

Antimikrobiyal Direnç Tehdidi: Önlenmesi, Kontrolü ve Yönetimi

The Antimicrobial Resistance Threat: Prevention, Control and Management

Seher ÇAYAR¹, Mine Esin OCAKTAN²

ÖZ

Antimikrobiyal direnç, bakterilerin, virüslerin ve mantarların antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirmesiyle ortaya çıkar. Bu direnç, enfeksiyon tedavisini zorlaştırarak hastalık, yeti yitimi ve ölüm riskini artırmakta, sağlık sistemine ve ekonomiye ciddi yük getirmektedir. Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık ve güvenlik için büyük bir tehdit oluşturmaktadır, önlenmesi için de çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu kapsamda, etkili enfeksiyon önleme programları, hijyen uygulamaları, antimikrobiyal ilaçların uygun kullanımı önemlidir. Toplumun bilinçlendirme, antimikrobiyal ilaçların tüketimini izleme ve yeni tedavi yöntemleri geliştirme çalışmaları yapılmalıdır. Antimikrobiyal direncin kontrolü için “Tek Sağlık” yaklaşımı, yani insan, hayvan ve çevre sağlığını kapsayan bütünlümlü çözümler büyük önem taşımaktadır. Ülkeler, kendi koşullarına uygun önlemlerle antimikrobiyal direnç ile mücadele etmeli; uluslararası iş birliği güçlendirilmelidir. Türkiye ise en yüksek direnç oranına sahip ülkeler arasında yer almaktadır ve toplam antibiyotik tüketimi yüksektir. Sorunun çözümüne katkı sağlamak üzere çok sektörlü daha etkili politikaların uygulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: antibiyotik, antimikrobiyal direnç, antibiyotik yönetimi

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD), 21. yüzyılın en acil küresel halk sağlığı tehditlerinden biridir (1). AMD, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerin antimikrobiyal ilaçlara artık yanıt vermemesi ile ortaya çıkar. İlaç direncinin bir sonucu olarak, antibiyotiklerin ve diğer antimikrobiyal ilaçların etkisini kaybetmesi, böylece enfeksiyonların tedavisi zor veya olanaksız hale gelmesi hastalığın yayılması, ciddi hastalık, yeti yitimi ve ölüm riskini artırır (2). Antimikrobiyal direncin ortaya

ABSTRACT

Antimicrobial resistance occurs when bacteria, viruses and fungi develop resistance to antimicrobial drugs. This resistance complicates infection treatment, increasing the risks of disease, disability, and mortality, and imposing a substantial burden on healthcare systems and the economy. Antimicrobial resistance poses a major threat to global health and security, requiring a multifaceted approach to its prevention. Effective infection prevention programs, hygiene practices, and appropriate use of antimicrobials are important. Efforts should focus on raising public awareness, monitoring antimicrobial consumption, and developing new treatment methods. The “One Health” approach, which encompasses integrated solutions addressing human, animal, and environmental health, is critical for controlling antimicrobial resistance. Countries should combat antimicrobial resistance with measures tailored to their specific conditions, and international cooperation must be strengthened. Turkey ranks among the countries with the highest resistance rates and has a high overall antibiotic consumption. In order to contribute to the resolution of the problem, more effective multi-sectoral policies need to be implemented.

Keywords: antibiotic, antimicrobial resistance, antibiotic management

çıkması ve yayılması insan, hayvan ve çevre kaynaklı faktörlere bağlanabilir. AMD genetik değişiklikler yoluyla zamanla oluşan doğal bir süreçtir ancak antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı, eksik tedavi gibi durumlar ilerlemesini önemli ölçüde hızlandırır. Yetersiz sanitasyon ve kötü hijyen uygulamaları (WASH- Water, sanitation and hygiene) bulaşıcı hastalıkların yayılmasına katkıda bulunarak antibiyotiklere olan bağımlılığın artmasına ve ardından direnç gelişmesine neden olur (3).

İlaça dirençli enfeksiyonlar hayvanların ve bitkilerin sağlığını etkiler, çiftliklerde üretkenliği azaltır ve gıda güvenliğini tehdit eder (4,5). AMD ‘nin hem sağlık sistemleri hem de genel olarak ulusal ekonomiler için önemli maliyetleri vardır.

1-Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D
E-posta: shreyr9484@gmail.com ORCID: 0009 0002 1437 9413
2- Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D
E-posta: ocaktan@ankara.edu.tr ORCID:0000 0001 7576 4943

Gönderim Tarihi: 11.12.2024 - Kabul Tarihi: 02.07.2025

Bu durumun nedenleri ve sonuçları yoksulluk ve eşitsizlikle daha da kötüleşmekte olup, bu durumdan en çok düşük ve orta gelirli ülkeler etkilenmektedir. Bakteriyel AMD'nin 2019 yılında küresel olarak 1,27 milyon ölümden doğrudan sorumlu olduğu ve 4,95 milyon ölüme ise katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Dünya Bankası, 2030 yılına kadar, herhangi bir önlem alınmazsa, AMD' den kaynaklanan GSYİH açığının yılda 3,4 trilyon ABD doları olabileceğini bildirmektedir (4).

Antimikrobiyal ilaçlara direncin yönetimi, kontrolü ve önlenmesi için antimikrobiyal ilaçların ihtiyatlı kullanımı (yani sadece gerektiğinde, doğru dozda, doğru doz aralıklarında ve doğru süre boyunca); el hijyeni, tarama, izolasyon vb. dahil olmak üzere antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların çapraz bulaşmasının kontrolü için hijyenik önlemler (enfeksiyon kontrolü) gerekmektedir (5).

Antimikrobiyal direnç sorunu çeşitli mikrobiyal popülasyonları içeren karmaşık etkileşimlerle karakterize edilen insanların, hayvanların ve çevrenin sağlığını etkileyen ekolojik bir sorundur. Sağlık, veterinerlik ve tarım endüstrilerinin yanı sıra küresel nüfusun genel refahı ve yaşamı için ciddi bir risk oluşturmakta, giderek tüm dünyada büyük bir endişe konusu haline gelmektedir. Antimikrobiyal direnç sorununu, bu karmaşıklığı ve ekolojik doğayı hesaba katarak, 'Tek Sağlık' gibi koordineli, çok sektörlü bir yaklaşım kullanarak ele almak önem arz etmektedir (6,7). Bu derlemede, antimikrobiyal direncin küresel sağlık üzerindeki etkisine dikkat çekmek, direnç mekanizmaları ile toplumda yayılma nedenlerini ele almak, önlenmesi, kontrolü ve yönetimi için mevcut yaklaşımları değerlendirerek iyileştirilmesine yönelik önerilerde bulunmak amaçlanmıştır.

