

Antibiyotik Direncinin Aşılması İçin Yeni Stratejiler ve İlaç Geliştirme Çalışmaları: Geleneksel Derleme

New Strategies and Drug Development Studies for Overcoming Antibiotic Resistance: A Traditional Review

 Algül Dilara DOKUMACI^a

^aKahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

ÖZET Antibiyotik direnci, en önemli antimikrobiyal ajanlarımızın işlevselliğini tehlikeye atan dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu derlemenin amacı, antibiyotik direncine karşı mücadele etmek amacıyla ilaç geliştirmeye yönelik mevcut teknik ve çabaların kapsamlı bir incelemesini sunmaktır. İlk bölümde antibiyotik direncinden sorumlu mekanizmalar ele alınmakta, genetik mutasyonların, yatay gen aktarımının ve antibiyotiklerin gereksiz ve aşırı kullanımının dirence yol açmadaki önemi vurgulanmaktadır. Bu mekanizmaların kapsamlı bir şekilde kavranması, etkili önlemler geliştirmek için esastır. Sonraki bölümde, dirençle mücadele için öncü metodolojiler ele alınmıştır. Bunlar, direnç gelişimini azaltmak için birden fazla antibiyotiğin eş zamanlı olarak uygulanmasını gerektiren kombine tedavileri içermektedir. Ek olarak, belirli bakteriler için hedef alan dar spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sunulmuş, yararlı mikrobiyota üzerindeki zararlı etkileri azaltma potansiyeli tartışılmıştır. Ayrıca faj terapisi ve antimikrobiyal peptidlerden oluşan alternatif tedaviler de incelenmiştir. Faj terapisi bakteriyofajlar kullanılarak belirli bakteriler için hedeflerken, antimikrobiyal peptidler yenilikçi ilaç geliştirme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, antibiyotik yönetim programlarının geliştirilmesi ve antibiyotik direnci modellerinin izlenmesi, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini sürdürmek için çok önemlidir. Son bölümde, yenilikçi antibiyotik kategorilerinin analizi, önceden var olan ilaçların yeniden kullanımını ve ilaç keşfinde yapay zekânın kullanımı incelenmiştir. Yeni etki mekanizmalarına ve gelişmiş farmakokinetiğe sahip antibiyotiklerin geliştirilmesi, direncin önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Antibiyotik direnci, küresel sağlık için önemli bir tehlike oluşturmaktadır ve bu krizin ele alınması çok yönlü bir strateji gerektirmektedir. Antibiyotik direncine karşı mücadele, yeni taktiklerin yanı sıra sürekli araştırma ve ilaç geliştirme çabalarını da gerektirmektedir. Burada sunulan kapsamlı derleme, mevcut araştırmaların kapsamlı bir incelemesini sunmakta ve bu kritik alanda gelecekteki çabalar için teşvik edici yolları tanımlamaktadır.

ABSTRACT Antibiotic resistance is a serious worldwide public health problem that compromises the functionality of our most important antimicrobial agents. The purpose of this review is to provide a comprehensive review of current techniques and efforts to develop drugs to combat antibiotic resistance. In the first part, the mechanisms responsible for antibiotic resistance are discussed, and the importance of genetic mutations, horizontal gene transfer, and unnecessary and excessive use of antibiotics in leading to resistance is emphasized. A thorough understanding of these mechanisms is essential for developing effective measures. In the next section, pioneering methodologies for combating resistance are discussed. These include combined therapies that require simultaneous administration of multiple antibiotics to reduce the development of resistance. In addition, the introduction of narrow-spectrum antibiotics that target specific types of bacteria has the potential to reduce the harmful effects on the beneficial microbiota. In addition, alternative therapies consisting of phage therapy and antimicrobial peptides were also examined. While phage therapy targets specific types of bacteria using bacteriophages, antimicrobial peptides have the potential to develop innovative drugs. Also, the development of antibiotic management programs and monitoring of antibiotic resistance patterns are crucial to maintaining the effectiveness of current antibiotics. In the final section, the analysis of innovative categories of antibiotics, the reuse of pre-existing drugs, and the use of artificial intelligence in drug discovery are examined. The development of antibiotics with novel mechanisms of action and improved pharmacokinetics is of great importance for the prevention of resistance. The fight against antibiotic resistance requires not only new tactics but also continuous research and drug development efforts. The comprehensive review presented here provides an in-depth examination of current research and identifies encouraging pathways for future endeavors in this critical field.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci; direnç mekanizmaları; dar spektrumlu antibiyotikler; ilaç geliştirme; kombinasyon tedavisi

Keywords: Antibiotic resistance; resistance mechanisms; narrow-spectrum antibiotics; drug development; combination therapy

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Dokumacı AD. Antibiyotik direncinin aşılması için yeni stratejiler ve ilaç geliştirme çalışmaları: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(1):57-68.

Correspondence: Algül Dilara DOKUMACI

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

E-mail: dilaradokumaci@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 14 Oct 2023

Received in revised form: 16 Dec 2023

Accepted: 19 Dec 2023

Available online: 13 Feb 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Antibiyotik direnci; bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi ya da antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hâle dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Antibiyotiklerin tıbbi ve tarımsal ortamlarda yanlış ve gereksiz kullanımı, antibiyotiklere dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkışını hızlandırmış ve enfeksiyonların geleneksel antibiyotiklerle tedavisini giderek zorlaştırmıştır. Bu nedenle, antibiyotik direnciyle mücadele etmek ve antimikrobiyal tedavilerin etkinliğini korumak için yeni stratejiler ve ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu derlemede, antibiyotik direnciyle mücadele etmeye ve ilaç geliştirmeyi teşvik etmeye yönelik yaratıcı önlemler incelenmekte; kombinasyon tedavilerinin araştırılmasından faj terapisi ve CRISPR-Cas9 gibi biyoteknoloji gelişmelerinin kullanılmasına kadar, antibiyotik direncinin ele alınmasında potansiyel sunan çeşitli yaklaşımlar özetlenmektedir. Ayrıca, yeni ilaçların tasarlanmasında biyoinformatik ve yapay zekânın önemi de incelenmektedir. Bu yenilikçi yöntemleri keşfederken, antibiyotik direncinin ele alınmasında ve uluslararası sağlığın korunmasında kapsamlı ve iş birliğine dayalı bir yaklaşımın çok önemli olduğu açıklar.

