DERLEME

BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE YENİ STRATEJİLERE BAKIŞ

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN BACTERIA AND NEW STRATEGIES

Adem AYYILDIZ[1] Ayşe Ilgın KEKEÇ[2]

Gönderildiği Tarihi: 25 Eylül 2025

Kabul Tarihi: 16 Ekim 2025

Makale Atıfı
Ayyıldız, A ., & Kekeç, AI.. (2026). Bakterilerde antibiyotik direnci ve yeni stratejilere bakış. *Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi,* 5(1), 77-89.

Özet

Antibiyotik direnci, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde gerek beşerî tıbbın gerekse veteriner tıbbın karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. Son yıllarda antibiyotik direncinin artmasıyla ilgili endişeler artmaktadır.

Mikroorganizmalar, aminoglikozitler, β-laktam antibiyotikler, sülfonamidler, tetrasiklinler, makrolidller gibi antibiyotik sınıflarından sadece birine karşı direnç gösterebildiği gibi birden fazla antibiyotik grubuna da direnç gösterebilirler. Bu durum, hayvanlar ve insanlar arasında dirençli bakteri türlerinin yayılma riskini artırmakta ve bu da dirençli bakterilerin neden olduğu hastalıkların morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır.

Bu derlemede, antibiyotik direncinin çeşitli mekanizmalarına, antibiyotik direncinin önemine, antibiyotik direncine karşı alınan önlemlere ve geleceğe yönelik yeni stratejilere değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Direnci, Bakteri, Çoklu ilaç Direnci, Direnç Mekanizması

Abstract

Antibiotic resistance is one of the greatest challenges faced by both human and veterinary medicine in the treatment of infectious diseases. Concerns about the rise in antibiotic resistance have increased in recent years.

Microorganisms can be resistant to just one class of antibiotics, such as aminoglycosides, β-lactam antibiotics, sulfonamides, tetracyclines, and macrolides, or they can be resistant to multiple classes of antibiotics. This situation increases the risk of spreading resistant bacterial species between animals and humans, which in turn increases the morbidity, mortality, and treatment costs of diseases caused by resistant bacteria.

This review discusses the various mechanisms of antibiotic resistance, the importance of antibiotic resistance, measures taken against antibiotic resistance, and new strategies for the future.

Key Words: Antibiotic Resistance, Bacteria, Multi-Drug Resistance, Resistance Mechanisms

[1]*Veteriner Hekim, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İSTANBUL veteriner_hekim_adem@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0234-0386,*
[2]*Arş.Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ilginkekec@iuc.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0821-8376,*
***Sorumlu yazar**:* Ayşe Ilgın KEKEÇ, ilginkekec@iuc.edu.tr

1. GİRİŞ

Antibiyotiklerin tedavi amaçlı kullanımı 2500 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Antik Mısırlılar ve antik Yunanlılar da dahil olmak üzere birçok antik uygarlık, küflerle ve çeşitli bitkilerden elde ettikleri maddeler ile çeşitli enfeksiyonları tedavi ettikleri, Çinlilerin de küflü soya fasulyesini sivilce ve karbunkülleri tedavi etmede kullandıkları bilinmektedir (Kourkouta, Koukourikos, Iliadis, 2018).

1910 yılında Louis Pasteur ve arkadaşları tarafından, arsenik bazlı mikofenolik asidin antibakteriyel özelliğe sahip olduğu bulunmuş olsa da Alexander Fleming, 1928 yılında, Penisilin mantarının ve Stafilokokların beraber bulunduğu bir kültür ortamında, Stafilokokların üremesinin inhibe olduğunu gözlemlemiş ve bir mikroorganizmanın başka bir mikroorganizmanın üremesini engelleyebildiğini ortaya koymuştur. Penicillium mantarından elde ettiği Penisilin maddesi, bilim dünyasında bir dönüm noktası olarak kabul edilmiş ve Fleming'e Nobel ödülü kazandırmıştır. Bu keşiften sonra, Selman Waksman ise ilk kez 1941 yılında, bir mikroorganizma tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmaların büyümesini engelleyen küçük molekülleri tanımlamak için antibiyotik terimini kullanmıştır. Fleming, bakterilerin, uzun süre bu tür maddelere maruz kalmaları sonucu direnç geliştirebileceklerini de belirtmiştir (Kourkouta ve ark. , 2018; Kayış , 2019).