Antimikrobiyal direnç tehdidi

Antimikrobiyal ilaçlar; bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi canlı mikroorganizmaların büyümesini durduran veya öldüren tıbbi ürünlerdir. Antimikrobiyal direnç (AMD) ise bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi mikroorganizmaların, daha

önce etkili olan ilaçlara karşı direnç geliştirerek, terapötik etkilerine yanıt vermemesi anlamına gelmektedir. Böylece standart tedaviler etkisiz hale gelmekte ve enfeksiyon riski artmaktadır (8). AMD, sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği ve dayanıklılığı için büyük bir tehdit olmaya devam etmekte, klinik bakımı tehlikeye atmakta ve ülkelerin ortaya çıkan pandemilere hazırlanma ve bunlara yanıt verme gücünü etkilemektedir (9). Örneğin; COVID-19 salgını AMD ile yüzleşmek için yeni engeller ortaya çıkarmıştır (10). Sağlık hizmetlerinde oluşturduğu yük AMD takibini ve kontrol önlemlerini aksatmış, hastalara sıklıkla ikincil bakteriyel enfeksiyonları önleme veya tedavi etmek için antibiyotiklerin yoğun kullanımı patojen direncinin gelişimini ve yayılmasını hızlandırmıştır (6,11).

Antibiyotiklerin ve daha geniş anlamda antimikrobiyal ilaçların keşfi günümüz modern tıbbının önünü açmıştır. Hatta 20. Yüzyılın ortaları "antibiyotik çağı" olarak adlandırılmış ve bulaşıcı hastalıkların geçtiğimiz yüzyılın sonuna kadar ortadan kaldırılacağı düşünülmüştür. Antibiyotik tedavisinin mevcudiyeti, çocuklarda mortaliteyi önemli ölçüde azaltmış ve genel olarak yaşam beklentisinin artmasına katkıda bulunmuştur. Benzer şekilde eklem replasmanları, organ nakli, kanser tedavisi ve diyabet, astım, romatoid artrit gibi kronik hastalıkların tedavisi dahil olmak üzere birçok tıbbi ilerleme antibiyotik kullanarak enfeksiyonların kontrolüne bağlıdır (7,12).

Antibiyotikler hayat kurtarır, ancak antibiyotikler her kullanıldığında insanlarda, hayvanlarda veya tarım ürünlerinde yan etkilere neden olabilir ve antibiyotik direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir (13). Mikrobiyologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları bu sorunun uzun zamandır farkındadır. Penisilin' in kâşifi Sir Alexander Fleming de düşük dozdan kaynaklanan direnç tehdidine dikkat çekmiştir (14). Dirençli bir enfeksiyon geliştiğinde tedavisi zor ve bazen olanaksız olabilir. Bakteri ve mantarların tehlikeli olabilmesi için her antibiyotiğe veya antifungal ilaca karşı dirençli olması gerekmez. Tek bir antibiyotiğe veya antifungal ilaca bile direnç ciddi sorunlar anlamına gelebilir. Örneğin; ikinci ve üçüncü basamak tedavilerin kullanılmasını

gerektiren antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlar, organ yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olarak hastalara zarar verebilir ve bazen aylarca bakım gerektirebilir ve iyileşmeyi uzatabilir. Bazı durumlarda ise antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların tedavi seçeneği dahi yoktur (7).

Antimikrobiyal direnç hem sağlık yükü oluşturur hem de işgücü verimliliğini ve ekonomiyi olumsuz etkiler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre AMD dünya genelinde her yıl 1 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmakta ve yaklaşık 5 milyon ölüme ise dolaylı olarak etki etmektedir. DSÖ Avrupa Bölgesi'nde her yıl 133.000 ölümden doğrudan ve 541.000 ölümlle dolaylı olarak bağlantılıdır (1,4). Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (OECD)'nin 2023 yılında yayımlanan raporuna dahil edilen 34 OECD ülkesinde ve Avrupa Birliği (AB)/Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) ülkelerinde her yıl yaklaşık 4,3 milyon dirençli enfeksiyon meydana gelmektedir. OECD'nin bu raporuna göre Türkiye'nin dirençli enfeksiyonlara atfedilebilecek en yüksek ölüm oranıyla karşı karşıya olduğu tahmin edilmektedir (15). Ayrıca antimikrobiyal direnç hastane yatışları, hastanede daha uzun süreli kalışlar, daha pahalı tanı süreçleri ve güvenli tedavi sağlama yeteneğinin azalması nedeniyle sağlık sistemleri üzerindeki mali baskıyı artırmaktadır. Dünya Bankası, AMD'nin 2030 yılına kadar yılda 1 trilyon ABD doları ile 3,4 trilyon ABD doları gayri safi yurtiçi hasıla (GSYİH) kaybına ve 2050 yılına kadar 1 trilyon ABD doları ek sağlık maliyetine yol açabileceğini tahmin etmektedir(4). AMD, 2050 yılına kadar dünyanın yıllık GSYH'sinin %3,8'inin kaybindan sorumlu olabilir. AMD'nin neden olduğu ek maliyetler, toplumsal cinsiyet üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere mevcut eşitsizlikleri artıracak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki uçurumu daha da derinleştirecektir (16).

