



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ-ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΩΝ-ΣΧΟΛΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ
2019 - 2021

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ
ΝΕΡΟ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ



ΞΕΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Αθήνα, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ-ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΩΝ-ΣΧΟΛΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ
2019 - 2021**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ
ΝΕΡΟ:Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**



ΞΕΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Επιβλέπουσα: Παναγιώτα Γιακκούπη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- 1. Παναγιώτα Γιακκούπη, Επίκουρη Καθηγήτρια**
- 2. Αλκιβιάδης Βατόπουλος, Καθηγητής**
- 3. Γεωργία Μανδηλαρά, Επίκουρη Καθηγήτρια**

Αθήνα, Δεκέμβριος 2021

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ξενοπούλου Ευαγγελία του Αναστασίου, με αριθμό μητρώου MDY 19060 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



Copyright © Ευαγγελία Ξενοπούλου, Τμήμα Πολιτικών
Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2021

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.



Υπογραφή:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|---------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | i-ii |
| ABSTRACT..... | iii |
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ | |
| Κατάλογος πινάκων..... | iv |
| Κατάλογος εικόνων/φωτογραφιών..... | v-vi |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ..... | 1 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 2 - 4 |
| Κεφάλαιο 1 : Αντιμικροβιακή Αντοχή..... | 5 - 12 |
| 1.1 Οι μηχανισμοί της αντιμικροβιακής αντοχής | 8 - 10 |
| 1.2 Αντιμικροβιακή αντοχή – Μια αυξανόμενη απειλή για τη δημόσια υγεία..... | 10 - 11 |
| 1.3 Το οικονομικό κόστος της αντιμικροβιακής αντοχής..... | 11 - 12 |
| Κεφάλαιο 2 : Παρουσία μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό..... | 13 - 17 |
| 2.1 Μη επεξεργασμένα επιφανειακά ύδατα..... | 14 - 15 |
| 2.2 Υπόγεια ύδατα..... | 15 - 16 |
| 2.3 Αστικά και νοσοκομειακά λύματα..... | 17 |
| 2.4 Εμφιαλωμένο νερό..... | 17 |
| 2.5 Επεξεργασμένο πόσιμο νερό..... | 17 |
| Κεφάλαιο 3 : Διασπορά της αντοχής στα αντιβιοτικά στα συστήματα διανομής νερού...18 - 21 | |
| 3.1 Στερεά απόβλητα..... | 18 - 19 |
| 3.2 Χαλαρά ιζήματα..... | 19 |
| 3.3 Βιοϋμένια..... | 20 - 21 |
| Κεφάλαιο 4 : Βαρέα μέταλλα και αντιμικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό..... | 22 - 23 |
| Κεφάλαιο 5 : Χρήση βιοφίλτρων και αντιμικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό..... | 24 |
| Κεφάλαιο 6 : Μεταλλαξιγόνα απολυμαντικά παραπροϊόντα και μικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό..... | 25 |

| | |
|---|---------|
| Κεφάλαιο 7 : Φάρμακα – αντιβιοτικά και αντιμικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό..... | 26 - 30 |
| 7.1 Φθοροκινολόνες..... | 27 |
| 7.2 Τετρακυκλίνες..... | 27 - 30 |
| Κεφάλαιο 8 : Μικρόβια ανθεκτικά στο πόσιμο νερό και δημόσια υγεία..... | 31 - 33 |
| Κεφάλαιο 9 : Υδατογενή (εντερικά) παθογόνα..... | 34 - 36 |
| 9.1 Εντερικά βακτήρια..... | 34 - 36 |
| Κεφάλαιο 10 : Ο ρόλος των αντιβιοτικών στο φυσικό περιβάλλον..... | 37 - 39 |
| Κεφάλαιο 11 : Μικρόβια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό και ανθρώπινο μικροβίωμα..... | 40 - 44 |
| Κεφάλαιο 12 : Αντοχή στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό – Αντιμετώπιση του προβλήματος..... | 45 - 46 |
| Κεφάλαιο 13 : Η αρχή της ενιαίας υγείας | 47 - 48 |
| Κεφάλαιο 14 : Το πρόγραμμα επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής στην Ευρωπαϊκή Ένωση..... | 49 |
| Κεφάλαιο 15 : Η ποιότητα του νερού στις αναπτυσσόμενες χώρες..... | 50 - 53 |
| Κεφάλαιο 16 : Στρατηγικές ενιαίας υγείας..... | 54 - 62 |
| 16.1 Εθνικές και διεθνείς δράσεις κατά της αντοχής στα αντιβιοτικά..... | 54 - 59 |
| 16.2 Ευαισθητοποίηση και κατανόηση της αντιμικροβιακής αντοχής μέσω αποτελεσματικής επικοινωνίας , επιμόρφωσης και εκπαίδευσης..... | 59 - 60 |
| 16.3 Επιτήρηση και έρευνα..... | 60 - 61 |
| 16.4 Περιορισμός της επίπτωσης των λοιμώξεων μέσω αποτελεσματικών εγκαταστάσεων υγείας, μέσω της υγιεινής και μέτρων πρόληψης των λοιμώξεων..... | 61 |
| 16.5 Βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων..... | 61 |

| | |
|---|---------|
| 16.6 Ανάπτυξη του οικονομικού θέματος της βιώσιμης επένδυσης που λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες όλων των κρατών και αύξηση της επένδυσης σε νέα φάρμακα, διαγνωστικά εργαλεία, εμβόλια και άλλες καινοτομίες..... | 62 |
| Κεφάλαιο 17 : Προκλήσεις για την ενιαία υγεία στον έλεγχο της αντιμικροβιακής αντοχής..... | 63 |
| Κεφάλαιο 18 : Ο ρόλος των εμβολίων στην καταπολέμηση της αντιμικροβιακής αντοχής..... | 64 - 65 |
| Κεφάλαιο 19 : Αντιμικροβιακή αντοχή στην εποχή της COVID-19..... | 66 - 68 |
| Κεφάλαιο 20 : Συμπεράσματα..... | 69 - 70 |
| BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ..... | 71 - 93 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμικροβιακή αντοχή τις τελευταίες δύο δεκαετίες αποτελεί παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία. Από την εποχή της ανακάλυψης των πρώτων αντιβιοτικών, τα οποία πρόσφεραν αδιαμφισβήτητα οφέλη στην ιατρική, η αλόγιστη και η υπερβολική χρήση των αντιμικροβιακών στην κτηνιατρική και την ιατρική έχουν επιταχύνει το παγκοσμίως αυξανόμενο φαινόμενο της αντιμικροβιακής αντοχής (1). Τα αντιβιοτικά έχουν γίνει ρυπογόνοι παράγοντες για το περιβάλλον μαζί με τα γονίδια που σχετίζονται με την αντιμικροβιακή αντοχή. Η έρευνα έχει δείξει ότι αυτοί οι παράγοντες μόλυνσης είναι επίμονοι και αρκετά κινητικοί ώστε να μεταφέρονται από τα υγρά απόβλητα, τις φάρμες και τα αγροτικά απόβλητα στα φυσικά νερά και έχει επίσης φανεί η δυνατότητά τους να αποτελέσουν μακροπρόθεσμα απειλή για το περιβάλλον, για την υγεία των ανθρώπων και των ζώων. Σε πολλές χώρες τα υπόγεια ύδατα αποτελούν πηγή πόσιμου νερού. Τα αστικά ύδατα είναι ιδιαίτερος ευάλωτα στη μόλυνση από ανθρώπινους παράγοντες εξαιτίας των έντονων αστικών δραστηριοτήτων και της βιομηχανίας (2). Ο αστικός κύκλος του νερού, ο οποίος περιλαμβάνει την αποστράγγιση του νερού, την απολύμανση και τη διανομή για την κατανάλωση από τους ανθρώπους, και η συλλογή, επεξεργασία και μεταφορά των αποβλήτων στο περιβάλλον παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την πορεία της αντιμικροβιακής αντοχής στο περιβάλλον και για την εκτίμηση των κινδύνων της μετάδοσής της στους ανθρώπους (3).

Η παρουσία μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό και η επίδρασή τους στη δημόσια υγεία αποτελεί και το αντικείμενο αυτής της εργασίας. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει η σημασία που έχει το θέμα παγκοσμίως, καθώς και η ανάγκη να εφαρμοστούν συντονισμένες προσπάθειες για την αντιμετώπισή του στα πλαίσια της Ενιαίας Υγείας. Οι Ευρωπαϊκοί και παγκόσμιοι οργανισμοί έχουν θεσπίσει τα πλαίσια δράσης και τις κατευθυντήριες γραμμές. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για πιο αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα για την ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών, την πιο εντατική επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής, την αύξηση των γνώσεων γύρω από τα ανθεκτικά μικρόβια και την ευαισθητοποίηση όλων των εμπλεκόμενων στο θέμα.

Κατά την πανδημία της Covid-19 παρατηρείται όξυνση του προβλήματος λόγω της αύξησης της χρήσης αντιβιοτικών και αντιμικροβιακών.

Λέξεις κλειδιά: πόσιμο νερό, αντιμικροβιακή αντοχή, επίδραση στη δημόσια υγεία

ABSTRACT

“Antimicrobial resistance (AMR) became in the last two decades a global threat to public health systems in the world. Since the antibiotic era, with the discovery of the first antibiotics that provided consistent health benefits to human medicine, the misuse and abuse of antimicrobials in veterinary and human medicine have accelerated the growing worldwide phenomenon of AMR” (1). Antibiotics have become pollutants for the environment as well as the genes that are related to antimicrobial resistance. Research has pointed out that these pollutants are persistent and quite mobile to transfer from effluents, farms and farm waste, to fresh waters and has shown their potential to be a threat to the environment and to the human and animal health. In many countries, groundwater is source of drinking water. Urban water is particularly vulnerable to pollution by human factors due to intensive urban activities and industry (2). “The urban water cycle, comprising water abstraction, disinfection, and distribution for human consumption, and the collection, treatment, and delivery of wastewater to the environment, is a particularly interesting loop to track the fate of antibiotic resistance in the environment and to assess the risks of its transmission back to humans” (3).

The presence of antibiotic resistant microorganisms in drinking water and their impact in public health is the subject of this review. The outcome of the review is how important this subject is globally, as well as the need for concerted effort to tackle this, under the scope of One Health. European and global agencies have adopted frameworks and guidelines. However, there is a need for effective preventive measures to reduce the use of antibiotics, for concentrated surveillance, and for increased knowledge concerning the antibiotic resistant microorganisms and to raise awareness of all stakeholders.

During Covid-19 pandemic, there is an exacerbation of the problem due to the increased use of antibiotics and disinfectants.

Keywords: drinking water, antimicrobial resistance, impact in public health

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

| | |
|---|---------|
| Πίνακας. 9.1 Υδατογενή εντερικά βακτήρια..... | 34 - 35 |
|---|---------|

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ/ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εικ.1 Σχηματική αναπαράσταση του κύκλου των αστικών υδάτων και περιοχές ή διαδικασίες δυνητικά κρίσιμες για επιλογή, διασπορά και έλεγχο της μικροβιακής αντοχής.....3

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Εικ.2.1 Παρουσία μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό (AR=Antibiotic Resistance).....13

Εικ.2.2 Σφαιρική εικόνα των πηγών και της διασποράς της αντοχής στα αντιβιοτικά στο επεξεργασμένο και μη επεξεργασμένο πόσιμο νερό.....16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Εικ.3.1 Σφαιρική εικόνα της διασποράς βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στα συστήματα διανομής πόσιμου νερού.....18

Εικ. 3.2 Βιοϋμένια και διασπορά ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων (ARB=Antibiotic Resistant Bacteria).....21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εικ.4.1 Βαρέα Μέταλλα και αντιμικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό.....23

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Εικ.7.1 Τετρακυκλίνες-Η διασπορά τους στο περιβάλλον..... 28

Εικ.7.2 Τα κύρια μονοπάτια μεταφοράς των τετρακυκλινών στο περιβάλλον..... 29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Εικ.11.1 Υπόθεση σχετικά με τη σχέση μεταξύ της περιβαλλοντικής αντοχής και της ανθρώπινης αντοχής στα αντιβιοτικά.....41

Εικ. 11.2 Βακτηριακή ποικιλομορφία.....43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

Εικ.15.1 Εικόνες από τη διαχείριση του πόσιμου νερού στο Καμερούν.....52

Εικ.15.2 Εικόνες από τη διαχείριση του πόσιμου νερού στο Καράτσι-Πακιστάν.....53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 19

Εικ.19.1 SARS-Cov-2 και αντιμικροβιακή αντοχή.....67

Εικ.19.2 Απολύμανση και αποστείρωση στην Wuhan, Κίνα.....68

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία δύο χρόνια, διανύοντας τα δύσκολα μονοπάτια της πανδημίας Covid-19, ο παγκόσμιος πληθυσμός εξοικειώνεται με τις έννοιες της δημόσιας υγείας και αναγνωρίζει την αξία της πρόληψης και της αγωγής υγείας με στόχο την προαγωγή της υγείας, κυρίως σε περιόδους όπως η παρούσα, όπου η θεραπευτική ιατρική αδυνατεί προς το παρόν να προσφέρει άμεσες και 100% αποτελεσματικές λύσεις.

Έχοντας λάβει τις πρώτες συγκεκριμένες πληροφορίες και γνώσεις σχετικά με τις διαστάσεις του προβλήματος της αντοχής στα αντιβιοτικά μέσω της σχετικής εισήγησης της κ. Γιακκούπη, στο πλαίσιο των μαθημάτων του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών, θέλησα να μελετήσω και να κατανοήσω περισσότερο το θέμα αυτό.

Μελετώντας, αντιλήφθηκα γιατί η υπερβολική και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών και των φαρμακευτικών προϊόντων είναι η εν δυνάμει αιτία μιας μέλλουσας πανδημίας, ορατής στο άμεσο μέλλον και ενδεχομένως πιο απειλητικής και δύσκολα διαχειρίσιμης από την παρούσα.

Η επιστημονική κοινότητα είναι ευαισθητοποιημένη αλλά ο υπόλοιπος πληθυσμός έχει ίσως ελάχιστη ή και καθόλου ενημέρωση. Δεδομένων και των τεράστιων οικονομικών συμφερόντων των βιομηχανιών φαρμάκων, το θέμα της αντιμικροβιακής αντοχής φαίνεται ως μία «σιωπηλή» απειλή που γιγαντώνεται.

Το πόσιμο νερό, ως είδος πρώτης ανάγκης για την επιβίωση των ανθρώπων, των ζώων και του φυσικού περιβάλλοντος αλλά και ως στοιχείο εξαιρετικά ευάλωτο στην μόλυνση από μικρόβια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και ως μέσο ευρείας και ταχείας διασποράς τους, αποτέλεσε για το λόγο αυτό το θέμα της διπλωματικής μου εργασίας. Στόχος είναι η γνώση και η διάχυσή της στην κοινότητα, ως επαγγελματίας δημόσιας υγείας.

Θέλω να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια και όλους τους καθηγητές μου για το ταξίδι στη γνώση αυτά τα δύο χρόνια των σπουδών. Ευχαριστώ και την οικογένειά μου για τη στήριξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αντοχή στα μικρόβια είναι η ικανότητα των βακτηρίων να αντιστέκονται στη δράση ενός ή πολλών αντιβιοτικών. Αντοχή στα αντιβιοτικά δεν αναπτύσσουν οι άνθρωποι και τα ζώα αλλά τα βακτήρια που μεταφέρουν οι άνθρωποι και τα ζώα. Μετά τη χρήση τους τα αντιβιοτικά βρίσκονται στα λύματα και μολύνουν τους υδροφόρους ορίζοντες (4).

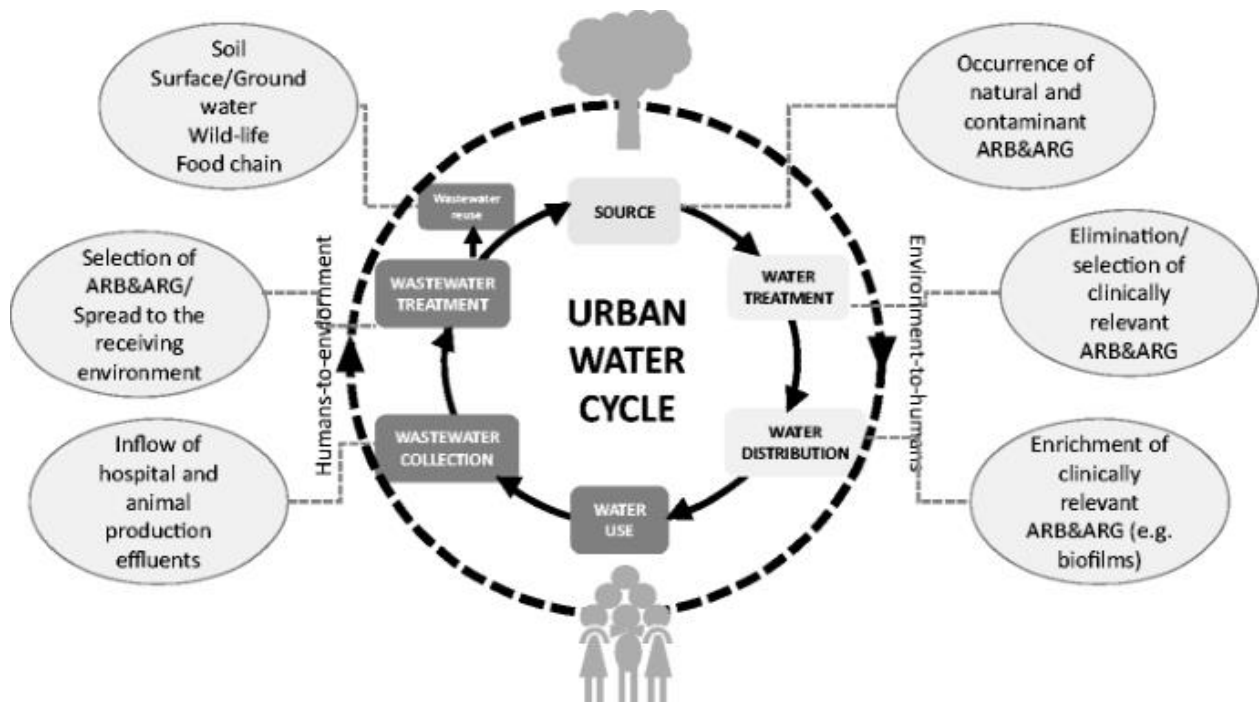
Το περιβάλλον σχετίζεται κατά δύο τρόπους με την μικροβιακή αντοχή: πρώτον, εξαιτίας του ότι το περιβάλλον αποτελεί τη φυσική πηγή των ανθεκτικών στα μικρόβια γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που υπάρχουν στα κοινά και παθογόνα βακτήρια τα οποία απειλούν τους ανθρώπους και τα ζώα, και δεύτερον, εξαιτίας του ότι το περιβάλλον αποτελεί δέκτη ρυπογόνων βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά, τα οποία απελευθερώνονται από ανθρώπους και ζώα τα οποία δεν συσσωρεύονται μόνο στο περιβάλλον αλλά διασπείρονται σε ολόκληρο το οικοσύστημα (3).

Ο πολλαπλασιασμός, η συχνότητα και η διατήρηση βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο περιβάλλον οφείλεται κατά κύριο λόγο στην υπερβολική και την άστοχη χρήση αντιβιοτικών για ανθρώπους και ζώα και αποτελεί ένα θέμα παγκόσμιου ενδιαφέροντος (5).

Σε ότι αφορά στο νερό, αυτό αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς υποδοχείς και πηγή διασποράς της αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ περιβάλλοντος και ανθρώπων αλλά και ζώων.

Ο κύκλος του νερού των πόλεων αποτελείται από δύο κύρια στάδια, την αποστράγγιση επιφανειακών ή υπόγειων υδάτων με σκοπό τη χρήση ως πόσιμου νερού και τη συλλογή, μεταφορά και διαχείριση υγρών αποβλήτων με την τελική απόρριψή τους στο περιβάλλον.

Αυτή η διττή δομή του κύκλου των αστικών υδάτων υποστηρίζει τον υποθετικό προσδιορισμό δυνητικών διαδρομών της διασποράς της μικροβιακής αντοχής από το περιβάλλον στους ανθρώπους και από τους ανθρώπους στο περιβάλλον (3).



Εικ.1 Σχηματική αναπαράσταση του κύκλου των αστικών υδάτων και περιοχές ή διαδικασίες δυναμικά κρίσιμες για επιλογή, διασπορά και έλεγχο της μικροβιακής αντοχής. (2)

ARB=ANTIBIOTIC RESISTANT BACTERIA, ARG=ANTIBIOTIC RESISTANT GENES

Υπολογίζεται ότι έως το 2050, η αντοχή στα αντιβιοτικά θα ευθύνεται για 10 εκατομμύρια θανάτους και για ένα οικονομικό κόστος της τάξης των 100 τρισεκατομμυρίων δολαρίων Η.Π.Α. (6). Ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και γονίδια έχουν ανιχνευθεί σε διάφορα σημεία στο περιβάλλον, όπως σε κέντρα επεξεργασίας λυμάτων, σε υδατοκαλλιέργειες και σε νοσοκομειακά λύματα, σε υγρά λύματα ζώων περιορισμένης εκτροφής, και σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα. Η αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να μεταφερθεί στις πηγές πόσιμου νερού, με συνέπεια να αποτελεί σοβαρή απειλή για την ανθρώπινη υγεία (π.χ. επιμήκυνση της νοσηρότητας και αύξηση της θνητότητας) (7). Αρκετές μελέτες έχουν ανιχνεύσει ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και γονίδια στο νερό της βρύσης και στο εμφιαλωμένο νερό (8), καθώς και σε πηγές πόσιμου νερού το οποίο δεν έχει υποστεί επεξεργασία όπως είναι τα πηγάδια, τα ποτάμια και οι λίμνες (9), (10), (11).

Αβιοτικοί παράγοντες όπως τα απολυμαντικά, χημικοί ρυπογόνοι παράγοντες (π.χ. τα μέταλλα και τα βιοκτόνα), και φυσικοχημικές καταστάσεις καθώς και βιοτικοί παράγοντες όπως η βακτηριακή προσαρμογή και η επαγωγή απόκρισης στο στρες μπορεί να ευνοήσουν την

διασπορά βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά, στο πόσιμο νερό (12). Συχνά τα μέταλλα εισχωρούν στα συστήματα πόσιμου νερού μέσω του νερού των πηγών που έχουν επηρεάσει ανθρώπινες δραστηριότητες καθώς και μέσω διάβρωσης ή έκπλυσης από σωλήνες διανομής (3).

Επιπλέον, κρίσιμο είναι το γεγονός ότι εκατοντάδες εκατομμύρια άνθρωποι δεν έχουν πρόσβαση σε νερό που έχει υποστεί επεξεργασία και είναι ασφαλές για κατανάλωση, με αποτέλεσμα να εξαρτώνται από τις φυσικές υδάτινες πηγές φρέσκου νερού για πόσιμο, για να συντηρούν τις καλλιέργειες και για την ανεύρεση τροφής μέσω της αλιείας. Το νερό αυτό έχει βρεθεί ότι μπορεί να μολυνθεί από βακτήρια και γονίδια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, τα οποία οι φυσικές διαδικασίες διάλυσης και εξασθένησής τους δεν μπορούν να τα εξαλείψουν, με αποτέλεσμα τη διασπορά τους στους ανθρώπους και την είσοδό τους στο μικροβίωμα (13).

Πλήρης κατανόηση του μηχανισμού και της οδού διασποράς των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων στο πόσιμο νερό (υπόγεια ύδατα, μη επεξεργασμένα επιφανειακά ύδατα, εμφιαλωμένο νερό, επεξεργασμένο προς κατανάλωση νερό, συστήματα διανομής νερού), δεν υπάρχει αν και είναι ουσιώδης για τον ακριβή προσδιορισμό του βαθμού επικινδυνότητας για τη δημόσια υγεία. Η κατανόηση των ανωτέρω θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών για την επιτήρηση και τον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής στο πόσιμο νερό (3).

ΚΕΦ 1. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η αντιμικροβιακή αντοχή έχει γίνει μία απειλή για τα συστήματα δημόσια υγείας παγκοσμίως. Με την ανακάλυψη των πρώτων αντιβιοτικών που παρείχαν σημαντικά οφέλη στην ιατρική του ανθρώπινου είδους, η άστοχη και κακή χρήση των αντιμικροβιακών στην κτηνιατρική και την ιατρική έχει επιταχύνει το παγκοσμίως αυξανόμενο φαινόμενο της αντιμικροβιακής αντοχής (14).

Το φαινόμενο αυτό υπήρχε πολύ πριν τα αντιμικροβιακά ταυτοποιηθούν, συντεθούν και διατεθούν στο εμπόριο. Στην πραγματικότητα, βακτήρια ηλικίας άνω των 2.000 ετών τα οποία απομονώθηκαν από παγωμένα νερά, φέρουν αντίσταση στην αμπικιλίνη, και άλλα τα οποία απομονώθηκαν από μόνιμα παγωμένο υπέδαφος, ηλικίας άνω των 30.000 ετών παρουσιάζουν αντοχή στην βανκομυκίνη. Πολλά από τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη, παράγονται φυσικά από οργανισμούς που βρίσκονται στο περιβάλλον. Η πενικιλίνη, για παράδειγμα, συντίθεται από ένα είδος μούχλας ως φυσική άμυνα κατά των βακτηρίων. Ο *Staphylococcus aureus* είναι γνωστό ότι έχει αντίσταση σε αντιβιοτικά που περιέχουν πενικιλίνη από την έναρξη ήδη της χρήσης της πενικιλίνης στην κλινική πράξη (15).

Τα μεταδιδόμενα νοσήματα αποτελούν ακόμα σοβαρή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, και αυτό το πρόβλημα μπορεί να πάρει μεγαλύτερες διαστάσεις λόγω της αντιμικροβιακής αντοχής. Η αντιμικροβιακή αντοχή αποτελεί επίκαιρο θέμα για την ανθρώπινη υγεία όπως αναγνωρίζεται από διάφορες ανεξάρτητες αρχές, κυβερνήσεις και διεθνείς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων του Π.Ο.Υ και των Ηνωμένων Εθνών (16). Το πρόβλημα δεν περιορίζεται στα οικοσυστήματα που σχετίζονται με τον άνθρωπο, μια και διαφορετικές εργασίες έχουν δείξει ότι άλλα οικοσυστήματα, συμπεριλαμβανομένων των ζώων, του εδάφους και του νερού συμβάλλουν στη γένεση, τη διασπορά και τη διατήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής, αποτελώντας κατά συνέπεια ένα πρόβλημα της Ενιαίας Υγείας (17). Επίσης, βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μπορεί να διασπαρούν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, γεγονός το οποίο αποτελεί πρόβλημα Παγκόσμιας Υγείας (18).

Η κατανόηση των στοιχείων που εμπλέκονται στην εμφάνιση της αντοχής καθώς και στους τρόπους αντιμετώπισης τέτοιου είδους αντοχής, απαιτεί συνολικές προσεγγίσεις όπου οι οικολογικές και οι εξελικτικές πλευρές της αντιμικροβιακής αντοχής λαμβάνονται υπόψη (19).

Εκτός του ότι αποτελεί πρόβλημα το οποίο σχετίζεται με την υγεία, τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια και τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια από δεξαμενές που σχετίζονται με τον άνθρωπο, αποτελούν στις μέρες μας πρόβλημα ρύπανσης. Ωστόσο, το να γνωρίζουμε που και πως μπορούν να αδρανοποιηθούν είναι αντικείμενο ενδιαφέροντος. Το θέμα αυτό έχει διερευνηθεί αναλύοντας τα επίπεδα και την ποικιλομορφία των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά γονιδίων σε περιβάλλοντα αμμωδών παραλιών σε σύγκριση με έλη στη Νότια Κίνα, τα οποία έλη δέχονταν λύματα και υγρά απόβλητα από υδατοκαλλιέργειες σε παραθαλάσσιες περιοχές (20). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς βρήκαν ότι η συνολική συγκέντρωση των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά γονιδίων είναι χαμηλότερη στα ιζήματα που υπάρχουν στα έλη. Αν και οι συγγραφείς δηλώνουν ότι τα συστατικά των ιζημάτων και η παρουσία κινητικών γενετικών στοιχείων είναι τα στοιχεία που σχετίζονται περισσότερο με τη δημιουργία των ανθεκτικών γονιδίων, θα πρέπει να αναφερθεί ότι, όπως έχει περιγραφεί από άλλες μελέτες (21), η φυλογενετική σύνθεση θα πρέπει να έχει σχέση. Ένα σημαντικό στοιχείο για την κατανόηση της διασποράς της αντιμικροβιακής αντοχής είναι ο προσδιορισμός των πηγών διασποράς. Τα άγρια πτηνά, κυρίως τα αποδημητικά, μπορεί να συμβάλλουν σε αυτή τη διασπορά, όντας δυνητικός φορέας για τη διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών (22). Η ανάλυση δείγματος κοπράνων αποδημητικών πτηνών βραχέων και μακρινών αποστάσεων στην Ελβετία έδειξε ότι το 5,8% των πτηνών έφεραν ανθεκτικά στα αντιβιοτικά *Escherichia coli* (23).

Μία από τις προκλήσεις για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής είναι η έλλειψη ποσοτικών μοντέλων ανάλυσης της διασποράς της (24). Ο ρόλος των φυσικών οικοσυστημάτων υπογραμμίζεται από μελέτες σε σχέση με τη διασπορά. Ακόμα και όταν ταυτοποιηθεί το γονιδίωμα ενός παθογόνου είδους ανθεκτικού βακτηρίου ή γονιδίου, χρειάζονται γρήγορες, αξιόπιστες και φθηνές μέθοδοι ανίχνευσής τους.

Η ανάπτυξη αντοχής σε ένα αντιβιοτικό μπορεί να τροποποιήσει την ευαισθησία σε άλλα, είτε ελαττώνοντας (διασταυρούμενη αντοχή) είτε αυξάνοντας (δευτερεύουσα ευαισθησία) την βακτηριακή ευαισθησία σε αυτά.

Οι περισσότερες μελέτες για την αντιμικροβιακή αντοχή βασίζονται στην ανάλυση της αντοχής στα αντιμικροβιακά που παράγονται από τις βιομηχανίες και χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς ή για προφύλαξη. Ωστόσο, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι

οργανισμοί που έχουν μολυνθεί μπορούν να παράξουν ένα σύνολο αντιμικροβιακών συνδυασμών και γνωρίζοντας τους μηχανισμούς αντοχής των βακτηρίων σε αυτούς τους συνδυασμούς είναι ιδιαίτερος σημαντικό για την κατανόηση της λοίμωξης (25). Τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται τώρα έχουν φυσική προέλευση ή προέρχονται από φυσικά αντιμικροβιακά. Ωστόσο, τα αμιγώς συνθετικά αντιμικροβιακά μπορούν επίσης να περιορίσουν την ανάπτυξη των παθογόνων βακτηρίων.

