



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΘΕΜΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

# **ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΣΤΑ ΚΡΕΑΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ**



ΕΤΟΣ 2020-2021

**Νασόπουλος Σπυρίδων**

**Σκουρλής Ευθύμιος**

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

**Χούγουλα Δήμητρα**

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ

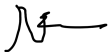
Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι Νασόπουλος Σπυρίδων του Περικλή με αριθμό μητρώου 15165 και Σκουρλής Ευθύμιος του Ιωάννη με αριθμό μητρώου 15167 φοιτητές του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστήμης Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμη και Τεχνολογία Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε 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, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση των πτυχίων μας».

### Οι δηλώντες

Νασόπουλος Σπυρίδων



Σκουρλής Ευθύμιος



## ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. Επιβλέπων καθηγήτρια: Χούχουλα Δήμητρα
2. Μέλος εξεταστικής επιτροπής: Αντωνόπουλος Διονύσιος
3. Μέλος εξεταστικής επιτροπής: Μάντης Φώτιος

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>8</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ .....</b>	<b>12</b>
1.3.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ .....	13
1.3.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ.....	16
1.3.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΥΚΛΕΪΚΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	19
1.3.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ .....	21
1.3.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ.....	21
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>23</b>
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2 ΣΚΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ .....</b>	<b>24</b>
2.2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	24
2.2.2 ΜΕΤΑΦΥΛΑΞΗ .....	25
2.2.3 ΠΡΟΛΗΨΗ .....	25
2.2.4 ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	26
<b>2.3 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ ΖΩΑ .....</b>	<b>28</b>
2.3.1 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΒΟΕΙΔΗ.....	29
2.3.2 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟΥΣ ΧΟΙΡΟΥΣ.....	29
2.3.3 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΑΙΓΟΠΡΟΒΑΤΑ.....	30
2.3.4 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΠΤΗΝΑ .....	32
<b>2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....</b>	<b>32</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1 ΑΝΗΣΥΧΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....</b>	<b>39</b>
<b>3.3 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....</b>	<b>41</b>
<b>3.4 ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ .....</b>	<b>44</b>
3.4.1 ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	45
3.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	46
3.4.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ .....	47

3.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	48
3.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΤΑ ΖΩΑ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΠΟΥ ΠΡΕΣΒΕΥΟΥΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ .....	50
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b><u>ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΖΩΑ .....</u></b>	<b><u>53</u></b>
4.1 ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ .....	53
4.2 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ .....	58
4.3 ΕΘΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ 2019-2023.....	60
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....</u></b>	<b><u>61</u></b>
<b><u>ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΚΡΕΑΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ .....</u></b>	<b><u>61</u></b>
5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....	61
5.2 ELISA.....	64
5.3 LC-MS.....	65
5.4 ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ .....	67
5.5 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΚΡΕΑΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ .....	68
5.5.1 ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ.....	68
5.5.2 ΧΟΙΡΟΙ .....	70
5.5.3 ΒΟΟΕΙΔΗ .....	71
5.5.4 ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΛΛΑ ΕΙΔΗ ΚΡΕΑΤΟΣ Ή ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΕΙΔΗ ΚΡΕΑΤΟΣ .....	72
<b><u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ, &amp; ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</u></b>	<b><u>74</u></b>
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</u></b>	<b><u>78</u></b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει σαν θέμα τα αντιβιοτικά στο κρέας και στα κρεατοσκευάσματα. Είναι γεγονός ότι η ανακάλυψη των αντιβιοτικών στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα έδωσε στον άνθρωπο τη δυνατότητα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μέχρι εκείνη τη στιγμή απειλούσαν τη ζωή του. Η δράση των αντιβιοτικών στηρίζεται στην παρεμπόδιση κάποιας μεταβολικής οδού ή στην παρέμβασή τους σε κάποια ζωτικής σημασίας δομή του κυττάρου των μικροοργανισμών, όπως αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, την πρωτεϊνική σύνθεση, τη σύνθεση των πυρηνικών οξέων τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης ή τη σύνθεση ορισμένων σημαντικών μεταβολιτών. Η χορήγηση αντιβιοτικών γρήγορα πέρασε και στην κτηνιατρική, όχι μόνο για θεραπεία, αλλά και για μεταφύλαξη, πρόληψη και ως παράγοντας αύξησης της αποδοτικότητας και της ανάπτυξης των ζώων, κυρίως όσων προορίζονταν για την παραγωγή κρέατος ή ζωϊκών προϊόντων. Πολύ σύντομα, όμως, η χρήση τους έγινε ανεξέλεγκτη και υπέρμετρη και άρχισαν να εμφανίζονται ανησυχίες, σχετικά με το αν τα κατάλοιπα αυτών των φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στην υγεία, όπως αλλεργίες ή πεπτικά προβλήματα. Το πιο σημαντικό πρόβλημα όμως είναι η ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικά στα αντιβιοτικά φάρμακα, τα οποία κινούνται μεταξύ ανθρώπου- ζώων- περιβάλλοντος προς κάθε κατεύθυνση. Η ανάπτυξη της μικροβιακής ανθεκτικότητας μπορεί να απειλήσει τη δημόσια υγεία καθώς η αντιμετώπιση τους καθιστάται δύσκολη. Για τον περιορισμό της μικροβιακής ανθεκτικότητας απαιτείται παγκόσμια συντονισμένη προσπάθεια . Το νομοθετικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και της Ελλάδας είναι ιδιαίτερα αυστηρό και καλύπτει όλα τα στάδια παραγωγής, μεταφοράς και διάθεσης του κρέατος και των ζωϊκών προϊόντων. Ο έλεγχος καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας και τα κρεατοσκευάσματα απασχολεί και την ερευνητική κοινότητα. Για τον προσδιορισμό καταλοίπων χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης, επιβεβαιωτικές και διαλογής.

## ABSTRACT

The present thesis is about antibiotics in meat and meat products. It is a fact that the discovery of antibiotics in the early 20th century enabled humans to fight infections that had been life-threatening. The action of antibiotics is based on the inhibition of a metabolic pathway or their intervention in some vital cell structure of microorganisms, such as inhibiting cell wall synthesis, protein synthesis, nucleic acid synthesis or cellular function important metabolites. The administration of antibiotics quickly spread to veterinary medicine, not only for treatment, but also for preservation, prevention and as a factor in increasing the efficiency and growth of animals, especially those intended for the production of meat or animal products. Soon, however, their use became uncontrollable and excessive, and concerns began to arise as to whether the residues of these drugs could cause health problems, such as allergies or digestive problems. The most important problem, however, is the development of antibiotic-resistant bacteria, which move between humans-animals-environment in every direction. The development of antimicrobial resistance is possible to threaten public health as it becomes difficult to fight. Reducing antimicrobial resistance requires a concerted global effort. The legal framework of the European Union and Greece is very strict and covers all stages of production, transport and disposal of meat and animal products. Control of antibiotic residues in meat and meat products is also of concern to the research community. Various methods of detection, confirmation and screening are used to determine residues.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θέμα της παρούσας εργασίας είναι τα αντιβιοτικά στο κρέας και στα κρεατοσκευάσματα. Αποτελείται από πέντε κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο, αναφέρεται η ταξινόμηση των αντιβιοτικών με διάφορα κριτήρια, όπως τη δράση, τη δομή, το είδος των οργανισμών που ανταγωνίζονται. Επίσης, περιγράφονται οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών ουσιών, όπου, συνοπτικά, λειτουργούν ως αναστολείς σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος, αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης, αναστολείς σύνθεσης των πυρηνικών οξέων, αναστολείς της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης και αναστολείς σύνθεσης σημαντικών μεταβολιτών.

Στο δεύτερο κεφάλαιο εξετάζεται η χορήγηση των αντιβιοτικών στον κτηνοτροφικό τομέα. Η χορήγηση αντιβιοτικών στην κτηνιατρική, γίνεται όχι μόνο για θεραπεία, αλλά και για μεταφύλαξη, πρόληψη και ως παράγοντας αύξησης της αποδοτικότητας και της ανάπτυξης των ζώων, κυρίως όσων προορίζονταν για την παραγωγή κρέατος ή ζωικών προϊόντων, όπως βοειδή, χοίρους, αιγοπρόβατα, πουλερικά.

Στο τρίτο κεφάλαιο, εκφράζονται ορισμένες ανησυχίες για τη δημόσια υγεία που σχετίζονται με την ανεξέλεγκτη και υπέρμετρη χορήγηση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία. Υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το αν τα κατάλοιπα αυτών των φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στην υγεία, όπως αλλεργίες ή πεπτικά προβλήματα. Το πιο σημαντικό πρόβλημα όμως είναι η ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικά στα αντιβιοτικά φάρμακα, τα οποία κινούνται μεταξύ ανθρώπου-ζώων-περιβάλλοντος προς κάθε κατεύθυνση. Η ανάπτυξη της μικροβιακής ανθεκτικότητας μπορεί να απειλήσει τη δημόσια υγεία καθώς η αντιμετώπιση τους καθίσταται δύσκολη. Για τον περιορισμό της μικροβιακής ανθεκτικότητας απαιτείται παγκόσμια συνεργασία φορέων, κρατών και επιστημονικών κλάδων, η οποία εκφράζεται μέσω της «Ενιαίας Υγείας». Τα αντιβιοτικά ανάλογα με την αναγκαιότητα χορήγησης στα ζώα και τον κίνδυνο που πρεσβεύουν για τη δημόσια υγεία, ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες (Α-Β-Γ-Δ).

Στο τέταρτο κεφάλαιο, παρουσιάζεται το εθνικό και ευρωπαϊκό νομοθετικό πλαίσιο που αφορά τα παραγωγικά ζώα. Αναφέρεται σε όλα τα στάδια παραγωγής, μεταφοράς και διάθεσης στην αγορά κρέατος και ζωικών προϊόντων. Έχει θεσπιστεί, λοιπόν, ένας μεγάλος αριθμός νόμων και κανονισμών που οριοθετεί τη



ποσότητα, τη συχνότητα, την αναγκαιότητα χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στα ζώα, ιδιαίτερα σε όσα προορίζονται για την παραγωγή προϊόντων προς ανθρώπινη κατανάλωση, καθορίζει τα ανώτατα όρια καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωϊκής προέλευσης.

Στο πέμπτο κεφάλαιο αναφέρονται διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης, επιβεβαιωτικές και διαλογής που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των καταλοίπων. Οι μέθοδοι διαλογής είναι για την επιβεβαίωση της ύπαρξης ενός καταλοίπου σε ένα τρόφιμο ζωϊκής προέλευσης και συχνά ακολουθείται από μία επιβεβαιωτική μέθοδο, που μπορεί να δώσει και ποσοτικά αποτελέσματα. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε όλον τον κόσμο για τον προσδιορισμό καταλοίπων αντιβιοτικών σε κρέατα και κρεατοσκευάσματα .

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

### 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



*Εικόνα 1.1 : Alexander Fleming (1881-1955) κρατώντας ένα τρυβλίο petri*

*Πηγή:*

*<https://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/articles/biology/glycobiology/peptidoglycans.html>*

Η πενικιλίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό που ανακαλύφθηκε τον Σεπτέμβριο του 1928 από έναν Άγγλο βακτηριολόγο, τον Sir Alexander Fleming, ο οποίος απομόνωσε κατά λάθος την ουσία από ένα μύκητα, τον *Penicillium notatum*. Ωστόσο, η ανακάλυψή του αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1929 και οι πρώτες δοκιμές στον άνθρωπο διεξήχθησαν το 1940 (Etebu & Arikekpar, 2016).

Τα αντιβιοτικά φάρμακα θεωρούνται ότι αποτελούν μια από τις σημαντικότερες επιστημονικές ανακαλύψεις του 20<sup>ου</sup> αιώνα, καθώς έδωσαν τη δυνατότητα στους γιατρούς αλλά και στους κτηνιάτρους να καταπολεμήσουν τις βακτηριακές λοιμώξεις τόσο στον ανθρώπινο πληθυσμό όσο και στα ζώα, αντίστοιχα. Οι κτηνίατροι χρησιμοποιούν τα αντιμικροβιακά φάρμακα για να θεραπεύσουν αλλά και για να αποφύγουν τις βακτηριακές λοιμώξεις, έτσι ώστε να επιτύχουν την αύξηση της αποδόσης της παραγωγής κρέατος, κρεατοσκευασμάτων, αλλά και γάλακτος και γαλακτομικών προϊόντων. Σημειώνεται ότι τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται επίσης, σε ευρεία κλίμακα στη γεωργία αλλά και στον κλάδο της βιομηχανίας τροφίμων (Nemeth et al, 2015).

Ο όρος αντιβιοτικό προέρχεται από τη λέξη «αντιβίωση» που κυριολεκτικά σημαίνει « ενάντια στη ζωή». Στο παρελθόν, τα αντιβιοτικά θεωρήθηκαν ότι είναι ουσίες που παράγονται από ένα μικροοργανισμό ή είναι βιολογικής προέλευσης και σε χαμηλές συγκεντρώσεις μπορεί να εμποδίσουν την ανάπτυξη ή να θανατώσουν άλλους μικροοργανισμούς. Ωστόσο, αυτός ο ορισμός έχει τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει και αντιμικροβιακές ουσίες που παράγονται εν μέρει ή εξ ολοκλήρου μέσω συνθετικών οδών (Etebu & Arikekpar, 2016).

Είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η δράση των αντιβιοτικών δεν είναι αυστηρά επιλεκτική. Ενώ ανταγωνίζονται συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς,

ταυτόχρονα ανταγωνίζονται και χρήσιμα μικρόβια που ο οργανισμός διαθέτει στα συστήματά του, όπως τους μικροοργανισμούς του γαστρεντερικού σωλήνα (Etebu & Arikekpar, 2016). Η συνταγή και η χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού βασίζεται, λοιπόν, στο συνολικό επιδιωκόμενο όφελος, λαμβάνοντας υπόψη τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει.

## 1.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ

Η ταξινόμηση των αντιβιοτικών μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορα κριτήρια. Τα πιο συνηθισμένα σχήματα ταξινόμησης βασίζονται στη δράση τους, στη μοριακή δομή τους, όπως β-λακτάμες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες και στο φάσμα δραστηριότητας που μπορούν να αναπτύξουν. Άλλοι τρόποι ταξινόμησης χρησιμοποιούν για παράδειγμα ως κριτήριο ταξινόμησης την οδό χορήγησης δηλαδή, αν είναι ενέσιμο, αν χορηγείται από το στόμα ή αν προορίζεται για τοπική χρήση (Van Hoek et al., 2011).

Μία διάκριση των αντιβιοτικών ουσιών είναι σε : **αντιβακτηριακά**, **αντιμυκητιακά** και **αντιικά**, ανάλογα με την ομάδα των μικροοργανισμών που ανταγωνίζονται. Συνηθίζεται, ωστόσο, ο όρος αντιβιοτικό να αναφέρεται κυρίως στα αντιβακτηριακά (Etebu & Arikekpar, 2016).

Πίνακας 1.1: Κατηγορίες βακτηριοκτόνων και βακτηριοστατικών αντιμικροβιακών παραγόντων

<b>Βακτηριοκτόνα</b>	<b>Βακτηριοστατικά</b>
Αμινογλυκοσίδες	Γλυκυλκυκλίνες
β – λακτάμες	Λινκοσαμίδες
Φλουροκινολόνες	Μακρολίδες
Γλυκοπεπτιδία	Οξαζολιδινόνες
Λιποπεπτιδία	Στρεπτογραμίνες
Νιτροϊμιδαζόλες και νιτροφουράνια	Σουλφοναμίδες

Πηγή : Nemeth et al, 2015

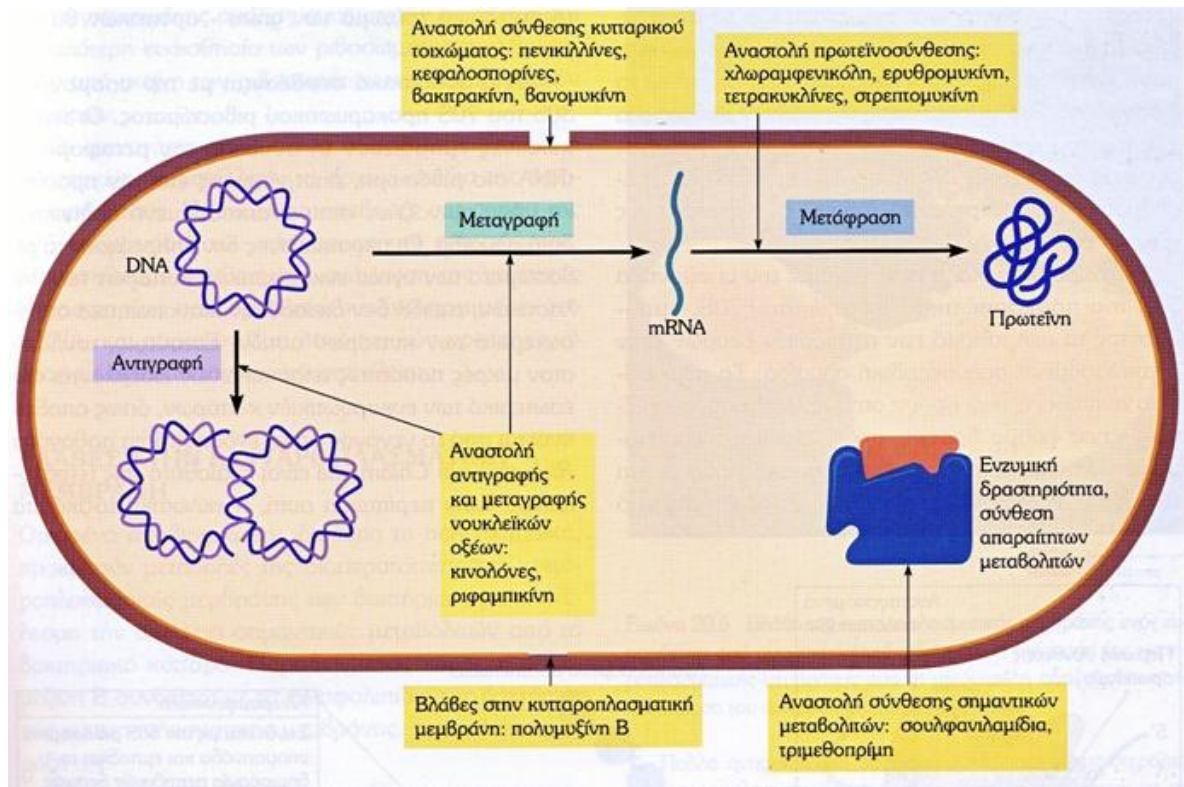
Ένας ακόμη τρόπος ταξινόμησης των αντιβιοτικών είναι με κριτήριο τη δράση τους έναντι των βακτηρίων. Ορισμένα αντιβιοτικά τα οποία είναι σε θέση να θανατώσουν τα βακτήρια ονομάζονται **βακτηριοκτόνα**, ενώ μερικά άλλα αντιβιοτικά που προκαλούν την αναστολή της ανάπτυξης των βακτηρίων ονομάζονται **βακτηριοστατικά** (Nemeth et al, 2015). Στον παρακάτω πίνακα 1.1, φαίνονται οι κατηγορίες των βακτηριοκτόνων και βακτηριοστατικών αντιμικροβιακών παραγόντων όπως αναφέρεται από τους Nemeth και τους συνεργάτες του (2015).

### 1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα αντιβιοτικά για να επιτύχουν την αναστολή της ανάπτυξης ενός μικροοργανισμού - στόχου, θα πρέπει να επεμβαίνουν σε κάποια ζωτικής σημασίας δομή του κυττάρου του μικροοργανισμού ή θα πρέπει να παρεμποδίζουν κάποια μεταβολική οδό να πραγματοποιηθεί.

Υπάρχουν πέντε κύριοι μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών φαρμάκων (εικόνα 1.2):

- Αναστολείς σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος
- Αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης
- Αναστολείς σύνθεσης των πυρηνικών οξέων
- Αναστολείς της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης
- Αναστολείς σύνθεσης σημαντικών μεταβολιτών



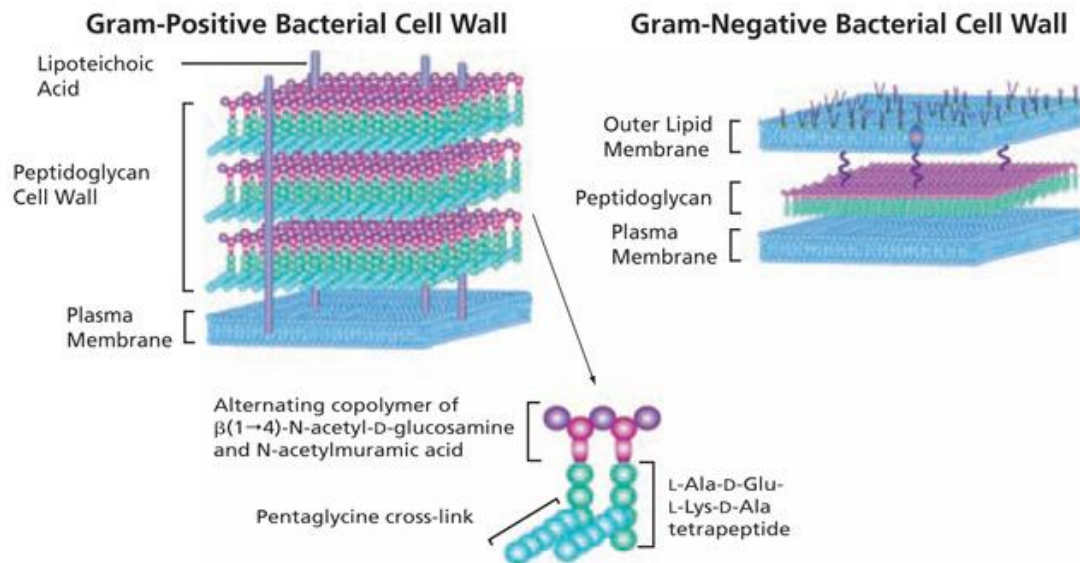
Εικόνα 1.2 : Σχεδιαγραμματική απεικόνιση των σημαντικότερων μηχανισμών δράσης των αντιβιοτικών

Πηγή : <https://slideplayer.gr/slide/11444306/>

### 1.3.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Το κύριο συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος είναι η πεπτιδογλυκάνη (μυρεΐνη). Όπως υποδηλώνει και το όνομά της, ένα μόριο πεπτιδογλυκάνης αποτελείται από ένα πολυμερές υδατανθράκων (γλυκάνη) που περιέχει ορισμένα πεπτίδια που συνδέονται με αυτό. Οι αλυσίδες γλυκάνης διατάσσονται παράλληλα μεταξύ τους και αλληλοσυνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς που σχηματίζονται μεταξύ των αμινοξέων των πεπτιδίων. Οι αλυσίδες γλυκάνης αποτελούνται από εναλλασσόμενες μονομερείς μονάδες, N-ακετυλογλυκοζαμίνη (NAG) και N-ακετυλο-μυραμικό οξύ (NAM) που συνδέονται με  $\beta$ -(1-4) γλυκοζιτικούς δεσμούς. Το μονομερές NAM είναι το ίδιο με το NAG εκτός του ότι ο άνθρακας 3 του σακχάρου συνδέεται με γαλακτικό οξύ. Μερικές φορές το NAM συνδέεται με το τετραπεπτίδιο L-αλανίνη-D- γλουταμινικό-L-λυσίνη-D- αλανίνη (Bhattacharjee, 2016).

Η βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος πραγματοποιείται σε τρία στάδια. Η διαδικασία ξεκινά στο κυτταρόπλασμα (Στάδιο 1) και ακολουθείται από αντιδράσεις στην κυτταρική μεμβράνη (Στάδιο 2). Το προϊόν στη συνέχεια διασχίζει τη μεμβράνη και οι τελικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στο κυτταρικό τοίχωμα (Στάδιο 3). Υπάρχουν πολλά ένζυμα που απαιτούνται για την κατάλυση αυτών των αντιδράσεων (Bhattacharjee, 2016).



Εικόνα 1.3 : Δομή κυτταρικού τοιχώματος Gram θετικά και Gram αρνητικά βακτήρια

Πηγή:<https://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/articles/biology/glycobiology/peptidoglycans.html>

Αν η πεπτιδογλυκάνη εκτίθεται στον εξωκυττάριο χώρο τότε το βακτήριο είναι Gram-θετικό, ενώ αν προστατεύεται από μία εξωκυτταρική μεμβράνη τότε καλείται Gram-αρνητικό βακτήριο (εικόνα 1.3 ) (Bhattacharjee, 2016).

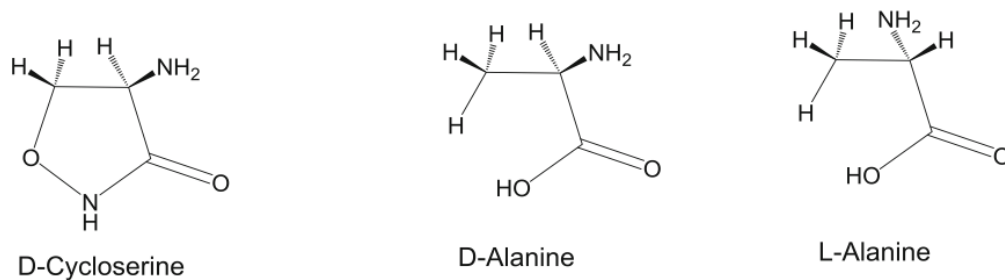
Υπάρχουν αντιβιοτικά που στοχεύουν σε κάθε ένα από τα τρία στάδια της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων (Bhattacharjee, 2016) :

Για παράδειγμα:

- το αντιβιοτικό φωσφομυκίνη παράγεται από ορισμένα είδη βακτηρίου του γένους *Streptomyces* και στοχεύει στο πρώτο στάδιο σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Ο ρόλος του είναι να αναστέλλει το ένζυμο τρανσφεράση του ενολοπυροσταφυλικού (MurA) το οποίο διαδοχικά οδηγεί στην αναστολή του σχηματισμού του N-ακετυλο-μουραμικού οξέος.

Είναι αποτελεσματικό τόσο για την καταπόλεψη των Gram-αρνητικών όσο και των Gram – θετικών βακτηρίων (Bhattacharjee, 2016).

- Η D-κυκλοσερίνη είναι ένα αντιβιοτικό που αναστέλλει τη λειτουργία δύο ενζύμων στην αρχική φάση της σύνθεσης των βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων. Τα δύο ένζυμα στα οποία παρεμβαίνει είναι η ρακεμάση αλανίνης, η οποία μετατρέπει την L-Ala σε D-Ala και τη συνθετάση D-Ala-D-Ala, η οποία ενώνει δύο μόρια D-Ala για να σχηματίσει D-Ala-D-Ala διπεπτίδιο (Bhattacharjee, 2016).



Εικόνα 1.4 : D-κυκλοσερίνη και ομοιότητα με D- και L- αλανίνη

Πηγή: Bhattacharjee, 2016

Η κυκλοσερίνη μοιάζει με την αλανίνη και έτσι δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας και των δύο ενζύμων.

- Η πενικιλίνη λειτουργεί ως αντιβιοτικό αναστέλλοντας το ένζυμο τρανσπεπτιδάσης, το οποίο καταλύει τη διασταύρωση των κλώνων πεπτιδογλυκανών στη τελική φάση της βιοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Μπορεί να συνδεθεί στη δραστική θέση του ενζύμου τρανσπεπτιδάσης καθώς η δομή του μοιάζει με εκείνη του υποστρώματος, το οποίο είναι το τελικό διπεπτίδιο D-Ala-D-Ala του πενταπεπτιδίου της πεπτιδογλυκάνης (Bhattacharjee, 2016).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συγκεντρωτικά ορισμένα αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων και ο τρόπος δράσης τους(πίνακας 1.2).