OECD ülkelerinde 2019 yılında, 12 öncelikli antibiyotik-bakteri kombinasyonundaki direnç oranları %20, AB/AEA'da %22 ve G20'de %30 olarak gerçekleşmiştir. Mevcut eğilimler devam ederse ve yeni politika önlemleri alınmazsa, bu antibiyotik-bakteri kombinasyonları için direnç oranlarının 2019 ve 2035 yılları arasında

çoğunlukla sabit kalacağı tahmin edilmektedir. Direnç oranlarının genel olarak sabit kalması beklenmesine rağmen, Yunanistan, Hindistan ve Türkiye de dahil olmak üzere bazı ülkeler için 2035 yılına kadar %40'ın üzerinde olması beklenmekte olup, bazı antibiyotik-bakteri kombinasyonları için %90'a varabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, en fazla dirence sahip ülkeler ile daha az dirence sahip ülkeler arasındaki aralığın 2035 yılında biraz genişleyeceği tahmin edilmektedir. Bu durum aralığın üst ucundaki ülkelerin mevcut eğilimleri tersine çevirmek için daha fazlasını yapmaları gerektiğini, aksi takdirde sürekli yüksek dirençle karşılaşmaya devam edeceklerini göstermektedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yılında AMD yüküne katkıda bulunan altı patojen (E coli, S aureus, K pneumoniae, S pneumoniae, A baumannii ve P aeruginosa) öncelikli patojenler olarak tanımlanmıştır (17) Bu patojenlerin yanı sıra giderek artan sayıda bakteri, halen kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe karşı dirençli hale gelmekte ve çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilere yol açmaktadır. Antibiyotikler ve antifungallerin etkinliklerini kaybetmesi, enfeksiyonları tedavi etme ve bu halk sağlığı tehditlerini kontrol etme gücümüzü kaybetmek demektir. Bu durum, adeta tükenmiş bir cephanelikle büyüyen bir düşmanla karşı karşıya kalmaya benzemektedir (18).

Antimikrobiyal direnç nedenleri ve mekanizmaları

Antimikrobiyal direncin gelişiminde doğal seçim, antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı, güvenli suya ve sanitasyona yetersiz erişim gibi nedenler yer almaktadır (3). Antimikrobiyal ilaçların insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde yanlış ve aşırı kullanımı antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların insanlar arasında, hayvanlar arasında veya çapraz bulaşma yoluyla insanlar, hayvanlar ve çevre arasında yayılmasında ana etkenlerdir (2). Hem insanlar hem de hayvanlar için temiz suya, sanitasyona ve hijyene (WASH) erişim eksikliği; evlerde, sağlık tesislerinde, çiftliklerde zayıf enfeksiyon önleme ve kontrolü; kaliteli ve uygun fiyatlı aşılarla, teşhislere ile ilaçlara yetersiz erişim; farkındalık, bilgi eksikliği ve

ilgili mevzuatın uygulanmaması AMD gelişimine katkıda bulunmaktadır (4). Aslında antimikrobiyal direnç yeni bir olgu değildir ve birçok organizmanın çevreleriyle etkileşiminin beklenen sonucudur. Antimikrobiyal bileşiklerin çoğu doğal olarak üretilen moleküllerdir ve bu nedenle birlikte yaşayan bakteriler hayatta kalabilmek için bunların etkilerinin üstesinden gelebilecek mekanizmalar geliştirmiştir (19). Herhangi bir antimikrobiyal kullanımı, mikroorganizmaları uyum sağlamaya veya ölmeye zorlar. Antimikrobiyal direnç, bu mikroorganizmaya bağlı enfeksiyonu tedavi etmek veya önlemek için kullanılan antimikrobiyal ajanın etkinliğinin azaltılmasına ya da ortadan kaldırılmasına neden olur. Bakteriler için antibiyotik direnci, bakterilerin bir antibiyotiğin etkisine direnme yeteneğidir. Bazı bakteriler antibiyotiklerin etkisizliği ile sonuçlanan belirli yapıların eksikliği veya varlığı nedeniyle doğal (içsel) olarak bazı antibiyotiklere karşı dirençlidir (5,20). İçsel direnç örnekleri arasında Gram-negatif bakteri hücre zarfında bulunan dış membranın geçirgen olmaması nedeniyle Gram-negatif bakteriler tarafından sergilenen glikopeptid direnci yer almaktadır (21). Daha endişe verici olan durum, normalde antibiyotiklere duyarlı olan bazı bakterilerin kromozomal genlerdeki mutasyonlar, antibiyotik direncine yol açan kromozomların veya plazmidlerin yatay gen transferi (kazanılmış direnç) yoluyla dirençli hale gelmesidir (20). Bu genetik bilgi, mikroorganizmalarda nesilden nesile geçebilir, ayrıca hareketli genetik elementler ve diğer süreçler yoluyla mikroorganizmalar arasında hareket edebilir. Böylece, yayılmaya devam eden daha dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkar (13).

Tablo A'da özetlendiği gibi direnç yol açan mekanizmalar üç ana grupta sınıflandırılabilir. Bunlar; hücre içi antibiyotik konsantrasyonlarının azaltılması, antibiyotik hedefinin modifikasyonu ve antibiyotiğin inaktivasyonudur. Hücre içi antibiyotik konsantrasyonları, bakteri hücre zarının geçirgenliğinin azalmasıyla, örneğin antibiyotiklerin hücreye girmesine izin verecek porinlerin azaltılması veya mutasyona uğratılması yoluyla düşük tutulabilir. Bu mekanizma, karbapenem dirençli *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bir karbapenemaz eksprese etmeden azalmış porin ekspresyonu veya mutasyona uğramış porinler gösteren çeşitli Gram negatif patojenler için iyi tanımlanmıştır (23–25). Hücre içi antibiyotik konsantrasyonlarını azaltmanın bir başka yolu, substrata özgü veya MDR akış pompaları kullanarak kemoterapötiklerin akışını artırmaktır (26). Bakteriyel akış pompası, birçok antibiyotiği aktif olarak hücre dışı ortama taşımak sureti ile onları etkisiz hale getirir. *Pseudomonas aeruginosa*'daki MexXY pompa sistemi, aminoglikozit direncinin ana belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmiştir (22).

Çoğu antibiyotik, hedef proteine yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanarak işlev görür, böylece hedefin normal aktivitesini ve işlevini inhibe eder (22). Bir antibiyotik hedef molekülünün spontan mutasyonları veya transkripsiyon sonrası modifikasyonları, etkisiz hedef bağlanması ve antibiyotik aktivitesinin zayıflaması ile sonuçlanan konformasyonel değişikliklere

Tablo A Antibiyotik direncin mekanizmaları	
1.Hücre içi antibiyotik konsantrasyonlarının azaltılması	Giriş yollarını değiştirerek veya giriş yollarının sayısını sınırlayarak erişimi kısıtlar.
	Akış pompaları kullanarak antibiyotiklerden kurtulabilir.
2.Antibiyotik hedefinin modifikasyonu	Antibiyotiğin hedefini kullanmaktan kaçınan yeni hücreler süreçler geliştirir.
	Antibiyotiğin hedefini değiştirir, böylece ilaç artık yerine tam olarak oturamaz ve işlevini yerine getiremez.
3.Antibiyotiğin inaktivasyonu	İlacı parçalayan proteinler olan enzimler ile antibiyotikleri değiştirir veya yok eder.