Έχει επίσης σημασία να αναφερθεί ότι η χρήση των αντιμικροβιακών δεν περιορίζεται στην αντιμετώπιση των ανθρώπινων λοιμώξεων. Χρησιμοποιούνται επίσης στα ζώα και στις καλλιέργειες. Κατά συνέπεια, η χρήση νέων μεθόδων για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων οι οποίες σχετίζονται με αυτές τις δραστηριότητες θα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του παγκόσμιου φορτίου των αντιμικροβιακών, το οποίο με τη σειρά του θα έχει θετική επίπτωση στη μείωση του φορτίου της αντιμικροβιακής αντοχής.

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι το αναπόφευκτο αποτέλεσμα της ευαίσθητης ισορροπίας μεταξύ των βακτηρίων και των φαρμάκων με απεριόριστα περισσότερες ευκαιρίες για τα βακτήρια να αποκτήσουν ανθεκτικά γονίδια από ότι οι άνθρωποι έχουν να δημιουργήσουν νέα αντιμικροβιακά. Στην πραγματικότητα κατά τη διάρκεια σχεδόν τεσσάρων δεκαετιών ετών εξέλιξης, ο μικροβιακός πληθυσμός έχει αποκτήσει μία τεράστια ποικιλομορφία μεταβολικών και προστατευτικών μηχανισμών που μπορούν να ενεργοποιηθούν ως απάντηση σε εξωτερικούς επιβλαβείς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών. Αυτή η εξελικτική αντίδραση σε αυτή την «εκλεκτική πίεση» των αντιμικροβιακών είναι η βάση της ταχείας ανάπτυξης της αντίστασης στα βακτήρια και τους ιούς. Ως απάντηση σε αυτή την επιλεκτική πίεση, τα βακτήρια ακολουθώντας μία Δαρβινική διαδικασία φυσικής επιλογής, μπορούν να επιβιώσουν, να πολλαπλασιαστούν και να παράξουν ανθεκτικά παράγωγα τα οποία προοδευτικά θα υποκαταστήσουν την αρχική, μη ανθεκτική κοινότητα.

Στις μέρες μας δύο προβλήματα επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών. Το πρώτο είναι ότι ακολουθώντας την εισαγωγή κάποιου καινούριου αντιβιοτικού, η αντίσταση σε αυτό θα προκύψει αργά ή γρήγορα. Το δεύτερο είναι το αυξανόμενο χάσμα που έχει αναγνωριστεί μεταξύ της αυξανόμενης αντιμικροβιακής αντοχής και της ανάπτυξης καινούργιων μορίων. Αυτό σημαίνει ότι ο ρυθμός ανακάλυψης και ανάπτυξης καινούργιων αντιβιοτικών είναι βραδύτερος από την ανάδυση και την εξάπλωση των μηχανισμών αντοχής

μεταξύ των βακτηρίων, τα οποία μπορούν γρήγορα να αντιδράσουν στην πίεση επιλογής και να μεταβιβάσουν τα ανθεκτικά γονίδια όταν αναπαράγονται. Ένας λόγος πίσω από αυτή την έλλειψη συγχρονισμού είναι ότι παρά την κλινική ανάγκη για νέα αντιμικροβιακά, η φαρμακευτική βιομηχανία δεν επενδύει στην δημιουργία νέων αντιμικροβιακών, αφού η έρευνα και η ανάπτυξη που απαιτείται ώστε να έρθει επιτυχώς στην αγορά ένα αντιμικροβιακό μπορεί να κοστίζει μεταξύ 800 και 900 εκατομμυρίων δολαρίων και να χρειάζεται 10-15 χρόνια για κάθε εγκεκριμένο παράγοντα και σίγουρα η πιθανότητα ότι το καινούργιο συστατικό μπορεί να καταστεί αναποτελεσματικό πολύ σύντομα μπορεί να προσθέσει ένα επιπλέον αποθαρρυντικό παράγοντα. Σε αυτό προστίθενται οι ρυθμιστικές διατάξεις και οι αυστηροί έλεγχοι του κόστους που τίθενται από πολλές κυβερνήσεις.

Συνεπώς, πολλοί στη βιομηχανία φαρμάκων, θεωρούν την έρευνα για καινούργια αντιβιοτικά λιγότερο οικονομικά ελκυστική και έχουν δώσει προτεραιότητα σε φάρμακα μακροχρόνιας χρήσης για τη θεραπεία χρόνιων παθήσεων όπως είναι η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η αρθρίτιδα, ο διαβήτης ή ο καρκίνος, τα οποία φάρμακα λαμβάνονται καθημερινά εφ' όρου ζωής του ασθενούς σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά τα οποία συνήθως λαμβάνονται για μία μικρή χρονική περίοδο (συνήθως για λίγες εβδομάδες), με αποτέλεσμα χαμηλές πωλήσεις.

1.1 ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι η έκφραση της ικανότητας των μικροοργανισμών να ανταγωνίζονται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως σε σχετιζόμενες λοιμώξεις αναπτύσσοντας μηχανισμούς οι οποίοι τα καθιστούν ανθεκτικά και επιτρέπουν τη μεταφορά ανθεκτικών γενετικών χαρακτηριστικών στην κοινότητα. Κάποιοι από τους θεμελιώδεις βακτηριακούς μηχανισμούς για την αντοχή στα αποτελέσματα των αντιμικροβιακών περιλαμβάνουν: πρόκληση εκροής (αφαιρώντας τα αντιμικροβιακά που εισχωρούν στο κύτταρο) ενζυματική αποδυνάμωση των αντιμικροβιακών φαρμάκων (π.χ. μέσω βακτηριακής παραγωγής βήτα-λακταμασών), νέα μεταβολικά μονοπάτια (π.χ. σύνθεση τροποποιημένων ενζύμων), τροποποίηση των βακτηριακών πρωτεϊνών δρώντας ως αντιμικροβιακοί στόχοι (π.χ. τροποποίηση του ενδοκυτταρικού υποδοχέα των αντιμικροβιακών, όπως τροποποιήσεις του ριβοσώματος) και αλλαγές στη διαπερατότητα της μεμβράνης στα αντιβιοτικά. Αυτή η ικανότητα αντοχής μπορεί να είναι εγγενής και σχετιζόμενη με τη γενική φυσιολογία ή ανατομία ενός μικροοργανισμού που παρέχει αντοχή μέσω των διαφορετικών μηχανισμών. Σε

συγκεκριμένα είδη βακτηρίων η εγγενής αντοχή είναι ένα κληρονομικό χαρακτηριστικό και δεν επηρεάζεται από τη χρήση (ή την κακή χρήση) των αντιβιοτικών (26). Ο πλέον κοινός τρόπος απόκτησης της αντοχής είναι μέσω γενετικών αλλαγών όπως είναι η μετάλλαξη και η πρόσληψη γενετικού υλικού μέσω οριζόντιας μεταβίβασης από άλλα βακτηριακά στελέχη. Παρόλο που οι μεταλλάξεις είναι σχετικά σπάνιες, υπάρχει ισχυρή πιθανότητα τεράστιας αύξησης του αριθμού των ανθεκτικών στελεχών εξαιτίας του ρυθμού αναπαραγωγής. Μέσω μηχανισμών οριζόντιας μεταβίβασης, τα ανθεκτικά στα φάρμακα γονίδια μπορούν να διασπαρούν από ένα βακτήριο σε άλλο μέσω ανταλλαγής πλασμιδίων και ιών που μεταφέρονται μέσω του φαινομένου της μεταγωγής. Τα πλασμίδια μπορούν να μεταδοθούν και κάθετα αλλά και οριζόντια και θεωρούνται ο πιο κοινός και αποτελεσματικός μηχανισμός επίκτητης αντοχής.

Τα βακτήρια μπορούν επίσης να αποκτήσουν αντοχή μέσω του μεταθετόνιου το οποίο μπορεί να μεταφέρει διάφορα ανθεκτικά μικρόβια τα οποία σε αντιδιαστολή με τα πλασμίδια δεν μπορούν να αναπαράξουν τον εαυτό τους, αλλά μπορούν να μετακινούνται μέσα στο γονιδίωμα.

Προσφάτως, νέοι μηχανισμοί αντοχής έχουν ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη ανάπτυξη αντοχής σε διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών δημιουργώντας πολύ επικίνδυνα πολυανθεκτικά στελέχη βακτηρίων, κάποια από τα οποία είναι επίσης γνωστά ως «υπερμικρόβια».

Εκτός από τους πολύ καλά γνωστούς μηχανισμούς διακυτταρικής μεταβίβασης γενετικού υλικού του κάθετου τύπου (μεταλλάξεις) ή της οριζόντιας σύζευξης, υπάρχουν άλλοι τρόποι απόκτησης αντοχής οι οποίοι σχετίζονται με την επίδραση του μόριου στη φυσιολογία του βακτηριακού κυττάρου. Στην πραγματικότητα τα τελευταία χρόνια έχει αναδυθεί μία ενδιαφέρουσα άποψη: η εξέλιξη της αντοχής στα φάρμακα δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο με την επιλεκτική πίεση η οποία ασκείται από το μόριο «αντιβιοτικό» στο βακτηριακό πληθυσμό, αλλά μάλλον με μία σειρά φυσιολογικών αλλαγών του βακτηριακού κυττάρου.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά και οι διαφορετικοί γενετικοί μηχανισμοί μπορούν να επηρεάσουν τη βακτηριακή λοιμογονικότητα και προσαρμοστικότητα (27). Τα τελευταία χρόνια, κλώνοι βακτηρίων που προέρχονται και από ζώα και από ανθρώπους (28) οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε πολλά αντιβιοτικά και φέρουν λοιμογόνους

παράγοντες έχουν διασπαρεί παγκοσμίως, και θεωρούνται πολύ επιτυχείς ή πολύ επικίνδunami κλώνοι (29).

1.2 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ- ΜΙΑ ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΑΠΕΙΛΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι επιβλαβής για την υγεία λόγω του ότι ελαττώνει την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας και έχει την τάση να αυξάνει τη σοβαρότητα, την επίπτωση και το κόστος μιας λοίμωξης. Η χρήση αντιμικροβιακών στους ανθρώπους έχει συσχετιστεί με αντοχή σε πολλά σημαντικά παθογόνα των ανθρώπων τα οποία επηρεάζουν διάφορα συστήματα του ανθρώπινου σώματος.

Η αντιμικροβιακή αντοχή αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο από πολλούς διεθνείς οργανισμούς ως ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και μία απειλή για το σύγχρονο σύστημα υγείας που θα μπορούσε να παρεμποδίσει τον έλεγχο πολλών μεταδιδόμενων νοσημάτων και να ανακόψει δραματικά την πρόοδο της σύγχρονης ιατρικής. Το παγκοσμίως αυξανόμενο φαινόμενο της αντιμικροβιακής αντοχής σχετίζεται γενικώς με την «πίεση επιλογής» που προκαλείται από την ακατάλληλη χρήση, την υπερβολική χρήση, ή την κατάχρηση των αντιμικροβιακών στους ανθρώπους και τα ζώα. Λοιμώξεις από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη σχετίζονται με μία μειωμένη ποιότητα ζωής, με μεταστατικές βακτηριακές λοιμώξεις, με μία αύξηση στους ρυθμούς υποτροπής, την χρονιότητα και μελλοντικές ευκαιριακές λοιμώξεις με ανθεκτικούς οργανισμούς (26). Αυτό το πρόβλημα έχει ξεκάθαρα τεκμηριωθεί από την αύξηση της απομόνωσης ανθεκτικών ανθρώπινων παθογόνων όπως η σαλμονέλλα , το καμπυλοβακτηρίδιο και ανθεκτικοί στην βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (με κάποιους να οδηγούν στο θάνατο) οι οποίοι σχετίζονται με υψηλή συχνότητα αποτυχίας στα θεραπευτικά σχήματα, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, την επιβάρυνση παθολογικών καταστάσεων και τον θάνατο.

Η Margaret Chan, διευθύντρια του Π.Ο.Υ. , το 2012, όταν αναφέρθηκε στις νοσοκομειακές λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη, είπε ότι η «μετά τα αντιβιοτικά εποχή σημαίνει, στην πράξη, ένα τέλος της σύγχρονης ιατρικής όπως τη γνωρίζουμε. Πράγματα, όπως μία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα ή μια γρατζουνιά στο γόνατο ενός παιδιού θα μπορούσε για μία φορά ακόμα να σκοτώσει» (30).

Η εξάπλωση βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά θεωρείται μία ανησυχητική απειλή για τη δημόσια υγεία, με δυναμική εξάπλωση παρόμοια με την παγκόσμια υπερθέρμανση και άλλες κοινωνικές και περιβαλλοντικές απειλές. Επίσης, είναι ιδιαίτερος ανησυχητική η προοπτική χρήσης πολυανθεκτικών παραγόντων σε βιολογικά όπλα.

Στη Σύνοδο των G8 τον Ιούνιο του 2013, η αντιμικροβιακή αντοχή ταυτοποιήθηκε από τους υπουργούς υγείας ως η «μέγιστη πρόκληση για τη διασφάλιση της υγείας τον 21^ο αιώνα» η οποία απαιτεί εντατική διεθνή συνεργασία.

Στις Η.Π.Α. η πολιτική βούληση για τη μείωση της αντιμικροβιακής αντοχής αντικατοπτρίζεται στο πρόγραμμα δράσης για την καταπολέμησή της με τη διάταξη που υπογράφηκε το Σεπτέμβριο του 2014 δίνοντας την εντολή σε ομοσπονδιακές κρατικές υπηρεσίες να δράσουν στα πλαίσια της Εθνικής Στρατηγικής για την Καταπολέμηση των Ανθεκτικών στα Αντιβιοτικά Βακτήρια

(<http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/>

[fact-sheet-obama-administration-takes-actions-combat-antibiotic-resistance](http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/fact-sheet-obama-administration-takes-actions-combat-antibiotic-resistance)).

Παρομοίως, στο Ηνωμένο Βασίλειο, η ανησυχία για την αύξηση της αντιμικροβιακής αντοχής αντικατοπτρίζεται στην έκθεση της Εθνικής Αξιολόγησης Κινδύνου που δημοσιεύτηκε το Μάρτιο του 2015, και αναφέρει ότι κατά τα επόμενα 20 χρόνια, ο αριθμός των λοιμώξεων που θα οφείλονται στην αντιμικροβιακή αντοχή θα αυξηθούν σημαντικά. Η έκθεση επίσης προβλέπει την πιθανότητα μιας έξαρσης αντιμικροβιακής αντοχής η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε μόλυνση περίπου 200.000 ανθρώπων από βακτηριακή λοίμωξη του αίματος η οποία δεν θα είναι δυνατόν να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τα υπάρχοντα αντιβιοτικά και περίπου 80.000 θανάτους. (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/419549/20150331_2015-NRR-WA_Final.pdf). Για να εμποδίσει το ξέσπασμα μιας επιδημίας που θα προκληθεί από ανθεκτικά παθογόνα η Ευρωπαϊκή Ένωση ίδρυσε μία «Πλατφόρμα για Ευρωπαϊκή Ετοιμότητα Κατά Επανεμφανιζόμενων Επιδημιών (PREPARE)». (<http://www.prepare-europe.eu/>)

1.3 ΤΟ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η αντιμικροβιακή αντοχή μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό κόστος και αποσταθεροποίηση των συστημάτων υγείας. Η παρατεταμένη νοσηλεία και η χρήση ακριβότερων φαρμάκων για την

αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής αυξάνει τις οικονομικές επιπτώσεις. Επιπλέον, υπάρχουν υψηλότεροι κίνδυνοι από τοξικότητα η οποία σχετίζεται με καινούργια φάρμακα, καθώς και υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (31).

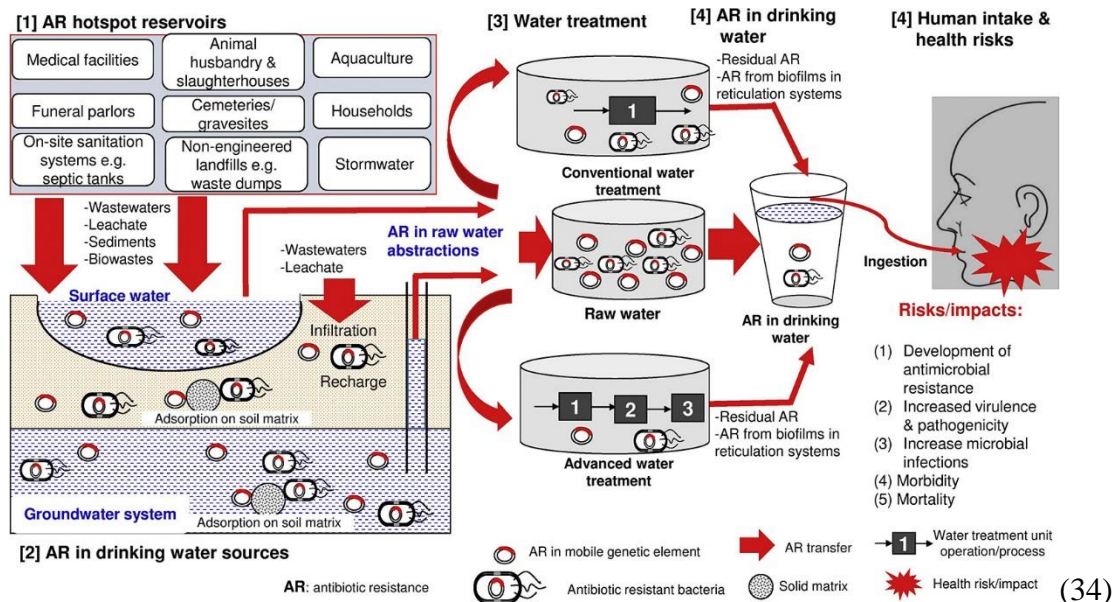
Στις Η.Π.Α. οι οικονομολόγοι προειδοποιούν ότι ο οικονομικός αντίκτυπος στο σύστημα υγείας αναμένεται να είναι υψηλότερος, από ότι φαίνεται, αφού τα δεδομένα που σχετίζονται με βακτήρια ανθεκτικά στα φάρμακα επηρεάζονται από περιορισμούς που σχετίζονται με τα συστήματα αναφοράς (32).

Στην Ευρώπη η κατάσταση έχει χειροτερεύσει από την οικονομική και δημοσιονομική κρίση που προέκυψε από το 2008 και μετά. Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτές οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες αποφέρουν οικονομικό κόστος στα συστήματα υγείας το οποίο υπολογίζεται ότι είναι υψηλότερο για τις αναπτυσσόμενες χώρες εξαιτίας των περιορισμών στην οικονομία, στην υγεία και στα συστήματα υποδομών που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα και την κατάλληλη χρήση των φαρμάκων.

Σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Ανασκόπηση στην Αντιμικροβιακή Αντοχή υπό την καθοδήγηση του οικονομολόγου Jim O' Neil το πιθανό παγκόσμιο κόστος της αντιμικροβιακής αντοχής έως το έτος 2050, που αναφέρεται ότι θα αυξήσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα θα σημαίνει ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός έως το 2050 μπορεί να υπολογιστεί ότι θα κυμαίνεται μεταξύ 11 εκατομμυρίων και 44 εκατομμυρίων, αναλόγως της έκτασης του προβλήματος της αντιμικροβιακής αντοχής. Η μείωση του πληθυσμού και η νοσηρότητα θα μπορούσαν να έχουν επίσης επίπτωση στην παγκόσμια οικονομία μειώνοντας το παγκόσμιο Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (Α.Ε.Π.) έως το 2050 μεταξύ 0,06 και 3.1% (http://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html).

Σ' αυτή την περίπτωση, μία επιτυχής στρατηγική κατά της αντιμικροβιακής αντοχής θα πρέπει να εστιάσει στη διεθνή συνεργασία, αυξημένες προσπάθειες σε ένα διεθνές επίπεδο, έρευνα για καινοτόμα φάρμακα, αποτελεσματικές ρυθμιστικές και δημόσιες παρεμβάσεις και ενισχυμένη επικοινωνία μεταξύ κυβερνήσεων, ακαδημαϊκών ιδρυμάτων, επαγγελματιών υγείας, κτηνιάτρων και καταναλωτών (33).

ΚΕΦ.2 ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ



Εικ.2.1 Παρουσία μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο πόσιμο νερό (AR=Antibiotic Resistance)

Η παρουσία αντιβιοτικών, βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικών στα μικρόβια στο νερό είναι θέμα πρωταρχικής σημασίας που προκαλεί ανησυχία για τη ανθρώπινη υγεία καθώς αποτελεί πρωταρχικό μέσο μετάδοσης (35).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά και ενδογενούς αλλά και επίκτητης προέλευσης είναι ευρέως διαδεδομένη στο περιβάλλον. Οι κύριες δεξαμενές αντοχής στα αντιβιοτικά περιλαμβάνουν: ιατρικές εγκαταστάσεις (π.χ. νοσοκομεία), συστήματα αναπαραγωγής ζώων και σφαγεία, υδατοκαλλιέργειες, χλωματερές, εγκαταστάσεις αποκομιδής απορριμμάτων και εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων (36), (37), (38). Η διασπορά της αντοχής στα αντιβιοτικά από διάφορες δεξαμενές πυροδοτείται από ανθρώπινες δραστηριότητες (π.χ. απόρριψη λυμάτων) και μέσω της επεξεργασίας του νερού όπως η απορροή, η διήθηση, η αποστραγγίσεις, και η αναπλήρωση των υπόγειων υδάτων. Κατά συνέπεια, η αντοχή στα αντιβιοτικά έχει βρεθεί σε πηγές πόσιμου νερού, συμπεριλαμβανομένων των υπόγειων υδάτων και τα συστήματα επιφανειακών υδάτων.

2.1 Μη επεξεργασμένα επιφανειακά ύδατα

Τα επιφανειακά ύδατα από ποτάμια, πηγές και δεξαμενές, συχνά αποτελούν πηγές πόσιμου νερού για πολλές κοινότητες σε αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες (36), συνεπώς η προστασία και η παρακολούθηση της ποιότητάς τους, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας παθογόνων και ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά βακτηρίων, είναι σημαντικές.

Μελέτες που έχουν γίνει σε διάφορες χώρες έχουν αξιολογήσει και δείξει την ύπαρξη παραγόντων ανθεκτικών στα μικρόβια στα επιφανειακά ύδατα, όπως είναι διάφορα στελέχη *Escherichia coli* και *Σταφυλόκοκκος*, η παρουσία του οποίου στα επιφανειακά ύδατα είναι ανησυχητική, καθώς συγκεκριμένα είδη όπως ο *S. aureus* είναι παθογόνα για τον άνθρωπο και επίσης να περιέχουν γονίδια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά (39), (40).

Τα νερά καταιγίδων μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην αύξηση του φορτίου της αντιμικροβιακής αντοχής. Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη γονιδίων ανθεκτικών στα μικρόβια στο νερό καταιγίδων (41).

Επίσης έχει καταγραφεί η ύπαρξη ανθεκτικού στα αντιμικροβιακά *E. coli* στα νερά ποταμών (42).

Η ανάπτυξη νέας μεθοδολογίας για το χαρακτηρισμό της αντιμικροβιακής αντοχής είναι απαραίτητη για την για την εκτίμηση της εμφάνισης και του περιορισμού της.

Μελέτες που έγιναν σε δείγματα νερού από ακτές ποταμών, υφάλμυρου νερού από λιμνοθάλασσες και φρέσκου νερού από μία λίμνη στην ενδοχώρα της Γαλλίας έδειξαν ότι, γενικά, τα περισσότερα ανθεκτικά βακτήρια παρουσίαζαν μεγαλύτερη ποικιλομορφία στα υφάλμυρα νερά όπως και χαμηλότερη ανταπόκριση στα αντιβιοτικά σε σχέση με αυτά που ανιχνεύθηκαν στο φρέσκο νερό.

Η ποιότητα κάποιων ακτών οι οποίες χρησιμοποιούνται για ψυχαγωγικούς σκοπούς στην Ινδία έχει σημαντικά μειωθεί εξαιτίας μιας εκρηκτικής αύξησης στη μόλυνση και της ανεπαρκούς επεξεργασίας των λυμάτων. Παθογόνοι και δυνητικά ανθεκτικοί στα αντιμικροβιακά οργανισμοί απειλούν τη ζωή των λουόμενων, υποδεικνύοντας την ανάγκη για επαρκή παρακολούθηση. Σε *E.coli* που απομονώθηκε σε δείγματα νερού και ιζήματος από πολυσύχναστες παραλίες χρησιμοποιήθηκαν αντιβιογράμματα για να προσδιοριστεί αν ήταν ανθεκτικά σε ένα σύνολο 22 αντιβιοτικών (43). Φάνηκε αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά.

Η επίδραση της αντιμικροβιακής αντοχής στα επιφανειακά ύδατα από εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων είναι επίσης σημαντική, καθώς τα λύματα αποτελούν συχνά μία σημαντική πηγή ανθεκτικών στα μικρόβια γονιδίων. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις *E. coli* και ανθεκτικών στα αντιβιοτικά κολοβακτηρίδια από δείγματα επιφανειακών υδάτων ανιχνεύθηκαν στο σημείο απόρριψης των λυμάτων. Παράλληλα με τις διάφορες πρακτικές διαχείρισης του εδάφους, η αύξηση της θερμοκρασίας η οποία πυροδοτείται από την κλιματική αλλαγή και την έλλειψη σταθερότητας μπορούν προοδευτικά να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων στις συλλογές φρέσκου νερού. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην πιθανή αύξηση στους ρυθμούς εξάτμισης και διαπνοής. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε την αντοχή στα αντιβιοτικά του *E.coli*, της *Klebsiella pneumoniae* και του *Staphylococcus aureus* αυξημένη κατά 4,2%, 2,2%, και 2,7% αντιστοίχως με μία αύξηση στην θερμοκρασία της επιφάνειας του εδάφους κατά 10°C (44).

2.2 Υπόγεια ύδατα

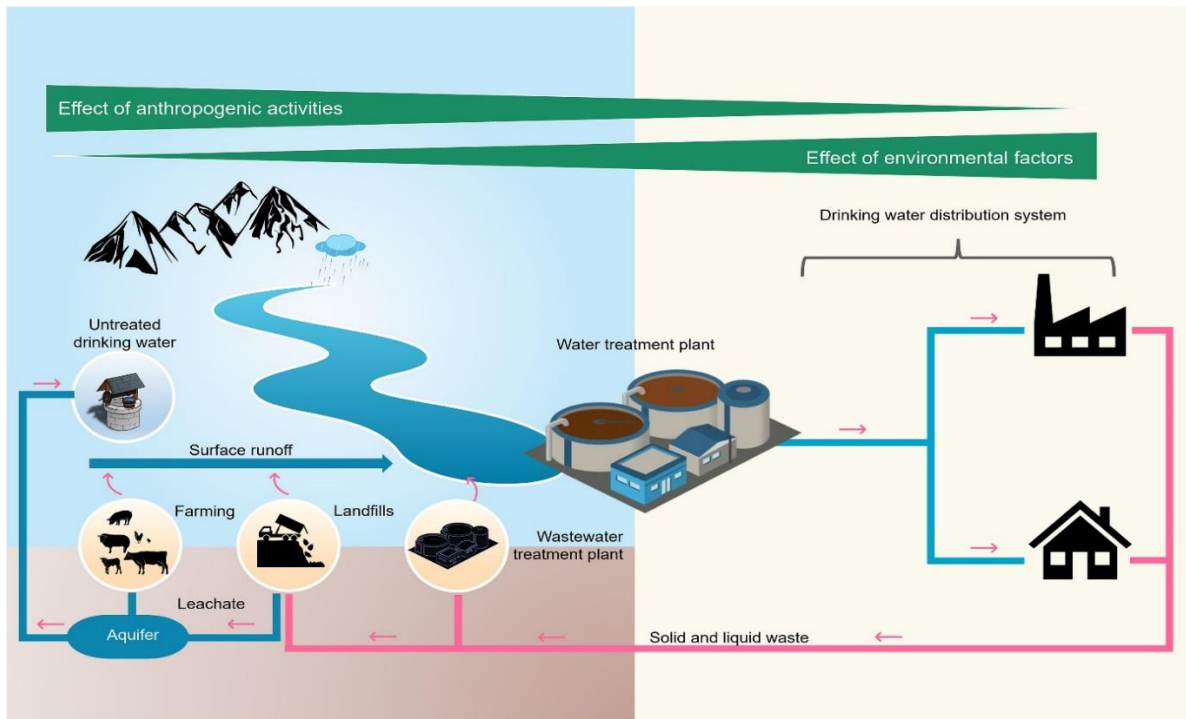
Η χρήση ιδιωτικών πηγαδιών υπόγειων υδάτων είναι ιδιαιτέρως συχνή σε αγροτικές περιοχές σε όλο τον κόσμο. Αυτά τα πηγάδια δεν ελέγχονται και εξαιτίας της επιρροής των αγροτικών δραστηριοτήτων, των βόθρων, των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων και άλλων παραγόντων, μπορεί να είναι πηγή παθογόνων οργανισμών που δυνητικά φέρουν ανθεκτικά γονίδια. Σε καλλιέργειες σε δείγματα νερού πηγαδιών ανιχνεύθηκαν *E.coli* ανθεκτικά σε ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για ανθρώπους και σε ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε ζώα (45).

Το νερό που δεν έχει υποστεί επεξεργασία και προέρχεται από πηγές, πηγάδια και γεωτρήσεις αποτελεί σημαντικό κίνδυνο έκθεσης των ανθρώπων σε ανθεκτικά βακτήρια και γονίδια στα αναπτυσσόμενα κράτη.

Μία μελέτη στις Η.Π.Α. απομόνωσε *Enterococcus spp.* ανθεκτικό στα ερυθρομυκίνη, στην **κλινδαμυκίνη**, στην τετρακυκλίνη και στην βανκομυκίνη σε δείγματα υπογείων υδάτων σε μονάδες εκτροφής χοίρων (46). Στην Πορτογαλία μία μελέτη βρήκε ότι η φύση της αντοχής που αναπτύσσουν στα αντιβιοτικά οι εντερόκοκκοι εξαρτάται από το περιβάλλον και τα είδη των εντερόκοκκων (47). Τα δεδομένα σχετικά με την συμβολή των ανθρώπινων και των

περιβαλλοντικών παραγόντων στην αντοχή στα αντιβιοτικά στα υπόγεια ύδατα είναι ακόμα σπάνια.

