

YENİ NESİL ANTİBİYOTİKLER VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE MÜCADELE

BAŞAK BAYKARA



YENİ NESİL ANTİBİYOTİKLER ve ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE MÜCADELE

Dr. Öğr. Üyesi Başak BAYKARA

Hakkari Üniversitesi
ORCID: 0000-0003-2207-6631

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-7128-10-4

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

Özet	6
1. Giriş	9
2. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	13
2.1. Genetik Değişim	16
2.2. Enzimatik İnaktivasyon	17
2.3. Hedef Modifikasyonu	17
2.4. Zarı Geçirgenlik Değişiklikleri	17
2.5. Direnç Genlerinin Yayılması ve Epidemiyolojik Etkileri	18
3. Yeni Nesil Antibiyotikler.....	18
3.1. Geliştirilen Yeni Antibiyotik Sınıfları	19
3.2. Klasik Antibiyotiklerin Modifikasyonları.....	19
3.3. Yeni Hedefler ve Mekanizmalar	20
3.4. Klinik Denemelerdeki Yenilikler	20
3.5. Etkinlik ve Güvenlik Profilleri.....	21
4. Alternatif Tedavi Yaklaşımları.....	21
4.1. Bakteriyofaj Terapisi	23
4.1.1. Bakteriyofajların Tanımı ve İşleyiş Mekanizmaları	23
4.1.2. Klinik Uygulamalar ve Başarı Öyküleri	24
4.1.3. Bakteriyofajların Avantajları ve Dezavantajları	24
4.1.3.1. Antimikrobiyal Peptitler	24
4.1.3.2. Aşı Geliştirme Çalışmaları	25

5. Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri	28
5.1. Yeni Tedavi Stratejileri ve Kombinasyon Terapileri.....	31
5.1.1. Kombinasyon Terapileri	32
5.1.2. Hedefe Yönelik Tedavi.....	32
5.1.3. Mikrobiyom Manipülasyonu.....	32
5.2. Antimikrobiyal Dirençle Mücadelede Yenilikçi Yaklaşımlar	33
5.2.1. Nanoteknoloji.....	33
5.2.2. CRISPR Teknolojisi	34
5.2.3. Antimikrobiyal Peptitler.....	34
5.3. Gelecekteki Araştırma Alanları ve Potansiyel Gelişmeler	35
5.3.1. Mikrobiyom Araştırmaları	35
5.3.2. Yeni Antibiyotik Geliştirme:.....	35
5.3.3. Aşı Geliştirme	36
5.3.4. Epidemiyolojik Çalışmalar.....	36
6. Sonuç.....	36
6.1.1. Antibiyotik Kullanımının Sınırlanması	37
6.1.2. Eğitim ve Farkındalık Programları	37
6.1.3. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.....	37
6.1.4. Araştırma ve Geliştirme	37
6.2. Sağlık Politikaları ve Toplum Sağlığı Açısından Önemi	38
6.3. Araştırma ve Geliştirme için Çağrı	39
KAYNAKLAR.....	40

Özet:

Bu kitapta, yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesi ve antimikrobiyal direnç (AMR) ile mücadele konuları derinlemesine incelenmektedir. Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratan önemli ilaçlardır. Ancak, bu ilaçların aşırı ve yanlış kullanımı, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine sebep olarak günümüzde ciddi bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. AMR, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve halk sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır.

Kitap, antimikrobiyal direnç mekanizmalarını anlaşılır bir dille ele alarak, genetik değişim, enzimatik inaktivasyon, hedef modifikasyonu ve zar geçirgenlik değişiklikleri gibi konuları açıklamaktadır. Ayrıca, direnç genlerinin yayılması ve epidemiyolojik etkileri üzerinde durulmaktadır.

Yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesi, klasik antibiyotiklerin modifikasyonları ve klinik denemelerdeki yenilikler gibi güncel araştırmalara dair bilgiler sunulmaktadır. Alternatif tedavi yöntemleri de önemli bir yer tutmakta; bakteriyofaj terapisi, antimikrobiyal peptitler ve aşı geliştirme çalışmaları gibi konular detaylandırılmaktadır.

Gelecek perspektifleri bölümünde, yeni tedavi stratejileri, kombinasyon terapileri ve mikrobiyom manipülasyonu gibi yenilikçi yaklaşımlar üzerinde durulmaktadır. Ayrıca, nanoteknoloji ve CRISPR teknolojisi gibi modern bilimsel gelişmelerin AMR ile mücadelede nasıl bir rol oynayabileceği tartışılmaktadır.

Sonuç bölümünde ise, antimikrobiyal direncin önlenmesi ve kontrolü için pratik öneriler sunulmakta; antibiyotik kullanımının sınırlandırılması, eğitim ve farkındalık programlarının güçlendirilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve araştırma-geliştirme faaliyetlerinin teşvik edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Bu kitap, sağlık profesyonelleri, araştırmacılar, öğrenciler ve konuya ilgi duyan herkes için değerli bir kaynak olmayı amaçlamaktadır. Antimikrobiyal dirençle mücadelede atılacak adımların, gelecekteki enfeksiyonlarla başa çıkma kapasitemizi artıracığına dair umut verici bir perspektif sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alternatif Tedavi Yöntemleri, Antimikrobiyal Direnç (AMR), Yeni Nesil Antibiyotikler

Abstract:

This book delves into the development of new-generation antibiotics and the fight against antimicrobial resistance (AMR). Antibiotics have revolutionized the treatment of bacterial infections, but their excessive and inappropriate use has led to the development of resistance in microorganisms, creating a significant health issue today. AMR complicates the treatment of infections and negatively impacts public health.

The book explores the mechanisms of antimicrobial resistance in an accessible manner, discussing topics such as genetic changes, enzymatic inactivation, target modification, and alterations in membrane permeability. It also addresses the spread of resistance genes and their epidemiological effects.

Current research on the development of new-generation antibiotics, modifications of classical antibiotics, and innovations in clinical trials is presented. Alternative treatment methods, including bacteriophage therapy, antimicrobial peptides, and vaccine development, are also thoroughly examined.

The future perspectives section focuses on innovative approaches such as new treatment strategies, combination therapies, and microbiome manipulation. Additionally, modern scientific advancements like nanotechnology and CRISPR technology are discussed in the context of their potential roles in combating AMR.

In the conclusion, practical recommendations for preventing and controlling antimicrobial resistance are provided. Emphasis is placed on limiting antibiotic use, strengthening education and awareness programs, enhancing infection control measures, and promoting research and development.

This book aims to be a valuable resource for healthcare professionals, researchers, students, and anyone interested in the topic. It offers an optimistic perspective on the steps that can be taken to combat antimicrobial resistance and improve our ability to manage future infections.

Keywords: Alternative Treatment Methods, Antimicrobial Resistance (AMR), New Generation Antibiotics

YENİ NESİL ANTİBİYOTİKLER VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE MÜCADELE

BAŞAK BAYKARA

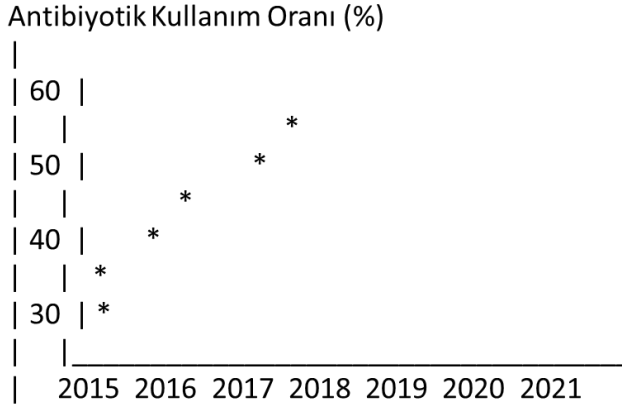


1. Giriş

Antibiyotikler, modern tıbbın en büyük başarılarından biri olarak kabul edilmektedir (Alós, 2016). 1928 yılında Alexander Fleming' in penisilini keşfetmesi, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratan bir dönemin başlangıcını simgelemektedir (De Vos & De Smet, 2020).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, 20. yüzyılın ortalarında, birçok ölümcül enfeksiyonun tedavi edilebilir hâle gelmesini sağlamış bu sayede yaşam süresi uzamıştır (Laxminarayan & Malhotra, 2021).

Tüberküloz, zatürre ve sepsis gibi hastalıklar, antibiyotikler sayesinde daha kolay bir şekilde tedavi edilebiliyordu. Ancak, bu güçlü ilaçların aşırı ve yanlış kullanımı, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine yol açmıştır (Papp & Kauffman, 2014). Şekil 1.' de Türkiye' de yıllara göre antibiyotik kullanım oranlarının nasıl değiştiği gösterilmektedir (WHO, 2019).



Şekil 1. Antibiyotik Kullanımının Zaman İçindeki Değişimi (WHO, 2019)

Antimikrobiyal direnç (AMR), bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği bir tür savunma mekanizmasıdır (Shakya & Shrestha, 2020). Bakteriler, zamanla bu ilaçlara karşı dirençli hâle gelebilmekte ve bu durum, enfeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklar yaratmaktadır (Zhang & Zhang, 2021). AMR, yalnızca bakteriyel enfeksiyonları değil, bazı durumlarda viral, fungal ve parazitik enfeksiyonları da dolaylı olarak etkileyebilmektedir (McCarthy & Morrow, 2020).

Küresel sağlık kuruluşları, AMR' nin halk sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri olduğunu kabul etmektedir (Laxminarayan & Malhotra, 2018). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), her yıl milyonlarca insanın hayatını tehdit eden bu sorunun, gelecekte tedavi edilemeyen enfeksiyonlarla karşılaşma riskini artırdığını vurgulamaktadır (Gorski & Miedzybrodzki, 2019).