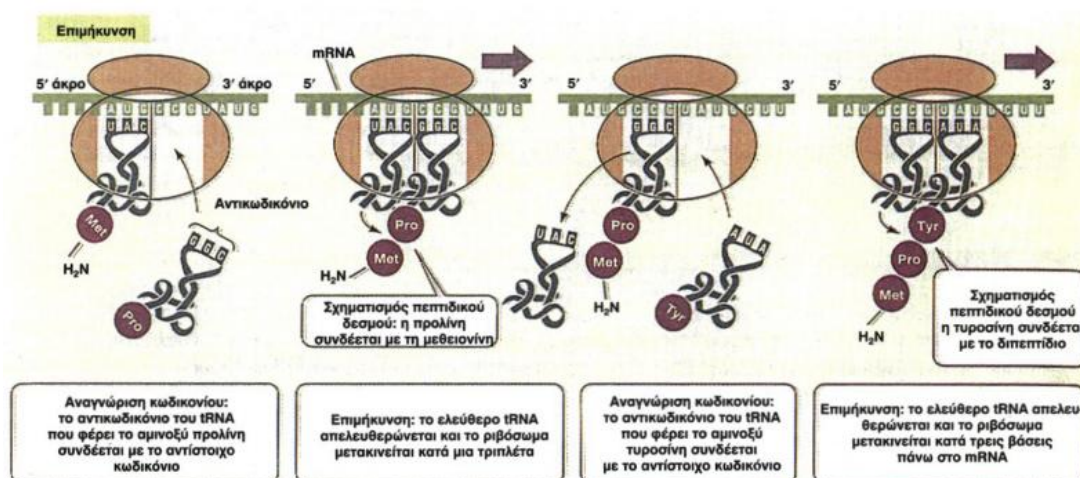


Πίνακας 1.2 : Αναστολείς της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος και ο τρόπος δράσης

Τρόπος δράσης	Αντιβιοτικά
Αδρανοποίηση υποστρώματος	Βανκομυκίνη
Αδρανοποίηση μορίων -μεταφορέων	Βακιτρκίνη
Αναστολή της βιοσύνθεσης ενζύμων	Φωσφομυκίνη
Αναστολή του πολυμερισμού και της προσθήκης νέας πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα	Πενικιλίνες
	Κεφαλοσπορίνες
	Καρβαπενέμες
	Μονοβακτάμες

Πηγή: Σύψας,2011

### 1.3.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



Εικόνα 1.5 : Μετάφραση (επιμήκυνση πρωτεϊνικής αλυσίδας)

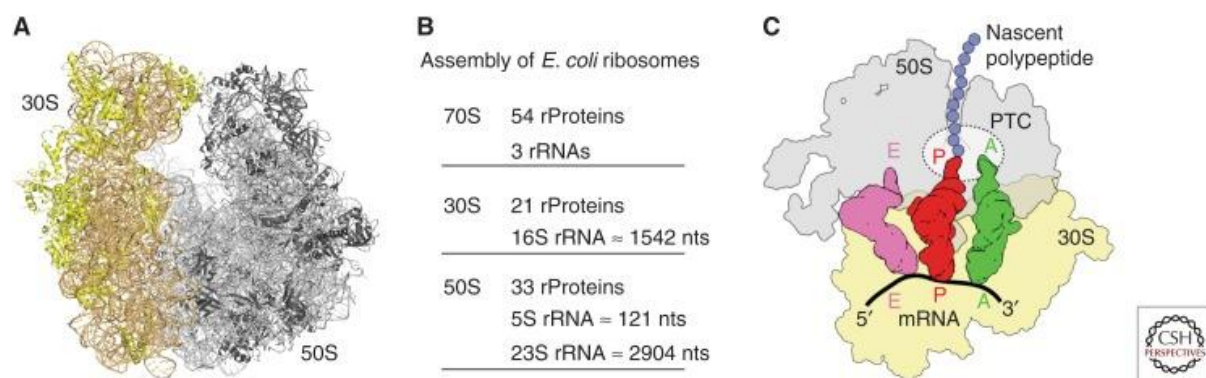
Πηγή: [http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2726/Biologia-G-Lykeiou-ThSp\\_html-apli/index2\\_1.html](http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2726/Biologia-G-Lykeiou-ThSp_html-apli/index2_1.html)

Περίπου τα δύο τρίτα της οργανικής ύλης ενός τυπικού κυττάρου αποτελείται από πρωτεΐνες. Κάθε πρωτεΐνη σε κάθε οργανισμό παράγεται χρησιμοποιώντας τις γενετικές πληροφορίες που αποθηκεύονται στο γονιδίωμα. Για την ολοκλήρωση της διαδικασίας της πρωτεϊνοσύνθεσης απαιτείται η ολοκλήρωση δύο διαδικασιών : την μεταγραφής και της μετάφρασης. Κατά την μεταγραφή προκύπτει ένα μόριο mRNA



(messenger RNA), το οποίο περιέχει τις πληροφορίες για την παραγωγή μίας πρωτεΐνης. Στη συνέχεια, κατά την μετάφραση, οι πληροφορίες αυτές μεταφέρονται από το mRNA σε μία μοριακή μηχανή αποκωδικοποίησης, γνωστή ως ριβόσωμα. Το ριβόσωμα δεσμεύει το mRNA με τη βοήθεια του rRNA (ριβοσωμικό RNA) και κινείται κατά μήκος του μορίου διαβάζοντας το μήνυμα, την πληροφορία για την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Στρατολογώντας το κατάλληλο tRNA σε κάθε βήμα, το οποίο δεσμεύει το αντίστοιχο αμινοξύ και το φέρει στην κατάλληλη θέση, σχηματίζει την πολυπεπτιδική αλυσίδα, δηλαδή την πρωτεΐνη. Η διαδικασία αυτή στηρίζεται στην συμπληρωματικότητα των βάσεων και πραγματοποιείται με τη βοήθεια κατάλληλων ενζύμων (Clark et al, 2019).

Τα βακτηριακά ριβοσώματα 70S<sup>1</sup> αποτελούνται από δύο υπομονάδες, μια μικρή υπομονάδα 30S και μια μεγάλη υπομονάδα 50S. Και τα δύο είναι σωματίδια ριβονουκλεοπρωτεΐνης. Στο βακτήριο *Escherichia coli*, η μικρή υπομονάδα (SSU) αποτελείται από 21 διαφορετικές ριβοσωμικές πρωτεΐνες και ένα μόριο 16S ριβοσωμικό RNA (rRNA) 1541 νουκλεοτιδίων, ενώ η μεγάλη υπομονάδα (LSU) αποτελείται από 33 ριβοσωμικές πρωτεΐνες και δύο rRNAs, 5S rRNA 115 νουκλεοτιδίων και 23S rRNA 2904 νουκλεοτιδίων (Σχήμα 1B). Υπάρχουν τρεις θέσεις πρόσδεσης tRNA στο ριβόσωμα 70S, που ονομάζονται θέση A, P-θέση και E-θέση (Arenz & Wilson, 2016).



Εικόνα 1.6 : Οι δύο υπομονάδες των ριβοσωμάτων των βακτηριακών κυττάρων

Πηγή: Arenz & Wilson, 2016

<sup>1</sup> S : Μονάδες Svedberg του συντελεστή καθίζησης. Ο ρυθμός καθίζησης ενός συστατικού εξαρτάται από τη μοριακή μάζα του μορίου και από τη στερεοχημική του διάταξη.

Μελέτες αποκάλυψαν τη μοριακή βάση με την οποία τα αντιβιοτικά αναστέλλουν τη σύνθεση πρωτεϊνών (Πίνακας 1.3).

Πίνακας 1.3 :Επίδραση ορισμένων αντιβιοτικών στην πρωτεϊνική σύνθεση

Αντιβιοτικό	Μοριακός Στόχος	Μηχανισμός Αναστολής
Blasticidin S	50S	PTC, λήξη
Chloramphenicol	50S	PTC
Clindamycin, lincomycin	50S	PTC
Dalfopristin (S <sub>A</sub> ), quinupristin (S <sub>B</sub> )	50S	PTC
Doxycycline, tigecycline	30S	tRNA πρόσδεση
Edeine	30S	Έναρξη
Erythromycin, telithromycin	50S	Επιμήκυνση νεαρής αλυσίδα
Evernimicin, avilamycin	50S	Έναρξη
Fusidic acid	EF-G	Επιμήκυνση, επανέναρξη
Kasugamycin	30S	Έναρξη
Kirromycin	EF-Tu	Επιμήκυνση
Linezolid	50S	PTC
Paromomycin, neomycin	30S	Μετατόπιση
Puromycin	50S	PTC
Sparsomycin	50S	PTC
Spectinomycin	30S	Μετατόπιση
Streptomycin	30S	Μετατόπιση
Thermorubin	70S	Έναρξη
Thiostrepton	50S	Δεσμευτικός παράγοντας
Tiamulin	50S	PTC
Viomycin, capreomycin	70S	Μετατόπιση

EF : παράγοντας επιμήκυνσης, PTC : κέντρο πεπτιδυλο-τρανσφεράσης  
 Πηγή : Wilson, 2014

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, τα αντιβιοτικά ανάλογα με την υπομονάδα του ριβοσώματος που επηρεάζουν χωρίζονται κυρίως σε δύο κατηγορίες: σε αναστολείς της υπομονάδας 30S και αναστολείς της υπομονάδας 50S (Wilson, 2014).

Η πλειοψηφία των ενώσεων που χρησιμοποιούνται στοχεύει στην αναστολή της επιμήκυνσης της πρωτεϊνικής αλυσίδα, όπως οι κατηγορίες των αμινογλυκοσίδων, χλωραμφενικόλες, φουσιδικά οξέα, λινκοσαμίδια, μακρολίδες,

οξαζολιδινόνες, στρεπτογραμμίνες και τετρακυκλίνες. Αν και ορισμένες ενώσεις στοχεύουν συγκεκριμένα στην παρεμπόδιση της φάση έναρξης, είναι περιορισμένες όσον αφορά την κλινική εφαρμογή τους, καθώς παρουσιάζουν προβλήματα εξειδίκευσης του φαρμάκου (εδείνη και πακταμυκίνη), τοξικότητας (εβερνιμικίνη) και διαλυτότητας (θειοπεππίδια και θερμορουβίνη). Αρκετά αντιβιοτικά μπορούν να αναστείλουν τη λήξη και τη φάση επανέναρξης της μετάφρασης, αλλά οι περισσότερες από αυτές τις ενώσεις είναι πιο αποτελεσματικές κατά τη φάση επιμήκυνσης. Εξαιρέσεις αποτελούν το φουσιδικό οξύ και η βλαστιδιδίνη S, επειδή αναστέλλουν αντίστοιχα την επανέναρξη και τον τερματισμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης, σε σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις από τη συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της επιμήκυνσης (Wilson, 2014).

Τα ριβοσώματα των βακτηρίων έχουν διαφορετική σύνθεση και λειτουργία από τα ριβοσώματα των θηλαστικών. Έτσι, η δράση που αναπτύσσουν είναι επιλεκτική στα βακτηριακά κύτταρα, ενώ δεν επηρεάζουν τα κύτταρα του μικροοργανισμού.

### 1.3.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΥΚΛΕΪΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Ο αναδιπλασιασμός του DNA είναι ζωτικής σημασίας για την κυτταρική ανάπτυξη και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα ένζυμα που υποστηρίζουν αυτή τη διαδικασία, χρησιμεύουν ως στόχοι για ορισμένα αντιβιοτικά (Lacriola et al, 2017).

Η αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA πραγματοποιείται παρεμποδίζοντας τις διαδικασίες της αντιγραφής και της μεταγραφής των μικροοργανισμών-στόχων.

Για παράδειγμα, η έναρξη της διαδικασίας της αντιγραφής πραγματοποιείται με την αρχική σύνθεση μίας μικρής αλληλουχίας RNA, με τη δράση μίας πριμάσης ή μίας RNA πολυμεράσης στη μητρική έλικα DNA. Η μικρή αυτή αλληλουχία RNA απομακρύνεται με τη δράση της RNAάσης και το κενό συμπληρώνεται με τη δράση της DNA πολυμεράσης III και, έτσι, δημιουργείται το DNA. Για την θεραπεία ορισμένων γαστρεντερικών διαταραχών που προκαλούνται από τον *Staphylococcus aureus*, χρησιμοποιείται το tegaserod (TG) το οποίο αναστέλει τη δράση της DNA-πριμάσης ή της RNA πολυμεράσης, η οποία απαιτείται για την έναρξη της διαδικασίας της αντιγραφής (Lacriola et al, 2017).

Επίσης, οι φθοροκινολόνες αναστέλλουν τα βακτηριακά ένζυμα DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV, τα οποία είναι υπεύθυνα κυρίως για την ελίκωση της

δίκλωνης αλυσίδας του DNA. Για να ξεκινήσει η διαδικασία της αντιγραφής ή της αντιγραφής είναι απαραίτητο η ελίκωση της αλυσίδας του DNA τμηματικά να αναιρεθεί. Η DNA γυράση έχει αναλάβει την απελίκωση της αλυσίδας: τοπικά «ανοίγει» το δίκλωνο μόριο του DNA, εισάγει αρνητικά υπερσυστήματα και στη συνέχεια σφραγίζει ξανά τα δύο σκέλη. Η γυράση αποτελείται από δύο υπομονάδες A και δύο υπομονάδες B. Οι υπομονάδες A ανοίγουν εκτελεί το «άνοιγμα» της αλυσίδας, οι υπομονάδες B εισάγουν τα αρνητικά υπερσυστήματα και , στη συνέχεια, οι A υπομονάδες επανασφραγίζουν τα δύο σκέλη της αλυσίδας. Οι φθοροκινολόνες συνδέονται στις A υπομονάδες, παρεμβαίνοντας έτσι στη διαδικασία «άνοιγματος» και επανασφραγίσματος της αλυσίδας. Στα κατά Gram θετικά βακτήρια, ο κύριος στόχος δράσης είναι η τοποϊσομεράση IV, η οποία επεμβαίνει στη θυγατρική αλυσίδα μετά την διαδικασία αντιγραφής του DNA (Karoor et al, 2017).

Τα θηλαστικά ζώα στη θέση της DNA γυράσης ή της τοποϊσομεράσης IV διαθέτουν τη τοποϊσομεράση II, η οποία έχει πολύ μικρή συγγένεια με τις φθοροκινολόνες, με αποτέλεσμα την επιλεκτική δράση τους εναντίον των βακτηριακών κυττάρων (Karoor et al, 2017).

Στον πίνακα 1.4 αναφέρονται οι κυριότεροι αναστολείς της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων.

Πίνακας 1.4 : Κυριότεροι αναστολείς της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων

Αναστολείς του μεταβολισμού των νουκλεοτιδίων	Ασυκλοβίρη (ιοί) Φλουκυτοκίνη (μύκητες)
Αναστολείς της λειτουργίας των DNA templates	Χλωροκίνη (παράσιτα)
Αναστολή της DNA γυράσης (replication)	κινολόνες
Αναστολείς της RNA πολυμεράσης (μεταγραφή του DNA)	ριφαμπικίνη μετρονιδαζόλη

Πηγή : Σύψας,2011

#### 1.3.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Η κυτταροπλασματική μεμβράνη του βακτηριακού κυττάρου πλαισιώνεται από το κυτταρικό τοίχωμα. Αποτελεί ένα βιολογικό φραγμό και ουσιαστικά ελέγχει τη δίοδο διαφόρων μορίων, από το εξωτερικό περιβάλλον προς το κυτταρόπλασμα και αντίστροφα. Κάθε διαταραχή που σημειώνεται στη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί θανάτωση του βακτηρίου (Σύψας, 2011).

Τα αντιβιοτικά που βλάπτουν την κυτταρική μεμβράνη είναι συγκεκριμένα για κάθε ομάδα μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, η δαπτομυκίνη δεσμεύεται στην κυτταρική μεμβράνη και δημιουργεί αποπόλωση. Η αποπόλωση οδηγεί σε παύση της μακρομοριακής σύνθεσης (πρωτεϊνών, DNA και RNA), και κατά συνέπεια σε διακοπή της κυτταρικής μεμβράνης στα βακτηριακά κύτταρα. Είναι αποτελεσματική στην καταπολέμηση των Gram – θετικών βακτηρίων. Οι πολυμυξίνες προκαλούν διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς δεσμεύονται ισχυρά σε τμήμα των λιπιδίων των λιποσακχαριτών των Gram- αρνητικών βακτηρίων (Etebu & Arikekpar, 2016).

Διαφορές στη δομή της κυτταρικής μεμβράνης μεταξύ μικρο- και μακροοργανισμού, αποτελούν τη βάση της επιλεκτικής δράσης των αντιμικροβιακών ουσιών.

Πίνακας 1.5 : Κυριότεροι αναστολείς της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης

Αντιβιοτικά που αποδιοργανώνουν την κυτταρική μεμβράνη	Πολυμυξίνες
Αντιβιοτικά που παράγουν πόρους (τρύπες) στις μεμβράνες	Γραμισιδίνες Αμφοτερικίνη Β (μύκητες)

Πηγή : Σύψας,2011

#### 1.3.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ

Οι αναστολείς της σύνθεσης των μεταβολιτών των βακτηριακών κυττάρων αποτελούν μία σχετικά νέα στρατηγική καταπολέμησης των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Διάφορες πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η επίδραση των

αντιβιοτικών σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες του βακτηριακού κυττάρου αυξάνουν την δραστικότητα των φαρμάκων (Liu et al, 2019)

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη. Κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα αναστέλλει διαφορετικά στάδια στον μεταβολισμό του φολικού οξέος. Οι σουλφοναμίδες ασκούν ανταγωνιστική αναστολή στη διϋδροπρωτεϊκή συνθάση καθώς αναπτύσσουν μεγαλύτερη συγγένεια με το ένζυμο από το φυσικό υπόστρωμα που είναι ο p-αμινο-βενζοϊκό οξύ. Η τριμεθοπρίμη δρα σε μεταγενέστερο στάδιο της σύνθεσης του φολικού οξέος και αναστέλλει τη λειτουργία του ενζύμου διυδροφολική αναγωγή. Αν τα δύο φάρμακα χορηγηθούν ταυτόχρονα, από τη στιγμή που δρουν στην ίδια μεταβολική οδό, σε διαφορετικό στάδιο, δημιουργείται συνεργεία (Karoor et al, 2017).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

#### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η χρήση των αντιβιοτικών δεν περιορίστηκε μόνο στον άνθρωπο, αλλά αρκετά σύντομα επεκτάθηκε και στα ζώα, τόσο στα κατοικίδια όσο και στα παραγωγικά.

Η θεραπευτική αγωγή με αντιβιοτικά σήμερα πραγματοποιείται στα ζώα με παρόμοια κριτήρια με αυτά που ακολουθούνται για τον άνθρωπο. Όταν η χρήση αντιβιοτικών σε μεμονωμένα ζώα δεν είναι κατάλληλη, όπως για παράδειγμα όταν η μεταδοτικότητα της ασθένειας είναι υψηλή, τότε επιλέγεται να προστίθενται στις ζωοτροφές ή στο νερό του κοπαδιού είτε ως θεραπεία κατά τη διάρκεια έξαρσης της ασθένειας είτε ως προφύλαξη ενάντια σε λοιμώξεις, οι οποίες είναι απειλητικές για τη ζωή των ζώων ή την παραγωγή.

Ωστόσο, σε ορισμένα παραγωγικά ζώα, συμπεριλαμβανομένων των βοοειδών, των χοίρων, των αιγοπροβάτων και των πουλερικών, τα αντιβιοτικά δεν έχουν μόνο θεραπευτικό ή προληπτικό ρόλο, αλλά χρησιμοποιούνται και για μη ιατρικούς σκοπούς. Όταν η εκτροφή των ζώων είναι εντατική, η χρήση των αντιβιοτικών πραγματοποιείται ώστε να βελτιωθεί η αποδοτικότητά τους ή να προωθηθεί η ανάπτυξή τους. Τα αντιβιοτικά συμπληρώματα στην περίπτωση αυτή προστίθενται στη διατροφή των ζώων σε υποθεραπευτικές δόσεις.

Όπως θα δούμε παρακάτω, η χρήση και, κυρίως, η κατάχρηση των αντιβιοτικών σε παραγωγικά ζώα έχει κινήσει την αυξανόμενη προσοχή των ειδικών αλλά και του καταναλωτικού κοινού. Φαίνεται ότι συμβάλει σημαντικά στην αύξηση της εμφάνισης παθογόνων μικροοργανισμών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά.

## 2.2 ΣΚΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

Η χρήση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία πραγματοποιείται κυρίως για να εξυπηρετήσει τέσσερις βασικούς σκοπούς (McEwen & Fedorka-Clay,, 2002) :

- ◆ θεραπεία
- ◆ μεταφύλαξη
- ◆ πρόληψη
- ◆ αυξητική δράση

### 2.2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων προορίζεται για ζώα που πάσχουν από ασθένεια. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών βοηθούν σημαντικά στην προώθηση της υγείας και της γενικής ευημερίας των ζώων (Van et al., 2019).

Η πρώτη χρήση αντιβιοτικών σε ζώα, που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων, έγινε κατά τη διάρκεια των τελικών φάσεων του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου. Την περίοδο αυτή, η παραγωγή της πενικιλίνης γινόταν σε μεγάλες ποσότητες ώστε να είναι δυνατή η κάλυψη των θυμάτων πολέμου. Δόθηκε, λοιπόν, πρόσβαση σε λυοφιλοποιημένα δισκία πενικιλίνης και στους κτηνιάτρους λόγω της άφθονης παραγωγής της, οι οποίοι την χρησιμοποίησαν για τη θεραπεία της μαστίτιδας των βοοειδών που προορίζονταν για την παραγωγή γάλατος. Ανέφεραν ότι παρουσίαζε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία αυτής της ασθένειας από τις προηγούμενες διαθέσιμες μη αντιβιοτικές θεραπείες (Van et al., 2019).

Η χορήγηση αντιβιοτικών σε παραγωγικά ζώα για ιατρικούς λόγους πρέπει να γίνεται υπεύθυνα και αφού προηγηθεί διάγνωση της μόλυνσης πριν την έναρξη της θεραπείας. Με τον σωστό τρόπο χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων εξασφαλίζεται η γενική ευημερία των ζώων και, ταυτόχρονα, αποτρέπεται η μεταφορά ζωνοσογόνων λοιμώξεων από τα προϊόντα ζωϊκής προέλευσης στον άνθρωπο (Van et al., 2019).



### 2.2.2 ΜΕΤΑΦΥΛΑΞΗ

Τα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποτρέψουν επίσης την εξάπλωση της νόσου μεταξύ των ζώων. Ειδικά στην περίπτωση που η εκτροφή των ζώων πραγματοποιείται σε μεγάλους αριθμούς, σε ομάδες ζώων, όπως είναι για τα πουλερικά και τα ψάρια, είναι πολύ σημαντική η χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων και ο σχεδιασμός συγκεκριμένων μεθόδων μαζικής θεραπείας, ώστε τα ζώα που έχουν νοσήσει να θεραπευτούν αλλά και προκειμένου να αποφευχθεί η εξάπλωση της νόσου (Van et al.2019). Η διαδικασία αυτή της μαζικής φαρμακευτικής αγωγής, η οποία όπως αναφέρθηκε έχει θεραπευτικό αλλά και προληπτικό ρόλο, χαρακτηρίζεται ως μεταφύλαξη (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

### 2.2.3 ΠΡΟΛΗΨΗ

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη των ασθενειών στα ζώα (Van Boeckel et al, 2015). Οι προφυλακτικές αντιβιοτικές θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια ορισμένων περιόδων υψηλού κινδύνου από μολυσματικές ασθένειες, όπως κατά τον απογαλακτισμό ή τη μετακίνηση των ζώων. Η χορήγηση θεωρείται προληπτική όταν κανένα ζώο δεν έχει εμφανίσει συμπτώματα ασθένειας και περιλαμβάνει όλα τα ζώα σε ομαδικό περιβάλλον όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Για να αποτραπεί η παρουσία επιβλαβών καταλοίπων στο κρέας, στο γάλα και τα αυγά τηρείται μία περίοδο αναμονής ανάμεσα στη χορήγηση αντιβιοτικών και τη σφαγή (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Για παράδειγμα, αντιβιοτικά όπως τα ιονοφόρα και τα σουλφοναμίδια που χρησιμοποιούνται συνήθως ως κοκκιδιοστατικά χορηγούνται ως προφυλακτικά για την πρόληψη της κοκκιδίωσης σε στρατηγικά επιλεγμένα χρονικά διαστήματα, μίας τυπικής παρασιτικής και μεταδοτικής ασθένειας μεταξύ των πουλερικών (Van et al.2019).

#### 2.2.4 ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκαν ως αυξητικοί παράγοντες σε ζώα και ενισχυτές των ζωοτροφών για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1950. Φάρμακα όπως η πενικιλίνη, η οξυτετρακυκλίνη, η βακιτρακίνη, η αρεομυκίνη και η στρεπτομυκίνη ήταν από τα πρώτα αντιβιοτικά που αναφέρθηκαν<sup>2</sup> ότι είχαν αντίκτυπο στην ανάπτυξη σε νεαρά πουλερικά όταν προστέθηκαν σε ζωοτροφές, σε ποσότητες 1- 20 ppm (Van et al., 2019). Τα αντιβιοτικά πιστεύεται ότι προάγουν την ανάπτυξη των ζώων μέσω των επιδράσεών τους στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα γηγενή βακτηριακά είδη του εντέρου ανταγωνίζονται τον ξενιστή για θρεπτικά συστατικά και μπορούν να απορροφήσουν ορισμένα από τα θρεπτικά συστατικά που παρέχονται στα ζώα από τα ζωοτροφές και το νερό, εμποδίζοντας έτσι την αύξηση του βάρους του ζώου. Τα αντιβιοτικά φαίνεται ότι συμβάλλουν και προάγουν την ανάπτυξη καταστέλλοντας αυτά τα βακτήρια (Dibner & Richards, 2005)

Εκτός από την ενίσχυση της ανάπτυξης, η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσει και αναπαραγωγικά οφέλη. Η χρήση αντιβιοτικών, σε γενικές γραμμές, επέφερε οικονομικά οφέλη για τους κτηνοτρόφους και αποτέλεσε μέσο αντιμετώπισης της αυξανόμενης ζήτησης σε τρόφιμα, σε παγκόσμιο επίπεδο. (Van et al., 2019).

Η Ευρωπαϊκή Ένωση από το 2006 έχει προχωρήσει σε απαγόρευση της σίτισης των ζώων με σκευάσματα που περιέχουν αντιβιοτικά και σχετικά σκευάσματα, όταν ο σκοπός είναι η αυξητική δράση αυτών των φαρμάκων. Στις ΗΠΑ, οι κανόνες που διέπουν τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ζώα, τέθηκαν σε εφαρμογή μόλις πρόσφατα. Οι νέοι νόμοι απαγορεύουν τη χρήση σημαντικών ιατρικών αντιβιοτικών φαρμάκων ως αυξητικών παραγόντων. Επιτρέπουν όμως τη χρήση των ίδιων φαρμάκων για θεραπευτικούς ή προληπτικούς σκοπούς υπό την επίβλεψη όμως κτηνιάτρου, (Van et al.2019).

