



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2022

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

CAMPYLOBACTER SPP. ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ
ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Αναστάσιος Σιντελής
ΑΜ: mdy20034

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Γεωργία Μανδηλαρά
Επίκουρη καθηγήτρια

Αθήνα
Σεπτέμβριος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY**

**POASTGRADUATE PROGRAM IN PUBLIC HEALTH (MSc)
SPECIALIZATION: INFECTIOUS DISEASES-PUBLIC HEALTH LABORATORIES
ACADEMIC YEAR: 2021-2022**

Master Thesis

**A ONE HEALTH APPROACH OF *CAMPYLOBACTER* SPP. AND
ANTIBIOTIC RESISTANCE**

Anastasios Sinteles

Registration Number: mdy20034

Supervisor

Georgia Mandilara

Assistant Professor

Athens

September 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2023

**CAMPYLOBACTER SPP. ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ
ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Επιβλέποντα

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/ α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΝΔΗΛΑΡΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΑΛΚΙΒΙΑΔΗΣ ΒΑΤΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΓΙΑΚΚΟΥΠΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος *Αναστάσιος Σιντελής* του *Ιωάννη*, με αριθμό μητρώου *mdy20034* φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

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

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο Δηλών

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα



* Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά η Επιβλέπουσα Καθηγήτρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένη και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6).

Copyright ©,«Αναστάσιος Σιντελής»,«2023» Με

επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Υπογραφή:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized initial 'S' followed by a horizontal line.

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Δημόσια Υγεία” με ειδίκευση στα “Λοιμώδη Νοσήματα και Εργαστηριακή Δημόσια Υγεία” του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Η εργασία ολοκληρώθηκε υπό τη εποπτεία της κας. Γεωργίας Μανδηλαρά, επίκουρη καθηγήτρια του τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της σχολής Δημόσιας Υγείας του Π.Α.Δ.Α, με συνεξεταστές τον κο. Αλκιβιάδη Βατόπουλο, καθηγητή του τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της σχολής Δημόσιας Υγείας του Π.Α.Δ.Α και την κα. Παναγιώτα Γιακκούπη, επίκουρη καθηγήτρια του τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της σχολής Δημόσιας Υγείας του Π.Α.Δ.Α.

Το αντικείμενο της εργασίας είναι η βιβλιογραφική διερεύνηση της αντιμικροβιακής αντοχής των *Campylobacter* spp. στο πλαίσιο της Ενιαίας Υγείας.

Καθώς μια επιστημονική μελέτη δεν μπορεί να επιτελεστεί από ένα μόνο άτομο, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους στάθηκαν δίπλα μου στην ολοκλήρωση της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

Αρχικά το Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, μου έδωσε όλες τις κατευθυντήριες γραμμές για να αγαπήσω την έρευνα και να οργανώσω τον τρόπο σκέψης μου ώστε να γράφω τη συγκεκριμένη εργασία.

Τους διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, με ιδιαίτερο σεβασμό στην επιβλέπουσα της εργασίας, κα. Γεωργία Μανδηλαρά, η οποία στάθηκε καθοδηγήτρια σε όλη τη πορεία της εργασίας, προσφέροντας με υπομονή κάθε πολύτιμη βοήθεια.

Τέλος, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω της οικογένεια μου, η συμπαράσταση της οποίας αποδείχθηκε κομβική κατά το στάδιο περάτωσης της εργασίας αυτής.

Περίληψη

Αν και το πρώτο καμπυλοβακτηρίδιο, το *Campylobacter jejuni* έκανε την εμφάνισή του γύρω στο 1970, θεωρείται ως αναδυόμενο τροφιμογενές παθογόνο βακτήριο, μιας και αποτελεί την πρώτη αιτία τροφιμογενών λοιμώξεων σε όλο τον κόσμο. Ανήκει στα ζωονοσογόνα βακτήρια, δηλαδή στα βακτήρια που συναντώνται στα ζώα και προκαλούν λοιμώξεις στους ανθρώπους. Το καμπυλοβακτήριο εμφανίζεται κατά βάση στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα των πουλερικών. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία αναλύονται τα είδη *Campylobacter* spp, τα οποία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που προκαλεί τροφική ασθένεια στον άνθρωπο. Η εργασία εξετάζει τη βιολογία, την αναπαραγωγή, τις παθογένειες και την επιδημιολογία του μικροβίου αλλά και την ανοχή του στα αντιβιοτικά. Αναλύει επίσης, την παθοφυσιολογία της ασθένειας που προκαλεί, καθώς και τις μεθόδους ανίχνευσης του μικροβίου στα τρόφιμα και στο περιβάλλον. Η πτυχιακή εργασία συζητά επίσης τις μεθόδους πρόληψης και αντιμετώπισης της καμπυλοβακτηριδίωσης, που περιλαμβάνουν τη βελτίωση της υγιεινής των τροφίμων, τη χρήση αντιβιοτικών και τη δημιουργία εμβολίων. Τέλος, η εργασία εξετάζει τη συνέπεια της ασθένειας στη δημόσια υγεία, καθώς και τη σημασία της συνεχούς έρευνας για την αντιμετώπιση αυτού του παθογόνου. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι μέθοδοι πρόληψης της μόλυνσης από *Campylobacter*, όπως η επιμήκυνση της διαδικασίας μαγειρέματος και η προσοχή στις υγειονομικές συνθήκες κατά την παρασκευή των τροφίμων, αλλά και αναλύονται τα συμπτώματα που εμφανίζονται στον άνθρωπο αλλά και στα ζώα από αυτό. Τέλος, η πτυχιακή εργασία εξετάζει τη σημασία της γενετικής ανάλυσης στην κατανόηση της επιδημιολογίας και της παθογένειας της καμπυλοβακτηριδίωσης. Η γενετική ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των στελεχών του μικροβίου που είναι υπεύθυνα για τις πιο σοβαρές μορφές της νόσου και στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εργαλείων διάγνωσης και θεραπείας. Τέλος, η πτυχιακή εργασία προτείνει περαιτέρω έρευνα στον τομέα της γενετικής ανάλυσης του *Campylobacter* spp, καθώς και στον τομέα της ανάπτυξης αποτελεσματικών εργαλείων διάγνωσης και θεραπείας της νόσου. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει στη βελτίωση της πρόληψης και της αντιμετώπισης της καμπυλοβακτηριδίωσης και της ενίσχυσης της τροφικής ασφάλειας για το κοινό.

Λέξεις κλειδιά: *Campylobacter*, καμπυλοβακτηριδίωση, επιδημιολογία, παράγοντες μολυσματικότητας καμπυλοβακτηριδίωσης

Abstract

Although the first *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni* appeared around 1970, it is considered as an emerging foodborne pathogen, since it is the first cause of foodborne infections worldwide. It belongs to the zoonotic bacteria and cause infections in humans. *Campylobacter* occurs primarily in the lower gastrointestinal tract of poultry. This Thesis analyzes the microbiological species of *Campylobacter* spp, which is an important factor that causes foodborne illness in humans. This Thesis examines the biology, reproduction, pathogenesis, and epidemiology of the microbe as well as its resistance to antibiotics. It also analyzes the pathophysiology of the disease it causes, Campylobacteriosis, as well as the methods of detecting the microbe in food and in the environment. The Thesis also discusses methods of prevention and treatment of Campylobacteriosis, which include improving food hygiene, the use of antibiotics and the development of vaccines. Finally, the Thesis examines the public health impact of the disease, as well as the importance of continued research to address this pathogen. In addition, methods to prevent *Campylobacter* infection are presented, such as prolonging the cooking process and paying attention to sanitary conditions during food preparation, and the symptoms that appear in humans and animals from it are also analyzed. Finally, the Thesis examines the importance of genetic analysis in understanding the epidemiology and pathogenesis of *Campylobacter* spp. Genetic analysis can help to identify the strains of the microbe responsible for the most severe forms of the disease and to develop effective tools for diagnosis and treatment. Finally, the Thesis proposes further research in the field of genetic analysis of *Campylobacter* spp, as well as in the field of developing effective tools for diagnosis and treatment of the disease. This could help improve the prevention and treatment of Campylobacteriosis and enhance food security for the community.

Key words: *Campylobacter*, Campylobacteriosis, epidemiology, virulence factors

Περιεχόμενα

Πρόλογος	viii
Περίληψη	ix
Abstract.....	x
Εισαγωγή	1
Σκοπός	6
Μεθοδολογία.....	8
Κεφάλαιο 1: Το γένος <i>Campylobacter</i> spp.....	11
1.1 Ζωνόσοι	11
1.2. Τα χαρακτηριστικά του γένους <i>Campylobacter</i> spp.	11
1.2. Τα είδη του γένους <i>Campylobacter</i> spp.....	12
1.2.1. <i>Campylobacter jejuni</i>	13
1.2.2. <i>Campylobacter coli</i>	17
1.2.3. <i>Campylobacter upsaliensis</i>	18
1.2.4. <i>Campylobacter fetus</i>	21
1.2.5. <i>Campylobacter lari</i>	22
1.2.6. <i>Campylobacter concisus</i>	23
Κεφάλαιο 2: Σημασία στα τρόφιμα	25
2.1 Πηγές μόλυνσης.....	25
2.1.1 <i>Campylobacter</i> spp. στην πτηνοτροφία	25
2.1.2 <i>Campylobacter</i> spp. σε άλλα τρόφιμα	26
2.1.3 <i>Campylobacter</i> spp. στο περιβάλλον	27
2.2 Παθογένεια.....	28
2.3 Κλινική εικόνα ασθενή.....	30
2.4 Πρόληψη και αντιμετώπιση	33
Κεφάλαιο 3: Αντοχή στα αντιβιοτικά	37
3.1. Αντοχή στα αντιβιοτικά στην πτηνοτροφία.....	38
3.2. Δημιουργία Αντοχής στα Αντιβιοτικά στην κτηνοτροφία.....	39
3.3. Χρήση Αντιβιοτικών Στην Κτηνοτροφία.....	42
3.5. Ρόλος Των Μονάδων Παραγωγής Στην Ανάπτυξη Αντιμικροβιακής Αντοχής.....	45
3.6. Νομοθεσία	46
Κεφάλαιο 4: Αντοχή στα αντιβιοτικά- <i>Campylobacter</i> spp.....	48
4.1. Αντοχή σε καλλιεργήματα στην κτηνοτροφία και επιπτώσεις.....	49
4.1.1. Αντοχή στην κτηνοτροφία.....	54
4.1.2. Αντιβιογράμμα σε κτηνοτροφικά, κλινικά καλλιεργήματα	58
4.2. Μελέτες επιτήρησης για το <i>Campylobacter</i> spp.....	62

4.3. Η επιτήρηση του <i>Campylobacter</i> στην Ελλάδα.....	67
Κεφάλαιο 5: <i>Campylobacter</i> και Δημόσια Υγεία - Ενιαία Υγεία	70
5.1. Αντίκτυπο Στην Υγεία Των Ανθρώπων	70
5.2. Προσέγγιση Ενιαίας Υγείας για την καταπολέμηση της AMR	70
Κεφάλαιο 7: Συζήτηση.....	80
Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα.....	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	85
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	101
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΑΜΠΥΛΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ.....	101

Εισαγωγή

Η αντιμικροβιακή αντοχή (Antimicrobial Resistance-AMR) είναι ένα κρίσιμο παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει τους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον λόγω της ανεύθυνης και υπερβολικής χρήσης αντιμικροβιακών (WHO, 2014). Τα βακτήρια αποκτούν γονίδια και μηχανισμούς που προσδίδουν αντοχή στα αντιβιοτικά, οδηγώντας στην εξάπλωση της AMR σε διάφορα περιβάλλοντα (Collignon et al., 2018). Παράγοντες όπως η κακή διαχείριση των αντιβιοτικών, ο ανεπαρκής έλεγχος των λοιμώξεων και η μετανάστευση των μολυσμένων ατόμων συμβάλλουν στην εξάπλωση της αντοχής (Bürgmann et al., 2018).