Η ανίχνευση αντιβιοτικών στα υπόγεια ύδατα επίσης επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής.



. Εικ.2.2 Σφαιρική εικόνα των πηγών και της διασποράς της αντοχής στα αντιβιοτικά στο επεξεργασμένο και μη επεξεργασμένο πόσιμο νερό (34).

Η διασπορά των βακτηρίων και άλλων γενετικών στοιχείων στα υπόγεια ύδατα μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το pH, η θερμοκρασία, οξειδοαναγωγή, η ποσότητα και η φύση της οργανικής ύλης, στοιχεία του εδάφους, το βάθος της συλλογής του νερού και η αλμυρότητα, καθώς και οι φυσιολογικές ιδιότητες των βακτηρίων. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για συστηματική μελέτη πάνω στην επίδραση των ανθρώπινων δραστηριοτήτων, όπως είναι η χρήση δεξαμενών, τα συστήματα αναπαραγωγής ζώων και της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων στη διασπορά της αντοχής στα αντιβιοτικά και τη διασπορά της στα υπόγεια ύδατα, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου επικρατεί η κατανάλωση μη επεξεργασμένου πόσιμου νερού.

2.3 Αστικά και νοσοκομειακά λύματα

Οι εγκαταστάσεις διαχείρισης λυμάτων είναι συχνά κέντρα και δεξαμενές αντιμικροβιακής αντοχής στο περιβάλλον. Προκειμένου να αποφασιστεί εάν ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά γονίδια τα οποία ανιχνεύονται σε επιφανειακά νερά οφείλονται σε πηγές λυμάτων, θα πρέπει να γίνει ανάλυση των υδάτων προς τη φορά του ρεύματος και αντίθετα με αυτή στα σημεία απόρριψης καθώς και στα σημεία εισροής και εκροής. Σχετικές μελέτες έδειξαν το αναμενόμενο εύρημα της υψηλότερης συγκέντρωσης ανθεκτικών βακτηρίων στα μη επεξεργασμένα λύματα. Επίσης, ανιχνεύθηκαν πολυανθεκτικά γονίδια στους ποταμούς όπου κατέληγαν τα λύματα (48), (49).

Επιπλέον, η μέτρηση των αντιβιοτικών στα λύματα είναι επίσης χρήσιμη για την παρακολούθηση της διασποράς της αντιμικροβιακής αντοχής στο περιβάλλον.

2.4 Εμφιαλωμένο νερό

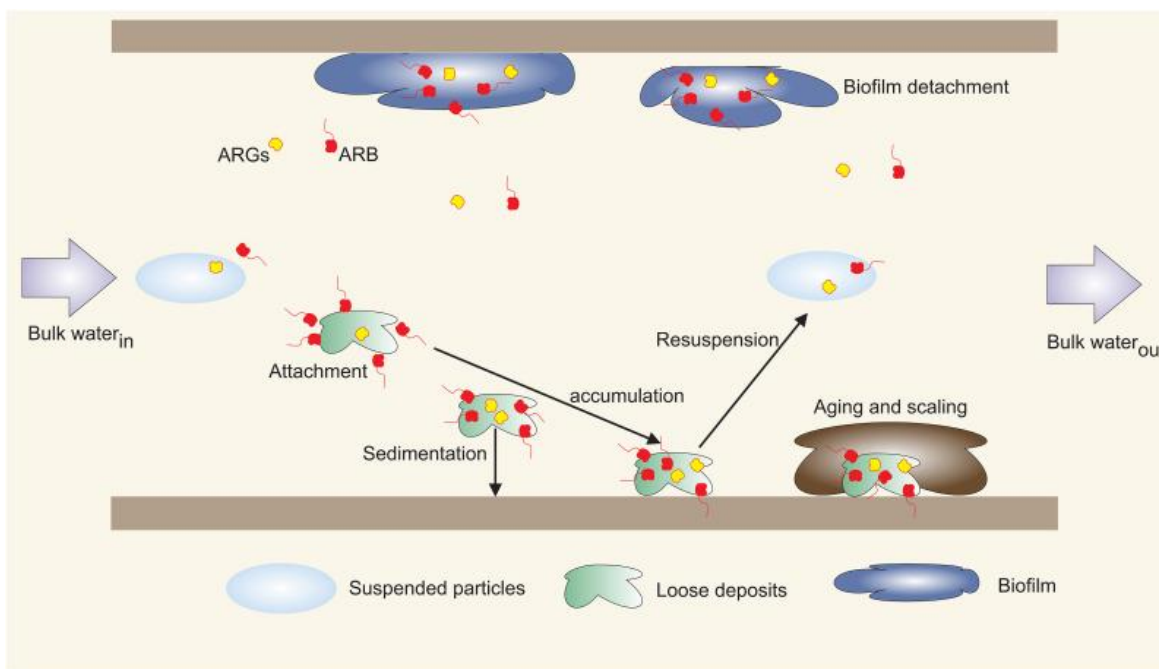
Μία πρώιμη μελέτη στην αντοχή στα αντιβιοτικά έδειξε την ύπαρξη παθογόνων βακτηρίων ψευδομονάδας με πολλαπλή αντοχή στα αντιβιοτικά, στο εμφιαλωμένο νερό (50). Οι ίδιοι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το είδος του αντιβιοτικού είχε σημαντική επίδραση σε διαφορετικά είδη ψευδομονάδας. Ωστόσο, η μελέτη δεν καθόρισε την πηγή της αντοχής στα μικρόβια: δηλαδή εάν προήλθε από το μη επεξεργασμένο νερό πηγών, από εγκαταστάσεις επεξεργασίας ύδατος, από τη διαδικασία εμφιάλωσης, ή από μονάδες αποθήκευσης. Το μη επεξεργασμένο εμφιαλωμένο νερό (π.χ. το νερό των πηγών) είναι συχνά διαθέσιμο στο εμπόριο και έχει αποδειχθεί ότι περιέχει ψευδομονάδες, *Acinetobacter*, *Achromobacter* και άλλα gram-θετικά βακτήρια (51). Η συχνότητα της αντοχής στα αντιβιοτικά φάνηκε ότι εξαρτάται από τα είδη των βακτηρίων και τα αντιβιοτικά.

2.5 Επεξεργασμένο πόσιμο νερό

Αν και οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας πόσιμου νερού χρησιμοποιούν αρχές πολλαπλών φραγμών για να διατηρούν υψηλή μικροβιακή και χημική ποιότητα στο νερό, έχουν ανιχνευθεί ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και γονίδια στο νερό βρύσης σε όλο τον κόσμο (*Shingela*, *E.coli*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*). Δεδομένου ότι οι για τη λήψη αποφάσεων συχνά λαμβάνονται υπόψη ποσοτικά δεδομένα για τον καθορισμό των κανονισμών ποιότητας για το νερό, είναι σημαντική η ποσοτική εκτίμηση της αντοχής στα αντιβιοτικά (34).

ΚΕΦ.3 ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΝΟΜΗΣ ΝΕΡΟΥ

Τα συστήματα διανομής νερού μπορεί να προάγουν τη διασπορά και την διατήρηση της αντοχής στα αντιβιοτικά.



Εικ.3.1 Σφαιρική εικόνα της διασποράς βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στα συστήματα διανομής πόσιμου νερού (52).

Τα βακτήρια στα συστήματα διανομής νερού αρχικά αναπτύσσονται σε τρία διαφορετικά μικροκλίματα: ειδικότερα, βιοϋμένια στους αγωγούς, σε χαλαρά ιζήματα και σε στερεά απόβλητα (53).

3.1 Στερεά απόβλητα

Οι πρωταρχικές πηγές σωματιδίων αποβλήτων σε συστήματα διανομής πόσιμου νερού είναι η αποκόλληση βιοϋμενίων, η βιοσυγκέντρωση, η οξείδωση, η κατακρήμνιση, η κροκίδωση και η επαναιώριση ιζημάτων (54). Αν και αποτελεί πρόβλημα για την ποιότητα του νερού καθώς προκαλεί αποχρωματισμό του νερού, τα σωματίδια αποβλήτων μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα καθώς μπορούν να λειτουργήσουν ως κύριο έδαφος προσκόλλησης κα

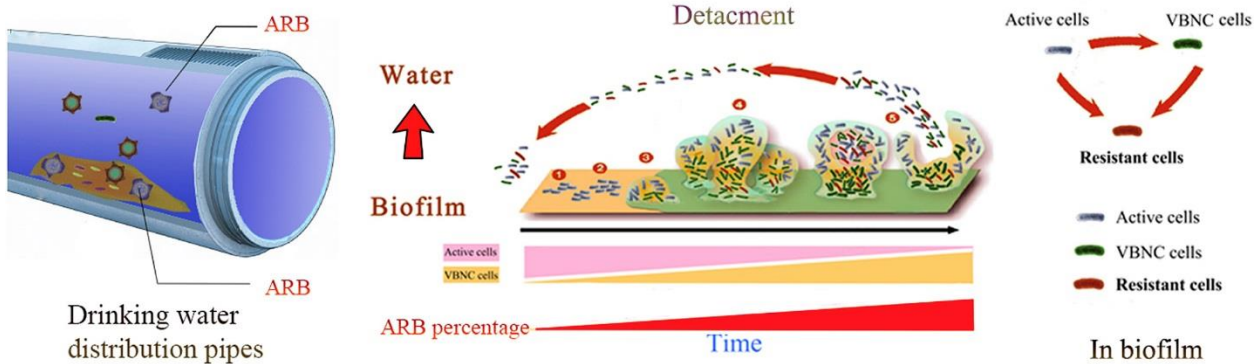
ανάπτυξης βακτηρίων κατά τη διάρκεια επεξεργασίας και διάθεσης του νερού (55). Τα βακτήρια που έχουν προσκολληθεί στα σωματίδια αποτελούν σοβαρό κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου αν είναι παθογόνα, γιατί έχουν υψηλότερη πιθανότητα να φτάσουν στο πόσιμο νερό βρύσης, και η μικροβιακή τους ποικιλομορφία και πληθώρα είναι συχνά υψηλότερες σε σχέση με τα βακτήρια που ζουν ελεύθερα (56). Συνεπώς, η πιθανότητα γενετικού υλικού που κωδικοποιείται για αντοχή στα μικρόβια είναι υψηλότερη στα βακτήρια που είναι προσκολλημένα σε σωματίδια γιατί τα κύτταρά τους βρίσκονται σχετικά κοντά. Επιπλέον, η παρουσία αντιβιοτικών στα συστήματα επεξεργασίας νερού μπορεί να αυξήσει την προσρόφηση παθογόνων βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά που βρίσκονται πάνω σε σωματίδια αυξάνοντας την κινητικότητά τους και τον κίνδυνο έκθεσης των ανθρώπων σε αυτά.

3.2 Χαλαρά ιζήματα

Οι μελέτες για την αντοχή στα αντιβιοτικά που σχετίζονται με τα χαλαρά ιζήματα παραμένουν λιγιστές, αν και οι αποικίες των μικροβίων στα χαλαρά ιζήματα αφορούν τουλάχιστον το 80% του συνόλου των βακτηρίων στα συστήματα επεξεργασίας πόσιμου νερού (57). Τα χαλαρά ιζήματα μπορεί να συσσωρεύονται στα συστήματα επεξεργασίας νερού με την εγκατάστασή τους στους αγωγούς από όπου μπορούν να μεταφερθούν κατά μήκος ολόκληρου του συστήματος επεξεργασίας. Καθώς εγκαθίστανται τα χαλαρά ιζήματα, συσσωρεύουν οργανική ύλη και ανόργανα θρεπτικά συστατικά, καθώς και εξωκυτταρικές πολυμερικές ουσίες, οι οποίες δημιουργούν ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον για την εγκατάσταση βακτηρίων και την ταχεία αναπαραγωγή της αντοχής στα μικρόβια (58). Έχουν βρεθεί σταθερές αποικίες βακτηρίων σε χαλαρά ιζήματα στα βιοϊμένα των αγωγών, στα στερεά απόβλητα και στον κύριο όγκο του νερού κατά μήκος των συστημάτων επεξεργασίας πόσιμου νερού, αλλά τα χαλαρά ιζήματα έχει βρεθεί ότι έχουν τις περισσότερες ποικιλόμορφες αποικίες. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο πληθυσμός και η ποικιλομορφία των βακτηριακών αποικιών στα χαλαρά ιζήματα εξαρτάται από την ποσότητα των χαλαρών ιζημάτων που βρίσκονται στο συγκεκριμένο τμήμα του συστήματος επεξεργασίας πόσιμου νερού (52). Τα χαλαρά εναιωρήματα συχνά ανασυντίθενται όταν συμβαίνουν κάποιες αιφνίδιες υδραυλικές αλλαγές. Συνεπώς, η απομάκρυνση χαλαρών ιζημάτων μέσω τεχνικών όπως η υπερδιήθηση και η νανοδιήθηση θα μπορούσαν να είναι πολύτιμες για τη μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά στα συστήματα επεξεργασίας πόσιμου νερού (59).

3.3 Βιοϋμένια

Η δημιουργία βιοϋμενίων είναι μία αντίδραση προσαρμογής η οποία πυροδοτείται από αντιβιοτικά και άλλα χημικά συμπεριλαμβανομένων των απολυμαντικών, συνεπώς τα μικρόβια στα βιοϋμένια είναι πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά από όσα βρίσκονται ελεύθερα (60). Τα βιοϋμένια λειτουργούν ως δεξαμενές στα συστήματα ύδατος και προάγουν την αντοχή μέσω των παρακάτω μηχανισμών: λειτουργούν ως καινούργια μικροπεριβάλλοντα τα οποία ευνοούν την διατήρηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων, αποτελούν φραγμό για τα αντιβιοτικά και προάγουν την ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των μικροβίων με το βιοϋμένιο (60). Τα βακτήρια μπορούν να αναπτυχθούν ξανά στους αγωγούς εξαιτίας της επακόλουθης μείωσης στο χλώριο και της αύξησης στα μικροβιακά θρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα την ταχεία αναπαραγωγή των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων (61). Η αναπαραγωγή των μικροβιακών αποικιών εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το χρόνο εγκατάστασης και τα υλικά του αγωγού. Η παρατεταμένη έκθεση στο χλώριο έχει δείξει ότι οδηγεί στον εμπλουτισμό της ανθεκτικής στα αντιβιοτικά *Pseudomonas aeruginosa*, αλλά η συνεχής έκθεση στο χλώριο αφαιρεί τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια (62). Σε αντίθεση, μία προηγηθείσα μελέτη έδειξε ότι η απολύμανση του πόσιμου νερού με τη χρήση χλωραμίνης δεν προκάλεσε αύξηση της αντοχής στα αντιβιοτικά της *P. aeruginosa* στο βιοϋμένιο (63). Αυτό συμβαίνει πιθανώς γιατί η χλωραμίνη μπορεί να μειώσει το μεταβολισμό της γλυκόζης όπως επίσης τη μικροβιακή ποικιλομορφία στο τρεχούμενο νερό αλλά όχι απαραίτητα το βιοϋμένιο εξαιτίας της παρουσίας εξωκυτταρικών πολυμερικών υποκατάστατων τα οποία μπορούν να δράσουν ως φραγμοί στη διάχυση (64). Μελέτη έχει δείξει ότι η συγκέντρωση και η σχετική αφθονία των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων στα βιοϋμένια και στο νερό που βρίσκεται στις παροχές νερού ήταν υψηλότερες από ότι στο νερό που βρίσκεται στα σημεία εισόδου του νερού. Επίσης, η σχετική αφθονία κάποιων πληθυσμών (π.χ. *Acinetobacter*, *Sphingomonas* και *Bradyrhizobium*) ήταν υψηλότερη στα σημεία εξόδου από ότι στο νερό βρύσης. Αυτοί οι πληθυσμοί βακτηρίων των βιοϋμενίων και του νερού βρύσης είχε διάφορα είδη ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Συνεπώς, η αποκόλληση αυτών των ειδών ήταν ένας πιθανός λόγος αύξησης των ανθεκτικών βακτηρίων στα σημεία εξόδου των αγωγών στα συστήματα διανομής πόσιμου νερού. Έτσι, η αποκόλληση των βιοϋμενίων θα μπορούσε να είναι ένας άλλος σημαντικός λόγος αύξησης της αντοχής στα αντιβιοτικά στο νερό βρύσης (65).



(65)

Εικ. 3.2 Βιοϋμένια και διασπορά ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων (ARB=Antibiotic Resistant Bacteria)

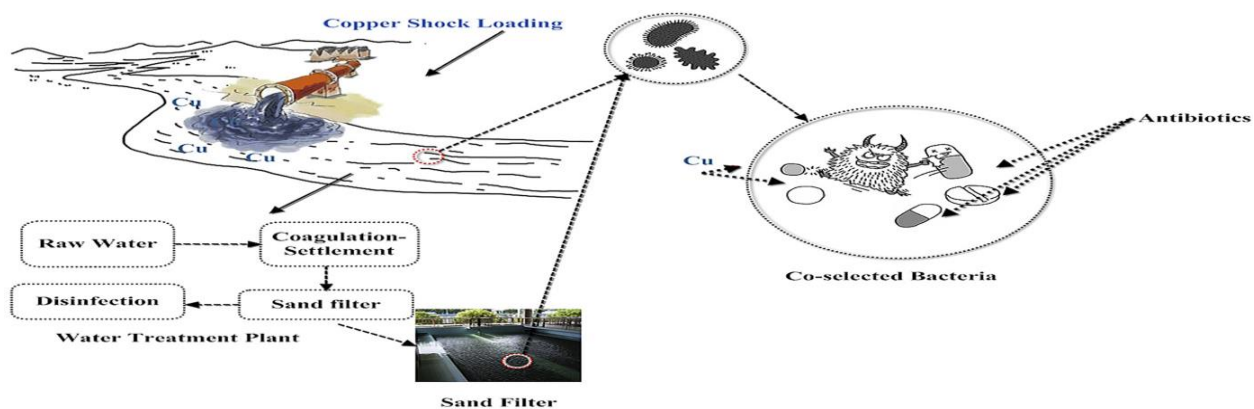
ΚΕΦ.4 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ

Τα ρυπογόνα βαρέα μέταλλα έχουν αναφερθεί ως αξιοσημείωτοι παράγοντες στην ανάπτυξη της αντοχής στα αντιβιοτικά και στους καθοριστές της (66). Μελέτη του 2006 έδειξε ότι ανθεκτικά στο χαλκό βακτήρια τα οποία απομονώθηκαν από το έδαφος που μολύνθηκε από χαλκό για ογδόντα χρόνια, εμφάνιζαν αντοχή στην τετρακυκλίνη, στην κινολόνη, στις κινολόνες, στη χλωραμφενικόλη και την αμπικιλίνη (67). Ενώ, σε μελέτη του 2013, το πλήθος των 63 ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονίδια σε φάρμες ζώων όπου τα βαρέα μέταλλα χρησιμοποιούνταν ως συμπληρώματα διατροφής φάνηκε ότι αυτά τα βαρέα μέταλλα ήταν ένας παράγοντας που προκαλεί την απελευθέρωση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων στο περιβάλλον (68).

Σε ένα σύστημα πόσιμου νερού, το βιοϋμένιο καθορίζει τη δομή της αποικίας των βακτηρίων (69). Το μικροβίωμα στο βιοϋμένιο του πόσιμου νερού αποτελεί μέρος των μη επεξεργασμένων υδάτων και είναι πιο πιθανό να φτάσει στις κατοικούμενες από ανθρώπους περιοχές μέσω του σχηματισμού βακτηριακής αποικίας στο σύστημα διανομής. Η διερεύνηση των μεταβολών της βακτηριακής αντοχής εντός αυτού, βοηθάει στην καλύτερη πρόβλεψη των κινδύνων και των απειλών για τη δημόσια υγεία.

Μελέτη σχετικά με τις επιπτώσεις μιας τυχαίας μόλυνσης του νερού μιας πηγής από βαρέα μέταλλα αποκάλυψε ότι το γεγονός αυτό δεν επηρέασε μόνο τις χημικές παραμέτρους του νερού της πηγής, αλλά είχε επίσης επιπτώσεις στην ανάπτυξη και την εξάπλωση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων. Τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν ότι αντοχή στα περισσότερα από τα αντιβιοτικά που επιλέχθηκαν ήταν αξιοσημείωτα αυξημένη, ενώ η πληθώρα των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων είχε εμπλουτιστεί σημαντικά από το χαλκό, που ήταν το μέταλλο που μελετήθηκε. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από αυτές τις αντοχές μπορούσαν να παραμείνουν για τουλάχιστον είκοσι ώρες μετά την αφαίρεση των ρυπογόνων παραγόντων. Οι μηχανισμοί δράσης αναλύθηκαν επίσης σε αυτή την μελέτη. Η ταχεία επιλογή πολυανθεκτικών στελεχών από το χαλκό θεωρήθηκε ως ο κύριος παράγοντας. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με την ανάλυση του μηχανισμού και της ποικιλομορφίας της συνεπιλογής των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων και των

ανθεκτικών στο χαλκό γονιδίων, οι μηχανισμοί διασταυρούμενης αντοχής και οι μηχανισμοί συνδυασμένης αντοχής θεωρήθηκε ότι εμπλέκονται στην προώθηση της αντοχής στα αντιβιοτικά στην παρούσα μελέτη. Περεταίρω έρευνα είναι αναγκαία σ' αυτό το πεδίο (70).



(70)

Εικ.4.1 Βαρέα Μέταλλα και αντιμικροβιακή αντοχή στο πόσιμο νερό.

ΚΕΦ.5 ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΦΙΛΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ

Ως μία τυπική διαδικασία επεξεργασίας του πόσιμου νερού, το βιοφίλτρο μπορεί να εμπεριέχει διάφορα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια εξαιτίας των βιοϋμενίων στο φίλτρο τα οποία εγκαθίστανται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας του φιλτραρίσματος. Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2020 σχετικά με τη χρήση βιοφίλτρων κατέληξε στα παρακάτω συμπεράσματα:

*Η χρήση βιοφίλτρων οδηγεί σε αύξηση στον σχετικό πληθυσμό των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων στο φιλτραρισμένο νερό.

*Η αναλογία των βακτηρίων που ήταν φορείς γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά ήταν μεγαλύτερη στα βαθύτερα στρώματα βιοφίλτρων σε σύγκριση με τα επιφανειακά στρώματα βιοφίλτρων και τα βιοφίλτρα παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια από ότι τα δείγματα νερού.

*Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια που διερευνήθηκαν συσχετιζόνταν με τα εξής είδη βακτηρίων: Proteobacteria, Acidobacteria και Nitrospirae.

Αυτά και το σύνολο των ευρημάτων της μελέτης αυτής βοηθά στην εκτίμηση των κινδύνων που σχετίζονται με τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια στο πόσιμο νερό (71).

ΚΕΦ.6 ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΑ ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ ΠΑΡΑΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ

Συνήθως οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στο πόσιμο νερό είναι πολύ χαμηλές για να προκαλέσουν αποτελεσματικά την επιλογή ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών, γεγονός που υποδεικνύει ότι παράγοντες διαφορετικοί από τα αντιβιοτικά θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διασπορά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Σχετική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014, έδειξε ότι οι μεταλλαξιγόνες δράσεις των μεταλλαξιγόνων απολυμαντικών παραπροϊόντων θα μπορούσαν να προάγουν την αντοχή στα αντιβιοτικά, ακόμα και την αντοχή σε πολλά αντιβιοτικά, γεγονός που μπορεί εν μέρει να ερμηνεύσει την έλλειψη ισορροπίας μεταξύ της παρουσίας των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και των επιπέδων των αντιβιοτικών στο πόσιμο νερό (72).

ΚΕΦ.7 ΦΑΡΜΑΚΑ-ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ

Η παρουσία και οι δυνητικοί κίνδυνοι των φαρμάκων στο περιβάλλον έχουν λάβει αυξανόμενο ενδιαφέρον παγκοσμίως στον ακαδημαϊκό και στον λαϊκό τύπο, καθώς και μεταξύ των ρυθμιστικών αρχών. Το 2010, η International Society of Doctors for the Environment πρότεινε το θέμα “Environmentally Persistent Pharmaceutical Pollutants” (EPPP) ως υποψήφιο επείγον θέμα υπό την Strategic Approach on International Chemicals Management (SAICM) του United Nation Environmental Programme (UNEP) (73). Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει αναγνωρίσει την επιβλαβή για το περιβάλλον προοπτική των μικρορυπαντών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2013/39/EU και εισήγαγε τα φαρμακευτικά είδη στην European Water Framework Directive (74).

Τα φαρμακευτικά είδη ως μικρορυπαντές ανιχνεύονται στα υπόγεια ύδατα, στα επιφανειακά ύδατα και στο πόσιμο νερό, όπως επίσης στη λυματολάσπη και στο έδαφος των αγροκαλλιεργειών. Μεγάλες ποσότητες φαρμάκων ανιχνεύονται στα αστικά λύματα τα οποία είναι μολυσμένα από ούρα ή κόπρανα ή από ακατάλληλα υπολείμματα. Οι διαθέσιμες τεχνολογίες για την επεξεργασία των λυμάτων δεν επιτρέπουν πλήρη εξάλειψη των φαρμακευτικών υπολειμμάτων, τα οποία κατά συνέπεια καταλήγουν στα επιφανειακά ύδατα όπως και στις αγροκαλλιεργείες και στις χωματερές ως υγρά απόβλητα και λυματολάσπη. Τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στην βιομηχανική εκτροφή ζώων συνήθως δεν διαπερνούν το κανάλι επεξεργασίας λυμάτων και υγρών αποβλήτων απευθείας μέσα στα επιφανειακά και στα υπόγεια ύδατα όταν τα περιττώματα των ζώων που βρίσκονται σε κτηνοτροφικές μονάδες χρησιμοποιούνται ως λίπασμα. Τελικά, αν και τα απόβλητα των φαρμακευτικών βιομηχανιών έχουν θεωρηθεί ελάχιστονος σημασίας, μελέτες έχουν δείξει ότι μερικές φορές αποτελούν σημαντικές τοπικές πηγές μετάδοσης μικρορυπαντών με επίπεδα τόσο υψηλά όσο και αυτά που προέρχονται από άλλες πηγές (75).

Τα αντιβιοτικά ως περιβαλλοντικοί μικρορυπαντές είναι ειδικού ενδιαφέροντος. Η ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση στην αντοχή στα αντιβιοτικά θεωρείται ότι συνδέεται στενά με την εξάπλωση της κακής και υπερβολικής χρήσης των αντιβιοτικών στους ανθρώπους, στα ζώα

και στην κτηνοτροφία (75). Διάφορες μελέτες έχουν ανιχνεύσει ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια στα δίκτυα πόσιμου νερού (76). Επιπλέον, ίχνη συγκεντρώσεων αντιβιοτικών στο περιβάλλον μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά την άγρια ζωή (76). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθώς και η Ευρωπαϊκή Ένωση συνιστούν για το λόγο αυτό την προσεκτική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στην ιατρική.

7.1 Φθοροκινολόνες

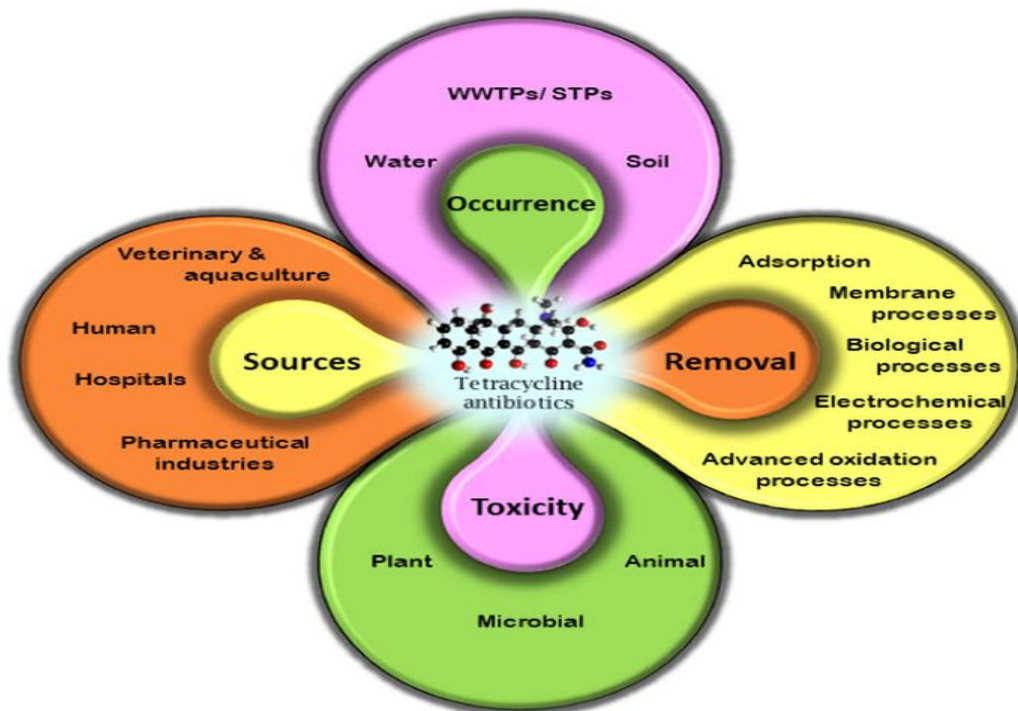
Οι φθοροκινολόνες είναι ένα ευρύ φάσμα οικογένειας αντιβιοτικών τα οποία είναι δραστικά κατά των gram-θετικών και των gram-αρνητικών βακτηρίων. Οι κινολόνες στην ιατρική χρησιμοποιούνται θεραπευτικά και στην κτηνιατρική χρησιμοποιούνται θεραπευτικά και ως μέτρο προφύλαξης. Οι οικοτοξικές επιπτώσεις των φθοροκινολονών σε οργανισμούς και στο περιβάλλον έχουν μελετηθεί διεξοδικά (77). Κάποιες κινολόνες, π.χ. η σιπροφλοξασίνη, βρέθηκαν σε ποικίλα περιβαλλοντικά δείγματα σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις σε υγρά λιπάσματα, στο έδαφος και στα επιφανειακά ύδατα. Οι κινολόνες έχουν φτωχή διάλυση στο νερό και τείνουν να συσσωρεύονται στη λυματολάσπη και στο περιβάλλον (78) και μελέτες έχουν ανιχνεύσει την παρουσία τους και στο πόσιμο νερό (79).