Dirençli bakterilerin yayılması, cerrahi müdahaleler, kanser tedavisi ve organ nakli gibi önemli tıbbi uygulamaların güvenliğini tehlikeye atmaktadır (Chavan & Ghosh, 2021). AMR, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturmakta ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır (Borysowski & Górski, 2014). Tablo 1.' de dünya genelinde sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların maliyetleri verilmiştir (CDC, 2019).

Tablo 1. Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonların Maliyetleri

Enfeksiyon Türü	Ortalama Maliyet (USD)	Toplam Etki (USD)
Ventilatörle İlişkili Pnömoni	15,000	1,500,000
İdrar Yolu Enfeksiyonu	10,000	500,000
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	20,000	1,000,000
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	12,000	600,000
Diğer	8,000	400,000

(CDC, 2019)

Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar (HAIs), hastanelerde ve diğer sağlık kuruluşlarında tedavi gören hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, hastaların iyileşme süreçlerini zorlaştırarak ek maliyetler doğurabilir (Brown & Wright, 2016).

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar, hastaların daha fazla tedaviye ihtiyaç duymasına yol açar (Gootz & Mobashery, 2013). Bu durum, ek antibiyotik kullanımı, daha fazla laboratuvar testleri ve çeşitli görüntüleme yöntemleri gibi ek maliyetleri beraberinde getirir (Hesse & Schmitt, 2019).

Enfeksiyonun türüne ve hastanın durumuna bağlı olarak, tedavi süreci farklılık gösterebilir (Klevens et al., 2007).

Bu enfeksiyonlar, hastaların hastanede kalış sürelerini uzatabilir. Uzun kalış süreleri, sağlık kuruluşlarının kaynaklarını daha fazla tüketmesine sebep olur ve bu da maliyetleri artırır (Levy & Marshall, 2004). Hem hastalar hem de sağlık hizmeti sunucuları için bu durum ek bir yük oluşturur (Matuschek et al., 2014).

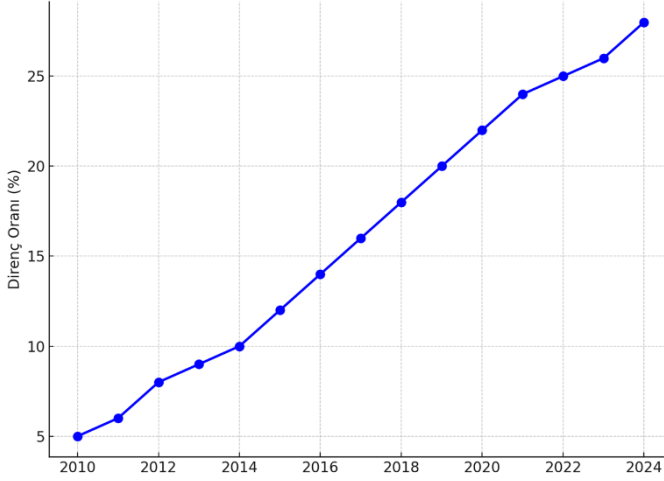
Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar, hastaların sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir ve bazı durumlarda ölümle sonuçlanabilir (CDC, 2019). Bu da hastaların kaybıyla birlikte sağlık sistemine olan güveni sarsabilir ve sağlık kuruluşlarının itibarını zedeleyebilir (Borysowski & Górski, 2014).

Hastalar, enfeksiyonlar sebebiyle iş gücünü kaybedebilir ve bu durum sosyal güvenlik sistemlerine ek bir yük getirebilir. Sonuç olarak, toplum genelinde sağlık harcamaları artar (Chavan & Ghosh, 2021).

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonları önlemek için alınan önlemler de ek maliyetler doğurabilir (Alós, 2016). Ancak, bu önlemler uzun vadede enfeksiyon oranlarını azaltarak toplam maliyetleri düşürebilir (De Vos & De Smet, 2020). Enfeksiyon kontrol programları, eğitimler ve hijyen standartlarının artırılması gibi yatırımlar, sağlık kuruluşlarının uzun vadeli maliyetlerini azaltabilir (Liu & Wei, 2020).

Sonuç olarak, antimikrobiyal dirençle mücadele, sadece tıbbi bir sorun değil, aynı zamanda toplumsal ve ekonomik bir meseledir (Boucher et al., 2009). Bu sebeple, yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesi ve alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılması, sağlık alanında acil bir ihtiyaç hâline gelmiştir (Matuschek et al., 2014).

AMR ile mücadelede atılacak adımlar, toplum sağlığını korumak ve gelecekteki enfeksiyonlarla başa çıkmak için kritik öneme sahiptir (Spellberg et al., 2011).



Grafik 1. AMR Oranlarının Zaman İçindeki Değişimi Grafığı (WHO, 2019)

Bu grafik, dünyada antimikrobiyal direnç (AMR) oranlarının zaman içindeki değişimini göstermektedir (WHO, 2019). Veriler, belirli bir zaman diliminde antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin yaygınlığını ve bu durumun sağlık üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (Boucher & Talbot, 2013).

Grafikte görölen eğilimler, antimikrobiyal direncin artışı/ azalışını temsil ederken, sağlık sistemleri üzerindeki yükü de vurgulamaktadır (De Vos & De Smet, 2020).

AMR, sadece bireyler için değil, aynı zamanda toplum sağlığı için de büyük bir tehdit oluşturmakta; cerrahi müdahaleler, kanser tedavisi ve organ nakli gibi kritik tıbbi uygulamaların güvenliğini tehlikeye atmaktadır (Kauffman & Reddy, 2020).

Antimikrobiyal direncin zamanla nasıl değiştiğini ve bu değişimin potansiyel nedenlerini anlamak için önemli bir araçtır (Nordmann & Poirel, 2014). Ayrıca, AMR ile mücadelede gerekli önlemlerin alınması gerektiğini vurgulayarak, sağlık politikalarının geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır (McCarthy & Morrow, 2020).

2. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

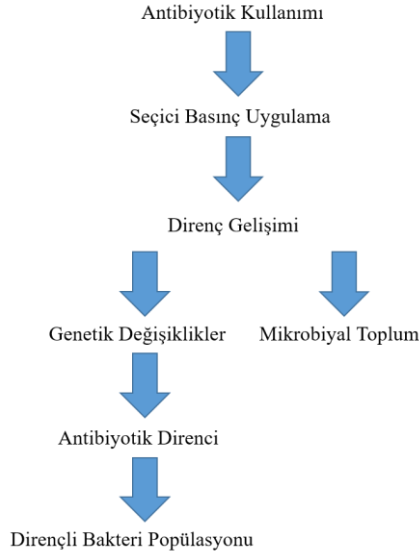
Antimikrobiyal direnç (AMR), bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği bir tür savunma mekanizmasıdır (Zhang & Yu, 2018). Şekil 2. ‘ de direnç mekanizmalarının adımları ve etkileşimleri ile antibiyotik direncinin nasıl geliştiği gösterilmektedir (Levy & Marshall, 2004).

Antibiyotiklerin kullanılması, bakterilere karşı bir tedavi yöntemi olarak başlar ancak bakteriler üzerinde seçici bir baskı uygular. Bu baskı, dirençli bakterilerin hayatta kalmasına olanak tanır (Rahman & Miah, 2021).

Antibiyotiklere dirençli olan bakteriler, tedavi sırasında hayatta kalır. Dirençli bakteriler, genetik değişiklikler geçirir. Bu değişiklikler, direnç genlerinin oluşumuna yol açar (Shakya & Shrestha, 2020). Bakteri DNA' sında meydana gelen mutasyonlar, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmelerine yardımcı olur (Zhang & Zhang, 2021).

Direnç genleri, bir bakteriden diğerine geçebilir. Bu, dirençli bakterilerin yayılmasına katkıda bulunur (Levy & Marshall, 2004). Direnç genleri, bakteriler arasında yayılır ve bu durum, antibiyotik direncinin artmasına sebep olur (Piddock, 2012).

Sonuç olarak, antibiyotik direnci gelişir ve bu durum, tedavi süreçlerini zorlaştırır. Son aşamada, dirençli bakterilerin popülasyonu artar, bu da sağlık hizmetlerinde daha büyük sorunlara yol açar (Kaye & Eron, 2017).



Şekil 2. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları Akış Diyagramı (Levy & Marshall, 2004).

Bakteriler, zamanla bu ilaçlara karşı direnç kazanarak enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır (Aslam et al., 2020). Bu direnç mekanizmaları, bakterilerin hayatta kalmasını sağlarken, tedavi süreçlerini karmaşık hâle getirir (Doi & Paterson, 2015).

Tablo 2.' de Türkiye' de antibiyotik direnç oranları verilmiştir. Antibiyotik direnci, Türkiye' de sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir sorun haline gelmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

En sık karşılaşılan bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç oranları üri-
ner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen *E. coli*; Ampisiline direnç oranı %61,4' tür. *K. pneumoniae*, Cefprozidime %89,1; Ceftriaxone %89,3 ve Ciprofloxacine %85,1' tir. *P. aeruginosa*, Ciprofloxacine %85,1' dir. *A. baumannii*, antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları göstermekte olup Ciprofloxacine direnci %96,2' dir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Tablo 2. Türkiye’ de Antibiyotik Direnç Oranları

Patojen	Antibiyotik	Direnç Oranı (%)
<i>Escherichia coli</i>	Ampisilin	61,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftriaxone	89,3
	Ciprofloxacin	85,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	85,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metisilin	85,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ciprofloxacin	96,2

(T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021)

Bu yüksek direnç oranları, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve halk sağlığını tehdit etmektedir. Antibiyotiklerin doğru kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, direncin azaltılması için kritik öneme sahiptir (CDC, 2019).