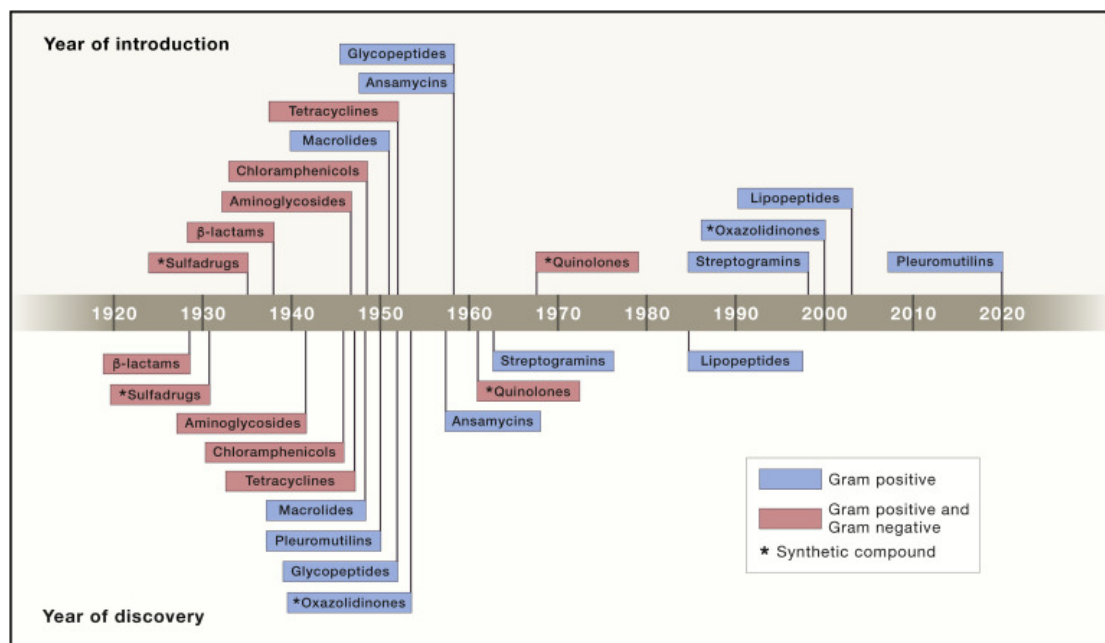
Η AMR έχει σημαντικό αντίκτυπο στις εθνικές οικονομίες και τα συστήματα υγείας, λόγω υψηλής θνητότητας και νοσηλείας (WHO, 2019). Για την αντιμετώπιση της AMR, διεθνείς οργανισμοί έχουν αναπτύξει το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Αντιμικροβιακή Αντοχή και καθιέρωσαν συστήματα επιτήρησης για την παρακολούθηση της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών και την αξιολόγηση των επιπτώσεων της παρέμβασης (WHO, 2015, 2017).

Η Παγκόσμια Συμμαχία για την Έρευνα και Ανάπτυξη των Αντιβιοτικών στοχεύει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών κατά των ανθεκτικών στα φάρμακα βακτηρίων (WHO, 2015). Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε ζώα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη ιατρική, συμβάλλουν στο πρόβλημα και η AMR μπορεί εύκολα να μεταφερθεί μεταξύ διαφορετικών οικοσυστημάτων (Jans et al., 2018). Η χρήση αντιβιοτικών στη γεωργία μπορεί να οδηγήσει στην επικράτηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μυκήτων και στη μόλυνση των φυτών (Lomazzi et al., 2019).

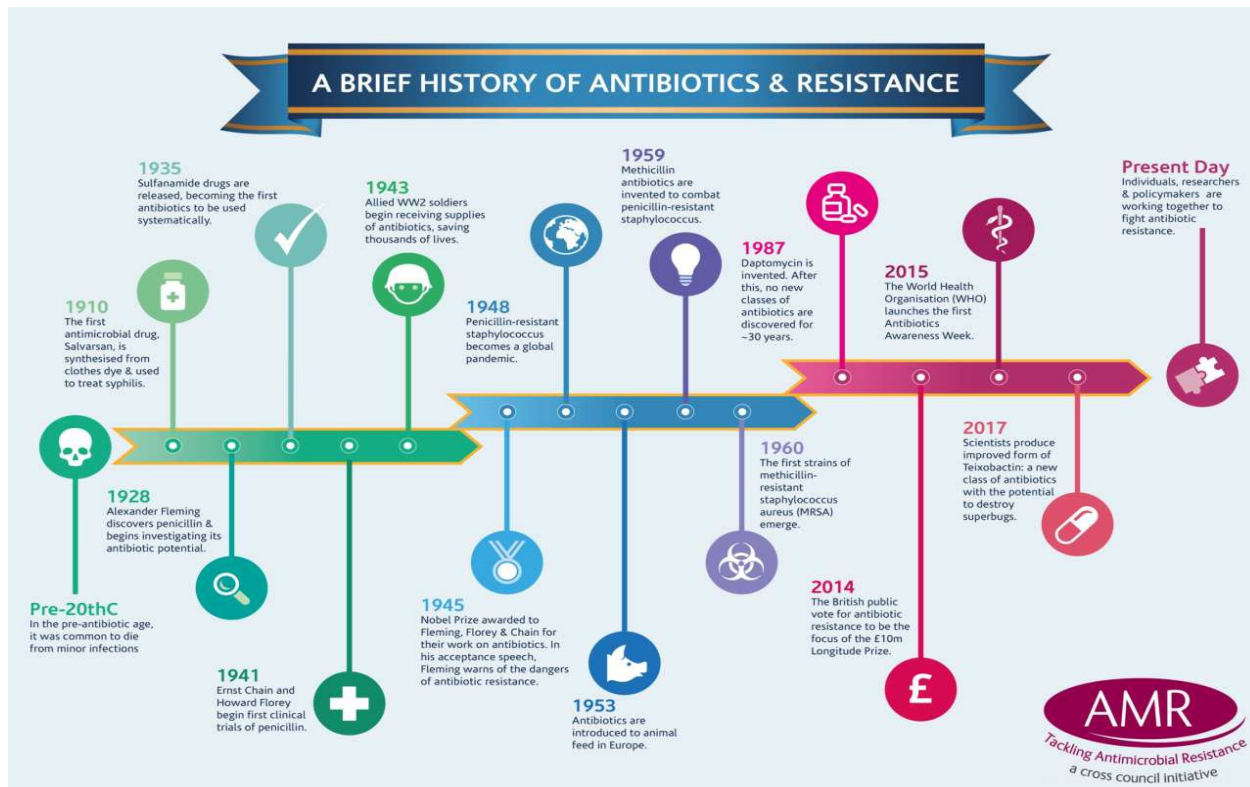
Εκστρατείες ευαισθητοποίησης, όπως η Παγκόσμια Εβδομάδα Ευαισθητοποίησης για τα Αντιμικροβιακά, στοχεύουν στον περιορισμό της εξάπλωσης των ανθεκτικών στα φάρμακα λοιμώξεων (ΠΟΥ, 2015). Το Παγκόσμιο Σύστημα Παρακολούθησης Αντιμικροβιακής Αντοχής και Χρήσης και ο κατάλογος των παθογόνων παραγόντων προτεραιότητας βοηθούν στην καθοδήγηση των προσπαθειών έρευνας και ανάπτυξης (ΠΟΥ, 2017). Η AMR αποτελεί σημαντική πρόκληση και απαιτούνται συντονισμένες προσπάθειες για την αποτελεσματική καταπολέμησή της (Temkin et al., 2018· Saraiva et al., 2018· Sharma et al., 2018).

Το *Campylobacter* spp. είναι ένα γένος βακτηρίων το οποίο είναι η κύρια αιτία βακτηριακής γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως. Οι λοιμώξεις από καμπυλοβακτηρίδιο αποκτώνται συνήθως μέσω μολυσμένων τροφών, ιδιαίτερα μη μαγειρεμένων πουλερικών και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά συμπτώματα στον άνθρωπο (ΠΟΥ, 2017).

Η εμφάνιση αντιμικροβιακής αντοχής στα στελέχη *Campylobacter* spp. θέτει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στο πλαίσιο του One Health. Η άσκοπη και η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών στην ιατρική, την κτηνοτροφία και το περιβάλλον συμβάλλουν στην ανάπτυξη και εξάπλωση της ανθεκτικών στελεχών. Αυτή η διασύνδεση υπογραμμίζει την ανάγκη για μια ολιστική προσέγγιση που ενσωματώνει την υγεία του ανθρώπου, των ζώων και του περιβάλλοντος για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της πρόκλησης της αντιμικροβιακής αντοχής σε ένα πλαίσιο One Health (ΠΟΥ,2017).