7.2 Τετρακυκλίνες

Η παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών από τους ανθρώπους παρουσίασε μία εκρηκτική αύξηση της τάξης του 65% από το 2000 έως το 2015 (από 21,1 σε 34,8 δισεκατομμύρια δόσεις ημερησίως). Αν εξακολουθήσει η ίδια τάση, η κατανάλωση υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί κατά 200% έως το 2030 (80). Τα αντιβιοτικά που καταναλώνονται περισσότερο είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, η τάξη των τετρακυκλινών, η τιγκεκυκλίνη (80).

Οι τετρακυκλίνες είναι ομάδα αντιβιοτικών ευρέως φάσματος τα οποία έχουν τεράστια εφαρμογή στην ιατρική την κτηνιατρική και την γεωργία. Η συνεχής απελευθέρωση υπολειμμάτων τετρακυκλινών στο περιβάλλον και η ανεπαρκής αφαίρεση μέσω των συμβατικών συστημάτων επεξεργασίας έχει ως αποτέλεσμα την έντονη παρουσία τους στο έδαφος, στα επιφανειακά ύδατα, στα υπόγεια ύδατα, και ακόμα και στο πόσιμο νερό. Καθώς η μόλυνση του υδάτινου ορίζοντα αποτελεί την κορυφή του παγόβουνου, και οι τετρακυκλίνες ανιχνεύονται σε συγκεντρώσεις στο έδαφος, στα ιζήματα, στη λυματολάσπη και στα λιπάσματα

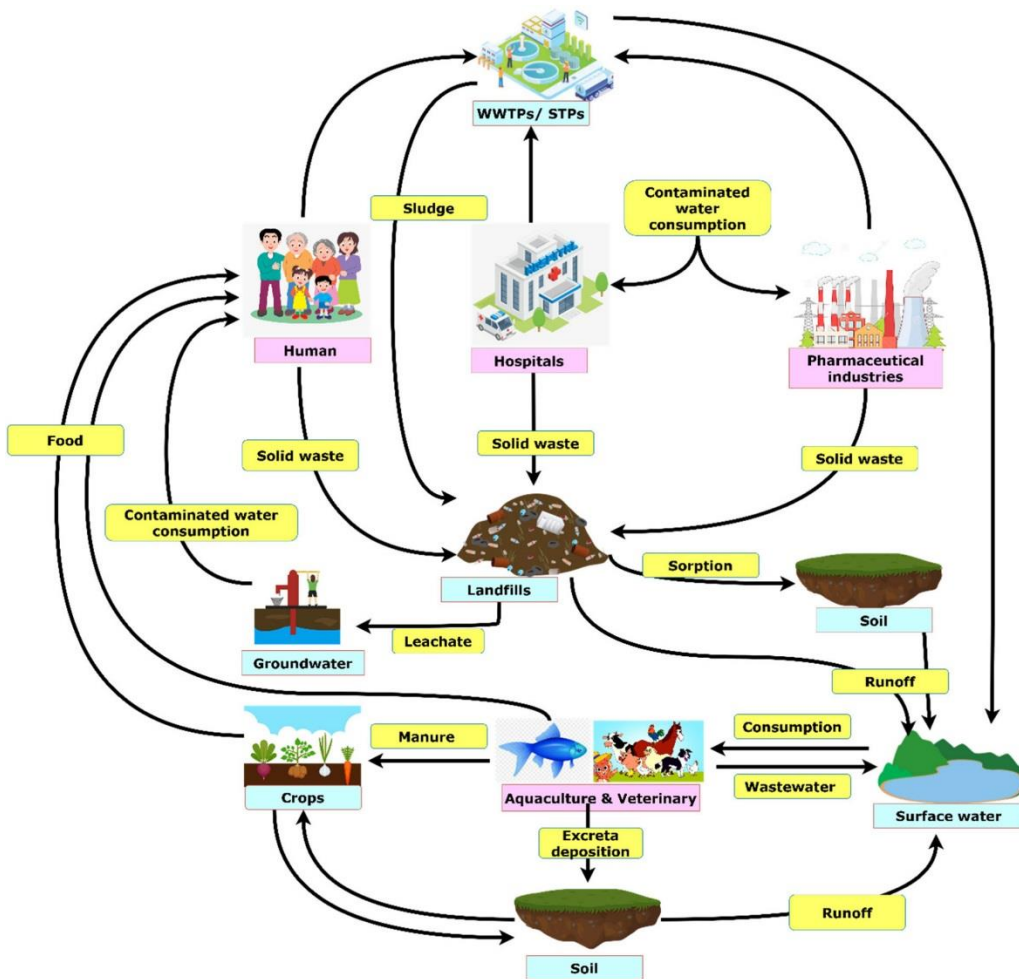
δεν επαρκεί να βασιζόμαστε στην αφαίρεσή τους στις συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας νερού.



(80)

Εικ.7.1 Τετρακυκλίνες-Η διασπορά τους στο περιβάλλον.

Η πορεία και η συμπεριφορά των φαρμάκων στο περιβάλλον εξαρτάται από τον δείκτη αποδόμησης, δέσμευσης και την ικανότητα απορρόφησης, την διαλυτότητα και την φωτοσταθερότητα. Τα κύρια μονοπάτια μεταφοράς των τετρακυκλινών στο περιβάλλον φαίνονται στην παρακάτω εικόνα. Οι τέσσερις παράμετροι που ευθύνονται για την συνεχή απελευθέρωση των τετρακυκλινών στο περιβάλλον είναι οι βιομηχανίες φαρμάκων, τα νοσοκομεία, η κατανάλωση από τους ανθρώπους και η χρήση στην κτηνιατρική.



(81)

Εικ. 7.2 Τα κύρια μονοπάτια μεταφοράς των τετρακυκλινών στο περιβάλλον.

Ιδιαίτερως ανησυχητική κατάσταση είναι η ανάπτυξη ανθεκτικών στις τετρακυκλίνες γονιδίων και μικροβίων, τα οποία μπορούν να αντισταθούν σημαντικά στη δράση των τετρακυκλινών και επιπλέον έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερ-ανθεκτικών βακτηρίων (82). Η ευρεία κατανάλωση των τετρακυκλινών και η παρουσία τους σε όλα σχεδόν τα κομμάτια του περιβάλλοντος προκαλεί ανησυχία σχετικά με τα ανθεκτικά στις τετρακυκλίνες παθογόνα και τα ανθεκτικά στις τετρακυκλίνες γονίδια (83). Μία πολύ μικρή συγκέντρωση αντιβιοτικών είναι ανεπαρκής για τη δημιουργία ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων. Σε αντίθεση με την χαμηλότερη σχετική συγκέντρωση των τετρακυκλινών στον υδάτινο ορίζοντα, οι πληθυσμοί των ανθεκτικών στις τετρακυκλίνες γονιδίων έχουν βρεθεί ότι είναι από γονίδια ανθεκτικά σε άλλα αντιβιοτικά (84).

Οι σουλφοναμίδες αποτελούν επίσης αντιβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στην κτηνιατρική και καθώς τα αντιβιοτικά υπολογίζεται ότι κατά 30-90% δεν μπορούν να αφομοιωθούν ή να μεταβολιστούν από τα ζώα, αποβάλλονται στο περιβάλλον στην αρχική τους μορφή με τα ούρα και τα κόπρανα των ζώων. Αυτό έχει ως συνέπεια την μόλυνση των επιφανειακών υδάτων και την ανάπτυξη ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων ακόμα και σε υποθεραπευτικές δόσεις (85).

Η παρακολούθηση της ποιότητας του νερού δίνει μία ιδέα για την τοξική συγκέντρωση στον υδάτινο ορίζοντα. Η βιοδιαθεσιμότητα των τοξικών ουσιών και η αλληλεπίδρασή τους με τους έμβιους οργανισμούς είναι πιθανώς άγνωστη με τις συνήθεις χημικές αναλύσεις. Τα αντιβιοτικά είναι πολύ σημαντικά γιατί δρουν ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς. Η αναπόφευκτη έκθεση των αντιβιοτικών προς μικροοργανισμούς που δεν αποτελούν στόχο και οι οποίοι έχουν σημαντικό ρόλο στο οικοσύστημα διαταράσσουν τη λειτουργία του οικοσυστήματος.

Καθώς αποτελούν στόχο, ως είδος και επίσης εξαιτίας της προκαρυωτικής τους φύσης, τα βακτήρια είναι περισσότερο ευαίσθητα στα αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά μπορούν να μεταβάλλουν τη βακτηριακή δομή, τη σύνθεση καθώς επίσης και να αλλάξουν τις λειτουργικές τους ιδιότητες (86).

Τα αντιβιοτικά σκοτώνουν αποκλειστικά τα βακτήρια και μπορούν να καταστρέψουν και βακτήρια πολύ χρήσιμα στο οικοσύστημα.

Για την εκτίμηση της βιολογικής ποιότητας των δικτύων ύδατος απαιτούνται διάφοροι ποσοτικοί δείκτες. Τα κολοβακτηριοειδή (*Eschericia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*) έχουν χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως ως κλασσικοί δείκτες (87).

Η επιστημονική κοινότητα αναζητά εκτενώς μία αποτελεσματική και πρακτική λύση στο πρόβλημα των αντιβιοτικών στο νερό. Τα πεδία έρευνας μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο: βιοχημικές (βιοαπορρόφηση, φυτοαποκατάσταση, φωτοαποικοδόμηση, βιοαντιδραστήρες μεμβρανών) και φυσικοχημικές (προσρόφηση, υπερδιήθηση, νανοδιήθηση, ανάστροφη ώσμωση, προηγμένη διαδικασία οξειδωσης, ηλεκτροχημικές διαδικασίες, υβριδικές διαδικασίες) τεχνολογίες επεξεργασίας (81).

ΚΕΦ.8 ΜΙΚΡΟΒΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Μία σχετικά μικρή λίστα παθογόνων ιών, βακτηρίων και πρωτοζώων φαίνεται ότι επαρκεί για την εκτίμηση των μικροβιακών κινδύνων και για την ενημέρωση μιας συστηματικής διαχείρισης του πόσιμου νερού. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κενά στα δεδομένα, π.χ. εντεροϊοί οι οποίοι προκαλούν ενδημικές λοιμώξεις στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται χαμηλής ποιότητας μέσα απολύμανσης και/ή συστήματα διανομής, καθώς και κίνδυνοι από μύκητες. Όπου η απολύμανση είναι το μοναδικό μέσο επεξεργασίας και/ή η διήθηση είναι φτωχή, η κρυπτοσποριδίαση, η πιο πιθανή εντερική νόσος η οποία ταυτοποιείται κατά τη διάρκεια εξάρσεων νόσων που μεταδίδονται μέσω του νερού, αλλά γενικά μη ανθρώπινοι μολυσματικοί γονότυποι εντοπίζονται επί απουσίας μετάδοσης μέσω περιττωμάτων ανθρώπων ή βοοειδών. Εντερικά βακτήρια μπορεί να προκαλούν επικίνδυνες καταστάσεις κατά τη διάρκεια μεγάλων επεισοδίων μετάδοσης ασθενειών μέσω κοπράνων τα οποία δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Γενικώς, η Λεγεωνέλλα που αφορά στη μετάδοση μέσω του νερού και τα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια μπορεί να προκαλούν κινδύνους στα σημεία έκθεσης ακολουθώντας τις ποικίλες χρήσεις του πόσιμου νερού.

Η παροχή ασφαλούς πόσιμου νερού είναι η μία από τις περισσότερο επιτυχείς παρεμβάσεις δημόσιας υγείας και αποτελεί προσδιοριστικό χαρακτηριστικό για μία ανεπτυγμένη χώρα. Παρ' όλα αυτά, η άγνοια των δυνητικών κινδύνων και η ακατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού και των διευθυντικών στελεχών που εργάζονται στις εγκαταστάσεις πόσιμου νερού έχει ως αποτέλεσμα εξάρσεις υδατογενών νοσημάτων σε εύπορες κοινωνίες (88). Επιπλέον, η αναζωπύρωση ασθενειών οι οποίες είχαν τεθεί υπό έλεγχο, όπως η χολέρα, μπορεί να εξαπλωθούν ραγδαία κατά τη διάρκεια περιόδων καταστροφών όταν τα συστήματα υγιεινής δεν είναι λειτουργικά και η επεξεργασία του νερού είναι ανεπαρκής. Σε κάποιο βαθμό, η διαφοροποίηση μεταξύ των κινδύνων από τα παθογόνα μεταξύ των ανεπτυγμένων περιοχών και εκείνων που είναι λιγότερο ανεπτυγμένες, ιδίως όσον αφορά στις ραγδαίως αναπτυσσόμενες περιοχές, είναι πλασματική και όχι πολύ χρήσιμη, όπως προκύπτει από παραδείγματα περιπτώσεων αρχικά τοπικής μετάδοσης και εν συνεχεία εξάπλωσης σε άλλες

χώρες μέσω της μετακίνησης των πληθυσμών, προκαλώντας επιδημίες (89), (90). Ουσιώδης είναι η αναγνώριση της ανάγκης ενός συνεχούς συστήματος ευρείας επαγρύπνησης, συνδυασμένο με ένα σύστημα πρόληψης περισσότερο από απλά μία προσέγγιση διαχείρισης ανταπόκρισης. Αυτή η προσέγγιση εφαρμόζεται παγκοσμίως με τον καλύτερο τρόπο χρησιμοποιώντας αρχές της βιομηχανίας τροφίμων Ανάλυσης Κινδύνου και Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (HACCP), προσέγγιση η οποία περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως Water Safety Plans (WSPs) (91), (92). Επιπροσθέτως, στους περιορισμούς του υπάρχοντος ρυθμιστικού πλαισίου είναι ότι μπορεί να είναι δύσκολο να εφαρμοστεί σε (ανεπτυγμένες) περιοχές που δεν έχουν ταυτοποιήσει μεγάλες εξάρσεις υδατογενών νοσημάτων για δεκαετίες.

Ακόμα και με συστήματα διαχείρισης πόσιμου νερού τα οποία λειτουργούν καλά υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία ότι τα απαρχαιωμένα συστήματα διανομής νερού είναι ευάλωτα σε υψηλή συχνότητα βλαβών κεντρικών αγωγών/ επισκευών και σχετιζόμενων απωλειών λόγω πίεσης που μπορεί να οδηγήσουν σε διείσδυση παθογόνων (93), (94). Επίσης, οι παραδοσιακές πρακτικές ελέγχου της προσαρμοστικότητας των απολήξεων των αγωγών μπορεί να μην ταυτοποιούν βραχείες περιόδους διείσδυσης στα συστήματα επεξεργασίας πόσιμου νερού ή βραχείες περιόδους χαμηλότερης της επεξεργασίας. Τέτοιες περιπτώσεις είναι αυτές που σχετίζονται με γεγονότα διασποράς βρώμικου νερού μέσω βροχοπτώσεων τα οποία φαίνεται να σχετίζονται με υδατογενείς γαστρεντερικές νόσους (95). Γενικώς, οι περιπτώσεις γαστρεντερικών νοσημάτων που οφείλονται στο νερό δεν έχουν ποσοτικοποιηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό, ακόμα και στις ανεπτυγμένες περιοχές, λόγω των αδυναμιών που εμφανίζει η επιτήρηση και συγκεκριμένες επιδημιολογικές μελέτες (96), (97). Για τις Ηνωμένες Πολιτείες (με περίπου 300 εκατομμύρια ανθρώπους) οι εκτιμήσεις των ετήσιων περιπτώσεων γαστρεντερικών νοσημάτων κυμαίνονται από 12-19 εκατομμύρια (98). Επιπροσθέτως, πέρα από τα δίκτυα επεξεργασίας νερού υπάρχει ένα τεράστιο δίκτυο υδραυλικών εγκαταστάσεων οι οποίες κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες επιτρέπουν την ανάπτυξη και την απελευθέρωση παθογόνων, πολλά από τα οποία προκαλούν αναπνευστικές ή δερματικές ασθένειες, όπως η προκαλούμενη από την *Legionella pneumophila* και από τα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (99). Τουλάχιστον στις Η.Π.Α., αυτά τα παθογόνα με βάση το νερό φαίνεται να προκαλούν υψηλότερο κόστος μέσω των νοσηλειών από ότι τα υδατογενή εντερικά παθογόνα (100). Εξαιτίας της περιβαλλοντικής ανάπτυξης ευκαιριακών παθογόνων με υδάτινη βάση, αρκετά

διαφορετικές αλλά γνωστές στρατηγικές ελέγχου (ο περιορισμός των στάσιμων υδάτων και ο έλεγχος της θερμοκρασίας και των απολυμαντικών) απαιτούνται για τις υδραυλικές εγκαταστάσεις, κυρίως στις νοσοκομειακές εγκαταστάσεις (101).

ΚΕΦ.9 ΥΔΑΤΟΓΕΝΗ (ΕΝΤΕΡΙΚΑ) ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Υπάρχουν πάνω από 500 υδατογενή παθογόνα (εντεριοί, βακτήρια) που δυνητικά προκαλούν κινδύνους στο πόσιμο νερό, τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί από την Υπηρεσία Περιβαλλοντικής Προστασίας των Η.Π.Α. (διαθέσιμο στο http://www.epa.gov/safewater/ccl/pdfs/report_ccl3_microbes_univers_e.pdf).

Πολλές χώρες έχουν αναπτύξει στόχους σε παραμέτρους που αφορούν στο πόσιμο νερό και βασίζονται στην εκτίμηση του μικροβιακού κινδύνου (91).

9.1 ΕΝΤΕΡΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Τα κλασσικά υδατογενή εντερικά βακτήρια περιλαμβάνουν το *Vibrio cholerae* (ορότυποι O1 και O139, που προκαλούν χολέρα), η *Salmonella enterica* (υπότυπος *enterica* ορότυπος Typhi, που προκαλεί τύφο) και *Shigella* spp. (τέσσερα είδη τα οποία προκαλούν δυσεντερία), τα οποία έχουν ελεγχθεί σε μεγάλο βαθμό με την επεξεργασία/απολύμανση του νερού και κατά συνέπεια, σπανίως αποτελούν θέμα λόγω του πόσιμου νερού στις ανεπτυγμένες περιοχές, μεταδίδονται ωστόσο από άνθρωπο σε άνθρωπο και τροφιμογενώς.

Η ανοχή στα αντιβιοτικά αποτελεί ένα θέμα επείγουσας σημασίας που μπορεί να αφορά όλα τα παρακάτω βακτήρια στο πόσιμο νερό:

| | | | |
|--|---|--|---|
| <i>Aeromonas hydrophila</i> ^c | <i>Acinetobacter baumannii</i> ^c | <i>Legionella longbeacheae</i> ^d | <i>Acinetobacter baumannii</i> ^c |
| <i>Campylobacter coli</i> | <i>Arcobacter butzleri</i> | <i>Legionella micdadei</i> ^d | <i>Aeromonas hydrophila</i> ^c |
| <i>C. jejuni</i> | <i>Helicobacter pylori</i> | <i>Legionella pneumophila</i> ^d | ARB (<i>Afipia</i> , <i>Bosea</i> , <i>Parachlamydia</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>) ^d |
| <i>Salmonella enterica</i> (non-typhoid) | <i>Clostridium difficile</i> ^c | <i>Escherichia coli</i> O157:H7 ^f | <i>E. coli</i> (toxigenic strains) |
| <i>Shigella sonnei</i> | <i>Listeria monocytogenes</i> | NTM ^{c,d,g} | <i>Listeria monocytogenes</i> ^d |
| | <i>Pseudomonas</i> | | <i>Staphylococcus aureus</i> ^c |
| | | | <i>Stenotrophomonas</i> |

| | | | |
|-------------------------------------|---|--|--------------------|
| <i>Vibrio cholerae</i> ^c | <i>aeruginosa</i> ^c <i>Staphylococcus aureus</i> ^c <i>Yersinia enterocolitica</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c | <i>maltophilia</i> |
|-------------------------------------|---|--|--------------------|

(102)

Πίνακας. 9.1 Υδατογενή εντερικά βακτήρια.

Αυτά τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια μπορούν να μεταφερθούν οριζοντίως μεταξύ των αρχικών και των εντερικών παθογόνων βακτηρίων και παρουσιάζουν υψηλότερη επικινδυνότητα η οποία οφείλεται σε αστοχίες στην αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής (102). Μέσα στις νοσοκομειακές εγκαταστάσεις, υπάρχει επίσης μία σημαντική υγειονομική επιβάρυνση λόγω του επιπολασμού της ανθεκτικής στα αντιβιοτικά *Pseudomonas aeruginosa* και του *Clostridium difficile*, και καθώς το τελευταίο δημιουργεί σπόρια μπορεί να παραμένει στα υγρά απόβλητα και στα νερά των ποταμών και τελικά καταλήγει στο πόσιμο νερό, και η ανθεκτική στα αντιβιοτικά *P. aeruginosa* μπορεί να αναπτυχθεί μετά την επεξεργασία του νερού. Ο ανθεκτικός στα αντιβιοτικά *Staphylococcus aureus* αποτελεί επίσης δυνητικό κίνδυνο μέσω των ζώων συντροφιάς, στο νερό (103).

Ιδιαίτερης σημασίας για τη δημόσια υγεία, είναι το γεγονός ότι ακόμα και πολύ γνωστά βακτήρια χάνουν την ικανότητα που έχουν να καλλιεργούνται όταν μετακινούνται από πρόσφατη κυτταρική ανάπτυξη μέσα στο έντερο, στο υδατινό περιβάλλον. Η κατάσταση αυτή κατά την οποία δημιουργούνται βιώσιμα αλλά μη καλλιεργήσιμα κύτταρα, είναι σημαντική για το πόσιμο νερό και για τη δημόσια υγεία εξαιτίας της δυνατότητας που έχουν να μολύνουν τους ανθρώπους (104), όταν δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της απολύμανσης του νερού (105).

Ιδιαίτερη συσχέτιση με την απολύμανση του νερού έχουν κυτταρικοί σχηματισμοί με υψηλή αντοχή που διευκολύνουν την επιβίωση των βακτηρίων υπό την παρουσία στρεσογόνων παραγόντων, τα οποία είναι γνωστά ως εμμέμοντα κύτταρα (106). Υπάρχει πάντα ένα τμήμα αυτών των κυττάρων σε ένα πληθυσμό ως αναστρέψιμη κατάσταση που δεν αναπαράγεται, ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών. Αυτά τα κύτταρα μπορεί

να αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό πληθυσμού βακτηρίων (106). Μπορεί να συμβάλλουν στην αδυναμία πλήρους απολύμανσης του πόσιμου νερού (107).

ΚΕΦ. 10 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΦΥΣΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Η αντοχή στα αντιβιοτικά η οποία σχετίζεται με την κλινική πράξη, και βρίσκεται στα παθογόνα και στα ευκαιριακά βακτήρια έχει αυξηθεί σε ανησυχητικά επίπεδα, κυρίως σε περιοχές με ισχυρή ανθρώπινη παρέμβαση. Ωστόσο, η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι μία φυσική ιδιότητα των βακτηρίων, η οποία παρατηρείται σε περιβάλλοντα με μειωμένες ή μηδενικές ανθρωπογενείς παρεμβάσεις όπως η άγρια φύση και απομακρυσμένες ζώνες της Γης (108). Εν μέρει αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η παραγωγή αντιβιοτικών είναι αρχαία στη φύση, εδώ και πάνω από ένα εκατομμύριο και ένα δισεκατομμύριο χρόνια (109). Κατά την αρχέγονη ανάπτυξη, κύτταρα αντί να ανταγωνίζονται μεταξύ τους, βρίσκονταν σε μία κοινή αρμονία για να μοιραστούν ένα εξελικτικό πλεονέκτημα και την συμβιωτική συνύπαρξη των μικροβίων σε βιοϊμμένα, σε λειχήνες και σε μία μεταβολικά αδρανή κατάσταση, Αυτό είναι καλά τεκμηριωμένο. Η χημική επικοινωνία, ένα ουσιαστικό γνώρισμα σε τέτοιους μικτούς πληθυσμούς, βοηθάει τους μικροοργανισμούς να συντονίζονται μεταξύ τους με ένα ενορχηστρωμένο τρόπο. Πιθανώς τα μικρομοριακά αντιβιοτικά λειτουργούν ως σύνδεσμος μεταξύ των μικροβίων. Έχει διατυπωθεί ότι αντιβιοτικά στα πρώιμα στάδια της βιοχημικής εξέλιξης είχαν κάποιες λειτουργίες οι οποίες αποτελούσαν μεσολαβητές, μέσω της αλληλεπίδρασης με αρχέγονους μακρομοριακούς υποδοχείς. Αργότερα πολλοί από αυτούς τους χαμηλού μοριακού βάρους αλληλοεπιδρώντες ‘συνεργάτες’ ενεπλάκησαν στο να ανταγωνιστούν τις αρχικές θέσεις υποδοχής στη μακρομοριακή δομή και κατά συνέπεια να μεταδώσουν την ιδιότητα της αντιβίωσης. Από μία ευρύτερη προοπτική εξελικτικής και οικολογικής άποψης, τα αντιβιοτικά, εκτός από το να έχουν μια δράση αναστολής της ανάπτυξης, φαίνεται πως έχουν ένα ρόλο δια- και έσω- τομεακής επικοινωνίας σε ποικίλα οικοσυστήματα. Κάτω από κανονικές, φυσιολογικές συνθήκες οι μικροοργανισμοί στο θαλάσσιο και εδαφικό περιβάλλον τους παράγουν αντιβιοτικά σε υπο-ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις. Τα αντιβιοτικά πιστεύεται ότι δεν παρουσιάζουν κάποια αντιβιοτική δραστηριότητα σε συγκεντρώσεις κάτω του 1/100 των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων. Αντί αυτού, πολλά αντιβιοτικά είναι γνωστό ότι έχουν βιολογικές δράσεις.

Λειτουργίες τόσο ποικιλόμορφες όσο η μοριακή σηματοδότηση, η ενεργοποίηση της μεταγραφής, η βελτιωμένη μεταφορά γονιδίων, η διέγερση της βακτηριακής προσκόλλησης, η αυξημένη συχνότητα μετάλλαξης ή η καταστολή της λοιμογονικότητας, έχουν αποδοθεί στα αντιβιοτικά που παράγονται στη φύση (110). Τελικά, αυτές οι λειτουργίες θα ποικίλουν μεταξύ των βακτηρίων στόχων και θα εξαρτώνται από το γενετικό και φυσιολογικό περιβάλλον του κυττάρου. Συνεπώς, οι μηχανισμοί της φυσικής αντοχής στα αντιβιοτικά είναι εκείνοι που κάνουν αυτά τα μόρια ικανά να ανταγωνίζονται τις κανονικές λειτουργίες του βακτηριακού κυττάρου (110).

Σε κατάλληλες συγκεντρώσεις, τα αντιβιοτικά στοχεύουν στη φυσιολογία και τη βιοχημεία των βακτηρίων, προκαλώντας θάνατο του μικροβιακού κυττάρου ή την αναστολή της ανάπτυξής του. Ένας σημαντικός αριθμός των αντιβιοτικών επηρεάζει τα τοιχώματα του κυττάρου ή τις μεμβράνες (π.χ. οι β-λακτάμες και τα γλυκοπεπίδια), ενώ διάφορα άλλα ασκούν την αντιβακτηριακή τους δράση στοχεύοντας στους μηχανισμούς πρωτεϊνικής σύνθεσης, αλληλοεπιδρώντας με ριβοσωμιακές υπομονάδες και περιλαμβάνουν αντιβιοτικά όπως οι μακρολίδες, η χλωραμφενικόλη, οι τετρακυκλίνες, η λινεζολίδη και οι αμινογλυκοσίδες. Άλλοι 'μηχανιστικοί' παράγοντες περιλαμβάνουν μόρια που παρεμβαίνουν στη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέος (π.χ. οι φθοροκινολόνες και η ριφαμπίνη), ενώ κάποιες άλλες ασκούν την επίδρασή τους παρεμβαίνοντας στα μεταβολικά μονοπάτια (π.χ. οι σουλφοναμίδες και ανάλογα του φολικού οξέος) ή με τη διατάραξη της δομής της βακτηριακής μεμβράνης (π.χ. οι πολυμυξίνες, η δαπτομυκίνη και άλλες).

Η φυσική αντοχή στα αντιβιοτικά έχει μελετηθεί σε βάθος στα βακτήρια του εδάφους. Ωστόσο, δεν περιορίζεται σε αυτά, και έχει επίσης αναφερθεί σε άλλα περιβάλλοντα, συμπεριλαμβανομένου και του νερού.