Dünya genelinde antibiyotik direnci, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde birçok ülkede antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde bu durum daha belirgindir (WHO, 2019).

Tablo 3. Dünyada Antibiyotik Direnç Oranları

Patojen	Antibiyotik	Direnç Oranı (%)
<i>Escherichia coli</i>	Ampisilin	50-70
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftazidime	60-90
	Ceftriaxone	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacın	30-70
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metisilin	30-50
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ciprofloxacın	50

(WHO, 2019)

Antibiyotik direncinin kontrol altına alınması için küresel düzeyde işbirliği, antibiyotiklerin dikkatli kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerekmektedir (CDC, 2019).

2.1. Genetik Değişim

Bakteriler, direnç genlerini kazanmak için çeşitli yollar kullanabilirler. Bu süreç, bakterilerin birbirleriyle genetik materyal paylaşmasını içerir (Goff, Kullar & Echevarria, 2017).

Plazmidler, bakterilerin genetik yapısında bulunan dairesel DNA parçalarıdır. Bu parçalar, antibiyotiklere karşı direnç sağlayan genleri taşıyabilir (Lichtenstein & Dwyer, 2020). Bir bakteri, plazmidler aracılığıyla direnç genlerini diğer bakterilere aktarabilir, bu da dirençli suşların hızla yayılmasına sebep olur (Rahman & Miah, 2021).

Bakteriler, birbirlerine doğrudan temas ederek veya çevrelerindeki DNA parçalarını alarak direnç genlerini paylaşarak gen transferi gerçekleştirebilirler. Bu süreç, bakterilerin direnç kazanmasında önemli bir rol oynar (WHO, 2019).

2.2. Enzimatik İnaktivasyon

Bazı bakteriler, antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimler üretebilir. Bu, antibiyotiklerin kimyasal yapısını bozarak onların etkisini ortadan kaldırır (Laxminarayan & Malhotra, 2021).

Beta-laktamazlar, beta-laktam antibiyotikleri (örneğin, penisilin) etkisiz hale getirirler. Beta-laktamaz üreten bakteriler, bu antibiyotiklere karşı direnç kazanır ve bu durum tedavi süreçlerini zorlaştırır (Brown & Wright, 2016).

Aminoglikozid modifiye eden enzimler ise aminoglikozid antibiyotikleri etkisiz hâle getirerek bakterilerin hayatta kalmasına yardımcı olur (Gootz & Mobashery, 2013).

2.3. Hedef Modifikasyonu

Antibiyotikler, bakterilerin hücresel yapılarında belirli hedeflere bağlanarak etkilerini gösterir. Ancak bakteriler, bu hedefleri değiştirerek antibiyotiklerin etkisini azaltabilirler (Cosgrove & Carmeli, 2003).

Aminoglikozid antibiyotikleri, bakteriyel ribozomlara bağlanarak protein sentezini engeller. Bakteriler, ribozomlarının yapısını değiştirerek bu antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesine sebep olabilir (Abedon & Kuhl, 2016).

Bakteriler, antibiyotiklerin hedef aldığı enzimlerin yapısını değiştirerek bu ilaçların etkisini azaltabilir. Örneğin, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları, penisilin bağlayıcı proteinlerini değiştirerek direnç kazanmıştır (O'Neill, 2014).

2.4. Zarı Geçirgenlik Değişiklikleri

Bakterilerin hücre zarları, antibiyotiklerin içeri girmesini engelleyecek şekilde değişebilir. Bu durum, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine yol açabilir (Wright, 2010).

Hücre zarlarının lipid bileşimini değiştirerek antibiyotiklerin hücre içine girmesini engelleyebilir (Kaye & Eron, 2017). Özellikle gram-nega-

tif bakteriler, antibiyotiklerin hücre içine girmesini sağlayan porin kanallarını kaybederek veya bu kanalların işlevini değiştirerek antibiyotiklerin etkisiz hâle gelmesine sebep olur (McGowan, 2001).

2.5. Direnç Genlerinin Yayılması ve Epidemiyolojik Etkileri

Direnç genlerinin yayılması, AMR' nin en ciddi boyutlarından biridir. Bu genler, bakteriler arasında hızla yayılabilir ve bu durum, dirençli suşların ortaya çıkmasına sebep olur (Cottam & McKenzie, 2019).

Dirençli bakterilerin epidemiyolojik etkilerine bakıldığında;

Klinik enfeksiyonların artışı dirençli suşların yayılmasına sebep olarak tedavi edilemeyen enfeksiyonların sayısını artırır. Bu durum, hastanelerdeki enfeksiyon kontrol önlemlerini zorlaştırır ve sağlık hizmetlerine olan güveni azaltır (Liu & Wei 2020).

Antimikrobiyal direnç, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturur. Dirençli enfeksiyonların tedavisi genellikle daha uzun süreli hastanede yatış ve daha maliyetli tedavi yöntemleri gerektirir (Ventola, 2015).

Dirençli bakterilerin yayılması, toplum sağlığını tehdit eder. Özellikle, sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlı olan bölgelerde, AMR' nin etkileri daha belirgin hâle gelir (Boucher, & Talbot, 2013).

Sonuç olarak, antimikrobiyal direnç mekanizmaları, bakterilerin hayatta kalmasını sağlarken, tedavi süreçlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması, AMR ile mücadelede etkili stratejilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Kuehn, 2013).

3. Yeni Nesil Antibiyotikler

Antimikrobiyal direncin giderek artması, yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesini zorunlu hâle getirmiştir (Piddock, 2012).

Bu bölümde, son yıllarda geliştirilen yeni antibiyotik sınıflarını, klasik antibiyotikleri modifiye etme yöntemlerini, yeni hedefler ve mekanizmaları, klinik denemelerdeki yenilikleri ve bu antibiyotikleri değerlendirirken

dikkate almamız gereken etkinlik ve güvenlik profillerini ele alacağız (Ventola, 2020).

3.1. Geliştirilen Yeni Antibiyotik Sınıfları

Son yıllarda, dirençli bakterilere karşı etkili olabilen yeni antibiyotik sınıfları geliştirilmektedir (Hesse & Schmitt, 2019). Bu antibiyotikleri, özellikle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu durumlarda kullanmak önem kazanmaktadır (Ramesh & Sinha, 2019).

Öne çıkan bazı yeni antibiyotik sınıfları:

Glikopeptidler: Dalbavancin ve Oritavancin gibi yeni glikopeptid antibiyotikleri, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi zorlayıcı bakterilere karşı etkili bir çözüm sunmaktadır (Van Duin & Doi, 2017).

Oksazolidinonlar: Linezolid ve Tedizolid, Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olan bu sınıf, özellikle dirençli suşlarla savaşmak için kullanılmaktadır (Kauffman & Reddy, 2020).

Karbapenemler: Meropenem ve Ertapenem gibi yeni Karbapenemler, geniş bir etki yelpazesine sahip olup, birçok dirençli bakteriye karşı kullanılabilir (Ramesh & Sinha, 2019).

3.2. Klasik Antibiyotiklerin Modifikasyonları

Mevcut antibiyotiklerin yapısında yapılan değişiklikler, onların etkinliğini artırmak ve dirençli suşlara karşı etkili hâle getirmek için önemli bir stratejidir (Boucher & Talbot, 2021).

Klasik antibiyotikleri yeniden formüle etmek, yeni tedavi seçenekleri sunar:

Beta-laktam Antibiyotikler: Ampisilin ve Amoksisilin gibi beta-laktam antibiyotikleri, dirençli bakterilere karşı daha etkili hale getirilebilir. Örneğin, beta-laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonları, bu antibiyotikleri daha güçlü kılmaktadır (Ramesh & Sinha, 2019).

Tetrasiklinler: Tetrasiklinlerin modifikasyonları, bu sınıfın dirençli bakterilere karşı daha etkili olmasını sağlamaktadır. Yeni Tetrasiklin analogları, mevcut tedavi seçeneklerini güçlendirmektedir (Alavi & Hojjati, 2021).

3.3. Yeni Hedefler ve Mekanizmalar

Yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesinde, bakterilerin biyolojik süreçlerinin yeni hedefler olarak belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Nordmann & Poirel, 2014).

Bu hedefler, bakteriyel hücre duvarı sentezi, protein sentezi ve DNA replikasyonu gibi temel işlevleri içerir:

Hedeflerin yenilenmesi: Yeni antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarı sentezini hedef alarak, dirençli suşlara karşı etkili olabilmektedir. Örneğin, Fosfomisin, bu süreci inhibe ederek etki gösterir (Laxminarayan, Duse, Wattal, Zaidi, So & Sharma, 2013).

Biyofilm hedefleme: Biyofilm oluşumu, bakterilerin direnç kazanmasında önemli bir rol oynar. Yeni antibiyotikler, biyofilm oluşumunu önleyerek etkili tedavi seçenekleri sunmaktadır (Abedon & Kuhl, 2016).

3.4. Klinik Denemelerdeki Yenilikler

Yeni nesil antibiyotikleri geliştirmek için yapılan klinik denemeler, bu süreçte kritik bir rol oynar. Bu denemelerde antibiyotiklerin etkinliği, güvenliği ve dozajları belirlenir (Boucher & Talbot, 2013).

Son yıllarda, klinik denemelerde bazı yenilikler gözlemlenmektedir:

Hızlandırılmış onay süreçleri: Antimikrobiyal direncin artışı sebebiyle, bazı ülkelerde yeni antibiyotiklerin onay süreçleri hızlandırılmıştır. Bu, acil durumlar için yeni tedavi seçeneklerinin daha hızlı bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır (De Vos, & De Smet, 2020).