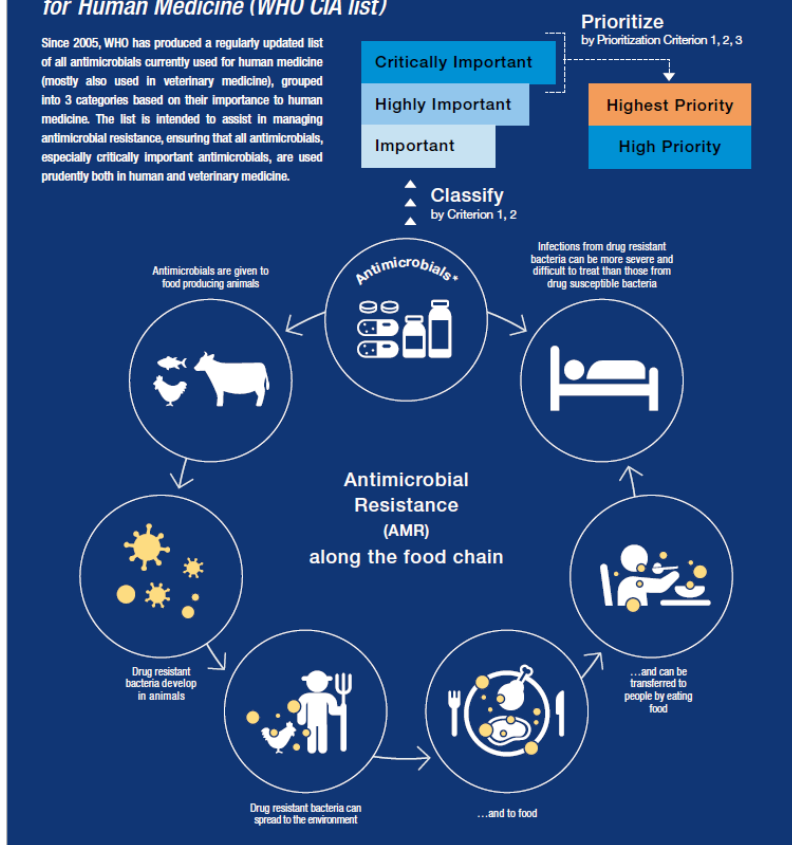
Εικόνα 1: Το Χρονοδιάγραμμα της Ανακάλυψης Αντιβιοτικών. ΠΗΓΗ: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302336>



Εικόνα 2: Ένα σύντομο ιστορικό των αντιβιοτικών και της αντοχής μικροβίων τους. ΠΗΓΗ: AMR Genes - Home Biome - Map My Environment.

WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO CIA list)

Since 2005, WHO has produced a regularly updated list of all antimicrobials currently used for human medicine (mostly also used in veterinary medicine), grouped into 3 categories based on their importance to human medicine. The list is intended to assist in managing antimicrobial resistance, ensuring that all antimicrobials, especially critically important antimicrobials, are used prudently both in human and veterinary medicine.



Εικόνα 3: Αντιμικροβιακή αντοχή κατά μήκος της τροφικής αλυσίδας. ΠΗΓΗ: WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-eng.pdf

WHO Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 5th revision
 Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR)
 October 2016

Summary of classification and prioritization of antimicrobials categorized as Critically important, Highly important and Important

Antimicrobial class	Criterion (Yes = ●)				
	C1	C2	P1	P2	P3
CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS					
<i>HIGHEST PRIORITY</i>					
Cephalosporins (3 rd , 4 th and 5 th generation)	●	●	●	●	●
Glycopeptides	●	●	●	●	●
Macrolides and ketolides	●	●	●	●	●
Polymyxins	●	●	●	●	●
Quinolones	●	●	●	●	●
<i>HIGH PRIORITY</i>					
Aminoglycosides	●	●	●	●	●
Ansamycins	●	●	●	●	●
Carbapenems and other penems	●	●	●	●	●
Glycolytides	●	●	●	●	●
Lipopeptides	●	●	●	●	●
Monobactams	●	●	●	●	●
Oxazolidinones	●	●	●	●	●
Penicillins (natural, aminopenicillins, and antipseudomonals)	●	●	●	●	●
Phosphonic acid derivatives	●	●	●	●	●
Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial infections	●	●	●	●	●
HIGHLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS					
Amidopenicillins	●	●	●	●	●
Amphenicols	●	●	●	●	●
Cephalosporins (1 st and 2 nd generation) and cephamycins	●	●	●	●	●
Lincoamides	●	●	●	●	●
Penicillins (anti-staphylococcal)	●	●	●	●	●
Pseudomonic acids	●	●	●	●	●
Riminenazines	●	●	●	●	●
Steroid antibacterials	●	●	●	●	●
Streptogramins	●	●	●	●	●
Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations	●	●	●	●	●
Sulfones	●	●	●	●	●
Tetracyclines	●	●	●	●	●
IMPORTANT ANTIMICROBIALS					
Aminocyclitols	●	●	●	●	●
Cyclic polypeptides	●	●	●	●	●
Nitrofurantoin	●	●	●	●	●
Nitroimidazoles	●	●	●	●	●
Pleuromutilins	●	●	●	●	●

C1 | Criterion 1

The antimicrobial class is the sole, or one of limited available therapies, to treat serious bacterial infections in people.

C2 | Criterion 2

The antimicrobial class is used to treat infections in people caused by either: (1) bacteria that may be transmitted to humans from nonhuman sources, or (2) bacteria that may acquire resistance genes from nonhuman sources.

P1 | Prioritization criterion 1

High absolute number of people, or high proportion of use in patients with serious infections in health care settings affected by bacterial diseases for which the antimicrobial class is the sole or one of few alternatives to treat serious infections in humans.

P2 | Prioritization criterion 2

High frequency of use of the antimicrobial class for any indication in human medicine, or else high proportion of use in patients with serious infections in health care settings, since use may favour selection of resistance in both settings.

P3 | Prioritization criterion 3

The antimicrobial class is used to treat infections in people for which there is evidence of transmission of resistant bacteria or resistance genes from non-human sources.

WHO CIA list 5th rev. : <http://who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
 AGISAR: http://who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en
 © World Health Organization 2017. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 4.0 IGO license
 www.who.int/antimicrobials

Εικόνα 5: Σύνοψη της κατηγοροποίησης και της ιεράρχησης των αντιμικροβιακών που χαρακτηρίζονται ως εξαιρετικά σημαντικά. ΠΗΓΗ: WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-eng.pdf



Εικόνα 5: Αφίσα του ΠΟΥ για την Παγκόσμια Εβδομάδα Ευαισθητοποίησης για τα Αντιβιοτικά (2017).

Σκοπός

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της έρευνας είναι η διεξαγωγή μιας συνολικής έρευνας για το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή του αντοχή στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας. Το *Campylobacter* spp. είναι ευρέως αναγνωρισμένο ως ένας από τους κυρίαρχους παθογόνους μικροοργανισμούς που προκαλούν λοιμώξεις του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου.

Αυτή η μελέτη στοχεύει να παρέχει μια σε βάθος εξέταση της βιολογίας, της επιδημιολογίας και της παθογένειας των μικροοργανισμών *Campylobacter*, μαζί με την ανάπτυξη διαγνωστικών μεθόδων για τις λοιμώξεις που προκαλούν. Επιπλέον, η έρευνα επιδιώκει να διερευνήσει τη αντιμικροβιακή αντοχή του *Campylobacter* spp. σε σχέση με τη χρήση αντιβιοτικών και τις εκτεταμένες επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία.

Στο πλαίσιο του One Health, ενός διασυνοριακού πλαισίου που προωθεί τη συνεργασία και τη συντονισμένη δράση μεταξύ των αρχών δημόσιας υγείας, των επιστημονικών ιδρυμάτων και των διαφόρων ενδιαφερομένων για την πρόληψη, τον έλεγχο και την αντιμετώπιση λοιμώξεων με πιθανές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, αυτή η μελέτη διερευνά τη ζωτική σημασία της αντιμικροβιακής αντοχής στο *Campylobacter* spp. και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζονται στη διαχείριση των σχετικών λοιμώξεων.

Διεξάγοντας μια σχολαστική ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και επιστημονικής έρευνας, αυτή η ερευνητική προσπάθεια στοχεύει στον εντοπισμό των βασικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αντιμικροβιακής αντοχής στο *Campylobacter* spp. Αυτό περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη εξέταση της χρήσης αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και τη διάδοση ανθεκτικών στελεχών στο περιβάλλον. Επιπλέον, η μελέτη επιδιώκει να αξιολογήσει τις συνέπειες της αντιμικροβιακής αντοχής στο *Campylobacter* spp. για την ανθρώπινη υγεία και να διερευνήσει πιθανές στρατηγικές για τον έλεγχο και την πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με αυτόν τον οργανισμό.

Με βάση τα ευρήματα της έρευνας, αυτή η μελέτη στοχεύει να προτείνει πρακτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του ζητήματος της αντιμικροβιακής αντοχής στο *Campylobacter* spp. και τις σχετικές μολύνσεις. Αυτές οι προτεινόμενες προσεγγίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν την προώθηση βέλτιστων πρακτικών στην κτηνοτροφία για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών, την ενίσχυση των πρωτοκόλλων

υγιεινής στον χειρισμό των τροφίμων και την ενίσχυση των μέτρων ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων εντός του ολοκληρωμένου πλαισίου υγείας.

Η ερευνητική αυτή προσπάθεια στοχεύει να συμβάλει στη διεύρυνση της γνώσης σχετικά με το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή του αντοχή, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ενιαίας υγείας στον έλεγχο των λοιμώξεων. Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από αυτήν την έρευνα μπορούν να αξιοποιηθούν για την ανάπτυξη βελτιωμένων πρακτικών και πολιτικών που στοχεύουν στον αποτελεσματικό έλεγχο και την πρόληψη λοιμώξεων που σχετίζονται με το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή αντοχή.

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η διεξαγωγή βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή του αντοχή στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας. Η μεθοδολογία εξασφάλισε τη συστηματική συλλογή, αξιολόγηση και σύνθεση της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας για να βελτιώσουμε την κατανόησή μας για αυτόν τον παθογόνο μικροοργανισμό και τις επιπτώσεις του στη δημόσια υγεία.

Το πρώτο βήμα στη μεθοδολογία περιλάμβανε τον εντοπισμό και την επιλογή κατάλληλων επιστημονικών βάσεων δεδομένων που φιλοξενούσαν επιστημονικά άρθρα, ερευνητικές εργασίες και δημοσιεύσεις σχετικά με το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή αντοχή. Οι βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθες: PubMed, Scopus, Web of Science, καθώς και αποθετήρια για συγκεκριμένα θέματα τα οποία θεωρήθηκαν ότι διασφαλίζουν ολοκληρωμένη κάλυψη της βιβλιογραφίας.

Για τη διεξαγωγή μιας εστιασμένης αναζήτησης, αναπτύχθηκε μια ολοκληρωμένη λίστα σχετικών λέξεων-κλειδιών και όρων αναζήτησης. Αυτοί οι όροι περιλάμβαναν "*Campylobacter*", "αντιμικροβιακή αντοχή", "Ενιαία υγεία", "γαστρεντερικές λοιμώξεις", "διάγνωση", "επιδημιολογία", "παθογένεια", "One Health" και σχετική ορολογία. Οι όροι αναζήτησης βελτιώθηκαν και προσαρμόστηκαν ώστε να ευθυγραμμίζονται με τους ερευνητικούς στόχους.