Bakterilerin, antibiyotiklerin etkilerine karşı koyabilmelerine antibiyotik direnci adı verilmektedir. Penisilinin keşfi, farklı antibiyotiklerin keşfine öncü olmuş ve antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanımını yaygınlaştırmıştır. Buna bağlı olarak antibiyotik direnç gelişimi, yaklaşık 90 yıl önce ortaya çıkmış, hızla artarak küresel bir sorun halini almaya başlamıştır. Bu da bakteriyel enfeksiyöz hastalıkların hem tedavilerini zorlaştırmakta hem de maliyetli hale getirmektedir (Blair, Webber, Baylay, 2016). Bu nedenle, antimikrobiyal direnç sorunu günümüzde de ciddiyetini korumaktadır (Çiftci ve Aksoy , 2015). Rastgele ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı, antibiyotik direncini artıran faktörlerdendir (Kayış , 2019).

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç farklı yollarla gelişebilmekte ve aynı zamanda bir bakteride birden fazla antibiyotik grubuna direnç meydana gelebilmektedir. Bir bakterinin birden fazla antibiyotik grubuna direnç göstermesi çoklu ilaç direnci olarak adlandırılmaktadır. Antibiyotik direnci ve çoklu ilaç direncini taşıyan genler ise bakteriler arasında aktarılabilmekte ve söz konusu direnç oldukça hızlı bir şekilde yayılabilmektedir (Yüce , 2001). Bu da infeksiyonun tedavisini sınırlandırmakta hatta bazı durumlarda imkânsız kılmaktadır (Munita

ve Arias, 2016). Hızla gelişen ve yayılan antibiyotik direnci antibiyotik kullanımını sınırlandırması nedeni ile yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Antibiyotik direnci ile mücadele edebilmek ve yeni antibiyotiklerin üretilmesi için bakterilerin direnç mekanizmalarının iyi anlaşılması gerekmektedir (Çiftci ve Aksoy ,2015).

Bu derlemede, bakterilerde antibiyotik direncinin oluşum mekanizmalarından ve yeni tedavi stratejilerinden detaylı olarak bahsedilecektir.

2. ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakterilerde görülen antibiyotik direnci farklı şekillerde meydana gelebilmektedir. Bunlar doğal (intrinsik) direnç, kazanılmış direnç ve çevre ve koşullara bağlı oluşan dirençtir (Kayış, 2019). Farklı bakteriler farklı antibiyotiklere karşı çeşitli direnç mekanizmalarını kullanarak direncin ortaya çıkmasını sağlayabilirler (Tablo 1).

2. 1. Doğal Direnç

Doğal direnç, bazı bakterilerin doğal yapıları sayesinde belli grup antibiyotiklere direnç göstermesidir. Bu tür direnç antibiyotik kullanımından bağımsız olarak, bakterinin yapısı gereği meydana çıkmaktadır. Antibiyotiğin etki ettiği yapının bakteride bulunmaması, düşük affinite, hücre duvarı geçirgenliği ya da enzim üretimi doğal direnç oluşturabilir (Urban-Chmiel , Marek, , Stępień-Pyśniak , 2022). Örneğin hücre duvarına etki ederek işlev gösteren Penisilin, hücre duvarı olmayan mikoplazmalara etki etmezler. Bu da mikoplazmaların penisiline doğal dirençli olduğunu göstermektedir (Yüce , 2001).

2. 2. Kazanılmış Direnç

Bir bakteri önceden bir antibiyotiğe karşı duyarlı iken, daha sonrasında aynı antibiyotiğe direnç geliştirebilir. Buna kazanılmış direnç adı verilmektedir (Çiftci ve Aksoy , 2015; Yüce, 2001). Kazanılmış direnç, klinik uygulamalar sırasında, rastgele ve bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak sonradan gelişebilmektedir. Kalıtımsal seviyede meydana gelen bu direnç türü, bakterinin kromozomlarında fiziksel ya da kimyasal nedenlerle meydana gelen mutasyonlar, antibiyotiğin etki edeceği hedefin değişmesine yol açarak, ilacı bakteri üzerinde etkisiz kılabileceği gibi (kromozomal direnç), plazmidler, transpozonlar ve integronlar gibi ekstra kromozomal elementler üzerinde taşınan direnç genleri konjugasyon, transdüksiyon veya transformasyon yoluyla normal mikrobiyotada bulunan bakteriler de dahil olmak üzere diğer bakterilere aktarılabilir (ekstrakromozomal direnç) (Urban-Chmiel ve ark., 2022; Yüce, 2001). Kazanılmış antibiyotik direnci çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar.