Kombinasyon tedavileri: Klinik denemelerde, yeni antibiyotiklerin mevcut tedavi seçenekleri ile kombinasyonları araştırılmaktadır (Laxminarayan & Malhotra, 2018).

Bu, dirençle başa çıkmak ve tedavi etkinliğini artırmak için önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Gorski & Miedzybrodzki, 2019).

3.5. Etkinlik ve Güvenlik Profilleri

Yeni nesil antibiyotikleri değerlendirirken etkinlik ve güvenlik profilleri büyük önem taşır (Kuehn, 2013).

Bu antibiyotikleri kullanırken dikkate almamız gereken bazı noktalar şunlardır:

Etkinlik: Yeni antibiyotiklerin dirençli bakterilere karşı ne kadar etkili olduğu, klinik denemelerde belirlenir. Bu antibiyotikleri kullanan hastalarda enfeksiyonların iyileşme oranları, etkinliklerini gösterir (Nordmann, & Poirel, 2014).

Güvenlik: Yeni antibiyotiklerin yan etkileri ve toksisiteleri de önemli bir değerlendirme kriteridir. Uzun süreli kullanımlarda potansiyel yan etkilerin izlenmesi, güvenlik profillerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Matuschek et al., 2014).

Yeni nesil antibiyotikler, antimikrobiyal direncin artışı ile geliştirilen ve mevcut tedavi seçeneklerine alternatif sunan önemli bir alanı temsil etmektedir (Piddock, 2012).

Bu antibiyotikleri geliştirmek, toplum sağlığını korumak ve enfeksiyonlarla mücadelede etkili stratejiler oluşturmak için hayati öneme sahiptir (Hesse & Schmitt, 2019).

4. Alternatif Tedavi Yaklaşımları

Antimikrobiyal direncin giderek artması, geleneksel antibiyotik tedavilerine alternatif olabilecek yeni yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Cottam & McKenzie, 2019).

Tablo 5.' de enfeksiyon türleri ve antibiyotik direnç profilleri verilmiştir. Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar, hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde sıkça karşılaşılan önemli bir sorundur. (Brown, & Wright, 2016).

Bu enfeksiyonların görülme oranları ve antibiyotiklere karşı direnç profilleri, tedavi süreçlerini doğrudan etkileyen faktörlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biri olan VAP, %25 oranında görülmektedir (ECDC, 2020). Ventilatör desteği alan hastalarda ortaya çıkan bu enfeksiyon, %40 oranında dirençli bakterilere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu yüksek direnç oranı, tedavi süreçlerini zorlaştırarak hastaların iyileşme sürelerini uzatabilir (Lichtenstein & Dwyer, 2020).

Üriner sistem enfeksiyonları, %15 oranında görülmektedir ve genellikle idrar sondası kullanımı ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonların %30 oranında dirençli bakterilerle bağlantılı olması, tedavi sürecini zorlaştırabilmektedir (Ventola, 2020).

Kan dolaşımı enfeksiyonları, %10 oranında görülmekte ve %50 oranında dirençli bakterilerle ilişkilidir. Bu durum, özellikle merkezi venöz kateter kullanımı ile bağlantılıdır ve tedavi süreçlerini karmaşık hale getirebilir (Ramesh & Sinha, 2019).

Cerrahi işlemler sonrası ortaya çıkan bu enfeksiyonlar, hastanelerde %20 oranında görülmektedir. Cerrahi alan enfeksiyonlarının direnç oranı ise %20'dir. Bu enfeksiyonlar, hastaların iyileşme süreçlerini olumsuz etkileyebilir (Zhang & Zhang, 2021).

Diğer enfeksiyon türleri, %30 oranında görülmektedir ve bu enfeksiyonların %15 oranında dirençli bakterilerle ilişkisi vardır. Bu grup, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir ve tedavi sırasında dikkatli bir yaklaşım gerektirebilir (Kauffman & Reddy, 2020).

Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonların görülme oranları ve antibiyotik direnç profilleri, enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesi ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Borysowski & Górski, 2014).

Bu verilerin düzenli olarak izlenmesi, sağlık profesyonellerinin enfeksiyonları etkili bir şekilde yönetmesine yardımcı olacaktır (WHO, 2019).

Tablo 5. Yoğun Bakım Enfeksiyonları İstatistikleri Tablosu

Enfeksiyon Türü	Görülme Oranı (%)	Antibiyotik Direnç Profili
Ventilatörle İlişkili Pnömoni	25	%40 dirençli
İdrar Yolu Enfeksiyonu	15	%30 dirençli
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	10	%50 dirençli
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	20	%20 dirençli
Diğer	30	%15 dirençli

(Klevens et. al., 2007)

Bu bölümde, bakteriyofaj terapisi, antimikrobiyal peptitler ve aşı geliştirme çalışmaları gibi alternatif tedavi yöntemleri ele alınacaktır. (Brown & Wright, 2016).

4.1. Bakteriyofaj Terapisi

Bakteriyofaj terapisi, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için bakteriyofajların (sadece bakterileri enfekte eden viruslar) kullanılmasıdır (Lichtenstein, & Dwyer, 2020). Bu yöntem, özellikle antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Goff, et al., 2017).

4.1.1. Bakteriyofajların Tanımı ve İşleyiş Mekanizmaları

Bakteriyofajlar, bakteriyel hücrelere özgü olarak tasarlanmış viruslardır. Bu viruslar, bakteriyel hücrelere bağlanarak içeri girer ve bakterinin genetik materyalini ele geçirir (Chavan, & Ghosh, 2021).

Bakteriyofajlar, enfekte ettikleri bakterileri çoğaltarak yok ederler. Bu süreç, bakteriyel hücrenin patlamasıyla (litik döngü) sonuçlanır ve bu da bakteriyel enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlar. Bakteriyofaj terapisi, yalnızca hedef bakterilere saldırdığı için, sağlıklı hücrelere zarar verme olasılığı düşüktür (Gootz & Mobashery, 2013).

4.1.2. Klinik Uygulamalar ve Başarı Öyküleri

Bakteriyofaj terapisi, özellikle antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen enfeksiyonlarda umut verici sonuçlar göstermektedir. (Abedon, & Kuhl, 2016). Örneğin, bazı hastalarda kronik yara enfeksiyonları, bakteriyofaj tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Boucher et al., 2009).

Gürcistan' da, 2000' li yıllarda yapılan bakteriyofaj tedavisi antibiyotiklere dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları olan hastalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Ayrıca, ABD' de bazı klinik denemeler yapılmakta ve bu tedavi yönteminin etkinliği araştırılmaktadır (Kaye & Eron, 2017).

4.1.3. Bakteriyofajların Avantajları ve Dezavantajları

Bakteriyofajların avantajları arasında hedefe yönelik olmaları, direnç gelişimini azaltmaları ve yan etkilerinin genellikle düşük olması sayılabilir (Lichtenstein & Dwyer, 2020).

Bakteriyofajlar, spesifik bakterilere karşı etkili olduklarından, sağlıklı hücrelere zarar verme olasılıkları düşüktür (Gorski & Miedzybrodzki, 2019). Bununla birlikte, bakteriyofajların dezavantajları arasında yalnızca belirli bakterilere karşı etkili olmaları ve tedavi sürecinin zaman alabilmesi bulunmaktadır (McGowan, 2001).

Bakteriyofajların üretimi ve standartlaştırılması, bazı zorluklar içermektedir. Bakteriyofajların bireysel hastalara özel olarak hazırlanması gerektiğinde, bu süreç daha karmaşık hâle gelebilir (Doi & Paterson, 2015).

4.1.3.1. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler, doğal olarak oluşan ve mikroorganizmaları öldürme veya büyümelerini engelleme yeteneğine sahip kısa amino asit zincirleridir. Bu peptitler, bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır ve birçok bakteri, virus ve mantar türüne karşı etkilidir (Aslam et al., 2020).

Genellikle hücre zarlarını hedef alarak etki gösterirler. Bu peptitler, mikroorganizmaların hücre zarlarına bağlanır ve zarın bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne sebep olur (Kauffman & Reddy, 2020).

Antimikrobiyal peptitlerin avantajları arasında geniş bir etki spektrumuna sahip olmaları ve direnç gelişimine karşı daha az eğilimli olmaları bulunmaktadır (Papp, & Kauffman, 2014). Ayrıca, bu peptitler, immün sistemin doğal bir parçası olduklarından, toksik yan etkileri genellikle düşüktür.

Ancak, antimikrobiyal peptitlerin klinik uygulamalarda kullanımı, maliyet ve stabilite gibi zorluklarla sınırlıdır (Van Duin & Doi, 2017). Üretim süreçleri karmaşık ve maliyetli olabilir, bu da bu peptitlerin geniş çapta kullanılmasını engelleyebilir. Ayrıca, bazı antimikrobiyal peptitler, yüksek konsantrasyonlarda toksik etkilere sahip olabilir (Wright, 2010).

4.1.3.2. Aşı Geliştirme Çalışmaları

Aşılar, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Antimikrobiyal direncin artışı sebebiyle, yeni aşıların geliştirilmesi, enfeksiyon hastalıklarının kontrolü açısından kritik öneme sahiptir (Zhang & Zhang, 2021). Aşılar, vücudun bağışıklık sistemini hedef alarak, belirli patojenlere karşı koruma sağlar. Aşılar, mikropların zayıflatılmış veya inaktive edilmiş formlarını kullanarak, bağışıklık sisteminin bu patojenlere karşı yanıt vermesini sağlar (Boucher, & Talbot, 2021).