Χρησιμοποιώντας τις επιλεγμένες βάσεις δεδομένων και τους καθορισμένους όρους αναζήτησης, πραγματοποιήθηκε μια αρχική αναζήτηση. Αυτή η αναζήτηση ανέκτησε ένα ευρύ φάσμα άρθρων που σχετίζονται με το *Campylobacter* spp. και τη αντιμικροβιακή αντοχή. Εφαρμόστηκαν φίλτρα όπως η ημερομηνία δημοσίευσης, η γλώσσα και ο τύπος μελέτης για να διασφαλιστεί η ανάκτηση πρόσφατης και σχετικής βιβλιογραφίας.

Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των άρθρων που ανακτήθηκαν εξετάστηκαν για να αξιολογηθεί η συνάφειά τους με τους ερευνητικούς στόχους. Άρθρα που δεν ευθυγραμμίζονταν με την εστίαση της έρευνας ή δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια συμπερίληψης αποκλείστηκαν. Η διαδικασία διαλογής περιόρισε την επιλογή σε ένα σύνολο άρθρων που ήταν πιο σχετικά με τη μελέτη.

Οι εκδόσεις πλήρους κειμένου των επιλεγμένων άρθρων ελήφθησαν και αξιολογήθηκαν διεξοδικά με βάση τα κριτήρια συμπερίληψης. Η προσεκτική

ανάγνωση και ανάλυση των άρθρων επέτρεψε την εξαγωγή σχετικών πληροφοριών και γνώσεων σχετικά με το *Campylobacter* spp., τη μικροβιακή αντοχή, την ενιαία υγεία, τη βιολογία, την επιδημιολογία, την παθογένεια, τις διαγνωστικές μεθόδους και τις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Τα βασικά σημεία δεδομένων, τα ευρήματα και οι σχετικές στατιστικές πληροφορίες από τις επιλεγμένες μελέτες εξήχθησαν και οργανώθηκαν με συστηματικό τρόπο. Τα δεδομένα συνοψίστηκαν και αναλύθηκαν για να εντοπιστούν κοινές τάσεις, κενά γνώσης και τομείς συναίνεσης ή αποκλίσεων μεταξύ των μελετών. Αυτή η ανάλυση παρείχε μια ολοκληρωμένη επισκόπηση του ερευνητικού τοπίου που περιβάλλει το *Campylobacter* και την αντιμικροβιακή αντοχή.

Για να εξασφαλιστεί η ποιότητα και η αξιοπιστία των επιλεγμένων μελετών, πραγματοποιήθηκε κριτική αξιολόγηση. Αυτή η αξιολόγηση περιλάμβανε την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, του σχεδιασμού της μελέτης, του μεγέθους του δείγματος, των μεθόδων συλλογής δεδομένων και της στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν στα άρθρα. Με τον έλεγχο αυτών των πτυχών, αξιολογήθηκε η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των ευρημάτων.

Τα εξαγόμενα δεδομένα και τα ευρήματα από τις επιλεγμένες μελέτες συντέθηκαν για να αναπτυχθεί μια συνεκτική και ολοκληρωμένη κατανόηση του *Campylobacter* spp., της αντιμικροβιακής αντοχής και των συνεπειών τους στην ενιαία υγεία. Μοτίβα, θέματα και σχέσεις μεταξύ της βιβλιογραφίας προσδιορίστηκαν για να παρέχουν μια συνθετική άποψη της τρέχουσας κατάστασης της γνώσης.

Για να διατηρηθεί η ακαδημαϊκή ακεραιότητα και να διασφαλιστεί η κατάλληλη πίστωση στους αρχικούς συγγραφείς, ακολουθήθηκαν ακριβείς αναφορές και παραπομπές σε όλες τις πηγές που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Το κατάλληλο στυλ αναφοράς, όπως APA, MLA ή Harvard, χρησιμοποιήθηκε με συνέπεια σε όλη την ανασκόπηση.

Με την τήρηση αυτής της ολοκληρωμένης μεθοδολογίας, μια αυστηρή και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το *Campylobacter* spp. και την αντιμικροβιακή αντοχή στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας διεξήχθη. Αυτή η μεθοδολογία εξασφάλισε την επιλογή των σχετικών άρθρων, την κριτική αξιολόγηση της ποιότητάς τους και τη σύνθεση ευρημάτων για να βελτιώσουμε την κατανόησή μας για αυτόν τον παθογόνο μικροοργανισμό.

Η γνώση που αποκτήθηκε από αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση συνέβαλε σε τεκμηριωμένα συμπεράσματα και συστάσεις για μελλοντική έρευνα και πρακτικές

παρεμβάσεις στον έλεγχο και την πρόληψη του *Campylobacter* spp. των υπεύθυνων λοιμώξεων και την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής εντός του πλαισίου της ενιαίας υγείας.

Κεφάλαιο 1: Το γένος *Campylobacter* spp.

1.1 Ζωνόσοι

Η ειδική επιτροπή του Παγκόσμιου Οργάνισμού Υγείας (WHO, 2021) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας αναφέρει πως τα λοιμώδη νοσήματα που μεταδίδονται από τα ζώα ονομάζονται ζωνόσοι. Ειδικότερα, οι ζωνόσοι είναι λοιμώδεις νόσοι που μεταδίδονται μεταξύ των σπονδυλωτών ζώων και των ανθρώπων με φυσικό τρόπο. Η επιτροπή του Παγκόσμιου Οργάνισμού Υγείας θεωρεί πια ευρέως αποδεκτό τον όρο "ζωνόσοι" (zoonoses) για όλα τα νοσήματα που μεταδίδονται από τα ζώα στον άνθρωπο, αντικαθιστώντας την παλαιότερη ορολογία "ζωοανθρωπονόσοι" ή "ανθρωποζωνόσοι" (Hrustemović, Čaklović, & Đeđibegović, 2022). Η λοίμωξη από καμπυλοβακτηρίδια είναι μια ζωνόσος.

1.2. Τα χαρακτηριστικά του γένους *Campylobacter* spp.

Το γένος *Campylobacter* spp. είναι η βασικότερη αιτία εμφάνισης της γαστρεντερίτιδας στο ανθρώπινο είδος αλλά και σε πληθώρα ζώων σε όλο τον κόσμο (Bolton, 2015).

Κάθε χρόνο στις Ευρωπαϊκές χώρες καταγράφονται σχεδόν 315.000 κρούσματα ασθενειών σε ζώα. Πολλά από αυτά τα περιστατικά είναι ήπια αλλά υπάρχουν και περιστατικά πολύ σοβαρά που απειλούν ακόμη και το ανθρώπινο είδος. Οι βασικότεροι μικροοργανισμοί που απειλούν τον άνθρωπο είναι οι *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp και *Listeria monocytogenes*, με το *Campylobacter* spp να αποτελεί τον μικροοργανισμό που εμφανίζεται συχνότερα σε ποσοστό περίπου που αγγίζει το 70% από το 2005 (EFSA, 2019) των ζωνόσων.

Ειδικότερα, τα αποτελέσματα των μελετών κατέδειξαν πως το *Campylobacter* μεταδιδόταν με αύξοντα ρυθμό από το 2008 έως το 2013 (EFSA & ECDC, 2018).

Αναλυτικότερα, οι οργανισμοί του γένους του Καμπυλοβακτηριδίου είναι Gram αρνητικά σπειροειδή και καμπυλωτά ραβδία της οικογένειας *Campylobacteriaceae*. Τα *Campylobacter* spp έχουν την δυνατότητα να κινούνται εξαιτίας ενός μαστίγιου που υπάρχει στο ένα ή και το δεύτερο άκρο τους. Είναι μικροαερόφιλα αφού μπορούν να αναπτυχθούν σε μειωμένη συγκέντρωση O₂ 5%–8% και αυξημένη συγκέντρωση CO₂ 3%–10% σε αντίθεση με τον αέρα (Crushell et al., 2004).

Επιπροσθέτως, το εύρος ανάπτυξης τους είναι περιορισμένο αναλόγως τα επίπεδα θερμοκρασίας. Στους 42°C αναπτύσσονται ομαλά και ταχύτατα ενώ σε θερμοκρασίες κάτω από 20°C δεν αναπτύσσονται καθόλου (Park, 2002). Ανάπτυξη δεν εμφανίζουν και σε βαθμούς από 55°C ή παραπάνω και για αυτό έπρεπε να χαρακτηρίζονται ως “θερμοστατικοί” (Levin, 2007).

Πέρα από τη θερμοκρασία τα καμπυλοβακτηρίδια είναι πολύ ευαίσθητα στην αποξήρανση και δεν δύναται να επιβιώσουν σε ξηρή επιφάνεια, στο χλωριούχο νάτριο με συγκέντρωση 2% αλλά και σε άλλες ακατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες για αυτά (Doyle, 2018).

Ταυτόχρονα, έχουν μεγάλη ευαισθησία σε τιμές pH μικρότερες ή ίσες του 4,9 αφού σε αυτό το εύρος δεν μπορούν να αναπτυχθούν αλλά ούτε και να επιβιώσουν (Blaser, Taylor, & Feldman, 2018).

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά εμποδίζουν τα καμπυλοβακτηρίδια να πολλαπλασιάζονται στα τρόφιμα όσο επεξεργάζονται ή αποθηκεύονται αλλά και έξω από κάποιον ξενιστή (Park, 2002).

Ένα ακόμη βασικό γνώρισμά τους είναι πως εμφανίζουν εποχιακή διακύμανση, με κορύφωση κρουσμάτων καμπυλοβακτηριδίωσης τους θερμούς μήνες του έτους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο εύρος θερμοκρασιών που αναπτύσσονται τα καμπυλοβακτηρίδια (Sorwith et al., 2003).

Γενικότερα, ο πληθυσμός των *Campylobacter* spp. στα τρόφιμα μπορεί να μειωθεί με θερμική επεξεργασία με τη διαδικασία της απόψυξης ή της κατάψυξης. Ειδικότερα, στις καθαρές καλλιέργειες τα *Campylobacter* spp. μπορούν να απενεργοποιηθούν στους -15°C αν αποθηκευτούν σε συνθήκες κατάψυξης εντός τριών ημερών (Moore, & Rooney, 2010), χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει πως στην κατάψυξη μπορούν να εξαλειφθούν τα παθογόνα από τις μολυσμένες τροφές (Lee et al., 2000).

1.2. Τα είδη του γένους *Campylobacter* spp.