ANTİBİYOTİK DİRENCİ KAVRAMI

Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların bu ajanların farmakolojik etkilerine duyarlılığının azalması nedeniyle antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, terapötik uygulamalarda tedavi başarısızlığına yol açmakta ve tıbbi araştırma ve sağlık hizmetleri yönetiminde yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır.¹

Antibiyotik direnci, genetik mutasyonlar ve gen transferi yoluyla gelişmekte ve antibiyotiklere karşı koruma sağlayan belirli genetik unsurların değiştirilmesi veya edinilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu unsurlar arasında efluks pompaları, antibiyotikleri bozan enzimler veya antibiyotiklerin bağlanma afinitesini azaltan bakteriyel hedef bölgelerdeki mutasyonlar yer alabilir. Bu tür değişiklikler, daha önce etkili olan terapötik ajanların varlığında bile çoğal-

maya izin vererek bakterilere açık bir hayatta kalma avantajı sağlar.²

Antibiyotik direnci belirli bakteri türleriyle sınırlı olmayıp, klinik ortamlar, topluluklar ve tarımsal ortamlara da yayılmaktadır. Antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı, dirençli suşların yayılmasına neden olan seçim baskılarını artırarak bu çıkmazı daha da kötüleştirmektedir. Klinik sonuçlar, daha uzun hastalık sürelerinden daha yüksek ölüm oranlarına, daha yüksek sağlık harcamalarına ve cerrahi müdahalelerden sonra enfeksiyonlara karşı artan savunmasızlığa kadar uzanan önemli sonuçlardır.³

Antibiyotik direncinin anlaşılması ve önlenmesi; mikrobiyoloji, farmakoloji, genomik ve biyoinformatik gibi alanları içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Kombinasyon tedavileri, bakteriyofajların kullanımı ve konakçı bağışıklığının manipülasyonu gibi alternatif terapötik yaklaşımlar büyük ilgi görmektedir. Buna ek olarak, makine öğrenimi de dâhil olmak üzere çeşitli teknolojilerin kullanılması, daha etkili ilaç tasarımı ve hedeflendirme stratejilerine fayda sağlayabilmektedir.

Antibiyotik direnci, kapsamlı bir anlayış ve etkili müdahale gerektiren karmaşık bir sorun teşkil etmektedir. Bu sorunun üstesinden gelinmesi, antibiyotiklerin etkinliğinin korunması ve çağdaş tıp uygulamalarının etkinliğinin sürdürülebilmesi için bu konuda araştırmaların devamlılığının sağlanması ve küresel iş birliği girişimleri gerekmektedir.⁴

ANTİBİYOTİKLERİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Antibiyotiklerin tarihi, halk sağlığına yönelik mikrobiyal tehditlerle mücadelede insan inovasyonunun bir kanıtıdır. Bu durum, tıbbi tedavide devrim yaratan çığır açıcı keşiflerin ve ilerlemelerin damgasını vurduğu XX. yüzyılın başlarına kadar izlenebilir. Antibiyotik çağının başlangıcı, “sihirli mermi” kavramını ortaya atan ve 1910 yılında ilk sentetik antimikrobiyal ajan olan Salvarsan’ı ortaya çıkaran Paul Ehrlich’in yenilikçi çalışmaları ile karakterize edilmektedir. Bununla birlikte, asıl önemli basamak 1928 yılında Alexander Fleming tarafından penisilin kazara keşfedilmesiyle gelmiştir. *Penicillium* küfünün antibiyotik özelliklerinin keşfi, bir *Staphylococcus* kültürünün rastgele kontaminasyonu so-

nucu ortaya çıkmıştır. Bu buluş, antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde ne kadar önemli bir etkiye sahip olabileceğinin altını çizmiştir.⁵

Sonuç olarak, antibiyotik araştırma ve geliştirme çalışmaları sonraki on yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Selman Waksman'ın 1943 yılında tetrasiklin, kloramfenikol ve eritromisin ile birlikte streptomisini başarılı bir şekilde izole etmesi ve karakterize etmesi, tedavi seçeneklerinde yenilikçi bir dönemin başlangıcına işaret etmiştir. Bu bulgular sadece bakteriyel enfeksiyonlara karşı terapötik seçenekleri genişletmekle kalmamış, aynı zamanda hâlen ilaç keşfinin temelini oluşturan bir ilke olan mikrobiyal kaynakların metodik olarak araştırılmasının önemini de vurgulamıştır.

Antibiyotiklerin altın çağı olarak adlandırılan ve XX. yüzyılın ortalarına kadar süren döneme beta-laktamlar, makrolidler ve aminoglikozidler de dâhil olmak üzere çok sayıda keşif damgasını vurmuştur. Bu maddeler klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılmış ve özünde sağlık uygulamalarında devrim yaratmıştır. Bununla birlikte, antibiyotik direncinin hızla ortaya çıkması ve yeni antibiyotik geliştirme hızının azalması, önümüzdeki karmaşıklıkların habercisi olan ilk zorlukları oluşturmuştur.⁶

XX. yüzyılın ikinci yarısı ve sonrasında antibiyotik keşif paradigmalarında gözle görülür bir değişim yaşanmıştır. Moleküler biyoloji, genomik ve biyoinformatik alanlarındaki ilerlemeler, hedefe yönelik ilaç tasarımı ve direnç mekanizmalarının açıklığa kavuşturulmasını kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte, antibiyotik direnci sorunu devam etmiş ve tıbbi uygulamaların, düzenleyici çerçevelerin ve araştırma metodolojilerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmiştir.

Özetlemek gerekirse, antibiyotiklerin tarihsel gelişimi bilimsel yeniliklerin, tesadüfi keşiflerin ve bakış açısındaki değişimlerin bir parçasını temsil etmektedir. Küf inhibisyonunun tesadüfen gözlemlenmesinden hassas ilaç tasarımı çağına kadar, antibiyotiklerin yörüngesi zamanı aşmış ve modern tıp uygulamalarını şekillendirmeye devam etmektedir. Bu yörüngeyi kabul etmek, antibiyotik direncinin yarattığı mevcut zorlukların üstesinden gelmek

ve antibiyotiklerin insan sağlığını korumada etkili ajanlar olarak kalacağı bir geleceği sağlamak için önemlidir.⁷

ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE MEKANİZMALARI

Antibiyotik direnci, bakteriyel patojenlerin antibiyotiklerin inhibe edici etkisine karşı savunmasızlığının azalmasını içeren bulaşıcı hastalıklar alanında önemli ve artan bir zorluk teşkil etmekte, sonuç olarak tedavi etkinliği tehlikeye girmektedir. Bu durum, bakteriyel mikroorganizmalar ile antimikrobiyal ajanlar arasındaki etkileşimden kaynaklanmakta ve hem genetik hem de fenotipik düzlemlerde uyarlanabilir değişiklikler meydana getirmektedir.⁸

Antibiyotik direncinin gelişimi, bakterilere antibiyotiklerin zararlı etkilerine dayanma kabiliyeti kazandıran bir dizi karmaşık genetik mekanizmaya dayanmaktadır. Bu mekanizmalar arasında en önemlilerinden biri, antibiyotiklerin hedef konumlarında değişikliklere neden olan veya antibiyotiklerin bağlandıkları konumlardaki etkinliğini bozan nokta mutasyonlarıdır. Buna ek olarak, plazmidler ve transpozonlar gibi yatay gen transferi yoluyla direnç genleri içeren genetik materyalin kazanılması, hassas suşlara antibiyotik direnci özellikleri kazandırmada çok önemlidir.⁹

Benzer şekilde, eflüks pompaları, antibiyotikleri hücre içi hedeflere ulaşmadan önce bakteriyel hücrelerden dışarı atmaya çalışarak hücre ölümüne neden olur. Eflüks pompaları tarafından düzenlenen bu mekanizmalar, antibiyotikleri hücre ortamından etkin bir şekilde uzaklaştırarak bakterilerin hayatta kalmasını artırır ve böylece konsantrasyonlarını ölümcül olmayan seviyelere düşürür. Antibiyotikleri kimyasal olarak değiştiren, onları bakteriyel hedeflere karşı inaktif veya daha az etkili hâle getiren enzimatik modifikasyonlar da aynı derecede önemlidir. Örneğin beta-laktamaz enzimleri, beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek duyarlı patojenlere karşı etkisiz kalmalarına neden olmaktadır.¹⁰

Ayrıca, dış membran geçirgenliğinin azalması veya porin ekspresyonunun değişmesiyle artan bakteri hücre duvarlarının geçirgenliğinin bozulması, antibiyotik penetrasyonuna karşı güçlü bir bariyer sağlayarak antibiyotiğe dirençle sonuçlanır. Bakteri-

yel hücrel mekanizmayı yönlendiren metabolik yollardaki değişiklikler, hedeflenen enzimatik reaksiyonları atlatarak antibiyotiği etkisizleştirebilir.