(13,22)

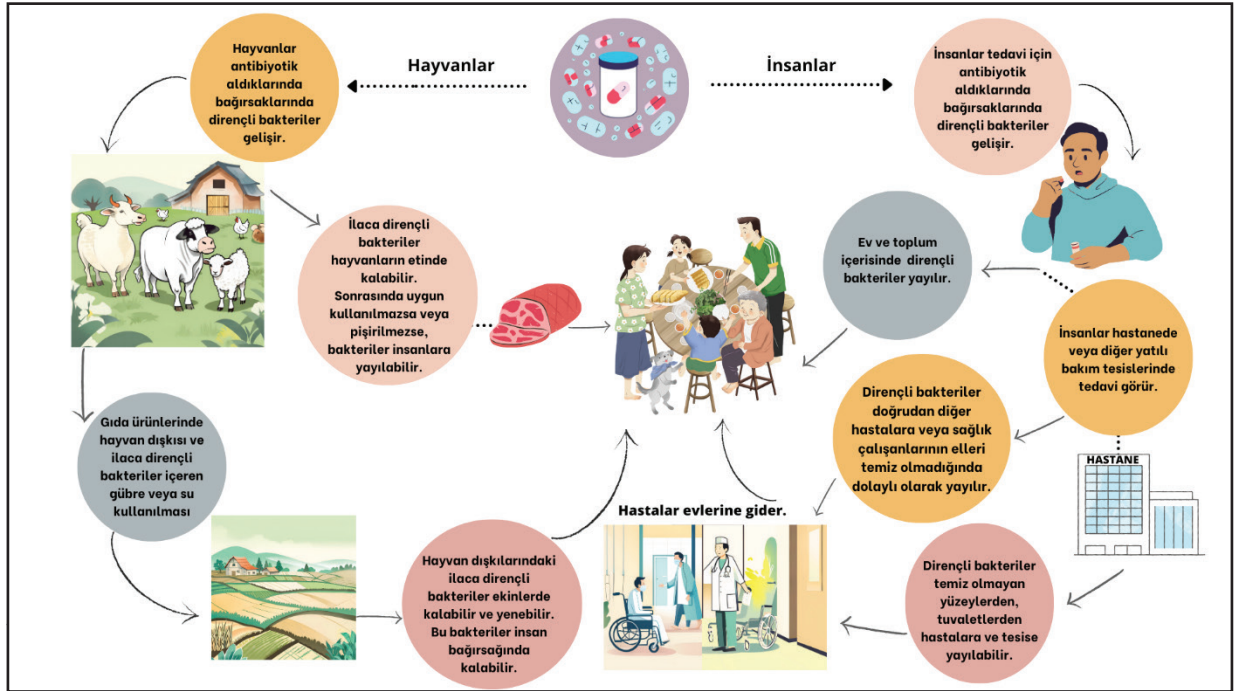
yol açabilir. (20) Örneğin; Kinolon direnci çoğunlukla bakteriyel giraz ve/veya topoizomeras IV genlerindeki kromozomal mutasyonların sonucudur, rifampisin direnci ise genellikle RNA polimeraz β alt birim genindeki mutasyonların sonucudur. Dihidrofolat redüktaz (DHFR) genindeki veya dihidropteroat sentaz (DHPS) genindeki mutasyonel veya rekombinasyonel değişiklikler, klinik olarak önemli bir dizi bakteride sırasıyla trimetoprim ve sülfonamidlere direnç ile ilişkilendirilmiştir. Antibiyotik molekülünün enzimatik modifikasyonu, klinik olarak anlamlı aminoglikozit direncinin en yaygın mekanizmasıdır. Aminoglikozit modifiye edici enzimler, aminoglikozit asetilasyonuna, fosforilasyona veya adenilasyona aracılık eder ve sonuçta elde edilen modifiye edilmiş antibiyotik, hedefi için azalmış bir aviditeye sahiptir (21). Bunların yanı sıra, bakteriler antibiyotikleri yok ederek veya değiştirerek direnç geliştirebilirler. Bakteriler antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirebilirler. Antibiyotiklerin enzim katalizli modifikasyonu, antibiyotik direncinin ana mekanizmasıdır. Uzun yıllar süren araştırmalardan sonra, β -laktamlar, aminoglikozitler, fenikoller ve makrolidler dahil olmak üzere farklı antibiyotik türlerini bozabilen ve değiştirebilen binlerce enzim bulunmuştur (22).

Antimikrobiyal direnç nasıl yayılır?

Antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalar sağlık tesislerine, toplumlara, gıda kaynaklarımıza ve çevremize birçok farklı şekilde yayılabilir. Sonucunda sağlık hizmetlerindeki, gıda üretimindeki ve yaşam beklentisindeki ilerlememizi etkileyebilir (13). İnsanlar enfeksiyonların tedavisi için reçete edilen antibiyotikleri kullanırlar ancak bazen bakteriler doğal, adaptif direnç geliştirir ve toplum içinde hastalardan diğer kişilere yayılırlar. Bu yayılım, dirençli bir mikroorganizma taşıyan enfeksiyon semptomları olan ve olmayan kişiyle doğrudan veya dolaylı yakın temas ile gerçekleşebilir. AMD' nin daha yaygın olduğu bir ülkede seyahat sırasında sağlık hizmeti aldıklarında ya da sağlık kuruluşuna gitmeseler bile seyahat esnasında gıdalardan ve çevreden edindikleri dirençli bakterileri taşıyabilirler; ayrıca, dirençli