Οι μελέτες έχουν καταδείξει πληθώρα ειδών εντός του γένους *Campylobacter* spp. και συνεχώς αυξάνονται. Επί του παρόντος, το γένος *Campylobacter* περιλαμβάνει 27 είδη και 8 υποείδη. Τα *Campylobacter jejuni* και *Campylobacter*

coli είναι τα πιο σημαντικά ανθρώπινα εντεροπαθογόνα μεταξύ των καμπυλοβακτηριδίων, που είναι συνήθως υπεύθυνα για περίπου το 80%-90% των διαγνωσμένων κρουσμάτων λοιμώξεων από *Campylobacter* spp. (EFSA & ECDC, 2017).

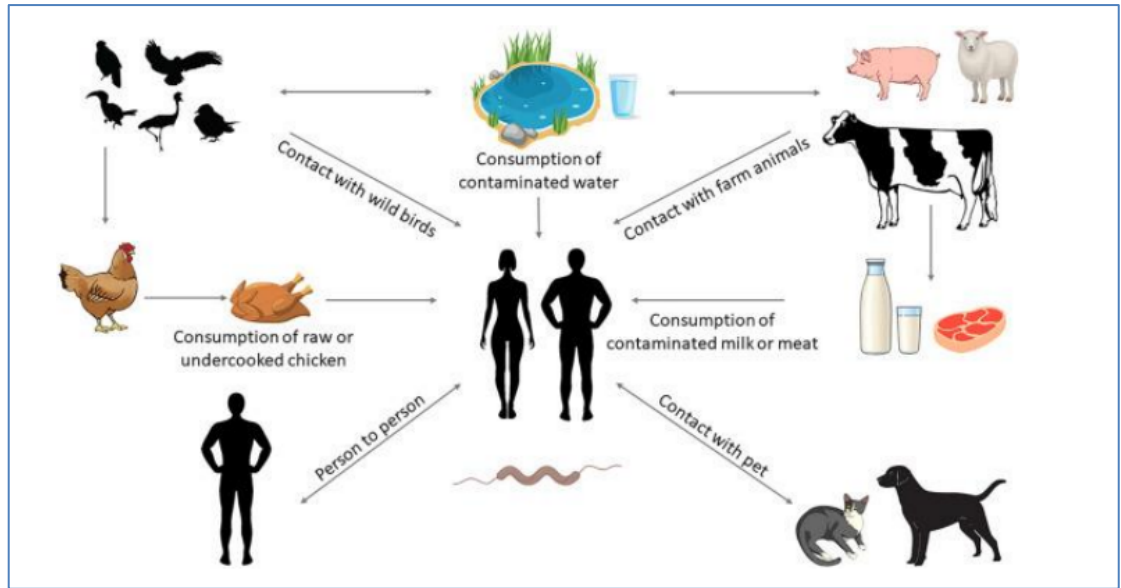
1.2.1. *Campylobacter jejuni*

Το *Campylobacter jejuni* είναι ένα από τα πιο γνωστά καμπυλοβακτηρίδια που μπορούν να προκαλέσουν τροφική δηλητηρίαση. Πρόκειται για ένα gram αρνητικό, σπειροειδές βακτήριο που έχει την δυνατότητα να επιβιώνει σε χαμηλές θερμοκρασίες συντήρησης (Tortora et al., 2007).

Ένα επικίνδυνο σύνδρομο που προκαλείται από τα καμπυλοβακτηρίδια είναι το Guillain-Barré. Πρόκειται για μια νευρολογική νόσο που προκύπτει από επιπλοκές της μόλυνσης από το καμπυλοβακτηρίδιο, αλλά δεν είναι συνήθες (Tortora et al., 2007).

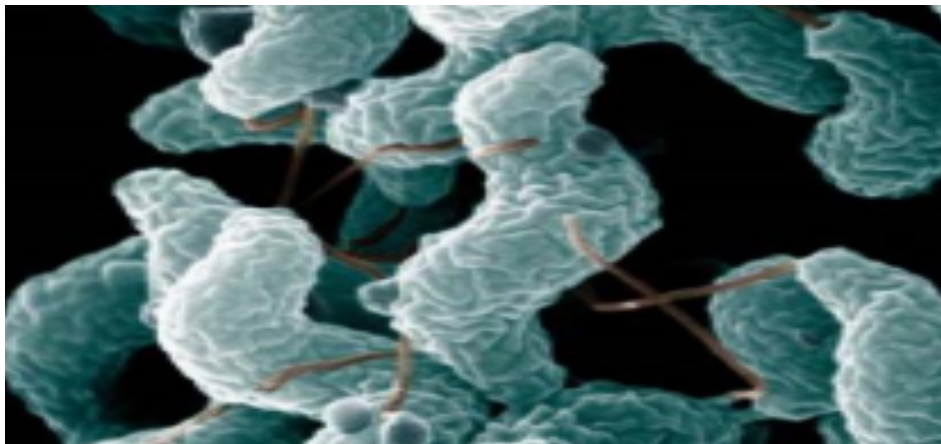
Το *Campylobacter jejuni* μεταδίδεται από τα ούρα και τα κόπρανα των ζώων αφού βρίσκεται στο έντερο των ζώων-ξενιστών, όπως είναι τα πουλερικά και τα βοοειδή. Τα ζώα μετέπειτα μολύνουν τα τρόφιμα αλλά και το νερό που έρχονται σε επαφή και τελικά μολύνουν τον άνθρωπο όταν λαμβάνει τα ζώα ως τροφή (Tsironi & Taoukis, 2014).

Οι βασικές τροφές οι οποίες μπορούν να προσβληθούν από τα καμπυλοβακτηρίδια είναι τα πουλερικά, τα κρέατα, το μη παστεριωμένο γάλα, τα προϊόντα του, τα θαλασσινά, τα λαχανικά όπως οι σαλάτες και το πόσιμο νερό (Εικόνα 6) (Tsironi & Taoukis, 2014).



Εικόνα 6: Η μετάδοση του *Campylobacter jejuni* από τις πηγές στον άνθρωπο (Κουτλή, 2022).

Το καμπυλοβακτηρίδιο είναι ένα αυτοκινούμενο σπείραμα που κινείται με ένα πολικό μαστίγιο και αναπτύσσεται σε μικροαερόφιλες προς αναερόβιες συνθήκες. (Εικόνα 3.) Ωστόσο, δεν είναι σε θέση να δημιουργεί ανθεκτικά σπόρια (Madigan et al. 2014). Έχει μικρό γονιδίωμα, σχεδόν 1.6-2.0 μεγαβάσεων (Elliott et al. 2007). Ανήκει στους θερμόφιλους οργανισμούς και αυτό συνεπάγεται πως έχει την μέγιστη δυνατή ανάπτυξη στους 42° C (Καλλιόλα, 2022).



Εικόνα 7: Σάρωση του *Campylobacter jejuni* από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Το καφέ χρώμα αναπαριστά τα μαστίγια (Καλλιόλα, 2022).

Το *Campylobacter jejuni* βρίσκεται κυρίως στο εντερικό σύστημα των ζώων που πάσχουν και τους προκαλεί κατά βάση γαστρεντερίτιδα. Μεταδίδεται κυρίως όταν το υγιές ζώο έρθει σε άμεση επαφή με κάποιο μολυσμένο, με την κατάποση νερού που έχει μολυνθεί, μέσω μολυσμένων ζωοτροφών ή κοπράνων. Η παρουσία του αρχίζει να φαίνεται 2 με 5 ημέρες μετά από την έκθεση σε αυτό, συνήθως ξεκινάει με διάρροια

που πιθανόν να περιλαμβάνει βλέννα και μερικές φορές αίμα, ενώ παράλληλα η όρεξη των ζώων μειώνεται, έχουν μειωμένη διάθεση και κινητικότητα, παρουσιάζοντας εμετό και πολλές φορές πυρετό.

Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα. Μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν κυρίως τα μικρότερα ζώα, που είναι και η πλειοψηφία των κρουσμάτων που οδηγούνται στον θάνατο. Το *Campylobacter jejuni* θεωρείται πως προκαλεί αμβλώσεις και στειρότητα στα πρόβατα (Acheson, & Allos, 2001).

Στην πλειοψηφία των κρουσμάτων, τα συμπτώματα είναι αυτοπεριοριζόμενα, και συνήθως υφίσταται η υποχώρησή τους περίπου 3-7 μέρες μετά την εμφάνισή τους και δεν είναι αναγκαία κάποια φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, σε πληθώρα κρουσμάτων απαιτείται θεραπεία με αντιβιοτικά φάρμακα, μέσω της στοματικής οδού. Η χορήγηση αντιβιοτικών γίνεται μέσω του στόματος και μόνο σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις αφού με τη συχνή χρήση των αντιβιοτικών ευνοείται η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (Engberg et al. 2001).

Ειδικότερα, το *Campylobacter jejuni* αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα πρόκλησης γαστρεντερίτιδας στον άνθρωπο. Η δόση που απαιτείται για να μολυνθεί ο άνθρωπος είναι συνήθως μικρή (<500 κύτταρα). Επειδή, τα πουλερικά είναι αυτά κυρίως που προσβάλλονται από το βακτήριο, τα πιο πολλά κρούσματα του νοσήματος οφείλονται σε λάθος χειρισμό των ωμών κοτόπουλων ή στην κατανάλωση πουλερικών που είναι ωμά ή δεν έχουν μαγειρευτεί καλά. Επιπροσθέτως, τα άτομα που έρχονται σε άμεση επαφή με μολυσμένα ζώα ή ανθρώπους που ταξίδεψαν στο εξωτερικού θεωρούνται ομάδες υψηλού κινδύνου (Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων, 2011).

Γενικότερα, η μετάδοση του βακτηρίου από άνθρωπο σε άνθρωπο σπανίζει. Τα συμπτώματα στον άνθρωπο εμφανίζονται γύρω στις 2 με 5 μέρες μετά την έκθεση στο *Campylobacter jejuni* και πολλά άτομα δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα. Όπως και στα ζώα τα συμπτώματα στον άνθρωπο είναι η μειωμένη όρεξη, η διάρροια που πιθανόν να συνυπάρχει με βλέννα και πύον, πυρετό, ναυτία, εμετό, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγίες και μυϊκούς πόνους. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αντιδραστική αρθρίτιδα, το σύνδρομο Guillain- Barré, που καταπονεί το περιφερικό νευρικό

σύστημα, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και πολλές ακόμη μακροχρόνιες ή βραχυχρόνιες επιπτώσεις (Acheson & Allos 2001).

Στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, το μικρόβιο δύναται να εισχωρήσει στο αίμα και να προκαλέσει σοβαρή λοίμωξη (Πίνακας 1) που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο. Γενικότερα, δεν έχουν σημειωθεί πολλοί θάνατοι από το *Campylobacter jejuni* και μόνο σε πολύ νέους ή ηλικιωμένους ασθενείς που ήδη πάσχουν από κάποια σοβαρή νόσο, όπως ζάχαρο ή AIDS. Ωστόσο, ο άνθρωπος αναρρώνει πολύ γρήγορα σε 2 με 14 ημέρες κυρίως μόνο με την κατανάλωση ηλεκτρολυτών και υγρών. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις λαμβάνονται αντιβιοτικά φάρμακα που θα αναφερθούν εκτενώς σε επόμενο κεφάλαιο (Acheson & Allos, 2001).

