel topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederek etki gösterir. Ancak *M. tuberculosis*'te topoizomeraz IV bulunmaz, sadece topoizomeraz II bulunur. Bundan dolayı da moksifloksasin *M. tuberculosis*'te daha etkindir [8].

Florokinolonların farmakokinetik ve farmakodinamik aktiviteleri incelendiğinde de en etkin florokinolon olarak moksifloksasin bulunmuştur. Moksifloksasinin 400 mg/gün verildiğinde etkin biyoyararlanım gösterdiği, uzun yarı ömrünün olduğu, bundan dolayı da tüberküloz tedavisi için en uygun florokinolon olduğu bildirilmektedir [8,12]. Moksifloksasinin uzun yarı ömrünün olması, tüberküloz tedavisi için geliştirilmeye çalışılan intermittant tedavi yaklaşımlarına da seçenek oluşturmuştur. Lounis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, moksifloksasinin rifapentin ve izoniazid kombinasyonuna eklenebileceği ve streptomisinini yerini alabileceği rapor edilmektedir [13].

İn vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinden elde edilen başarılı sonuçlara bağlı olarak moksifloksasinin tüberküloz hastalarında da etkinliğinin araştırılması için çalışmalara başlanmıştır. Bu amaçla, ilacın erken bakterisidal aktivitesi (EBA) incelenmiştir. EBA, faz 2 çalışma olup, in vitro ve hayvanda elde edilen etkinliğin insana uyarlanabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Tüberküloz ilaç geliştirme çalışmalarında sıkça kullanılan bir basamaktır. EBA'da tedavinin başlangıcında ilaç, en fazla beş güne kadar monoterapi olarak uygulanır ve hastanın balgamındaki koloni sayısındaki düşüş hesaplanır. Gosling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, moksifloksasinin izoniazidten düşük, rifampinle yaklaşık eşdeğerde EBA gösterdiği rapor edilmiştir [14]. Buna karşılık Pletz ve arkadaşlarının çalışmasında moksifloksasinin EBA'sı, iki günlük monoterapi sonunda izoniazidten düşük, ancak beş günlük monoterapide izoniazidle yaklaşık eşit olarak saptanmıştır [15].

Tüm bu çalışmalarda, moksifloksasin in vitro koşullarda *M. tuberculosis*'e karşı çok etkin bulunmuştur. Ancak yeni klinik çalışmalara gereksinim vardır. Yapılacak klinik çalışmalar doğrultusunda, moksifloksasin, geliştirilecek tedavi şemalarında yer alabilir.

## Rifamisinler

Rifampin, 1972 yılından beri kullanılan, bakterisidal etkili bir rifamisin türevidir [16]. Günümüzde kısa süreli tüberküloz tedavisinin çok önemli bir bileşenidir. Ancak rifampine direnç gelişmesi yeni rifamisin türevlerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Rifapentin, rifabutın ve rifalazil *M. tuberculosis*'e etkili diğer rifamisin türevleridir [17].

Rifapentin (siklopentil-rifamisin), tüberküloz tedavisi için 1998 yılında "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onay almış, oral kullanılan bir ilaçtır [18]. Rifampinle kıyaslandığında yaklaşık beş kat uzun eliminasyon zamanına sahiptir. Rifapentin, tek doz oral yolla verildiğinde 72 saat boyunca, ilacın plazma düzeyi, MİK değerinin üzerinde kalmaktadır [19]. Rifapentinin, tedavinin ikinci ayından sonra, balgam yaymasında basil görülmeyen HIV negatif hastalarda, tedavinin devam fazında haftada bir 600 mg dozda kullanılması önerilmektedir [20]. Ancak izoniazid ve rifapentin kombinasyonu ile tedavide başarısızlık ve relaps görülmüş; yeni intermittant tedavi geliştirme çalışmalarına ağırlık verilmiştir [21]. Veziris ve arkadaşlarının farelerde yaptığı çalışmada, iki haftalık günlük tedavi sonrasında, tedaviye moksifloksasin (400 mg/kg), rifapentin (15 mg/kg) ve izoniazid kombinasyonu haftada bir kez verilerek devam edilmiş ve klasik günlük tedaviyle kıyaslanabilir sonuçlar alınmıştır [22].