2. 2. 1. Enzimatik İnhibisyon (Antibiyotiği Parçalayan Enzimler)

Bazı bakteriler antibiyotikleri parçalayabilen enzimlere sahiptir. Bu enzimler sayesinde antibiyotiklerin yapısını bozarak onları etkisiz hale getirebilirler. Bu da bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç göstermesini sağlar. En yaygın örneği Gram negatif bakterilerde görülen beta-laktamaz enzimidir. β-laktam halkası içeren, penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem grubu antibiyotikleri, bu enzim sayesinde etkisiz kılarak inhibe ederler (Yalew, 2020).

2. 2. 2. Hedef Bölge Değişimi

Farklı antibiyotik gruplarının bakterilerde etki ettikleri bölgeler farklıdır. Etki edecekleri hedef bölgelerde meydana gelen değişiklikler antibiyotiğin etkilerini geçersiz kılar. Örneğin Penisilin Bağlayan Proteinlerde meydana gelen bazı mutasyonlar sayesinde bazı Stafilokok, Streptokok ve Enterokok türlerinde penisilin direnci ortaya çıkabilmektedir. Etki bölgesinde meydana gelen değişimler sonucunda makrolidlere, β-laktam antibiyotiklere, kinolonlara, tetrasiklinlere karşı direnç gelişimine neden olabilmektedir (Davies ve Davies, 2010; Yalew, 2020; Yüce , 2001). Örneğin, *mecA* geninin *S. aureus* tarafından edinilmesi, penisilin bağlayıcı proteinlerde yapısal değişikliklere yol açarak β-laktam antibiyotiklerini etkisiz hale getirir. Vankomisin direnci, Enterokoklar *ve Staphylococcus aureus* gibi bakterilerde önemli bir sorundur (Fisher ve Mobashery, 2020; Hussein, Sirwan , Mohammed, 2025). Bu direnç, bakteriler *vank* genini edindiğinde ortaya çıkar ve bu da peptidoglikan öncüsünde değişikliklere neden olarak vankomisinin etkinliğini azaltır. Daptomisinin etkili olması için kalsiyuma ihtiyacı vardır. Ancak *mprF* gibi genlerdeki mutasyonlar hücre zarının yüzey yükünü değiştirir ve bu da daptomisinin kalsiyuma bağlanmasını engeller (Reygaert , 2018; Salam , Al-Amin, Salam,2023)

2.2.3. Hücre Permeabilitesinde Değişim (Antibiyotiğin Hücreye Girişinin Engellenmesi)

Antibiyotiğin bakteriye etki edebilmesi için öncelikle hücre duvarını aşarak hücrenin içine girmesi gerekmektedir. Bazı bakteriler, hücre duvarındaki porların geçirgenliklerini kısıtlayarak kendilerini antibiyotiklerin etkisinden koruyabilirler (Poole, 2002; Yalew, 2020).

2.2.4.Aktif Dışa Atım (Efflüks Pompaları)

Bazı bakteriler, hücre içine giren antibiyotikleri dışarı atarak kendilerini korumalarını sağlayacak pompa sistemlerine sahiptirler. Efflüks pompaları adı verilir ve bu sayede, bakteri

hücresine girerek hücreyi öldürecek maddeler hücreye zarar vermeden hücreden uzaklaştırılır. Efflüks pompaları bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri bir başka direnç mekanizmasıdır. Bu direnç mekanizmasının yaklaşık 20 yıl önce tetrasiklinlere karşı kullanıldığı bildirilmiştir. Ancak birçok bakterinin bu mekanizmayı, tetrasiklinler dışında makrolidler, β-laktamlar gibi başka antibiyotik sınıflarına karşı da kullanabildiği bilinmektedir (Urban-Chmiel ve ark., 2022; Yüce, 2001).