Τα μεταλλικά νερά και τα νερά των πηγών αποτελούν καλό παράδειγμα βιοτόπων φυσικού νερού αφού αυτοί οι φορείς ύδατος προέρχονται από υπόγειες πηγές και προστατεύονται από την ανθρώπινη παρέμβαση (110). Αντίθετα από το νερό βρύσης, το μεταλλικό και το νερό των πηγών δεν μπορεί να απολυμανθεί από κανένα είδος επεξεργασίας για να αφαιρεθούν ή να εξοντωθούν μικροοργανισμοί (111) και, συνεπώς, το μικροβίωμά του αντικατοπτρίζει τους φυσικούς πληθυσμούς του υδροφόρου ορίζοντα. Λόγω του ότι αυτό το είδος νερού είναι

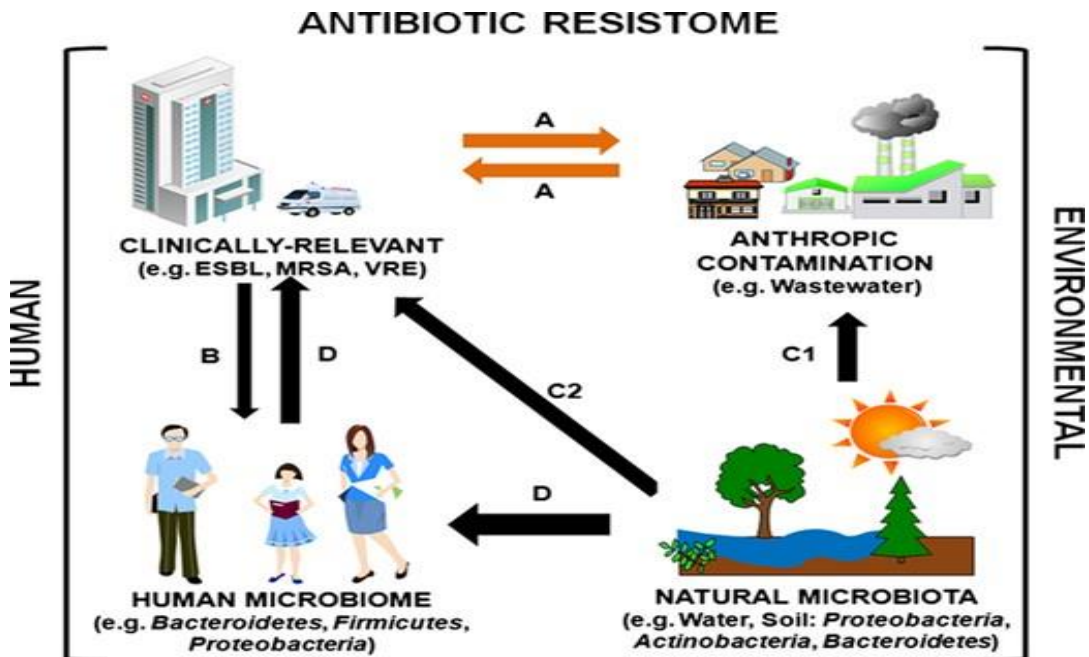
γνωστό ότι περιέχει ένα πλούσιο μικροβίωμα και προορίζεται για να ανθρωπίνη κατανάλωση, πολλές έρευνες έχουν μελετήσει την παρουσία των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτήρια. Από τις μελέτες αυτές έχει προκύψει η ύπαρξη βακτηρίων ανθεκτικών σε πολλά αντιβιοτικά κατανεμημένα σε ποικίλα γένη και είδη (Afipia, Bosea, Brevundimonas, Ochrobactrum, Curvibacter, Ralstonia, Variovorax, Acinetobacter, Klebsiella, Moraxella, Pseudomonas, Flavobacterium, Pedobacter, Arthrobacter, Corynebacterium, Microbacterium, Micrococcus, Bacillus, Kurthia, και Staphylococcus). Τα βακτήρια του εμφιαλωμένου νερού των πηγών μπορεί να εμφανίσουν αντοχή σε περισσότερα από 20 αντιβιοτικά που ανήκουν σε οχτώ διαφορετικές τάξεις, συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς, των καρβαπενεμών και των φθοροκινολόνων (112). Είναι αξιοσημείωτο το ότι, γενικά, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και σε διαφορετικές περιστάσεις δείχνουν ότι το φυσικό μικροβίωμα του μεταλλικού νερού και του νερού των πηγών περιέχει μυριάδες ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, όπως στα παρθένα εδάφη και στα αρχαία μόνιμα παγωμένα δείγματα. Πολλοί από αυτούς τους (πολύ-) ανθεκτικούς φαινότυπους είναι πιθανώς εγγενείς σε αυτά τα βακτήρια και η μεταφορά αντοχής σε ανθεκτικά βακτήρια που σχετίζονται με τον άνθρωπο θεωρείται πολύ απίθανη. Αυτές οι σκέψεις απαιτούν περαιτέρω συζήτηση σχετικά με τη φύση της περιβαλλοντικής αντοχής στα αντιβιοτικά (113).

ΚΕΦ.11 ΜΙΚΡΟΒΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Αυξανόμενες αποδείξεις σχετικά με την ποικιλομορφία, τις μεταβολικές και λειτουργικές ικανότητες του μικροβιώματος που σχετίζονται με το ανθρώπινο σώμα δείχνουν ότι ο μικροβιακός πληθυσμός παίζει σημαντικούς ρόλους σε καταστάσεις ασθένειας και υγείας, αν και οι ρόλοι τους δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως (114). Μικροοργανισμοί οι οποίοι αποικίζουν ή μολύνουν τους ανθρώπους μπορεί να προέρχονται από πρωτεύοντα οικοσυστήματα, και όχι από το ανθρώπινο σώμα, και παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατάσταση υγείας ή ασθένειας. Η έκφραση «σχετιζόμενο με τον άνθρωπο μικροβίωμα» αναφέρεται συνεπώς σε όλους τους μικροοργανισμούς που είναι ικανοί να αποικίσουν ή να μολύνουν ένα άνθρωπο ξενιστή ανεξάρτητα από το ποιο είναι το αρχικό του περιβάλλον.

Δύο σημεία τομής αναμένονται μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και των υδάτινων οικοσυστημάτων. Το ένα αφορά στην απελευθέρωση βακτηρίων από τους ανθρώπους στα λύματα. Το άλλο αφορά σε βακτήρια τα οποία βρίσκονται στο πόσιμο νερό και ανιχνεύονται επίσης στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Όσον αφορά στην πρώτη περίπτωση, μόνο ένα μικρό τμήμα βακτηρίων που αποβάλλεται από τους ανθρώπους ανιχνεύεται στα λύματα και ακόμα μικρότερο στα επιφανειακά ύδατα και αυτά τα βακτήρια παρουσιάζουν χαμηλή αντοχή στα αντιβιοτικά.

Η εκτίμηση της δεύτερης περίπτωσης είναι ακόμα πιο δύσκολη. Η ύπαρξη ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων στο πόσιμο νερό μπορεί να είναι σημαντική εξαιτίας των επιβλαβών συνεπειών που μπορεί να έχουν στην ανθρώπινη υγεία. Σε αυτή την περίπτωση η μετάδοση θα μπορούσε να γίνει άμεσα από τα βακτήρια του νερού στους ανθρώπους, ή έμμεσα, μέσω μετάδοσης των ανθεκτικών γονιδίων από τα βακτήρια του νερού σε βακτήρια που σχετίζονται με τους ανθρώπους.

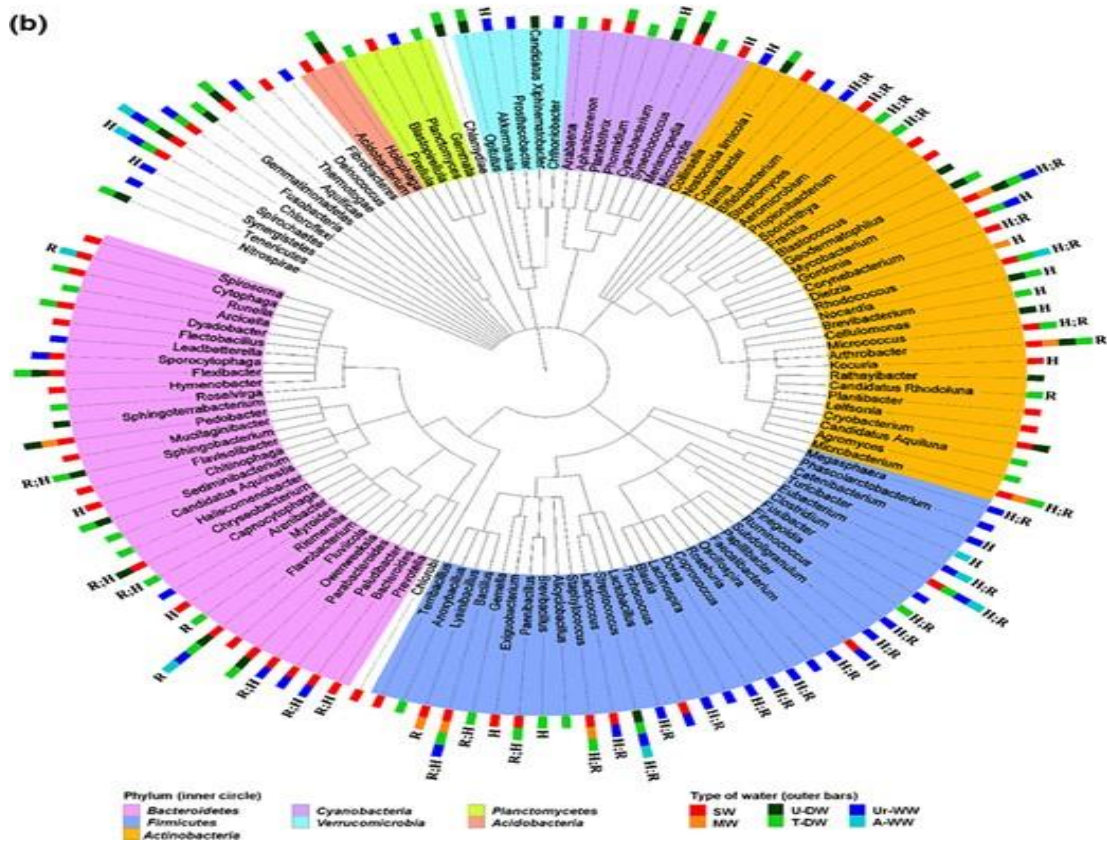
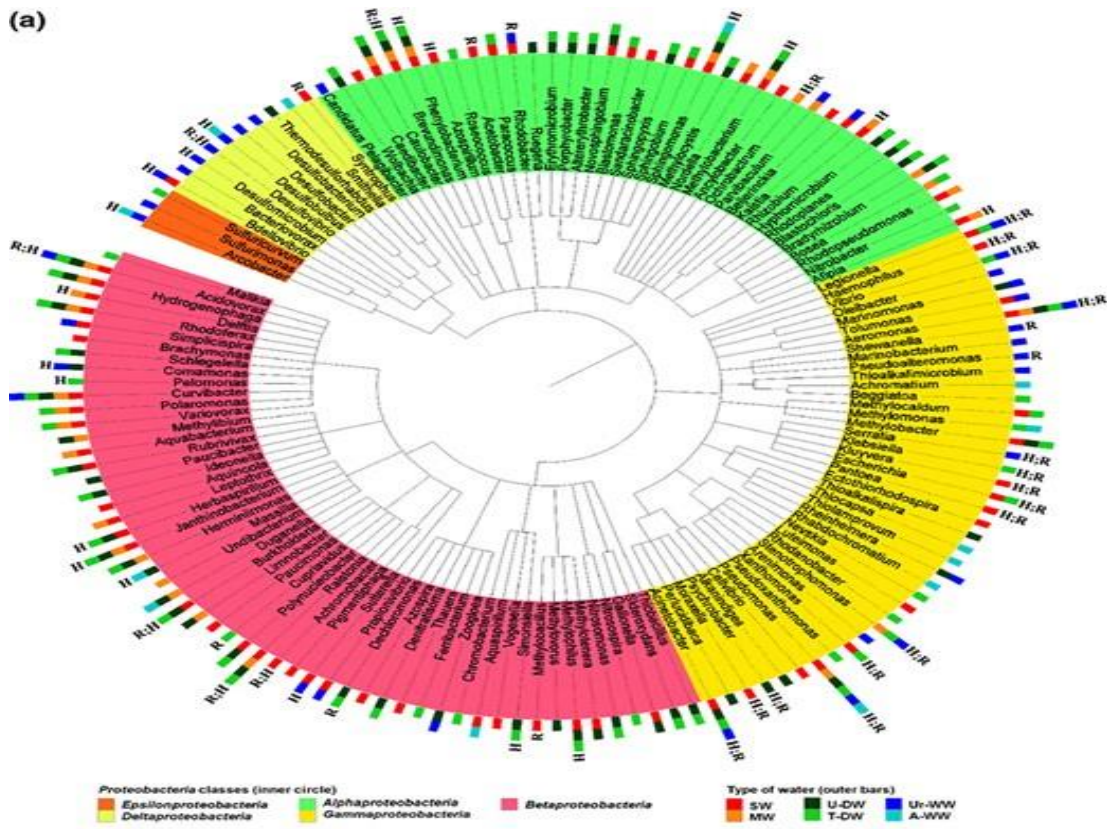


Εικ. 11.1 Υπόθεση σχετικά με τη σχέση μεταξύ της περιβαλλοντικής αντοχής και της ανθρώπινης αντοχής στα αντιβιοτικά.- (A) κύκλος γνωστών σχετικών με την κλινική πράξη παραγόντων αντοχής στα αντιβιοτικά, (B) μεταφορά γενετικών παραγόντων αντοχής στα αντιβιοτικά από βακτήρια που σχετίζονται με την κλινική πράξη στο ανθρώπινο μικροβίωμα, (C) μεταφορά γενετικών παραγόντων αντοχής στα αντιβιοτικά από το φυσικό οικοσύστημα σε βακτήρια που σχετίζονται με την κλινική πράξη είτε αναπτύσσονται ταχέως στο περιβάλλον (C1) ή οι άνθρωποι είναι ξενιστές τους (C2); (D) έμμεση μεταφορά παραγόντων αντοχής στα αντιβιοτικά από το φυσικό οικοσύστημα σε βακτήρια που σχετίζονται με την κλινική πράξη μέσω του ανθρώπινου μικροβιώματος.

Η ύπαρξη βακτηρίων της ίδιας γενεαλογίας στο πόσιμο νερό και στο ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να είναι μία ένδειξη της προσαρμοστικότητας αυτών των βακτηρίων στο ανθρώπινο σώμα. Επιπροσθέτως, μπορεί να υποδεικνύει την δυνητική του ικανότητα, κάτω από ευνοϊκές συνθήκες, π.χ. αντιβιοθεραπεία, να υποστεί οριζόντια επιλογή ή να προάγει την οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Η έρευνα ομάδων βακτηρίων που βρέθηκαν σε διάφορα οικοσυστήματα στον κατάλογο του Human Microbiome Project του NIH (National Institutes of Health = πρωτοβάθμια υπηρεσία στις Η.Π.Α., υπεύθυνη για την βιοϊατρική έρευνα και την έρευνα δημόσιας υγείας) (<http://www.hmpdacc.org/catalog/>) αποκάλυψε ότι 35 ομάδες οι οποίες βρέθηκαν στο επεξεργασμένο πόσιμο νερό μπορούν επίσης να ανιχνευθούν στο ανθρώπινο

μικροβίωμα (π.χ. στο γαστρεντερικό σύστημα, στη στοματική κοιλότητα ή στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένων και των δερματικών βλαβών). Πανομοιότυπα, 19 γενεαλογίες που βρέθηκαν στο μεταλλικό νερό μπορούν επίσης να βρεθούν στο ανθρώπινο μικροβίωμα.

Εικ. 11.2 Βακτηριακή ποικιλομορφία-Το δένδρογράμμα που ακολουθεί απεικονίζει τη βακτηριακή ποικιλομορφία [(a) Κατηγορίες Πρωτεοβακτηρίων και (b) άλλες συνομοταξίες] που παρατηρούνται σε διαφορετικά είδη νερού, παρουσία στο ανθρώπινο μικροβίωμα (H) και προηγούμενη περιγραφή γονιδίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Διαφορετικές συνομοταξίες ή κατηγορίες Πρωτεοβακτηρίων (εσωτερικός κύκλος) παρουσιάζονται με διαφορετικά χρώματα και η παρουσία σε διαφορετικά είδη νερού παρουσιάζονται από τις εξωτερικές ράβδους. Είδη νερού: SW, surface water (επιφανειακά ύδατα) που περιλαμβάνουν W (wetlands=υδροβιότοποι), R (rivers=ποτάμια), L (lakes=λίμνες), MW, mineral drinking water (μεταλλικό πόσιμο νερό) το οποίο επίσης περιλαμβάνει το νερό των πηγών, U-DW (untreated drinking water=μη επεξεργασμένο πόσιμο νερό), Ur-WW, urban domestic wastewater (αστικό οικιακό πόσιμο νερό) που μπορεί επίσης να περιλαμβάνει βιομηχανικά λύματα, A-WW, animal wastewater (ζωικά λύματα) (113).



Βακτήρια του γένους *Burkholderia*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* ή *Clostridium*, που όλα έχουν υψηλή δυνατότητα να αποκτήσουν ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια, μπορούν να βρεθούν στο πόσιμο νερό και στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Άλλα όπως μέλη του γένους *Sphingomonas* ή *Methylobacterium* τα οποία παρουσιάζουν αντοχή σε αρκετά αντιβιοτικά, μπορούν επίσης να βρεθούν σε υδάτινα περιβάλλοντα και στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το νερό μπορεί, άμεσα ή έμμεσα, να μεταφέρουν βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στο ανθρώπινο μικροβίωμα.

Το νερό και το έδαφος θεωρούνται σημαντικές δυνητικές δεξαμενές αντοχής στα αντιβιοτικά είτε φυσικές ή εξαιτίας των ζώων (και της κοπριάς που χρησιμοποιείται ως λίπασμα) και εξαιτίας των ανθρώπων οδηγώντας στην περιβαλλοντική μόλυνση. Ωστόσο, πλην μερικών καλά τεκμηριωμένων περιπτώσεων, είναι δύσκολο να καταδειχθεί το μονοπάτι που ακολουθούν τα ανθεκτικά γονίδια από το περιβάλλον στα σχετικά με την κλινική πράξη βακτήρια ή να διαλευκανθούν οι μηχανισμοί που καθιστούν δυνατή μία τέτοια μεταφορά. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αντοχή του ανθρώπινου εντέρου στα αντιβιοτικά περιλαμβάνει μυριάδες ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων τα οποία δεν έχουν ταυτοποιηθεί πριν και εξελικτικά απέχουν από τα τρέχοντα γνωστά ανθεκτικά γονίδια. Ο αυξανόμενος αριθμός ακολουθιών του γονιδιώματος υποστηρίζει αυτή την παρατήρηση (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>). Το ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να αποτελεί το σύνδεσμο μεταξύ των παθογόνων του περιβάλλοντος και των παθογόνων του ανθρώπου.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά επιφέρει ριζικές και μακροπρόθεσμες ανακατατάξεις στο ανθρώπινο μικροβίωμα, που χαρακτηρίζονται από την αύξηση των Πρωτεοβακτηρίων και την ταυτόχρονη μείωση άλλων ομάδων όπως τα Bacteroidetes ή τα Firmicutes. Τελικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (π.χ. αντιβιοθεραπεία), μικρά ή κρυφά τμήματα της ανθρώπινης αντοχής στα αντιβιοτικά μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές μικροβιακές ή γονιδιακές ανακατατάξεις, υπεύθυνες για την ανάπτυξη της αντοχής. Προφανώς, η περιβαλλοντική αντοχή και η αντοχή λόγω των παθογόνων βακτηρίων δεν είναι διακριτές, με τα ίδια γονίδια να ανιχνεύονται και στις δύο περιπτώσεις, αν και με μεγαλύτερη συχνότητα στην αντοχή που οφείλεται στα παθογόνα βακτήρια (113).

ΚΕΦ.12 ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Ήδη έχει αναφερθεί ότι πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή των αντιβιοτικών στη φροντίδα της υγείας των ανθρώπων και των ζώων θα μπορούσαν να επιταχύνουν την εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων σε διαφορετικά τμήματα του υδροφόρου ορίζοντα, δηλαδή στα υγρά απόβλητα των νοσοκομείων, στα υγρά απόβλητα των εγκαταστάσεων επεξεργασίας νερού και στο νερό βρύσης (115), (116), (117).

Η εκτεταμένη χρήση των αντιβιοτικών έχει προκαλέσει τον πολλαπλασιασμό των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και ακολούθως η οριζόντια μεταφορά γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την ευρεία διασπορά ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων στο περιβάλλον (118),(119).

Σε διαφορετικά τμήματα νερού στον κόσμο, ποικίλα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια αντιστοιχούν στις μακρολίδες, στις τετρακυκλίνες, στις κινολόνες και στις σουλφοναμίδες (120). Η εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων στο νερό έχει προκαλέσει μεγάλη ανησυχία εξαιτίας της πιθανότητας εκατομμυρίων θανάτων έως το 2050 (121). Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (CDC) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια στο περιβάλλον είναι ένα από τα πιο κρίσιμα θέματα δημόσιας υγείας αυτού του αιώνα (122). Συνεπώς, ο έλεγχος της απελευθέρωσης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων στο υδάτινο περιβάλλον είναι ύψιστης σημασίας.

Οι περισσότερες από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας ύδατος δεν επαρκούν για την αφαίρεση των αντιβιοτικών (123), (124),(125). Δυστυχώς, όταν υψηλά επίπεδα λυματολάσπης εναποτίθενται σε εγκαταστάσεις βιολογικού καθαρισμού, τα μικρόβια προκαλούν πολλαπλασιασμό των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων (126), (127), (128). Για την επεξεργασία του πόσιμου νερού χρησιμοποιούνται η χλωρίωση, η χλωραμίνωση και η υπεριώδης ακτινοβολία για την αδρανοποίηση παθογόνων μικροοργανισμών (129), (130), (131), (132), (133), (134). Η χρήση χλωρίου για την αδρανοποίηση των ανθεκτικών στα

αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων έχει δώσει αντικρουόμενη αποτελεσματικότητα (135). Επίσης, μελέτη έχει δείξει ότι τα υπόλοιπα του χλωρίου μετά την επεξεργασία συμπεριφέρονταν όπως τα αντιβιοτικά που προήγαγαν την ανάπτυξη ανθεκτικών γονιδίων (136). Επιπρόσθετα, χαμηλές δόσεις ελεύθερου χλωρίου και χλωραμίνης μπορεί να διευκολύνουν την οριζόντια μετάδοση των γονιδίων και των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων μέσω της τροποποίησης της κυτταρικής διαπερατότητας των βακτηρίων. Η άμεση φωτόλυση με τη χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να είναι κατάλληλη για τον έλεγχο των ανθεκτικών γονιδίων γιατί μπορεί να μετατρέψει τις αζωτούχες βάσεις του DNA. Ωστόσο, η βλάβη στο DNA ποικίλει αναλόγως με την κυτταρική δομή και τις περιβαλλοντικές συνθήκες (137). Για την πλήρη αδρανοποίηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων μπορεί να χρειάζεται υψηλή δόση υπεριώδους ακτινοβολίας (138), (139). Η υπεριώδης ακτινοβολία έχει αυξανόμενη χρήση στην απολύμανση του νερού. Ωστόσο η μεμονωμένη χρήση της δεν επαρκεί για ελαττώσει τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια στο νερό. Ερευνητές έχουν διερευνήσει το συνδυασμό της υπεριώδους ακτινοβολίας με άλλα οξειδωτικά (χλώριο, υπεροξείδιο του υδρογόνου και φωτοκαταλύτες), προκειμένου να αυξηθεί η ικανότητα αδρανοποίησης των ανθεκτικών βακτηρίων (140).

Οπωσδήποτε, η αντιμετώπιση του προβλήματος της ύπαρξης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροβίων στο πόσιμο νερό, εντάσσεται στο ευρύτερο πλαίσιο αντιμετώπισης της αντοχής στα αντιβιοτικά. Πολλές χώρες και διάφοροι διεθνείς οργανισμοί έχουν συμπεριλάβει μία προσέγγιση Ενιαίας Υγείας στα σχέδια δράσης τους για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής.

ΚΕΦ.13 Η ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Η Ενιαία Υγεία ορίζεται ως «η συλλογική προσπάθεια πολλαπλών επαγγελματιών των επιστημών υγείας, μαζί με τους σχετιζόμενους με αυτά τομείς και ιδρύματα –που εργάζονται σε τοπικό, εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο-για να επιτύχουν τη βέλτιστη υγεία για τους ανθρώπους, τα οικοσύτητα ζώα, την άγρια φύση, τα φυτά και το περιβάλλον μας» (141). Οι απαρχές της Ενιαίας Υγείας βρίσκονται πριν από αιώνες και βασίζονται στην αμοιβαία εξάρτηση ανθρώπων και ζώων και την αναγνώριση ότι μοιράζονται όχι μόνο το ίδιο περιβάλλον, αλλά επίσης και πολλές λοιμώδεις νόσους (142). Έχει υπολογιστεί ότι 75% των ανθρώπινων λοιμωδών νοσημάτων που έχουν αναδυθεί ή αναζωπυρωθεί τις τελευταίες δεκαετίες είναι ζωνοσογόνοι, δηλαδή προέρχονται από τα ζώα (143). Ο Rudolf Virchow και ο William Osler υπήρξαν πρωτοπόροι επιστήμονες οι οποίοι αναγνώρισαν τη σημασία μιας συγκριτικής προσέγγισης στην ιατρική έρευνα και ο κτηνίατρος Calvin Schwabe επινόησε τον όρο « Μία Ιατρική» για να υποδηλώσει τα πολλά κοινά σημεία στην ιατρική των ανθρώπων και των ζώων και στην αναγνώριση ότι οι περισσότερες κτηνιατρικές πράξεις ωφελούν την υγεία των ανθρώπων, είτε άμεσα είτε έμμεσα (142), (144). Η Ενιαία Υγεία πάει ένα βήμα παραπέρα, περιλαμβάνοντας την υγεία του περιβάλλοντος καθώς και την υγεία των ανθρώπων και των ζώων, και προάγει την άποψη ότι με τον συνεχώς αυξανόμενο ανθρώπινο πληθυσμό που συνοδεύεται από κλιματική αλλαγή, αυξανόμενη ρύπανση και εξάντληση των φυσικών πόρων, οι τομείς της υγείας αλλά και άλλοι πρέπει να εργαστούν μαζί για το όφελος της μελλοντικής υγείας και της ευημερίας των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος (142), (141). Επιπλέον η εξάπλωση ανθεκτικών κλώνων και παραγόντων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο ανθρώπινο, στο ζωικό και στο περιβαλλοντικό μικροβίωμα μπορεί δυνητικά να μεταβάλει γενετικά τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο, τροποποιώντας συνεπώς τη δομή και τελικά τη παραγωγικότητα των μικροβιωμάτων, όπου τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν. Από την άλλη, οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτούς τους πληθυσμούς (συμπεριλαμβανομένης και της μόλυνσης από αντιβιοτικά ή από οργανισμούς ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά) μπορεί να επηρεάσει τη δομή των σχετιζόμενων τους βακτηριακών πληθυσμών, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη διασπορά της αντοχής στα αντιβιοτικά σε και μεταξύ των ανωτέρω αναφερόμενων μικροβιωμάτων.

Εκτός από την τοπική μετάδοση μεταξύ συνδεδεμένων συστημάτων - το επίκεντρο των μελετών κάτω από το πρίσμα της Ενιαίας Υγείας- η μετάδοση ανθεκτικών μικροοργανισμών θα μπορούσε να συμβεί σε μία ευρύτερη (ακόμα και ανά τον κόσμο) κλίμακα απαιτώντας συντονισμένες δράσεις Παγκόσμιας Υγείας.

Το πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται υπό το πρίσμα της Ενιαίας Υγείας λόγω της πολύπλευρης φύσης του και των κινδύνων που επιφέρει στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων.

ΚΕΦ.14 ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ

Σύμφωνα με την Οδηγία 2003/99/EC³ για την επιτήρηση των ζωνόσων και των ζωονοσογόνων παραγόντων, τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν την υποχρέωση να επιτηρούν και να αναφέρουν στοιχεία για την αντοχή σε στελέχη της Σαλμονέλας και του Καμψυλοβακτηριδίου που απομονώνονται από ζώα και προϊόντα τους. Απόφαση της Επιτροπής 2007/407/EC έχει επίσης θέσει προϋποθέσεις για την επιτήρηση και αναφορά των ανθεκτικών στελεχών της Σαλμονέλας από τα πουλερικά και τους χοίρους στο πλαίσιο εθνικών προγραμμάτων ελέγχου.

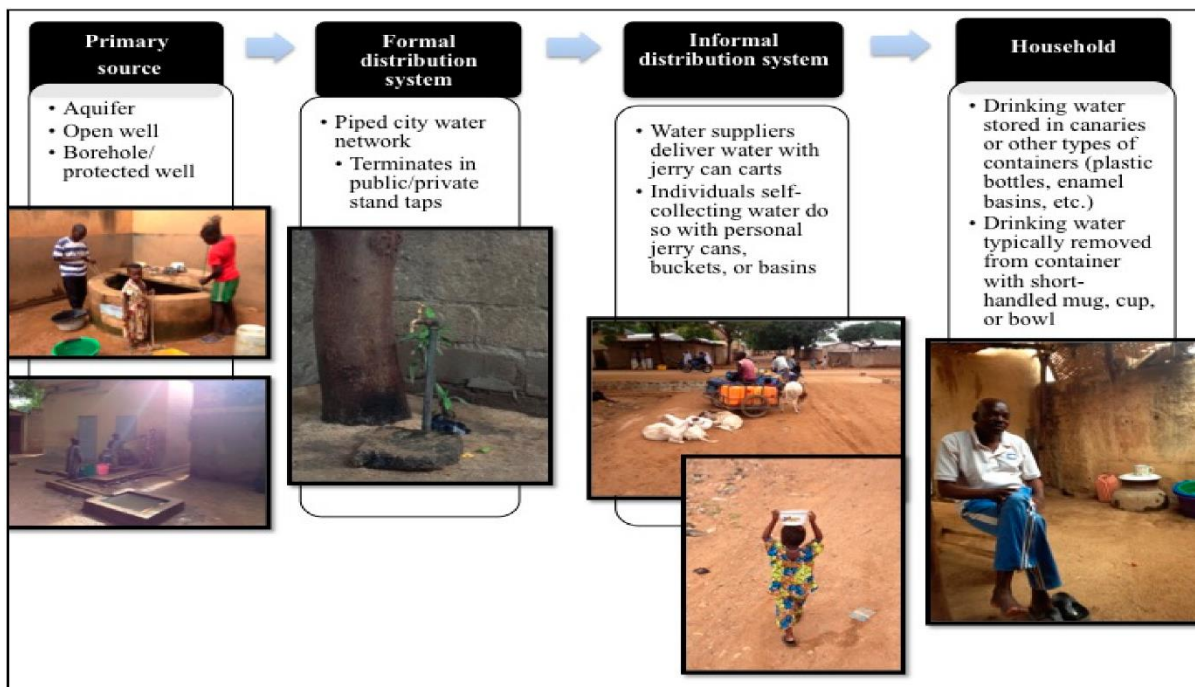
Δεδομένα για ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη που απομονώνονται από τρόφιμα, ζώα και κλινικά δείγματα ανθρώπων για το έτος 2013 συμπεριλαμβάνονται σε μία ετήσια αναφορά με τη συμμετοχή της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων (Επιστημονική αναφορά, 2015). Η αναφορά παρέχει δεδομένα που υποβλήθηκαν από 28 μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι μία σημαντική συνεισφορά στις εργασίες που διεξάγονται σε Ευρωπαϊκό επίπεδο για τη διαχείριση του προβλήματος τη αντοχής στα αντιβιοτικά (33).