Geliştirilen yeni aşılar, özellikle dirençli bakterilere karşı etkili olabilmek potansiyeline sahiptir (Liu & Wei, 2020). Örneğin, pneumokok aşıları, *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarına karşı koruma sağlarken, meningokok aşıları da *Neisseria meningitidis*'e karşı bağışıklık kazandırmaktadır (Ramesh & Sinha, 2019). Araştırmalar, aşıların sadece hastalıkları önlemekle kalmayıp, aynı zamanda antimikrobiyal direncin yayılmasını da azaltabileceğini göstermektedir (Spellberg et al., 2011).

Aşı geliştirme süreci karmaşık ve zaman alıcıdır. Bununla birlikte, başarılı bir aşı geliştirilmesi, toplum sağlığını önemli ölçüde iyileştirebilir ve antibiyotik kullanımını azaltarak direnç gelişimini engelleyebilir (WHO, 2019). Aşıların yaygın kullanımı, enfeksiyon hastalıklarının yükünü azaltmada kritik bir rol oynamaktadır (Borysowski & Górski, 2014).

Sonuç

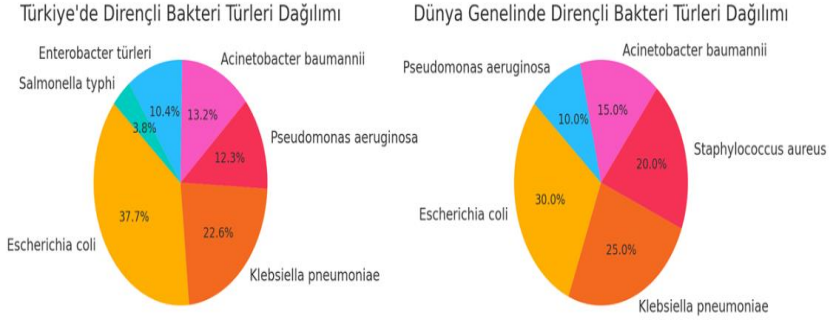
Türkiye'de en yaygın antibiyotik dirençli bakteri türü özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında sıkça görülen *Escherichia coli*' dir (%37.7). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise *Klebsiella pneumoniae* önemli rol oynamaktadır; Türkiye'deki direnç oranı %22.6' dır (Alavi & Hojjati, 2021).

Yoğun bakım ünitelerinde dikkat çeken diğer dirençli bakteriler arasında *Pseudomonas aeruginosa* (%12.3) ve *Acinetobacter baumannii* (%13.2) yer almaktadır; bu bakteriler, Karbapenem direnci ile ciddi sorunlara yol açmaktadır. *Enterobacter spp.* (%10.4) ve *Salmonella typhi* (%3.8) ise daha düşük oranlarda direnç göstermektedir (Brown, & Wright, 2016).

Dünya genelinde antibiyotik direnci açısından en büyük sorunlardan biri, *Escherichia coli* (%30) ve *Klebsiella pneumoniae* (%25) gibi Gram-negatif bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminde artış göstermesidir (Cottam & McKenzie, 2019).

Staphylococcus aureus (%20), özellikle Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları sebebiyle ciddi bir küresel tehdit oluşturmaktadır (Goff et al., 2017). Ayrıca, *Acinetobacter baumannii* (%15) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%10) da yoğun bakım ünitelerinde karbapenem dirençli suşlarla ilgili önemli klinik sorunlara sebep olmaktadır (Lichtenstein & Dwyer, 2020).

Şekil 3.' te Türkiye ve dünyadaki dirençli bakteri türlerinin dağılımı verilmiştir. Bu grafik, dirençli bakterilerin ne kadar yaygın olduğunu ve bu durumun sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini somut bir şekilde gözler önüne sermektedir (ECDC, 2020).



Şekil 3. Türkiye ve Dünya Genelineki Antibiyotik Dirençli Bakteri Türlerinin Dağılımını Gösteren Pasta Grafikleri (ECDC, 2020)

Antibiyotik direncinin yayılımı, gereksiz antibiyotik kullanımı, hastane enfeksiyonları ve yetersiz hijyen önlemleri gibi faktörlerden etkilenmektedir (O'Neill, 2014). Bu sebeple, hem küresel hem de ulusal düzeyde antibiyotik kullanım politikalarının düzenlenmesi, hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve direnç izleme sistemlerinin güçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Van Duin & Doi, 2017).

Antimikrobiyal direncin artışı, sağlık alanında ciddi bir tehdit oluşturmakta ve bu durum, alternatif tedavi yaklaşımlarının önemini her geçen gün artırmaktadır (Laxminarayan & Malhotra, 2021).

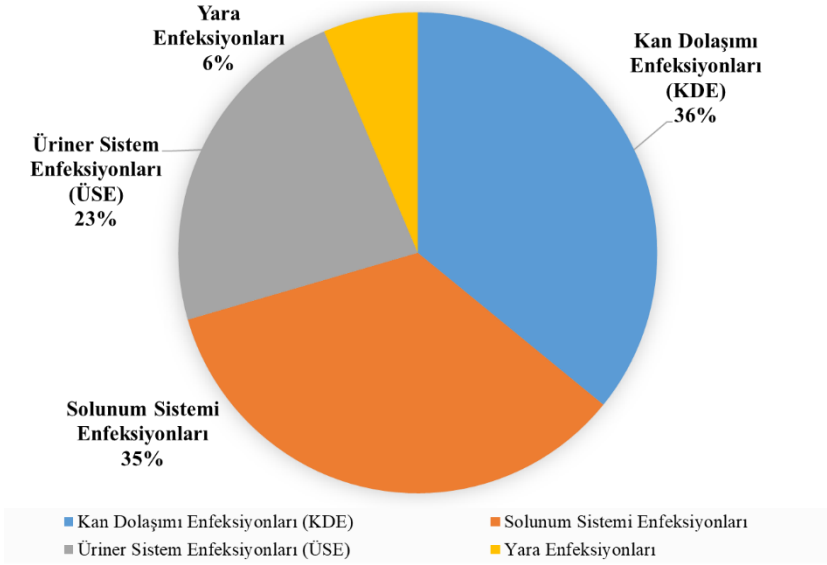
Bakteriyofaj terapisi, antimikrobiyal peptitler ve aşı geliştirme çalışmaları, geleneksel antibiyotik tedavilerine ek olarak, enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede umut verici çözümler sunmaktadır (Rahman & Miah, 2021).

Bu alternatif tedavi yöntemlerinin daha fazla araştırılması ve klinik uygulamalarda kullanılması, toplum sağlığını korumak ve antibiyotik direncini azaltmak için kritik bir adım olacaktır (Alavi & Hojjati, 2021).

Sonuç olarak, bu yeni yaklaşımlar, gelecekte enfeksiyonlarla daha etkili bir şekilde başa çıkmamıza yardımcı olabilir. Bu sebeple, bu alandaki çalışmalara destek vermek ve bu tedavi yöntemlerini daha fazla hayata geçirmek son derece önemlidir.

5. Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

Antimikrobiyal direnç (AMR), günümüzde sağlık alanında karşılaşılan en büyük zorluklardan biri haline gelmiştir (Shakya & Shrestha, 2020). Dirençli bakterilerin yayılması, enfeksiyonların tedavisini karmaşıklaştırmakta ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır (Laxminarayan & Malhotra, 2018). Şekil. 4' te Türkiye' de yoğun bakım ünitelerinde görülen farklı enfeksiyon türlerinin oranlarını gösterilmiştir (CDC, 2019).



Şekil 4. Türkiye' de Yoğun Bakım Ünitelerinde Enfeksiyon Dağılımı (CDC, 2019)

Türkiye' de yapılan araştırmalara göre, YBÜ 'lerde en sık görülen enfeksiyon türleri ve bunların oranları:

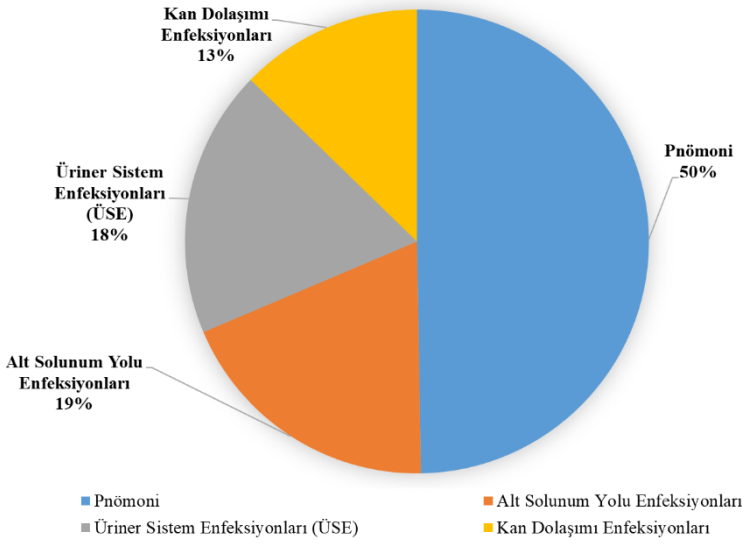
Kan Dolaşımı Enfeksiyonları (KDE) - %31.4: Yoğun bakımda en yaygın görülen enfeksiyon türü kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. (Abedon & Kuhl, 2016). Bu enfeksiyonlar genellikle hastalara yerleştirilen merkezi venöz kateterlerden kaynaklanmaktadır. Hastaların bağışıklık sisteminin

zayıflaması ve çeşitli invaziv işlemlerin yapılması, bu enfeksiyonların ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonları, hastaların tedavi süreçlerini zorlaştırabilir ve ciddi sonuçlara yol açabilir (Boucher & Talbot, 2021).