2.3. Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç

Çevre ve koşullara bağlı direnç ise, basınç, oksijen, pH seviyesindeki değişikliklere bağlı olarak antibiyotiğin infeksiyonlu dokuya ulaşamaması sonucu ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda, bakteri, antibiyogram testlerinde antibiyotiğe karşı duyarlı olarak bulunurken, pratikte işlevini yerine getiremediği görülür (Keyik, 2013; Kayış, 2019).

Bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri direncin sadece bu mekanizmalara bağlı olmayabileceği de tartışılmaktadır. Bu mekanizmalar dışında, bakterilerin biyofilm oluşturma yetenekleri de antibiyotiklere direnç göstermesini sağlayabilmektedir. Biyofilm, bakterilerin bir araya gelerek, bulundukları canlı veya cansız yüzeylere tutunarak kendi ürettikleri polimerik bir madde üretmesi ile oluşturdukları bir yapıdır. Bu yapı, biyofilm içerisinde bulunan bakterileri olumsuz çevre koşullarından ve vücut içindeki immun yanıttan koruyabilmektedir. Biyofilm yapısının aynı zamanda antibiyotik aktivitesini inhibe edecek ortam koşullarını (düşük oksijen, düşük pH, düşük su seviyesi vb.) oluşturması sayesinde bakteriler bu yapıyı kalkan olarak kullanabilmektedir. Bu şekilde kendilerini antimikrobik maddelerden koruyup direnç oluşturabilirler (Høiby, 2017; Santajit ve Indrawattana, 2016).

Tablo 1'de örnek antibiyotikler ve kendilerine karşı kullanılan direnç mekanizmaları yer almaktadır **(**Zaman, Hussain, Nye, 2017)

Tablo 1. Örnek antibiyotikler ve kendilerine karşı kullanılan direnç mekanizmaları yer almaktadır (Sojib Bin Zaman ve ark. 2017)

Antibiyotik Sınıfı	**Antibiyotik Örneği**	**Direnç Mekanizması**
β-laktam	Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktam	Hidroliz, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Aminoglikozid	Gentamisin, Amikasin	Fosforilasyon, Asetilasyon,Nükleotidilasyon, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Glikopeptidler	Vankomisin, Teikoplanin	Peptidoglikan biyosentezinin yeniden programlanması
Tetrasiklinler	Minosiklin, Tigesiklin	Monooksijenasyon, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Makrolidler	Eritromisin, Azitromisin	Hidroliz, Glikozilasyon, Fosforilasyon, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Linkozamidler	Klindamisin	Nükleotidilasyon, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Oksalinezolidler	Linezolid	Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Kinolonlar/Florokinolonlar	Siprofloksasin	Asetilasyon, Efflüks pompası, Hedef bölge değişimi
Primidinler	Trimetroprim	Efflüks pompası, Hedef değiştirilmesi
Sulfanamidler	Sulfametoksazol	Efflüks pompası, Hedef değiştirilmesi
Rifampinler	Rifampin	ADP-ribozilasyon, Efflüks pompası, Hedef değiştirilmesi
Katatonik Peptidler	Kolistin	Efflüks pompası, Hedef değiştirilmesi
Lipopeptidler	Daptomisin	Hedef değiştirilmesi

3. GENETİK AKTARIM VE DİRENÇ

Yatay direncin gelişmesi birçok faktöre bağlı olarak gerçekleşmektedir. Virüsler, bakteriyofajlar, plazmidler, integronlar ve transpozonlar antimikrobiyal direncin yayılmasında çok önemli bir role sahiptir.

Plazmidler, hücre sitoplazmasında bulunan dairesel şekilli ekstra kromozomal genetik elementlerdir ve genleri konjugasyon ya da transdüksiyon yoluyla diğer bakterilere aktarabilirler. Plazmidler birden fazla direnç geni de ihtiva edebilirler. Konjugasyonla gen aktarımında iki hücrenin birbirine teması gerekirken, transdükyon ile gen aktarımında bakteriyofajlar görev almaktadır. Direnç genleri, verici hücreden alıcı hücreye bakteriyofajlar aracılığı ile aktarılırlar.

Direnç genleri, bazen yer değiştirebilen genetik elementler olarak bilinen transpozonlar üzerinde de bulunabilir. Bu yapılar aynı zamanda "sıçrayan genler" olarak da bilinmektedir (Urban-Chmiel ark., 2022). Transpozonlar direnç genlerini taşıyabildikleri gibi kendilerini bakteri genomunda veya plazmidlerde farklı yerlere yerleştirerek direnç özelliklerinin hızla yayılmasını sağlayabilirler. Bu mekanizma, bakterilerin zamanla direnç özelliklerini biriktirme yeteneğini artırır (Budiman , Razali , Rasid, 2023).