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα επιλογής για τη θεραπεία της σοβαρής λοίμωξης από *Campylobacter* spp. περιλαμβάνουν τα μακρολίδια, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η αζιθρομυκίνη. Οι φθοριοκινολόνες, όπως η σιπροφλοξασίνη, χρησιμοποιούνται επίσης συνήθως για την εμπειρική θεραπεία αδιάγνωστης διαρροϊκής νόσου. (Whitehouse et al., 2018).

Πίνακας 1: Τα βασικά σημεία για τη λοίμωξη των ζώων και των ανθρώπων από το *Campylobacter jejuni*.

	Συμπτώματα	Επιπτώσεις στην υγεία	Τρόποι αντιμετώπισης
Ζώα	Διάρροια Μειωμένη όρεξη Εμετός Πυρετός	Γαστρεντερίτιδα Αμβλωση Στειρότητα	Συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Αντιβιοτικά σε σοβαρές περιπτώσεις (από του στόματος)
Ανθρώπος	Μειωμένη όρεξη Καταβολή Διάρροια Ναυτία Εμετός Πυρετός Κοιλιακό άλγος Κεφαλαλγία Μυϊκοί πόνοι	Γαστρεντερίτιδα (Σπανιότερα) Αντιδραστική αρθρίτιδα Σύνδρομο Guillain- Barré Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Βακτηραιμία	Υγρά Ηλεκτρολύτες Ανασταλτικά εντερικής κοιλότητας Αντιβιοτικά / Ερυθρομυκίνη (από του στόματος)

Παρακάτω ακολουθεί η οπτική αποτύπωσή του στο μικροσκόπιο (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: *Campylobacter jejuni* (Song et al., 2020)

1.2.2. *Campylobacter coli*

Το *Campylobacter coli* είναι ένας μικροαερόβιος μικροοργανισμός, θετικός στον έλεγχο οξειδάσης. Πρόκειται για βακτήριο του γένους *Campylobacter coli*. Για να γίνει αντιληπτό αν υπάρχει το βακτήριο αυτό, πραγματοποιείται έλεγχος με προπιονικό οξύ, όπου και προκύπτει αρνητική ιππουρικάση σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί η παρουσία του, σε αντίθεση με το *Campylobacter jejuni* που δίνει θετική. Η ανάπτυξή του είναι αργή και έχει τη μέγιστη δυνατή ανάπτυξη στους 42°C (Acheson & Allos, 2001).

Συχνά, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στους μολυσμένους ανθρώπους, ενώ από την άλλη πλευρά στα ζώα συντροφιάς και σε πολλά άγρια ζώα, τις περισσότερες φορές δεν γίνεται αντιληπτή η παρουσία του, παρά το γεγονός ότι προσβάλλει κατά βάση το εντερικό τους σύστημα. Η διαφορά αυτή ανάμεσα στα ζώα και στον άνθρωπο δεν έχει γίνει ακόμα αντιληπτή, αλλά εικάζεται πως οφείλεται στη διαφορετική έκφραση του βακτηριακού γονιδίου στους διάφορους ξενιστές (Horrocks et al., 2009).

Τα συμπτώματα και η διάρκεια νόσησης από το *Campylobacter coli* δεν διαφέρουν σημαντικά από το *Campylobacter jejuni*, πέρα από την διαφορά που παρατηρείται στην ηλικία των ασθενών που προσβάλλονται από το *Campylobacter coli* και είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και στην εθνικότητα, μιας και το *C.coli* συναντάται κατά βάση σε κατοίκους ή ταξιδιώτες της Ασίας (Fitzgerald & Nachamkin, 2015).

Τα δύο αυτά είδη είναι τα πιο διαδεδομένα του γένους μιας και αυτά απαντώνται συχνότερα. Και τα δύο προκαλούν γαστρεντερίτιδα, εντεροκολίτιδα και οξεία διάρροια στον άνθρωπο που προσβάλλεται. Τα κρούσματα κατά βάση είναι σποραδικά και όχι μαζικά (Fitzgerald & Nachamkin, 2015).

Το *Campylobacter coli* εμφανίζεται σε πολλά είδη ζώων όπως τα πρόβατα, τα πτηνά, οι χοίροι και τα βοοειδή. Η βασική πηγή μετάδοσης είναι η πρόσληψη μολυσμένης τροφής και το μολυσμένο νερό τόσο για τα ζώα όσο και για τον άνθρωπο αλλά και η άμεση επαφή του ανθρώπου με κάποιο μολυσμένο ζώο (Cho & Lee, 2020).

Μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν κατέδειξαν πως οι ασθενείς που προσβάλλονται από *Campylobacter coli* τρέφονται κατά βάση με επεξεργασμένα κρέατα, παραπροϊόντα τους που είναι από τις βασικές τροφές που ανιχνεύεται το βακτήριο εξαιτίας της χαμηλής ποιότητας κρέατος που χρησιμοποιούνται και πίνουν κυρίως εμφιαλωμένο νερό, στο οποίο πραγματοποιείτε έλεγχος για τους παθογόνους οργανισμούς και τα παράσιτα αλλά σπάνια υφίσταται για *Campylobacter* spp. (Gillespie et al., 2002).

1.2.3. *Campylobacter upsaliensis*

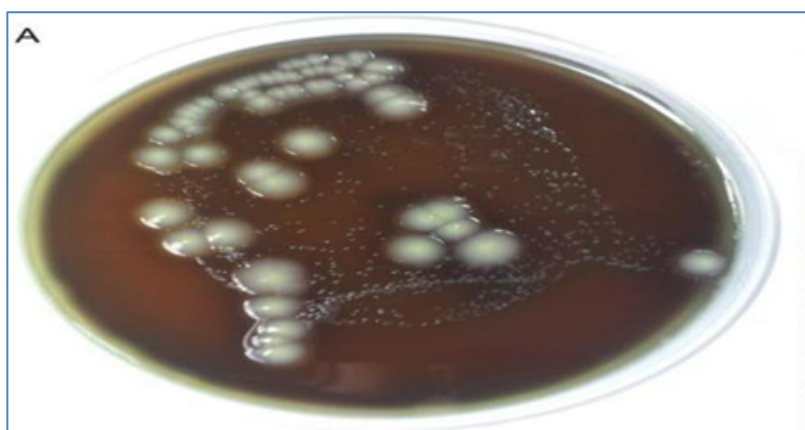
Το *Campylobacter upsaliensis* είναι ανθρώπινο εντεροπαθογόνο που δεν έχει μελετηθεί αρκετά μέχρι σήμερα. Όταν ο οργανισμός προσβάλλεται από το βακτήριο αυτό, το βασικό σύμπτωμά του είναι η διάρροια που συνήθως εξαφανίζεται χωρίς θεραπεία σε λίγες μέρες.

Ακόμη, το *Campylobacter upsaliensis* προκαλεί βακτηριαίμια σε ασθενείς που είναι εξασθενημένοι ή ανοσοκατεσταλμένοι, αλλά και εξωεντερικές λοιμώξεις.

Επιπροσθέτως, συσχετίζεται με αποβολές, αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο και το σύνδρομο Guillain-Barre (Chan, Sherman & Bourke, 2006).

Γενικότερα τα συμπτώματα του *Campylobacter upsaliensis* είναι σχεδόν ταυτόσημα με το *Campylobacter jejuni*. Τα βρέφη είναι αυτά που φαίνονται να προσβάλλονται πιο συχνά από τους ενήλικες και παρουσιάζουν παρατεταμένη διάρροια (Mshelia et al., 2010).

Η διάρροια του ταξιδιώτη είναι και αυτή μια ασθένεια που σχετίζεται με το καμπυλοβακτηρίδιο αυτό. Άνθρωποι που διέμεναν στο εξωτερικό το καλοκαίρι και μετά επέστρεφαν στη χώρα τους φαινόταν ότι είχαν εκτεθεί σε νέα μέλη της μικροβιολογικής χλωρίδας (Misawa et al., 2000).



Εικόνα 9: *Campylobacter upsaliensis* (Couturier et al., 2012).

Το *Campylobacter upsaliensis* έκανε την εμφάνισή του στη Σουηδία και συγκεκριμένα στην Ουψάλα από όπου μάλιστα πήρε και το όνομά του (Sandberg et al., 2002). Πρόκειται για μια μικροαερόφιλη, θερμοανθεκτική, Gram αρνητική ράβδος. Αποτελείται από ένα μόνο πολικό ή διπολικό μαστίγιο και εκτελεί τις χαρακτηριστικές κινήσεις των *Campylobacter* spp. (Engvall et al., 2003). Δημιουργεί ακριβείς, γκρίζες ή ημιδιαφανείς, λείες αποικίες σε πλάκες άγαρ αίματος. Το σμήνος των βακτηριδίων παρατηρείται όταν ο μικροοργανισμός αναπτύσσεται μέσα σε υγρό. Ωστόσο, όταν εκτίθενται στον αέρα πολλές φορές εμφανίζονται μορφές κοκκοειδών (Logan et al., 2000).

Το *Campylobacter upsaliensis* ενδέχεται να διαφοροποιηθεί εξαιτίας της έλλειψης δραστηριότητας καταλάσης αλλά και της αδυναμίας υδρόλυσης του

ιππουρικού οξέος, εξαιτίας της ευαισθησίας του στο ναλιδιξικό οξύ, αλλά και λόγω της μη επαρκούς παραγωγής υδρόθειου και της θετικής δοκιμής οξειδάσης (Fridlund et al., 2000).

Ακόμη το βακτηρίδιο απομονώθηκε σε ασθενείς και από τις τέσσερις ηπείρους. Γενικότερα, το *Campylobacter upsaliensis* είναι ευαίσθητο στα αντιβιοτικά, σαν την κεφαλοθίνη, η οποία συνήθως χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εντερικών καμπυλοβακτηριδίων. Συνεπώς, η επίπτωση του στη διάρροια αλλά και σε άλλες ασθένειες που προσβάλλουν τον άνθρωπο είναι πολύ δύσκολο να αναλυθεί μιας και τα δοθέντα δεδομένα δεν επαρκούν (Sillely, 2003).