Antibiyotik direncinin temelini oluşturan mekanizmalar, antimikrobiyal aktiviteye karşı olağanüstü düzeyde bakteriyel uyum ve hayatta kalma yeteneği ortaya çıkarmaktadır. Antibiyotikler ve bakteriler arasındaki bu adaptif yarış, dirençli suşların ortaya çıkışının ve yayılmasının altını çizen evrimsel dinamikleri vurgulamaktadır. Antibakteriyel direncin mekanik inceliklerini kabul etmek, yeni terapötik uygulamaları belirlemek ve dünya çapındaki bu halk sağlığı krizini hafifletmeye yönelik kapsamlı bir yaklaşımı teşvik etmek için çok önemlidir.¹¹

GENETİK MUTASYONLAR VE EVRİMSEL SEÇİLİM

Antibiyotik direnci, bakteri popülasyonlarındaki genetik mutasyonların evrimsel seçilimin güçlü kuvvetleriyle birleşmesinden kaynaklanan karmaşık bir olgudur. Genetik mutasyonlar, bakterilerin genetik materyalinde değişikliklere yol açtıkları için antibiyotik direncinin önemli etkenleridir. Bu mutasyonlar nokta mutasyonları, eklemeler, çıkarmalar ve hatta yatay gen transferi olaylarını içerebilir ve antimikrobiyal hedef bölgelerini, efluks pompalarını veya antibiyotik inaktivasyonu için gerekli enzimatik yolları kodlayan genleri etkileyebilir. Mutasyonların rastgele oluşması, evrimsel süreçler için temel teşkil eden çeşitli bir bakteri popülasyonuna yol açar.¹²

Antibiyotik direnci, en uyumlu olanın hayatta kalması fikrine dayanan evrimsel seçimden büyük ölçüde etkilenir. Direnç kazandıran avantajlı mutasyonlara sahip bakteri popülasyonları, antibiyotiklerin varlığında hayatta kalmak için daha uygundur. Bu avantajlı mutasyonlar, antibiyotiğin hedef bölgelere bağlanmasını engelleyerek, antibiyotiklerin hücreden aktif olarak dışarı atılmasını sağlayarak veya hücre içi metabolik yolları ayarlayarak bakterilerin hayatta kalmasını iyileştirir.¹³

Doğal seçim zamansal ölçeklerde işleyerek, savunmasız muadillerini geride bırakabilen dirençli suşların yayılmasını destekler. Dirençli suşların mikrobiyal topluluk içindeki kalıcılığı, direnç yaygınlığını artıran genetik mutasyon tarafından yönlendirilen rekabet avantajlarından kaynaklan-

maktadır. Bakteri popülasyonları, direncin evrimi nedeniyle antibiyotiklere maruz kalma da dâhil olmak üzere değişen çevresel baskılara uyum sağlayabilir.¹⁴

Genetik mutasyonlar ve evrimsel seçim arasındaki iş birliği, antibiyotik direncinin karmaşık seyrini vurgulamaktadır. Bakterilerin olağanüstü genetik adaptasyon kabiliyeti, doğal seçilimin kaçınılmaz etkileriyle birleştiğinde, antibiyotiğe dirençli varyantların ortaya çıkmasına, yayılmasına ve dayanıklılığına yol açmaktadır. Bu mekanizmaları moleküler ve evrimsel düzeyde anlamak, direncin ortaya çıkışını engelleyecek stratejiler geliştirmek ve bakteriyel enfeksiyonların yönetiminde antibiyotiklerin etkinliğinin devamını sağlamak için çok önemlidir.¹⁵

İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞINDA YETERSİZ KULLANIM VE KONTROL

Hem insan hem de hayvan sağlığı sektörlerinde antibiyotiklerin yetersiz kullanımı ve yönetimi, artan antibiyotik direnci sorununda önemli faktörler hâline gelmiştir. İnsan sağlığı alanında, antibiyotiklerin bilinçsiz ve yanlış kullanımı önemli bir endişe kaynağıdır. Klinisyenler zaman zaman doğru teşhis bilgileri olmadan antibiyotik reçete etmekte, bu da aşırı kullanıma neden olmakta ve direncin ortaya çıkabileceği bir durum yaratmaktadır. Ayrıca, antibiyotik tedavilerinin erken kesilmesi veya düzensiz dozlaşma ile karakterize edilen hasta uyumsuzluğu, tedavi başarısızlığı riskini artırır ve doğuştan gelen veya edinilmiş direnç özelliklerine sahip bakteri popülasyonlarının hayatta kalmasına neden olur.

Antibiyotiklerin kötüye kullanımı klinik ortamların ötesine geçerek kendi kendine antibiyotik kullanmayı ve bazı bölgelerde antibiyotiklerin reçetesiz temin edilebilmesini de kapsamaktadır. Antibiyotiklerin reçetesiz olarak kullanılması akılcı ilaç kullanımını ilkelerine uymamakta ve antibiyotiklere direnç gelişmesine yol açmaktadır.¹⁶

Hayvan sağlığı alanında, çiftlik hayvanlarının yetiştirilmesinde büyümeyi destekleyici ve profilaktik ajanlar olarak antibiyotiklerin uygulanması direncin yayılmasını şiddetlendirmektedir. Hayvan yemlerinde subterapötik dozlaşma, hayvan popülasyonlarında antibiyotiklere dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkmasını teşvik eden seçici baskılar yaratır.

Bu suşlar daha sonra gıda zincirleri, tarımsal akış ve çevresel rezervuarlar yoluyla yayılabilir ve insan patojenlerinde bakteriyel direnci sürekli hâle getirebilir.

Çevrede insanlar ve hayvanlar için antibiyotiklerin bir arada bulunması, direncin yayılmasını daha da kötüleştirmektedir. İnsanları ve hayvanları enfekte eden patojenler arasında direnç kazandıran genlerin transferi, insan ve hayvan sağlığı arasındaki karşılıklı bağımlılığı kabul eden entegre bir “Tek Sağlık” yaklaşımının kullanılması gerekliliğini vurgulamaktadır.¹⁷

Antibiyotik direncini engellemek için etkili önlemler arasında antimikrobiyal yönetim, enfeksiyon önleme ve kontrol protokollerinin uygulanması ve gözetim sistemlerinin iyileştirilmesi yer almaktadır. İnsan sağlığında, katı reçete kılavuzları, teşhis desteği ve hasta eğitimi çok önemlidir. Veterinerlik sektöründe, alternatif hastalık yönetimi stratejilerine, aşıların ve iyileştirilmiş hayvan bakımının geliştirilmesine, antibiyotiklerin ihtiyatlı kullanımına doğru bir geçiş gerekmektedir.