ΚΕΦ.15 Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ ΣΤΙΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ

Το φρέσκο νερό αποτελεί την κύρια πηγή νερού σε πόλεις και χρησιμοποιείται ως πόσιμο, για μαγείρεμα και για την άρδευση στη γεωργία, στις περισσότερες κοινότητες που έχουν μικρή ή καθόλου πρόσβαση ασφαλές νερό. Το φρέσκο νερό μολύνεται εύκολα ως αποτέλεσμα της γρήγορης αύξησης του πληθυσμού, του εύφορου εδάφους γύρω από τα ποτάμια και της αστικοποίησης. Η διαρκής μόλυνση έχει ως αποτέλεσμα διάφορες επιδημίες ασθενειών που σχετίζονται με το νερό και στις ανεπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περισσότερο από το 50% των 663 εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως που δεν έχουν πρόσβαση σε ασφαλές νερό διαμένουν στην Υποσαχάρια Αφρική, κυρίως σε αγροτικές περιοχές. Αυτό οδηγεί σε χαμηλό επίπεδο υγείας εξαιτίας διαφόρων ασθενειών που σχετίζονται με το νερό. Ωστόσο, η πρόσβαση και μόνο σε καθαρό νερό δεν είναι αρκετή για να εγγυηθεί καλύτερη υγεία. Ανεπαρκείς πρακτικές υγιεινής μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε μόλυνση του ασφαλούς νερού αφού φύγει από το σημείο προέλευσής του, κάνοντάς το ακατάλληλο για κατανάλωση. Παγκοσμίως, 80% των υγρών λυμάτων επιστρέφουν στο οικοσύστημα χωρίς να υποστούν επεξεργασία ή να ξαναχρησιμοποιηθούν, συμβάλλοντας έτσι σε μία κατάσταση όπου περίπου 1,8 δισεκατομμύρια άνθρωποι χρησιμοποιούν μία πηγή πόσιμου νερού μολυσμένου με κόπρανα, υποβάλλοντάς τους σε κίνδυνο να κολλήσουν χολέρα, δυσεντερία, τυφοειδή πυρετό και πολιομυελίτιδα. Κυρίως σε χαμηλού εισοδήματος περιοχές πόλεων εντός αναπτυσσόμενων χωρών, μία μεγάλη αναλογία υγρών λυμάτων απορρίπτεται απευθείας μέσα στην πλησιέστερη συγκέντρωση επιφανειακών υδάτων ή σε άτυπο κανάλι αποστράγγισης, μερικές φορές με ελάχιστη ή και καθόλου επεξεργασία. Επιπρόσθετα στα οικιακά λύματα και τα ανθρώπινα απόβλητα, τα νοσοκομεία αστικού τύπου και βιομηχανίες όπως μικρής δυναμικότητας ορυχεία και συνεργεία οχημάτων, συχνά πετούν πολύ τοξικά χημικά και ιατρικά απόβλητα στο σύστημα απόρριψης υγρών αποβλήτων. Ακόμα και στις ανεπτυγμένες χώρες όπου τα υγρά λύματα συλλέγονται και υποβάλλονται σε επεξεργασία, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι περισσότερες εγκαταστάσεις επεξεργασίας υγρών λυμάτων δεν αφαιρούν πλήρως τους ρυπογόνους παράγοντες από τα υγρά απόβλητα βασιζόμενες στα συστήματα που χρησιμοποιούνται, με αποτέλεσμα να απελευθερώνουν υγρά λύματα με

ποικίλους ρυπογόνους παράγοντες σε συγκεντρώσεις νερού όπως ποτάμια, ρέματα και λίμνες. Παρά τις πρόσφατες βελτιώσεις στην ποιότητα του νερού και στην επεξεργασία των λυμάτων, οι υδατογενείς λοιμώξεις αποτελούν ακόμα μία τεράστια απειλή για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Καθώς αυτοί οι υποδοχείς- όγκοι υδάτων είναι οι μοναδικές διαθέσιμες πηγές νερού, η μόλυνσή τους έχει ως αποτέλεσμα πολλές υδατογενείς λοιμώξεις όπως διάρροια, γαστρεντερίτιδα, και χολέρα σε παιδιά, ενήλικες και πρόσφυγες σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Νιγηρία, η Ρουάντα, το Κονγκό, η Ζιμπάμπουε, το Σουδάν, το Αφγανιστάν, η Χιλή και η Βραζιλία αλλά και η Κένυα, το Χαρτούμ, η Τανζανία, η Νότια Αφρική, το Ανατολικό Ακρωτήριο, το Καμερούν, το Ιράκ, το Πακιστάν, το Περού και το Μπαγκλαντές (145), (146), (147), (148), (149), (150), (151), (152), (153), (154), (155), (156), (157), (158), (159), (160), (161), (162), (163), (164). Σε αγροτικές περιοχές σε χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής όπως η Νότια Αφρική, τα ποτάμια παίζουν έναν ουσιαστικό ρόλο στη ζωή των ανθρώπων για κοινωνικούς, πολιτιστικούς και θρησκευτικούς σκοπούς. Ο γενικός πληθυσμός σε μεγάλο βαθμό μολύνεται από την φτωχή ποιότητα του νερού των ποταμών που επικρατεί, η οποία απαιτεί κανονισμούς σχετικά με την βιολογική ποιότητα και των υγρών αποβλήτων και των υδάτων που τα δέχονται. Η απουσία πολιτικής και διαχείρισης των θεμάτων ασφάλειας του πόσιμου νερού είναι ένα σημαντικό θέμα το οποίο θεωρείται ότι είναι ένας πολύ σοβαρός παράγοντας, ο οποίος προκαλεί τα προβλήματα υγείας και ασφάλειας στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτό απαιτεί συντονισμένες προσπάθειες, σχεδιασμένες προς την κατεύθυνση της διασφάλισης ότι περισσότερες έρευνες θα διεξάγονται για την αντιμετώπιση της έλλειψης στρατηγικών που θα καθοδηγούν την ασφάλεια του πόσιμου νερού στην Υποσαχάρια Αφρική, αλλά και σε όλες τις αναπτυσσόμενες χώρες (145).

Ένας αριθμός μελετών που έχουν διεξαχθεί στις ανωτέρω αναφερόμενες αναπτυσσόμενες χώρες έχουν αποδείξει την αντίχνευση στο πόσιμο νερό ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων καθώς και υπολειμμάτων αντιβιοτικών με την ανάλογη επιβάρυνση στη δημόσια υγεία, λόγω των προαναφερθέντων συνθηκών διαχείρισης του νερού (145)-(164).



Εικ.15.1 Εικόνες από τη διαχείριση του πόσιμου νερού στο Καμερούν (162).



Εικ.15.2 Εικόνες από τη διαχείριση του πόσιμου νερού στο Καράτσι-Πακιστάν (159).

ΚΕΦ.16 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

16.1 ΕΘΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Το φαινόμενο της αντοχής στα αντιβιοτικά έχει διατομεακό χαρακτήρα εμπλέκοντας διαφορετικά επαγγέλματα υγείας και απαιτώντας μία ολιστική και ολοκληρωμένη προσέγγιση βασισμένη στην αρχή της «Ενιαίας Υγείας». Εάν αληθεύει το ότι περισσότερα από τα μισά αντιβιοτικά που παράγονται παγκοσμίως χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία, ένα από τα πιθανώς αποτελεσματικά μέτρα για την ελάττωση του προβλήματος θα είναι να εστιάσουμε στον αγροτικό τομέα (165). Αυτή δεν θα είναι μία εύκολη διαδικασία, λαμβάνοντας υπόψη ότι ακόμα και αν μπλοκάρουμε τη σχέση μεταξύ αιτίας (ποσότητα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στα αγροκτήματα) και αποτελέσματος (αντοχή στα αντιβιοτικά), τα αντιμικροβιακά εξακολουθούν να είναι διαθέσιμα χωρίς συνταγογράφηση σε ορισμένα μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Σύμφωνα με το σχέδιο δράσης της Επιτροπής για την αντοχή στα αντιβιοτικά (166) και του πρόσφατου ψηφίσματος του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, ο στόχος της κοινότητας είναι να μειώσει την συνταγογράφηση και τη χρήση των αντιβιοτικών θεσπίζοντας αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης, βιοασφάλεια και εμβολιασμούς.

Ένα από τα μέτρα που σχεδιάστηκαν για να μειώσουν τη χρήση αντιβιοτικών αποκαλείται «αποσύζευξη», αυτό σημαίνει διαχωρισμό της συνταγογράφησης από τις πωλήσεις και διακοπή των οικονομικών κινήτρων που προσφέρονται στους κτηνιάτρους για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Αυτή η πρόταση έχει συζητηθεί εκτενώς και έχει υποβληθεί σε κριτική από πολλές φαρμακευτικές βιομηχανίες και επαγγελματικούς συλλόγους. Σύμφωνα με την Ομοσπονδία Κτηνιάτρων της Ευρώπης, η αποσύζευξη δεν αποτελεί λύση και δεν υποστηρίζεται από μία εκτίμηση αντικτύπου (<http://www.fve.org/news/press.php?y=2012>).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, όταν η αντοχή στα αντιβιοτικά πρωτοεμφανίστηκε ως μία σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρουσίασε έναν αριθμό

πρωτοβουλιών στην ιατρική και την κτηνιατρική στα τρόφιμα και στις ζωοτροφές, όπως και στην επιστημονική έρευνα και μία προσπάθεια να μειωθεί η ανθρώπινη έκθεση σε δυνητικά ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτηριακά στελέχη. Αυτές οι δράσεις περιλάμβαναν τον αποκλεισμό των αντιβιοτικών από τη χρήση για μη ιατρικούς λόγους στα ζώα (167), με ένα τελικό βήμα το 2006 απαγορεύοντας τη χρήση αντιβιοτικών στις ζωοτροφές για την επιτάχυνση της αύξησης. Ακολούθως, παρόμοια μέτρα που υιοθετήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή κάλυψαν ένα εύρος δράσεων σε Ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο στους τομείς της συλλογής δεδομένων, της επιτήρησης της έρευνας και της ευαισθητοποίησης και της χρηματοδότησης διάφορων εργασιών που σχετίζονται με την αντοχή στα αντιβιοτικά μέσω του Κοινοτικού Προγράμματος Υγείας . Η Επιτροπή υπό το Έβδομο Πλαίσιο Προγράμματος για την Έρευνα και την Τεχνολογική Ανάπτυξη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπως και το πρόγραμμα - πλαίσιο «Ορίζοντας 2020» και η «Πρωτοβουλία Καινοτόμα Φάρμακα», χρηματοδότησε περισσότερες από 140 έρευνες σχετιζόμενες με την αντοχή στα μικρόβια με ένα προϋπολογισμό 130 εκατομμύρια ευρώ (168).

Το πρόγραμμα «Τρίτη Υγεία 2014-2020» που χρηματοδότησε καινοτομίες σε θέματα υγείας, με σκοπό να διευκολύνει την πρόσβαση σε καλύτερη και ασφαλέστερη φροντίδα υγείας για τους πολίτες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε μία από τις θεματικές προτεραιότητες προβλέπει συγκεκριμένα μέτρα για την πρόληψη της αντοχής στα αντιβιοτικά και τον έλεγχο των λοιμώξεων που σχετίζονται με την φροντίδα υγείας (http://ec.europa.eu/health/programme/docs/factsheet_healthprogramme2014_2020_en.pdf).

Το 2011, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, σε μία προσπάθεια να διαχειριστεί την αντοχή στα αντιβιοτικά, ενέκρινε ένα ψήφισμα στο οποίο καλεί για την αυστηρή δέσμευση των κυβερνήσεων των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης να εφαρμόσουν εθνικές στρατηγικές για την αντοχή στα αντιβιοτικά οι οποίες να σχετίζονται με την συνετή χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, και στην ιατρική και στην κτηνιατρική. Το Κοινοβούλιο κάλεσε την Επιτροπή να προτείνει ένα νομοθετικό πλαίσιο δράσης κατά της αντοχής στα αντιβιοτικά, προωθώντας καινοτομίες και υποστηρίζοντας τη διάχυση της πληροφορίας για:

- τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων,
- τον έλεγχο και την επιτήρηση της αντοχής στα αντιβιοτικά,

- την ανάγκη για έρευνα και την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων και εναλλακτικών λύσεων,
- ολιστική προσέγγιση και
- διεθνή συνεργασία.

Για να ενδυναμώσει επιπλέον την δέσμευσή της, η Επιτροπή ενέκρινε το 2011 ένα πενταετές σχέδιο δράσης κατά της αντοχής στα αντιβιοτικά, το οποίο καλύπτει επτά τομείς και ορίζει 12 δράσεις κλειδιά και στο πεδίο των ανθρώπων και στο πεδίο της κτηνιατρικής.

Ουσιαστικά το σχέδιο δράσης βασίζεται σε μία ολιστική προσέγγιση που περιλαμβάνει όλους τους τομείς και τα θέματα που σχετίζονται με την αντοχή στα αντιβιοτικά όπως: η δημόσια υγεία, η υγεία των ζώων, η ασφάλεια των τροφίμων, η ασφάλεια των καταναλωτών, η έρευνα, η μη θεραπευτική χρήση των αντιβιοτικών κτλ). Στο πεδίο της κτηνιατρικής, προτείνεται η χρήση πολύ σημαντικών αντιβιοτικών τρίτης και τέταρτης γενιάς που προορίζονται για τη θεραπεία των ανθρώπων, να περιοριστεί στα ζώα.

Σε συνέχεια της υιοθέτησης από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο της αναφοράς σχετικά με τους αναδυόμενους κινδύνους σχετικά με την Μικροβιακή Πρόκληση από την αντοχή στα αντιβιοτικά, στις 11 Δεκεμβρίου 2012 η Επιτροπή εξέδωσε έναν ολοκληρωμένο οδηγό και μία αναφορά προόδου για την εφαρμογή του πενταετούς Σχεδίου Δράσης για την αντοχή στα αντιβιοτικά. Με αυτό το έγγραφο, το οποίο καθορίζει τους επιχειρησιακούς στόχους, συγκεκριμένες δραστηριότητες και προθεσμίες για κάθε μία από τις δράσεις κλειδιά, οι υπηρεσίες της Επιτροπής ενημερώνουν περεταίρω το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, τα Κράτη Μέλη και άλλα ενδιαφερόμενα μέρη σχετικά με την πρόοδο που σημειώνεται στην εφαρμογή του Σχεδίου Δράσης. : http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm.

Στη θεώρηση της παγκόσμιας φύσης της αντοχής στα αντιβιοτικά, είναι ουσιώδες να αναπτυχθούν διεθνείς συνεργασίες με οργανισμούς όπως ο Π.Ο.Υ., ο Διεθνής Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας και ο Παγκόσμιος Οργανισμός για τη Υγεία των Ζώων και διμερείς συνεργασίες με χώρες του Τρίτου Κόσμου. Το Σχέδιο Δράσης διευρύνει την παγκόσμια δράση του με πολλές πρωτοβουλίες που περιλαμβάνονται στην Δράση 8 και στοχεύουν στην ανάπτυξη ή την ενδυνάμωση πολυμερών και διμερών δεσμεύσεων για την πρόληψη και τον έλεγχο της αντοχής στα αντιβιοτικά σε όλους τους τομείς.

Για την υποστήριξη της ευαισθητοποίησης των μελών σχετικά με την συνετή χρήση των αντιβιοτικών και τις συνέπειες της αντοχής των αντιβιοτικών στη δημόσια υγεία, τα Ευρωπαϊκά ιδρύματα οργανώνουν ένα συνέδριο για την αντοχή στα αντιβιοτικά το Νοέμβριο κάθε έτους στις Βρυξέλλες, το οποίο καλείται «Ευρωπαϊκή Ημέρα Επαγρύπνισης για τη Συνετή Χρήση των Αντιβιοτικών». Το ετήσια αυτή δέσμη δράσεων συντονίζεται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων, παρέχει μία πλατφόρμα για προϋπάρχουσες και σχεδιαζόμενες διεθνείς εκστρατείες για τη συνετή χρήση των αντιβιοτικών και υποστηρίζει τα Κράτη Μέλη κάνοντας διαθέσιμα υλικά επικοινωνίας σχετικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά που περιέχουν μηνύματα κλειδιά, στοχευμένα στο γενικό καλό που μπορούν επίσης να υιοθετηθούν και να χρησιμοποιηθούν σε εθνικό επίπεδο.

Επιπλέον, η Κοινότητα Ευροβαρόμετρο για την επιτήρηση της αντοχής στα αντιβιοτικά παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την κατανάλωση αντιβιοτικών σε διαφορετικές χώρες. [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf]. Όσον αφορά σε ερωτήσεις γνώσεων σχετικά με τα αντιβιοτικά, η αναφορά έδειξε ότι οι περισσότεροι Ευρωπαίοι (84%) γνωρίζουν ότι η μη αναγκαία χρήση των αντιβιοτικών τα καθιστά αναποτελεσματικά. Ωστόσο, σχεδόν οι μισοί (49%) Ευρωπαίοι δεν γνωρίζουν ότι τα αντιβιοτικά είναι αναποτελεσματικά έναντι των ιών, και πάνω από τα δύο πέμπτα (41%) δεν γνωρίζουν ότι είναι αναποτελεσματικά έναντι του κρυολογήματος και της γρίπης. Τα κύρια συμπεράσματα που προέκυψαν από τα ευρήματα σχετίζονται με: την ανάγκη να εστιάσουν σε πιο αποτελεσματικές εκστρατείες στα μέσα ενημέρωσης σε εκείνους που τώρα τους λείπει η γνώση και στην ενεργό εμπλοκή των γιατρών και των φαρμακείων στην Ευρωπαϊκή Ημέρα Ευαισθητοποίησης καθώς παίζουν ένα ρόλο κλειδί στην αλλαγή στάσεων και συμπεριφοράς.

Η Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης προκειμένου να διαχειριστεί τον δημόσιο κίνδυνο από την αντοχή στα αντιβιοτικά και να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των παρεμβάσεων, στηρίζεται στην δουλειά που κάνει η Αρχή της Ευρωπαϊκής Ασφάλειας Τροφίμων, το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων, και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων και υποστηρίζει ευρείας κλίμακας και καλά σταθμισμένα δίκτυα επιτήρησης για την αντοχή στα αντιβιοτικά και την κατανάλωση αντιμικροβιακών και για τους ανθρώπους (Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network, διαχειριζόμενο από το ECDC. -European Surveillance Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) συλλέγει και αναλύει δεδομένα για την κατανάλωση

αντιμικροβιακών από την EU και χώρες της EEA/EFTA, και εντός της κοινότητας και στο νοσοκομειακό τομέα. Ο συντονισμός του ESAC-Net μεταφέρθηκε από το Πνεπιστήμιο του Antwerp, στο Βέλγιο, στο European Centre for Disease Prevention and Control τον Ιούλιο του 2011. Στοιχεία είναι διαθέσιμα από την EARS-Net διαδραστική βάση δεδομένων από την ιστοσελίδα του ECDC. Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Αντιμικροβιακής Αντοχής (EARS-Net) ως τμήμα της επιτήρησης του ECDC, συλλέγει στοιχεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής στην ιατρική. Στοιχεία είναι διαθέσιμα από την διαδραστική βάση δεδομένων του EARS-Net από την ιστοσελίδα του ECDC καθώς και από αναλυτικές αναφορές που δημοσιεύονται κάθε χρόνο τον Νοέμβριο από το EARS-Net.) και για τα ζώα (Το πρόγραμμα European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) το οποίο το διαχειρίζεται το EMA και συλλέγει πληροφορίες σχετικά με το πώς καταναλώνονται τα αντιμικροβιακά φάρμακα στα ζώα στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Ένωσης.) ως τμήμα του Ευρωπαϊκού Συστήματος Επιτήρησης.

Προκειμένου να ενδυναμώσουν τα συστήματα επιτήρησης σχετικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά και την αντιμικροβιακή κατανάλωση στην ιατρική και στην κτηνιατρική, οι ανωτέρω τρεις οργανισμοί, ακολουθώντας μία εντολή του Οδηγού της Επιτροπής για την αντοχή στα αντιβιοτικά, τον Ιανουάριο του 2015 εξέδωσε μία συλλογική αναφορά που περιείχε τα αποτελέσματα της πρώτης ολοκληρωμένης ανάλυσης της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης αντιμικροβιακών παραγόντων και την εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά και στους ανθρώπους και στα ζώα παραγωγής τροφίμων.

Ένα από τα εργαλεία που χρησιμοποιείται για να ενισχύσει τη διεθνή συνεργασία είναι η Πρωτοβουλία για την Ασφάλεια της Παγκόσμιας Υγείας που ιδρύθηκε το Νοέμβριο του 2001 ως μία άτυπη διεθνής συνεργασία μεταξύ του Καναδά, της Ευρωπαϊκής Ένωσης, της Γαλλίας, της Γερμανίας, της Ιταλίας, της Ιαπωνίας, του Μεξικό, του Ηνωμένου Βασιλείου και των Η.Π.Α. για να ενδυναμώσει την ετοιμότητα σε θέματα υγείας και να αντιδράσει σε παγκόσμιο επίπεδο σε απειλές βιολογικής, χημικής, ραδιο-πυρηνικής τρομοκρατίας και της πανδημικής γρίπης. Ο Π.Ο.Υ. λειτουργεί ως ειδικός σύμβουλός της.

Η Συνέλευση για την Παγκόσμια Υγεία υιοθέτησε το Μάιο του 2014 ένα ψήφισμα το οποίο καθιερώνει την Ομάδα Εργασίας του Π.Ο.Υ. για την Αντιμικροβιακή Αντοχή.

Το 2011, ο Κώδικας Alimentarius υιοθέτησε ένα κατευθυντήριο έγγραφο για την εκτίμηση του κινδύνου της αντιμικροβιακής αντοχής και μέτρα που πρέπει να ληφθούν στην ιατρική και την κτηνιατρική. (Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance (CAC/GL 77- 2011).

Από το 2009, η Ευρωπαϊκή Ένωση και οι Η.Π.Α. σχημάτισαν την Υπερατλαντική Ομάδα Εργασίας για την Αντοχή στα Αντιβιοτικά με τους ακόλουθους κοινούς στόχους: (1) κατάλληλη θεραπευτική χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων στην ιατρική και την κτηνιατρική, (2) πρόληψη λοιμώξεων ανθεκτικών στα φάρμακα, οι οποίες σχετίζονται με την φροντίδα υγείας και την κοινότητα και (3) στρατηγικές βελτίωσης των νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση συμβάλλει επίσης στην προσπάθεια κατά της αντοχής στα αντιβιοτικά με διμερείς συνεργασίες με την Κίνα, την Ομοσπονδία της Ρωσίας και με αναπτυσσόμενες χώρες στα πεδία της επιτήρησης, της προαγωγής της συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών, της ευαισθητοποίησης/ επικοινωνίας και των λοιμώξεων που σχετίζονται με την φροντίδα υγείας, την πρόληψη και τον έλεγχο (169).

16.2 ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΜΕΣΩ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ, ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Σε βασικό επίπεδο, ο καθένας θα πρέπει να κατανοεί της αρχές της βασικής υγιεινής για την πρόληψη της διασποράς των λοιμώξεων, να κατανοεί την ανάγκη να ακολουθεί τις θεραπευτικές οδηγίες του θεράποντος που έχει συνταγογραφήσει ένα φάρμακο και να μπορεί να κάνει μία βασική εκτίμηση των κινδύνων για τον εαυτό του και τους άλλους σε σχέση με τη χρήση αντιμικροβιακών, παράλληλα με τα οφέλη (6), (170). Αυτό αφορά στη χρήση αντιμικροβιακών σε ανθρώπους και ζώα. Ενώ όλοι μπορούν να ωφεληθούν από μία εις βάθος κατανόηση των διαστάσεων της αντιμικροβιακής αντοχής υπό το πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας, ιδιαιτέρως θα ωφεληθούν οι ιδιοκτήτες οικόσιτων ζώων, οι κτηνοτρόφοι, οι κτηνίατροι και όσοι ασχολούνται με την παραγωγή και τη βιομηχανία τροφίμων. Επίσης, όλοι οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να κατανοούν καλά τους τροποποιήσιμους μηχανισμούς της

αντιμικροβιακής αντοχής και να κινητοποιηθούν ώστε να μειώσουν τη δική τους συμβολή στην διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής.

Ευκαιρίες για την ενδυνάμωση της ευαισθητοποίησης και της κατανόησης της διαστάσεις της Ενιαίας Υγείας για την αντιμικροβιακή αντοχή περιλαμβάνουν τα προγράμματα προαγωγής της υγείας και προστασίας της υγείας που παρέχονται από οργανισμούς δημόσιας υγείας και υγείας των ζώων, εκστρατείες ενημέρωσης καταναλωτών (κοινού, ιδιοκτητών ζώων), δραστηριότητες με στόχο τους αγρότες, συμβουλευτική στους κτηνιάτρους, προγράμματα που αφορούν τη βιομηχανία της γεωργίας (αγρότες), προγράμματα επιμόρφωσης κτηνιάτρων και αναπτυξιακά προγράμματα επαγγελματιών (κτηνιάτρων, γιατρών).

16.3 ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ

Η επιτήρηση και η έρευνα είναι σημαντικές επειδή ταυτοποιούν το πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής και τον τρόπο πρόληψής του (171), (170). Υπάρχουν πολλά κενά στην κατανόηση της περίπλοκης βιολογίας που χαρακτηρίζει τις διαστάσεις Ενιαίας Υγείας της αντιμικροβιακής αντοχής, αλλά έχει γίνει πρόοδος τα τελευταία χρόνια που στηρίζει τεκμηριωμένες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση τη αντιμικροβιακής αντοχής (6), (172), (173).

Η επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής και της χρήσης αντιμικροβιακών και στους ανθρώπους και στα ζώα είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της έκτασης, των μοτίβων και του κόστους στην υγεία σε εθνικό, περιφερειακό και διεθνές επίπεδο (174), (175). Αυτού του είδους η επιτήρηση θα πρέπει να μπορεί να ανιχνεύσει αναδυόμενες τάσεις στην αντιμικροβιακή αντοχή κλινικής σημασίας για τους ανθρώπους και τα ζώα (171), (176), (177). Η επιτήρηση θα πρέπει να ενημερώνει τις εκπαιδευτικές προσπάθειες για την ελαχιστοποίηση της αντιμικροβιακής αντοχής, όπως και τις ποιοτικές οδηγίες για τη χρήση των αντιμικροβιακών και τα προγράμματα διαχείρισης των αντιμικροβιακών (6), (170). Η επιτήρηση είναι επίσης απαραίτητη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων και άλλων μέτρων που λαμβάνονται για τον έλεγχο της αντιμικροβιακής αντοχής (178), (179).

Στοχευμένη έρευνα είναι απαραίτητη για να καταδειχθεί πως αναπτύσσεται και διασπείρεται η αντοχή, για να προκύψουν βελτιωμένα διαγνωστικά εργαλεία, τρόποι για τη βελτίωση της

συνταγογράφησης αντιμικροβιακών και του τρόπου χρήσης τους, καθώς και καλύτερα εμβόλια (6), (180), (170).

16.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΜΕΣΩ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΡΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ο έλεγχος των λοιμώξεων πρέπει να γίνεται στις νοσοκομειακές εγκαταστάσεις, στις κτηνιατρικές εγκαταστάσεις και στις κτηνοτροφικές εγκαταστάσεις. Για να μειωθεί η έκθεση των ανθρώπων στη διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής από πηγές και μονοπάτια του περιβάλλοντος είναι επίσης πολύ σημαντικό να εφαρμοστούν μέτρα για τη βελτίωση της ασφάλειας των τροφίμων και του πόσιμου νερού, ιδιαιτέρως στις υπανάπτυκτες χώρες. Μέτρα για τη βελτίωση της μικροβιακής ποιότητας του πόσιμου νερού (από την προστασία του νερού από την πηγή του έως την απολύμανσή του) καθώς και κατάλληλη επεξεργασία των λυμάτων είναι σημαντικά για τη μείωση της έκθεσης σε βακτήρια από περιβαλλοντικές πηγές, όπως και για τη μείωση της έμμεσης μετάδοσης εντερικών βακτηρίων από άνθρωπο σε άνθρωπο (181), (182).

16.5 ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Η βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιμικροβιακών θα επιτευχθεί μέσω προγραμμάτων διαχείρισης που επιδιώκουν την διασφάλιση της χρήσης αντιμικροβιακών για την θεραπεία κλινικών λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα οι οποίες προκύπτουν παρά την ύπαρξη επαρκών προγραμμάτων ελέγχου των λοιμώξεων και άλλων προγραμμάτων που έχουν σχεδιαστεί για να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για θεραπεία (183), (184), (185). Η ταξινόμηση των αντιμικροβιακών αναλόγως της σημασίας τους για την υγεία των ανθρώπων και των ζώων, είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση της αντοχής.

16.6 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΒΙΩΣΙΜΗΣ ΕΠΕΝΔΥΣΗΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΕΙ ΥΠΟΨΗ ΤΙΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΕΝΔΥΣΗΣ ΣΕ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ, ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ

Αν και αυτός ο συγκεκριμένος στόχος του Παγκόσμιου Σχεδίου Δράσης του Π.Ο.Υ. αφορά σε μεγάλο βαθμό στον τομέα της υγείας των ανθρώπων, υπάρχει επίσης ανάγκη για επενδύσεις στον τομέα της υγείας των ζώων ώστε να ελαττωθεί η χρήση αντιμικροβιακών, και ανάγκη για στρατηγικές ελέγχου των νόσων χωρίς τη χρήση αντιμικροβιακών καθώς και ανάγκη χρήσης περισσότερων εμβολίων.

ΚΕΦ.17. ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΙΑΙΑ ΥΓΕΙΑ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Για τον έλεγχο της αντιμικροβιακής αντοχής σε παγκόσμια κλίμακα, είναι σημαντικό να έχουν όλες οι χώρες τις βασικές ρυθμιστικές, δομικές, εποπτικές ικανότητες για τον έλεγχο της διαθεσιμότητας των αντιμικροβιακών και τη χρήση τους σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές από τον Π.Ο.Υ και τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων (186), (187), (188). Σχετιζόμενο με αυτό είναι και η ανάγκη για στοιχεία σχετικά με την κατανάλωση των αντιμικροβιακών από όλες τις χώρες προκειμένου να γίνεται εκτίμηση και βελτίωση της διαχείρισης και να τίθενται στόχοι για τον περιορισμό της χρήσης.

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα που για να αντιμετωπιστεί χρειάζεται να υιοθετηθούν λύσεις σε περιφερειακό, εθνικό και διεθνές επίπεδο ακολουθώντας μία ολιστική προσέγγιση και παγκόσμια συνεργασία. Ευρείας εμβέλειας και πολύ καλά συντονισμένες προσπάθειες σε διάφορα κοινωνικά επίπεδα είναι επιτακτικής ανάγκης προκειμένου να ανακοπεί η πορεία της αντιμικροβιακής αντοχής.