Το *Campylobacter upsaliensis* απομονώθηκε από δείγμα κοπράνων με μια μέθοδο φιλτραρίσματος που εμπλουτίζει το δείγμα κοπράνων με καμπυλοβακτηρίδια και έτσι αυξάνεται η απόδοση όταν καλλιεργείται σε στερεά μέσα. Ειδικότερα, στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται ένα φίλτρο που έχει πόρους αρκετά μεγάλους για να μπορούν να εισχωρούν οι μικροοργανισμοί, χωρίς ωστόσο να διέρχονται μεγαλύτερα μολυσματικά κόπρανα (Nielsen et al., 2013).

Ωστόσο, η μέθοδος αυτή χαρακτηρίστηκε από έλλειψη ευαισθησίας και ευκολίας. Έτσι, ξεκίνησε να χρησιμοποιείται ένα νέο επιλεκτικό μέσο για να απομονώνονται θερμοφιλικά καμπυλοβακτηρίδια. Το μέσο αυτό δεν περιείχε αίμα αλλά αμφοτερικίνη, τεϊκοπλανίνη και κεφοπεραζόνη (Engberg et al., 2000).

Οι έρευνες που διεξήχθησαν κατέδειξαν πως το βακτηρίδιο αυτό μεταδίδεται κυρίως από οικόσιτα ζώα όπως οι γάτες και οι σκύλοι, που πιθανόν να μην εμφανίζουν κανένα σύμπτωμα ή να πάσχουν από χρόνιες διάρροιες και δύναται να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο. Επιπρόσθετα, πέρα από τα κόπρανα και το έντερο όπου έχει απομονωθεί, βρέθηκε και σε άλλα μέρη όπως το απόστημα του μαστού και το εμβρυοπλαστικό υλικό που προήλθε από της αποβολή εμβρύου (Diker et al., 2000).

Γενικότερα το *Campylobacter upsaliensis* δεν δύναται να αναγνωριστεί σε πολλά εργαστήρια μικροβιολογικά, συνεπώς δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αφού δεν έχει λάβει την απαραίτητη προσοχή όπως το *Campylobacter jejuni* (Campagnolo et al., 2018).

1.2.4. *Campylobacter fetus*

Το *Campylobacter fetus* είναι ένα μικροαερόφιλο και θετικό στην καταλάση βακτήριο. Επίσης είναι ανθεκτικό στο ναλιδιξικό οξύ, αντίθετα από το *Campylobacter upsaliensis* και έτσι επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός τους. Ακόμη δεν έχει δραστηριότητα στην αλκαλική φωσφατάση και δεν δύναται να υδρολύσει το DNA και το ιππουρικό νάτριο, γεγονός που το διαφοροποιεί από τα *Campylobacter jejuni* (Boyd et al., 2005).

Η πλειοψηφία των στελεχών του *Campylobacter fetus* αδυνατούν να αναπτυχθούν στους 42° C αλλά αναπτύσσονται ανάμεσα από 25-37° C. Ωστόσο, για να αναπτυχθούν πέρα από το προαναφερόμενο εύρος θερμοκρασιών πρέπει να υφίστανται και οι κατάλληλες ατμοσφαιρικές συνθήκες. Για παράδειγμα η συγκέντρωση του οξυγόνου πρέπει να είναι 6% όπου σε συνδυασμό με τη μικροαερόφιλη φύση του βακτηριδίου αλλά και το γεγονός πως χρειάζεται διοξείδιο του άνθρακα για να επιβιώσει, δεν βοηθά τους ερευνητές να το ανακτήσουν εύκολα από τον άνθρωπο, τα ζώα ή άλλους μικροοργανισμούς που έχει προσβάλει (Mohammed et al., 2004).

Επιπροσθέτως, δεν δύναται να αναπτυχθεί σε αναερόβιες συνθήκες για αυτό πολλές φορές δεν εντοπίζεται στην καλλιέργεια του αίματος. Γενικότερα, υπάρχουν τρία είδη *Campylobacter fetus*:

1. Το *C. fetus* spp. *fetus* (Cff), το οποίο συναντάται σε πρόβατα, ερπετά, βοοειδή και στον άνθρωπο.
2. Το *C. fetus* spp. *venerealis* (Cfv), που απομονώθηκε από το ανθρώπινο είδος, και βλάπτει μόνο τα βοοειδή. Ακόμη, προκαλεί στειρότητα και ανεπάρκεια αναπαραγωγής σε αυτά.
3. Το *C. fetus* spp. *testudinum* (Cft) που θεωρείται πως προέρχεται από τα ερπετά, αλλά σπανίως συσχετίζεται με ανθρώπινες λοιμώξεις. Προκαλεί και αυτό αναπαραγωγική ανεπάρκεια και στειρότητα στα ζώα. (Duma et al., 2020).

Γενικότερα, δεν είναι βέβαιος ο τρόπος που προσβάλλει τον άνθρωπο, αλλά πιθανολογείται πως είναι απόρροια της κατάποσης μολυσμένης τροφής. Ο συλλογισμός αυτός προέρχεται από το γεγονός πως πολλοί άνθρωποι που διαγνώστηκαν με *C.fetus* είχαν καταναλώσει μολυσμένο γάλα με το καμπυλοβακτηρίδιο αυτό (Klein-Jöbstl et al., 2016).

Ειδικότερα, δύναται να προκληθεί παροδική βακτηραιμία, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζονται πάντα συμπτώματα. Σε ξενιστές που έχουν μολυνθεί, η παρατεταμένη

βακτηριαμιά αποτελεί την πιο κοινή ανιχνεύσιμη εκδήλωση της νόσου του *C. fetus* (Ray et al., 2000). Επιπροσθέτως, προκαλεί μηνιγγίτιδα, αορτικό ανεύρυσμα, περικαρδίτιδα αλλά και αποβολή αν η γυναίκα που ασθενεί, κυοφορεί (Poly & Guerry, 2008).

Αξίζει να σημειωθεί πως το καμπυλοβακτηρίδιο αυτό προσβάλλει ασθενείς που έχουν χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα, γεγονός που τονίζει τη σημαντικότητα της σημασίας της φυσικής άμυνας του ξενιστή έναντι στην αντίσταση της εισβολής του σε έναν οργανισμό. Ακόμη, έχει κάνει την εμφάνισή του και σε άλλα δευτερεύοντα σημεία όπως εστίες που τείνουν να επουλωθούν (Monselise et al., 2004).

Εν κατακλείδι, τα άτομα που εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές εξαιτίας της μόλυνσης από *C. fetus*, συνήθως είναι γυναίκες που κυοφορούν ή ασθενής με υποκείμενα νοσήματα (Anstead et al., 2001).

1.2.5. *Campylobacter lari*

Το *Campylobacter lari* ανήκει στα θερμοφιλα είδη μικροοργανισμών και αναπτύσσεται βέλτιστα στους 42°C. Είναι και αυτό αρνητικό στην χρώση κατά Gram, αλλά ξεχωρίζει από τα άλλα είδη, μιας και έχει αναερόβια ανάπτυξη (Harrington et al., 2003). Το συγκεκριμένο καμπυλοβακτηρίδιο είναι θετικό στη ουρεάση, για αυτό ο έλεγχος της ουρεάσης το διαχωρίζει από τα υπόλοιπα είδη (Matsuda et al., 2002).



Εικόνα 10: Γλάροι από τους οποίους το *Campylobacter lari* πήρε το όνομά του (Matsuda et al., 2002).

Επιπροσθέτως, προκύπτει θετική δοκιμή για την παραγωγή καταλάσης και την αναγωγή νιτρικών αλάτων, αλλά στα τεστ υδρόλυσης ιππουρικού, παραγωγής H₂S και οξικού ινδοξυλίου τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά και έδειξαν πως το βακτηρίδιο αυτό έχει αντοχή στην κεφαλοθίνη και το ναλιδιξικό οξύ (Werno et al., 2002).

Το *Campylobacter lari* απομονώθηκε στα πτηνά, κυρίως στους γλάρους το 1980, και ονομάστηκε *C. laridis* από όπου πήρε και το όνομά του. Ωστόσο, έπειτα μετονομάστηκε σε *Campylobacter lari* (Werno et al., 2002).

Επιπροσθέτως, εντοπίστηκε και σε πολλά θαλάσσια θηλαστικά, οστρακοειδή σε θάλασσες, λίμνες και ποτάμια (Debruyne et al., 2009). Εντοπίστηκε και σε άλλα ζώα όπως τα πουλερικά. Ακόμη, συχνό φαινόμενο είναι να προσβάλλονται μεταναστευτικά πουλιά, συνεπώς, με τον τρόπο αυτό μεταδίδεται στα ζώα και στον άνθρωπο σε μακρινές αποστάσεις (Waldenström et al., 2002).

Τέλος, το 1984, έγινε η πρώτη αναφορά σε ανθρώπινη ασθένεια που συσχετιζόταν με το *C. lari* και από τότε έχει γίνει αναφορά για πολλά κρούσματα εντερικής λοίμωξης αλλά και κρούσματα επιδημικής εντερικής λοίμωξης. Αν και σπάνια πλήττει τον άνθρωπο, πιθανόν να προκαλέσει εντερίτιδα, βακτηριαμία, μόνιμη λοίμωξη βηματοδότη, πυώδης πλευρίτιδα και ουρολοίμωξη, ενώ τα βασικά συμπτώματα είναι η διάρροια, οι κράμπες στην κοιλιά, η ναυτία, η ζάλη και η ανορεξία (Martinot, et al., 2001).

1.2.6. *Campylobacter concisus*

Το *Campylobacter concisus* ζει κατά βάση στην στοματική κοιλότητα του ανθρώπου και κάποια στελέχη καταλήγουν στην εντερική οδό. Μάλιστα, μετά από ανάλυση που διενεργήθηκε στο σάλιο του ανθρώπου, απομονώθηκε και ένας βακτηριακός δείκτης που συσχετίζεται με την νόσο του Crohn (Lavrencic et al., 2012).

Το είδος αυτό, έχει όπως και τα άλλα σπειροειδές ή καμπυλό σχήμα με ένα μονό πολικό μαστίγιο. Τα στελέχη του αναπτύσσονται σε αναερόβιες συνθήκες, με πολύ μικρές αποικίες έπειτα από τρεις μέρες καλλιέργειας υπό τις κατάλληλες συνθήκες που οδήγησαν στο συμπέρασμα πως πρόκειται για αναερόβιο βακτήριο.

Ταυτόχρονα, το *C. concisus* είναι χημειολιθότροφο καμπυλοβακτηρίδιο που χρησιμοποιεί σαν πηγή ενέργειας το H₂ για να αναπτύσσεται. Ακόμη, είναι αρνητικό

στην καταλάση, γεγονός που συμβάλλει στο να μη δύναται να αναπτυχθεί σε μικροαεροβικές συνθήκες (Zhang et al.,2014).