Hem insan hem de hayvan sağlığı alanlarında yetersiz antibiyotik kullanımı ve kontrolü arasındaki bağlantı, antibiyotik direncini artırmadaki ortak rollerini vurgulamaktadır. Bu zorluğun üstesinden gelinmesi, hem insan hem de hayvan sağlığı sektörlerinde akılcı antibiyotik kullanımını içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirmektedir.¹⁸

HASTANE ORTAMINDA YAYILAN DİRENÇ MEKANİZMALARI

Hastane, antibiyotik direncinin artması ve yayılması için uygun bir ortam olup, dirençli bakteri suşlarının yayılmasını sağlayan çok sayıda faktörü barındırır. Hastanelerde direncin yayılması olgusunun merkezinde bakteriyel patojenlerin adaptif yetenekleri yer almaktadır. Genetik mutasyonlar, yatay gen transferi olayları ve antibiyotik kullanımından kaynaklanan seçici baskılar, dirençli suşların ortaya çıkmasına ve yayılmasına katkıda bulunur. Sağlık hizmeti ortamlarında yaşayan bakteriler bu mekanizmalar aracılığıyla hızla evrimleşebilir ve antibiyotiklerin uyguladığı seçici baskılar avantajlı direnç özelliklerine sahip olanların hayatta kalmasını destekler.¹⁹

Yüksek hasta yoğunluğu, invaziv prosedürler ve antimikrobiyal kullanımı ile karakterize edilen sağlık hizmeti ortamlarının karmaşık ekolojisi, direncin yayılması için elverişli bir ortamı teşvik etmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki yakın hasta teması, dirençli suşların doğrudan bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Sağlık çalışanlarının ellerinin ve tıbbi ekipmanların dirençli bakteriler tarafından kolonize edilmesi, bulaşma risklerini daha da artırarak hastane rezervuarlarının oluşmasına katkıda bulunur.

Direnç genlerinin plazmid aracılı aktarımı da dâhil olmak üzere yatay gen aktarım mekanizmaları, direnç özelliklerinin bakteri popülasyonları arasında hızla yayılmasını sağlar. Bu hareketli genetik unsurlar tür sınırlarını aşarak direnç belirleyicilerinin bakteriyel kohortlar arasında genetik paylaşımını mümkün kılar. Sonuç olarak, duyarlı suşlar genetik transfer yoluyla hızla direnç kazanabilir ve çoklu ilaca dirençli organizmaların evrimini daha da katalize edebilir.²⁰

Ayrıca, hastane ortamlarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı, direncin ortaya çıkmasına neden olan seçici baskıları artırmaktadır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanması, yetersiz el hijyeni ve etkin olmayan hasta izolasyon uygulamaları, direncin bulaşmasına katkıda bulunan faktörlerdir. Ayrıca, tıbbi ekipman, hastane yüzeyleri ve çevresel rezervuarlarda bakterilerin varlığını sürdürmesi, dekontaminasyon protokolleri sıkı bir şekilde uygulanmadığında bulaşma tehlikelerini artırmaktadır.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN KÜRESEL ÖNEMİ

Antibiyotik direnci, coğrafi veya demografik sınırlara bakılmaksızın dünya çapında nüfusları, sağlık sistemlerini ve ekonomileri etkileyen karmaşık ve acil bir küresel sağlık sorunu hâline gelmiştir. Biyoloji, tıp ve toplumsal uygulamalar arasındaki etkileşimi temsil eden bu olgu, geniş kapsamlı sonuçlarının kapsamlı bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir.

Bu olgunun küresel öneminin temelinde, modern tıp uygulamalarına getirdiği önemli zorluk yatmaktadır. Bir zamanlar tıbbi mucizeler olarak kabul edilen antibiyotikler, antibiyotiklere dirençli suşların yaygın olarak ortaya çıkması nedeniyle artık kulla-

nılmaz hâle gelme ihtimaliyle karşı karşıyadır. Bu durum, yaygın hastalıklardan sepsis, pnömoni ve cer-rahi alan enfeksiyonları gibi kritik durumlara kadar uzanan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Antibiyotiklerin etkinliğinin azalması, hastanede kalış sürelerinin uzamasına, tıbbi harcamaların artmasına ve daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açarak yerleşik sağlık paradigmasını bozmaktadır.²¹

Antibiyotik direncinin ekonomik etkileri de aynı derecede önemlidir. Uzun hastane yatışları, pahalı tedaviler ve yeni tedavilere duyulan ihtiyaç nedeniyle yüksek sağlık hizmeti maliyetleri, sağlık hizmeti bütçeleri üzerinde bir yük oluşturmaktadır. Bu da toplumsal yapıları etkileyerek hükümetler, sağlık sigortacıları ve hastalar üzerinde mali baskı oluşturmaktadır. Ayrıca, antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlar, bireylerin uzun süreli iyileşme dönemlerine ihtiyaç duyması nedeniyle iş gücü verimliliğinin azalmasına ve dolaylı ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Uluslararası seyahat ve ticaretin artmasıyla oluşan küreselleşme, antibiyotiklere dirençli suşların sınır ötesine yayılmasını desteklemektedir. Bu kıtalararası yayılma, insanların, hayvanların ve malların hareketiyle gerçekleşmekte ve küresel sağlık güvenliğinin birbirine bağlılığını vurgulamaktadır. Buna ek olarak, hayvan yetiştiriciliğinde antibiyotiklerin aşırı kullanımına neden olan tarımsal uygulamalar, dirençli mikroorganizmaların çoğalmasını ve yayılmasını artırmakta, böylece antibiyotik direncinin dünya çapındaki yaygınlığını sürdürmektedir.²²

Antibiyotik direncinin küresel boyutunun ele alınması çok boyutlu bir yaklaşım gerektirmektedir. Ortak stratejiler ve en iyi uygulamalar tarafından yönlendirilen uluslararası iş birliği, direncin ortaya çıkışını durdurmak için çok önemlidir. Bu çabalar arasında antimikrobiyal yönetimin iyileştirilmesi, sağlık hizmetleri ve tarımda antibiyotik kullanımının incelenmesi, direnç modellerini izlemek için gözetim ağlarının iyileştirilmesi ve faj terapisi ve hassas tıp gibi yeni tedavi yaklaşımlarına yatırım yapılması yer almaktadır.