bir mikroorganizma taşıyan bir kişiyle cinsel temasın (örneğin, N. gonorrhoeae veya Shigella) ardından dirençli mikroorganizmalar yayılabilir (13,27). Sağlık kuruluşlarında mikroorganizmalar sıhhi tesisatta (örneğin; lavabo giderleri, tuvaletler) hayatta kalabilir ve buradan insanlara geri sıçrayabilir ya da atık su arıtma tesislerine taşınabilir (13). İnsan atıkları daha önce tüketilen antibiyotiklerin ve antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların izlerini taşıyabilir. Atıklar arıtma tesislerine gider ve arıtılmış atık su olarak serbest bırakılır. Bu kirletici, göller ve akarsular da dahil olmak üzere çevredeki antibiyotik direncine katkıda bulunabilir. Güvenli olmayan su, sanitasyon ve hijyen hastalık yükünün artmasına neden olmakta ve antimikrobiyal direncin gelişmesini kolaylaştıran faktörleri şiddetlendirmektedir. Yetersiz yönetilen atık su, mikroorganizmaların yatay gen transferinde bulunmalarına ve çevreye yayılmadan önce seçim baskısına uğramalarına olanak sağlayan bir rezervuar görevi de görmektedir (28). Uygun enfeksiyon kontrol önlemleri olmadığında, yatak korkulukları nedeniyle veya sağlık hizmeti sağlayıcıları ellerini yıkamadan bir hastadan diğerine geçtiğinde insanlardan diğer insanlara geçebilmektedir. Paylaşılan ekipmanlar (ör; ultrason makineleri), kişisel eşyalar (ör; havlular) gibi kontamine yüzeylerle temas ile veya hastalar bir sağlık kuruluşundan diğerine transfer edildiklerinde ya da eve gittiklerinde birçok şekilde dirençli mikroorganizmalar yayılabilir.

Şekil A | Antibiyotik Direncinin Gelişimi ve Yayılması



Kaynak: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC, Centers for Disease Control and Prevention)' nin infografîğinden yararlanarak oluşturulmuştur(29)

Hayvanlar da antibiyotik ile tedavi edilebilir ve direnç taşıyabilirler. Hayvanlar kesildiğinde ve gıda için işlendiğinde, dirençli mikroorganizmalar da dahil olmak üzere hayvan bağırsağındaki mikroorganizmalar et veya diğer hayvansal ürünleri kontamine edebilir. Hayvan atıkları daha önce tüketilen antibiyotiklerin ve antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların izlerini taşıyabilir. Kontamine hayvan ürünleri, gıda arzını etkileyebilir ve insanları hasta edebilir. Hayvan atıkları ise, antibiyotik kalıntıları ve dirençli mikroorganizmalar içererek tarım arazilerini ve su kaynaklarını kirletebilir bu da mikroorganizmaların yayılmasını hızlandırır. Bazen hayvan atıkları çiftliklerde gübre olarak kullanılır. Meyve ve sebzeler gibi yiyecekler, hayvanlardan kaynaklanan atıkları içeren toprak veya su ile temas yoluyla kontamine olabilir. Kontamine yiyeceklerin tüketilmesi ya da dirençli mikroorganizmalar taşıyan hayvanlara temas ile yayılabilir. Antibiyotikler ve antifungaller bazen mahsul hastalığını yönetmek için pestisit olarak uygulanır. Benzer olarak bu durum da çevredeki toprağı ve suyu kirleterek dirençli

mikroorganizmaların gelişimini ve yayılmasını hızlandırabilir. Tarım arazilerinden gelen yağmur suyu ve sulama suyu yakındaki gölleri ve nehirleri kirletebilir (13,27). Görüldüğü gibi antimikrobiyal direnç toplumlar içerisinde ve ülkeler arasında birçok şekilde yayılmakta olup insanlar, hayvan ve çevre sağlığı ile ilişkilidir.

Antimikrobiyal direncin önlenmesi, kontrolü ve yönetimi

Antibiyotik direnci, uzun yıllardır küresel bir sorun olarak kabul edilmektedir. Antimikrobiyal krizin insanlığın geleceğı açısından önemli olduğu ve insanlığın bu tehditle uzun yıllar boyunca mücadele etmesi gerekeceğı CDC ve DSÖ dahil olmak üzere önde gelen sağlık kuruluşları tarafından yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (13,30). DSÖ, 1971'den beri bu konuda toplantılar, istişareler ve çalıştaylar düzenlemektedir. AMD ile küresel olarak mücadele etmek için ülkeler, 2015 Dünya Sağlık Asamblesi sırasında Tek Sağlık yaklaşımıyla bir Küresel Eylem Planı (Global Action Plan, GAP) geliştirmiş ve hedefler;

- Etkili iletişim, eğitim ve öğretim yoluyla AMD farkındalığını ve anlayışını geliştirmek,
- Sürveyans ve araştırma yoluyla bilgi ve kanıt tabanının güçlendirmek,
- Antimikrobiyal ilaçların insan ve hayvan sağlığında kullanımını optimize etmek,
- Etkili sanitasyon, hijyen ve enfeksiyon önleme tedbirleri yoluyla enfeksiyon insidansını azaltmak,
- Tüm ülkelerin ihtiyaçlarını dikkate alan sürdürülebilir yatırım için ekonomik gerekçe geliştirmek ve yeni ilaçlara, teşhis araçlarına, aşılar ve diğer müdahalelere yatırımı artırmak şeklinde belirlemiştir (31).

GAP daha sonra Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization, FAO), Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (World Organization of Animal Health, WOAH) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı (United Nations Environment Programme, UNEP) tarafından da onaylanmıştır (31). 2015 yılından bu yana her yıl 18 Kasım gününü içine alan hafta (18-24 Kasım tarihleri arasında) “Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası” olarak ilan edilmiştir. Bu haftanın amacı, tüm dünyada küresel antibiyotik direnci konusundaki farkındalığı arttırmak, toplum, sağlık çalışanları, çiftçiler, hayvan sağlığı uzmanları ve politika yapıcılar arasında antibiyotik direncinin yayılmasını önlemeye yönelik iyi uygulamaları teşvik etmektir. 2020 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım örgütü (FAO) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) bir araya gelerek bu haftanın kapsamını antibiyotiklerden tüm antimikrobiyal ilaçlara doğru genişletmiş, “Dünya Antimikrobiyal Farkındalık Haftası” olarak adlandırmıştır (32).