Çoklu antibiyotik direncinin aktarılmasında rol oynayan en önemli genetik elementlerden biri de kromozom ve plazmidlerde gömülü olarak bulunabilen integronlardır. Bu genetik elementler, birden fazla direnç genini bir arada toplayarak gen kaseti haline getirir ve direnç genleri bu şekilde başka hücrelere aktarılırlar (Urban-Chmiel ve ark., 2022).

4. KLİNİK ETKİLERİ VE ÖNEMİ

Bakteriyel antibiyotik direnci, özellikle de çoklu antibiyotik direnci, küresel bir sorun olarak kabul edilmekte, beşerî hekimlik, veteriner hekimlik, gıda ve çevre güvenliği için de önemli bir tehdit unsuru olarak görülmektedir (Sun , Jeannot , Xiao ,2019). Günümüzde, hızla artan antibiyotik direncine sahip bakteriler, toplumsal kökenli bakterilerin yanında nosokomiyal infeksiyonlar da denilen hastane kökenli bakterilerle de sıklıkla ilişkilendirilmektedir. Amerikan İnfeksiyöz Hastalıklar Derneği, hastane kökenli bu patojenleri ESKAPE patojen olarak adlandırmışlardır. ESKAPE patojenler olarak bilinen *Enterococcus faecium, S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerinin yol açtığı infeksiyonlar küresel sağlık sistemi üzerine göz ardı edilemeyecek etkilere sahiptir. Bu etkilerin başında yüksek ölüm ve hastalık oranları gelmektedir. Bunun yanı sıra antimikrobiyal ajanlardan kaçabilme yetenekleri tedaviyi zorlaştırmakta olup, tedavi sürecini uzun süreli ve maliyetli kılmaktadır. Bu da antibiyotik direnci artışının ekonomi üzerinde de önemli etkileri olduğunu göstermektedir. (Mulani, Kamble, Kumkar, 2019; Rice, 2008; Santajit, Indrawattana, 2016). Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve glikopeptide dirençli *Enterococcus faecium* (GRE), CDC tarafından halk sağlığı sorunları olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, WHO bu mikroorganizmaları "Yüksek Öncelikli" patojenler olarak sınıflandırmaktadır (Mulani, ve ark., 2019). WHO, aynı zamanda karbapenem dirençli Enterobacteriaceaeları, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde "kritik öncelik" patojenleri olarak değerlendirmektedir (Asenjo, Oteo-Iglesias , Alós 2021).

5.ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YAYILMASINA KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER

Antibiyotik direncinin yayılmasında çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunların en başında hekim hataları gelmektedir. Gerek beşerî hekimlerin gerek veteriner hekimlerin rastgele ve kontrolsüz antibiyotik reçete etmelerine bağlı olarak dirençli bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavi edilememesi; infeksiyonların yayılmasına ve dirençli bakterilerin, rahatça başka birey ve ortamlara bulaşabilmesine sebebiyet vermektedir. Antibiyotikler

bakteriler üzerinde bakteriostatik veya bakterisit etkiye sahiptirler ancak virüsler üzerine etkileri yoktur. Bazen hekimlerin hastalığın tanısını yanlış koymaları veya koyamamaları yine antibiyotiğin rastgele reçete edilmesine neden olabilir. Bu aşamada hastalığın bakteriyel olup olmadığına karar vermek çok önemlidir. Ayrıca hekimlerin akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili yeterli bilgi sahip olmaması da dirençli bakteri artışında rol oynar. Hastanelerde gereksiz yere profilaktik olarak antibiyotik kullanımı yine antibiyotik direncinin artmasına yol açacaktır (Dokumacı , 2024; Töreci , 2003).