Antibiyotik direncinin küresel önemi, klinik tıbbın ötesine geçerek sosyoekonomik yapılara ve kü-

resel sağlık güvenliğine sızan belirleyici bir zorluktur. Antibiyotiklerin korunmasını garanti altına alan sürdürülebilir bir yol oluşturmak için uyum içerisinde ve disiplinler arası bir çaba gereklidir.²³

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TEMEL NEDENLERİ

Çok yönlü antibiyotik direnci olgusu biyolojik, tıbbi ve ekolojik faktörlerin karmaşık bir etkileşimidir. Bu durum, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açan temel nedenleri tanımlamak için temel dayanaklarının kapsamlı bir şekilde incelenmesini gerektiren, tırmanan bir küresel halk sağlığı kriziyle sonuçlanmıştır.²⁴

Nedensel spektrumun ön saflarında genetik mutasyonların ve evrimsel seçim baskılarının yaygın etkisi yer almaktadır. Bakteriyel popülasyonlar, antibiyotiklerin varlığı da dâhil olmak üzere çevresel stres faktörlerine yanıt olarak adapte olmalarını ve evrimleşmelerini sağlayan genetik değişkenlik için dikkate değer bir kapasiteye sahiptir. Mutasyonlar bakteriyel DNA'da kendiliğinden ortaya çıkabilir ve antibiyotikler için hedef bölgelerde değişikliklere veya bu ajanlar tarafından hedeflenen metabolik yollarda bozulmalara yol açabilir. Bu genetik varyasyonlar, doğal seçim yoluyla, antibiyotiklerle karşılaştıklarında faydalı mutasyonlara sahip bakterilerin hayatta kalmasına ve yayılmasına yardımcı olmaktadır.²⁵

Antibiyotiklerin hem tıbbi hem de tıbbi olmayan durumlarda yaygın olarak yanlış ve aşırı kullanımı, direnç artışının önemli etkenlerindedir. Yetersiz hasta uyumu, suboptimal dozajlama ve antibiyotik kürlerinin erken kesilmesi, duyarlı bakterilerin tam olarak yok edilememesinde önemli faktörlerdir. Bu durum, dirençli hâle gelen suşların hayatta kalması ve çoğalması için bir alan sağlamaktadır. Antibiyotiklerin veterinerlik ve tarım alanlarında yanlış kullanımı da aynı derecede endişe vericidir ve antibiyotik direncinin gıda zincirinde ve çevresel rezervuarlarda yayılmasını artırmaktadır.

İmmün sistemi baskılanmış hastaları ve invaziv prosedürleri ile hastane ortamı, antibiyotik direncinin artması ve yayılması için riskli bir alana neden olmaktadır. Hastanelerde düzenli antibiyotik kullanımı,

dirençli suşların büyümesini teşvik eden seçici bir baskı uygulamaktadır. Sağlık tesislerinin ortak ortamı, bakteri popülasyonları arasında direnç mekanizmalarının genetik transferini teşvik ederek geleneksel tedavilere dirençli hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır.²⁶

Dahası, küresel ticaret ve seyahat, antibiyotiklere dirençli suşların sınır ötesi yayılımına yol açarak bu mikroorganizmaların farklı bölgeleri ve ekosistemleri kat etmesine neden olmaktadır. Antibiyotiklerin büyümeyi destekleyici olarak kullanılması nedeniyle hayvancılıkta antibiyotik direncinin artması, direnç özelliklerinin ve genlerinin farklı türler arasında aktarımını daha da kötüleştirir.²⁷

Antibiyotik direncinin temel nedenlerinin ele alınması, dikkatli antibiyotik reçeteleme uygulamaları, sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri, güçlü gözetim sistemleri ve tarımda antibiyotik kullanımını düzenleyen sağlam politikaları içeren kapsamlı stratejiler gerektirmektedir. Ayrıca, farkındalığı artırmak ve davranışları değiştirmek için halk sağlığı eğitim kampanyalarının dâhil edilmesi de önemlidir.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN SONUÇLARI

Antibiyotik direnci, sağlık sistemlerinin ötesine geçen ve toplumsal, ekonomik ve ekolojik boyutları kapsayan önemli sonuçları olan dünya çapında karmaşık bir krizdir.²⁸

KAMU SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Antibiyotik direncinin halk sağlığı üzerindeki etkisi geniş kapsamlıdır ve hasta bakımı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonların tedavisindeki etkinliğinin azalması, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmakta, ayrıca ameliyatlara, kanser tedavileri ve organ nakilleri gibi tıbbi prosedürler, ameliyat sonrası enfeksiyon riskinin artması nedeniyle tehlikeye girmektedir. Önceki zamanlarda yönetilebilir olduğu düşünülen bulaşıcı hastalıklar, uzun süreli hastane yatışlarına, yoğun bakım prosedürlerine ve artan sağlık harcamalarına yol açan korkunç tehditler olarak yeniden ortaya çıkmıştır. Dahası, antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bakterilerin artışı, enfeksiyonların karmaşıklığını daha da artırarak klinisyenleri daha

pahalı ve toksisitesi daha yüksek olan tedavi alternatiflerine başvurmaya zorlamaktadır.²⁹

SAĞLIK SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIĞI ZORLUKLAR

Antibiyotik direnci, sağlık sistemlerine ağır bir yük getirerek hastaneye yatışların artmasına, daha uzun süreli yatışlara ve daha yüksek sağlık hizmeti maliyetlerine yol açmaktadır. Dirençli enfeksiyonların neden olduğu artan klinik karmaşıklıklar tıbbi kaynakları zorlamakta, hasta akışını engellemekte ve sağlık hizmetlerinde eşitsizlikleri artırmaktadır. Direnç gelişmesini azaltmak için gelişmiş enfeksiyon kontrol önlemlerine duyulan ihtiyaç, altyapı, personel ve ileri teknolojilere daha fazla yatırım yapılmasını gerektirmektedir. Sağlık kurumları, mevcut bulaşıcı hastalıklarla ve antibiyotiklere dirençli patojenlerin artan tehdidiyle mücadele etmek gibi ikili bir zorlukla karşı karşıyadır.³⁰

EKONOMİK ETKİLER

Antibiyotik direncinin ekonomik etkileri tüm küresel ekonomilerde hissedilmektedir. Uzayan tedaviler ve artan kaynak kullanımı nedeniyle artan sağlık hizmeti maliyetleri, sigorta sistemleri, hükümet bütçeleri ve bireysel hane halkları üzerinde basamaklı bir etkiye sahiptir. Uzayan hastalıklar ve artan devamsızlık nedeniyle azalan iş gücü verimliliği, ekonomik sonuçları sektöre uğratmaktadır. Ayrıca, antibiyotik direncinin şiddetlenmesi, özellikle tarım sektöründe tedarik zincirlerini bozarak gıda üretimini ve güvenliğini etkilemektedir.

EKOLOJİK BOZULMA

Antibiyotik direncinin ekolojik etkileri birden fazla ekosistemi ve türü kapsamaktadır. Sonuç olarak, su kütleleri, toprak ve hayvan popülasyonları etkilenmektedir. Büyümenin desteklenmesi ve hastalıkların önlenmesi için tarımda antibakteriyel ajanların kullanımı, hayvanlarda direnç gelişimine neden olmakta ve bu direnç daha sonra insan patojenlerine aktarılabilmektedir. Mikrobiyal toplulukların ekolojik dengesinin bozulması besin döngülerini, hastalık dinamiklerini ve ekosistem direncini etkilemektedir.³¹

Antibiyotik direncinin sonuçlarını hafifletmek için, antibiyotik yönetimi ve sürdürülebilir çözümler de dâhil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım gerekli-

dir. Antimikrobiyal yönetim girişimleri yoluyla akılcı antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi, direncin ortaya çıkmasının önlenmesinde esastır. Yeni antibiyotiklerin, alternatif tedavilerin ve hassas tıp stratejilerinin araştırılması ve geliştirilmesine yapılan yatırım, dirençle mücadele için umut verici yolları temsil etmektedir. Enfeksiyon önleme tedbirlerinin titiz bir şekilde uygulanması, disiplinler arası iş birliklerinin teşvik edilmesi ve antibiyotik direncinin yarattığı zorlukların birlikte ele alınmasına yönelik dünya çapında bir iş birliği, antibiyotiklerin etkinliğinin korunması ve çağdaş tıbbi uygulamaların sürdürülebilirliğini sağlamaya yönelik acil ihtiyacın altını çizmektedir.³²

Antibiyotik direncinin etkileri sağlık hizmetlerinin ötesine geçerek sosyolojik, ekonomik ve çevresel alanları da etkilemektedir. Bu krize kapsamlı bir yanıt, tıbbi, bilimsel ve politika alanlarını kapsayan, uluslararası iş birliğini teşvik eden ve antibiyotiklerin hayat kurtaran önemli tedaviler olarak korunmasını taahhüt eden çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir.