Bu tehdidi ele almak için öncelikle enfeksiyonları önlemek, doğru antibiyotik kullanımıyla direncin gelişimini yavaşlatmak ve direnç geliştiğinde yayılmasını durdurmak gerekmektedir. Mikrobiyal dünyanın antimikrobiyal ilaçlara maruz kalmasını azaltmak seçici baskıyı azaltıp AMD’ nin ortaya çıkmasını ve yayılma hızını azaltacaktır. Bu nedenle, öncelikle yeni

antimikrobiyal malzemeler, tedaviler, hızlı ve uygun maliyetli teşhis arayışı sürdürülmelidir. Elimizde bulunan antimikrobiyal tedavilerin etkinliğini korumak için küresel mikrobiyal topluluğun uygulanan antimikrobiyal ilaçlara maruz kalmasını sınırlayacak önlemler alınmalıdır. Ayrıca antimikrobiyal ilaçların yaygın kullanımına neden olan insan davranışını değiştirmeye yönelik çalışmalar uygulanmalıdır. Antimikrobiyal ilaçların yaygın kullanımı, toplumun bu ilaçların değerine dair algısından kaynaklanmaktadır. Toplum, sağlıklı yaşamı aşırı hijyen ve mikroorganizmalardan arınmış bir çevreyle ilişkilendirdiği için, antimikrobiyal ürünlerin gereksiz yere kullanımı artmıştır. Bu durum, özellikle antimikrobiyal içerikli ürünlerin pazarlanmasını teşvik edilerek, antimikrobiyal direnç gelişimine yol açmaktadır (33,34).

Antibiyotik kullanımının küresel ve bölgesel olarak izlenmesi, düzenlenmesi ve akılcı ilaç kullanımı bu karmaşık sorunun ele alınması için çok önemlidir. Ülkemizde de bu durum önemli bir sorundur. OECD’nin 2023 yılında yayımladığı raporuna göre son 20 yılda antibiyotik toplam tüketimi tahmini olarak %18,4 artarak 39,5 DID (Günde 1000 kişi başına Tanımlanmış Günlük Doz (DDD) cinsinden toplam tüketim) ile en yüksek büyüme oranına sahip ülke olmuştur (15). DSÖ’nün 2025’te yayımladığı Avrupa Bölgesinde yer alan Avrupa Birliği dışındaki 14 ülkelerden toplanan verilere göre ise 42,7 DID ile Türkiye ilk sırada yer almıştır (9). Antibiyotik direncinin halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için güvenilir ve güncel bilgilerin üretilmesi gerekli olacaktır. Tedavi kılavuzlarının açık ve kanıta dayalı olmalarını sağlamak için düzenli olarak güncellenmesi şarttır. Talebi azaltmak ve antibiyotiklere ilişkin sosyal normları değiştirmek için eğitim kampanyalarına ihtiyaç vardır (35).

Antimikrobiyal direnç sorununu ele alınırken insanların, hayvanların ve çevrenin sağlığını etkileyen, çeşitli mikrobiyal popülasyonları içeren karmaşık etkileşimlerle karakterize edilen ekolojik bir sorun olduğu hesaba katılarak ‘Tek Sağlık’ gibi koordineli, çok sektörlü bir yaklaşım kullanılmalıdır (2). Toprak, mikrobiyal ekosistemin en zengin türüdür ve antibiyotik

direncinin gerçekten evrimleştiği bir ekosistem olarak kabul edilmektedir. Bu da toprağı antibiyotik direnç elementlerinin en güvenilir kaynağı yapar (36). Tarımda antimikrobiyal ilaçların yaygın profilaktik kullanımı belki de çevre üzerinde en yaygın ve yoğun seçici baskıyı sağlamıştır (37). Sığır, kümes hayvanları ve diğer gıda üreten hayvanların hayvan yemlerine veya içme sularına, daha hızlı kilo almalarına veya kilo almak için daha az yiyecek kullanmalarına yardımcı olmak için antibiyotikler eklenir. Birçok ülkede bazı antibiyotik gruplarının kullanımını kısıtlamak ve kontrol etmek için yasal düzenleyici mekanizmalar geliştirilmiştir ve daha fazla antimikrobiyal grubu kapsaması tartışılmaktadır (38,39). Büyümeyi teşvik etmek veya rutin önleme sağlamak gibi amaçlarla gereksiz antibiyotik kullanımı aşamalı olarak kaldırılmalıdır. Hayvanlarda antibiyotik kullanımını izlemek için uluslararası rehberlik sağlanmalı ve veri toplama sistemleri kurulmalıdır. İlaç endüstrisi, çiftçiler ve veterinerler bu süreçte veri paylaşımında bulunmalıdır. Sağlık odaklı sistemlerin geliştirilmesi teşvik edilmelidir. Tüm paydaşlar antimikrobiyal ilaçların ihtiyatlı ve rasyonel kullanımını taahhüt etmelidir. Tüm sektörlerden antibiyotiklerin çevresel salınımı izlenmeli ve kontrol edilmelidir. Atık su arıtma tesisleri gibi dirençli gen transferi için kritik noktalar belirlenmeli ve bu alanlara odaklanılmalıdır (35). WASH için uygulanabilir politikalar, AMD gelişimiyle mücadeleye yönelik önleyici tedbirlerin alınması açısından kritik önem taşımaktadır (28).

Çok dirençli bakterilerin hızla yayılması ve yeni antibiyotiklerin azlığı, küresel sağlık güvenliğini tehdit etmektedir. Hem akademide hem de endüstride antibiyotik keşif altyapısı yetersizdir. Antibiyotiklerin alternatiflerine daha fazla yatırım yapılmalı, araştırmacılar teşvik edilmelidir. Mevcut özel ve kamu sektörünün iş birlikleri için yeni bir sürdürülebilir küresel model geliştirilmelidir. Antibiyotiklerin pazarlama yoğunluğunu azaltmak ve rasyonel kullanımını sağlamak için, satış hacmine dayanmayan finansman modelleri geliştirilmeli ve bu süreç düzenleme, tedarik ve dağıtım ile kontrol edilmelidir (35).