Solunum Sistemi Enfeksiyonları - %30.3: Yoğun bakım hastalarında sıkça karşılaşılan bir diğer enfeksiyon türü solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Kauffman & Reddy, 2020). Özellikle ventilatörle tedavi gören hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) gibi durumlar bu enfeksiyonların başlıca sebeplerindendir. Bu enfeksiyonlar, hastaların iyileşme sürecini uzatabilir ve komplikasyon riskini artırabilir (Lichtenstein, & Dwyer, 2020).

Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE) - %20.2: Üriner sistem enfeksiyonları, genellikle idrar sondası kullanımına bağlı olarak gelişmektedir (Piddock, 2012). Yoğun bakım ünitelerinde hastaların idrar çıkışlarını izlemek amacıyla sıkça kullanılan bu sondalar, enfeksiyon riskini artırabilir. Bu enfeksiyonlar, hastaların genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir (Chavan & Ghosh, 2021).

Yara Enfeksiyonları - %5.6: Cerrahi müdahale geçiren veya travma sonrası yoğun bakımda yatan hastalarda yara enfeksiyonları görülebilmektedir (Doi & Paterson, 2015). Ancak bu enfeksiyonların oranı, diğer enfeksiyon türlerine göre daha düşüktür. Yara enfeksiyonları, iyileşme sürecini geciktirebilir ve ek sorunlara yol açabilir (Cottam & McKenzie, 2019).



Şekil 5. Dünya Geneline Yoğun Bakım Ünitelerinde Enfeksiyon Dağılımı (WHO, 2019)

Dünya genelinde YBÜ' lerde en sık görülen enfeksiyon türleri ve bunların oranları:

Pnömoni - %46.9: Dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde en yaygın görülen enfeksiyon pnömonidir. Ventilatörle tedavi gören hastalarda, özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) sıkça karşılaşılan bir durumdur (Kauffman & Reddy, 2020). Pnömoni, akciğerlerde iltihaplanmaya yol açarak hastaların solunumunu zorlaştırabilir ve iyileşme süreçlerini uzatabilir (McCarthy & Morrow, 2020).

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları - %17.8: Bu enfeksiyonlar, pnömoni ile benzer özellikler taşır ve genellikle bakteriyel veya viral etkenlerden kaynaklanır (Matuschek et al., 2014). Alt solunum yolu enfeksiyonları, hastaların solunum fonksiyonlarını tehdit edebilir ve tedavi süreçlerini karmaşıktırabilir (Shakya & Shrestha, 2020).

Üriner Sistem Enfeksiyonları - %17.6: Yoğun bakım ünitelerinde sıkça rastlanan bir diğer enfeksiyon türü de üriner sistem enfeksiyonlarıdır (Zhang & Yu, 2018). İdrar sondası kullanımı, bu enfeksiyonların ortaya

çıkma riskini artırır. Üriner enfeksiyonlar, hastaların genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir ve iyileşme süreçlerini zorlaştırabilir (WHO, 2019).

Kan Dolaşımı Enfeksiyonları - %12: Kan dolaşımı enfeksiyonları, genellikle merkezi venöz kateterlerin kullanımıyla ilişkilidir (Wright, 2010).

Bu enfeksiyonlar, hastaların bağışıklık sisteminin zayıflaması ve çeşitli invaziv işlemlerin yapılması sebebiyle sık görülür (Rahman & Miah, 2021). Kan dolaşımı enfeksiyonları, hastaların tedavi süreçlerini zorlaştırabilir ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Papp & Kauffman, 2014).

Bu enfeksiyon türlerinin ve oranlarının izlenmesi, sağlık profesyonellerinin enfeksiyonları önlemek ve yönetmek için daha etkili stratejiler geliştirmesine yardımcı olur (Laxminarayan & Malhotra, 2018).

Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonların kontrolü, hasta güvenliğini artırmak ve sağlık hizmetlerinin kalitesini yükseltmek açısından son derece önemlidir (Kaye & Eron, 2017).

Düzenli veri toplama ve analiz, enfeksiyonların kontrolü için alınacak önlemlerin güncellenmesine olanak tanır ve böylece hastaların iyileşme süreçleri daha etkin bir şekilde desteklenebilir (Gootz & Mobashery, 2013).

Bu bağlamda, yeni tedavi stratejilerinin ve yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesi, gelecekteki araştırma alanları ve potansiyel gelişmeler büyük önem taşımaktadır (Ventola, 2020).

5.1. Yeni Tedavi Stratejileri ve Kombinasyon Terapileri

Yeni tedavi stratejileri, AMR ile mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. Bu stratejiler, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini artırmak ve dirençli bakterilere karşı etkili olabilmek için farklı yaklaşımlar içermektedir (Cosgrove & Carmeli, 2003).

5.1.1. Kombinasyon Terapileri

Antibiyotiklerin bir arada kullanılması, direnç gelişimini azaltabilir ve tedavi etkinliğini artırabilir (Boucher & Talbot, 2021). Örneğin, beta-laktam antibiyotikleri ile beta-laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonu, dirençli bakterilere karşı etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır (O'Neill, 2014).

Farklı mekanizmalarla etki eden antibiyotiklerin birlikte kullanılması, bakterilerin direnç geliştirme olasılığını azaltabilir. Kombinasyon tedavileri, aynı zamanda tedavi süresini kısaltabilir ve hastaların iyileşme oranlarını artırabilir (Zhang & Yu, 2018).

5.1.2. Hedefe Yönelik Tedavi

Yeni nesil antibiyotiklerin ve biyolojik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, spesifik patojenlere karşı daha etkili tedavi seçenekleri sunmaktadır (Laxminarayan ET AL., 2013).

Bakteriyofaj terapisi, belirli bakterilere karşı hedeflenmiş bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Ventola, 2015). Bakteriyofajlar, sadece enfekte olmuş bakterileri hedef alarak sağlıklı hücrelere zarar verme olasılığını en aza indirir (Alós, 2016).

5.1.3. Mikrobiyom Manipülasyonu

İnsan mikrobiyomunun sağlıklı bir dengeye sahip olması, enfeksiyonlara karşı direncin artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (McCarthy & Morrow, 2020).

Mikrobiyom modülasyonu, probiyotikler ve prebiyotikler kullanılarak gerçekleştirilebilir ve bu, antimikrobiyal direncin azaltılmasına yardımcı olabilir (Ramesh & Sinha, 2019).

Araştırmalar, mikrobiyomun düzenlenmesinin, bazı enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel bir strateji olduğunu göstermektedir (Nordmann & Poirel, 2014).

5.2. Antimikrobiyal Dirençle Mücadelede Yenilikçi Yaklaşımlar

Yenilikçi yaklaşımlar, AMR ile mücadelede yeni ufuklar açmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında nanoteknoloji, CRISPR teknolojisi ve antimikrobiyal peptitler yer almaktadır (Cottam & McKenzie, 2019).

5.2.1. Nanoteknoloji

Nanopartiküller, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni bir umut kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu küçük parçacıklar, antibiyotiklerin hedeflerine ulaşmasını kolaylaştırarak tedavinin etkinliğini artırabilir ve yan etkileri azaltma potansiyeline sahiptir (Laxminarayan et al., 2013).

Antibiyotiklerin enfekte olmuş hücrelere doğrudan ulaşmasını sağlamak için nanopartiküllerin kullanılması, tedavi süreçlerinde önemli avantajlar sunmaktadır (Als, 2016).

Nanopartiküllerin en dikkat çekici özelliklerinden biri, bakteriyel hücre zarlarını hedef alabilme yetenekleridir. Bu parçacıklar, bakteriyel hücre zarlarıyla etkileşime girerek, antibiyotikleri doğrudan enfekte olmuş hücrelere yönlendirebilir. Böylece, antibiyotiklerin etkisi artırılırken sağlıklı hücrelerin zarar görme riski de en aza indirilmiş olur (Boucher & Talbot, 2021).

Nanopartiküller, dirençli bakterilere karşı daha etkili olabilen hedeflenmiş tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de olanak tanır (Goff et al., 2017).

Sonuç olarak, nanopartiküllerin kullanımı, tedavi süreçlerini daha güvenli ve etkili hale getirmekte, aynı zamanda antibiyotik direncinin nlenmesine katkıda bulunmaktadır (Brown & Wright, 2016). Bu yenilikçi yaklaşım, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni bir dönemi temsil ederek gelecekte daha fazla araştırma ile potansiyelini artırması beklenmektedir (De Vos & De Smet, 2020).

5.2.2. CRISPR Teknolojisi

CRISPR, gen düzenleme alanında devrim yaratan bir teknoloji olarak dikkat çekmektedir (Laxminarayan et al., 2013). Bu teknoloji, bakteriyel direnç genlerinin hedeflenmesi ve yok edilmesi için etkili bir araç olarak kullanılabilir (McCarthy & Morrow, 2020). CRISPR, antibiyotiklere karşı direnç geliştiren bakterilerin kontrol altına alınmasında büyük bir potansiyele sahiptir (Goff et al., 2017).

CRISPR, belirli genleri keserek veya düzenleyerek çalışmaktadır. Bu sayede, bakterilerin antibiyotiklere karşı kazandığı direnç mekanizmalarını hedef alabilmektedir (Kauffman & Reddy, 2020). CRISPR kullanarak direnç genlerini etkisiz hâle getirmek mümkündür. Böylece, bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığı artırılabilir ve tedavi süreçleri daha etkili hale getirilebilir. Bu yöntem, özellikle çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin kontrolü açısından umut verici bir çözüm sunmaktadır (McCarthy & Morrow, 2020).