YENİ STRATEJİLER VE İLAÇ GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

Antibiyotik direncinin giderek artan tehdidi, bu küresel sağlık sorunuyla mücadele yöntemimizde bir değişikliğe gitmemizin hayati önem taşıdığını göstermektedir.

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE HASSAS TIBBIN KULLANIMI

Hassas tıbbın gelişimi, antibiyotiklerin uygulanması için bireyselleştirilmiş bir yöntem sunmakta ve böylece direncin ortaya çıkma olasılığını azaltmaktadır. Genomik ve proteomik gibi ileri tanı tekniklerinin yardımıyla, sağlık hizmeti uygulayıcıları etken mikroorganizmaları ve bunların ilgili direnç mekanizmalarını kesin olarak belirleyebilmektedir. Bu da hedefe yönelik antibiyotik seçimini kolaylaştırarak terapötik sonuçları iyileştirirken, direnci artıran geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının da azalmasına da katkıda bulunabilir.³³

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Çeşitli antibiyotik sınıflarının kombinasyonu veya antibiyotik olmayan ajanlarla eş zamanlı kullanımı,

direnç gelişiminin önlenmesi için umut verici bir strateji sunmaktadır. Kombinasyon tedavileri sinerjik etkilerden yararlanmakta, direnç gelişme olasılığını azaltmakta ve potansiyel olarak bakteriyel eradikasyonu hızlandırmaktadır. Bu yöntem birden fazla hücre yolak üzerinden etki göstererek bakterilerin aynı anda birden fazla ajana karşı direnç göstermesini zorlaştırmaktadır.

FAJ TERAPİSİ VE BAKTERİYOFAJLAR

Faj terapisi, bakterileri enfekte eden ve ortadan kaldıran virüsler olan bakteriyofajları antibiyotiklerin yerine kullanılmasıdır. Bu bakteriyofajlar, bakteriyel konaklarına karşı yüksek bir özgüllüğe sahiptir ve hedeflenen bakteriyel eradikasyonu en üst düzeye çıkarırken mikrobiyotayı bozma olasılığını en aza indirmektedir. Faj terapisi alanında yapılan araştırmalarda enfeksiyonların tedavisindeki potansiyeli ortaya konulmuştur.³⁴

CRISPR-Cas9 VE GEN DÜZENLEME

CRISPR-Cas9 gen düzenleme teknolojisi, antibiyotik direncinden sorumlu bakteriyel genleri hedeflemek ve değiştirmek için heyecan verici bir fırsat sunmaktadır. Bu teknik, direnç genlerini devre dışı bırakma ve bakterileri antibiyotiklere yeniden duyarlı hâle getirme olasılığını sunmaktadır. Henüz gelişimin ilk aşamalarında olsa da CRISPR-Cas9, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için umut verici bir yol sağlamaktadır.

ANTİVİRÜLANS TEDAVİLERİ

Antivirülans stratejileri, patojenleri tamamen ortadan kaldırmak yerine virülans faktörlerini inhibe ederek etkisiz hâle getirmeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, bakterilerin öldürülmesine dayanmadığı için direnç gelişimi olasılığını azaltmaktadır. Virülans mekanizmalarının hedef alınmasıyla bakterilerin patojenitesi zayıflatılarak konağın immün sisteminin enfeksiyonu etkili bir şekilde ortadan kaldırması sağlanır.

GÖZETİM VE TEŞHİSİN GÜÇLENDİRİLMESİ

Gözetim sistemleri ve gelişmiş tanı yöntemleri, direncin yayılmasını kontrol etmede çok önemlidir. Bakteri suşlarını ve duyarlılık profillerini gerçek zamanlı olarak anında tespit eden hızlı tanı araçları, klinisyenlerin uygun antibiyotikleri reçete etmelerini,

gereksiz kullanımlarını en aza indirmelerini ve direnç oluşumunun önüne geçebilmelerini sağlayabilir.

Antibiyotik direncine karşı küresel çabaların uyumlaştırılması için iş birliğine dayalı girişimler ve düzenleyici çerçeveler hayati önem taşımaktadır. Hükümetler, araştırma kurumları, ilaç şirketleri ve sağlık hizmeti sağlayıcıları antibiyotiklerin geliştirilmesine öncelik vermek, antibiyotiklerin akılcı kullanımını teşvik etmek ve antibiyotiklerin insan ve hayvan sağlığında kötüye kullanımını önlemek için sıkı düzenleyici çerçeveler oluşturmak üzere birlikte çalışmalıdır.³⁵

Yenilikçi stratejiler ve ilaç geliştirme girişimleri antibiyotik direncine karşı mücadelede bir umut ışığıdır. Hassas tıbbi, son teknoloji teşhis ve tedavi yöntemlerini ve uluslararası ortaklıkları birleştiren çok yönlü bir strateji, direncin inatçı ilerleyişiyle mücadele etmek, antibiyotiklerin süregelen etkinliğini ve halk sağlığının korunmasını güvence altına almak için önem taşımaktadır.

BIYOİNFORMATİK İLAÇ TASARIMI

Antibiyotik direncine karşı devam eden mücadelede, biyoformatiğin ilaç tasarımına entegrasyonu güçlü ve çığır açan bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır.

HEDEF BELİRLEME İÇİN GENOMİK BİLGİLERİN KULLANIMI

Biyoinformatik, bakteriyel patojenlerdeki olası ilaç hedeflerini belirlemek için genomik verileri kullanmaktadır. Genomik analiz, yenilikçi antibiyotikler için ideal hedefler olarak hizmet edebilecek önemli proteinlerin ve metabolik yolların tanınmasını sağlamaktadır. Bu bilgiler, bu hayati süreçlere müdahale eden, bakteriyel büyümeyi baskılayan ve direnç gelişimini azaltan bileşiklerin uygun konfigürasyonu hakkında bilgi sunmaktadır.³⁶

SANAL TARAMA VE LİGAND TASARIMI

Hesaplamalı yöntemler, belirli bakteriyel hedeflere yüksek afinite ile bağlanan molekülleri tanımlamak için geniş bileşik kütüphanelerinin sanal olarak taramasını sağlamaktadır. Ligand bazlı ilaç tasarımında kullanılan moleküler modelleme teknikleri, ilaç aday ve hedef arasındaki etkileşimleri optimize etmektedir. Bu yaklaşım, deneysel doğrulamadan

önce potansiyel adayları daraltarak ilaç keşfini hızlandırmaktadır.