Ülkelerin kendi bağlamlarına uygun olarak AMD ile mücadele etme çabalarında desteklemek için en uygun müdahaleleri tespit etmek çok önemlidir. Örneğin Afrika ve Doğu Akdeniz bölgelerinin diğer DSÖ bölgelerine kıyasla tutarlı bir şekilde WASH uygulanabilir politikalarla yoksun olduğu görülmüştür (28). İtalya ve Lüksemburg, Enfeksiyon Önleme ve Kontrol (IPC) önlemlerine yatırım yaparak AMD'ye bağlı ölümleri en yüksek sayıda önleyebilecek iki AB/AEA ülkesidir (15). Antimikrobiyal direnci ile mücadelede çoğu ülke, yönetim, surveyans, enfeksiyon önleme ve kontrol, düzenleme, uluslararası iş birliği, iletişim ve araştırma temelli stratejiler geliştirmiştir. İsveç Uluslararası Kalkınma İş birliği Ajansı tarafından finanse edilen bağımsız bir uluslararası kuruluş olan Antibiyotik Direnci Eylemi (ReAct) gibi bağımsız uluslararası organizasyonlar, bu konuda farkındalık yaratmak ve eylem teşvik etmek için kurulmuştur. Uluslararası bilinçlendirme kampanyalarının bir örneği, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) himayesinde 2008'den beri her yıl 18 Kasım'da düzenlenen "Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü" dür. İngiltere'de British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) antibiyotik keşfi ve geliştirilmesi konusundaki sorunları ele almak için bir çalışma grubu oluşturmuştur. Bu grup, antibiyotik araştırma ve geliştirme için daha fazla fon sağlanmasını önermiştir. Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA, Infectious Diseases Society of America) gibi kuruluşlar benzer amaçlarla girişimler başlatmıştır. Hindistan'da Chennai Deklarasyonu ile antibiyotik direnciyle mücadele için bir yol haritası oluşturulmuştur. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Asya'da araştırma iş birliği merkezi olarak hizmet vermektedir. Avustralya'da ise The National Safety and Quality Health Service (NSQHS) Standartları kapsamında stratejiler belirlenmiştir. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR), Orta Asya ve Doğu Avrupa'da antibiyotik direnci gözetimi için 2012'de başlatılan bir iş birliği

girişimidir (40). Türkiye ise hastalık sürveyans kapasitesinin ve sağlık hizmetleri veri kalitesinin güçlendirilmesine öncelik vermiştir. İnsanda akılcı antibiyotik kullanımı ve ulusal izleme sistemi ile takibi konusunda, IPC açısından ilerlemeler kaydedilmiştir (15). Ancak AMD ile ilgili resmi çok sektörlü bir koordinasyon mekanizması, antimikrobiyal kullanımı ve yönetimi için ulusal kılavuzlar henüz bulunmamaktadır. Hayvancılık, tarım ve gıda sektörlerinde AMD hakkında ilgili mesleklerin eğitimi, antimikrobiyal ilaçların bitki ve hayvanlarda kullanımının optimizasyonunun sağlanması ayrıca AMD ile mücadeleye çevrenin de dahil edilmesine yönelik düzenlemeler gerekmektedir (41)

Antibiyotik direncinin sonuçları insan sağlığı sektörünün çok ötesine ulaşır ve bu nedenle hiçbir devlet bakanlığı veya kurumu tek başına sorumlu tutulamaz. Hükümet yetkisine sahip, ilgili tüm paydaşları içeren geniş bir sektörler arası koordinasyon rolüne sahip ulusal görev güçlerine ihtiyaç vardır (35). AMD ile mücadele etmek için politika müdahalelerine yatırım yapmak, binlerce ölümü önleyerek halk sağlığının korunmasında önem taşımaktadır.

Sonuç

Antimikrobiyal direnç küresel sağlık ve güvenlik için giderek büyüyen bir tehdit oluşturmakta, AMD' nin önlenmesi ve kontrolü için çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir. Bu doğrultuda,

- Etkili enfeksiyon önleme ve kontrol programları, aşı ile önlenebilen hastalıklar için etkili bağışıklama programları, sanitasyon, hijyen ile enfeksiyon insidansı azaltılmaya çalışılmalıdır.
- Antimikrobiyal kullanımının optimize edilmesi ve direnç gelişiminin izlenmesi büyük öneme sahiptir.
- Hem toplumun hem de sağlık çalışanlarının AMD konusunda farkındalığı artırmak ve sağlık okuryazarlığını geliştirmek için etkili eğitim ve öğretim çalışmalarına ihtiyaç vardır.
- Antibiyotik tüketimi izlenmeli, düzenlenmeli ve araştırmalarla bilgi tabanı güçlendirilmelidir.
- Yeni antimikrobiyal tedaviler ve hızlı teşhisler

için uygun maliyetli yöntemler geliştirilmelidir.

- Ülkeler, kendi bağlamlarına uygun müdahaleler geliştirerek AMD ile mücadele etmelidir.
- Uluslararası kuruluşlar tarafından AMD ile mücadele için geliştirilen eylem planları ve stratejilerinin etkili bir şekilde uygulanabilmesi için ulusal ve uluslararası düzeyde güçlü iş birlikleri ve koordinasyon gerekmektedir.
- ‘Tek Sağlık’ yaklaşımı, insan, hayvan ve çevre sağlığını kapsayan bütüncül bir çözüm sunmakta olup, bu mücadelede kritik bir rol oynamaktadır. Hayvanlarda antibiyotik kullanımı izlenmeli ve uluslararası rehberlik sağlanmalıdır. Tarımda antimikrobiyal ilaçların gereksiz kullanımı kademeli olarak kaldırılmalıdır. Tüm sektörlerde antibiyotiklerin çevresel salınımı izlenmeli ve kontrol edilmelidir (13,16,31,32)

Türkiye, OECD ülkeleri arasında en yüksek antimikrobiyal direnç oranına sahip ülkeler arasında yer almakta, toplam antibiyotik tüketimi son 20 yılda en yüksek büyüme oranını göstermekte ve dirençli enfeksiyonların yaklaşık %70' inin sağlık bakım ortamlarında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Türkiye’de AMD ile mücadele politikalarının uygulanması ve AMD’ nin tamamen ortadan kaldırılması ile kişi başına yaşam yıllarında büyük kazanımlar beklenmektedir (15).