Μία από τις πιο σημαντικές προκλήσεις στο μέλλον θα είναι η εξισορρόπηση μεταξύ συγκρουόμενων συμφερόντων και αναγκών διαφορετικών εμπλεκόμενων πλευρών. Συνεπώς οι προτάσεις για λύσεις και σχετιζόμενες προτάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στα ακόλουθα αντικείμενα:

- Υπεύθυνους πολιτικών και αρχές υγείας
- Ιατρική και κτηνιατρική κοινότητα
- Καταναλωτές
- Βιομηχανία

ΚΕΦ.18 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε ο Π.Ο.Υ. υποστηριζόμενος από κυβερνήσεις και υπουργεία υγείας έχει διαμορφώσει παγκόσμια σχέδια δράσης για την καταπολέμηση της αύξησης της αντιμικροβιακής αντοχής, υποστηρίζοντας έναν αριθμό καινοτομιών όπως αντιμικροβιακή επιτήρηση, επενδύσεις στην ανάπτυξη νέων τάξεων αντιβιοτικών και εκπαιδευτικά προγράμματα σχεδιασμένα να εξαλείψουν την ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών. Τα εμβόλια ως εργαλεία για τον περιορισμό της αντιμικροβιακής αντοχής, ιστορικά, δεν έχουν αναγνωριστεί επαρκώς, ωστόσο τα θετικά τους αποτελέσματα στην ελάττωση της αντιμικροβιακής αντοχής έχουν αποδειχθεί. Για παράδειγμα, τα συζευγμένα εμβόλια του Αιμόφιλου Ινφλουέντσας τύπου Β (Hib) όπως και του Πνευμονιόκοκκου (pneumococcal) έχουν κάνει ρεκόρ όχι μόνο στην πρόληψη απειλητικών για τη ζωή ασθενειών που προκαλούνται από αυτά τα βακτήρια, αλλά επίσης στην ελάττωση της χρήσης αντιβιοτικών και της αντιμικροβιακής αντοχής. Τα εμβόλια μπορεί να είναι αποτελεσματικά κατά της αντιμικροβιακής αντοχής με διαφορετικούς τρόπους:

1. Μειώνοντας την ακατάλληλη χρήση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών.
2. Μειώνοντας την εμφάνιση ανθεκτικών οροτύπων.
3. Μειώνοντας το δείκτη ανθεκτικών στελεχών σε στενά συσχετιζόμενα είδη.
4. Στοχεύοντας άμεσα τους ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά μικροοργανισμούς. (189)

Εμβόλια που βρίσκονται στο τελικό στάδιο ανάπτυξής τους με προοπτική να ελαττώσουν την αντιμικροβιακή αντοχή είναι, έναντι του *Clostridium difficile* και έναντι του *Staphylococcus aureus*.

Εμβόλια σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης με προοπτική ελάττωσης της αντιμικροβιακής αντοχής είναι έναντι του *Streptococcus agalactiae* γνωστού ως και Group B *Streptococcus*, έναντι του *E coli* και έναντι του *Mycobacterium tuberculosis*.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η προοπτική ανάπτυξης και εφαρμογής εμβολίων στην κτηνοτροφία και την ιχθυοτροφία.

Είναι ζωτικής σημασίας να δοθούν κίνητρα στις εταιρείες παρασκευής εμβολίων προκειμένου να αναπτύξουν εμβόλια για το κοινό όφελος αλλά που δεν θα είναι ίσως εμπορικά βιώσιμα (190).

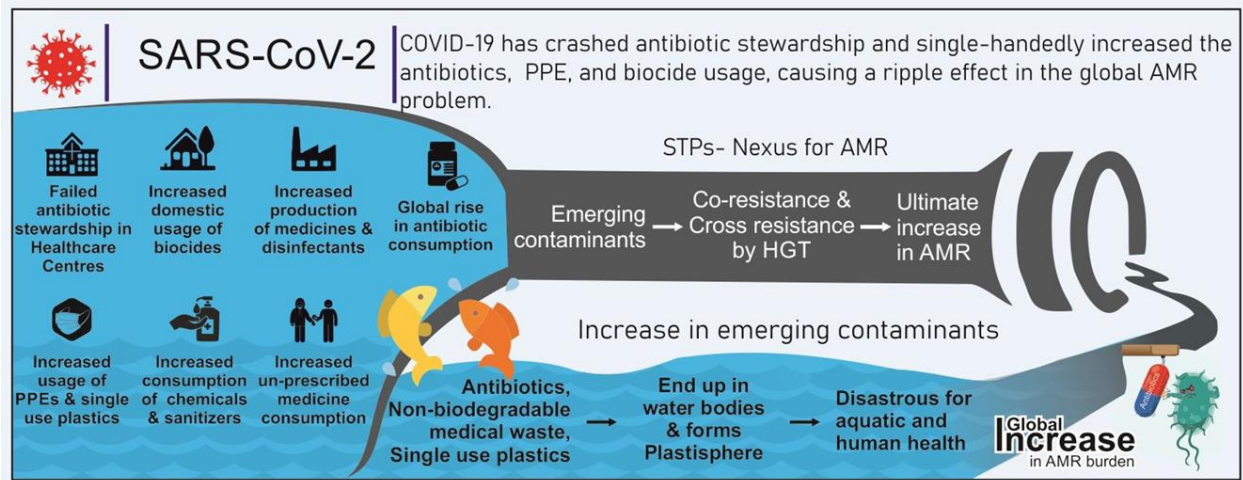
ΚΕΦ.19 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ COVID-19

Την διασπορά της Covid-19 ανά τον κόσμο έχει ακολουθήσει μία αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών, Αυτό σχετίζεται με την ανησυχία για βακτηριακή υπερμόλυνση στους ασθενείς με Covid-19. Η ταυτοποίηση βακτηριακών παθογόνων αποτελεί πρόκληση στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, καθώς δεν υπάρχουν άμεσα διαθέσιμοι και οικονομικά αποδοτικοί βιολογικοί δείκτες που να διαχωρίζουν αποτελεσματικά τις βακτηριακές από τις ιογενείς λοιμώξεις. Ευτυχώς, υπό τον κίνδυνο της Covid-19, υπάρχει μία αυξανόμενη ευαισθητοποίηση σχετικά με τη σημασία των προγραμμάτων διαχείρισης της αντιμικροβιακής αντοχής, καθώς και των μέτρων πρόληψης και ελέγχου που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη μείωση της διασποράς της αντιμικροβιακής αντοχής.

Ο Π.Ο.Υ. έχει διαμορφώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική διαχείριση της Covid-19 οι οποίες δεν υποστηρίζουν τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη ήπια Covid-19 με χαμηλή υποψία ύπαρξης βακτηριακής λοίμωξης. Ωστόσο, για πιθανή ή επιβεβαιωμένη σοβαρή Covid-19, η χρήση εμπειρικών αντιμικροβιακών συνιστάται προκειμένου να θεραπεύσουν όλα τα πιθανά παθογόνα (191).

Επίσης, η αύξηση της χρήσης των ατομικών μέτρων προστασίας και των βιοκτόνων λόγω της Covid-19, επιβάρυνε το ήδη υπάρχον πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής παγκοσμίως.

Αυτή η αύξηση της χρήσης αντιβιοτικών είχε ως αποτέλεσμα την κλιμάκωση της αύξησης των υπολειμμάτων των αντιβιοτικών που φθάνουν στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας υγρών λυμάτων από τις φαρμακευτικές εταιρείες, τις δομές παροχής υγείας και τις οικιακές εγκαταστάσεις. Τελικά, ο φυσικός υδάτινος ορίζοντας που δέχεται τα απόβλητα θα έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις νέων παραγόντων μόλυνσης καθώς οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας υγρών λυμάτων δεν μπορούν να αφαιρέσουν πλήρως τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα προϊόντα ατομικής φροντίδας. Επίσης, η αυξημένη χρήση βιοκτόνων θα αυξήσει την αντιμικροβιακή αντοχή και τα πλαστικά θα γίνουν μικροπλαστικά και θα μετατραπούν σε *plastisphere* (ένα τεχνικό οικοσύστημα θαλάσσιων μικροβίων που ζουν σε πλαστικά που επιπλέουν στον ωκεανό) που θα αυξήσει περαιτέρω την εξάπλωσή της.



(192)

Εικ. 19.1 SARS-Cov-2 και αντιμικροβιακή αντοχή.

Τα απολυμαντικά παραπροϊόντα και τα αντιβιοτικά στα επιφανειακά ύδατα και στα υγρά απόβλητα των εγκαταστάσεων επεξεργασίας μετριούνται γενικώς σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 1.0 µg/L (193). Τα περισσότερα από τα εμφανιζόμενα απολυμαντικά παραπροϊόντα βρέθηκε ότι προκαλούν οξειδωτικό στρες, βλάβη στο DNA, και ενεργοποιούν το σύστημα αποκατάστασης του DNA σε περιβαλλοντικές συγκεντρώσεις (194). Χρόνιες τοξικολογικές μελέτες τόνισαν ότι η έκθεση σε απολυμαντικά παραπροϊόντα μπορεί να προάγει την γονιδιοτοξικότητα, την κυτταροτοξικότητα, το άσθμα, τα δερματικά εξανθήματα και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και του παχέος εντέρου στους ανθρώπους (195). Τα αντιβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν τα προκαρυωτικά κύτταρα. Έχει αναφερθεί ότι η πιο συχνή οικιακή χρήση απολυμαντικών σχετίστηκε με δυσβίωση στο μικροβίωμα του εντέρου των βρεφών, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία στα παιδιά (196). Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων, τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια και βακτήρια μπορούν να μεταφερθούν από το περιβάλλον ή τους μικροοργανισμούς σε υψηλότερα τροφικά επίπεδα μέσω του πόσιμου νερού, της τροφής και της αναπνοής (197), (198).



Εικ.19.2 Απολύμανση και αποστείρωση στην Wuhan, Κίνα. Η εικόνα έχει παρατεθεί στην ιστοσελίδα China Daily στις 13 Απριλίου του 2020. (198).

Ανάλογες υπήρξαν οι επιπτώσεις προηγούμενων πανδημιών (Γρίπη, SARS, MERS) (199).

ΚΕΦ.20 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το νερό αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά φυσικά περιβάλλοντα των βακτηρίων στη Γη. Ως τέτοιο, το νερό είναι επίσης ένας πολύ σημαντικός τρόπος διασποράς των βακτηρίων μεταξύ διαφόρων τμημάτων του περιβάλλοντος. Οι ανθρώπινες δραστηριότητες έχουν οδηγήσει στον αποκαλούμενο κύκλο του νερού, ο οποίος περιλαμβάνει διαφορετικούς τομείς (απόβλητα, επιφανειακά ύδατα, πόσιμο νερό), μεταξύ των οποίων θα μπορούσαν υποθετικά να ανταλλάσσονται τα βακτήρια. Συνεπώς, τα βακτήρια μπορεί να μετακινούνται μεταξύ των ακάθαρτων υδάτινων συστημάτων (π.χ. υγρά απόβλητα) και του καθαρού ή παρθένου υδάτινου περιβάλλοντος (π.χ. νερό που έχει υποστεί απολύμανση και νερό από πηγές) και τελικά να φτάσει στους ανθρώπους. Επιπλέον, τα βακτήρια μπορούν να μεταφέρουν κινητά γενετικά στοιχεία μεταξύ διαφορετικών ειδών νερού, σε άλλα περιβάλλοντα (π.χ. στο έδαφος) και στους ανθρώπους. Αυτές οι διαδικασίες μπορεί να περιλαμβάνουν ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια (113).

Η αντιμικροβιακή αντοχή είναι μία από τις πιο περίπλοκες προκλήσεις στο πεδίο της υγείας στις μέρες μας: δεκαετίες υπερβολικής και κακής χρήσης στην ιατρική, την κτηνιατρική, την κτηνοτροφία, και διάχυσης στο περιβάλλον έχουν ως άμεση συνέπεια το γεγονός οι λοιμώξεις να γίνονται προοδευτικά ανίατες. Οι διαδικασίες ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων, η ελάττωση της υπερβολικής και της κακής χρήσης των αντιμικροβιακών στην ιατρική και την κτηνιατρική είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι που απαιτούνται για την πρόληψη της διασποράς των ανθεκτικών βακτηρίων. Το καθαρό νερό και προηγμένη υγιεινή ακόμα και σε απομακρυσμένες περιοχές θα προλάμβανε τη μόλυνση από την ανεπαρκή επεξεργασία των βιομηχανικών, οικιακών και αγροτικών αποβλήτων, καθώς όλες αυτές οι καταστάσεις επιβαρύνουν το πρόβλημα της αντοχής στο περιβάλλον. Η ιδέα της Ενιαίας Υγείας απευθύνεται στις συσχετίσεις μεταξύ της υγείας των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος ως σύνολο. Αρκετές χώρες και διεθνείς οργανισμοί έχουν τώρα συμπεριλάβει την Προσέγγιση της Ενιαίας Υγείας στα σχέδια δράσης τους για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής. Η προηγμένη χρήση των αντιμικροβιακών, μαζί με ένα κανονιστικό πλαίσιο και στρατηγικές, καθώς και η αυξημένη επιτήρηση, ο έλεγχος των λοιμώξεων και η πρόληψη, μαζί με την εποπτεία των αντιμικροβιακών, την υγιεινή και την κτηνοτροφία θα πρέπει να είναι

ενσωματωμένα τμήματα κάθε σχεδίου δράσης που στοχεύει στην αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής στη Γη (199).

Η πανδημία της Covid-19 σχετίζεται με υψηλά επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας. Διάφορα είδη βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν συσχετιστεί με σημαντικά χειρότερες εκβάσεις και θανάτους. Επίσης, συλλοιμώξεις ανθεκτικές στα αντιμικροβικά ευθύνονται για κλινικά σημαντική θνησιμότητα σε πανδημίες στο παρελθόν. Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι παράγοντες όπως η αύξηση νοθευμένων αντιμικροβιακών σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες, τα διεθνή ταξίδια, θέματα με την χρηματοδότηση της φροντίδας υγείας, χρήση/ κακή χρήση από τους ανθρώπους και την αγροτική παραγωγή και η κλιματική αλλαγή είναι προσδιοριστικοί παράγοντες της αντιμικροβιακής αντοχής σε διάφορα επίπεδα της κοινωνίας. Αυτοί οι σύνθετοι και συσχετιζόμενοι προσδιοριστικοί παράγοντες διασταυρώνονται με την αντιμικροβιακή αντοχή στην τρέχουσα και σε προηγούμενες πανδημίες και θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη προοπτική μιας μελλοντικής πανδημίας αντιμικροβιακής αντοχής. Συνεπώς, είναι επείγουσα ανάγκη για παγκόσμιες συντονισμένες παρεμβάσεις που στοχεύουν σε όλα τα επίπεδα της κοινωνίας για τη μείωση της χρήσης/ κακής χρήσης των αντιμικροβιακών και για την διάσπαση αυτών των πολύπλευρων, συσχετιζόμενων και αλληλεξαρτώμενων παραγόντων (197).

Η παρούσα ανασκόπηση αποτέλεσε ερέθισμα για περαιτέρω ενασχόληση με το θέμα, καθώς επίσης θα μπορούσε να αποτελέσει θεωρητική βάση για σχετικά προγράμματα αγωγής υγείας. Για επαγγελματίες Δημόσιας Υγείας, όπως οι Επισκέπτες Υγείας που έχουν πολλαπλά πεδία δράσης, όπως η πρωτοβάθμια, η δευτεροβάθμια και η τριτοβάθμια φροντίδα υγείας όλων των ηλικιακών ομάδων και σε διάφορα πλαίσια, θα ήταν χρήσιμη ως εργαλείο εργασίας, οπωσδήποτε με δυνατότητες βελτίωσης και εξέλιξης.

(Υποσημείωση: Η παρούσα ανασκόπηση ολοκληρώθηκε στις 5/11/2021).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P. & Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threst to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017 May 8; 57:13, 2857-2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>.
2. Samie A., Mashao M. B., Bessong P.O., NKgau T. F., Momba M. N. B., Olbi C. L. Diversity and antibiograms of bacterial organisms isolated from samples of household drinking water consumed by HIV-positive individuals in rural settings, South Africa. *J Health Popul Nutr*. 2012 Sep; 30 (3): 241-9. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v30i3.12286>
3. Manaia C.M.,Macedo G.,Fatta-Kasinoss D.,Nunes O.C. Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled?. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2016 February 1;100(4):1543-1557. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.016>
4. Γιακκούπη Π. Δημόσια Υγεία – Μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά . Εισήγηση ΠΜΣ Προαγωγή Υγείας Παιδιών και Εφήβων. 2020 Νοέμβριος.
5. Sanganyado EN., Guezi W. Antibiotic Resistance in drinking water systems: occurrence removal, and human health risks. *Science of the total environment*. 2019 June 15;669:785-797. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.162>
6. O' Neil J.Tackling Drug- Resistant Infections Globally:Final Report and Recommendations. 2016 May:7. Google Scholar
7. Chamosa L.S., Alvarez V.E., Nardelli M., Quiroga M.P., Cassini M.H., Centron D. Lateral Antimicrobial Resistance Genetic Transfer is active in the open environment. *Sci Rep* 7. 2017 March 3:1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00600-2>
8. Wang H., Wang N., Wang B., Zhao Q., Fang H., Fu C. Antibiotics in drinking water in Shanghai and their contribution to antibiotic exposure of school children. *Environ. Sci. Technol*. 2016 Feb 5:2692-2699. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05749>
9. Zhang T., Ding J., Rao X., Yu J., Chu M., Ren W, et al. Analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* major clonal lineages by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Microbiol. Methods*. 2015 Oct;117:122-127.<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.08.002>

10. Zhang H., Zhou Y., Guo S., Chang. Prevalence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae isolated from rural well water in Taian, China, 2014. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015 March 31;22:11488-11492. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4387-9>
11. Jiang L., Hu T., Zhang H., Sheng D., Yin D. Prevalence of antibiotic resistance genes and their relationship with antibiotics in the Huangpu River and the drinking water sources, Shanghai, China. *Sci. Total Environ.* 2013 Aug 1;458-460:267-272. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.038>
12. Wu Q., Li S., Zhao X. Interaction between typical sulfonamides and bacterial diversity in drinking water. *J. Water Health.* 2018 Aug 7;16 (6):914-920. <https://doi.org/10.2166/wh.2018.210>
13. Nnadozie C.F., Odume O.N. Freshwater environments as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and their role in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Environ Pollut.* 2019 Nov;254:113067. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113067>
14. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Clinical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2017;57 (13):2857-2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>
15. Morisson L., Zembower T.R. Antimicrobial resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2020 Oct; 30 (4):619-635. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004>
16. Govindaraj Vainathan A., Vanitha A. WHO global priority pathogens list on antibiotic resistance: An urgent need for action to integrate One Health data. *Perspectives in Public Health.* 2018 Feb 21; 138 (2):87-88. <https://doi.org/10.1177/1757913917743881>
17. Berendonk T.U., Manaia C.M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Burgmann H. et al. Tackling antibiotic resistance: The environmental framework. *Nature Reviews Microbiology.* 2015 March 30; 13 (5):310-317. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3439>.
18. Hernando-Amando S., Coque T.M., Baquero F., Martinez J. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature Microbiology.* 2019 Aug 22; 4 (9): 1432-1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>.

19. Gil-Gil T., Laborda P., Sanz-Garcia F., Hernando-Amando S., Blanco P., Luis Martinez J. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *MicrobiologyOpen*. 2019 Nov 14; 8 (11): 945. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
20. Zhao H., Yan B., Mo X., Li B., Li Q., Li N., et al. Prevalence and proliferation of antibiotic resistance genes in the subtropical mangrove wetland ecosystem of South China Sea. *MicrobiologyOpen*. 2019 June 28; 8 (11): e871. <https://doi.org/10.1002/mbo3.871>.
21. Forsberg K.J., Patel S., Gibson M. K., Lauber C. L., Knight R., Fierer N., & Dantas G. Bacteria phylogeny structures soil resistomes across habitats. *Nature*. 2014 May 21; 509 (7502): 612-616. <https://doi.org/10.1038/nature13377>.
22. Bonnedahl J., & Jarhult J. Antibiotic resistance in wild birds. *Upsala journal of Medical Sciences*. 2014; 119 (2): 113-116. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.905663>.
23. Zurfluh K., Albini S., Mattman P., Kindle P., Nuesch-Inderbinen M., Stephan R., & Vogler B. R. Antimicrobial resistant and extended-spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* in common wild bird species in Switzerland. *Microbiologyopen*. 2019 April 21; 8 (11): e845. <https://doi.org/10.1002/mbo3.845>.
24. Plaza-Rodriguez C., Kaesbohrer A., & Tenhagen B.A. Probabilistic model for the estimation of the consumer exposure to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* due to cross-contamination and recontamination. *Microbiologyopen*. 2019 July 10; 8 (11): e900. <https://doi.org/10.1002/mbo3.900>.
25. Desloges I., Taylor J.A, Leclerc J.M., Brannon J.R., Portt R., Spencer J.D., Thomassin J.L. Identification and characterization of OmpT- like proteases in uropathogenic *Escherichia coli* clinical isolates. *Microbiologyopen*. 2019 September 8; 8 (11): e915. <https://doi.org/10.1002/mbo3.915>.
26. Capita R., Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013; 53 (1): 11-48. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.519837>.
27. Beceiro a., Tomas M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26 (2):185-230.
28. Lonzano C., Rezusta A., Gomez P., Gomez-Sanz E., Baez N., Martin-Saco G., Zagara M. and Torres C. High prevalence of spa types associated with the clonal lineage CC3989

- among tetracycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67: 330-334.
29. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (2): 185-230.
 30. Chan M., Antimicrobial Resistance in the European Union and the World. World Health Organization, Geneva. 2012. Available from http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/index.html, 2012.
 31. CDC.(2010). About Antimicrobial Resistance: A Brief Overview. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Washington, DC. Available from <http://cdc.gov/drugresistance/about.html>.
 32. de Kraker M. E. A., Davey P. G., Grundmann H., on behalf of the BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with the resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: Estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011; 8 (10):e1001104. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>.
 33. Ferri M., Ranuci E., Romagnoli P. & Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2017; 57 (13): 2857-2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>.
 34. Sanganyado E., Gwezi W. Antibiotic resistance in drinking water systems: Occurrence, removal, and human health risks. *Sci of the Environ.* 2019 June 15; 669: 785-797.
 35. Wasseem H., Williams M.R., Jameel S. and Hashsham S.A. Antimicrobial Resistance in the Environment. *Water Environment Research.* 2018; 90 (10). <https://doi.org/10.2175/106143018X15289915807056>
 36. Gwenzi W., Musiryiwa K., Mangori L. Sources, behaviour and health risks of antimicrobial resistance genes in wastewaters: a hotspot reservoir. *J. Environ. Chem Eng.* Feb 2020; 8 (1). <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.02.028>.
 37. Manaia C.M., Rocha J., Scaccia N., Marano R., Radu E., Biancullo F., Cerqueira F., et al. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box. *Environ. Int.* June 2018; 115: 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.044>.
 38. Rixxo L., Manaia C., Merlin C., Schwatz T., Dagot C., Ploy M.D., Michael I., Fatta-Cassinou D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria

- and genes into the environment: a review. *Sci. Total Environ.* 2013 March 1; 447: 345-360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.032>.
39. Zhang H., Zhao X., Zhai Z., Li Q., Guo S., Chang W. Antimicrobial resistance and integrons of ESBL-producing thermotolerant coliforms from a water reservoir in Tai'an, China. *J Infect Dev Ctries.* 2017; 11 (10): 740.
40. Gomez P., Casado C., Saenz Y., Ruiz-Ripa L., Estepa V., Zarazaga M., Torres C. Diversity of species and antimicrobial resistance determinants of staphylococci in superficial waters in Spain. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017; 93 (1): 1-7.
41. Garner E., Benitez R., Wagoner E. von, Sawyer R., Schaberg E., Hession W.C., Krometis L-A.H, et al. Stormwater loadings of antibiotic resistance genes in an urban stream. *Water Res.* 2017; 123: 144-152.
42. Maloo A., Fulke A. B., Mulani N., Sukumaran S., Ram A. Pathogenic multiple antimicrobial resistant *Escherichia coli* serotypes in recreational waters of Mumbai, India: a potential public health risk. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24 (12): 11504-11517.
43. Guyomard-Raberina S., Dartron C., Falord M., Sadicalaiy S., Ducat C., Richard V., Breuce S., et al. Resistance to antimicrobial drugs in different surface waters and wastewaters of Guadeloupe. *PloS One.* 2017; 12 (3): e0173155; Public Library of Science.
44. MacFadden D.R., McGough S.F., Fisman D., Santillana M., Brownstein J.S. Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat. Clim. Chang.* 2018 May 21; 8: 510-514. . <https://doi.org/10.1038/s41558-018-0161-6>.
45. O'Dwyer J., Hynds P., Pot M., Adley C. C., Ryan M. P., Evaluation of levels of antibiotic resistance in groundwater-derived *E. coli* isolates in the Midwest of Ireland and elucidation of potential predictors of resistance. *Hydrogeol J.* 2017; 25 (4): 939-951.
46. Sapkota A.R., Curriero F.C., Gibson K.E., Schwab K.J. Antibiotic- resistant enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated swine feeding operation. *Environ. Health Perspect.* 2007 July 1; 115 (7): 1040-1045. <https://doi.org/10.1289/ehp.9770>.
47. Macedo A.S. Freitas A. R., Abreu C., Machado E., Peixe L., Sousa J.C., Novais C. Characterization of antibiotic resistant enterococci isolated from untreated waters for human consumption in Portugal. *Int. J. Food Microbiol.* 2011 Jan 31; 145 (1): 315-319. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.11.024>.

48. Zurfluh K., Baggutti C., Brodmann P., Alt M., Schulze J., Fanning S., Stephan R., et al. Wastewater is a reservoir for clinically relevant carbapenemase- and 16s Rrna methylase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50 (3): 436-440.
49. Conte D., Palmeiro J.K., Silva Nogueira K. da, Lima T.M.R. de, Cardoso M.A., Pontarolo R., Degaut Pontes F.L., et al. Characterization of CTX-M enzymes, quinolone resistance determinants, and antimicrobial residues from hospital sewage, wastewater treatment plant, and river water. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017; 136: 62-69.
50. Duquino H.H., Rosenberg F.A. Antibiotic-resistant *Pseudomonas* in bottled drinking water. *Can. J. Microbiol*. 1987; 33 (4): 286-289.
51. Rosenberg F.A. The microbiology of bottled water. *Clin. Microbiol. Newsl*. 2003 March 15; 25 (6): 41-44. [https://doi.org/10.1016/S0196-4399\(03\)80019-3](https://doi.org/10.1016/S0196-4399(03)80019-3).
52. Liu G., Bakkler G L., Li S., Vreeburg J.H.G., Verberk J.Q.C., Medema G.J., Liu W.T., Van Dijk J.C. Pyrosequencing reveals bacterial communities in unchlorinated drinking water distribution system: an integral study of bulk water, suspended solids, loose deposits, and pipe wall biofilm. *Enviro. Sci. Technol*. 2014; 48: 5467-5476. <https://doi.org/10.1021/es5009467>.
53. Liu G., Zhang Y., Knibbe W.-J., Feng C., Liu W., Medema G., van der Meer W. Potential impacts of changing supply-water quality on drinking water distribution: a review. *Water Res*. 2017 June 1; 116: 135-148. <https://doi.org/10.16/j.watres.2017.03.031>.
54. Liu G., Ling F.G., van der Mark E.J., Zhang X.D., Knezev A., Verberk J.Q.J.C., van der Meer, Medema G.J., Liu W.T., van Dijk. Comparison of particle associated bacteria from a drinking water treatment plant and distribution reservoirs with different water sources. *Sci. Rep*. 2016 Feb 2; 6. <https://doi.org/10.1038/srep20367>.
55. Fang T., Cui Q., Huang Y., Dong P., Wang H., Liu W.T., Ye Q. Distribution comparison and risk assessment of free-floating and particle-attached bacterial pathogens in urban recreational water: implications for water quality management. *Sci. Total Environ*. 2018 Feb 1; 613-614: 428-438. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.008>.
56. Guo Y., Liu M, Liu L., Liu X., Chen H., Yang J. The antibiotic resistome of free-living and particle-attached bacteria under a reservoir cyanobacterial bloom. *Environ. Int*. 2018 August; 117: 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.045>.

57. El-Chakhtoura J., Saikayi P.E., van Loosdrecht M.C.M., Vrouwenvelder H. Impact of distribution and network flushing on the drinking water microbiome. *Front.Microbiol.* 2018 Sept 19; Article 2205. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.02205>.
58. Liu Q., Han W., Han B., Shu M., Shi B. Assessment of heavy metals in loose deposits in drinking water distribution system. *Environ. Monit. Assess.* 2018 June 9; 190. <https://doi.org/10.1007/s10661-018-6761-9>.
59. Liu G., Lut M.C., Verberk J.Q.J.C., Van Dijk. A comparison of additional treatment processes to limit particle accumulation and microbial growth during drinking water distribution. *Water Res.* 2013 May 15; 47 (8): 2719-2728. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.02.035>.
60. Hall C.W., Mah T.F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017 May; 41 (3): 276-301. <https://doi.org/10.1093/femse/fux010>.
61. Bergeron S., Boopathy R., Nathaniel R., Corbin A., LaFleur G. Presence of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in raw source water and treated drinking water. *Int. Biodegrad.* 2015 August; 102: 370-374. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2015.04.017>.
62. Mao G., Song Y., Bartlam M., Wang Y. Long. Long-term Effects of Residual Chlorine on *Pseudomonas aeruginosa* in Simulated Drinking Water Fed With Low AOC Medium. *Front. Microbiol.* May 3 2018; 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00879>.
63. Jurgens D.J., Sattar S.A., Mah T.F. Chloraminated drinking water does not generate bacterial resistance to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Lett. Appl. Microbiol.* April 10 200; 46 (5): 562-567. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02354.x>.
64. Mi Z., Dai Y., Xie S., Chen C., Zhang X. Impact on drinking water biofilm bacterial community. *J. Environ. Sci.* Nov 2015; 37: 200-205. . <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.04.008>.
65. Zhang J., Li W., Chen J., Qi W., Wang F., Zhou Y. Impact of biofilm formation and detachment on the transition of bacterial antibiotic resistance in drinking water distribution systems. *Chemosphere.* July 2018; 203: 368-380. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.03.143>.