Σημειώνεται ότι σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες δεν υπάρχει αντίστοιχη νομοθεσία, με αποτέλεσμα η χρήση των αντιβιοτικών να είναι ανεξέλεγκτη (Van et al.2019). Η διάκριση μεταξύ της προφύλαξης από πιθανές ασθένειες και η προαγωγή της ανάπτυξης είναι λιγότερο σαφής από τη διάκριση μεταξύ προφύλαξης και θεραπείας. Στη Βόρεια Αφρική, για παράδειγμα, ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα έχουν εγκριθεί και για τους δύο σκοπούς, δηλαδή και για την προληπτική

---

<sup>2</sup> Junes T.H., Williams W.L.,(1953), Nutritional effects of antibiotics, Pharmacol Rev, 5 : 381-420

και για την αυξητική δράση τους. Ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να βοηθήσουν και στην πρόληψη μίας νόσου, ακόμη και σε υποθεραπευτικές δόσεις. Η ταύτιση όμως αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι επιτρέπει τη χρήση αυξητικών παραγόντων, τουλάχιστον για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα, με τη δικαιολογία της πρόληψης ασθενειών (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για να προάγουν την ανάπτυξη συνήθως κυμαίνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, που κυμαίνονται από 2,5 ως 125 mg/kg (ppm), ανάλογα με το φάρμακο και το είδος του ζώου που υποβάλλεται σε αυτή τη διαδικασία. Στις ΗΠΑ, τουλάχιστον μέχρι το 2002, η συγκέντρωση των χορηγούμενων για ανάπτυξη αντιβιοτικών, ήταν 200g ανά τόνο για διάστημα 12 εβδομάδων. Συνήθως η μη θεραπευτική αγωγή των αντιβιοτικών, εμφανίζεται συχνά νωρίς στην παραγωγή και συνήθως διακόπτεται καθώς τα ζώα ωριμάζουν ( McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

### 2.3 ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ ΖΩΑ

Στον πίνακα 2.1, διακρίνονται τα κυριότερα αντιβιοτικά φάρμακα που χορηγούνται στα βοειδή, στους χοίρους, στα πουλερικά και στα ψάρια, καθώς και ο σκοπός της χρήσης τους

Πίνακας 2.1 : Τύποι των αντιμικροβιακών φαρμάκων που χορηγούνται σε παραγωγικά ζώα

ΣΚΟΠΟΣ	ΒΟΟΕΙΔΗ	ΧΟΙΡΟΙ	ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ	ΨΑΡΙΑ
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>	Αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη	Ερυθρομυκίνη	Σουλφοναμίδη
	Κεφαπιρίνη	Αμπικιλίνη	Φλουροκινόλες	Ορμετροπίνη
	Ερυθρομυκίνη	Χλωροτετρακυκλίνη	Γενταμυκίνη	Οξυτετρακυκλίνη
	Φλουροκινόλη	Γενταμυκίνη	Νεομυκίνη	
	Γενταμυκίνη	Λινκομυκίνη	Πενικιλίνη	
	Νοβοβοικίνη	Σουλφαμεθαζίνη	Σπεκτινομυκίνη	
	Πενικιλίνη	Τιμουλίνη	Τετρακυκλίνες	
	Σουλφοναμίδες	Τυλοσίνη	Τυλοσίνη	
	Τιλμικοσίνη	Νεομυκίνη	Βιργινιαμυκίνη	
	Τυλοσίνη	Απραμυκίνη		
<b>ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΘΡΕΨΗ</b>	Βακιτρακίνη	Αρσανιλικό οξύ	Βαμβερμυκίνη	
	Χλωροτετρακυκλίνη	Βακιτρακίνη	Βακιτρακίνη	
	Λασαλοκίδη	Βαμβερμυκίνη	Χλωροτετρακυκλίνη	
	Μονενσίνη	Χλωροτετρακυκλίνη	Πενικιλίνη	
	Οξυτετρακυκλίνη	Ερυθρομυκίνη	Τυλοσίνη	
		Πενικιλίνη	Βιργινιαμυκίνη	
		Τιμουλίνη		
		Τυλοσίνη		
	Βιργινιαμυκίνη			

Πηγή: McEwen & Fedorka-Cray, 2002

### 2.3.1 ANTIBIOTIKA ΣΤΑ ΒΟΕΙΔΗ

Μετά τον απογαλακτισμό, σε ηλικία περίπου 7 μηνών, τα νεαρά μοσχάρια στέλνονται συνήθως σε κτηνοτροφικές μονάδες. Εκεί διατηρούνται σε μεγάλες ομάδες και τρέφονται με μερίδες υψηλής θερμιδικής αξίας. Η πνευμονία και η διάρροια είναι οι κύριες αιτίες θνησιμότητας των μόσχων και η αντιμετώπιση των ασθενειών αυτών γίνεται είτε με ατομική είτε με ομαδική φαρμακευτική αγωγή. Σε εμφάνιση πνευμονίας και διάρροιας μπορεί να συμβάλλει μία ποικιλία ιογενών λοιμώξεων, αλλά ορισμένοι βακτηριακοί παράγοντες (πχ *Escherichia coli*, *pasturallae* *Haemophilus* και *Salmonella* spp.) (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα (πίνακας 2.1) χορηγούνται σε βοειδή κατά την εκτροφή τους σε κτηνοτροφικές μονάδες για διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένων του ελέγχου αποστημάτων του ήπατος, της επιτάχυνσης της αύξησης του βάρους των ζώων, της πρόληψης ή της θεραπείας των εστιών της αναπνευστικής νόσου. Η μονενσίνη και το λασαλοκίδη χρησιμοποιούνται συνήθως για την αναπτυξιακή τους δράση, ενώ ορισμένοι παραγωγοί χρησιμοποίησαν και τη νεομυκίνη και τη βιργινιαμυκίνη (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Σύμφωνα με στοιχεία που προέκυψαν από έρευνα του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ, το 1999, στο 51,9% των σιτηρών που προορίζονταν για ζωοτροφή, χορηγήθηκε η χλωροτετρακυκλίνη, στο 16,8% ο συνδυασμός χλωροτετρακυκλίνη – σουλφαμεθαζίνη, στο 19,3% η οξυτετρακυκλίνη και στο 20,3% ένα μακρολίδιο, η τυλοσίνη. Κατά μέσο, η διάρκεια χορήγησης της τετρακυκλίνης ήταν 4-12 ημέρες, ενώ της τυλοσίνης για 138-145 ημέρες. Για την θεραπεία μεμονωμένων ζώων, περίπου το 50% των κτηνοτροφικών μονάδων χρησιμοποίησε τιλμικοσίνη, φλουροκινόλη ή κάποιο συνδυασμό των φαρμάκων αυτών. Περίπου το 41% χρησιμοποίησε τιλμικοσίνη, φλορφενικόλη και οξυτετρακυκλίνες για μεταφυλαξία (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

### 2.3.2 ANTIBIOTIKA ΣΤΟΥΣ ΧΟΙΡΟΥΣ

Οι χοίροι συνήθως εκτρέφονται υπό περιορισμό σε ένα χώρο. Σε ορισμένες κτηνοτροφικές μονάδες χοίρων ο χώρος αυτός μπορεί από τη γέννηση έως τη σφαγή των χοίρων να μην αλλάζει ή να έχει επιλεχθεί ένα σύστημα διαχείρισης

όπου τα ζώα διατηρούνται σε ομάδες, με καθορισμένη διαφορά ηλικίας. Πολλές κτηνοτροφικές μονάδων και των δύο τύπων επιλέγουν να ασκούν “All in – All out” διαχείριση ή όπως αλλιώς ονομάζεται σύστημα μονοεκτροφής, για τον έλεγχο μολυσματικών ασθενειών, τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ζώων. Η χρήση κυριαρχεί αντιβιοτικών σε ζωοτροφές συνηθίζεται, σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, για προαγωγή της ανάπτυξης ή για προφύλαξη από τις ασθένειες, κυρίως μετά το στάδιο του απογαλακτισμού. Πριν τα στάδια της τελικής παραγωγής η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων διακόπτεται για την αποφυγή υπολειμμάτων στην παραγόμενη ζωική πρωτεΐνη. Θεραπευτικές αγωγές και δόσεις προστίθενται επίσης στις ζωοτροφές όταν απαιτείται, αν και μπορεί να επιλεγεί η θεραπεία μεμονωμένων χοίρων που έχουν νοσήσει (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Αρκετά αντιβιοτικά όπως τα σουλφοναμίδια, οι τετρακυκλίνες, η τιμουλίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της πνευμονίας, το οποίο αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τους χοίρους. Η γενταμικίνη, η απραμυκίνη και η νεομυκίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της βακτηριακής διάρροιας, που προκαλείται από μικροοργανισμούς όπως το *E. coli* και το *Clostridium perfringens*. Η δυσεντερία των χοίρων (*Serpulina hyodysenteriae*) και η ειλεΐτιδα (*Lawsonia intracellularis*) μπορούν να αντιμετωπιστούν με λινκομίνη, τιαμουλίνη ή μακρολίδια (McEwen & Fedorka-Cray, 2002)

### 2.3.3 ANTIBIOTIKA STΑ AIGOΠPOBATA

Οι βιομηχανίες βοείου κρέατος, χοίρων και πουλερικών έχουν αυξήσει τον έλεγχο και την εποπτεία της χρήσης αντιβιοτικών με την πάροδο των ετών, αλλά η βιομηχανία αιγών δεν έχει λάβει παρόμοια προσοχή παρά το αυξανόμενο μερίδιο που καταλαμβάνει στην αγορά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των επιθεωρήσεων κρέατος του 2011 που πραγματοποιήθηκαν από την Υπηρεσία Επιθεώρησης Ασφάλειας Τροφίμων (FSIS) του Υπουργείου Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών (FSIS), το κρέας αιγός αναφέρθηκε ότι είχε το υψηλότερο ποσοστό καταλοίπων φαρμάκων σε σύγκριση με άλλα είδη κρέατος. Μία από τις τακτικές που ακολουθούν οι κτηνοτρόφοι, είναι η παύση χορήγησης αντιβιοτικών σε ζώα που αναμένεται να οδηγηθούν σε σφαγή. Αυτά τα υψηλά επίπεδα, όμως, στο κρέας των αιγών

υποδηλώνει ότι οι χρόνοι απόσυρσης των φαρμάκων που χορηγούνται σε κασίκες, δεν ακολουθούνται πάντα ορθά ή δεν είναι ακριβείς. Το αποτέλεσμα συμφωνεί με τους Landfried et al.(2018) οι οποίοι βρήκαν μια σημαντικά υψηλότερη ποσότητα αντιμικροβιακού υπολείμματος σε κασίκες που εκτρέφονται στο Μιζούρι σε σύγκριση με αυτό που αναφέρεται για αίγες σε εθνικό επίπεδο από το FSIS (Landfried et al., 2018).

Οι κτηνίατροι παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ποσότητας χρήσης των αντιβιοτικών στις αίγες, αρκεί όμως να έχουν κερδίσει την εμπιστοσύνη και την υποστήριξη των κτηνοτρόφων. Οι Κάτω Χώρες σημείωσαν μείωση κατά 56% στην αντιμικροβιακή χρήση για ζώα εκτροφής από το 2007 έως το 2012, όταν καταβλήθηκαν προσπάθειες για την υποστήριξη κτηνιατρικών και αγροτικών σχέσεων, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας μιας ειδικής ομάδας που θα αποτελείται από κτηνιάτρους, αγρότες και άλλους ενδιαφερόμενους. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια μίας ποιοτικής μελέτης στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κτηνοτρόφοι προβάτων δήλωσαν ότι ένιωθαν ότι οι κτηνίατροι παρέχουν ασυνεπείς υπηρεσίες, έχουν υψηλό κύκλο εργασιών και δεν διαθέτουν εμπειρία σχετικά με το κοπάδι τους. Πολλοί από αυτούς τους αγρότες δήλωσαν επιπλέον ότι λαμβάνουν συστάσεις από άλλους αγρότες αντί από κτηνιάτρους. Σημειώνεται, ότι αυτή η τακτική επιφυλάσσει τον κίνδυνο της ακατάλληλης χρήσης φαρμάκων (Landfried et al., 2018).

Οι Landfried et al.(2018) στην έρευνα που πραγματοποίησαν συνέλεξαν δεδομένα από 12 αγροκτήματα στο Μιζούρι όπου εκτρέφονταν αίγες για γαλακτοπαραγωγή, για το μαλλί τους ή ως ζωική πρωτεΐνη. Ήρθαν αντιμέτωποι με την αντίληψη των κτηνοτρόφων ότι η οικεία γνώση της συμπεριφοράς των ζώων που είχαν, τους επέτρεπε να εντοπίζουν ανωμαλίες στη συμπεριφορά των ζώων που να υποδηλώνει μία ασθένεια, όπως η μείωση της όρεξης ή το παραπάτημα. Ενώ όλοι οι κτηνοτρόφοι είχαν πρόσβαση σε κτηνίατρο, έτειναν να βασίζονται στον κτηνίατρο μόνο για σοβαρά θέματα υγείας, θεωρώντας ότι το κόστος της επίσκεψης ήταν πολύ υψηλό. Σε αρκετές περιπτώσεις χορηγούσαν φάρμακα και αντιβιοτικά στα ζώα κατά βούληση και όχι με τη σύμφωνη γνώμη του κτηνιάτρου (Landfried et al., 2018).

Τα περισσότερα συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ασθενειών των αιγοπροβάτων είναι «δανεισμένα» από τη θεραπευτική αγωγή άλλων ζώων, όπως βοοειδών ή χοίρων.

### 2.3.4 ANTIBIOTIKA ΣΤΑ ΠΤΗΝΑ

Τα κοτόπουλα μεγαλώνουν συνήθως υπό περιορισμό σε πτηνοτροφικές μονάδες που περιέχουν 10.000-20.000 πτηνά, ενώ οι γαλοπούλες σε μονάδες με 5.000 – 10.000 πτηνά. Οι πρακτικές διαχείρισης των χώρων αυτών είναι συνήθως τυποποιημένες και ακολουθούν συγκεκριμένες πολιτικές και διαδικασίες θεραπείας με φάρμακα, τόσο για την επιτυχή πρόληψη όσο και για τον αυστηρό έλεγχο των μολυσματικών ασθενειών. Η θεραπεία από μία ασθένεια συνεπάγεται τη χρήση του αντιβιοτικού στο νερό ενός σμήνους πτηνών. Από τη στιγμή που χιλιάδες πουλερικά βρίσκονται στο χώρο μίας κτηνοτροφικής μονάδας η μεμονωμένη θεραπεία δεν ενδείκνυται (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Για παράδειγμα, στην τροφή των κοτόπουλων που εκτρέφονται για το κρέας τους συνήθως προστίθεται κοκκιδιοστατικό, το οποίο έχει αντιμικροβιακή δράση. Άλλα αντιβιοτικά όπως η βακιτρακίνη, η βαμβερμυκίνη, η χλωροτετρακυκλίνη, η πενικιλλίνη και η βιργινιαμυκίνη (πίνακας 2.1) έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναπτυξιακή τους δράση. Η βακιτρακίνη και σε μικρότερο βαθμό η βιργινιαμυκίνη, επίσης, συμβάλλουν στον έλεγχο της νεκρωτικής εντερίτιδας, μίας εντερικής λοίμωξης που προκαλείται από το *Clostridium perfringens*. Οι φλουροκινόλες έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων στα πουλερικά, όπως είναι η μόλυνση με *E.coli*, ώστε να μπορέσουν να ελέγξουν τη θνησιμότητα. Ωστόσο, η αύξηση της χρήσης τους κατέστησε μία άλλη ομάδα βακτηρίων ανθεκτική στα αντιβιοτικά με βάση τις φλουροκινόλες, τα καμπυλοβακτήρια (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

Τα αυγά που προορίζονται για επώαση μπορούν να βυθιστούν σε γενταμυκίνη για τη μείωση της πιθανότητας μόλυνσης από μυκόπλασμα ή άλλο βακτήριο (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

### 2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι Van Boeckel et al. (2015), παρατήρησαν την απουσία επαρκών ποσοτικών στοιχείων που σχετίζονται με τη χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων σε ζώα. Αντιμετώπισαν, λοιπόν, αυτό το κενό χρησιμοποιώντας στατιστικά μοντέλα Bayesian

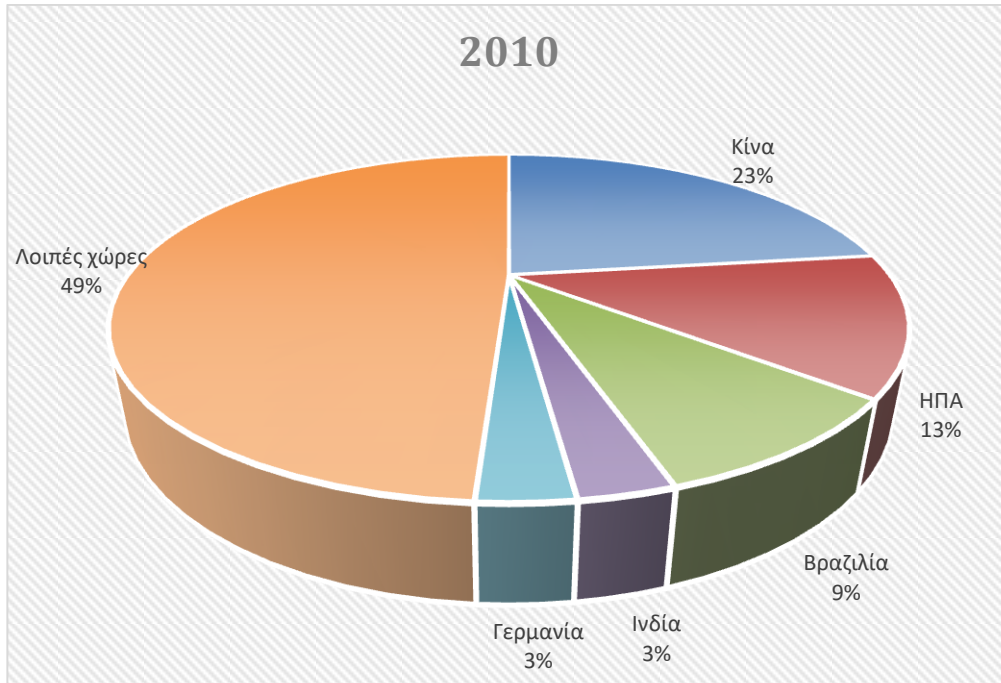


όπου συνδυάστηκαν χάρτες που δείχνουν την πυκνότητα των ζώων, με τις οικονομικές προβλέψεις της ζήτησης για προϊόντα κρέατος και με τις τρέχουσες εκτιμήσεις εκείνης της χρονικής περιόδου για την κατανάλωση αντιβιοτικών σε χώρες με υψηλό εισόδημα. Με τον τρόπο αυτό, χαρτογράφησαν ουσιαστικά τη χρήση αντιβιοτικών σε ζώα για την χρονική περίοδο 2010-2030. Υπολογίστηκε ότι η μέση ετήσια κατανάλωση ανά kg παραγωγικού ζώου ήταν κατά μέσο όρο 45 mg/kg, 148 mg/kg και 172 mg/kg για βοειδή, κοτόπουλα και χοίρους αντίστοιχα. Ξεκινώντας από αυτή τη βασική γραμμή, εκτιμήθηκε ότι από το 2010 ως το 2030, αναμένεται αύξηση κατά 67%, από  $63.151 \pm 1.560$  τόνους σε  $105.596 \pm 3.605$  τόνους. Τα δύο τρίτα (66%) από την αύξηση αυτή αιτιολογούνται από το γεγονός ότι αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των ζώων που εκτρέφονται για την παραγωγή τροφίμων. Το υπόλοιπο ένα τρίτο (34%) καταλογίζεται σε μία αλλαγή στις γεωργικές πρακτικές. Προβλέπεται ότι ως το 2030 θα αυξηθούν τα συστήματα εντατικής καλλιέργειας και ανάπτυξης κτηνοτροφικών μονάδων εντατικής εκτροφής. (Van Boeckel et al., 2015).

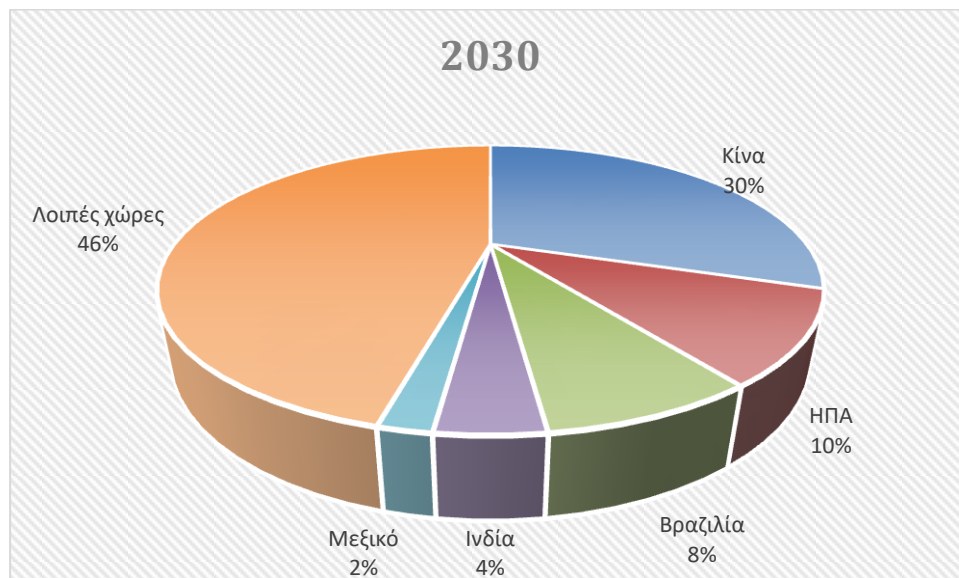
Στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, τα αυξανόμενα εισοδήματα έχουν οδηγήσει σε μία αύξηση της ζήτησης του κρέατος, με αποτέλεσμα η παγκόσμια βιομάζα των ζώων που εκτρέφονται για τροφή υπερβαίνει την παγκόσμια βιομάζα ανθρώπων. Στην Ασία, για παράδειγμα, η καθημερινή πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών αυξήθηκε από 7 g ανά κεφαλή ημερησίως σε 25 g ανά κεφαλή ανά ημέρα, μεταξύ του 1960 και του 2013, ενώ το ποσοστό της διατροφής που προέρχεται από ρύζι και σιτάρι μειώθηκε προοδευτικά, κυρίως μεταξύ των ενηλίκων με υψηλότερα εισοδήματα. Για να καλύψουν αυτή τη ζήτηση χώρες όπως η Κίνα, η Βραζιλία, η Ινδία, η Νότια Αφρική και η Ρωσία έχουν υιοθετήσει συστήματα εντατικής εκτροφής παραγωγικών ζώων, τα οποία εξασφαλίζουν οικονομική παραγωγή και μεγάλη απόδοση. Τα συστήματα αυτά, όμως, απαιτούν τα ζώα να διατηρούνται υγιή ώστε να μην παρουσιάζεται προβλήματα παραγωγικότητας και απόδοσης, το οποίο επιτυγχάνεται με τη χρήση αντιβιοτικών. Αναμένεται οι χώρες αυτές να διπλασιάσουν την ποσότητα των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούν στα ζώα μέχρι το 2030 (Van Boeckel et al., 2015).

Το 2010, οι πέντε χώρες με τα μεγαλύτερα μερίδια της αντιμικροβιακής κατανάλωσης στην παραγωγή ζωοτροφών ήταν οι : Κίνα (23%), Ηνωμένες Πολιτείες (13%), Βραζιλία (9%), Ινδία (3%) και Γερμανία (3%). Μέχρι το 2030, αυτή η κατάταξη προβλέπεται να είναι : Κίνα (30%), οι Ηνωμένες Πολιτείες (10%), Βραζιλία (8%),

Ινδία (4%) και η Μεξικό (2%) (διάγραμμα 2.1 και διάγραμμα 2.2) (Van Boeckel et al., 2015).



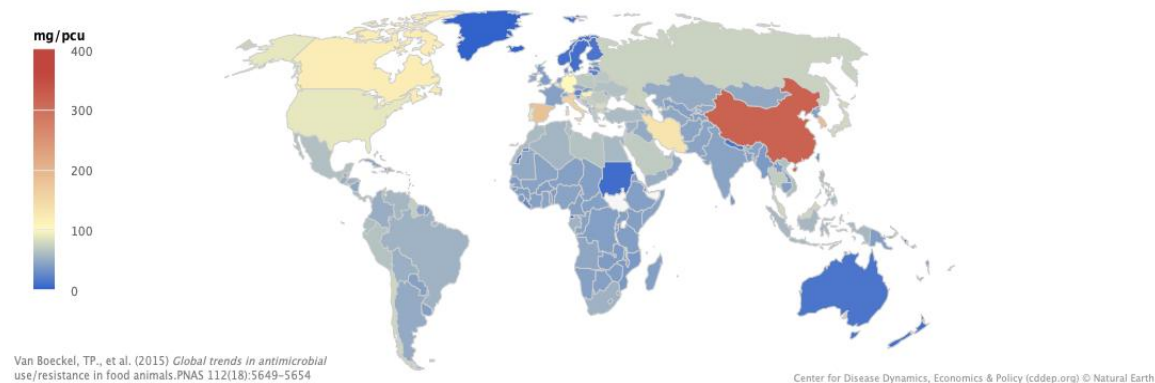
Διάγραμμα 2.1 : Χώρες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών σε ζώα κατά το 2010



Διάγραμμα 2.2: Χώρες που προβλέπεται να έχουν τη μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών σε ζώα κατά το 2030

Στο παρακάτω διάγραμμα, οι εκτιμήσεις των Van Boeckel et al για το 2010, ενημερώθηκαν από το CDDER (Center of Disease Dynamics, Economic & Policy) και εκτιμήθηκε ότι κατά το έτος 2013 καταναλώθηκαν 131.109 τόνοι αντιμικροβιακών

φαρμάκων. Η Κίνα, οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Ινδία και η Βραζιλία εξακολουθούν να είναι οι μεγαλύτεροι καταναλωτές, καταναλώνοντας συνολικά σχεδόν τα τρία τέταρτα της παγκόσμιας συνολικής ποσότητας (CDDEP, 2013).



Εικόνα 2.1: Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών κατά το 2013

Οι επικεφαλής των οργανισμών φαρμάκων και η Ομοσπονδία Κτηνιάτρων της Ευρώπης πραγματοποίησαν μια έρευνα το 2012 για να αποκτήσουν μια εικόνα της ευρωπαϊκής συνταγογράφησης αντιβιοτικών για ζώα. Στόχος τους ήταν κυρίως να επισημάνουν τις ασθένειες για τις οποίες τα αντιβιοτικά συνήθως λέγεται ότι συνταγογραφούνται καθώς και να εντοπίσουν ποιες διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών χορηγούνται συχνότερα, συμπεριλαμβανομένων και τα κρίσιμης σημασίας για τον άνθρωπο αντιβιοτικά<sup>3</sup> (CIAs). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε και ολοκληρώθηκε από 3004 επαγγελματίες σε 25 ευρωπαϊκές χώρες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι συχνότερα συνταγογραφούμενες κατηγορίες αντιβιοτικών είναι πολλά από τα παλαιότερα φάρμακα, όπως πενικιλίνες και τετρακυκλίνες, και χορηγήθηκαν στην πλειοψηφία τους για τη θεραπεία ζώων που προορίζονταν για κατανάλωση. Τα κρίσιμης σημασίας για τον άνθρωπο αντιβιοτικά αναφέρθηκαν συνταγογραφούμενα για : ουρολογικές παθήσεις σε γάτες (62%), αναπνευστικές ασθένειες σε βοειδή (45%), διάρροια σε βοειδή και χοίρους (29% και 34% αντίστοιχα), διαταραχές κινητικότητας σε βοειδή (31%), σύμπλεγμα συνδρόμου επιλόχειας δυσγαλαξίας στους χοίρους (31%) και οδοντική νόσος σε σκύλους (36%) (De Briyne et al, 2014).

<sup>3</sup> Ως κρίσιμης σημασίας για τον άνθρωπο αντιβιοτικά είναι οι κατηγορίες των κινολόνων, φλουροκινολόνων, κεφαλοσπορινών γ' και δ' γενιάς και η κολιστίνη βλ. [http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika\\_Farmaka/antoxi\\_kolistini\\_ypaat.pdf](http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika_Farmaka/antoxi_kolistini_ypaat.pdf)

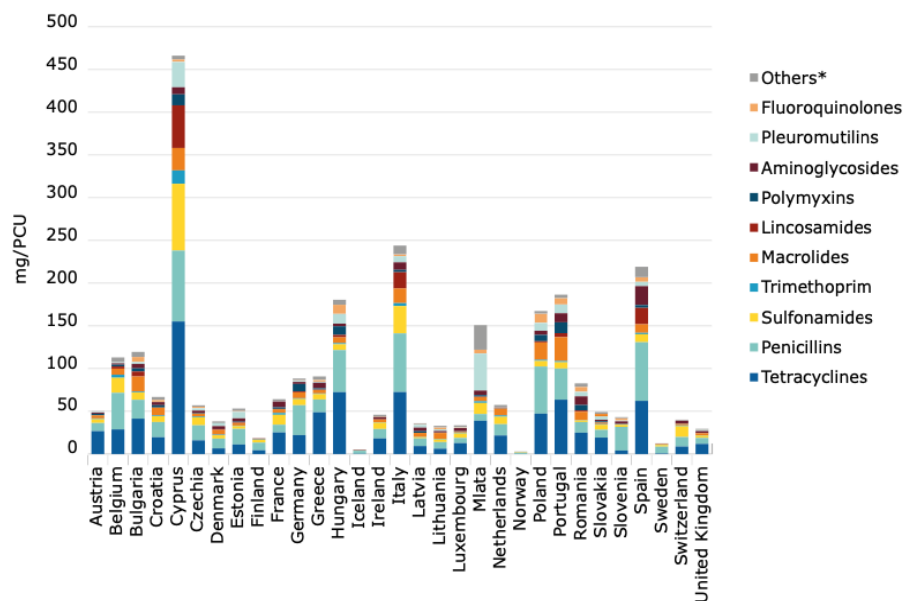
Η Εποπτεία Κτηνιατρικής Αντιμικροβιακής Κατανάλωσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ESVAC) ξεκίνησε το έργο της το 2010 μετά από αίτημα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για ανάπτυξη μίας εναρμονισμένης προσέγγισης για τη συλλογή και την αναφορά δεδομένων σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η συμμετοχή των χωρών στο έργο αυτό της ESVAC είναι εθελοντική και από 9 χώρες το 2010, το 2020 συμμετέχουν 31 χώρες (ESVAC, 2020a).