Rifapentin, polimorfonükleer lökosit ve makrofajlarda, rifampine göre daha yüksek konsantrasyonlarda biriken bir ilaçtır. Hücre içindeki tüberküloz basiline karşı MİK değeri rifampinin iki-dört katı düşüktür. Hücre dışı tüberküloz basilleri için iki ilacın MİK değerleri birbirine yakındır. Rifampine dirençli *M. tuberculosis* suşlarının genel olarak rifapentine çapraz dirençli olması, rifapentinin kullanım alanı bulmasında dezavantaj oluşturmuştur [18,23].

Rifabutın, rifamisin S'nin spiro-piperidil türevidir. *Mycobacterium avium complex* (MAC) profilaksisi için kullanılan bir ilaçtır. *M. tuberculosis*'e de etkili bulunmuştur [24]. Rifampin dirençli suşların yaklaşık yarısının da rifabutine duyarlı olması bu ilacın daha geniş kullanım alanı bulmasını sağlayacaktır [23].

Rifabutinin önemli bir avantajı da rifampine göre sitokrom p450 sistemini daha az indüklemesidir. Bu özellik, HIV ile enfekte kişilerin tüberküloz tedavisinde önemlidir. Rifampin, sitokrom p450 aktivitesini güçlü indüklemesi nedeniyle, proteaz inhibitörleri (PI) ve nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) ile birlikte kullanıldığında, PI ve NNRTI'ların konsantrasyonları terapötik düzeyin altına düşmektedir. Bu da yetersiz viral süpresyona ve ilaç direncinin gelişmesine

neden olmaktadır. Rifabutın ise, daha zayıf bir sitokrom p450 indükleyicisi olduğundan, PI ile birlikte kullanılabilir; NNRTI ile de dikkatli kullanılmalıdır. Rifabutın, bir NNRTI olan delavirdinin konsantrasyonunu %80 azaltmaktadır. Birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bazı PI ve NNRTI'lar rifabutın ile birlikte kullanıldığında, rifabutinin serum konsantrasyonunu artırmaktadır. Yan etkilerin azaltılması ve etkin tedavi için, PI ve NNRTI ile rifabutın birlikte kullanıldığında mutlaka ilaçların serum konsantrasyonları kontrol edilmelidir [25].

Rifalazil, bir rifamisin türevi, 3'-hidroksi-5'(4-iso-butil-1-piperazinil)benzoksazindirifamisinidir. Rifampinden daha hidrofobik olması nedeniyle, mikobakteri hücre duvarından daha iyi penetre olmaktadır [26]. *M. tuberculosis*'e karşı in vitro ve in vivo deneylerde, rifampinden daha etkin bulunmuştur [27,28]. Rifampin dirençli suşların yaklaşık yarısının rifalazile duyarlı olduğu bildirilmiştir [23,29]. Rifalazilin tüberküloz hastalarında faz 2 çalışmaları yapılmakta, etkin ve güvenli doz miktarı belirlenmeye çalışılmaktadır. Sitokrom p450 sistemini indüklememesi de HIV ile enfekte hastaların tüberküloz tedavisinde avantaj oluşturabilir. Altmış saat gibi uzun yarı ömrü olması da uygulama kolaylığı getirmesi açısından önemlidir [30].

## YENİ BİLEŞİKLER, YENİ HEDEFLER

Tüberküloz tedavisinde son 30 yılda yeni bir ilaç grubu geliştirilememiştir. Üzerinde çalışılan bileşikler, daha önceden bulunmuş ilaçların türevleridir. Preklinik çalışmalarda *M. tuberculosis*'e karşı etkin bulunan bileşiklerden biri nitroimidazopiran PA-824'tür. Bisiklik nitroimidazopiranlar önce kanser kemoterapisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, daha sonra antitüberkülotik etkinliği saptanmış bileşiklerdir. Nitroimidazopiran PA-824, mikroaerofilik, anaerobik koşullarda etki gösteren bir bileşiktir. Hem replike olan hem de statik *M. tuberculosis*'e etkilidir. *M. tuberculosis*'in protein ve hücre duvarının lipid sentezini inhibe ederek etki gösterdiği belirlenmiştir. MİK değeri 0.015-0.25 µg/mL arasında bildirilmektedir [4,31].