66. Baker Austin C., Wright M.S., Stepanauskas R., McArthur J.V. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*. April 2006; 14 (4): 176-182. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.02.006>.
67. Berg J., Thorsen M.K., Holm P.E., Jensen J., Nybroe O., Brant K.K. Cu exposure under field conditions coselects for antibiotic resistance as determined by a novel cultivation-independent bacterial community tolerance assay. *Environ. Sci., Technol.* 2010 Nov 15; 44 (22): 8724-8728. <https://doi.org/10.1021/es101798r>.
68. Zhu Y-G., Johnson T.A., Su J.-Q., Guo G.-X., Stedtfeld R.D., Hashsham S.A., Tiedje J.M. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese farms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013 Feb 26; 110 (9): 3435-3440. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222743110>.
69. Pinto A.J., Xi C., Raskin L. Bacterial community structure in the drinking water microbiome is governed by filtration process. *Environ. Sci. Technol.* 2012 Aug 21; 46 (16):8851-8859. <https://doi.org/10.1021/es302042t>.
70. Zhang M., Chen L., Ye C., Yu X. Co-selection of antibiotic resistance via copper shock loading on bacteria from drinking water bio-filter. *Environmental Pollution*. 2018 Feb; 233: 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.084>.
71. Xu I., Campos L.C., Canales M., Ciric L. Drinking water biofiltration: Behaviour of antibiotic resistant genes and the association with bacterial community. *Water research*. 2020 Sept 1; 182. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115954>.
72. Lv Lu, Jiang T., Zhang S., Yu X. Exposure to mutagenic disinfection byproducts leads to increase of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Sci Technol.* 2014 Jul 15; 48 (14): 8188-95. <https://doi.org/10.1021/es501646n>.
73. Weber F.-A., aus der Beel T., Bergman A., Carius A., Gruttner G., Hickmann S., Elbert I. et al. Pharmaceuticals in the environment – the global perspective. Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM. In: German Federal Ministry of the Environment, N.C., Building and Nuclear Safety, Umweltbundesamt (Eds.). <http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>.
74. Kern K. New standards for the chemical quality of water in Europe under the new directive 2013/39/EU(Article). *J. Eur. Plan. Law.* 2014; 11 (1): 31-48. <https://doi.org/10.1163/18760104-01101002>.

75. Khan G.A., Berglund B., Khan K.M., Lindgren P.-E., Fick J. Occurrence and Abundance of Antibiotics and Resistant Genes in Rivers, Canals and near Drug Formulation Facilities – A Study in Pakistan(Article). *PLoS ONE*. 2013 June 28; 8 (6): e62712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062712>.
76. Dorival-Garcia N., Zafra-Gomez A., Camino-Sanchez F.J., Navalon A., Vilchez J.L. Analysis of quinolone antibiotic derivatives in sewage sludge samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Comparison of the efficiency of three extraction techniques(Article). *Talanta*. 2013; 106: 104-118. <https://doi.org/10.11163/18760104-01101002>.
77. Pourcher A.M., Jadas-Hecart A., Cotinet P., Dabert P., Ziebal C., Le Roux S., Moraru R. Effect of land application of manure from enrofloxacin-treated chickens on ciprofloxacin resistance of Enterobacteriaceae in soil(Article). *Sci. Total. Environ.* 2014 June 1; 482-483 (1): 269-275. . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.136>.
78. Montesdeoca-Esponda S., Sosa-Ferrera Z., Santana-Rodriguez J.J. Combination of microwave –assisted micellar extraction with liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of fluoroquinolone antibiotics in coastal marine sediments and sewage sludges samples(Article). *Biomed. Chromatogr.* 2012 Jan; 26 (1): 33-40. <https://doi.org/10.1002/bmc.1621>.
79. Reinemann C., Freiin von Fritsch U., Rudolph S., Strehlitz B. Generation and characterization of quinolone-specific DNA aptamers suitable for water monitoring. *Biosensors and Bioelectronics*. 2016 March 15; 77: 1039-1047. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.10.069>.
80. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S., Levin S.A., Goossens H., Laxminaryan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2018; 115 (15); E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
81. Scaria J., Anupama K.V., Nidheese P.V. Tetracyclines in the environment: An overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management. *Sci. of the Tot. Environ.* 2021 June 1; 771: 145291. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145291>.

82. Liu H., Sun H., Zhang M., Liu Y. Dynamics of microbial community and tetracycline resistance genes in biological nutrient removal process. *J. Environ. Manag.* 2019 May 15; 238: 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.123>.
83. Sharma V.K., Johnson N., Cizmas L., McDonald T.J., Kim H. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere.* 2016 May; 150: 702-714. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.084>.
84. Liu X., Zhang G., Liu S., Qin P., Guo X., Bi B., Wang L. et al. Occurrence and fate of antibiotic resistance genes in typical urban water of Beijing, China. *Environ. Pollut.* 2019 March; 246: 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.005>.
85. Wang J., Ben W., Yang M., Zhang Y., Qiang Z. Dissemination of veterinary antibiotics and corresponding resistance genes from a concentrated swine feedlot along the waste treatment paths. *Environment International.* 2016 Jul- Aug; 92-93: 317-323. . <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.020>.
86. Tong X.N., Wang X.Z., He X.J., Wang Z., Li W.X. Effects of antibiotics on microbial community structure and microbial functions in constructed wetlands treated with artificial root exudates. *Environ Sci Process Impacts.* 2020 Jan; 22 (1): 217-226. <https://doi.org/10.1039/c9em00458k>.
87. Coronel-Olivares C., Reyes-Gomez L.M., Hernandez-Munoz A., Martinez-Falcon A.P., Vazquez-Rodriguez G.A., Ulises Iturbe. Chlorine disinfection of *Pseudomonas aeruginosa*, total coliforms, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis*: revisiting reclaimed water regulations. *Water Sci Technol.* 2011 Dec 1; 64 (11): 2151-2157. <https://doi.org/10.2166/wst.2011.691>.
88. Hruday SE, Hruday EJ. Ensuring safe drinking water: learning from frontline experience with contamination. Denver (CO): American Water Works Association. 2014. Reviews key waterborne outbreaks and describes errors responsible.
89. Moore S.M., Shannon K.L., Zelaya C.E., Azman A.S., Lessler J. Epidemic risk from cholera introductions into Mexico. *PLoS Curr.* 2014; 6. <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.co4478c7fbd9854ef6ba923cc81eb799>.
90. Loharikar A., Newton A.E., Stroika S., Freeman M., Greene K.D., Parsons M.B., et al. Cholera in the United States, 2001-2011: a reflection of patterns of global epidemiology and

- travel. *Epidemiol Infect.* 2014. Cholera surveillance that provides insight into global and United States trends. <https://doi.org/10.1017/S0950268814001186>.
91. World Health Organization. *Water safety plan manual: step-by-step risk management for drinking-water suppliers*. Geneva: World Health Organization; 2009.
92. World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2011.
93. Ebacher G., Besner MC., Clement B., Prevost M. Sensitivity analysis of some critical factors affecting simulated intrusion volumes during a low pressure transient event in a full-scale water distribution system. *Water Res.* 2012 Sep 1; 46 (13): 4017-30. Reviews DWDS intrusion events caused by transient low pressures that may result in drinking water contamination. . <https://doi.org/10.1016/j.waters.2012.05.006>.
94. Lambertini E., Borchardt MA., Kierke Jr BA, Spencer SK., Loge FJ. Risk of viral acute gastrointestinal illness from nondisinfected drinking water distribution systems. *Environ Sci Technol.* 2012 Sep 4; 46 (17): 9299-307. Epidemiology of non- disinfected DWDS that demonstrates virus intrusions can contribute to sporadic gastrointestinal illness. <https://doi.org/10.1021/es3015925>.
95. Beaudau P., Schwartz J., Levin R. Drinking water quality and hospital admissions of elderly people for gastrointestinal illness in Eastern Massachusetts, 1998-2008. *Water Res.* 2014 April 1; 52: 188-98. <https://doi.org/10.1016/j.waters.2014.01.005>.
96. Ford TE. Microbiological safety of drinking water: united states and global perspectives. *Environ Health Respect.* 1999 Feb; 107 Suppl 1: 191-206. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s1191>.
97. Herald M.E., Sinclair M.I., Forbes A.B., Fairley C.K. A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastrointestinal health effects of drinking water quality. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug; 109 (8): 773-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109773>.
98. Reynolds K.A., Mena K.D., Gerba C.P. Risk of waterborne illness via drinking water in the United States. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2008; 192: 117-58. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s1191>.
99. National Research Council. *Drinking water distribution systems: assessing and reducing risks*. Committee on Public Water Supply Distribution Systems: assessing and reducing risks. Water Science and Technology Board, Division on Earth and Life Studies,

National Research Council of the National Academies. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

100. Colier S.A., Stockman L.J., Hicks L.A., Garrison L.E., Zhou F.J., Beach M.J. Direct healthcare costs of selected diseases primarily or partially transmitted by water. *Epidemiol Infect.* 2012 Nov; 140 (11): 2003-13. Legionnaires' disease, otitis externa, and non-tuberculous mycobacterial infections via drinking water exposures are more important than enteric waterborne hospitalizations, and are responsible for over 40,000 hospitalizations in the United States at a cost of \$ 970 million per year.
<https://doi.org/10.1017/S0950268811002858>.
101. Sidari III F.P., Stout J.E., Juda S., Grubb D., Neumer A. Maintaining Legionella control in building water systems. *J Am Water Works Assoc.* 2014 Oct 01; 106 (10): 24-32.
<https://doi.org/10.5942/jawwa.2014.106.0147>.
102. Ashbolt N.J., Amezcuita A., Backhaus T., Borriello S.P., Brandt K., Collignon P., et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental and transfer of antibiotic resistance. *Environ Health Perspect.* 2013 Jul 9; 121 (9): 993-1001. Review of issues and way forward to enable a QMRA approach to assess environmental antimicrobial resistance impacts. <https://doi.org/10.1289/ehp.1203616>.
103. Harrison E.M., Weinert L.A., Holden M.T., Welch J.J., Wilson K., Morgan F.J., et al. A shared population of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 15 circulates in humans and companion animals. *AmBio*, 2014; 5 (3): e00985-13.
104. Bullman S., O'Leary, Corcoran D., Sleator R.D., Lucey B. Molecular- based detection of non-culturable and emerging campylobacteria in patients presenting with gastroenteritis. *Epidemiol Infect.* 2012 April; 140 (4): 684-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268811000859>.
105. Liu Y. ,Wang C., Tyrrell G., Li X.F. Production of Shiga-like toxins in viable but nonculturable *Escherichia coli* O157:H7. *Water Res.* 2010; 44 (3):711-8.
106. Lewis K. Persistent cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jan; 5 (1): 48-56.
107. Jensen J.N. Disinfection model based on excess inactivation sites: implications for linear disinfection curves and the Chick-Watson dilution coefficient. *Environ Sci Technol.* 2010 Nov 1; 44 (21): 8162-8. <https://doi.org/10.1021/es101818z>.

108. Segawa T.M., Takeuchi N., Rivera A., Yamada A., Yoshimura Y., Barcaza G., Shinbori K., et al. Distribution of antibiotic resistance genes in glacier environments. *Environ Microbiol Rep.* 2013 Feb; 5 (1): 127-34. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12011>.
109. D'Costa V.M., King C.E., Kalan L., Morar M., Sung W.L.W., Schwarz C., Froese D., et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2001 Aug 31; 413 (7365): 457-61. <https://doi.org/10.1038/nature10388>.
110. Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013 Mar 12; 4: 47. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00047>.
111. European Commission (2009) DIRECTIVE 2009/54/EC- on the Exploitation and Marketing of Natural Mineral Waters (Recast). European Commission, Official Journal L 164, 26-6-2009, 0045-0058. Brussels.
112. Falcone-Dias M., Vaz-Moreira I., Manaia C.M. Bottled mineral water as a potential source of antibiotic resistant bacteria. *Water Res.* 2012 Jul; 46 (11): 3612-22. <https://doi.org/10.1016/j.waters.2012.04.007>.
113. Vaz-Moreira I., Nunes O.C., Manaia C.M. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiology Reviews.* 2014 Jul; 38 (4) : 761-778. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12062>.
114. Eloe-Fadrosh E.A., Rasko D.A. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 145-63. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-010312-133513>.
115. Michael I., Rizzo L., McArdell C. S., Manaia C. M., Merlin C., Schwartz T., Dagot C., Fatta-Kassinos D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Research.* 2013; 47(3): 957–995.
116. Shao S., Hu Y., Cheng J., Chen Y. Research progress on distribution, migration, transformation of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in aquatic environment. *Critical Reviews in Biotechnology.* 2018; 38(8): 1195–1208.
117. Yang Y., Song W., Lin H., Wang W., Du L., Xing W. Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and metaanalysis. *Environment International.* 2018; 116: 60–73.

118. Sharma V. K., Johnson N., Cizmas L., McDonald T. J., Kim H. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere*. 2018; 150: 702–714.
119. Garner E., Chen C., Xia K., Bowers J., Engelthaler D. M., McLain J., Edwards M. A., Pruden A. Metagenomic characterization of antibiotic resistance genes in full-scale reclaimed water distribution systems and corresponding potable systems. *Environmental Science & Technology*. 2018; 52(11): 6113–6125.
120. Lee J., Jeon J. H., Shin J., Jang H. M., Kim S., Song M. S., Kim Y. M. Quantitative and qualitative changes in antibiotic resistance genes after passing through treatment processes in municipal wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*. 2017; 605–606: 906–914.
121. Vindenes T., Beaulac K. R., Doron S. The legislative momentum of antimicrobial stewardship: An international perspective. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2016; 8(2): 72–83.
122. World Health Organization. High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows, 2018. Geneva: World Health Organization. 2018.
123. Cizmas L., Sharma V. K., Gray C. M., McDonald T. J. Pharmaceuticals and personal care products in waters: Occurrence, toxicity, and risk. *Environmental Chemistry Letters*. 2015; 13(4): 381–394
124. Sousa J. M., Macedo G., Pedrosa M., Becerra-Castro C., Castro-Silva S., Pereira M. F. R., Silva A. M. T., Nunes O. C., Manaia C. M. Ozonation and UV254nm radiation for the removal of microorganisms and antibiotic resistance genes from urban wastewater. *Journal of Hazardous Materials*. 2017; 323(Pt A): 434–441.
125. Sousa J. C. G., Ribeiro A. R., Barbosa M. O., Pereira M. F. R., Silva A. M. T. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. *Journal of Hazardous Materials*. 2018; 344: 146–162.
126. Li N., Sheng G. P., Lu Y. Z., Zeng R. J., Yu H. Q. Removal of antibiotic resistance genes from wastewater treatment plant effluent by coagulation. 2017; *Water Research*, 111: 204–212.
127. Ezzariai A., Hafidi M., Khadra A., Aemig Q., El Fels L., Barret M., Merlina G., Patureau D., Pinelli E. Human and veterinary antibiotics during composting of sludge or

- manure: Global perspectives on persistence, degradation, and resistance genes. *Journal of Hazardous Materials*. 2018; 359: 465–481.
128. Krzeminski P., Tomei M. C., Karaolia P., Langenhoff A., Almeida C. M. R., Felis E., Gritten F., Andersen H. R., Fernandes T., Manaia C. M., Rizzo L., Fatta-Kassinos D. Performance of secondary wastewater treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern implicated in crop uptake and antibiotic resistance spread: A review. *Science of the Total Environment*. 2019; 648: 1052–1081.
129. Wang M., Shen W., Yan L., Wang X. H., Xu H. Stepwise impact of urban wastewater treatment on the bacterial community structure, antibiotic contents, and prevalence of antimicrobial resistance. *Environmental Pollution*. 2017a; 231(Pt 2): 1578–1585.
130. Yoon Y., Chung H. J., Wen Di D. Y., Dodd M. C., Hur H. G., Lee Y. Inactivation efficiency of plasmid-encoded antibiotic resistance genes during water treatment with chlorine, UV, and UV/H₂O₂. *Water Research*. 2017; 123: 783–793.
131. Ren S., Boo C., Guo N., Wang S., Elimelech M., Wang Y. Photocatalytic reactive ultrafiltration membrane for removal of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes from wastewater effluent. *Environmental Science & Technology*. 2018; 52(15): 8666–8673.
132. Chang F., Shen S., Shi P., Zhang H., Ye L., Zhou Q., Pan Y., Li A. Antimicrobial resins with quaternary ammonium salts as a supplement to combat the antibiotic resistome in drinking water treatment plants. *Chemosphere*. 2019; 221: 132–140.
133. Rodríguez-Chueca J., Varella Della Giustina S., Rocha J., Fernandes T., Pablos C., Encinas Á., Barceló D., Rodríguez-Mozaz S., Manaia C. M., Marugán J. Assessment of full-scale tertiary wastewater treatment by UV-C based-AOPs: Removal or persistence of antibiotics and antibiotic resistance genes? *Science of the Total Environment*. 2019. 652: 1051–1061.
134. Zhang T., Hu Y., Jiang L., Yao S., Lin K., Zhou Y., Cui C. Removal of antibiotic resistance genes and control of horizontal transfer risk by UV, chlorination and UV/chlorination treatments of drinking water. *Chemical Engineering Journal*. 2019c 358: 589–597.

135. Li D., Chen D., Yao Y., Lin J., Gong F., Wang L., Luo L., Huang Z., Zhang L. Strong enhancement of dye removal through addition of sulfite to persulfate activated by a supported ferric citrate catalyst. *Chemical Engineering Journal*.2016a; 288: 806–812.
136. Li D., Zeng S., He M., Gu A. Z. Water disinfection byproducts induce antibiotic resistance—Role of environmental pollutants in resistance phenomena. *Environmental Science & Technolog*. 2016b; 50(6): 3193–3201. <https://doi.org/10.1007/s11783-019-1122-7>.
137. Zhang .T, Hu Y., Jiang L., Yao S., Lin K., Zhou Y., Cui C. Removal of antibiotic resistance genes and control of horizontal transfer risk by UV, chlorination and UV/chlorination treatments of drinking water. *Chemical Engineering Journal*. 2019c; 358: 589–597.
138. Lee J., Jeon J. H., Shin J., Jang H. M., Kim S., Song M. S., Kim Y. M. Quantitative and qualitative changes in antibiotic resistance genes after passing through treatment processes in municipal wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*. 2017; 605– 606: 906– 914 .
139. Mauter M. S., Zucker I., Perreault .F, Werber J. R., Kim J., Elimelech M. The role of nanotechnology in tackling global water challenges. *Nature Sustainability*. 2018. 1(4): 166– 175.
140. Sharma V.K., Yu X., McDonald T.J., Jinadatha C., Dionysiou D.D., Feng M. Elimination of antibiotic resistant genes and control of horizontal transfer risk by UV-based treatment of drinking water: A mini review. *Front. Environ, Sci. Eng*. 2019; 13 (3): 37.
141. One Health Commission. 2018. What is One Health? https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/. Accessed January 3, 2017.
142. Zinsstag J., Meisser A., Schelling E., Bonfoh B., Tanner M. From ‘two medicines’ to ‘One Health’ and beyond. *Onderstepoort J Vet Res*. 2012 Jun 20;79:492 <http://dx.doi.org/10.4102/ojvr.v79i2.492>.
143. Woolhouse M.E.J., Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*.2005 Dec; 11:1842-1847 <http://dx.doi.org/10.3201/eid1112.050997>.

144. Schwabe CW. 1984. *Veterinary Medicine and Human Health*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
145. Larson A., Hartinger S.M., Rivenos M., Salmon-Mulanovic G., Hattendorf J., Verastegui H., Huaylinos M.L. et al. Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* in Drinking Water Samples from Rural Andean Households in Cajamarca, Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Jun; 100 (6): 1363-1368. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0776>.
146. Malema M.S., Abia A.L.K., Tandlich R., Zuma B., Kahinda J.-M. M., Ubomba-Jaswa E. Antibiotic- Resistant Pathogenic *Escherichia Coli* Isolated from Rooftop Rainwater-Harvesting Tanks in the Eastern Cape, South Africa. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 May 1; 15 (5): 892. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050892>.
147. Hartinger S. M., Medina-Pizzali M.L., Salmon-Mulanovic G., Larson A.J., Pinedo-Bardales M., Verastegui H., Riberos M. Antimicrobial Resistance in Humans, Animals, Water and Household Environs in Rural Andean Peru: Exploring Dissemination Pathways through the One Health Lens. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 April 27; 18 (9): 4604. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094604>.
148. Dong X., Shulzhenko N., Lemaitre J., Greer R.L., Peremyslova K., Guamruzzamaan G., Rahman M. et al. Arsenic exposure and intestinal microbiota in children from Sirajdikhan, Bangladesh. *Plos One.* 2017 Dec 6; 12 (12): e0188487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188487>.
149. Akoachere J.-F. T. K., Omama L.-A., Massala T. N. Assesment of the relationship between bacteriological quality of dug-wells, hygiene behavior and well characteristics in two cholera endemic localities in Douala, Cameroon. *BCM Public Health.* 2013 Jul 29; 13: 692. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-692>.
150. Amicizia D., Micale R.T., Pennati B.M., Zangrillo F., Iovine M., Lecini E., Marchini F. Burden of typhoid fever and cholera: similarities and differences. Prevention strategies for European travelers to endemic/epidemic areas. *Prev Med Hyg.* 2019 Dec 20; 60 (4): E271-E285. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.4.1333.eCollection> 2019 Dec.
151. Omulo S., Lofgren E. T., Lockwood S., Thumbi S. M., Bigogo G., Ouma A., Verani J. R. Carriage of antimicrobial-resistant bacteria in a high-density informal settlement in Kenya is associated with environmental risk-factors. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Jan 22; 10 (1): 18. <https://doi.org/10.11186/s13756-021-00886-y>.

152. Chukwu M. O., Abia A. L. K. Ubomba-Jaswa E., Obi L., Dewar J. B. Characterization and Phylogenetic Analysis of *Campylobacter* Species Isolated from Pediatric Stool and Water Samples in the Northwest Province, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jun 21; 16 (12): 2205. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122205>.
153. Lyimo B., Buza J., Subbiah M., Smith W., Call D. R. Comparison of antibiotic resistant *Escherichia coli* obtained from drinking water sources in northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016 Nov 3; 16 (1): 254. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0870-9>.
154. Mahmoud N. E., Altayb H. N., Gurasi R. M. Detection of Carbapenem-Resistant Genes in *Escherichia coli* Isolated from Drinking Water in Khartoum, Sudan. *J Environ Public Health*. 2020 Jun 12; 2020: 2571293. <https://doi.org/10.1155/2020/2571293>.
155. Abera B., Kibret M., Mulu W. Extended-Spectrum beta (β)-Lactamases and Antibiogram in Enterobacteriaceae from Clinical and Drinking Water Sources from Bahir Dar City, Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Nov 15; 11 (11): e0166519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166519>.
156. Ngogo F. A., Joachim A., Ababe A. M., Rumisha S. F., Mizinduko M. M., Majigo M. V. Factors associated with *Salmonella* infection in patients with gastrointestinal complaints seeking health care at Regional Hospital in Southern Highland of Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 12; 20 (1): 135. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4849-7>.
157. Shakoor S., Ahmed I., Mukhtar., Ahmed I., Hirani F., Sultana S., Hasan R. High heterotrophic counts in potable water and antimicrobial resistance among indicator organisms in two peri-urban communities of Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes*. 2018 Jun 4; 11 (1): 350. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3461-z>.
158. Lyimo B., Buza J., Subbiah M., Temba S., Kipasika H., Smith W., Call D. R. IncF Plasmids Are Commonly Carried by Antibiotic Resistant *Escherichia coli* Isolated from Drinking Water Sources in Northern Tanzania. *Int J Microbiol*. 2016 MAR 24; 2016: 3103672. <https://doi.org/10.1155/2016/3103672>.
159. Al-Sulami A. A., Al-Taei A. M. R., Wida'a Q. H. Isolation and identification of *Mycobacterium avium* complex and other nontuberculosis mycobacteria from drinking-water in Basra governorate, Iraq. *East Mediterr Health J*. 2012 Mar; 18 (3): 274-8. <https://doi.org/10.26719/2012.18.3.274>.

160. Profitos J. M. H., Mouhaman A., Lee S., Garabed R., Moritz M., Piperata B., Tien J. et al. Muddying the waters: a new area of concern for drinking water contamination in Cameroon. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 28; 11 (12): 12454-72. <https://doi.org/10.3390/ijerph111212454>.
161. Okoh A. I., Sibanda T., Nongogo V., Adefisoye M., Olayemi O. O., Nontongana N. Prevalence and characterization of non-cholerae *Vibrio* spp. in final effluents of wastewater treatment facilities in two districts of the Eastern Cape Province of South Africa; implications for public health. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Feb; 22 (3): 2008-17. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3461-z>.
162. Njuguna H. N., Cosmas L., Williamson J., Nyachio D., Olack B., Ochieng J. B., Wamola N. Use of population-based surveillance to define the high incidence of singellosis in an urban slum in Nairobi, Kenya. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058437>.
163. Rosini R., Nicchi S., Pizza M., Rappuoli R. Vaccines Against Antimicrobial Resistance. *Front Immunol*. 2020 Jun 3; 11: 1048. <https://doi.org/10.103389/fimmu.2020.01048>.
164. Jansen K.U. & Anderson A.S. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018 Jul 09; 14 (9): 2141-2149. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814>.
165. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), and the European Commission's Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR): Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. [<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf>].
166. European Parliament resolution of 27 October 2011 on the public health threat of antimicrobial resistance: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P7-TA-2011-0473+0+DOC+PDF+V0//EN>.
167. Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and of the Council on additives for use in animal nutrition.

168. European Commission. (2015). Progress Report on the Action Plan against the Rising Threats from Antimicrobial Resistance. European Commission, Brussels. Available from http://ec.europa.eu/dgs/health_foodsafety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf.
169. World Health Organization (WHO). 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO, Geneva, Switzerland.
170. World Health Organization (WHO). 2014. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, Geneva, Switzerland.
171. Aarestrup F.M., Wegener H.C., Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Oct; 6 (5):733–750. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.5.733>.
172. Ruuskanen M., Muurinen J., Meierjohan A., Pärnänen K., Tamminen M., Lyra C., Kronberg L., Virta M. Fertilizing with animal manure disseminates antibiotic resistance genes to the farm environment. *J Environ Qual.* 2016 Mar; 45 (2):488–493 <http://dx.doi.org/10.2134/jeq2015.05.0250>.
173. World Health Organization (WHO). 2017. Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria. Application of a One Health Approach. WHO, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/foodsafety/publications/agisar_guidance2017/en/.
174. Collignon P, Voss A. 2015. China: what antibiotics and what volumes are used in food production animals? *Antimicrob Resist Infect Control* 4:16 <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-015-0056-5>.
175. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority), EMA (European Medicines Agency). 2015. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA J* 13:4006.
176. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance (CIPARS). 2009. Update: Salmonella Heidelberg ceftiofur-related resistance in human and retail chicken isolates—2006 to 2008. Public Health Agency of Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/heidelberg_090326-eng.php.
177. Torren-Edo J, Grave K, Mackay D. 2015. “One Health”: the regulation and consumption of antimicrobials for animal use in the EU. *IHAJ* 2:14–16.

178. Dorado-García A., Mevius D.J., Jacobs J.J.H., Van Geijlswijk I.M., Mouton J.W., Wagenaar J.A., Heederik D.J. Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Dec; 71 (12):3607–3619 <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw308>.
179. Laxminarayan R., Duse A., Watal C., Zaidi A.K.M., Wertheim H.F.L., Sumpradit N., Vlieghe E., et al. Antibiotic resistance: the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:1057–1098 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
180. Collignon P. The importance of a One Health approach to preventing the development and spread of antibiotic resistance. 2013;366:19–36. In Mackenzie J.S., Jeggo M., Daszak P., Richt JA (ed), *One Health: the Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases*. Springer, Berlin, Germany. https://doi.org/10.1007/82_2012_224.
181. Kennedy K., Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to “critically important” antibiotics: a high risk for international travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Dec; 29 (12):1501–1506 <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-010-1031-y>.
182. World Organisation for Animal Health (OIE). 2016. *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*. Paris, France.
183. World Health Organization (WHO). 2000. *Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals for food. Report of a WHO consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties*. WHO, Geneva, Switzerland.
184. Weese J.S., Page S.W., Prescott J.F. 2013. Antimicrobial stewardship in animals, p 117–132. In Giguère S, Prescott JF, Dowling PM (ed), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th ed. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118675014.ch7>
185. World Organisation for Animal Health (OIE). 2016. *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*. Paris, France.
186. World Health Organization (WHO). 2000. *Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals for food. Report of a WHO consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties*. WHO, Geneva, Switzerland

187. World Health Organization (WHO). 2017. Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria. Application of a One Health Approach. WHO, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/foodsafety/publications/agisar_guidance2017/en/.
188. Osunla C.A., Okoh A. Vibrio Pathogenes; A Public Helth Concern in Rural Water Resources in Sub-Saharan Africa. *Int.J. Environ. Res. Public Health*. 2017 Aug 27; 14 (10): 1188. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101188>.
189. Ber Lucien M.A., Canarie M.F., Kilgore P.E., Gladzdin J.D., Fenelon N., Manise P., Cerpa M. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 March 01; 104: 250-254. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>.
190. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 2021 Oct 8;807(2):150873. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814>.
191. Le Page G., Gunnarsson L., Snape J., Tyler C.R. Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: a critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. *Environ Int* . 2017 Dec; 109:155–169. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.09.013>.
192. Ma L.P., Li A.D., Yin X.L., Zhang T. The prevalence of integrons as the carrier of antibiotic resistance genes in natural and man-made environments. *Environ Sci Technol*. 2017 April 20; 51 (10):5721–5728. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b05887>.
193. Li Y., Jiang J.Y., Li W.X., Zhu X.H., Zhang X.R., Jiang F. Volatile DBPs contributed marginally to the developmental toxicity of drinking water DBP mixtures against *Platynereis dumerilii*. *Chemosphere*. 2020;252:9
194. Ejtahed H.S., Hasani-Ranjbar S., Siadat S.D., Larijani B. The most important challenges ahead of microbiome pattern in the post era of the COVID-19 pandemic. *J Diabetes Metabolic Disord*. 2020 July03; 19: 2031-2033. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00579-0>.
195. Felis E., Kalka J., Sochacki A., Kowalska K., Bajkacz S., Harnisz M., Korzeniewska E. Antimicrobial pharmaceuticals in the aquatic environment—occurrence and environmental implications. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 5; 866:172813. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172813>.

196. Chen Z., Guo J., Jiang Y., Shao Y. High concentration and high dose of disinfectants and antibiotics used during the COVID-19 pandemic threaten human health. *Environ Sci Eur*. 2021 Jan 29; 33 (1): 11. <https://doi.org/10.11186/s12302-021-00456-4>.
197. Ukuhor H. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *Journal of Infection and Public Health*. January 2021; 14 (1): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.10.018>.
198. Szekeres E., Chiriac C.M., Baricz A., Szoke-Nagy T., Lung I., Soran M-L., Rudi K. Investigating antibiotics, antibiotic resistance genes, and antimicrobial contaminants in groundwater in relation to the proximity of urban areas. *Environ Pollution*. 2018 May; 236: 734-744. . <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.107>.
199. Pieri A., Aschbacher R., Fasani G., Mariella J., Brusetti L., Pagani E., Sartelli M. Country Income Is Only One of the Tiles: The Global Journey of Antimicrobial Resistance among Humans, Animals, and Environment. *Antibiotics*. 2020 July 16; 9 (8): 473. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080473>.