Η τελευταία έκθεση ESVAC, που δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο του 2020, δείχνει ότι οι πωλήσεις αντιβιοτικών για χρήση σε ζώα στην Ευρώπη μειώθηκαν κατά περισσότερο από 34% μεταξύ 2011 και 2018. Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι οι κτηνιατρικές πωλήσεις αντιβιοτικών που θεωρούνται εξαιρετικά σημαντικές στην ανθρώπινη ιατρική παρουσιάζουν φθίνουσα τάση. Μεταξύ 2011 και 2018, οι πωλήσεις μειώθηκαν κατά (ESVAC, 2020a):

- ◆ 24% για κεφαλοσπορίνες τρίτης και τέταρτης γενιάς.
- ◆ 70% για πολυμυξίνες.
- ◆ 4% για φθοροκινολόνες.
- ◆ 74% για άλλες κινολόνες.

Από τις 25 χώρες που παρείχαν δεδομένα για την περίοδο 2011-2018, σε 18 χώρες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (34%) στις πωλήσεις κτηνιατρικών αντιβιοτικών. Οι συνολικές πωλήσεις παρουσίασαν μεγαλύτερη από 5% μείωση. Ωστόσο, 5 χώρες σημείωσαν αύξηση άνω του 5% και δύο άλλες χώρες σημείωσαν μικρή μείωση (κάτω του 2%) στις συνολικές πωλήσεις (ESVAC, 2020a).

Στο παρακάτω διάγραμμα 2.3, απεικονίζονται για τις 31 χώρες που συμμετέχουν στο πρόγραμμα της ESVAC, οι πωλήσεις των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Οι διαφορετικοί χρωματισμοί δηλώνουν διαφορετική ομάδα αντιβιοτικού. Παρατηρείται ότι οι πωλήσεις των πενικιλινών και των τετρακυκλινών είναι οι συχνότερες για το σύνολο των χωρών. Επίσης, η Κύπρος είναι η χώρα με την μεγαλύτερη αναλογία mg αντιμικροβιακών φαρμάκων ανά PCU (Population Correction Unit) και ακολουθούν η Ιταλία, η Ισπανία, η Ουγγαρία, η Πορτογαλία και η Πολωνία (ESVAC, 2020b).



Διάγραμμα 2.3: Πωλήσεις κτηνιατρικών αντιμικροβιακών φαρμάκων σε mg/PCU για 31 ευρωπαϊκές χώρες το 2018

Η Ελλάδα συμμετέχει στο πρόγραμμα της ESVAC από το 2015. Κατά την περίοδο 2015-2018 παρουσίασε αύξηση στις πωλήσεις των αντιμικροβιακών φαρμάκων για χρήση σε ζώα κατά 59% , από 57,1 σε 90,9 mg/PCU, ιδίως για τις τετρακυκλίνες, τις αμινογλυκοσίδες, τις πλευρομουτιλίνες και τις αμφενικόλες. Ωστόσο αυτή η αύξηση μπορεί να είναι εικονική, καθώς διένυε τα πρώτα χρόνια συλλογής δεδομένων. Από το 2017 έως το 2018, οι πωλήσεις μειώθηκαν κατά 3% (ESVAC, 2020b).

Το 2018, οι τετρακυκλίνες, οι πενικιλίνες, οι αμινογλυκοζίδες και οι σουλφοναμίδες ήταν οι κατηγορίες με τις περισσότερες πωλήσεις, αντιπροσωπεύοντας το 54%, 17%, 7% και 7% , αντίστοιχα, των συνολικών πωλήσεων αντιμικροβιακών (mg / PCU) για είδη παραγωγής τροφίμων, ενώ οι πωλήσεις (mg / PCU) κεφαλοσπορινών 1ης και 2ης γενιάς, κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, λινκοσαμίδες, φθοροκινολόνες, πολυμυξίνες και άλλες κινολόνες αντιπροσώπευαν 0,01%, 0,1%, 0,4%, 2%, 2% και 3% , αντίστοιχα, των συνολικών πωλήσεων το 2018 (ESVAC, 2020b).

Το 2018, η συντριπτική πλειονότητα του παρονομαστή (PCU) για την Ελλάδα αντιπροσώπευε αιγοπρόβατα (61%), το οποίο είναι σήμερα το υψηλότερο ποσοστό στο συνολικό PCU μεταξύ των συμμετεχόντων χωρών του ESVAC (ESVAC, 2020b).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 ΑΝΗΣΥΧΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

Υπάρχουν δύο κύριοι τομείς ανησυχίας σχετικά με τις επιπτώσεις της χρήσης αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία για την ανθρώπινη υγεία:

- i. Τα κατάλοιπα των αντιβιοτικών στα τρόφιμα μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις και πεπτικά προβλήματα στον άνθρωπο. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA -Food and Drug Administration) καθόρισε το 2014 τα ελάχιστα διαστήματα μεταξύ της τελευταίας δόσης αντιμικροβιακών φαρμάκων και του χρόνου σφαγής, ώστε να προληφθεί η παρουσία τέτοιων υπολειμμάτων στο κρέας και στα παραγόμενα από αυτό προϊόντα (Sneering et al, 2015). Όλα τα αντιβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Για παράδειγμα, η πενικιλίνη συνήθως επηρεάζει έως και το 10% των ατόμων που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα θεραπευτικά. Η σουλφοναμίδη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε ποσοστό 3%. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικά εξανθήματα ή άσθμα και στις χειρότερες περιπτώσεις, αναφυλακτικό σοκ. Σημειώνεται ότι ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα έχει αποδειχθεί ότι έχουν δυσμενείς επιπτώσεις σε υψηλές δόσεις, πολύ υψηλότερες από τα επίπεδα καταλοίπων που ανιχνεύονται στο κρέας. Αυτές περιλαμβάνουν απώλεια ακοής και τοξικότητα στα νεφρά από νεομυκίνη, γενταμυκίνη και στρεπτομυκίνη και δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και της υπόφυσης από σουλφοναμίδια (Sajid et al., 2016)
- ii. Η εμφάνιση ανθεκτικών στα φάρμακα βακτηρίων. Τα βακτήρια αυτά μπορούν να βλάψουν την ανθρώπινη υγεία μέσω τριών κύριων οδών μετάδοσης. Πρώτον, μέσω της άμεσης κατανάλωσης του ζώου που φέρει ανθεκτικά βακτήρια αλλά και επαφής με τρόφιμα που παράγονται από το ζώο αυτό, κατά την επεξεργασία, την πώληση, την αποθήκευση ή κατά την προετοιμασία τους. Δεύτερον, η μεταφορά των ανθεκτικών βακτηρίων στον άνθρωπο μπορεί να γίνει μέσω των ζωντανών ζώων, από την κοπριά ή από προϊόντα όπως μαλλί, φτερά ή δέρμα. Τα ανθεκτικά βακτήρια μολύνουν τους παραγωγούς, τους εργαζόμενους στις εγκαταστάσεις ή άτομα που ζουν και εργάζονται σε

αγροκτήματα και εκτροφεία. Τρίτον, τα μολυσμένα άτομα να μεταφέρουν και να μεταδώσουν την ασθένεια και σε άλλους ανθρώπους (Sneering et al, 2015).

### 3.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Η μικροβιακή ανθεκτικότητα είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται όταν παθογόνοι μικροοργανισμοί καταφέρνουν να επιβιώσουν από την έκθεσή τους σε φάρμακο που κανονικά θα τους θανάτωνε ή θα σταματούσε την ανάπτυξή τους. Αυτό επιτρέπει σε αυτά τα στελέχη να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν, λόγω έλλειψης ανταγωνισμού από άλλα στελέχη. Αυτό οδήγησε στην εμφάνιση «υπερμικροβίων» (superbugs), όπως για παράδειγμα ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MRSA) και ορισμένα εξαιρετικά ανθεκτικά στα φάρμακα βακτήρια υπεύθυνα για φυματίωση, που είναι δύσκολο ή αδύνατο να αντιμετωπιστούν με τα υπάρχοντα φάρμακα (O'Neil, 2016).

Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι μία φυσική διαδικασία που παρατηρήθηκε από τότε που ανακαλύφθηκαν τα πρώτα αντιβιοτικά. Τα γονίδια που παρέχουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα σε ορισμένα στελέχη βακτηρίων προηγούνται της ημερομηνίας ανακάλυψης των αντιβιοτικών από τον άνθρωπο κατά εκατομμύρια χρόνια. Ωστόσο, η ανάπτυξη της μικροβιακής ανθεκτικότητας έχει αρχίσει να αποτελεί πρόβλημα τις τελευταίες δεκαετίες γιατί έχει αυξηθεί ο ρυθμός ανάπτυξης και εξάπλωσης της, αλλά και επειδή δεν υπάρχουν αρκετά νέα φάρμακα που να αντιμετωπίζουν αυτά τα «υπερμικρόβια». Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουμε ένα αυξανόμενο εχθρό με ένα πολύ εξαντλημένο οπλοστάσιο (O'Neil, 2016).

Ορισμένοι σημαντικοί **παράγοντες** που έχουν συμβάλει στο αυξανόμενο πρόβλημα ανθεκτικότητας στα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι η αυξημένη κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, τόσο από ανθρώπους όσο και από ζώα και η ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιμικροβιακής θεραπείας. Η υπερβολική χρήση πολλών συνηθισμένων αντιμικροβιακών παραγόντων μπορεί να συμβεί επειδή η επιλογή του φαρμάκου βασίζεται σε συνδυασμό χαμηλού κόστους και χαμηλής τοξικότητας. Μπορεί επίσης να υπάρχει ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών φαρμάκων, όπως η περιττή χορήγηση ενός αντιβιοτικού ευρέος

φάσματος που τελικά βρέθηκε αναποτελεσματικό για τον ή τους οργανισμούς που προκαλούν τη μόλυνση . Ο κίνδυνος από μία τέτοια στάση είναι ότι η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών στον άνθρωπο να οδηγήσει στην εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών. Επιπλέον, η προηγούμενη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο μόλυνσης από έναν ανθεκτικό σε φάρμακα οργανισμό. Οι ασθενείς με την υψηλότερη έκθεση σε αντιμικροβιακά είναι συνήθως εκείνοι που μολύνονται με ανθεκτικά βακτήρια συχνότερα (Reygaert, 2018)

Μία από τις πρώτες αναφορές για την ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας σε ζώα παραγωγής έγινε από τους Starr & Reynolds (1951) μετά από πειραματική χορήγηση στρεπτομυκίνης σε γαλοπούλες. Άλλοι ερευνητές , όπως ο Barnes(1958) και οι Elliot & Barnes (1959) έχουν αναφέρει ότι παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης ανοχής στην τετρακυκλίνη και της χρήσης της σε κοτόπουλα σε υποθεραπευτικές δόσεις για αναπτυξιακούς λόγους. Σε αρκετά πρώιμο στάδιο, ο Swan (1969) σε έκθεση του προς το Βρετανικό Κοινοβούλιο, εξέφρασε τις ανησυχίες του σχετικά με την ανάπτυξη ανοχής σε αντιβιοτικά παθογόνων μικροοργανισμών που προσβάλουν τον άνθρωπο και έκανε συστάσεις για απαγόρευση της υποθεραπευτικής χρήσης τους σε ζωοτροφές (Dibner & Richards, 2005).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, επίσημες συστάσεις για μείωση ή εξάλειψη της χρήσης των αντιμικροβιακών σε ζωοτροφές έγιναν από το Ινστιτούτο Ιατρικής (1980, 1989), από το Συμβούλιο Αγροτικής Επιστήμης και Τεχνολογίας με μία αναφορά (1981) και από την Επιτροπή για τη χρήση φαρμάκων στα παραγωγικά ζώων (1998). Οι αναφορές, όμως, αυτές κρίθηκαν ανεπαρκείς και θεωρήθηκε ότι δεν παρουσίαζαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί που αναπτύχθηκαν κατά τη χρήση των αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων σε παραγωγικά ζώα σχετίζονται με την εμφάνιση λοιμώξεων στον άνθρωπο ανθεκτικών στα αντιβιοτικά (Dibner & Richards, 2005).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 1997 δημοσίευσε μία έκθεση σχετικά με τον ιατρικό αντίκτυπο της χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων στα παραγωγικά ζώα που υποδήλωνε μία σύνδεση των δύο σε επιδημιολογική βάση. Σε αυτήν την έκθεση ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστούσε οι εθνικές κυβερνήσεις για προληπτικούς λόγους να αναλάβουν δράση για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών στα ζώα και να καθιερώσουν την παρακολούθηση της αντιμικροβιακής χρήσης και την ανάπτυξη της ανοχής των μικροοργανισμών στα



φάρμακα αυτά. Πρότεινε την κατάργηση των αντιμικροβιακών φαρμάκων για αναπτυξιακούς λόγους και συνέστησε η διαχείριση της υγείας των ζώων να ασκείται τακτικά για να αποφεύγεται η προφυλακτική χρήση τους. Η αντιμικροβιακή διαθεσιμότητα πρότεινε να περιορίζεται στη θεραπευτική χρήση με ιατρική συνταγή . (Dibner & Richards, 2005).

Τον Ιούλιο του 2014 ανατέθηκε από τον πρωθυπουργό του Ηνωμένου Βασιλείου στον οικονομολόγο Jim O'Neil να αναλύσει το παγκόσμιο πρόβλημα της αύξησης της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα φάρμακα (Review on Antimicrobial Resistance – AMR) και να προτείνει συγκεκριμένες δράσεις για την αντιμετώπισή του, διεθνώς. Η χρονική διάρκεια της έρευνας ήταν δύο χρόνια και ολοκληρώθηκε τον Μάιο του 2016, όπου δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα. Το μέγεθος του προβλήματος αποτυπώθηκε στις εκτιμήσεις για το μέλλον: ως το 2050 , 10 εκατομμύρια ζωές ετησίως και αθροιστικά 100 τρισεκατομμύρια δολάρια θα χάνονται λόγω της αύξησης της ανθεκτικότητας των παθογόνων, αν δεν βρεθούν άμεσα προληπτικές λύσεις (O'Neil, 2016). Οι αναφερόμενοι αριθμοί δείχνουν τη σοβαρότητα και την έκταση του προβλήματος, αν και παρουσιάζουν ένα μεγάλο ποσοστό αβεβαιότητας, καθώς θεωρούν δεδομένη την αποτυχία των φαρμάκων κατά ορισμένων ασθενών, όπως ελονοσία και ρετροϊοί, και δεν συνοπολογίζουν την είσοδο νέων φαρμάκων στην αγορά (Robinson et al, 2016).

Τα αντιβιοτικά είναι μία ειδική κατηγορία φαρμάκων που υποστηρίζουν τη σύγχρονη ιατρική. Εάν η αποτελεσματικότητά τους χαθεί ή μειωθεί σημαντικά, τότε βασικές ιατρικές διαδικασίες , όπως χειρουργική επέμβαση εντέρου, καισαρική τομή, αντικαταστάσεις αρθρώσεων και θεραπείες που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως θεραπεία για τον καρκίνο, θα μπορούσαν να γίνουν πολύ επικίνδυνες. Οι περισσότερες από τις άμεσες και πολλές από τις έμμεσες επιπτώσεις θα πλήξουν χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα (O'Neil, 2016).

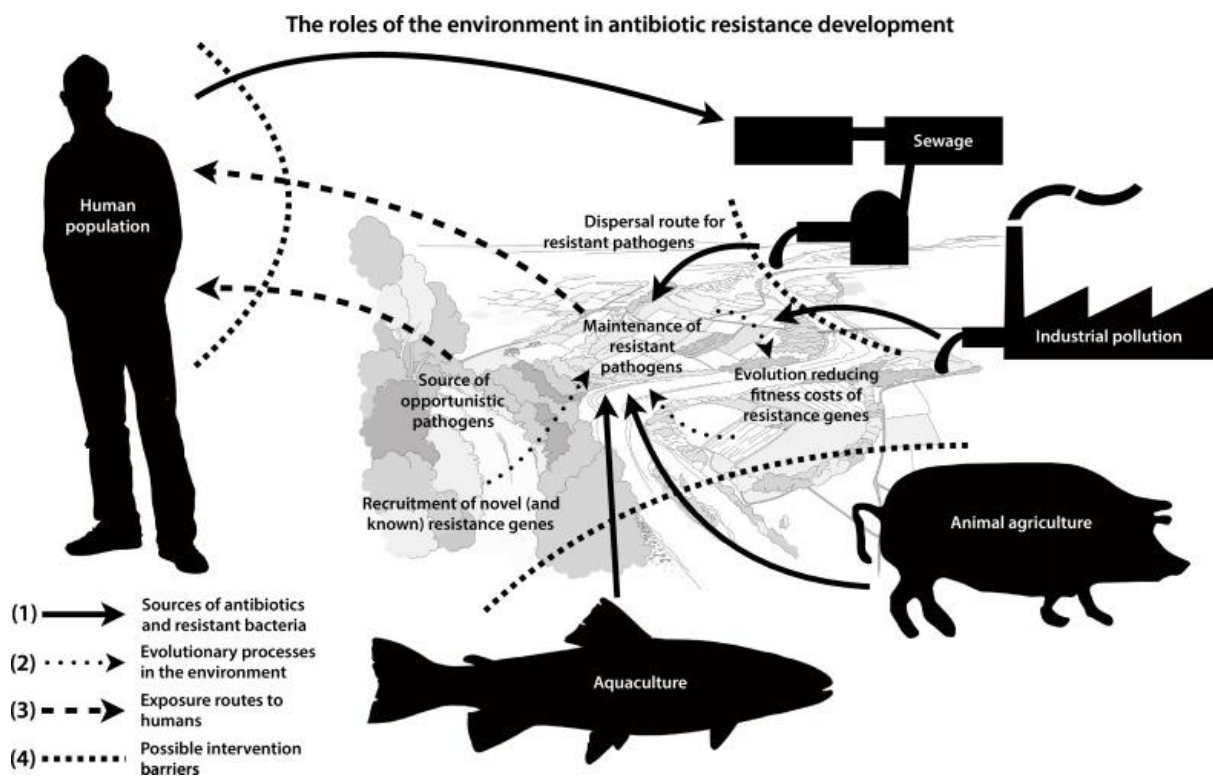
Πρόκειται για ένα διεθνές πρόβλημα που απαιτεί τη συντονισμένη αντίδραση της παγκόσμιας κοινότητας ώστε να περιοριστούν οι συνέπειες (O'Neil, 2016).

### 3.3 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η αντιμετώπιση της παγκόσμιας πρόκλησης της αντοχής στα αντιβιοτικά απαιτεί να λαμβάνεται υπόψη η σύνδεση μεταξύ της υγείας των ανθρώπων και των ζώων και του περιβάλλοντος. Τα βακτήρια και τα βακτηριακά γονίδια έχουν συχνά

την ικανότητα κινούνται μεταξύ των τριών διαμερισμάτων (άνθρωποι- ζώα – περιβάλλον) προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Ο ρόλος τους περιβάλλοντος ως οδού μετάδοσης για πολλά παθογόνα βακτήρια έχει γίνει κατανοητό εδώ και αρκετό καιρό ότι σχετίζεται με την ανεπαρκή υποδομή των λυμάτων, τη μόλυνση του νερού από κόπραννα ή οργανικά λιπάσματα. Πιο πρόσφατα, έχει γίνει κατανοητό ότι πολλά από τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της ανθεκτικότητας των βακτηρίων στα αντιβιοτικά, προέχονται από βακτήρια που ευδοκιμούν συνήθως στο περιβάλλον (Larsson et al., 2018).

Κατά συνέπεια, το περιβάλλον λειτουργεί ως οδό διασπορά και δεξαμενή ανθεκτικών παθογόνων και, επίσης, ως χώρος όπου εξελίσσεται η ανθεκτικότητα (εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.1 : Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην εξάπλωση της μικροβιακής ανθεκτικότητας  
 Πηγή: Larsson et al., 2018

Γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητό ότι το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη μετάδοση των ανθεκτικών παθογόνων στα αντιβιοτικά όσο και στην εξέλιξή τους. Κατά συνέπεια, ερευνητές και ενδιαφερόμενοι σε όλο τον κόσμο επιδιώκουν να διερευνήσουν περαιτέρω τους μηχανισμούς και τα μέσα που

εμπλέκονται, να ποσοτικοποιήσουν τους κινδύνους και να παρέμβουν κατάλληλα. Είναι πολύ σημαντικό να καθοριστούν οι ερευνητικές ανάγκες και να συντονιστούν οι προσπάθειες των εθνών, προκειμένου να αντιμετωπιστεί καλύτερα αυτή η παγκόσμια πρόκληση. Στα τέλη Σεπτεμβρίου του 2017, επιστήμονες από 14 χώρες με εμπειρία στις περιβαλλοντικές διαστάσεις της αντοχής στα αντιβιοτικά, συγκεντρώθηκαν για να καθορίσουν τα κενά γνώσης που παρουσιάζονται. Εντοπίστηκαν τέσσερις βασικοί τομείς όπου απαιτείται επιπλέον έρευνα (Larsson et al., 2018):

1) Η αξιολόγηση της συνεισφοράς των διαφορετικών πηγών αντιβιοτικών και ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων στο περιβάλλον. Θα ήταν χρήσιμο να εισαχθούν τυποποιημένες μέθοδοι παρακολούθησης βακτηρίων, κινητών γενετικών στοιχείων και γονιδίων αντοχής σε μήτρες όπως τα λύματα, αστικά και αγροτοβιομηχανικά, και επιφανειακά ύδατα. Τα μη επεξεργασμένα λύματα θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμεύσουν ως δείκτης έγκαιρης προειδοποίησης για τα επίπεδα των ανθεκτικών βακτηρίων μίας περιοχής και του τρόπου που μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου.

2) Ο ρόλος του περιβάλλοντος και η επίδραση των ανθρωπογενών εισροών, στην εξέλιξη της ανθεκτικότητας των βακτηρίων. Για παράδειγμα, ορισμένοι εκλεκτικοί παράγοντες θα μπορούσαν, υπό ορισμένες συνθήκες να διευκολύνουν την περιβαλλοντική διάδοση των ήδη ανθεκτικών παθογόνων ή των γονιδίων αντοχής. Επίσης, τα αντιμικροβιακά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν και επιπρόσθετες οικολογικές επιπτώσεις, όπως η εξασθένηση της λειτουργίας και των υπηρεσιών του οικοσυστήματος, καθώς οι πληθυσμοί και οι ισορροπίες αλλάζουν. Σημειώνεται ότι τα ανθεκτικά παθογόνα δεν σέβονται και δεν αναγνωρίζουν εθνικά σύνορα. Μπορούν να διαδοθούν σε όλο τον κόσμο μέσω ταξιδιωτών, καθώς και της μεταφοράς αγαθών και τροφίμων.

3) Η συνολική έκταση των επιπτώσεων στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων που προκαλούνται από την έκθεση σε ανθεκτικά στο περιβάλλον βακτήρια.

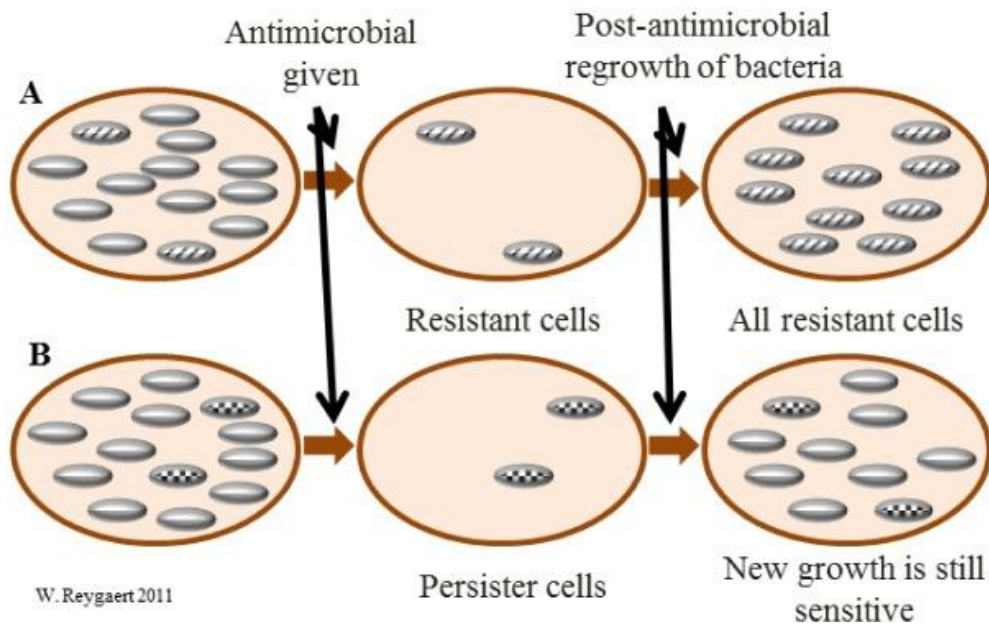
4) Η αποτελεσματικότητα και σκοπιμότητα διαφορετικών τεχνολογικών, κοινωνικών, οικονομικών και συμπεριφορικών μεθόδων παρέμβασης για τον περιορισμό στο περιβάλλον της αντοχής στα αντιβιοτικά. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη αποδεκτών επιπέδων και περιβαλλοντικών προτύπων ποιότητας για επιλεκτικούς παράγοντες και ανθεκτικά βακτήρια καθώς και μεθοδολογία για τον ορισμό τέτοιων επιπέδων και προτύπων, θα ήταν χρήσιμη για διάφορους τύπους

παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης των βιομηχανικών και αστικών αποβλήτων.

### 3.4 ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Ο τρόπος με τον οποίο εκτρέφονται τα ζώα, ακόμη και σήμερα, (υποθεραπευτικές δόσεις αντιβιοτικών για μεγάλες χρονικές περιόδους) σε πολλές περιοχές του πλανήτη, δημιουργεί τις ιδανικές συνθήκες για την εμφάνιση βακτηριακών γονιδιακών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά (Robinson et al, 2016). Η μεταφορά ενός γονιδίου ανθεκτικότητας για να πραγματοποιηθεί πρέπει να υπάρχει επαφή του παραλήπτη DNA και του δότη DNA. Η άμεση επαφή δεν απαιτεί αυστηρή προϋπόθεση, καθώς μία αλυσίδα συμβάντων μεταφοράς μπορεί να συνδέσει τον παραλήπτη με το δότη (Martinez, 2014). Τα μεταλλαγμένα γονίδια μπορούν στη συνέχεια να μεταβιβαστούν σε άλλους μικροοργανισμούς, παθογόνους για τον άνθρωπο ή στην εντερική χλωρίδα των ανθρώπων μέσω τροφίμων ή και του περιβάλλοντος. Το γεγονός ότι τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους και τα ζώα περιλαμβάνουν σε μεγάλο βαθμό ίδια ή πολύ παρόμοια μόρια αναμένεται να οδηγήσει σε μετάδοση της ανθεκτικότητας (Robinson et al, 2016).

Είναι σημαντικό να διακριθούν τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε ένα συγκεκριμένο αντιμικροβιακό παράγοντα από τα βακτήρια που δεν είναι απλά ευαίσθητα στον ίδιο παράγοντα. Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας δηλώνει ότι όλα τα θυγατρικά κύτταρα θα είναι επίσης ανθεκτικά, εκτός αν ενδιάμεσα εμφανιστούν πρόσθετες μεταλλάξεις. Τα βακτήρια που δεν είναι ευαίσθητα σε ένα φάρμακο δεν έχουν γονίδια αντίστασης να μεταβιβάσουν στους απογόνους. Συνήθως, είναι μικροοργανισμοί που βρίσκονται σε στάσιμη φάση ανάπτυξης (αδράνεια), δηλαδή δεν αναπτύσσονται και δεν διαιρούνται «μπλοκάροντας» έτσι τη δράση των αντιμικροβιακών φαρμάκων (εικόνα 3.3) (Reygaert , 2018).



Εικόνα 3.3 : Σχηματική αναπαράσταση αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας και βακτηρίων που δεν είναι ευαίσθητα στα αντιβιοτικά.

Πηγή: Reygaert , 2018

### 3.4.1 ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η φυσική αντίσταση ενός βακτηρίου στα αντιμικροβιακά φάρμακα μπορεί να είναι εγγενής (εκφράζεται πάντα σε ένα είδος) ή να προκαλείται (τα γονίδια εμφανίζονται φυσικά στα βακτήρια, αλλά εκφράζονται μετά από έκθεση σε αντιβιοτικό) (Coculescu, 2009). Η εγγενής αντίσταση μπορεί να οριστεί ως ένα χαρακτηριστικό που μοιράζεται παγκοσμίως ένα βακτηριακό είδος, είναι ανεξάρτητο από την προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά και δεν σχετίζεται με την οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Οι πιο συνηθισμένοι βακτηριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εγγενή αντίσταση είναι η μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης, όπως του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) των gram αρνητικών βακτηρίων και η φυσική δραστηριότητα των αντλιών εκροής (οδηγούν το αντιβιοτικό εκτός βακτηριακού κυττάρου). Οι αντλίες πολλαπλών αντιβιοτικών είναι επίσης ένας κοινός μηχανισμός επαγόμενης αντίστασης (Reygaert , 2018).