Sürdürülebilirliği sağlamak için, AMD ulusal planlaması, ‘Tek Sağlık’ stratejisi, WASH, hem insan hem de hayvan sağlığı sistemlerinin güçlendirilmesi, sağlık güvenliği, kalkınma planları, gıda güvenliği, tarım, iklim değişikliği vb. dahil olmak üzere ilgili konularda müdahaleler mevcut ulusal stratejilere ve bütçelere entegre edilmelidir (41).

Hükümetler, sivil toplum kuruluşları, sağlık profesyonelleri, araştırmacılar ve toplum, bu sorunun çözümüne katkı sağlamak üzere birlikte hareket etmelidir. Aksi takdirde, Antimikrobiyal direncin yol açacağı sonuçlar, insan sağlığını ve küresel sağlık güvenliğini ciddi şekilde tehdit edecektir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Newsroom/Fact Sheets/Antimicrobial resistance. [cited 2025 Mar 28]. WHO. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/antimicrobial-resistance>
2. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2024 Jul 17];6(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017>
3. Dcosta VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Vol. 477, *Nature*. 2011. p. 457–61.
4. WHO. Fact Sheets/Antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for experts - Antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>
6. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
7. CDC. About Antimicrobial Resistance | Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/about/index.html>
8. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A, Mahmood KA, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024 Apr;2:100081.
9. WHO Regional Office for Europe Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network. AMC data 2023. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [cited 2025 Mar 30]. WHO. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289061872>
10. Castañeda-Barba S, Top EM, Stalder T. Plasmids, a molecular cornerstone of antimicrobial resistance in the One Health era. Vol. 22, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2024. p. 18–32.
11. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2023. p. 302–9.
12. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 2];40(4):277. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200549/>
13. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 2]; Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report-508.pdf>
14. FLEMING A. Sir Alexander Fleming-Nobel Lecture: Penicillin. The Nobel Prize. 1945 Nov 12 [cited 2024 Jul 17]; Available from: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
15. OECD. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD Publishing, Paris [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2024 Jul 18]; (OECD Health Policy Studies). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/embracing-a-one-health-framework-to-fight-antimicrobial-resistance_ce44c755-en
16. WHO. Implementing the global action plan on antimicrobial resistance First quadripartite biennial report [Internet]. Geneva: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme and World Organisation for Animal Health; 2023 [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074668>
17. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2024 Jul 9];399(10325):629–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621027240/fulltext>
18. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O'NEILL. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS [Internet]. 2016 May [cited 2024 Oct 8]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
19. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Mar 25 [cited 2024 Jul 11];4(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200549/>
20. Huemer M, Shambat SM, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2024 Jul 2];21(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000000/>
21. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution* 2019 88:1 [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2024 Sep 29];88(1):26–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00239-019-09914-3>
22. Jian Z, Zeng L, Xu T, Sun S, Yan S, Yang L, et al. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *J Basic Microbiol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 29];61(12):1049–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jobm.202100201>
23. Wozniak A, Villagra NA, Undabarrena A, Gallardo N, Keller N, Moraga M, et al. Porin alterations present in non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae with high and intermediate levels of carbapenem resistance in Chile. *J Med Microbiol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Sep 3];61(Pt 9):1270–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700549/>
24. Zhou T, Zhang X, Guo M, Ye J, Lu Y, Bao Q, et al. Phenotypic

- and molecular characteristics of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae from a teaching hospital in Wenzhou, southern China. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 3];66(2):96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514904/>
25. Wang Y, Hu H, Shi Q, Zhang P, Zhao D, Jiang Y, et al. Prevalence and characteristics of ertapenem-mono-resistant isolates among carbapenem-resistant Enterobacterales in China. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 3];13(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC10993752/>
26. Pagès JM, Amaral L. Mechanisms of drug efflux and strategies to combat them: Challenging the efflux pump of Gram-negative bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2009 May 1;1794(5):826–33.
27. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). l. 2014 [cited 2024 Sep 23]. Antibiotic resistance: How does antibiotic resistance spread? Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-how-does-antibiotic-resistance-spread>
28. Weets CM, Katz R. Global approaches to tackling antimicrobial resistance: A comprehensive analysis of water, sanitation and hygiene policies. *BMJ Glob Health*. 2024 Feb 27;9(2).
29. CDC. Antimicrobial Resistance Facts | NARMS | CDC [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/narms/resistance/index.html>
30. WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 18]; Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf?sequence=1>
31. WHO. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva. 2015 [cited 2024 Oct 16]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
32. TC Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Dünya Antimikrobiyal Direnç Farkındalık Haftası [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/duyuru-antimikrobiyal-direnç-farkındalık-haftasi.html>
33. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, Van Breda M, et al. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 May 28 [cited 2024 Jul 16];62(5):373–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-005-0094-7>
34. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: Causes, consequences, and management. Vol. 2, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S. A.; 2014.
35. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013 Dec 1;13(12):1057–98.
36. Afzaal M, Mirza A, Arooj T, Almas M, Ahmed S, Afzaal M, et al. Antimicrobial and Antibiotic Resistance Genes in the Environment. 2020 [cited 2024 Jul 17];51–79. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-40422-2_3
37. Nesme J, Cécillon S, Delmont TO, Monier JM, Vogel TM, Simonet P. Large-Scale Metagenomic-Based Study of Antibiotic Resistance in the Environment. *Current Biology*. 2014 May 19;24(10):1096–100.
38. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) EFSA (EFSA) and EMA (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018 Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/third-joint-interagency-antimicrobial-consumption-and-resistance-analysis-report>
39. FDA, CVM. SUPPORTING ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN VETERINARY SETTINGS /Goals for Fiscal Years 2024-2028: Key Phase 3 and Phase 4 Actions 2 Supporting Antimicrobial Stewardship in Veterinary Settings Goals for Fiscal Years 2024-2028: Key Phase 3 and Phase 4 Actions. FDA CENTER FOR VETERINARY MEDICINE September 2023 [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://www.fda.gov/media/172347/download?attachment>
40. Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? 2015 [cited 2024 Jul 13]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/283211266>
41. WHO. WHO, FAO, UNEP, and WOA. 2023 [cited 2024 Sep 24]. Global Database for Tracking Antimicrobial Resistance (AMR) Country Self-Assessment Survey (TrACSS). Available from: <https://amrcountryprogress.org/#/response-overview>