Üzerinde çalışılan diğer bir bileşik, etambutol analogu olan SQ109'dur. Etambutolden 10 kat daha aktif olduğu, etambutol dirençli suşlarda etkili olduğu, toksik etkilerinin de daha az olduğu belirtilmektedir [4].

Günümüzde, çalışılan diğer bir konu da tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci sıra ilaçların yeni formülasyonlarla oral veya deri altı verilmesidir. Daha uzun süreli salınım sağlayan bu yöntemler intermittant tedaviye olanak sağlamakta böylece hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmaktadır. Bu amaçla, poli(DL-laktid-co-glikolid) (PLG)'den yapılmış, 3 µm çaplı mikro-

kürecikler kullanılmaktadır. Mikroküreciklerle kapsül şeklinde çevrelenmiş rifampin, izoniazid ve pirazinamid, oral veya deri altı, intermittant verildiğinde fare tüberkülozunda başarılı sonuçlar alınmıştır [32-34]. Daha büyük çaplı (büyük 5 µm) partiküllerin kullanıldığı bir çalışmada ise, paraaminosalisilik asit (PAS) farelere inhalasyon yoluyla verilmiş, böylece alveoler makrofajlarca partiküllerin eliminasyonu önlenmiştir [35].

Bu bileşiklere ek olarak, tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmalarında hedef olarak, başlıca glioksalat şantı ve mikolik asitler ele alınmaktadır. Glioksalat şantı, trikarboksilik asit döngüsünde *M. tuberculosis*'te yer alan, insanda bulunmayan bir şanttır. Biyosentez ve enerji sağlamada görev yapan önemli mekanizmalardan biri olan trikarboksilik asit siklusunda, glikoz, asetil-koenzim A'ya katabolize olarak döngüye girer; aminoasit, yağ asidi gibi çeşitli moleküllerin sentezinde görev alır. Çoğu organizma karbon kaynağı olarak glikozu tercih etmesine karşın, fagosite edilmiş mikroorganizmalarda, glikoz yerine basit karbon bileşikleri kullanılmaktadır [36]. Basit karbon bileşiklerinin trikarboksilik asit siklusunda kullanılabilmesi için dekarboksilasyon basamaklarının atlanması gerekmektedir. *M. tuberculosis*'te bulunan glioksalat şantı sayesinde bu basamaklar atlanmakta ve basit karbon bileşikleri trikarboksilik asit siklusunda kullanılabilmektedir. Fagosite edilmiş *M. tuberculosis*'te gösterilmiş olan bu mekanizma, mikobakterinin persistansından da sorumlu bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Glioksalat şantının insanda bulunmaması, bu şantta görev yapan, izositrat liyaz ve malat sentaz enzimlerini, yeni tüberküloz ilacı geliştirme çalışmalarında başlıca hedef haline getirmiştir [36-38].

Tüberküloz tedavisi için üzerinde çalışılan diğer bir hedef bölge ise mikobakteri duvarındaki mikolik asittir. Mikolik asit sentezinde rol alan, prokaryotik tip yağ asidi sentaz II (fatty acid synthase II= FAS II) inhibisyonu denemektedir [38-40]. Mikolik asitlerin siklopropanasyonunu sağlayan siklopropan sentaz enzimi de ilaç hedefi olarak çalışılmaktadır [38,39].

Sonuç olarak, tüberküloz tedavisi için denenenekte olan bileşik sayısı oldukça fazladır. Ancak az sayıda bileşik için klinik çalışmalar yapılmaktadır. Çoğunlukla eski ilaçların yeni türevleri denenmektedir. Ayrıca, ilaçların yeni uygulama yolları da hastanın tedaviye uyumunu ve dolayısıyla etkinliğini artırabilir. Özellikle persistant kalan basillere etkili yeni bileşiklerin geliştirilmesi etkin tüberküloz tedavisi için önemli ve gereklidir.