Ο Πίνακας 3.1 δείχνει μερικά παραδείγματα βακτηρίων με εγγενή αντιμικροβιακή ανθεκτικότητα.

Πίνακας 3.1 : Παραδείγματα βακτηρίων με εγγενή ανθεκτικότητα

Οργανισμός	Αντιβιοτικά στα οποία παρουσιάζουν εγγενή ανθεκτικότητα
Βακτηριοειδή ( <i>Bacteroides</i> ) – αναερόβια	αμινογλυκοσίδες, πολλές β-λακτάμες, κινολόνες,
Όλα τα gram θετικά	αζτρεονάμη
Enterococci	αμινογλυκοσίδες κεφαλοσπορίνες, λινκοσαμίδες
<i>Listeria monocytogenes</i>	κεφαλοσπορίνες
Όλα τα gram αρνητικά	γλυκοπεπτιδές, λιποπεπτιδές
<i>Escherichia coli</i>	Μακρολίδες
<i>Klebsiella spp</i>	αμπικιλίνη
<i>Serratia marcescens</i>	Μακρολίδες
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Σουλφοναμίδες, αμπικιλίνη, 1 <sup>ης</sup> και 2 <sup>ης</sup> γενιάς κεφαλοσπορίνες, χλωραμφαινικόλη, τετρακυκλίνες
<i>Streptotrophomonas maltophilia</i>	Αμινογλυκοσίδες, β-λακτάμες, καρβαπενέμες, κινολόνες
<i>Acinetobacter spp</i>	Αμπικιλίνη, γλυκοπεπτιδές

Πηγή: Reygaert , 2018

### 3.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η απόκτηση γενετικού υλικού που παρέχει ανθεκτικότητα είναι δυνατή μέσω όλων των κύριων οδών με τις οποίες τα βακτήρια αποκτούν οποιοδήποτε γενετικό υλικό: μετασχηματισμός, μεταφορά και σύζευξη (όλα ονομάζονται οριζόντια μεταφορά γονιδίων - HGT). Επιπλέον, τα βακτήρια μπορεί να εμφανίσουν μεταλλάξεις στο δικό τους χρωμοσωμικό DNA (Coculescu, 2009).

Η μετάδοση γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω πλασμιδίων είναι η πιο κοινή οδός για την απόκτηση εξωτερικού γενετικού υλικού. Η μετάδοση από βακτηριοφάγο είναι αρκετά σπάνια. Ορισμένα βακτήρια, όπως το *Acinetobacter spp.* είναι φυσικά ικανά και επομένως ικανά να αποκτήσουν γενετικό υλικό απευθείας από το εξωτερικό περιβάλλον (Reygaert , 2018).

Τα βακτήρια έχουν μέσο ρυθμό μετάλλαξης 1 για κάθε  $10^6$  έως  $10^9$  κυτταρικές διαιρέσεις και οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις θα είναι επιβλαβείς για το κύτταρο . Μεταλλάξεις που βοηθούν στην αντιμικροβιακή αντοχή συνήθως

συμβαίνουν μόνο σε λίγους τύπους γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν στόχους φαρμάκων, κωδικοποιούν μεταφορείς φαρμάκων, κωδικοποιούν ρυθμιστές που ελέγχουν τους μεταφορείς φαρμάκων και κωδικοποιούν ένζυμα τροποποίησης αντιβιοτικών. Επιπλέον, πολλές μεταλλάξεις που παρέχουν αντιμικροβιακή αντοχή το κάνουν με κόστος για τον οργανισμό. Για παράδειγμα, κατά την απόκτηση αντοχής στη μεθικιλίνη στο *Staphylococcus aureus*, ο ρυθμός ανάπτυξης των βακτηρίων μειώνεται σημαντικά (Reygaert , 2018).

Ένα τεράστιο αίτιο αντιμικροβιακής αντοχής είναι ότι η χρήση αυτών των φαρμάκων οδηγεί σε αυξημένη αντίσταση. Ακόμη και η χρήση χαμηλών ή πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων αντιμικροβιακών (υπο-ανασταλτικών) μπορεί να οδηγήσει σε επιλογή υψηλού επιπέδου αντίστασης σε διαδοχικές βακτηριακές γενιές, σε βακτήρια που είναι υπερμετάβλητα στελέχη (αύξηση του ρυθμού μετάλλαξης) ή/και μπορεί να αυξήσει την ικανότητα αποκτούν αντίσταση σε άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες και μπορεί να προωθήσουν την κίνηση κινητών γενετικών στοιχείων (Reygaert , 2018).

### 3.4.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

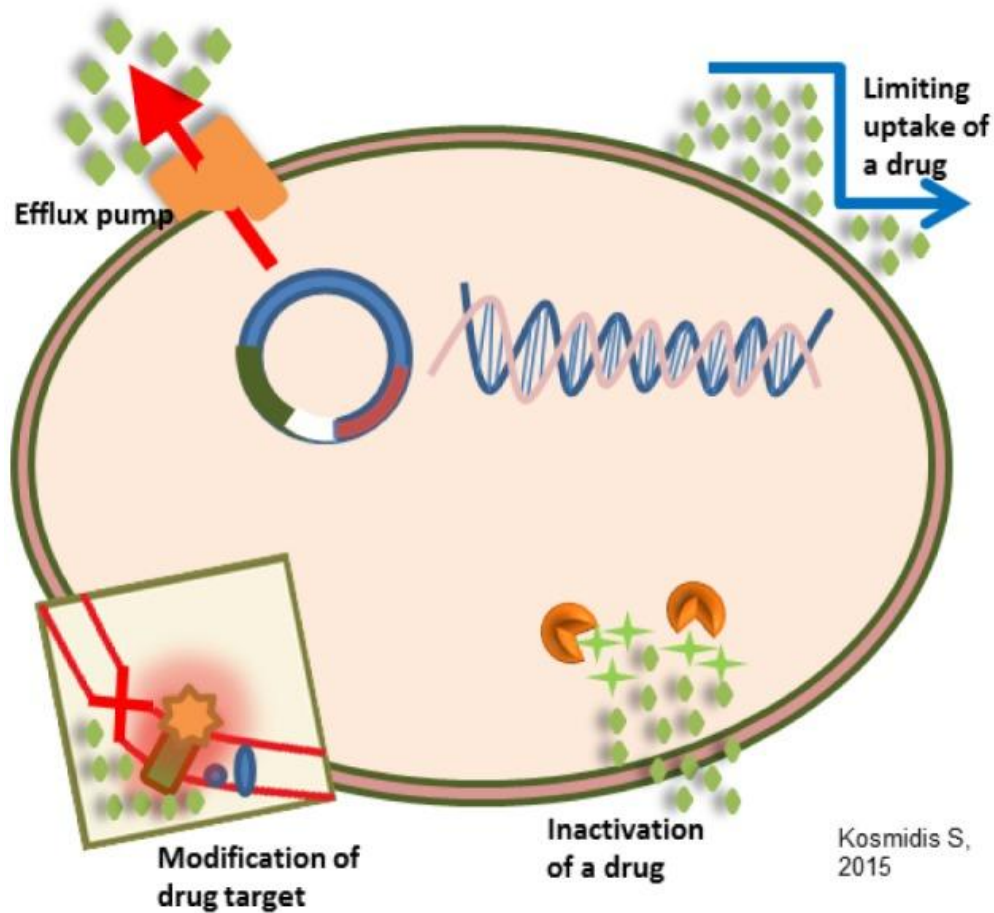
Για την αναστολή της ανάπτυξης των βακτηρίων, τα αντιβιοτικά πρέπει πρώτα να διασχίσουν το κυτταρικό τοίχωμα, μερικά πρέπει στη συνέχεια να ενεργοποιηθούν και όλα να βρουν και να φθάσουν στον στόχο τους, σε συγκέντρωση αρκετά υψηλή για να ασκήσουν αποτέλεσμα. Αυτά τα βήματα αποτελούν τη βάση της ανάπτυξης των κυριότερων μηχανισμών αντίστασης. Από βιοχημική άποψη, οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να ομαδοποιηθούν σε αυτούς που τροποποιούν είτε τον στόχο ενός αντιβιοτικού είτε τροποποιούν τη συγκέντρωση του ίδιου του αντιβιοτικού (Martinez, 2014)

Οι κύριοι μηχανισμοί αντίστασης που αναπτύσσουν οι μικροοργανισμοί είναι (Reygaert , 2018):

- Περιορισμός της πρόληψης φαρμάκου
- Τροποποίηση – όπως με μετάλλαξη ή αντικατάσταση - του στόχου δράσης του φαρμάκου
- Απενεργοποίηση ενός φαρμάκου συνήθως μέσω ενζύμων
- Ενεργή εκροή ενός φαρμάκου.



Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να είναι εγγενής στους μικροοργανισμούς ή να μεταβιβαστούν από άλλους μικροοργανισμούς.



Εικόνα 3.2: Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας

Πηγή: Reygaert , 2018

### 3.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Για να σταματήσει η παγκόσμια αύξηση των ανθεκτικών στα φάρμακα λοιμώξεων, απαιτείται θεμελιώδης αλλαγή στον τρόπο κατανάλωσης και συνταγογράφησης αντιβιοτικών τόσο για ανθρώπους όσο και για ζώα. Για να διατηρηθεί η χρησιμότητα των υπαρχόντων φαρμάκων για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και να μειωθεί ο επείγων χαρακτήρας της ανακάλυψης νέων φαρμάκων, απαιτείται οργανωμένη προσπάθεια από πολλούς τομείς. Οι κυβερνήσεις των χωρών θα πρέπει να θέσουν ως βασικό στόχο τον έλεγχο της χρήσης αντιβιοτικών και τη μείωση της ζήτησης τους, στις ελάχιστες απαιτούμενες



ποσότητες. Την ίδια στάση θα πρέπει να υιοθετήσουν και κύριοι τομείς που σχετίζονται με τη χορήγηση και την κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, όπως τα εθνικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, η φαρμακοβιομηχανία, η βιομηχανία της γεωργίας, της παραγωγής ζωοτροφών, αλλά και της παραγωγής τροφίμων (O'Neil, 2016).

Για τη μείωση της ζήτησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων, ορισμένα βασικά βήματα που πρέπει να ληφθούν είναι (O'Neil, 2016):

1. Μαζική παγκόσμια εκστρατεία για την ευαισθητοποίηση του κοινού

Είναι σημαντικό οι ασθενείς και οι αγρότες να μην απαιτούν και οι κλινικοί και οι κτηνίατροι να μην συνταγογραφούν αντιβιοτικά όταν δεν είναι απαραίτητα.

2. Βελτίωση των συνθηκών υγιεινής

Η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής είναι ικανή να αποτρέψει την εξάπλωση μίας λοίμωξης. Όσο λιγότερα άτομα ή ζώα μολύνονται τόσο λιγότερα φάρμακα απαιτούνται για θεραπευτικούς λόγους. Είναι απαραίτητο σε ένα εκτροφείο να υπάρχει πρόσβαση σε καθαρό νερό και σε σύστημα διαχείρισης αποβλήτων.

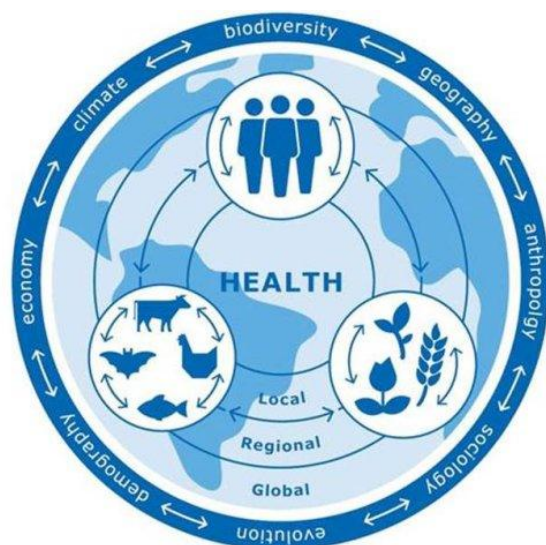
3. Μείωση της χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στην κτηνοτροφία για πρόληψη ή προώθηση της ανάπτυξης

4. Βελτίωση της παγκόσμιας παρακολούθησης της κατανάλωσης αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ανθρώπους και ζώα και της αντοχής στα φάρμακα

5. Προώθηση νέων μεθόδων ταχείας διάγνωσης για τη μείωση της περιττής χρήσης αντιβιοτικών

6. Προώθηση της ανάπτυξης εναλλακτικών λύσεων

7. Προώθηση της έρευνας για ανάπτυξη νέων φαρμάκων



Ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά τα τελευταία χρόνια είναι «Ενιαία Υγεία» (One Health). Πρόκειται για μία παγκόσμια δραστηριοποίηση όπου ορίζεται ως «... η συνεργατική προσπάθεια πολλαπλών επιστημονικών κλάδων – που εργάζονται τοπικά, εθνικά και παγκοσμίως – για την επίτευξη της βέλτιστης υγείας για ανθρώπους, ζώα και το περιβάλλον...» και ουσιαστικά

αναγνωρίζει ότι η υγεία των ανθρώπων σχετίζεται άμεσα με την υγεία των ζώων και το περιβάλλον. Η μικροβιακή ανθεκτικότητα έχει σαφείς συνδέσμους προς καθένα από αυτούς τους τρεις τομείς . Σήμερα, στο πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας (One Health) προωθείται η ), γίνεται προσπάθεια να ενημερωθεί και να εκπαιδευτεί το κοινό για την ορθή χρήση αντιβιοτικών (Robinson et al, 2016).

### 3.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΤΑ ΖΩΑ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΠΟΥ ΠΡΕΣΒΕΥΟΥΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε, η ανάπτυξη αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά είναι ένα θέμα που έχει προβληματίσει τη διεθνή κοινότητα και απαιτεί την άμεση κινητοποίηση και συνεργασία του συνόλου των κρατών. Υπάρχουν αντιβιοτικές ουσίες που χορηγούνται τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα και, μάλιστα, ορισμένες από αυτές αποτελούν την έσχατη λύση θεραπείας λοιμώξεων επικίνδυνων για την ανθρώπινη υγεία. Απαιτείται, λοιπόν, η χρήση τους να γίνεται με σύνεση και υπευθυνότητα (EMA, 2019).

Η ειδική Ομάδα Εμπειρογνώμων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για Συμβουλές επί των αντιμικροβιακών παραγόντων (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group), ταξινόμησε (2019) τα αντιβιοτικά ανάλογα με την αναγκαιότητα χορήγησης τους στα ζώα και τον κίνδυνο που πρεσβεύουν για τη δημόσια υγεία. Δημιούργησε τέσσερις (4) κατηγορίες (EMA, 2019):

- **Κατηγορία Α -Αποφυγή χρήσης**

Πρόκειται κυρίως για αντιβιοτικά που δεν έχουν πάρει άδεια από την Ευρωπαϊκή Ένωση για χρήση σε ζώα. Η χορήγηση σε ζώα που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων συνίσταται να αποφεύγεται καθολικά ενώ σε εξαιρετικές περιπτώσεις είναι δυνατόν να δοθούν σε ζώα συντροφιάς.

- **Κατηγορία Β- Περιορισμένη χρήση**

Τα αντιβιοτικά αυτά είναι κρίσιμα για την ανθρώπινη ιατρική. Στην κτηνιατρική πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε περίπτωση όπου τίθεται κίνδυνος για τη δημόσια υγεία. Θα πρέπει ωστόσο να έχει αποκλειστεί η δυνατότητα χρήσης αντιβιοτικών των κατηγοριών Γ και Δ και , εφόσον είναι δυνατόν, να έχει προηγηθεί έλεγχος ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες.

- **Κατηγορία Γ- Προσεκτική χρήση**

Πρόκειται για αντιβιοτικά στα οποία η ιατρική έχει βρει εναλλακτικές λύσεις. Η χρήση τους συστήνεται όταν τα αντιβιοτικά της κατηγορίας Δ έχουν κριθεί ως αναποτελεσματικά.

- **Κατηγορία Δ- Συνετή χρήση**

Τα αντιβιοτικά της κατηγορίας αυτής, εφόσον χρησιμοποιούνται με σύνεση και μόνο εφόσον υπάρχει ανάγκη, αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για τα ζώα.

Στον παρακάτω πίνακα, δίνονται παραδείγματα ταξινόμησης αντιβιοτικών ουσιών (πίνακας 3.2), όπως παρουσιάζονται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA, 2019)

Πίνακας 3.2 : Παραδείγματα ταξινόμησης αντιβιοτικών

Κατηγοριοποίηση αντιβιοτικών για κτηνιατρική χρήση (με παραδείγματα ουσιών που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση στην ΕΕ)					
<b>A</b>	<b>Αμιδνοπενικιλίνες</b> Μεκιλινάμη πιβμεκιλινάμη	<b>Καρβαπενέμες</b> μεροπενέμη δοριπενέμη	<b>Φάρμακα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για τη θεραπεία της φυματίωσης ή άλλων μυκοβακτηριακών νόσων</b> ισονιαζίδη εθambutόλη πυραζιναμίδη εθειςοναμίδη	<b>Γλυκοπεπίδια</b> βανκομυκίνη	<b>ΑΠΟΦΥΓΗ ΧΡΗΣΗΣ</b>
	<b>Κετολίδες</b> τελιθρομυκίνη	<b>Λιποπεπίδια</b> δαπτομυκίνη		<b>Γλυκυλκυκλίνες</b> τιγεκυκλίνη	
	<b>Μονομακτάμες</b> αζιτρονόμη	<b>Οξαζολιδιόνες</b> λινεζολίδη	<b>Άλλες κεφαλοσπορίνες και πενέμες (κωδικός ATC: J01DI), περιλαμβανομένων συνδυασμών κεφαλοσπορινών 3ης γενιάς με αναστολείς β-λακταμάσης</b> κεφτομπιρόλη κεφταρολίνη κεφτολοζίνη-ταζοβακτάμη φαροπενέμη	<b>Παράγωγα φωσφονικού οξέος</b> φωσφομυκίνη	
	<b>ΡΙφαμυκίνες (εκτός της ριφαξιμίνης)</b> ριφαμικίνη	<b>ΡΙμινοφαιναζίνες</b> κλωφαζιμίνη	<b>Ψευδομοναδικά οξέα</b> μουπιράκίνη		
	<b>Καρβοξυπενικιλίνη και ουρεϊδοπενικιλίνη, περιλαμβανομένων συνδυασμών με αναστολείς β-λακταμάσης</b> πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη	<b>Σουλφόνες</b> δαψόνη	<b>Ουσίες που έλαβαν πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε ανθρώπους μετά τη δημοσίευση της κατηγοριοποίησης της AMEG</b> δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα		
<b>B</b>	<b>Κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, με εξαίρεση τους συνδυασμούς με αναστολείς β-λακταμάσης</b> κεφοπεραζόνη κεφοβεκίνη κεφκινόμη κεφτιοφούρη	<b>Πολυμυξίνες</b> καλισιτίνη πολυμυξίνη Β	<b>Κινολόνες: φθοροκινολόνες και άλλες κινολόνες</b> κινεξακίνη δανοφλοξακίνη διφλοξακίνη ενροφλοξακίνη φλουμεκίνη ιβαφλοξακίνη	<b>Μακρολίδες</b> μαρβοφλοξακίνη νορφλοξακίνη ορβιφλοξακίνη οξολινικό οξύ πρασδοφλοξακίνη	<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ</b>
	<b>Αμινογλυκοσίδες (εκτός της σπεκτινομυκίνης)</b> αμικασίνη απραμυκίνη διυδροστρεπτομυκίνη φραμυκετίνη γενταμικίνη καναμυκίνη νεομυκίνη παραμομυκίνη στρεπτομυκίνη τομπραμυκίνη	<b>Αμινοπενικιλίνες, σε συνδυασμό με αναστολείς β-λακταμάσης</b> αμοξικιλίνη + κλαβουλανικό οξύ αμπικιλίνη + σουλμακτάμη	<b>Αμφικινολές</b> χλωραμφαινικόλη φλοραφαινικόλη θειαμφαινικόλη	<b>Μακρολίδες</b> ερυθρομυκίνη γαμθρομυκίνη ελεαθδομυκίνη σπειραμυκίνη τιλδιπρωσίνη τιμοθρομυκίνη τυλοσίνη τυβαλοσίνη	
<b>Γ</b>	<b>Κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς και κεφαμυκίνες</b> κεφακετρίλη κεφαδροξίλη κεφαλεξίνη κεφαλότιο κεφαλοσπίνη κεφαπιρίνη κεφαζολίνη	<b>Αμινοσαμίδες</b> κλινδαμυκίνη λινκομυκίνη πιρίμυκίνη	<b>Πλευρομυτιλίνες</b> τιμουλίνη βαλνεμουλίνη	<b>ΡΙφαμυκίνες: μόνο ριφαξιμίνη</b> ριφαξιμίνη	<b>ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ</b>

<b>Δ</b>	<b>Αμινοπενικιλίνες, χωρίς αναστολείς β-λακταμάσης</b> αμοξικιλίνη αμπικιλίνη μεταμπικιλίνη	<b>Αμινογλυκοσίδες: μόνο σπεκτινομυκίνη</b> σπεκτινομυκίνη	<b>Σουλφοναμίδες, αναστολείς της αναγωγής του διϋδροφυλικού οξέος και συνδυασμοί</b>  φορμωσουλφασεαζόλη φθαλυλοσουλφασεαζόλη σουλφρακεταμίδη σουλφαχλωρυριδαζίνη σουλφρακλζίνη σουλφραδίαζνη σουλφραδιμεθοξίνη σουλφραδοξίνη σουλφαφουραζόλη σουλφαγουανιδίνη		σουλφαλένιο σουλφαμεραζίνη σουλφαμεθιζόλη σουλφαμεθοξαζόλη σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη σουλφαμονομεθοξίνη σουλφανιλαμίδη σουλφαπιριδίνη σουλφακινόξαλίνη σουλφασεαζόλη τριμεθοπρίμη
	<b>Τετρακυκλίνες</b> χλωρτετρακυκλίνη δοξυκυκλίνη οξυτετρακυκλίνη τετρακυκλίνη	<b>Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (πενικιλίνες ανθεκτικές στη β-λακταμάση)</b> κλοξακιλλίνη δικλοξακιλλίνη ναφκιλλίνη οξακιλλίνη	<b>Κυκλικά πολυπεπίδια</b> βακιτρακίνη		<b>Νιτροίμιδαζόλες</b> μετρονιδαζόλη
	<b>Φυσικές πενικιλίνες στενού φάσματος (πενικιλίνες ευαίσθητες στη β-λακταμάση)</b> βενζαθινική πενικιλίνη βενζυλοπενικιλίνη βενζαθινική φαινοξυμεθυλοπενικιλίνη υδροϊωδιούχος πεναιθαμάρη	φαινετικιλίνη φαινοξυμεθυλοπενικιλίνη προκαΐνούχος βενζυλπενικιλίνη	<b>Στεροειδή αντιβιοτικά</b> φουσιδικό οξύ	<b>Παράγωγα νιτροφουρανίου</b> φουραλαδόνη φουραζολιδόνη	

ΣΥΝΕΤΗ ΧΡΗΣΗ

Πηγή : EMA, 2019

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑ ΖΩΑ

#### 4.1 ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κτηνοτροφία, αλλά και στην ανθρώπινη ιατρική. Η ανάπτυξη αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά έχει προβληματίσει τόσο την επιστημονική κοινότητα όσο και τον απλό καταναλωτή. Έχει θεσπιστεί, λοιπόν, ένας μεγάλος αριθμός νόμων και κανονισμών, τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και εθνικό επίπεδο, που οριοθετεί τη ποσότητα, τη συχνότητα, την αναγκαιότητα χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στα ζώα, ιδιαίτερα σε όσα προορίζονται για την παραγωγή προϊόντων προς ανθρώπινη κατανάλωση. Οι αρμόδιοι φορείς και οργανισμοί σε μία προσπάθεια να ανακτήσουν τον έλεγχο της κατάστασης, έχουν προσπαθήσει να καλύψουν, τουλάχιστον νομοθετικά, όλα τα στάδια παραγωγής, μεταφοράς και διάθεσης στην αγορά κρέατος και ζωικών προϊόντων. Ταυτόχρονα, είναι γεγονός ότι καταβάλλονται σημαντικές προσπάθειες ώστε να ενημερωθούν και να εκπαιδευτούν όλοι οι αρμόδιοι φορείς για την ορθή διαχείριση και ασφάλεια των τροφίμων.

**Κανονισμός 1831/2003 ΕΚ :** Ο Κανονισμός (ΕΚ) 1831/2003 αφορά τις πρόσθετες ύλες που χρησιμοποιούνται στη διατροφή των ζώων. Αναφέρει και αποδέχεται τη γνώμη της επιστημονικής συντονιστικής επιτροπής, η οποία κατά τα έτη 1999 και 2001 αποφάνθηκε ότι η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών ως αυξητικών παραγόντων πρέπει να αποφεύγεται ώστε να μετριαστεί η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Προτείνει την απαγόρευση αυτής της χρήσης των αντιβιοτικών όπως και την απαγόρευση ως πρόσθετες ύλες στις ζωοτροφές. Ωστόσο, τα κοκκιδιοστατικά και ιστομονοστατικά ταξινομεί ως πρόσθετα. Στον κανονισμό αυτό ορίζονται και διαχωρίζονται ορισμένες χρήσιμες έννοιες, όπως αναφέρονται στο παρακάτω απόσπασμα:

- θ) «αντιμικροβιακά»: ουσίες που παράγονται είτε συνθετικά είτε φυσικά και χρησιμοποιούνται για να επιφέρουν το θάνατο ή να εμποδίσουν τον πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών όπως τα βακτήρια, οι ιοί ή οι μύκητες, ή παρασίτων, ιδίως πρωτοζώων·
- ι) «αντιβιοτικό»: αντιμικροβιακό που παράγεται ή προέρχεται από έναν μικροοργανισμό, το οποίο καταστρέφει ή εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό άλλων μικροοργανισμών·
- ια) «κοκκιδιοστατικά» και «ιστομονοστατικά»: ουσίες που προορίζονται για την εξόντωση ή την παρεμπόδιση της ανάπτυξης πρωτοζώων·
- ιβ) «ανώτατο όριο καταλοίπου»: η ανώτατη συγκέντρωση καταλοίπου που οφείλεται στη χρήση μιας πρόσθετης ύλης στη διατροφή των ζώων, την οποία η Κοινότητα μπορεί να δέχεται ως νομίμως επιτρεπόμενη ή να αναγνωρίζει ότι είναι αποδεκτή μέσα σε τρόφιμο ή πάνω σ' αυτό·

Εικόνα 4.1 : Απόσπασμα ορισμών από Κανονισμός (ΕΚ) 1831/2003

Ο κανονισμός 1831/2003 τροποποιήθηκε οκτώ φορές κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Η τελευταία τροποποίηση σημειώθηκε στις 20 Ιουλίου 2019 από τον Κανονισμό (ΕΕ) 2019/1243

**Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 37/2010** : Ο Κανονισμός (ΕΕ) 37/2010 σχετίζεται με τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Συνοδεύεται από πίνακες που δείχνουν ποιες είναι οι φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες, ποια ουσία δρα ως κατάλοιπο – δείκτης , σε ποια ζωικά είδη (βοειδή, χοίροι, κουνέλια, πρόβατα, αίγες, πουλερικά), ποιο είναι το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο της συγκέντρωσης της ουσίας σε συγκεκριμένους ιστούς του σώματος των ζώων και προϊόντα (μύες, λιπώδης ιστός , ήπαρ, νεφροί,γάλα). Αναφέρονται οι άλλες διατάξεις που σχετίζονται με τις ουσίες αυτές και η θεραπευτικής τους ταξινόμηση όπως παρασιτοκτόνα, αντιβιοτικά. Έχει υποστεί πολλές τροποποιήσεις καθώς νέα επιστημονικά δεδομένα απαιτούν την αναθεώρηση του πίνακα. Για παράδειγμα, στην παρακάτω εικόνα 4.2, αναφέρεται η κεφαλοζίνη, η κεφακετρίλη και η κεφαλεξίνη:

Κεφαζολίνη	Κεφαζολίνη	Βοοειδή, πρόβατα, αίγες	50 µg/kg	Γάλα	ΟΥΔΕΝ	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων/Αντιβιοτικά
	ΑΝΕΥ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΥ	Βοοειδή, πρόβατα, αίγες	Δεν απαιτείται ΑΟΚ για όλους τους ιστούς πλην του γάλακτος.	ΑΝΕΥ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΥ	Για ενδομαστική χρήση, εκτός εάν ο μαστός ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί ως τρόφιμο που προορίζεται για τον άνθρωπο.	
Κεφακετρίλη	Κεφακετρίλη	Βοοειδή	125 µg/kg	Γάλα	Μόνο για ενδομαστική χρήση.	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων/Αντιβιοτικά
	ΑΝΕΥ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΥ	Βοοειδή	Δεν απαιτείται ΑΟΚ για όλους τους ιστούς πλην του γάλακτος	ΑΝΕΥ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΥ		
Κεφαλεξίνη	Κεφαλεξίνη	Βοοειδή	200 µg/kg 200 µg/kg 200 µg/kg 1 000 µg/kg 100 µg/kg	Μύες Λιπώδης ιστός Ήπαρ Νεφροί Γάλα	ΟΥΔΕΝ	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων/Αντιβιοτικά

Εικόνα 4.2 : Απόσπασμα από τον Πίνακα Ι του παραρτήματος του Κανονισμού (ΕΕ) 37/2010

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (σύνδεσμος : <http://www.minagric.gr/index.php/el/for-farmer-2/animal-production/eprek-menu>) ) η ισχύουσα ενωσιακή νομοθεσία (τελευταία επίσκεψη : 08/01/2021) καταλοίπων περιλαμβάνει τις οδηγίες, αποφάσεις και κανονισμούς του πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1 : Ισχύουσα ενωσιακή νομοθεσία για τα κατάλοιπα ουσιών στα ζωικά προϊόντα

- [Οδηγία 96/22/ΕΚ του Συμβουλίου της 29ης Απριλίου 1996](#) περί απαγορεύσεως της χρησιμοποίησεως ορισμένων ουσιών με ορμονική ή θυρεοστατική δράση και των β-ανταγωνιστικών ουσιών στη ζωική παραγωγή για ερδοσκοπικούς λόγους και καταργήσεως των οδηγιών 81/602/ΕΟΚ, 88/146/ΕΟΚ και 88/299/ΕΟΚ.
- [Οδηγία 96/23/ΕΚ του Συμβουλίου της 29ης Απριλίου 1996](#) περί λήψεως μέτρων ελέγχου για ορισμένες ουσίες και τα κατάλοιπά τους σε ζώντα ζώα και στα προϊόντα τους και καταργήσεως των οδηγιών 85/358/ΕΟΚ και 86/469/ΕΟΚ και των αποφάσεων 89/187/ΕΟΚ και 91/664/ΕΟΚ.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6ης Μαΐου 2009](#) για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.