Antibiyotik direncinin yayılmasındaki faktörlerden bir başkası da toplumsal antibiyotik kullanımıdır. Yani hasta ve hasta sahiplerinin yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanması, antibiyotikleri hekimin reçete ettiği şekilde kullanmamalarıdır. Antibiyotiği uygun doz ve sürede kullanmamaları, semptomlar yok olduğunda antibiyotik kullanımının bırakılması antibiyotik direncinin artışını ve yayılmasını etkilemektedir. Bunların dışında antibiyotik direncinin toplumun eğitim ve sosyoekonomik düzeyi ile ilgisi de bulunmaktadır. Eğitim ve sosyoekonomik düzeyi ile gereksiz ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı arasında ters orantı vardır. Eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde gereksiz antibiyotik kullanımının fazla olduğu görülmektedir. Aynı zamanda böyle ülkelerde reçetesiz antibiyotik satışı da yaygındır (Dokumacı , 2024; Töreci, 2003; Larsson ve Flach, 2022).

Günümüzde evlerde hayvan beslenmesinin artışı ile hayvanlardan insanlara, insanlardan hayvanlara dirençli bakteri geçişi mümkün olabilmektedir. Bu da veteriner hekimlikte tedavi ya da profilaktik amaçla kullanılan antibiyotiklerin, antibiyotik direncinin yayılmasında önemli rol oynadığının bir göstergesidir. Bunun dışında, Türkiye'de yasak olmasına karşın; bazı ülkelerde, antibiyotikler, sadece tedavi ya da koruyucu amaç dışında besicilikte de yem katkı maddeleri olarak kullanılmakta bu da antibiyotik direncinin gelişmesinde ve yayılmasında yadsınamaz bir etki yaratmaktadır (Dokumacı ,2024; Töreci, 2003).

İthalat-ihracat, turistik seyahatler, insan ve hayvan göçleri de dirençli bakterilerin kıtalar arası yayılmasında etkin bir role sahiptir (Dokumacı , 2024).

Antibiyotik direncinin yayılmasında çevresel faktörlerin de etkisi göz ardı edilemez. İnsan ve hayvanların dışındaki canlılar, su, toprak gibi diğer çevresel elementlerin yanı sıra endüstriyel atıklar ve atık suların da direnç genlerini taşıyan bakterilerin kaynağı olduğu unutulmamalıdır (Cora, Durukan , Atay, 2022).

6. KÜRESEL VE ULUSAL ÖLÇEKTE ANTİBİYOTİK DİRENCİ İLE MÜCADELE STRATEJİLERİ

Bakterilerin antimikrobiyal ajanlara gösterdikleri direnç küresel bir sorun halini almıştır. Bu nedenle antibiyotik direnci ile mücadele, sadece ülke bazında değil küresel stratejiler ile mümkündür. Bunun için öncelikle küresel ölçekte veri toplanması ve bu verilerin şeffaf şekilde tüm dünya ile paylaşılması son derece önem arz etmektedir. Ayrıca mücadele kapsamında yürütülecek çalışmaların multidisipliner yaklaşımlar elzemdir.

Bakterilerdeki antibiyotik direnci sorunu ile mücadele etmek için etkili stratejilere gerek duyulmaktadır. Bu amaçla, öncelikle antibiyotiklerin uygun şekilde kullanılmasının sağlanması için iyi bir eğitim ve toplumun konu hakkında iyi bilgilendirilmesi şarttır. Bunun yanında aşılamaların uygun şekilde yapılması, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için gelişmiş araştırmaların yapılması gerekmektedir. Uygun politika ve düzenlemelerin izlenmesi, gelişen antimikrobiyal direncin düzenli takibi, antibiyotik direncinin kontrol altına alınmasında büyük rol oynar.

Antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanılmasının engellenmesi için ilk önce doğru reçete edilmesi gerekir. Reçete yazılmadan önce antibiyogram testi yapılmalı, mevcut enfeksiyon için doğru seçilmiş antibiyotik reçete edilmelidir. Ayrıca yazılan reçetenin doğru uygulanması, uygun dozda ve uygun süre boyunca kullanılmalıdır. Bunda toplumun da eğitim seviyesi önemlidir, toplumun konu hakkında bilgilendirilmesi ve halk sağlığı konusunda doğru ve iyi bir eğitimler verilmelidir. Bunun için de resmi ve pratik bir kılavuzlar da geliştirilebilir (Dokumacı, 2024; Larsson ve Flach, 2022; Yalew, 2020).

Antibiyotik dirençli patojenlerin direnç genlerinin tanımlanması ve epidemiyolojik gözetimi için hızlı ve etkili ileri moleküler tanı tekniklerinin geliştirilmesi, mevcut kontrol stratejilerinin iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (Larsson ve Flach, 2022; Yalew, 2020).