CRISPR teknolojisi yalnızca direnç genlerini düzenlemekle kalmıyor; aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine de olanak tanımaktadır (Goff et al., 2017). Bu teknoloji sayesinde, enfeksiyonlara sebep olan zararlı bakterilerin genetik yapısını değiştirerek, onların virulansını azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak mümkün hale gelebilir (Doi & Paterson, 2015).

CRISPR' ın sunduğu bu yenilikçi yaklaşımlar, antibiyotik direncinin önlenmesi ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi açısından umut verici olsa da bu teknolojinin etik ve güvenlik boyutları da göz önünde bulundurulmalı ve dikkatlice değerlendirilmelidir (Aslam et. Al., 2020).

5.2.3. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler, vücudumuzun doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olarak dikkat çekmekte ve dirençli bakterilere karşı etkili bir alternatif tedavi seçeneği sunmaktadır (Cottam & McKenzie, 2019). Bu peptitler, enfeksiyonlarla savaşmak için vücudumuzun kullandığı savunma mekanizmalarından biridir ve yeni tedavi yöntemleri geliştirme potansiyeline sahiptir (McCarthy & Morrow, 2020).

Antimikrobiyal peptitler, bakteriyel hücre zarlarını hedef alarak, bu zarın bütünlüğünü bozarak bakterileri öldürür (Kauffman & Reddy, 2020). Peptitlere direnç geliştirmesi daha zor olduğundan geleneksel antibiyotiklere kıyasla daha etkili hâle gelebilirler. Özellikle çoklu ilaç direncine sahip bakterilere karşı mücadelede büyük bir avantaj sağlarlar (Gorski & Miğdzybrodzki, 2019).

Antimikrobiyal peptitler sadece bakterilere karşı etkili olmakla kalmaz; virus ve mantarlara karşı da etkili olma potansiyeline sahiptirler (Aslam et al., 2020). Bu çok yönlülük, antimikrobiyal peptitleri enfeksiyonların tedavisinde geniş bir yelpazede kullanılabilir hale getirir. Bazı antimikrobiyal peptitler virusların çoğalmasını engelleyebilir, bu da viral enfeksiyonlarla mücadelede yeni tedavi yolları açar (Hesse & Schmitt, 2019).

5.3. Gelecekteki Araştırma Alanları ve Potansiyel Gelişmeler

Gelecekteki araştırmalar, AMR ile mücadelede önemli bir rol oynayacak ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (Doi & Paterson, 2015).

Potansiyel araştırma alanları şunlardır:

5.3.1. Mikrobiyom Araştırmaları

İnsan mikrobiyomunun rolü, enfeksiyon hastalıkları ve antimikrobiyal direnç üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılmalıdır (Boucher & Talbot, 2013). Mikrobiyomun manipülasyonu, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için önemli bir alan olabilir. Mikrobiyom araştırmaları, özellikle probiyotik ve prebiyotiklerin etkilerinin incelenmesi açısından önemlidir (De Vos, & De Smet, 2020).

5.3.2. Yeni Antibiyotik Geliştirme:

Geleneksel antibiyotiklerin yanı sıra, yeni antibiyotik sınıflarının keşfi ve geliştirilmesi, AMR ile mücadelede kritik öneme sahiptir (Borysowski & Górski, 2014). Bu kapsamda, doğal kaynaklardan ve sentetik yöntemlerden yeni antibiyotikler elde etmek için araştırmalar yapılmalıdır (Kaye & Eron, 2017). Ayrıca, mevcut antibiyotiklerin modifikasyonu ve yeni

kombinasyonların geliştirilmesi de araştırma alanları arasında yer almaktadır (Matuschek et al., 2014).

5.3.3. Aşı Geliştirme

Antimikrobiyal direncin yayılmasını önlemek için yeni aşıların geliştirilmesi, enfeksiyon hastalıklarının kontrolü açısından büyük bir potansiyele sahiptir (Piddock, 2012). Aşıların etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır. Özellikle, dirençli bakterilere karşı etkili aşıların geliştirilmesi, halk sağlığı için önemli bir adım olacaktır (Zhang & Yu, 2018).

5.3.4. Epidemiyolojik Çalışmalar

Antimikrobiyal direncin yayılma mekanizmaları ve etkileri üzerine epidemiyolojik araştırmalar, toplum sağlığını korumak için kritik veriler sağlayabilir (O'Neill, 2014). Bu veriler, halk sağlığı politikalarının oluşturulmasında önemli bir rol oynayacaktır. Ayrıca, dirençli suşların izlenmesi ve yayılma dinamiklerinin anlaşılması, etkili kontrol stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (Cosgrove & Carmeli, 2003).

Güncel araştırmalar ve gelecekteki perspektifler, antimikrobiyal direncin kontrol altına alınmasında hayati öneme sahiptir (Gootz, & Mobashery, 2013). Yeni tedavi stratejileri, yenilikçi yaklaşımlar ve potansiyel araştırma alanları, sağlık alanında önemli gelişmelere yol açabilir (Alós, 2016). Bu çabalar, toplum sağlığını korumak ve enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede etkili stratejilerin oluşturulmasına katkıda bulunacaktır (Kuehn, 2013).

6. Sonuç

Antimikrobiyal direnç (AMR), günümüz sağlık sistemlerinin karşılaştığı en büyük tehditlerden biri haline gelmiştir (Liu & Wei, 2020). Dirençli bakterilerin yayılması, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve sağlık hizmetleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır (Van Duin & Doi, 2017). The. Bu sebeple, AMR' nin önlenmesi ve kontrolü için etkili stratejilerin geliştirilmesi kritik bir öneme sahiptir.

6.1. Antimikrobiyal Direncin Önlenmesi ve Kontrolü için Öneriler

Antimikrobiyal direnç, günümüz sağlık sisteminin önemli bir sorunu hâline gelmiştir. Bu direncin önlenmesi ve kontrolü için akılcı antibiyotik kullanımı, eğitim ve farkındalık, enfeksiyon kontrol önlemleri, araştırma ve geliştirme, izleme ve raporlama, uluslararası işbirliği gibi bazı stratejilerin uygulanması önerilmektedir (O'Neill, 2014).

Antimikrobiyal direncin önlenmesi ve kontrolü için bu stratejilerin hayata geçirilmesi, bireylerin ve toplumun sağlığını korumak açısından büyük bir önem taşımaktadır (Gootz, & Mobashery, 2013).

6.1.1. Antibiyotik Kullanımının Sınırlanması

Antibiyotiklerin gereksiz yere reçete edilmesi ve yanlış kullanımı, direncin artmasına neden olmaktadır (McGowan, 2001). Sağlık profesyonellerinin, antibiyotiklerin yalnızca gerektiğinde ve doğru dozlarda kullanılması konusunda eğitilmesi önemlidir (Ventola, 2015).

6.1.2. Eğitim ve Farkındalık Programları

Hem sağlık çalışanları hem de toplum için antimikrobiyal direncin tehlikeleri hakkında eğitim programları düzenlenmelidir (WHO, 2019). Bu programlar, antibiyotiklerin doğru kullanımı ve direnç gelişiminin önlenmesi konusunda farkındalık yaratmayı hedeflemelidir (Wright; 2010).

6.1.3. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Hastanelerde ve sağlık kuruluşlarında enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması, dirençli suşların yayılmasını önlemeye yardımcı olabilir (Zhang & Zhang, 2021).

El hijyeni, sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulamaları, enfeksiyonların kontrolü açısından kritik öneme sahiptir (Boucher et al., 2009).

6.1.4 Araştırma ve Geliştirme

Yeni antibiyotiklerin, alternatif tedavi yöntemlerinin ve aşılarda geliştirilmesi için araştırma ve geliştirme faaliyetlerine yatırım yapılması, günümüz sağlık sisteminin en önemli ihtiyaçlarından biridir (Laxminarayan & Malhotra, 2018).

Antibiyotik direncinin giderek artması, mevcut tedavi seçeneklerinin etkinliğini azaltmakta ve enfeksiyonların yönetiminde büyük zorluklar yaratmaktadır (Alavi & Hojjati, 2021). Bu sebeple, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırmak ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak açısından hayati bir öneme sahiptir (Ventola, 2015).

Araştırma ve geliştirme faaliyetlerine yapılan yatırımlar, tedavi seçeneklerini çeşitlendirme konusunda büyük bir fırsat sunmaktadır (Laxminarayan & Malhotra, 2018).

Yeni antibiyotiklerin yanı sıra, bakteriyofaj tedavisi, antimikrobiyal peptitler ve probiyotikler gibi alternatif tedavi yöntemleri de araştırılmakta ve bu yöntemler dirençli bakterilere karşı etkili çözümler sunma potansiyeline sahip (Chavan & Ghosh, 2021).

Aşı geliştirme çalışmaları da enfeksiyonların önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Aşılar, hastalıkların yayılmasını azaltarak hem bireylerin hem de toplumun korunmasına yardımcı olur (Chavan & Ghosh, 2021). Bu sebeple, aşı geliştirme süreçlerine yapılan yatırımlar, sadece bireysel sağlık için değil, toplum sağlığı açısından da son derece önemlidir (Wright; 2010).

Sonuç olarak, yeni antibiyotiklerin, alternatif tedavi yöntemlerinin ve aşıların geliştirilmesi için araştırma ve geliştirme faaliyetlerine yatırım yapmak, dirençli bakterilere karşı etkili çözümler sunmak ve tedavi seçeneklerini çeşitlendirmek açısından kaçınılmazdır (WHO, 2019).

Bu çabalar, gelecekte enfeksiyon yönetimini daha etkili hale getirecek ve halk sağlığını koruma konusunda önemli bir adım olacaktır (Rahman & Miah, 2021).