BAĞLANMA TAHMİNİ İÇİN YAPISAL BIYOİNFORMATİK

Yapısal biyoformatik, ilaç moleküllerinin bakteriyel hedeflerle bağlanma şekillerini ve güçlerini önceden tahmin etmek için çok önemli bir araçtır. Moleküler yerleştirme simülasyonları, bağlanma enerjisi hesaplamaları ve moleküler dinamik simülasyonları, ilaçlar ve hedef bölgeler arasındaki etkileşimler hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Bu da ilaç adaylarının seçilmesine, bağlanma özgüllüklerinin ve etkinliklerinin artırılmasına yardımcı olmaktadır.³⁷

PARÇA BAZLI İLAÇ TASARIMI

Parça bazlı ilaç tasarımı, hedef bölgelere bağlanan küçük moleküler parçaları tanımlamak için biyoformatiği kullanmaktadır. Bu parçalar daha sonra hesaplamalı yöntemlerle daha büyük bileşiklere genişletilmekte ve hedefle etkileşimleri optimize edilmektedir. Bu yaklaşım, daha iyi bağlanma afinitesine sahip bileşiklerin geliştirilmesini sağlayarak direnç gelişme olasılığını azaltmaktadır.

DİRENÇ MEKANİZMALARININ ÖNGÖRÜLMESİ

Biyoinformatik, bakterilerin yeni antibiyotiklere karşı kullanabileceği potansiyel direnç mekanizmalarının öngörülmesine yardımcı olmaktadır. Bakteriyel genomlar analiz edilerek, önceden var olan direnç belirleyicileri veya ilaca maruz kalındığında ortaya çıkabilecek mutasyonlar ortaya çıkarılabilmektedir. Bu bilgi, direncin ortaya çıkmasını önlemek veya geciktirmek için ilaç adaylarının modifikasyonuna rehberlik etmektedir.³⁸

BÜYÜK VERİ VE MAKİNE ÖĞRENİMİ

Makine öğrenimi algoritmalarıyla birlikte kapsamlı omik verilerin toplanması, yeni direnç belirleyicilerinin, öngörücü modellerin ve olası ilaç-hedef etkileşimlerinin keşfedilmesine olanak sağlamaktadır. Makine öğrenimi algoritmaları, geniş veri kümelerindeki karmaşık korelasyonları yorumlayarak direnç mekanizmalarının tespit edilmesine yardımcı olabilir ve ilaç geliştirme girişimlerine rehberlik edebilir.

İlaç tasarımında biyoinformatiğin tam potansiyelini gerçekleştirmek için küresel iş birliği çabaları çok önemlidir. Veri paylaşım platformları, bakteri genomları veri tabanları ve çevrim içi araçların tümü bilgi alışverişini destekleyerek araştırmacıların ilaç tasarımı çalışmalarını için ilgili bilgileri elde etmelerine ve uygulamalarına olanak sağlamaktadır.

Biyoinformatiğin ilaç tasarımına entegre edilmesi, antibiyotik direnciyle mücadelede daha hızlı ve daha metodik bir yaklaşım sağlamaktadır. Biyoinformatik, önemli bakteriyel süreçleri açıklığa kavuşturarak, etkileşimleri tahmin ederek ve ilaç adaylarını modifiye ederek, araştırmacıların direnç riski daha düşük olan son teknoloji ürünü antibiyotikler geliştirebilmelerini sağlamaktadır. Teknoloji ve hesaplama yöntemleri gelişmeye devam ettikçe, biyoinformatik antibiyotik keşfinde devrim yaratma, antibiyotik direncine karşı devam eden savaşta halk sağlığını ve tıbbi ilerlemeyi koruma potansiyeline sahiptir.³⁹

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ÜSTESİNDEN GELİNME İÇİN YENİLİKÇİ STRATEJİLER VE İLAÇ GELİŞTİRME

Yenilikçi stratejiler ve ilaçların geliştirilmesiyle giderek büyüyen antibiyotik direnci sorunuyla mücadele edilmesi mümkün olacaktır. İleri teknolojiler kullanılarak ve disiplinler arası ortaklıklar teşvik edilerek, direnç mekanizmalarıyla mücadele edilmesi ve antibiyotiklerin sürekli etkinliğinin sağlanması için yeni antibiyotikler, alternatif tedavi yöntemleri ve hassas tıp yöntemleri kullanılarak şu hedeflere ulaşılabilir:

- Ortaya çıkan dirençli suşları hedef alan yenilikçi antibiyotiklerin oluşturulması.
- Faj terapisi ve antivirülans stratejileri gibi alternatif tedavilerin geliştirilmesi.
- Antibiyotik tedavilerinin bireysel direnç profillerine göre özelleştirilmesi için hassas tıbbın kullanılması.
- Hızlandırılmış ilaç keşfi ve geliştirilmesi için uluslararası ortaklıkların güçlendirilmesi.
- Veri paylaşımı ve iş birliği yoluyla antibiyotik direncini azaltmaya yönelik küresel çabalara katkıda bulunulması.

YENİLİKÇİ ANTİBİYOTİK KEŞFİ

Dirençli bakterilerdeki potansiyel ilaç hedeflerinin belirlenmesi için son teknoloji hesaplamalı modelleme ve biyoinformatik kullanılmalıdır. Bu hedeflere etkili bir şekilde bağlanabilen ve direnç mekanizmalarını bozabilen bileşikler tasarlanması için sanal tarama, moleküler yerleştirme ve yapısal analizden yararlanılmalıdır.

FAJ TERAPİSİ VE ANTİVİRÜLANS STRATEJİLERİ

Dirençli patojenlerle mücadele için; alternatif tedaviler olarak bakteriyofaj tedavisi ve antivirülans stratejilerinin geliştirilmesi, spesifik bakteri suşlarını hedef alan bakteriyofajların izole ve karakterize edilmesi, kontrollü faj uygulaması için protokoller geliştirilmesi ve virülans faktörlerini inhibe eden antivirülans ajanların tasarlanması, bu bakterileri daha az dirençli hâle getirir.

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE HASSAS TIP

Antibiyotiğe direncin genetik belirleyicilerinin tespit edilmesi için genomik ve proteomik profillemeye kullanımı önem taşımaktadır. Direnç profillerinin tahmin edilmesi ve özelleştirilmiş antibiyotik tedavileri önerilmesi için algoritmalar oluşturulmalıdır. Bu yaklaşım geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını azaltır ve terapötik sonuçları iyileştirir.

KÜRESEL İŞ BİRLİĞİ VE VERİ PAYLAŞIMI

Antibiyotik araştırmalarına odaklanan araştırma kurumları, ilaç şirketleri ve uluslararası kuruluşlarla iş birlikleri kurulmalıdır. Keşifleri hızlandırılması ve tekrarları önlenmesi için direnç mekanizmaları, genomik profiller ve ilaç geliştirme ilerlemeleri hakkındaki veriler paylaşılmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan küresel antibiyotik direnci riski, antibiyotiklerin etkinliğini ve halk sağlığını korumak için hızlı ve kapsamlı bir eylem gerektirmektedir. Bu makale, antibiyotik direncinin karmaşık alanını, tanımlarını, mekanizmalarını ve küresel etkilerini kapsayacak şekilde derinlemesine incelemiştir. Antibiyotik direncinin önlenmesi için yenilikçi stratejiler ve gelişmiş ilaç geliştirme girişimleri şarttır.