- [Απόφαση 2002/657 της Επιτροπής της 14ης Αυγούστου 2002](#) για εφαρμογή της οδηγίας 96/23/EK του Συμβουλίου σχετικά με την επίδοση των αναλυτικών μεθόδων και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.
- [Καν. \(ΕΕ\) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής της 22ας Δεκεμβρίου 2009](#) σχετικά με φαρμακολογικά δραστικές ουσίες και την ταξινόμησή τους όσον αφορά τα ανώτατα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 396/2005 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 23ης Φεβρουαρίου 2005](#) για τα ανώτατα όρια καταλοίπων φυτοφαρμάκων μέσα η πάνω στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης και για την τροποποίηση της οδηγίας 91/414/EOK του Συμβουλίου.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 1881/2006 της Επιτροπής της 19ης Δεκεμβρίου 2006](#) για καθορισμό μέγιστων επιτρεπτών επιπέδων για ορισμένες ουσίες οι οποίες επιμολύνουν τα τρόφιμα.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 124/2009 της Επιτροπής της 10ης Φεβρουαρίου 2009](#) σχετικά με τον καθορισμό ανώτατων ορίων για την παρουσία κοκκιδιοστατικών ή ιστομοναδοστατικών στα τρόφιμα ως αποτέλεσμα της αναπόφευκτης μεταφοράς των εν λόγω ουσιών σε μη στοχευόμενες ζωοτροφές.
- [Απόφαση 98/179 της Επιτροπής 23ης Φεβρουαρίου 1998](#) για τη θέσπιση λεπτομερών κανόνων όσον αφορά τον έλεγχο της ανίχνευσης ορισμένων ουσιών και των καταλοίπων τους σε ζώντα ζώα και στα προϊόντα τους.
- [Απόφαση 97/747 της Επιτροπής 27ης Οκτωβρίου 1997](#) για τον καθορισμό των επιπέδων και συχνότητων δειγματοληψίας που προβλέπονται στην οδηγία 96/23/EK του Συμβουλίου με σκοπό την ανίχνευση ορισμένων ουσιών και καταλοίπων που απαντώνται σε ορισμένα ζωικά προϊόντα.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 333/2007 της Επιτροπής της 28ης Μαρτίου 2007](#) για τον καθορισμό μεθόδων δειγματοληψίας και ανάλυσης για τον έλεγχο των επιπέδων ιχνοστοιχείων και ουσιών που επιμολύνουν τα τρόφιμα κατά την επεξεργασία τους.
- [Καν. \(ΕΚ\) αριθ. 401/2006 της Επιτροπής της 23ης Φεβρουαρίου 2006](#) για τον καθορισμό μεθόδων δειγματοληψίας και ανάλυσης για τον επίσημο έλεγχο των επιπέδων μυκοτοξινών στα τρόφιμα.
- [Απόφαση 2004/432 της Επιτροπής της 29ης Απριλίου 2004](#) σχετικά με την έγκριση των σχεδίων επιτήρησης καταλοίπων των τρίτων χωρών σύμφωνα με την οδηγία 96/23/EK του Συμβουλίου.
- [Εκτελεστική Απόφαση 2014/745 της Επιτροπής της 28ης Μαρτίου 2014](#) για την τροποποίηση της απόφασης 98/536/EK όσον αφορά τον πίνακα των εθνικών εργαστηρίων αναφοράς.
- [Καν \(ΕΕ\) 2017/880 της Επιτροπής της 23ης Μαΐου 2017](#) για τη θέσπιση κανόνων σχετικά με τη χρήση ανώτατου ορίου καταλοίπων που έχει καθοριστεί για μια φαρμακολογικά δραστική ουσία σε ένα συγκεκριμένο τρόφιμο, για άλλο τρόφιμο που παράγεται από το ίδιο είδος, και ανώτατου ορίου καταλοίπων που έχει καθοριστεί για μια φαρμακολογικά δραστική ουσία σε ένα ή περισσότερα



είδη, για άλλα είδη, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου.

- [Καν. \(ΕΕ\) 2018/470 της Επιτροπής της 21ης Μαρτίου 2018](#) για λεπτομερείς κανόνες σχετικά με το ανώτατο όριο καταλοίπων που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον έλεγχο τροφίμων που παράγονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή στην ΕΕ σύμφωνα με το άρθρο 11 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ

Πηγή: ΥΠΑΑΤ, 2019

**Εκτός από τα κατάλοιπα, στο θεσμικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπάρχουν και κανονισμοί που σχετίζονται με την ανθρώπινη υγεία και τις προδιαγραφές των τροφίμων.**

**Κανονισμός 178/2002:** Ο Κανονισμός 178/2002 καθορίζει τις γενικές αρχές και απαιτήσεις της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τις διαδικασίες που απαιτούνται σε θέματα ασφαλείας τροφίμων. Σύμφωνα με το άρθρο 1, προστατεύει την ανθρώπινη υγεία και εξασφαλίζει ότι οι καταναλωτές θα καταναλώνουν τρόφιμα με υψηλές προδιαγραφές ασφαλείας, ενώ παράλληλα εξασφαλίζει την αποτελεσματική λειτουργία της εσωτερικής αγοράς της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

**Κανονισμός (ΕΕ) 2017/625/ 15.03.2017:** Ρυθμίζει τον τρόπο που διενεργούνται οι επίσημοι έλεγχοι και οι λοιπές δραστηριότητες ώστε να εξασφαλιστεί η εφαρμογή της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, τις ζωοτροφές, την υγεία και την ορθή μεταχείριση των ζώων, η υγεία και τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα. Αντικατέστησε τον Κανονισμό (ΕΚ) 882/2004, ο οποίος έπαψε να ισχύει από τις 13/12/2009.

**Κανονισμός (ΕΚ) 852/2004 :** Ο κανονισμός αυτός αφορά την υγιεινή των τροφίμων. Θεσπίζει το γενικό πλαίσιο που πρέπει να ακολουθούν οι υπεύθυνοι επιχειρήσεων ώστε να εξασφαλιστεί η ασφάλεια σε όλα τα στάδια παραγωγής των τροφίμων. Σε ένα χώρο συσχετιζόμενο με την παραγωγή ή την εμπορία των τροφίμων πρέπει να ακολουθούνται οι αρχές HACCP, οι κανόνες ορθής πρακτικής υγιεινής.

**Κανονισμός (ΕΚ) 853/2004:** Ο κανονισμός καθορίζει ειδικούς κανόνες υγιεινής για τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Είναι υποχρέωση των υπευθύνων σε μία επιχείρηση τροφίμων να διασφαλίζουν ότι το νωπό γάλα δεν θα διατίθεται στην αγορά στην περίπτωση που περιέχει κατάλοιπα αντιβιοτικών που υπερβαίνουν τα ανώτατα όρια καταλοίπων που καθορίζονται από τον κανονισμό της Επιτροπής (ΕΕ) αριθ. 37/2010.

**Κανονισμό (ΕΚ) 854/2004** : Σύμφωνα με τον Κανονισμό 854/2004 καθορίζονται ειδικές διατάξεις για την οργάνωση των επίσημων ελέγχων στα προϊόντα ζωικής προέλευσης που προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

## 4.2 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Η Ελλάδα, ως μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει δεσμευτεί να προσαρμόσει το νομοθετικό της πλαίσιο ώστε να ανταποκρίνεται στην ευρωπαϊκή γραμμή.

Σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (<http://www.minagric.gr/index.php/el/for-farmer-2/animal-production/ktiniatrikafarmakeytika/1502-nomktiniatrfarmakon>) η ισχύουσα νομοθεσία (τελευταία επίσκεψη : 08/01/2021) για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνει:

- **Νόμος 4711/2020(ΦΕΚ Α΄145/29.09.2020)** «Απλούστευση πλαισίου άσκησης οικονομικών δραστηριοτήτων αρμοδιότητας Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων και άλλες διατάξεις».
- **Νόμος 4691/2020(ΦΕΚ Α΄108/09.06.2020)** Ρυθμίσεις αρμοδιότητας του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων για την αναβάθμιση και τον εκσυγχρονισμό του αγροτικού τομέα και άλλες διατάξεις.
- **Νόμος 2538/01.12.1997** Τροποποίηση της κείμενης νομοθεσίας για τα γεωργικά και κτηνοτροφικά φάρμακα , ρύθμιση χρεών συνεταιριστικών οργανώσεων και άλλες διατάξεις.
- **Νόμος 3698/02.10.2008** Ρυθμίσεις θεμάτων κτηνοτροφίας και άλλες διατάξεις.
- **Νόμος 3955/20.04.2011** Ενιαίο Μητρώο Εμπόρων Αγροτικών Προϊόντων εφοδίων και άλλες διατάξεις.
- **ΚΥΑ 282371/16.06.2006** Εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον τομέα της παραγωγής και της κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων, σε συμμόρφωση με τις Οδηγίες 2001/82/ΕΚ και 2004/28/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικα για τα κτηνιατρικά φάρμακα
- **Υ.Α 314738/03.09.2009** Τρόπος έκδοσης κτηνιατρικής συνταγής.

- **Συνταγογράφηση ναρκωτικών ουσιών για χρήση στην κτηνιατρική**  
Οι όροι και οι προϋποθέσεις διάθεσης των ναρκωτικών ουσιών, φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και σκευασμάτων καθορίζονται με τις διατάξεις των:
  - **Νόμος 3459/2006(ΦΕΚ 103 Α')** Κώδικας Νόμων για τα ναρκωτικά.
  - **Νόμος 4139/2013(ΦΕΚ 74 Α')** περί εξαρτησιογόνων ουσιών και άλλες διατάξεις.
  - **Π.Δ 148/2007(ΦΕΚ 191 Α')** Κωδικοποίηση των διατάξεων κανονιστικών διαταγμάτων & κανονιστικών υπουργικών αποφάσεων της εθνικής νομοθεσίας για τα ναρκωτικά.

- **Αιτιολογημένη συνταγή χορήγησης νεότερων κινολονών από του στόματος.**

- **ΚΥΑ 375/133799/2014(ΦΕΚ 2921 Β')** Τροποποίηση της νομοθεσίας σχετικά με τις απαιτήσεις για τη χορήγηση άδειας χονδρικής και λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

- **Κανονισμός (ΕΕ) 2019/6** για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ

- **Κανονισμός (ΕΕ)2019/4** Σχετικά με την παρασκευή, τη διάθεση στην αγορά και τη χρήση φαρμακούχων ζωοτροφών, την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) 183/2005 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και την κατάργηση της οδηγίας 90/167/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Ενώ η ισχύουσα νομοθεσία (τελευταία επίσκεψη : 08/01/2021) για τα κατάλοιπα περιλαμβάνει (<http://www.minagric.gr/index.php/el/for-farmer-2/animal-production/eprek-menu>):

- **ΠΔ 259/1998 (ΦΕΚ Α'191/12.08.1998)** "Περί απαγορεύσεως της χρησιμοποίησεως ορισμένων ουσιών και λήψεως μέτρων ελέγχου για ορισμένες ουσίες και τα κατάλοιπα τους σε ζώντα ζώα και στα προϊόντα τους..."
- **ΠΔ 233/2005 (ΦΕΚ Α'281/16.11.2005)** "Τροποποίηση διατάξεων του μέρους Α' του ΠΔ 59/1998"
- **ΠΔ 162/2009 (ΦΕΚ Α'200/01.10.2009)** "Τροποποίηση του ΠΔ 259/1998"
- **ΠΔ 79/2007 (ΦΕΚ Α'95/03.05.2007)** "Συμπληρωματικά μέτρα εφαρμογής πακέτου υγιεινής τροφίμων ζωϊκής προέλευσης"
- **Νόμος 4235/2014 (ΦΕΚ Α'32/11.02.2014)** "Κυρώσεις"

#### 4.3 ΕΘΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ 2019-2023

Το Εθνικό Σχέδιο Δράσης (ΕΣΔ) 2019-2023 αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής διαμορφώθηκε στο πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας, με τη συνεργασία του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων και του Υπουργείου Περιβάλλοντος & Ενέργειας. Σκοπός του είναι ο περιορισμός της κατανάλωσης αντιβιοτικών τόσο από τους ανθρώπους όσο και από τα ζώα. Αποτελεί μία προσπάθεια να ρυθμιστεί η χρήση αντιβιοτικών ουσιών ακολουθώντας μία ορθολογική στρατηγική, που δεν στηρίζεται αποκλειστικά σε θεσμικές και νομοθετικές παρεμβάσεις, αλλά στην πρόληψη, την ενημέρωση, την έρευνα και την ευαισθητοποίηση των ανθρώπων. Έχει 6 στόχους- πεδία δράσης (ΕΣΔ, 2019):

1. Επιτήρηση
2. Πρόληψη και Έλεγχο Λοιμώξεων
3. Συνετή χρήση αντιμικροβιακών ουσιών
4. Ενημέρωση, Εκπαίδευση, Ευαισθητοποίηση
5. Έρευνα και Ανάπτυξη
6. Συνεργασίες

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΚΡΕΑΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

#### 5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το κρέας είναι το πιο πολύτιμο ζωικό προϊόν. Αποτελείται από πρωτεΐνες και αμινοξέα, μέταλλα, λίπη και λιπαρά οξέα, βιταμίνες και άλλα βιοδραστικά συστατικά, και μικρές ποσότητες υδατανθράκων. Από διατροφική άποψη, η σημασία του κρέατος πηγάζει από την υψηλής ποιότητας πρωτεΐνη του, που περιέχει όλα τα απαραίτητα αμινοξέα και εξαιρετικά βιοδιαθέσιμα μέταλλα και βιταμίνες (FAO, 2020).

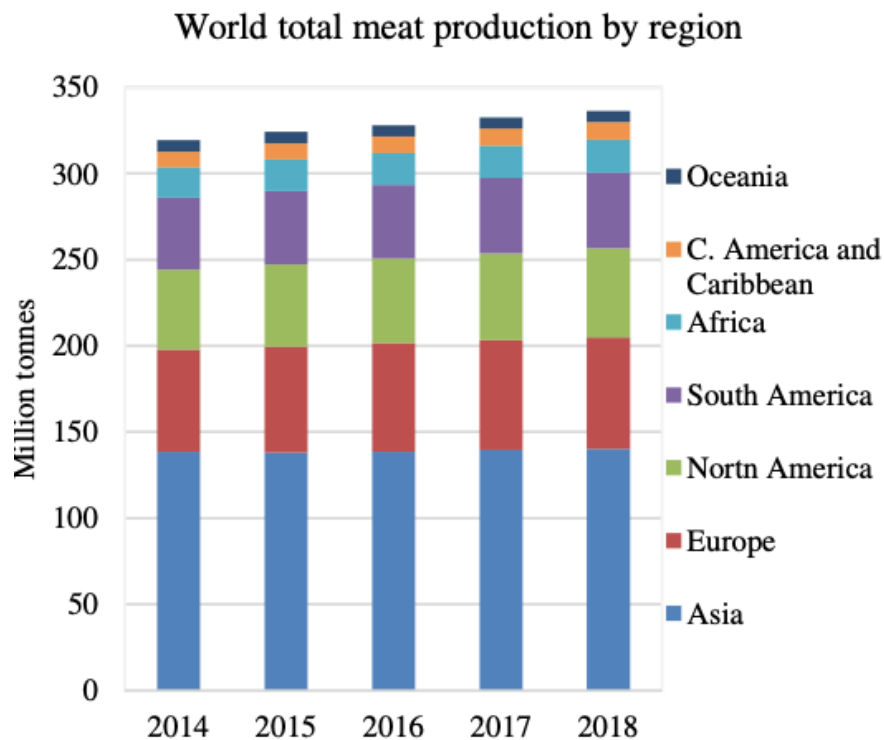
Ενώ η κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος είναι σχετικά στατική στον ανεπτυγμένο κόσμο, η ετήσια κατά κεφαλή κατανάλωση κρέατος διπλασιάστηκε από το 1980 στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο αυξανόμενος πληθυσμός και τα υψηλότερα εισοδήματα, μαζί με τις μεταβαλλόμενες προτιμήσεις στην κατανάλωση τροφίμων αυξάνουν τη ζήτηση για ζωικά προϊόντα (FAO, 2020).

Η παγκόσμια παραγωγή κρέατος προβλέπεται να διπλασιαστεί έως το 2050, με την μεγαλύτερη αύξηση να αναμένεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η αναπτυσσόμενη αγορά κρέατος παρέχει μια σημαντική ευκαιρία για τους κτηνοτρόφους και τους μεταποιητές κρέατος σε αυτές τις χώρες. Ωστόσο, η αύξηση της ζωικής παραγωγής και η ταυτόχρονη ασφαλής και υγιεινή επεξεργασία και εμπορία προϊόντων κρέατος αποτελεί μεγάλη πρόκληση (FAO, 2020).

Η παγκόσμια παραγωγή κρέατος το 2018 εκτιμάται ότι έφθασε τους 336,4 εκατομμύρια τόνους, αύξηση 1,2% από το 2017. Η αύξηση αυτή κατά κύριο λόγο προήλθε από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, την Ευρωπαϊκή Ένωση και τη Ρωσική Ομοσπονδία, αλλά αντισταθμίστηκε εν μέρει από την πτώση στην Κίνα και τη στασιμότητα στη Βραζιλία, δύο από τους μεγαλύτερους παραγωγούς κρέατος στον κόσμο. Ο όγκος παραγωγής κρέατος αυξήθηκε σε όλες τις μεγάλες περιοχές του κόσμου, ειδικά στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, κυρίως λόγω της βελτίωσης της παραγωγικότητας, καθώς οι χώρες εισήγαγαν ορθές πρακτικές διαχείρισης, βελτιωμένες διαδικασίες παραγωγής και νέα τεχνολογία. Επιπλέον, η ζήτηση σε ορισμένα μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής κατά το πρώτο εξάμηνο του έτους, στην Ευρωπαϊκή Ένωση κατά τους

καλοκαιρινούς μήνες και η Αυστραλία σχεδόν καθ 'όλη τη διάρκεια του έτους, οδήγησαν σε μεγαλύτερη σφαγή ζώων.

Στο παρακάτω διάγραμμα, φαίνεται η εξέλιξη της παγκόσμιας παραγωγής ανά ήπειρο, κατά τη χρονική περίοδο 2014-2018 (διάγραμμα 5.1)



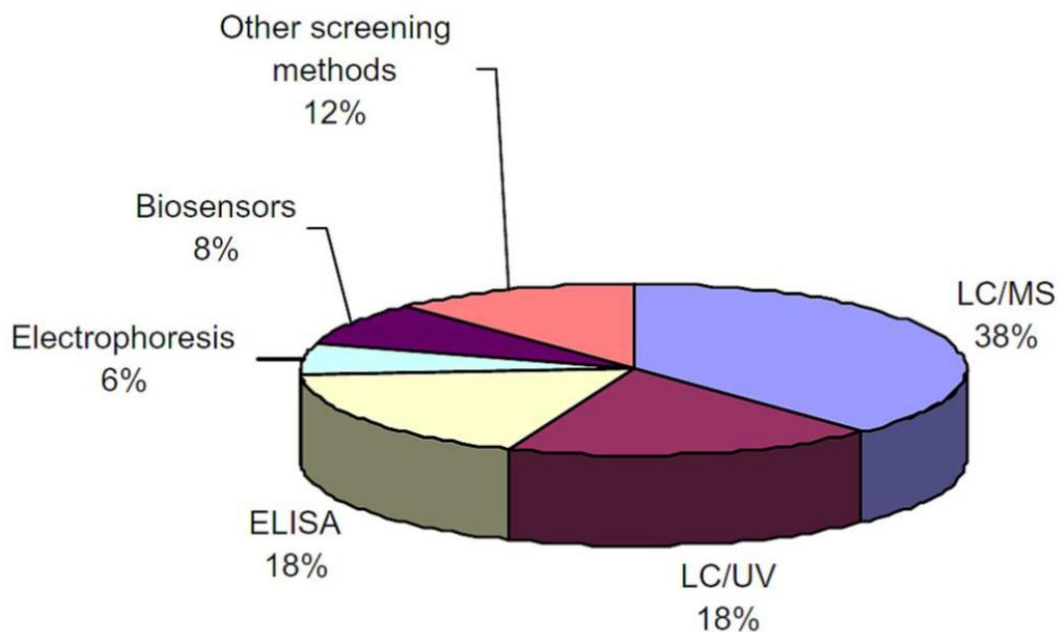
Διάγραμμα 5.1 : Παγκόσμια παραγωγή κρέατος ανά ήπειρο

Πηγή: FAO, 2019

Είναι γεγονός ότι η αυξημένη ζήτηση και κατανάλωση κρέατος και κρεατοσκευασμάτων εντείνει την ανάγκη για τον έλεγχο και τον περιορισμό της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα. Οι καταναλωτές και οι αρμόδιες υπηρεσίες ελέγχου ανησυχούν ιδιαίτερα για τα κατάλοιπα αντιβιοτικών στα ζώα που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων. Η παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών στα τρόφιμα είναι προβληματική από πολλές απόψεις, όπως η αντοχή των βακτηρίων στο αντιβιοτικό, η εμφάνιση υπερευαισθησίας, η απλασματική αναιμία σε ανθρώπους που παρουσιάζουν ευαισθησία, η μείωση των βακτηρίων γαλακτικού οξέος της ανθρώπινης μικροχλωρίδας. Είναι απαραίτητο, όπως αναφέρθηκε, για την ασφάλεια των τροφίμων να υπάρχουν κατάλληλες μέθοδοι διαλογής για γρήγορο έλεγχο, με υψηλή ευαισθησία, χαμηλό κόστος και εύκολη προετοιμασία δείγματος για τον προσδιορισμό αυτών των καταλοίπων σε όλα τα στάδια παραγωγής και εμπορίας. (Ahmed et al., 2017).

Έχουν αναπτυχθεί αρκετές αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των καταλοίπων των αντιβιοτικών στο κρέας και τα παραγόμενα προϊόντα του. Οι αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευση αντιβιοτικών μπορούν να ομαδοποιηθούν σε επιβεβαιωτικές (confirmatory) και διαλογής (screening). Οι επιβεβαιωτικοί προσδιορισμοί βασίζονται συνήθως στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της ελεγχόμενης ουσίας στο δείγμα. Χαρακτηριστικές επιβεβαιωτικές μέθοδοι (confirmatory) είναι η υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με τη φασματομετρία μάζας (LC-MS) ή ο συνδυασμός υγρής χρωματογραφίας και υπέρυθρης ακτινοβολίας (LC-UV) ή η ηλεκτροφόρηση. Η εφαρμογή αυτών των μεθόδων είναι περιορισμένη λόγω ότι είναι χρονοβόρες, δαπανηρές ως προς τον εξοπλισμό και τα αντιδραστήρια, απαιτούν εξειδικευμένους αναλυτές, ενώ η προετοιμασία δειγμάτων παρουσιάζει δυσκολίες. Ωστόσο παρουσιάζουν ακρίβεια και υψηλή ευαισθησία. Οι μέθοδοι διαλογής (screening) προσδιορίζουν μία ουσία ή μία οικογένεια ουσιών και συνήθως αποδίδουν ημιποσοτικές μετρήσεις. Σκοπός τους είναι να αποφασιστεί εάν ένα δείγμα περιλαμβάνει ή όχι ένα κατάλοιπο. Σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί μία κατάλληλη μέθοδος για την επαλήθευση, αναγνώριση και ποσοτικοποίηση του υπολείμματος. Αυτή η προσέγγιση θεωρείται χρήσιμη καθώς παρουσιάζει χαμηλή πιθανότητα ψευδώς θετικών δεδομένων, εύκολη λειτουργία, απλότητα, γρήγορη περίοδο ανάλυσης, λογικό κόστος και καλή επιλεκτικότητα (Mungroo & Neethirajan, 2014 ; Ahmed et al., 2017).

Στο παρακάτω διάγραμμα (διάγραμμα 5.2) φαίνονται οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των αντιβιοτικών στα τρόφιμα.



Διάγραμμα 5.2 : Σχηματική αναπαράσταση αναλυτικών μεθόδων για ανίχνευση αντιβιοτικών στα τρόφιμα

Πηγή: Mungroo & Neethirajan, 2014

## 5.2 ELISA

Ο ανοσοπροσφητικός προσδιορισμός συνδεδεμένος με ένζυμο (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay -ELISA) είναι μια κοινή ορολογική τεχνική για την ανίχνευση αντιγόνων και αντισωμάτων. Στηρίζεται στο γεγονός ότι τα περισσότερα μικροβιακά είδη έχουν τουλάχιστον ένα μοναδικό αντιγόνο, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία μονοκλωνικών αντισωμάτων (Galarini et al, 2014).

Η μέθοδος ELISA χωρίζεται σε δύο μορφές προσδιορισμών: άμεση ELISA και έμμεση ELISA. Η άμεση ELISA περιλαμβάνει τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Η έμμεση ELISA περιλαμβάνει την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου αντισώματος σε ένα δείγμα, όπως ορός (Galarini et al, 2014).

Είναι μία μέθοδος με μεγάλη ευαισθησία και εξειδίκευση. Επιτρέπει την ανίχνευση πολλαπλών δειγμάτων, ταυτόχρονα, σε σύντομο χρονικό διάστημα, εξασφαλίζοντας έτσι την πρακτικότητα και την ευκολία όσο αφορά τις δοκιμές μεγάλης κλίμακας. Απαιτείται δείγμα μικρού όγκου (Wang et al, 2009)



Τα προβλήματα που παρουσιάζει είναι ότι λόγω της προεπεξεργασίας στην οποία απαιτείται να υποβληθεί το δείγμα για καθαρισμό, αποδεικνύεται χρονοβόρα. Είναι μία διαδικασία που έχει σχετικά υψηλό κόστος και η ανίχνευση της προσδιοριζόμενης ουσίας δεν γίνεται σε πραγματικό χρόνο (Petz et al, 2009)

Οι Wang et al (2009) προσδιόρισαν με τη ELISA κατάλοιπα νεομυκίνης σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Το όριο ανίχνευσης της μεθόδου ήταν 5  $\mu\text{g} / \text{kg}$  σε χοίρους, μυσ κοτόπουλου, ψάρι και γάλα, 10  $\mu\text{g} / \text{kg}$  σε νεφρά ζώων και 20  $\mu\text{g} / \text{kg}$  σε αυγό, αντίστοιχα. Οι δοκιμές ELISA επικυρώθηκαν με HPLC και τα αποτελέσματα έδειξαν καλή συσχέτιση ( $r^2$ ) που ήταν μεγαλύτερη από 0,9 (Wang et al., 2009).