Antibiyotiklerin kombine şekilde kullanılması, bakterinin bir anda birden fazla antibiyotiğe direnç geliştirmesinin tek bir antibiyotiğe direnç geliştirmesinden daha zor olacağından dolayı direnç gelişimini engelleyebilecek bir strateji olarak kullanılabilir (Dokumacı , 2024). Tarımda, özellikle gıda hayvanlarında antibiyotik kullanımının azaltılması da antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin engellenmesi için önemlidir. Hayvancılıkta antibiyotik kullanımına yönelik politikaların değiştirilmesi, veterinerlik açısından önemli antibiyotiklerin kullanımının yasaklanması veya kısıtlanması, hayvancılığa özgü antibiyotiklerin geliştirilmesi için finansal teşvikler sağlanması, ilaç ruhsatlandırma kurallarının daha katı hale getirilmesi ve cezaların

uygulanmasını içermektedir. (Yalew, 2020). Bu hususta ülkemizde de 18.12.2024 tarih ve 32756 sayılı Resmi gazetede yayınlanan "İnsanlarda Belirli Enfeksiyonların Tedavisi İçin Ayrılmış Antimikrobiyallerin veya Antimikrobiyal Gruplarının Belirlenmesi Hakkında Tebliği (Tebliğ No: 2024/33)" ile birçok antibakteriyel, antiparaziter, antifungal ve antiviral ilacın veteriner hekimliğinde alımı, satımı ve kullanılması yasaklanmıştır.

7. ANTİBİYOTİK DİRENCİ İLE MÜCADELEDE GÜNCEL VE GELECEĞE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Global bir krize dönüşmüş olan antibiyotik direnci için yeni stratejiler de ihtiyaç duyulmakta ve buna bağlı olarak yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Faj terapisinin, enfeksiyona sebep olan bakteriyi ortadan kaldırmaya yönelik olarak gelecekte antibiyotik yerine kullanılabileceği ön görülmektedir. Bakteriyofajlar virüsleri infekte eden veya öldüren virüsler olarak bilinmektedir. Bakteriyofajların en önemli özelliği bakterinin cins ve türüne spesifik olmasıdır. Bakteriyofajların bu özelliğinden yararlanılarak etkene spesifik fajlar elde edilip antibiyotikler yerine kullanılabilir. Bu yöntem antibiyotik direncinin oluşumunun ve yayılmasını engellenmeye yardımcı olurken aynı zamanda antibiyotiklerin mikrobiyotada bulunan saprofit bakterilerin dengesinin korunmasında ve mikrobiyotanın tahribatına sebebiyet vermemesi açısından da oldukça umut verici olarak görülmektedir (Dokumacı, 2024; Larson 2007).

Crispr-cas9 teknolojisi, hücre genomunda çeşitli değişiklikler yapmaya olanak tanıyan bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sayede, bakterilerdeki direnç genlerinde değişiklikler yapılarak bakterinin antibiyotiklere duyarlı hale getirilebileceği öne sürülmektedir. Bu da antibiyotik direnci ile mücadele için son derece umut vaad eden bir strateji olarak kabul edilmektedir (Dokumacı , 2024).

Bunun dışında, antivirülans tedavilerinde ise bakterinin kendisini yok etmeye gerek olmadan virulans özellikleri ortadan kaldırılır. Bu sayede bireyin immun sistemi sayesinde etken ortadan kaldırılmış olur.

Ayrıca, yeni ilaç geliştirilirken biyoinformatik kullanılması da potansiyel direnç mekanizmalarının önceden bilinmesini sağlayarak, yeni ilacın hedef bölgesinin buna göre belirlenmesini mümkün kılabilir.

8. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Eylem odaklı araştırma, antimikrobiyal direnci (AMR) azaltmak için önemli stratejilerin geliştirilmesini ve uygulanmasını sağlayacaktır. Bu çalışmalar, direnci, antimikrobiyal reçete modellerini, tarımsal kullanım modellerini ve sosyal faktörleri etkileyen karmaşık ilişkileri incelemelidir. Ek olarak, mikrobiyal ekosistem dinamiklerini ve çevre koşullarını anlamak önemlidir. Disiplinler arası iş birliği teşvik edilmelidir; yeni antimikrobiyal ilaçlar ve alternatif tedaviler geliştirilmelidir. Laboratuvar keşiflerini klinik uygulamalarla bütünleştirmek için translasyonel araştırma desteklenmelidir. Aynı zamanda, yeni antibiyotikler ve tedaviler için daha fazla araştırma ve geliştirme önemlidir. Hükümetler ve ilaç şirketleri yenilikçi antimikrobiyal ajanların geliştirilmesini desteklemelidir. Yapay zeka ve antibiyotikler ile antiviral ilaçların birlikte kullanımı da AMR ile mücadelede faydalı olabilir. Son olarak, aşılara ve tanı testlerine kaynak ayırmak antimikrobiyal bağımlılığı azaltmaya yardımcı olacaktır.

Yazar Katkısı

Tasarım: AIK., Literatür İnceleme: AA, Yazma/ yayına hazırlama : AA, AIK, Eleştirel İnceleme: AIK

KAYNAKLAR

Asenjo, A., Oteo-Iglesias, J., & Alós, J.I. (2021). What's new in mechanisms of antibiotic resistance in bacteria of clinical origin? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).*, 39(6):291-299. doi: 10.1016/j.eimce.2020.02.017. PMID: 34088451 .

Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(1), 42-51.

Budiman, C., Razali, R., Rasid, A. A., Rubil, K., & Halim, M. A. (2023). Transposable elements: Uniqueness and applications. Malaysian Journal of Microbiology, 19(6), 823-826.

Cora, M., Durukan, İ., Atay, G. U., & Kılıç, A. O. (2024). atık sulardan izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, *27*(3), 520-527.

Çiftci, A., & Aksoy, A. (2015). Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, *1*(2), 1-10.

Davies, J., & Davies, D. (2010) Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol Biol Rev* 74(3), 417-433.

Dokumacı, A. D. (2024). Antibiyotik direncinin aşılması için yeni stratejiler ve ilaç geliştirme çalışmaları: Geleneksel derleme. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, J Lit Pharm Sci. 2024,13(1),57-68

Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2020). β-Lactams against the Fortress of the Gram-Positive *Staphylococcus aureus* Bacterium. *Chemical Reviews,* 121(6), 3412-3463.

Høiby, N. (2017). A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *Apmis*, *125*(4), 272-275.

Hussein, S., Sirwan, K. A., Mohammed, S. M., Qurbani, K., Ali, S., Saber, A. F., & Hamzah, H. (2025). Recent developments in antibiotic resistance: an increasing threat to public health–a review. *Annals of Animal Science*, 25(3), 981-998.

Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, *5*(1), 1-12.

Kourkouta, L., Koukourikos, K., Iliadis, C., Plati, P. & Dimitriadou, A. (2018). History of antibiotics. *Sumerian J Med Healthcare*, 1(2), 51-4.

Keyik, Ş. (2013). *Acinetobacter baumannii* suşlarında OXA–23 ve OXA–58 spektrumlu beta laktamaz varlığının araştırılması ve pfge yöntemiyle klonal yakınlığının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Konya Selçuk Üniversitesi.

Larsson, D. J., & Flach, C. F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, *20*(5), 257-269.

Rice, L.B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE, *Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079–1081.

Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Frontiers in Microbiology*, 10, 539.

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence Mechanisms of bacterial Pathogens*, 481-511.

Poole, K. (2002). Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiology*, 92: 55S-64S.

Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, *4*(3), 482.

Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. (2023). Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. In: *Healthcare*, 11(13), p. 1946. MDPI.

Santajit, S., Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int.,* (1), 2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.

Yalew, S.T.(2020). Review on antibiotic resistance: resistance mechanisms, methods of detection and its controlling strategies *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, *24*(5), BJSTR. MS.ID.004121

Sun, D., Jeannot, K., Xiao, Y., & Knapp, C.W. (2019) Editorial: Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance. Front. Microbiol. 10:1933. doi: 10.3389/fmicb.2019.01933

Töreci, K. (2003). Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *Flora*, *8*(2), 89-110.

Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic resistance in bacteria—A review. *Antibiotics*, *11*(8), 1079.

Yüce, A. (2001). Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmalar›. *Klimik Dergisi*, *14*(2), 41-46.

Zaman, S.B., Hussain, M.A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K.T., & Hossain, N. A. (2017). Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus,* 9(6), e1403. doi: 10.7759/cureus.1403.