YENİLİKÇİ STRATEJİLER

Antibiyotik direnciyle mücadele için çok yönlü bir strateji gereklidir. Son teknoloji teşhis ve kişiselleştirilmiş tedavi planları kullanan hassas tıp, antibiyotik kullanımını iyileştirme, böylece direncin ortaya çıkmasını geciktirme potansiyeline sahiptir. Çeşitli antibiyotikleri bir araya getiren veya antibiyotik dışı ajanları içeren kombine tedaviler, direncin ortaya çıkmasına karşı güçlü bir önleyici strateji sağlamaktadır. Faj terapisi ve antivirülans stratejileri gibi alternatif tedavilerin araştırılması, dirençli suşlara karşı tedavi etkinliğini genişletebilir.

İLAÇ ALANINDAKİ GİRİŞİMLER

İlaç geliştirilmesi, ilaç keşif sürecinin yeniden tasarlanmasını gerektirmektedir. Biyoinformatik ve hesaplamalı modellemenin entegrasyonu, hedef belirleme ve bileşik tasarımını hızlandırarak direnç mekanizmalarını hedef alan yenilikçi antibiyotiklerin ortaya çıkmasını sağlayabilir. Gen düzenleme için CRISPR-Cas9 teknolojisinin kullanılması, bakterilerin mevcut antibiyotiklere karşı yeniden duyarlılaştırılması için fırsatlar sunabilir.

ULUSLARARASI İŞ BİRLİĞİ

İş birliği ağları, antibiyotik direnci ile mücadele edilmesinde çok önemlidir ve ilaç geliştirmeyi hızlandırabilecek bilgi, kaynak ve uzmanlık alışverişine olanak sağlamaktadır. Düzenleyici çerçevelerin ve politikaların uyumlaştırılmasını sağlamak, çabaları daha geniş bir ölçekte uyumlu hâle getirirken direncin yayılmasını önleyebilir.

GÖZETİM VE VERİ PAYLAŞIMI

Gözetim sistemleri ve veri paylaşım platformları, direnç eğilimlerini izlemek ve müdahaleleri uyarlamak için çok önemlidir. Direnç örüntülerinin analizi aracılığıyla dirençli türlerin yayılmasını azaltmak için hedefe yönelik önlemler uygulanabilir.

Kamu farkındalığı ve eğitim akılcı antibiyotik kullanımı konusunda farkındalığın artırılması açısın-

dan da hayati önem taşımaktadır. Halk eğitim kampanyalarında, antibiyotiklerin yanlış kullanımının olumsuz sonuçlarına, antibiyotiklerin reçete edildiği şekilde kullanılmasının önemine ve direncin önlenmesinde hastaların hayati rolününün anlatılmasına öncelik verilmelidir.

Politika açısından hükümetler, hem sağlık hizmetlerinde hem de tarımda antibiyotik kullanımına ilişkin sıkı düzenlemeler getirmelidir. Reçetesiz erişimin sınırlandırılması ve antimikrobiyal yönetim programlarının teşvik edilmesi gibi tedbirler, antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımın azaltılmasında hayati önem taşımaktadır.

Ayrıca, devam eden yatırımlar ve araştırmalarda inovasyon kesinlikle gereklidir. Finansman girişimleri disiplinler arası araştırma iş birliklerini, yenilikçi teknolojileri ve alternatif tedavi yöntemlerinin oluşturulmasını desteklemelidir. Geleceğe yönelik beklentiler, antibiyotik direncinin önemli zorluklar ortaya koyduğunu, ancak yenilik ve dönüşüm potansiyelinin büyük olduğunu göstermektedir. Yenilikçi stratejilerin benimsenmesi ve ilaç geliştirilmesinin ilerlemesi sayesinde antibiyotik direncinin önlenmesinde önemli yol katedilmesi mümkün olabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Schneider YK. Bacterial natural product drug discovery for new antibiotics: strategies for tackling the problem of antibiotic resistance by efficient bio-prospecting. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(7):842. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kostyanev T, Bonten MJ, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B, et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):290-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-83. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wright GD. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chem Commun (Camb)*. 2011;47(14):4055-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*. 2016;529(7586):336-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gradmann C. Re-Inventing infectious disease: antibiotic resistance and drug development at the Bayer company 1945-80. *Med Hist*. 2016;60(2):155-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *Br Med Bull*. 2015;116:105-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T*. 2015;40(5):344-52. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wright GD. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Can J Microbiol*. 2014;60(3):147-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Silva A, Silva V, Igrejas G, Gaivão I, Aires A, Klibi N, et al. Valorization of winemaking by-products as a novel source of antibacterial properties: new strategies to fight antibiotic resistance. *Molecules*. 2021;26(8):2331. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5:551. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bhavnani SM, Krause KM, Ambrose PG. A broken antibiotic market: review of strategies to incentivize drug development. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa083. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Dickey SW, Cheung GYC, Otto M. Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(7):457-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Burnham CD, Leeds J, Nordmann P, O'Grady J, Patel J. Diagnosing antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(11):697-703. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pokrovskaya V, Baasov T. Dual-acting hybrid antibiotics: a promising strategy to combat bacterial resistance. *Expert Opin Drug Discov*. 2010;5(9):883-902. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Silver LL, Bostian KA. Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(3):377-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Chopra I, Hesse L, O'Neill AJ. Exploiting current understanding of antibiotic action for discovery of new drugs. *J Appl Microbiol*. 2002;92 Suppl:4S-15S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Luepke KH, Suda KJ, Boucher H, Russo RL, Bonney MW, Hunt TD, et al. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications. *Pharmacotherapy*. 2017;37(1):71-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):502-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chellat MF, Raguž L, Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55(23):6600-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Riduan SN, Armugama A, Zhang Y. Antibiotic resistance mitigation: the development of alternative general strategies. *J Mater Chem B*. 2020;8(30):6317-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wright GD. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol*. 2010;8:123. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24655. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- El-Halfawy OM, Valvano MA. Non-genetic mechanisms communicating antibiotic resistance: rethinking strategies for antimicrobial drug design. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(10):923-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(12):1087-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wright GD, Sutherland AD. New strategies for combating multidrug-resistant bacteria. *Trends Mol Med*. 2007;13(6):260-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bhattarai K, Bastola R, Baral B. Antibiotic drug discovery: challenges and perspectives in the light of emerging antibiotic resistance. *Adv Genet*. 2020;105:229-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ochi K, Hosaka T. New strategies for drug discovery: activation of silent or weakly expressed microbial gene clusters. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(1):87-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(9):4274-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med*. 2017;90(1):135-45. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Fischbach MA. Combination therapies for combating antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(5):519-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Duarte AC, Rodrigues S, Afonso A, Nogueira A, Coutinho P. Antibiotic resistance in the drinking water: old and new strategies to remove antibiotics, resistant bacteria, and resistance genes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):393. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Larson E. Community factors in the development of antibiotic resistance. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:435-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wohlleben W, Mast Y, Stegmann E, Ziemert N. Antibiotic drug discovery. *Microb Biotechnol*. 2016;9(5):541-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J; DRIVE-AB consortium. Antibiotic research and development: business as usual? *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1604-7. [[PubMed](#)]
- Cassell GH, Mekalanos J. Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. *JAMA*. 2001;285(5):601-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cheng G, Dai M, Ahmed S, Hao H, Wang X, Yuan Z. Antimicrobial Drugs in Fighting against Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2016;7:470. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- English BK, Gaur AH. The use and abuse of antibiotics and the development of antibiotic resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2010;659:73-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]