Οι Galarini et al (2014) με τη μέθοδο ELISA μελέτησαν δείγματα τροφίμων ζωικής προέλευσης (κρέας, αυγά, γάλα και μέλι) και ζωοτροφές για υπολείμματα 11 σουλφοναμιδών, σύμφωνα με την απόφαση 2002/657/EK της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Τα όρια ανίχνευσης ήταν χαμηλότερα ή ίσα με 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  για το κρέας, τα αυγά και το γάλα, 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  για το μέλι και 2  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  για τα τρόφιμα. Όσα δείγματα βρέθηκαν ύποπτα για την παρουσία σουλφοναμιδών αναλύθηκαν ξανά με μία κατάλληλη επιβεβαιωτική μέθοδο (Galarini et al, 2014).

### 5.3 LC-MS

Η σύζευξη LC-MS είναι ένα αποτελεσματικό σύστημα προσδιορισμού αντιβιοτικών σε τρόφιμα, ιδιαίτερα ευαίσθητο και με τη δυνατότητα να χειριστεί σύνθετα μείγματα. Ωστόσο είναι μία χρονοβόρα διαδικασία, με χαμηλή απόδοση και ακριβή λόγω των διαδικασιών δειγματοληψίας και καθαρισμού που προηγούνται. Επίσης, απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβό εξοπλισμό (Mungroo & Neethirajan, 2014).

Οι Bousova et al (2017) ανέπτυξαν μια μέθοδος πολλαπλών εφαρμογών για τον προσδιορισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό 36 αντιβιοτικών από επτά διαφορετικές χημικές κατηγορίες (αμινογλυκοσίδες, μακρολίδες, λινκοσαμίδες, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, κινολόνες και τριμεθοπρίμη) χρησιμοποιώντας υγρή χρωματογραφία - φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS). Η μέθοδος βελτιστοποιήθηκε για την ανίχνευση αντιβιοτικών στο κρέας κοτόπουλου. Τα δείγματα υποβλήθηκαν σε εκχύλιση με μείγμα ακετονιτριλίου: 2% τριχλωροοξικό οξύ (σε αναλογία όγκων

45:55), ακολούθησε φυγοκέντρωση και διήθηση και καθαρισμός χρησιμοποιώντας χρωματογραφία τυρβώδους ροής (Bousova et al, 2013). Η τυρβώδης χρωματογραφία ροής (turbulent flow chromatography – TFC) αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 και συνδυάζει την παραδοσιακή στήλη στατικής φάσης και τον «αποκλεισμό μεγέθους» για να διαχωρίσει μακρομόρια, όπως πρωτεΐνες, από μικρότερα μόρια. Χρησιμοποιείται στη γραμμή λειτουργίας για τον καθαρισμό δειγμάτων βιολογικής φύσης σε εφαρμογές LC-MS. Αφού το δείγμα εγχυθεί σε μια στήλη που χρησιμοποιεί TFC, ο υψηλός ρυθμός ροής (1,5-5,0 mL / min) δημιουργεί συνθήκες τυρβώδους ροής μέσα στη στήλη. Τα μικρά μόρια της αναλυόμενης ουσίας συγκρατούνται μέσω διάχυσης στους πόρους των σωματιδίων, ενώ το πρωτεϊνούχο υλικό οδηγείται προς απόρριψη. Μόλις οι ενώσεις ενδιαφέροντος εξάγονται από τη βιολογική μήτρα, εκλούνται από αυτήν τη στήλη στην αναλυτική στήλη (Mosford, 2017).

Η χρήση αυτής της αυτοματοποιημένης γραμμικής (on-line) τεχνικής επέτρεψε να αναλύεται μεγαλύτερος αριθμός δειγμάτων ανά ημέρα από ό, τι με μια παραδοσιακή τεχνική καθαρισμού (π.χ. εκχύλιση στερεάς φάσης). Η βελτιστοποιημένη μέθοδος επικυρώθηκε σύμφωνα με την οδηγία 2002/657 / ΕΚ της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Η εσωτερική επικύρωση πραγματοποιήθηκε με ενίσχυση του τυφλού πλέγματος σε τρία επίπεδα 0,5, 1,0 και 1,5 ανώτατο όριο υπολειμμάτων, ή αντίστοιχα, σε συγκεντρώσεις όσο το δυνατόν χαμηλότερες για ουσίες χωρίς ανώτατο υπολειμματικό όριο. Η ακρίβεια όσον αφορά την επαναλαμβανόμενη τυπική απόκλιση κυμαίνεται από 3 έως 28% και οι τιμές ανάκτησης κυμαίνονται μεταξύ 80 και 120% στις περισσότερες περιπτώσεις. Όλες οι υπολογισμένες παράμετροι επικύρωσης είναι σύμφωνα με τις νομοθετικές απαιτήσεις (Bousova et al, 2013)..

Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατόν να προσδιοριστούν και να ποσοτικοποιηθούν 36 υπολείμματα αντιβιοτικών από επτά διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων στο κρέας κοτόπουλου. Για την επικύρωση της μεθόδου, οι Bousova et al, (2013) χρησιμοποίησαν 20 δείγματα διαφόρων προϊόντων από κρέας κοτόπουλου και κρέας κοτόπουλου από την τοπική αγορά. Για την ακρίβεια αναλύθηκαν τέσσερα δείγματα λουκάνικων, πέντε δείγματα σαλαμιού, πέντε δείγματα ζαμπόν, τρία δείγματα ωμού κρέατος κοτόπουλου και δύο δείγματα τροποποιημένου κρέατος κοτόπουλου. Καμία από τις 36 υπολειμματικές αντιβιοτικές ουσίες δεν ανιχνεύθηκαν σε οποιοδήποτε από τα δείγματα, εκτός από την ενροφλοξασίνη (enrofloxacin) που εντοπίστηκε σε ένα δείγμα ζαμπόν κοτόπουλου σε συγκέντρωση  $19,9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , η

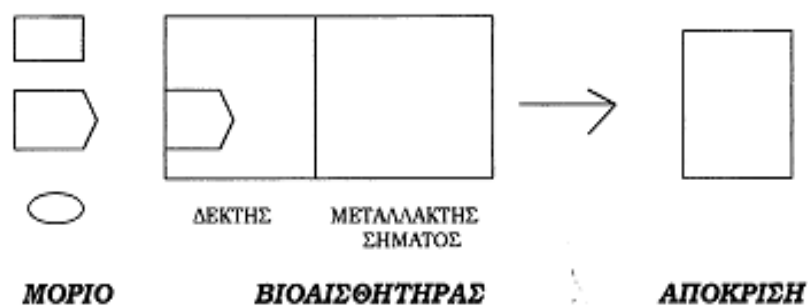
οποία όμως ήταν μέσα στα νόμιμα πλαίσια καθώς το ανώτατο υπολειμματικό όριο έχει καθοριστεί στα  $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$  (Bousova et al, 2013).

Οι Chen et al (2019) περιέγραψαν μία μέθοδο ανάλυσης πολλαπλών κατηγοριών αντιβιοτικών σε χοιρινό κρέας με σύζευξη UPLC-QMS (Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής απόδοσης- Τετραπολικό φασματοόμετρο μαζών). Τριάντα επτά (37) διαφορετικά αντιβιοτικά μετρήθηκαν στα δείγματα συμπεριλαμβανομένων των  $\beta$ -λακταμών, τετρακυκλινών, σουλφοναμιδίων, φθοροκινολονών και μακρολιδίων. Η μέθοδος παρουσίασε υψηλή ευαισθησία με τα όρια ανίχνευσης (LODs) να κυμαίνονται από  $0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$  έως και  $2,9 \mu\text{g.kg}^{-1}$  (Chen et al, 2019)

#### 5.4 ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

Οι βιοαισθητήρες χρησιμοποιούν μία ημι-ποσοτική προσέγγιση, η οποία τους καθιστά μία πολύ πρακτική λύση για την ευρεία ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών σε ζώα, συμπεριλαμβανομένων των αγροκτημάτων και των σφαγείων. Ωστόσο οι βιοαισθητήρες έχουν περιορισμούς όσο αφορά τη σταθερότητα και την αποστείρωση (Mungroo & Neethirajan, 2014).

Τα μηχανικά στοιχεία ενός βιοαισθητήρα είναι μία συσκευή μετατροπής και ένα στοιχείο αναγνώρισης. Ο μετατροπέας χρησιμοποιείται για την ανίχνευση οποιωνδήποτε επαφών μεταξύ ζεύγους συγγενών ουσιών μετατρέποντας τη βιολογική απόκριση σε χρήσιμα ηλεκτρικά σήματα (Mungroo & Neethirajan, 2014).



Εικόνα 5.1 : Σχηματική απεικόνιση βιοαισθητήρα

Πηγή: [https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3673/1/02\\_chapter\\_7.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3673/1/02_chapter_7.pdf)

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν οι βιοαισθητήρες είναι ότι ανιχνεύουν μη πολικά μόρια, έχουν υψηλή εξειδίκευση, μικρό χρόνο απόκρισης, και έλεγχο μεγάλης διάρκειας. Η εφαρμογή τους είναι πρακτική σε πραγματικό χρόνο για βιομηχανική χρήση.

Σημειώνεται, ωστόσο, ότι δεν μπορούν να υποστούν θερμική αποστείρωση λόγω της πιθανότητας καταστροφής του βιολογικού στοιχείου που φέρουν. Η σταθερότητα του βιολογικού υλικού (κύτταρο, αντίσωμα, ιστός κ.λπ.) εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες του μορίου υπό περιβαλλοντικές συνθήκες (pH, θερμοκρασία, ιόν) Παρουσιάζεται πιθανώς κίνδυνος μόλυνσεων κυττάρων σε βιοαισθητήρες μέσω διάχυσης ουσιών σε μεμβράνη (Mungroo & Neethirajan, 2014).

## 5.5 ANIXNEYΣH ANTIBIOTIKΩN SE KPEAS KAI KPEATOSKEΥAΣMATA

### 5.5.1 ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ

Ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών χρησιμοποιείται στα πουλερικά. Τα κατάλοιπα αντιβιοτικών στο κρέας τους μπορούν να δημιουργήσουν ορισμένους κινδύνους για την υγεία του ανθρώπου, μεταξύ των οποίων είναι ευαισθησία στα αντιβιοτικά, αλλεργικές αντιδράσεις, πιθανή μετάλλαξη των κυττάρων, διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας και ανάπτυξη βακτηριακής αντίστασης στα αντιβιοτικά (Sajid et al, 2016).

Ο Sajid et al. (2016) διεξήγαγαν μία έρευνα με σκοπό ανιχνεύσουν τα κατάλοιπα αντιβιοτικών στο κρέας πουλερικών. Κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης συλλέχθηκαν συνολικά 80 δείγματα νεφρών και ήπατος πουλερικών. και εξετάστηκαν για ανίχνευση διαφορετικών καταλοίπων αντιβιοτικών. Σε διαφορετικά επίπεδα pH, σε τρυβλία με άγαρ και κατάλληλο θρεπτικό υλικό εμβολιάστηκαν οι μικροοργανισμοί : *Escherichia coli* σε pH = 6, 7 και *Staphylococcus aureus* σε pH = 8 και pH = 9. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν στα τρυβλία δίσκοι με τα δείγματα. Οδηγήθηκαν για επώαση στους 37°C για 18 -24 ώρες. Από τα 80 δείγματα μόνο 4 δείγματα βρέθηκαν θετικά για υπολείμματα αντιβιοτικών. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις καταλοίπων αντιβιοτικών που βρέθηκαν σε αυτούς τους ιστούς ήταν η τετρακυκλίνη (8%) ακολουθούμενη από αμπικιλίνη (4%), στρεπτομυκίνη (2%) και αμινογλυκοζίδες (1%) σε σύγκριση με άλλα αντιβιοτικά όπως σουλφοναμίδες, νεομυκίνη και γενταμυκίνη (Sajid et al., 2016).

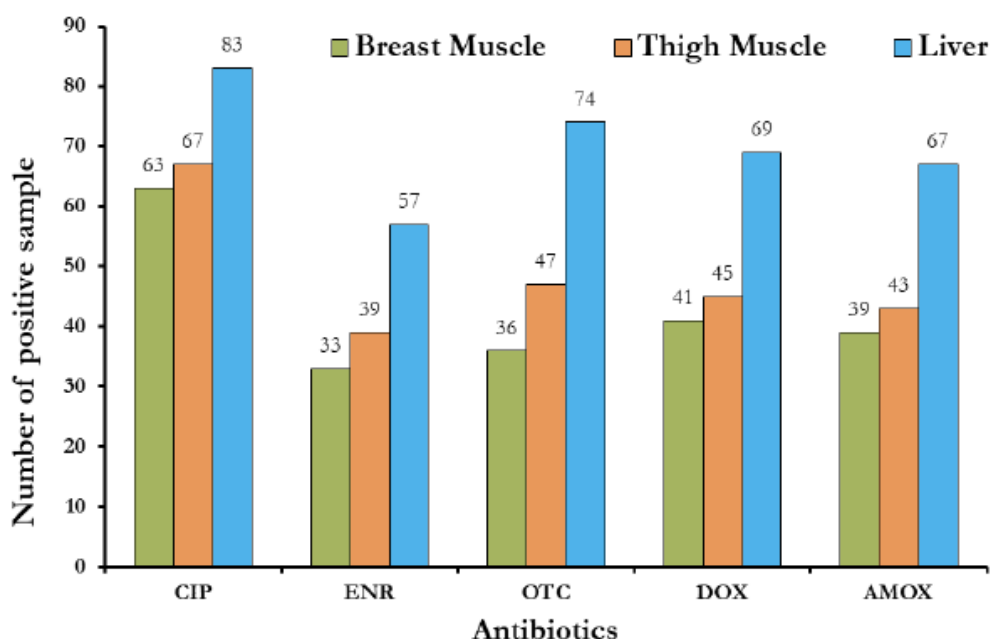
Οι Al Mashhadany et al. (2018) ερεύνησαν την εμφάνιση καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας πουλερικών στην πόλη Αρμπίλ (Erbil – πρωτεύουσα του Ιρακινού Κουρδιστάν) και την επίδραση της θερμικής επεξεργασίας σε αυτά τα υπολείμματα. Τα δείγματα που εξετάστηκαν, επιλέχθηκαν τυχαία από διάφορα σημεία πώλησης της πόλης. Κάθε δείγμα χωρίστηκε σε τρία μέρη. Το πρώτο μέρος χωρίστηκε, επίσης, στα δύο και το ένα χρησιμοποιήθηκε για την άμεση ανίχνευση αντιβιοτικών ενώ, το άλλο οδηγήθηκε σε βρασμό (100°C/30min) και μετά σε ανίχνευση. Το δεύτερο μέρος διατηρήθηκε στο ψυγείο στους 4 ° C για τρεις ημέρες και το τρίτο μέρος στους -18 ° C για 4 εβδομάδες πριν υποβληθούν σε εξέταση. Συνολικά εξετάστηκαν 45 μύες από το μαστό των ζώων, 45 μύες του μηρού και 45 ιστοί από το συκώτι με άμεση μικροβιολογική μέθοδο (Al Mashhadany et al., 2018).

Το ποσοστό θετικότητας στην παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών ήταν (11,1%), με το υψηλότερο ποσοστό στο ήπαρ (17,8%), στη συνέχεια στο μηρό (8,9%) και στο στήθος (6,7%). Η τιμή του ( $p < 0,05$ ) (0,000) έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ της παρουσίας καταλοίπων αντιβιοτικών. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές ( $p < 0,05$ ) στη σχέση μεταξύ μηνών και συχνότητας εμφάνισης υπολειμμάτων αντιβιοτικών σε συνολικά δείγματα κρέατος πουλερικών κατά το διάστημα της έρευνας. Ο Ιανουάριος, ο Δεκέμβριος και ο Φεβρουάριος λαμβάνουν το μεγαλύτερο ποσοστό ανίχνευσης (20,8%), (18,5%) και (12,5%) αντίστοιχα. Αυτή η μελέτη κατέγραψε ότι η ψύξη στους 4 ° C για μια περίοδο 3 ημερών και η κατάψυξη στους (-18 ° C) για μια περίοδο 4 εβδομάδων επέδρασε στα υπολείμματα του αντιβιοτικού διαμορφώνοντας διαφορετικά ποσοστά ανίχνευσης. Όσον αφορά το μαγείρεμα (βρασμός) για 30 λεπτά έδειξε πλήρη επίδραση στην ύπαρξη υπολειμμάτων αντιβιοτικών (Al Mashhadany et al., 2018).

Οι Sarker et al. (2018) συνέλεξαν συνολικά 160 δείγματα κρέας κοτόπουλων (στήθος, μηροί και συκώτι) , από αγορές και αγροκτήματα από διαφορετικές περιοχές του Μπαγκλαντές. Μετά από εκχύλιση με κατάλληλους διαλύτες πραγματοποιήθηκε TLC. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα σιπροφλοξασίνης (CIP), ενροφλοξασίνης (ENR), οξυτετρακυκλίνης (OTC), αμοξικιλίνης (AMOX) και δοξυκυκλίνης (DOX) σε μεθανόλη. Τα δείγματα επισημάνθηκαν σε πλάκες TLC που μεταφέρθηκαν σε θάλαμο TLC που περιείχε ακετόνη-μεθανόλη (1: 1) ως κινητή φάση. Ο συντελεστής κατακράτησης ( $R_f$ ) υπολογίστηκε αφού παρατηρήθηκαν τα χρωματογραφήματα σε υπεριώδες φως στα

256 nm. Η ίδια τιμή Rf του προτύπου και του δείγματος θεωρείται παρόμοια ένωση (Sarker et al.,2018)

Το δείγμα του ήπατος ήταν ως επί το πλείστον θετικό για κατάλοιπα αντιβιοτικών ακολουθούμενο από μυς μηρών και μυών μαστού. Η συχνότητα των υπολειμμάτων αντιβιοτικών ήταν υψηλότερη στο ήπαρ ακολουθούμενη από τους μηρούς και τους μαστούς (διάγραμμα 5.3). Μεταξύ των αντιβιοτικών σιπροφλοξασίνη κατατάσσεται στην κορυφή σε όλους τους τύπους δειγμάτων. Ο μεγαλύτερος αριθμός δειγμάτων ήπατος παρουσιάστηκε θετικό αποτέλεσμα για τουλάχιστον ένα από τα αντιβιοτικά που ελέγχθηκαν (Sarker et al.,2018).



Διάγραμμα 5.3 : Ραβδόγραμμα των θετικών αποτελεσμάτων της έρευνας των Sarker et al.(2018)

Πηγή: Sarker et al.,2018

### 5.5.2 ΧΟΙΡΟΙ

Οι Kyriakides et al, (2020) για την έρευνα τους χρησιμοποίησαν πρωτότυπα αναλυτικά δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα των 45 κοινά χρησιμοποιούμενων κτηνιατρικών αντιμικροβιακών δειγμάτων ωμού χοιρινού κρέατος στην Κύπρο για έξι συνεχόμενα έτη μεταξύ 2012 και 2017. Οι αρμόδιες υπηρεσίες συνέλεξαν συνολικά, 15.484 δείγματα ωμού χοιρινού κρέατος από εγκεκριμένα σφαγεία που βρίσκονται

μεταξύ των πέντε περιοχών της Κυπριακής Δημοκρατίας: Λευκωσία, Λεμεσός, Πάφος, Λάρνακα και Αμμόχωστος. Τα δείγματα εξετάστηκαν για υπολείμματα αντιβιοτικών με μικροβιολογική εξέταση μέθοδος. Συνολικά 1766 δείγματα τα οποία βρέθηκαν ύποπτα θετικά για αντιμικροβιακά υπολείμματα και αναλύθηκαν περαιτέρω μέσω μιας διαδοχικής επιβεβαιωτικής μεθόδου LC-MS / MS Δεκατρία κτηνιατρικά αντιμικροβιακά εντοπίστηκαν σε 596 θετικά δείγματα, με συχνότητα ανίχνευσης 3,8% και εννέα αντιμικροβιακά υπερέβησαν τα όρια μέγιστου υπολείμματος. Η εκτιμώμενη ημερήσια δόση έκθεσης βρέθηκε να είναι μικρότερη από 1,8μg / kg / ημέρα για όλες τις ενώσεις τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες άνω των είκοσι ετών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το ωμό χοιρινό κρέας, δεν παρουσιάζει πιθανό κίνδυνο για την υγεία μέσω της κατανάλωσής του στην Κύπρο (Kyriakides et al., 2020).

### 5.5.3 ΒΟΟΕΙΔΗ

Οι Ibrahim et al. (2010) πραγματοποίησαν μία έρευνα σε 50 σφαγμένα βοειδή στο μητροπολιτικό σφαγείο Sokoto στη Νιγηρία για κατάλοιπα αντιβιοτικών. Εφάρμοσαν δοκιμασία μικροβιακής αναστολής χρησιμοποιώντας τους μικροοργανισμούς *Bacillus stearothermophilus* και το *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 44% των δειγμάτων των σφαγέντων βοειδών ήταν θετικά σε ένα ή σε περισσότερα κατάλοιπα αντιβιοτικών. Η πενικιλίνη με ποσοστό 14% ήταν η ουσία που είχε τον υψηλότερο ρυθμό εμφάνισης, ακολουθούμενο από την τετρακυκλίνη σε ποσοστό 8% και τη στρεπτομυκίνη σε 4% σε δείγματα θετικά σε μία μόνο πλάκα. Τα δείγματα με πολλαπλά κατάλοιπα αντιβιοτικών ήταν 9 από τα 50 (18%). Το 8% περιείχε τετρακυκλίνη, στρεπτομυκίνη και πενικιλίνη, το 4% τετρακυκλίνη και στρεπτομυκίνη, το 1% τετρακυκλίνη και πενικιλίνη και το 4% πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη. Η έρευνα αυτή παρουσίασε ιδιαίτερα ανησυχητικά αποτελέσματα για τη Νιγηρία. Τα υπολείμματα φαρμάκων διοχετεύονται στην αλυσίδα τροφίμων ενισχύοντας όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία (Ibrahim et al, 2010).

Ο Al Mashhadany (2019) μελέτησε 250 δείγματα νωπών δειγμάτων βοειδών από σφάγια νεαρών (125 δείγματα) και ενηλικών βοειδών(125 δείγματα) από αγορές λιανικής στην πόλη Erbil, τα οποία αναλύθηκαν μικροβιολογικά σε πλάκες προ-

εμβολιασμένες με *Bacillus subtilis* για την ύπαρξη καταλοίπων αντιβιοτικών. Ανιχνεύθηκε ένα ποσοστό θετικότητας ίσο με 10,8%. Καθώς δείγματα ελήφθησαν για ένα διάστημα μερικών μηνών , από το Γενάρη 2018 ως το Ιούνιο 2018 (~20 ανά μήνα), παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό θετικότητας παρουσιάστηκε τον Ιανουάριο (10,8%). Η θερμική επεξεργασία του τροφίμου (100°C/30 min) απενεργοποίησε πλήρως τα κατάλοιπα αντιβιοτικών έναντι του προσβεβλημένου βακτηρίου (Al -Mahhadany, 2019).

#### 5.5.4 ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΛΛΑ ΕΙΔΗ ΚΡΕΑΤΟΣ Ή ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΕΙΔΗ ΚΡΕΑΤΟΣ

Οι Ramatla et al. (2017) μελέτησαν τα επίπεδα καταλοίπων τεσσάρων αντιβιοτικών, (σιπροφλοξασίνη, στρεπτομυκίνη, τετρακυκλίνη και σουλφαναμιδης) που χρησιμοποιούνται συνήθως σε δείγματα ωμού κρέατος χρησιμοποιώντας τρεις αναλυτικές μεθόδους (ELISA, TLC και HPLC). Συνολικά αναλύθηκαν 150 δείγματα ωμού κρέατος (κοτόπουλο, μοσχάρι, χοιρινό) από διάφορα σημεία πώλησης στη Βόρεια Αφρική. Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 5.1, η ανάλυση ELISA έδειξε ότι 56, 34, 18 και 25,3% των δειγμάτων ήταν θετικά για υπολείμματα σιπροφλοξασίνης, στρεπτομυκίνης, σουλφαναμιδης και τετρακυκλίνης αντίστοιχα, ενώ η TLC και η HPLC ανίχνευσαν 21,4, 29,4, 92,5 και 14,6% και 8,3, 41,1, 88,8, και 14,6% των δειγμάτων θετικά. Οι μέσες τιμές για υπολείμματα σιπροφλοξασίνη και στρεπτομυκίνη ήταν πάνω από το όριο που προτείνει το Codex / SA MRL, ενώ το 3% των δειγμάτων περιείχε υπολείμματα πολλαπλών ουσιών. Αν και ορισμένα από τα μέσα επίπεδα καταλοίπων ήταν κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια, η συνύπαρξη πολλών ναρκωτικών καταλοίπων σε ορισμένα από τα δείγματα απαιτεί ανησυχία (Ramatla et al., 2017).



Πίνακας 5.1 : Αποτελέσματα ανάλυσης 80 δειγμάτων ωμού κρέατος Β.Αφρική

Meat Type	N	Ciprofloxacin			Streptomycin			Sulphanilamide			Tetracycline		
		ELISA (%)	TLC (%)	HPLC (%)	ELISA (%)	TLC (%)	HPLC (%)	* ELISA (%)	** TLC (%)	** HPLC (%)	ELISA (%)	TLC (%)	HPLC (%)
Chicken													
Muscle	25	14 (56)	3 (12)	Nil	9 (36)	5 (20)	3 (12)	3 (12)	3 (12)	2 (8)	5 (20)	3 (12)	3 (12)
Liver	25	18 (72)	7 (28)	2 (11)	12 (48)	8 (32)	6 (24)	7 (28)	7 (28)	7 (28)	9 (36)	8 (32)	8 (32)
Beef													
Muscle	15	14 (93)	Nil	Nil	5 (33.3)	Nil	Nil	1 (6.6)	1 (6.6)	1 (6.6)	3 (20)	Nil	Nil
Liver	17	10 (58)	4 (23.5)	1 (10)	8 (47)	6 (35.2)	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (29.4)	4 (23.5)	4 (23.5)
Kidney	18	7 (38)	Nil	Nil	8 (44)	3 (16.6)	3 (16.6)	5 (27)	4 (22.2)	4 (22.2)	5 (27.7)	2 (11.1)	2 (11.1)
Pork													
Muscle	16	8 (50)	Nil	Nil	3 (19)	1 (6.25)	Nil	Nil	Nil	Nil	3 (18.7)	1 (6.25)	1 (6.25)
Kidney	11	5 (45.5)	1 (9)	1 (9)	7 (64)	4 (36.3)	4 (36.3)	4 (36.4)	3 (27.7)	3 (27.7)	4 (36.3)	2 (18.1)	2 (18.1)
Liver	23	8 (34.7)	3 (13)	3 (13)	4 (17)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	2 (8.6)	2 (8.6)	4 (17.3)	2 (8.69)	2 (8.69)
Total Occurrence (%)	150	84 (56)	18 (21.4)	7 (8.3)	51 (34)	15 (29.4)	22 (41.1)	27 (18)	25 (92.5)	24 (88.8)	38 (25.3)	22 (14.6)	22 (14.6)

N = number of meat samples, (%) = Percentage of positive samples, \* ELISA—The combined sulphonamide standard from the kit was used for the ELISA analysis. \*\* = only positive samples from ELISA were subjected to TLC and HPLC analysis using the sulphanilamide standard.