## Kaynaklar

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999; 282:677-86.
2. Roscigno G, Rustomjee, Zumla A. TDR/WHO Reference Group on TB. Nat Rev Microbiol 2004; 2:930-2.
3. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 36):87-94.
4. Duncan K. Progress in TB drug development and what is still needed. Tuberculosis 2003; 83:201-7.
5. Jawahar MS. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120:398-417.
6. Duncan K, Barry CE III. Prospects for new antitubercular drugs. Curr Opin Microbiol 2004; 7:460-5.
7. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131:352-6.
8. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. Lancet Infect Dis 2003; 3:432-42.
9. O'Brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis-at long last. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1266-8.
10. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Lobe M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. CMAJ 2002; 167:131-6.
11. Hu Y, Coates ARM, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:653-7.
12. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother 2000; 46:669-83.
13. Lounis N, Bentoucha A, Truffot-Pernot C, et al. Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:3482-6.
14. Gosling RD, Ulso LO, Sam NE et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1342-5.
15. Pletz MRW, Roux AD, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: A prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:780-2.
16. Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Annu Rev Biochem 1996; 65:215-39.
17. Chaisson RE. Treatment of chronic infections with rifamycins: is resistance likely to follow? Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3037-9.
18. Jarvis B, Lamb HM. Rifapentine. Drugs 1998; 56:607-16.
19. Mor N, Simon B, Mezo N, Heifets L. Comparison of activities of rifapentine and rifampin against *Mycobacterium tuberculosis* residing in human macrophages. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:2073-7.
20. Weiner M, Bock N, Peloquin CA, et al. Pharmacokinetics of rifapentine at 600, 900, and 1200 mg during once-weekly tuberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2005; 169: 1191-7.

21. Weiner M, Burman W, Vernon A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1341-7.
22. Veziris N, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Efficient intermittent rifapentine-moxifloxacin-containing short-course regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4015-9.
23. Saribas Z, Kocagoz T, Alp A, Gunalp A. Rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates by heteroduplex analysis and determination of rifamycin cross-resistance in rifampin-resistant isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41:816-8.
24. Mwinga A, Fourie PB. Prospects for new tuberculosis treatment in Africa. *Trop Med Int Health* 2004; 9:827-32.
25. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:388-98.
26. Fujii K, Saito H, Tomioka H, Mae T, Hosoe K. Mechanism of action of antimycobacterial activity of the new benzoxazinorifamycin KRM-1648. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1489-92.
27. Luna-Herrera J, Reddy MV, Gangadharam PRJ. In vitro activity of the benzoxazinorifamycin KRM-1648 against drug-susceptible and multidrug-resistant tubercle bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:440-4.
28. Yamamoto T, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. In vitro bactericidal and in vivo therapeutic activities of a new rifamycin derivative, KRM-1648, against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:426-8.
29. Yang B, Koga H, Ohno H, et al. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and rpoB mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:621-8.
30. Dietze R, Teixeira L, Rocha LMC, et al. Safety and bactericidal activity of rifalazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1972-6.
31. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000; 405:962-6.
32. Pandey R, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK. Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis. *Tuberculosis* 2003; 83:373-8.
33. ul-Ain Q, Sharma S, Khuller GK. Chemotherapeutic potential of orally administered poly(lactide-co-glycolide) micro-particles containing isoniazid, rifampin, and pyrazinamide against experimental tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3005-7.
34. Pandey R, Khuller GK. Subcutaneous nanoparticle-based antitubercular chemotherapy in an experimental model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:266-8.
35. Tsapis N, Bennett D, O'Driscoll K. Direct lung delivery of para-aminosalicylic acid by aerosol particles. *Tuberculosis* 2003; 83:379-85.
36. Lorenz MC, Fink GR. Life and death in a macrophage: role of the glyoxylate cycle in virulence. *Eukaryot Cell* 2002; 1:657-62.
37. McKinney JD, Honer zu Bentrup K, Munoz-Elias EJ, et al. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 2000; 406:735-8.
38. Smith CV, Sharma V, Sacchettini JC. TB drug discovery: addressing issues of persistence and resistance. *Tuberculosis* 2004; 84:45-55.
39. Smith CV, Sacchettini JC. *Mycobacterium tuberculosis*: A model system for structural genomics. *Curr Opin Structural Biol* 2003; 13:658-64.
40. Slayden RA, Lee RE, Armour JW, et al. Antimycobacterial action of thiolactomycin: an inhibitor of fatty acid and mycolic acid synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2813-9.