6.2. Sağlık Politikaları ve Toplum Sağlığı Açısından Önemi

Antimikrobiyal direnç, yalnızca bireylerin sağlığını değil, aynı zamanda toplum sağlığını da tehdit etmektedir (Papp & Kauffman, 2014).

AMR' nin kontrol altına alınması, sağlık politikalarının temel bir bileşeni olmalıdır. Hükümetler ve sağlık otoriteleri, AMR ile mücadele için

stratejik planlar geliştirmeli ve bu planların uygulanmasını sağlamalıdır (Shakya, & Shrestha, 2020).

Toplum sağlığı açısından, AMR' nin yayılmasının önlenmesi, enfeksiyon hastalıklarının yükünü azaltacak ve sağlık sistemlerinin dayanıklılığını artıracaktır (Ventola, 2015).

Dirençli enfeksiyonların tedavi maliyetlerini azaltarak, ekonomik yükü hafifletebilir. Bu nedenle, toplumda AMR ile mücadelele ilgili bir kültür oluşturulması önemlidir (Spellberg et al., (2011).

6.3. Araştırma ve Geliştirme için ağrı

Sonuç olarak, antimikrobiyal direncin kontrolü için sürekli bir araştırma ve geliştirme çabası gereklidir (Laxminarayan & Malhotra, 2021). Bilim insanları, sağlık profesyonelleri ve politika yapıcılar, AMR ile mücadelede işbirliği yapmalı ve bu alandaki yenilikçi özömleri desteklemelidir (Alavi & Hojjati, 2021). Ayrıca, kamu ve özel sektörün araştırma ve geliştirme faaliyetlerine yatırım yapması, yeni tedavi yöntemlerinin ve aşıların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (Hesse, & Schmitt, 2019).

AMR, karmaşık bir sorun olmakla birlikte, etkili stratejiler ve işbirliği ile üstesinden gelinebilir (Brown & Wright, 2016). Bu mücadelede atılacak adımlar, gelecekte daha sağlıklı bir toplum için kritik öneme sahiptir (Rahman & Miah, 2021).

KAYNAKLAR

1. Abedon, S. T., & Kuhl, S. J. (2016). Bacteriophage therapy for biofilm infections. *Biofilm*, 4, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2016.08.001>.
2. Alavi, M., & Hojjati, Z. (2021). Antimicrobial resistance: A global challenge and the role of phage therapy in its management. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 27, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.002>.
3. Alós, J. I. (2016). Antibiotic resistance: A global threat. *Revista Española de Quimioterapia*, 29(1), 1-3. Retrieved from. <https://seq.es/wp-content/uploads/2016/01/Antibiotic-resistance-A-global-threat.pdf>.
4. Aslam, B., Wang, P., Arshad, M. I., Khurshid, M., & Alvi, I. A. (2020). Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, 13, 2715-2736. <https://doi.org/10.2147/IDR.S250953>.
5. Borysowski, J., & Górski, A. (2014). Phage therapy: A potential treatment for bacterial infections. *Antibiotics*, 3(3), 282-293. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030282>.
6. Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., ... & Spellberg, B. (2009). Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1-12. <https://doi.org/10.1086/595011>.
7. Boucher, H. W., & Talbot, G. H. (2013). New antibiotics for resistant infections: The need for a new paradigm. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(12), 1839-1840. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit091>.
8. Boucher, H. W., & Talbot, G. H. (2021). New antibiotics for resistant infections: The need for a new paradigm. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(2), 189-190. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa635>.
9. Brown, E. D., & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, 529(7586), 336-343. <https://doi.org/10.1038/nature17099>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.
11. Chavan, R. B., & Ghosh, A. (2021). The role of bacteriophages in combating antibiotic-resistant bacterial infections: A review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(5), 106308. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106308>.

12. Cosgrove, S. E., & Carmeli, Y. (2003). The impact of antibiotic resistance on health outcomes: A review. *Clinical Infectious Diseases*, 36(11), 1433-1437. <https://doi.org/10.1086/375159>.
13. Cottam, C., & McKenzie, J. (2019). The role of phage therapy in the fight against antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 17(5), 274-275. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0174-3>.
14. Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417-433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
15. De Vos, D., & De Smet, K. (2020). Antimicrobial peptides: A new class of antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 18(6), 372-373. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0379-7>.
16. Doi, Y., & Paterson, D. L. (2015). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Nature Reviews Microbiology*, 13(8), 497-506. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3520>.
17. Friieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 11(2), 133-136. <https://doi.org/10.3855/jidc.8355>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2020). Antimicrobial resistance in the EU/EEA: A one health approach. Stockholm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-approach>.
19. Goff, D. A., Kullar, R., & Echevarria, K. L. (2017). A global call to action to combat the threat of antibiotic resistance: The role of the infectious diseases community. *Clinical Infectious Diseases*, 65(1), 1-3. <https://doi.org/10.1093/cid/cix347>.
20. Gorski, A., & Miedzybrodzki, R. (2019). Phage therapy: The current status and future perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01843>.
21. Gootz, T. D., & Mobashery, S. (2013). The penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(12), a013308. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013308>.
22. Hesse, M., & Schmitt, H. (2019). Antimicrobial peptides as novel therapeutic agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.015>.
23. Kaye, K. S., & Eron, L. J. (2017). The role of combination therapy in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(4), 785-799. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.002>.

23. Kauffman, K. M., & Reddy, K. (2020). The role of bacteriophages in the treatment of antibiotic-resistant infections: A review. *Journal of Medical Microbiology*, 69(3), 345-356. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001155>.
24. Klevens, R. M., Edwards, J. R., Richards, C. L., et al. (2007). Estimating healthcare-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 122(2), 160-166. <https://doi.org/10.1177/003335490712200205>.
25. Kollef, M. H., & Shannon, W. (2017). The epidemiology of ventilator-associated pneumonia: A review of the literature. *Critical Care Medicine*, 45(7), 1191-1198. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000171>.
26. Kuehn, B. M. (2013). Antimicrobial resistance: A global crisis. *JAMA*, 310(18), 1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281872>.
27. Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K. M., So, A. D., & Sharma, S. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057-1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
28. Laxminarayan, R., & Malhotra, M. (2018). Antimicrobial resistance: A global challenge. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(5), 493-494. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2).
29. Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges, and responses. *Nature Medicine*, 10(12), S122-S129. <https://doi.org/10.1038/nm1145>.
30. Lichtenstein, J. E., & Dwyer, C. (2020). Advances in vaccine development against antibiotic-resistant bacteria. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(5), 335-336. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00084-6>.
31. Laxminarayan, R., & Malhotra, M. (2021). Antimicrobial resistance: A global challenge. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(4), 500-501. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30945-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30945-6).
32. Liu, Y., & Wei, D. (2020). Antimicrobial peptides: Potential candidates for the treatment of antibiotic-resistant infections. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00387>
33. Matuschek, E., Brown, D. F. J., Kahlmeter, G., & Livermore, D. M. (2014). Antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae: A comparison of the EUCAST and CLSI guidelines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(8), 2134-Matz, C., & Kjelleberg, S. (2005). Off the hook: How bacteria escape from biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 3(3), 211-220. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1127>.

34. McCarthy, S. A., & Morrow, G. (2020). The role of antimicrobial stewardship in combating antimicrobial resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(5), 1-7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000633>.
35. McGowan, J. E. (2001). Antimicrobial resistance in hospital pathogens: A global view. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(2), 1-16. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00279.x>
36. Nordmann, P., & Poirel, L. (2014). Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(9), 826-836. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12719>
37. O'Neill, J. (2014). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. Retrieved from https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
38. Papp, K. K., & Kauffman, C. A. (2014). The importance of antimicrobial stewardship in the management of resistant infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(2), 291-305. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.004>
39. Piddock, L. J. V. (2012). The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *The Lancet Infectious Diseases*, 12(3), 249-253. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70347-1..](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70347-1..)
40. Ramesh, N., & Sinha, S. (2019). Antimicrobial peptides: Potential candidates for the treatment of antibiotic-resistant infections. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.006>.
41. Rahman, M. M., & Miah, M. S. (2021). The potential of phage therapy in the treatment of antibiotic-resistant infections: A review. *Bacteriophage*, 11(1), 1-14. <https://doi.org/10.1080/21597081.2021.1887601>
42. Shakya, M., & Shrestha, S. (2020). The future of phage therapy: A review of the current status and future prospects. *Journal of Bacteriology & Mycology*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.15406/jbmoa.2020.07.00238>.
43. Spellberg, B., Guidos, R., Gilbert, D., et al. (2011). The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), 647-649. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq153>.
44. Türkiye Sağlık Bakanlığı. (2021). Etken Dağılımı ve Direnç Raporu. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf.

45. Van Duin, D., & Doi, Y. (2017). The global challenge of carbapenemase-producing organisms. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2), e7-e8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30503-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30503-2).
46. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.
47. Ventola, C. L. (2020). The antibiotic resistance crisis: Part 2: Solutions. *Pharmacy and Therapeutics*, 45(6), 304-313.
48. World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: Global report on surveillance*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>.
49. WHO. (2019). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>.
50. Wright, G. D. (2010). Q&A: Antibiotic resistance: Where does it come from? *Nature*, 465(7295), 442-444. <https://doi.org/10.1038/465442a>.
51. Zhang, L., & Yu, Y. (2018). Emerging strategies to combat antibiotic resistance: A focus on bacteriophage therapy. *Current Opinion in Microbiology*, 45, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.001>.
52. Zhang, Y., & Zhang, X. (2021). Emerging strategies to combat antibiotic resistance: New approaches and therapeutic options. *Nature Reviews Microbiology*, 19(5), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00538-1>.