Πηγή: Ramalta et al., 2017

Οι Wang et al., (2017) εξέτασαν την παρουσία 20 κοινών αντιβιοτικών (τρεις τετρακυκλίνες, τέσσερις φθοροκινολόνες, τρεις μακρολίδες, τρεις β-λακτάμες, τέσσερις σουλφοναμίδες και τρεις φαινόλες) σε 125 δείγματα από κοινούς τύπους κρέατος ζώων και πουλερικών, γάλα και υδρόβια προϊόντα στη Σαγκάη το 2016. Χρησιμοποίησαν για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των αντιβιοτικών ουσιών με HPLC-MS/MS και αξιολογήθηκε ο ρόλος τους στην έκθεση του ανθρώπου από την προσομοίωση Monte Carlo, μία προσεγγιστική μαθηματική μέθοδος όπου συνδυάζοντας τυχαίους αριθμούς και στατιστική. Συνολικά, 15 από τα διαλεγμένα αντιβιοτικά βρέθηκαν σε αυτά τα δείγματα και η συνολική συχνότητα ανίχνευσης τους ήταν 39,2%. Τα αντιβιοτικά βρέθηκαν στο 28,6% του κρέατος των ζώων και των πουλερικών (35,3% για το χοιρινό και 22,2% για το κοτόπουλο), 10,6% του γάλακτος και 52,1% των υδρόβιων προϊόντων. Εντοπίστηκαν τέσσερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται και στην ανθρώπινη ιατρική: η αζιθρομυκίνη ανιχνεύθηκε στο 50,0% των φιδιών, η ροξιθρομυκίνη στο 5,9% του χοιρινού κρέατος, και η χλωραμφενικόλη και η κεφραδίνη από 5,3% του γάλακτος. Η ενροφλοξασίνη και η τριμεθοπρίμη υπερέβησαν τα μέγιστα όρια καταλοίπων στο 7,7% των κυπρίνων και στο 8,3% των φιδιών, αντίστοιχα. Η εκτιμώμενη ημερήσια δόση έκθεσης από το Monte Carlo Simulation ήταν μικρότερη από 1 μg / kg / ημέρα. Τα κατάλοιπα αντιβιοτικών σε υδρόβια προϊόντα και η κατανάλωσή τους αντιστοιχούσαν στο 74,71% και στο 70,35% της συνολικής διακύμανσης της εκτιμώμενης έκθεσης σε αντιβιοτικά για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. (Wang et al., 2017)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ, & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αντιβιοτικά αποτέλεσαν μία από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις του 20<sup>ου</sup> αιώνα, τα οποία πρόσφεραν στον άνθρωπο τη δυνατότητα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μέχρι εκείνη τη στιγμή απειλούσαν τη ζωή του. Τα αντιβιοτικά διαχωρίζονται σε κατηγορίες με διάφορα κριτήρια όπως είναι η δράση τους, η χημική δομή τους, την οδό χορήγησης. Με κριτήριο την ομάδα μικροοργανισμών που ανταγωνίζονται διακρίνονται σε αντιβακτηριακά, αντιμυκητιακά και αντιπικά. Τα αντιβακτηριακά φάρμακα διακρίνονται με τη σειρά τους σε βακτηριοκτόνα και βακτηριοστατικά.

Η δράση των αντιβιοτικών στηρίζεται στην παρεμπόδιση κάποιας μεταβολικής οδού ή στην παρέμβασή τους σε κάποια ζωτικής σημασίας δομή του κυττάρου των μικροοργανισμών. Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης τους είναι:

- Αναστολείς σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Οι αντιβιοτικές ουσίες στοχεύουν σε ένα από τα στάδια σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Για παράδειγμα η φωσφομυκίνη αναστέλλει την παραγωγή του ενζύμου τρανσφεράση του ενολοπυροσταφυλικού (MurA) το οποίο δρα στο πρώτο στάδιο σύνθεσης, η D-κυκλοσερίνη αναστέλλει τη λειτουργία δύο ενζύμων στην αρχική φάση της σύνθεσης των βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων και η πενικιλίνη αναστέλλει το ένζυμο τρανσπεπτιδάση, το οποίο καταλύει τη διασταύρωση των κλώνων πεπτιδογλυκανών στη τελική φάση της βιοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος.
- Αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης. Τα αντιβιοτικά επηρεάζουν κάποια από τις υπομονάδες του ριβοσώματος. Η πλειοψηφία των ενώσεων στοχεύει στην αναστολή της επιμήκυνσης της πρωτεϊνικής αλυσίδας. Αρκετά αντιβιοτικά προσπαθούν επίσης να αναστείλουν τη λήξη και τη φάση επανέναρξης της μετάφρασης, όπως το φουσιδικό οξύ και η βλαστιδιδίνη S.
- Αναστολείς σύνθεσης των πυρηνικών οξέων. Η αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA πραγματοποιείται παρεμποδίζοντας τις διαδικασίες της αντιγραφής και της μεταγραφής των μικροοργανισμών-στόχων.
- Αναστολείς της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης. Τα αντιβιοτικά που βλάπτουν την κυτταρική μεμβράνη είναι συγκεκριμένα για κάθε ομάδα μικροοργανισμών.

- Αναστολείς σύνθεσης σημαντικών μεταβολιτών. Αποτελούν μία σχετικά νέα στρατηγική καταπολέμησης των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Για παράδειγμα, οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη. Αναστέλλουν διαφορετικά στάδια στον μεταβολισμό του φολικού οξέος.

Η χορήγηση αντιβιοτικών γρήγορα πέρασε και στην κτηνιατρική, όχι μόνο για θεραπεία, αλλά και για μεταφύλαξη, πρόληψη και ως παράγοντας αύξησης της αποδοτικότητας και της ανάπτυξης των ζώων, κυρίως όσων προορίζονταν για την παραγωγή κρέατος ή ζωικών προϊόντων. Η θεραπευτική χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων προορίζεται για ζώα που πάσχουν από ασθένεια. Μεταφύλαξη, σημαίνει ότι ασκείται μαζική θεραπεία σε μία ομάδα ζώων όπου έχουν νοσήσει ορισμένα και θέλουν να αποφύγουν την εξάπλωση της ασθένειας. Η χορήγηση θεωρείται προληπτική όταν κανένα ζώο δεν έχει εμφανίσει συμπτώματα ασθένειας και περιλαμβάνει όλα τα ζώα σε ομαδικό περιβάλλον όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Η χρήση των αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων στα ζώα βασίζεται στην καταστολή της ανάπτυξης ορισμένων γηγενών βακτηριακών ειδών του εντέρου των ζώων, τα οποία ανταγωνίζονται τον ξενιστή-ζώο για θρεπτικά συστατικά. Απορροφώντας ένα μέρος του ποσοστού των συστατικών που παρέχονται στα ζώα από τα ζωοτροφές και το νερό, εμποδίζουν την αύξηση του βάρους του ζώου. Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσει και αναπαραγωγικά οφέλη.

Σε κάθε είδος παραγωγικού ζώου επιτρέπεται η χορήγηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών ουσιών ανάλογα με τις ασθένειες που τα απειλούν συχνότερα, τις συνθήκες εκτροφής και την αντίληψη των υπευθύνων για την πολιτική χορήγησης φαρμάκων στα ζώα. Τα ποσοτικά στοιχεία για τα αντιβιοτικά φάρμακα είναι ελλιπή και οι αρμόδιοι φορείς τώρα λαμβάνουν μέτρα ώστε να καλύψουν το κενό που έχει δημιουργηθεί. Κατά την ανάπτυξη ενός στατιστικού μοντέλου από τους Van Boeckel et al. (2015) εκτιμήθηκε ότι από το 2010 ως το 2030, αναμένεται αύξηση κατά 67%, από  $63.151 \pm 1.560$  τόνους σε  $105.596 \pm 3.605$  τόνους στη χορήγηση αντιβιοτικών στα ζώα. Τα δύο τρίτα (66%) από την αύξηση αυτή αιτιολογούνται από το γεγονός ότι αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των ζώων που εκτρέφονται για την παραγωγή τροφίμων. Το υπόλοιπο ένα τρίτο (34%) καταλογίζεται σε μία αλλαγή στις γεωργικές πρακτικές.

Το 2010, οι πέντε χώρες με τα μεγαλύτερα μερίδια της αντιμικροβιακής κατανάλωσης στην παραγωγή ζωοτροφών ήταν οι : Κίνα (23%), Ηνωμένες Πολιτείες (13%), Βραζιλία (9%), Ινδία (3%) και Γερμανία (3%). Μέχρι το 2030, αυτή η κατάταξη προβλέπεται να είναι : Κίνα (30%), οι Ηνωμένες Πολιτείες (10%), Βραζιλία (8%), Ινδία (4%) και η Μεξικό (2%).

Η χρήση των αντιβιοτικών ουσιών είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξέλεγκτη και υπέρμετρη. Υπάρχουν λοιπόν ανησυχίες για τα αποτελέσματα στη δημόσια υγεία. Είναι γεγονός ότι τα κατάλοιπα αυτών των φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στην υγεία, όπως αλλεργίες ή πεπτικά προβλήματα. Το πιο σημαντικό πρόβλημα όμως είναι η ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικά στα αντιβιοτικά φάρμακα. τα οποία κινούνται μεταξύ ανθρώπου- ζώων- περιβάλλοντος προς κάθε κατεύθυνση.

Η χορήγηση υποθεραπευτικών δόσεων αντιβιοτικών για μεγάλα χρονικά διαστήματα ακόμη και σήμερα, σε πολλές περιοχές του πλανήτη, οδηγεί στην εμφάνιση βακτηριακών γονιδιακών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Τα μεταλλαγμένα γονίδια μπορούν να μεταβιβαστούν σε άλλους μικροοργανισμούς, παθογόνους για τον άνθρωπο ή στην εντερική χλωρίδα των ανθρώπων μέσω τροφίμων ή και του περιβάλλοντος.

Η ανθεκτικότητα των βακτηρίων μπορεί να είναι φυσική ή επίκτητη. Η φυσική αντίσταση ενός βακτηρίου στα αντιμικροβιακά φάρμακα μπορεί να είναι εγγενής ή να προκαλείται δηλαδή τα γονίδια να εμφανίζονται φυσικά στα βακτήρια, αλλά εκφράζονται μετά από έκθεση σε αντιβιοτικό. Η επίκτητη ανθεκτικότητα σχετίζεται με το γενετικό υλικό που περιέχει γονίδια ανθεκτικότητας. Η απόκτηση γενετικού υλικού που παρέχει ανθεκτικότητα είναι δυνατή μέσω όλων των κύριων οδών με τις οποίες τα βακτήρια αποκτούν οποιοδήποτε γενετικό υλικό: μετασχηματισμός, μεταφορά και σύζευξη , τα οποία αποτελούν την οριζόντια μεταφορά γονιδίων.

Οι κύριοι μηχανισμοί αντίστασης που αναπτύσσουν οι μικροοργανισμοί είναι:

- Περιορισμός της πρόληψης φαρμάκου
- Τροποποίηση – όπως με μετάλλαξη ή αντικατάσταση - του στόχου δράσης του φαρμάκου
- Απενεργοποίηση ενός φαρμάκου συνήθως μέσω ενζύμων
- Ενεργή εκροή ενός φαρμάκου.

Για τον περιορισμό της μικροβιακής ανθεκτικότητας απαιτείται παγκόσμια συνεργασία φορέων, κρατών και επιστημονικών κλάδων, η οποία εκφράζεται μέσω

της «Ενιαίας Υγείας» . Τα αντιβιοτικά ανάλογα με την αναγκαιότητα χορήγησης στα ζώα και τον κίνδυνο που πρεσβεύουν για τη δημόσια υγεία, ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες (Α-Β-Γ-Δ).

Το ευρωπαϊκό και εθνικό νομοθετικό πλαίσιο είναι ιδιαίτερα αυστηρό και καλύπτει όλα τα στάδια παραγωγής, μεταφοράς και διάθεσης του κρέατος και των ζωικών προϊόντων. Από το 2006, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορεύσει τη σίτιση των ζώων με σκευάσματα που περιέχουν αντιβιοτικά και σχετικά σκευάσματα, όταν ο σκοπός είναι η αυξητική δράση αυτών των φαρμάκων. Έχουν θεσπιστεί πολυάριθμοι κανονισμοί, οδηγίες και νόμοι που καθορίζουν τη ποσότητα, τη συχνότητα, την αναγκαιότητα χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στα ζώα, ιδιαίτερα σε όσα προορίζονται για την παραγωγή προϊόντων προς ανθρώπινη κατανάλωση. Επίσης, έχουν προσδιοριστεί τα ανώτατα όρια καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.

Ο έλεγχος καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας και τα κρεατοσκευάσματα απασχολεί και την ερευνητική κοινότητα. Για τον προσδιορισμό καταλοίπων χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης, επιβεβαιωτικές και διαλογής. Οι μέθοδοι διαλογής είναι για την επιβεβαίωση της ύπαρξης ενός καταλοίπου σε ένα τρόφιμο ζωικής προέλευσης και συχνά ακολουθείται από μία επιβεβαιωτική μέθοδο, που μπορεί να δώσει και ποσοτικά αποτελέσματα. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε όλον τον κόσμο για τον προσδιορισμό καταλοίπων αντιβιοτικών σε κρέατα και κρεατοσκευάσματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ahmed, S., Ning, J., Cheng, G., Ahmad, I., Li J., Mingyue, L., Qu, W., Iqbal M., Shabbi, M.A.B., Yuan, Z.. (2017). Receptor-based screening assays for the detection of antibiotics residues - A review. *Talanta*, 166, 176-186 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039914017301571>
2. Al-Mashhadany, D.A., Nahla, Aljabar, A.A.A., Zaki, A.M., Mohammad, V.S. (2018). *Detection of Antibiotic Residues Among Poultry Meat In Erbil City and Impact of Thermal Processing on Remnants*. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 3 (4), 238-247: <http://www.rjlbpcs.com/article-pdf-downloads/2018/17/202.pdf>
3. Al-Mashhadany, D.A. (2019). *Detection of antibiotic residues among raw beef in Erbil City (Iraq) and impact of temperature on antibiotic remains*. *Italian Journal of Food Safety*, 8(1):7897 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452087/>
4. Arenz, S. & Wilson, D.N. (2016). *Bacterial Protein Synthesis as a Target for Antibiotic Inhibition*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9): a025361: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008061/#A025361C94>
5. Bhattacharjee, M.K. (2016). *Antibiotics Than Inhibit Cell Wall Synthesis*. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*, 49-94 : [https://www.researchgate.net/publication/306092894\\_Antibiotics\\_That\\_Inhibit\\_Cell\\_Wall\\_Synthesis](https://www.researchgate.net/publication/306092894_Antibiotics_That_Inhibit_Cell_Wall_Synthesis)
6. Bousova, K., Senyuva, H., Mittendorf, K. (2013). Quantitative multi-residue method for determination antibiotics in chicken meat using turbulent flow chromatography coupled to liquid chromatography -tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, 1274, 19-27: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967312018201>
7. CDDEP (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy), (2013), *Animal Use and Resistance* : <https://resistancemap.cddep.org/AnimalUse.php>
8. Chen, Q., Pan, X., Huang, B., Han, J. & Biao, Z.. (2019), *Screening of multi-class antibiotics in pork meat by LC-Orbitrap-MS with modified QuEChERS extraction*. *Royal Society of Chemistry*, 9, 28119-28125: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/ra/c9ra04853g>

9. Chopra, I & Roberts, M. (2001). *Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology and epidemiology of bacterial resistance*. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 65(2):232-260 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11381101/>
10. Clark, D.P., Pazdernik, N.J., McGehee, M.R. (2019). *Protein Synthesis*. *Molecular Biology*, 397-44. : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128132883000136>
11. Coculescu, B.I.. (2009). Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *Journal of Medicine and Life*, 2 (2): 114-123 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018982/>
12. De Briyne, N., Atkinson, J., Pokludová, L., Borriello, S.P.. (2014). *Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe*. *Veterinary Record*, 175(13):325. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215272/>
13. Dibner J.J & Richards J.D.. (2005). *Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action*. *Poultry Science*, 84(4), 634-643: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15844822/>
14. EMA (European Medicines Agency). (2011). *Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009 : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-macrolides-lincosamides-streptogramins-mls-food-producing-animals-european\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-macrolides-lincosamides-streptogramins-mls-food-producing-animals-european_en-0.pdf)
15. EMA (European Medicines Agency). (2019). Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών για χρήση σε ζώα, με στόχο τη συνετή και υπεύθυνη χρήση. απόσπασμα μφρ από *Categorisation of antibiotics in the European Union* , EMA (European Medicines Agency). (2019). Κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών για χρήση σε ζώα, με στόχο τη συνετή και υπεύθυνη χρήση. απόσπασμα μφρ από *Categorisation of antibiotics in the European Union* , EMA/CVMP/CHMP/682198/2017: [http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika\\_Farmaka/EMA\\_antiviotika\\_zoa190620.pdf](http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika_Farmaka/EMA_antiviotika_zoa190620.pdf)
16. ΕΣΔ, (2019), Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στην Ελλάδα στο Πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας 2019-2023 :

[http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika\\_Farmaka/ethniko\\_sxedio\\_drash2019-2023.pdf](http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/ktiniatrika_Farmaka/ethniko_sxedio_drash2019-2023.pdf)

- 17.ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). (2020a). Veterinary regulatory : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>
- 18.ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). (2020b). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018. Trends from 2010 to 2018. Tenth ESVAC report : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)
- 19.Etebu, E. & Arikekpar, I. . (2016). *Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives*. International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research,4: 90-101. - [http://www.bluepenjournals.org/ijambr/pdf/2016/October/Etebu\\_and\\_Arikekpar.pdf](http://www.bluepenjournals.org/ijambr/pdf/2016/October/Etebu_and_Arikekpar.pdf)
- 20.FAO (Food And Agriculture Organization of the United Nation). (2019). Meat Market Review : <http://www.fao.org/3/ca3880en/ca3880en.pdf>
- 21.FAO (Food And Agriculture Organization of the United Nation). (2020). Meat & Meat products : <http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/meat/home.html>
- 22.Galarini, R., Diana, F., Moretti, S., Puppini, B., Saluti, G., (2014). Development and validation of a new qualitative ELISA screening for multiresidue detection of sulfonamides in food and feed. Food Control, 35, 300-310 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956713513003538>
- 23.Granados-Chinchilla, F. & Rodriguez, C. (2017). *Tetracyclines in Food and Feedingstuffs: From Regulation to Analytical Methods, Bacterial Resistance, and Environmental and Health Implications*. Journal of Analytical Methods in Chemistry. 2017, 1-24 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266830/>
- 24.Harbottle, H., Thakur, S., Zhao S., & White, D.C. (2006). Genetics of Antimicrobial Resistance. Animal Biotechnology, 17(2), 111-124 : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10495390600957092>
25. Ibrahim, A.I., Junaidu, A.U., Garba, M.K.. (2010). *Multiple antibiotic residues in meat from slaughtered cattle In Nigeria*. International journal of veterinary



medicine, 8(1): 233- 239 :  
<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113114940>

- 26.**Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής της 22ας Δεκεμβρίου 2009 σχετικά με φαρμακολογικά δραστικές ουσίες και την ταξινόμηση τους όσον αφορά τα ανώτατα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, L 15/1 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&qid=1610210411698&from=EN>
- 27.**Κανονισμός (ΕΕ) 2017/625 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 15<sup>ης</sup> Μαρτίου 2017, για τους επίσημους ελέγχους και τις άλλες επίσημες δραστηριότητες που διενεργούνται με σκοπό την εξασφάλιση της εφαρμογής της νομοθεσίας για τα τρόφιμα και τις ζωοτροφές και των κανόνων για την υγεία και την καλή μεταχείριση των ζώων, την υγεία των φυτών και τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα, για την τροποποίηση των κανονισμών του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 999/ 2001, (ΕΚ) αριθ. 396/2005, (ΕΚ) αριθ. 1069/2009, (ΕΚ) αριθ. 1107/2009, (ΕΕ) αριθ. 1151/2012, (ΕΕ) αριθ. 652/2014, (ΕΕ) 2016/429 και (ΕΕ) 2016/2031, των κανονισμών του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 1/2005 και (ΕΚ) αριθ. 1099/2009 και των οδηγιών του Συμβουλίου 98/58/ΕΚ, 1999/74/ΕΚ, 2007/43/ΕΚ, 2008/ 119/ΕΚ και 2008/120/ΕΚ και για την κατάργηση των κανονισμών του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 854/2004 και (ΕΚ) αριθ. 882/2004, των οδηγιών του Συμβουλίου 89/608/ΕΟΚ, 89/ 662/ΕΟΚ, 90/425/ΕΟΚ, 91/496/ΕΟΚ, 96/23/ΕΚ, 96/93/ΕΚ και 97/78/ΕΚ και της απόφασης 92/438/ΕΟΚ του Συμβουλίου (κανονισμός για τους επίσημους ελέγχους) : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0625&from=en>
- 28.**Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 178/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 28<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2002 για τον καθορισμό των γενικών αρχών και απαιτήσεων της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τον καθορισμό διαδικασιών σε θέματα ασφαλείας των Τροφίμων (ΕΕ L 31 της 1.2.2001, σ.1) : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02002R0178-20190726&qid=1610211957011&from=EN>
- 29.**Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 852/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 29<sup>ης</sup> Απριλίου 2004 για την υγιεινή των τροφίμων, L139/1 :

- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0852&qid=1610214521482&from=EN>
- 30.**Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 852/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 29<sup>ης</sup> Απριλίου 2004 για τον καθορισμό ειδικό κανόνων υγιεινής για τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, L139/55: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0853&qid=1610215094761&from=EN>
- 31.**Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 2003, για τις πρόσθετες ύλες που χρησιμοποιούνται στη διατροφή των ζώων, ΕΕ λ 268 της 18.10.2003, σ. 29 : [http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/zwotrofes/kan\\_1831\\_2003.pdf](http://www.minagric.gr/images/stories/docs/agrotis/zwotrofes/kan_1831_2003.pdf)
- 32.** Kapoor, G., Saigal, S., Elongavanm A. (2017). *Action and resistance mechanisms of antibiotics : A guide for clinicians*. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 33(3) : 300-305 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5672523/>
- 33.** Kyriakides, D., Panderi, I., Hadjigeorgiou, M., Christou, K., Maou, M., Kavantzias, N., Lazaris, A. (2020). *Veterinary antimicrobial residues in pork meat in Cyprus: An exposure assessment*. Journal of Food Composition and Analysis. 90, 103512 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889157519318137>
- 34.** Landfried, L.K., Barnidge, E.K., Pithua, P., Lewis, R.D., Jacoby, J.A., King, C.C. & Baskin, C.R.,(2018) Antibiotic Use On Goat Farms: An Investigation of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Missouri Goat Farms. Animals (Basel), 8(11):198
- 35.** Lariola, C.J., Falk, S.P., & Weisblum, B. (2017). *Inhibition of DNA replication in Staphylococcus aureus by tegaserod*. The Journal of Antibiotics, 70(8), 918-920 : <https://www.nature.com/articles/ja201765>
- 36.** Larsson, D.G.J., Andremon, A., Bengtsson-Palme, J., Brandt, K.K., De Roda Husman, A.M., ..., Wernersson, A.S.. (2018), Critical knowledge gaps and research need related to the environmental dimensions of antibiotic resistance, Environmental International, 117, 132-138 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018300989>
- 37.** Liu, Y, Li, R., Xiao, X. & Wang, Z. (2019). *Bacterial metabolism-inspired molecules to modulate antibiotic efficacy*. Journal of Antimicrobial

- Chemotherapy. 7(12): 3409-3417: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/74/12/3409/5520004>
38. Martinez, J.L.. (2014), *General principles of antibiotic resistance in bacteria*. *Grug Discovery Today: Technologies*, 11,33-39 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438422113000246>
  39. McEven, S.A., & Fedorka-Cray, P.J. (2002), *Antimicrobial Use and Resistance in Animals*. *Clinical Infectious Diseases*, 34(suppl 3):S93-S106 : [https://www.researchgate.net/publication/11381166\\_Antimicrobial\\_Use\\_and\\_Resistance\\_in\\_Animals](https://www.researchgate.net/publication/11381166_Antimicrobial_Use_and_Resistance_in_Animals)
  40. Mosford K., (2017). A Turbulent Affair, *The Column*, 13 (10):2-6 : <https://www.chromatographyonline.com/view/turbulent-affair-0>
  41. Mungroo, N.A., Neethirajan S., (2014), Biosensors for the Detection of Antibiotics in Poultry Industry- A Review, *Biosensors*, 4(4), 472-293 : <https://www.mdpi.com/2079-6374/4/4/472/htm>
  42. Nemeth, J., Oesch, G & Kuster, S.P.. (2015). *Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infection : systematic review and meta-analysis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 70(2): 382-395: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266070/>
  43. O'Neil, J., (2016), *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, The Review on Antimicrobial Resistance*, supported by the Wellcome Trust and UK Government : [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
  44. Petz, M.. (2009), Recent application of surface plasmon resonance biosensors for analyzing residues and contaminants in food. *Chemical Monthly*, 140, 953-964 : [https://www.researchgate.net/publication/225320489\\_Recent\\_Applications\\_of\\_surface\\_plasmon\\_resonance\\_biosensors\\_for\\_analyzing\\_residues\\_and\\_contaminants\\_in\\_food](https://www.researchgate.net/publication/225320489_Recent_Applications_of_surface_plasmon_resonance_biosensors_for_analyzing_residues_and_contaminants_in_food)
  45. Ramatla, T., Ngoma, L., Adetunji, M. and Mwanza, M. (2017). *Evaluation of Antibiotic Residues in Raw Meat Using Different Analytical Methods*. *Antibiotics*, 6(4), 34 : <https://www.mdpi.com/2079-6382/6/4/34>
  46. Reygaert, W.C.. (2018). *An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria*. *AIMS Microbiology*, 4(3): 428-501 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>

47. Robinson, T.P., Bu, D.P., Carrique-Mas, J., Fevre, E.M., Gilbert, M., Hay, S.I., Jiwakanon, J., ..., Woolhouse M.E.J.. (2016). *Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 110 (7),377-380 : <https://academic.oup.com/trstmh/article/110/7/377/2588524>
48. Sajid, A., Kashif, N., Kifayat, N. and Ahmad, S.. (2016). *Detection of antibiotic residues in poultry meat*. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 29 (5), 1691 -1694: [https://www.researchgate.net/profile/Shabeer\\_Ahmad/publication/308919267\\_Detection\\_of\\_antibiotic\\_residues\\_in\\_poultry\\_meat/links/57f7e56608ae91deaa6067ba.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Shabeer_Ahmad/publication/308919267_Detection_of_antibiotic_residues_in_poultry_meat/links/57f7e56608ae91deaa6067ba.pdf)
49. Sarker, Y.A., Hasan, M.M., Paul, T.K., Rashid, S.Z., Alam, M.N. & Silkder, M.H. (2018). *Screening of antibiotic residues in chicken meat in Bangladesh by thin layer chromatography*, Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 5 (2), 140-145 : <https://www.banglajol.info/index.php/JAVAR/article/view/37159>
50. Sneering, S., MacDonald, J., Key, N., McBride, W., Mathews, K.. (2015). *Economics of Antibiotic Use in U.S. Livestock Production*. United States Department of Agriculture (USDA). Economic Research Service: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=2981692](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2981692)
51. Σουλής, Μ. (2014). *Μακρολίδες. Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*. : <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED832/ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ-ΣΟΥΛΗ%20ΜΑΡΙΑ.pdf>
52. Σύψας, Ν. (2011), Πρόγραμμα Σεμιναρίου Ελέγχου Λοιμώξεων Έτους 2010-2011 Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.ΠΟ) : [https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYpl6Elp\\_sAhUtlcUKHeivAP4QFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fedy.gov.gr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F12%2Fantiviotiki\\_drasi\\_antoxi\\_falaggas.ppt&sg=AOvVaw1s2tSApavunnS3xP8o9FzL](https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYpl6Elp_sAhUtlcUKHeivAP4QFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fedy.gov.gr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F12%2Fantiviotiki_drasi_antoxi_falaggas.ppt&sg=AOvVaw1s2tSApavunnS3xP8o9FzL)
53. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, (2019), Εθνικό Πρόγραμμα Ελέγχου Καταλοίπων ,Ελληνική Δημοκρατία, (08/01/2020) : <http://www.minagric.gr/index.php/el/for-farmer-2/animal-production/epek-menu>

54. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, (2020), Νομοθεσία κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων , Ελληνική Δημοκρατία, (08/01/2020) : <http://www.minagric.gr/index.php/el/for-farmer-2/animal-production/ktiniatrikafarmakeytika/1502-nomktiniatrfarmakon>
55. Van Boeckel. T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin S.A., Robinson, T.P., Teillant A., Laxminarayan R. (2015). *Global trends in antimicrobial use in food animals*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(82), 5649-5654 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792457/>
56. Van Hoek, A.H.A.M, Mevius, D., Guerra, Mullany, P., Roberts, A.P., Aarts, H.J.M. (2011). *Acquired Antibiotics Resistance Genes: An Overview*. Frontiers in Microbiology. 2:203. : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202223/>
57. Van, T.T.H., Yidana, Z., Smooker, P.M., & Coloe, P.J. (2019). Antibiotic Use in Food Animals in the World with Focus on Africa: Pluses and Minuses. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 20:170-177: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519301985>
58. Wang, S., Xu, B., Zhang, Y., He, J.X.. (2009). Development of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of neomycin in pig muscle, egg, fish, milk and kidney. Meat Science. 82, 53-58 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0309174008004142>
59. Wang, H., Ren, L., Yu, X., Hu, J., Chen, Y., He, G., Jiang, Q. (2017). *Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shangai and human exposure assessment*. Food Control, 80,217-225
60. Wilson, D.N. (2014). *Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance*. Nature Reviews Microbiology, 12(1),35-48 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336183/>