Ειδικότερα, ο άνθρωπος αποτελεί τον μόνο γνωστό ξενιστή του *C. concisus* όπου η στοματική του κοιλότητα να είναι το φυσικό μέρος που αποικεί. Έχει απομονωθεί σε παιδιά ηλικίας 3 ετών, αλλά το ψηλότερο ποσοστό απομόνωσης του βακτηρίου δύναται σε παιδιά 12 με 17 ετών (Zhang et al.,2014).

Εν κατακλείδι, η ουλίτιδα, η περιοδοντίτιδα, η κοινή γαστρεντερίτιδα, οι φλεγμονές του εντέρου αλλά και ο οισοφάγος του Barrett είναι νοσήματα που είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με το *C. concisus* (Liu et al., 2018).

Στην συνέχεια (Πίνακας 2) παρουσιάζονται οι βασικές διαφορές των καμπυλοβακτηριδίων σε σχέση με τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, τις ασθένειες, τις πηγές μόλυνσης και την ευαισθησίας τους στο οξυγόνο.

Πίνακας 2: οι βασικές διαφορές των διαφόρων ειδών των καμπυλοβακτηριδίων

	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. fetus</i>	<i>C. lari</i>	<i>C. concisus</i>
Πηγή	Πουλερικά, άγρια και κατοικίδια ζώα	Χοίροι, βοοειδή, πρόβατα, πτηνά, άνθρωπος	Κατοικίδια ζώα	Βοοειδή, πρόβατα, ερπετά και άνθρωπος	Γλάροι, μεταναστευτικά πουλιά, θηλαστικά της θάλασσας, οστρακοειδή, θαλασσινό, γλυκό νερό, παράκτιες περιοχές, λεκάνες απορροής	Ανθρώπινη στοματική κοιλότητα
Αποικίες	Γκρίζες που δημιουργούν σμήνη	Στρογγυλές κυρτές, ολόκληρες, λαμπερές μεγέθους 1-2 mm, Χρώμα μπεζ ή ελαφρώς ρόδινο.	Λείες γκρίζες ημιδιαφανείς	Γκρίζες κυρτές	Στρογγυλές κυρτές, ολόκληρες, λαμπερές, μεγέθους 1-2 mm, Χρώμα μπεζ ή ελαφρώς ρόδινο.	Κυρτές, ημιδιαφανείς μεγέθους 1 mm
Μαστίγιο	Ένα μονό πολικό	Ένα μονό πολικό	Ένα μονό πολικό ή διπολικό	Ένα μονό πολικό	Ένα μονό πολικό	Ένα μονό πολικό
Ευαισθησία στο O₂	Μικροαερόβιο	Μικροαερόβιο	Μικροαερόβιο	Μικροαερόβιο	Αναερόβιο	Αναερόβιο
Σχετικές ασθένειες	Guillain-Barré Syndrome	Γαστρεντερίτιδα, οξεία εντεροκολίτιδα, οξεία διάρροια	Guillain-Barré Syndrome	Παροδική βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα, σπασμικό ανεύρησμα, αποβολή του εμβρύου	Εντερίτιδα, βακτηριαμία, μόνιμη λοιμώξη βηματοδότη, πυώδης πλευρίτιδα, ουρολοίμωξη	Ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα, οισοφάγος του Barrett, κοινή γαστρεντερίτιδα, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (πχ Chron και ελκώδη κολίτιδα)

Κεφάλαιο 2: Σημασία στα τρόφιμα

Από το 1909 αποδείχθηκε πως τα *Campylobacter* αποτελούσαν μια βασική αιτία ασθένειας στα ζώα. Ωστόσο, στον άνθρωπο αναγνωρίστηκε ως αιτία πολύ αργότερα το 1980. Μάλιστα, αποδείχθηκε πως αποτελούν τη βασικότερη πηγή τροφιμογενούς νόσου βακτηριακής αιτιολογίας σε όλο τον κόσμο (Guerry, 2007).

2.1 Πηγές μόλυνσης

Τα καμπυλοβακτηρίδια είναι οι συνηθέστεροι οργανισμοί που προσβάλλουν συχνά τα πρόβατα, τους χοίρους, τα πτηνά και τα βοοειδή. Ειδικότερα, τα πτηνά αποτελούν τους πιο συνηθισμένους ξενιστές για το *Campylobacter* spp. εξαιτίας της υψηλής θερμοκρασίας που έχουν τα σώματά τους (Cody et al., 2010).

Παρά το γεγονός ότι είναι πιθανόν να εντοπιστούν *Campylobacter* spp. σε όλα τα είδη πτηνών, εμφανίζονται ως επί το πλείστον στις όρνιθες όπου σε αυτές πραγματοποιούνται οι περισσότεροι έλεγχοι εξαιτίας της μεγάλης ποσότητας αυτών που καταναλώνονται κάθε χρόνο από τον άνθρωπο (Humphrey et al., 2007).

2.1.1 *Campylobacter* spp. στην πτηνοτροφία

Αδιαμφισβήτητα, το κρέας ορνίθων αποτελεί βασική πηγή πρωτεΐνης, αμινοξέων, βιταμινών και μετάλλων υψηλής ποιότητας σε όλο τον κόσμο.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως το άπαχο κοτόπουλο έχει περισσότερη πρωτεΐνη από την ίδια ποσότητα άπαχου ψημένου μοσχαρίσιου κρέατος, ενώ ταυτόχρονα έχει χαμηλότερη τιμή και χρειάζεται λιγότερο χρόνο προετοιμασίας από το μοσχάρι ή το χοιρινό κρέας (Corry & Atabay, 2001).

Μολοταύτα, φαίνεται πως το κρέας από κοτόπουλο αποτελεί βασική πηγή οξείας καμπυλοβακτηρίωσης στον άνθρωπο σε όλο τον κόσμο. Οι πιο ευάλωτοι στα βακτηρίδια αυτά είναι οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (Corry & Atabay, 2001).

Οι πιο συχνές αιτίες της λοίμωξης από *Campylobacter* είναι ο λανθασμένος χειρισμός του ωμού κρέατος, η κατανάλωση του ωμού κρέατος ή λάθος τυποποίηση αυτού (Nadeau, Messier, & Quessy, 2002).

Το *Campylobacter* φιλοξενείται πολύ συχνά στο τυφλό ή το παχύ έντερο του κοτόπουλου και όταν αυτό επεξεργάζεται, πολλές φορές τρυπάει ή σπάει η εντερική οδός του και το περιεχόμενο μεταφέρεται στο δέρμα του σφάγιου (Berrang, Buhr, Cason, & Dickens, 2001).

Εκεί παραμένει σε υγρή μεμβράνη στο δέρμα και εγκλωβίζεται στους θύλακες και τα κανάλια του δέρματος (Chantarapanont et al., 2003). Έτσι κατά την επεξεργασία δημιουργείται ένα ευνοϊκό περιβάλλον για να επέλθει η μόλυνση (Scherer et al., 2006).

Επιπροσθέτως, αποδείχθηκε πως το καμπυλοβακτηρίδιο είναι ικανό να αναπτυχθεί πάνω στο δέρμα σφάγιου, που έχει αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου αλλά και σε συσκευασία ελεγχόμενης ατμόσφαιρας ή ακόμη και στους 4°C. Έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος μόλυνσης των καταναλωτών από τα κοτόπουλα αν δεν αποθηκευτούν ή επεξεργαστούν σωστά (Wei et al., 2016).

Αξίζει να αναφερθεί πως τα κοτόπουλα βιολογικής εκτροφής ή ελεύθερης βοσκής προσβάλλονται συχνότερα από τα καμπυλοβακτηρίδια σε σχέση με τα κοτόπουλα εκτροφής. Το γεγονός αυτό οφείλεται πως τα πρώτα έχουν αυξημένη περιβαλλοντική έκθεση που αποτελεί τη βασική πηγή μόλυνσης των πουλερικών (Hendrixson & DiRita, 2004).

Πέρα από τα πουλερικά, τα καμπυλοβακτηρίδια εμφανίζονται και στους χοίρους, στα πρόβατα και στα βοοειδή (Ellis-Iversen et al., 2012).

Ειδικότερα, η παρουσία των καμπυλοβακτηριδίων στα παραγωγικά ζώα και στα ζώα συντροφιάς καθώς και στο μολυσμένο περιβάλλον συνδέονται κυρίως από τον επιπολασμό τους στα πουλερικά (Rozman, Matijašić, & Možina, 2019).

2.1.2 *Campylobacter* spp. σε άλλα τρόφιμα

Το καμπυλοβακτηρίδιο εντοπίζεται και σε άλλα ζώα πέραν του κοτόπουλου. Μερικά τέτοια ζώα είναι τα αρνιά, τα βοοειδή, τα χοιρινά, οι γαλοπούλες, οι πάπιες και οι αγελάδες. Ειδικότερα, η πεπτική οδός των υγιή βοοειδών αποδείχθηκε πως είναι βασική τοποθεσία που μπορούν να αναπτυχθούν τα καμπυλοβακτηρίδια (Corry &

Atabay, 2001), με τον επιπολασμό του εντεροπαθογόνου στα βοοειδή να υπολογίζεται μεταξύ 0-80%, ενώ στα πρόβατα υπολογίζεται σχεδόν στο 20%, ποσοστό αρκετά χαμηλό σε σχέση με άλλα ζώα (Zweifel et al., 2004).

Αντιθέτως, ο επιπολασμός του *Campylobacter* είναι πολύ υψηλός στα χοιρινά και τα σφάγια τους έχουν αποδειχθεί τα πιο μολυσμένα (Nesbakken et al., 2003).

Καμπυλοβακτηρίδια έχουν βρεθεί και σε οστρακοειδή. Πιθανότατα, οφείλεται από την συγκομιδή τους από μολυσμένο νερό από *Campylobacter* (Whyte et al., 2004). Γενικότερα, πηγή μόλυνσης φαίνεται να είναι και κατανάλωση νερού που δεν έχει υποστεί επεξεργασία ή το νερό της βροχής (Lye, 2002).

Τέλος, και το νωπό γάλα φαίνεται σαν φορέας της ανθρώπινης γαστρεντερίτιδας εξαιτίας του *Campylobacter*. Ειδικότερα, το *C. jejuni* δύναται να βρίσκεται στο γάλα εξαιτίας διασταυρούμενης μόλυνσης από κόπρανα την ώρα του αρμέγματος ή από μόλυνση των μαστών του ζώου (Hussain et al., 2007).

2.1.3 *Campylobacter* spp. στο περιβάλλον

Εκτός από τους κινδύνους από τα τρόφιμα, ιδίως τα πουλερικά και την κατανάλωση νερού, η επαφή με ζώα, είτε κατοικίδια είτε ζώα εκτροφής, φέρνει στην επιφάνεια μια άλλη οδό έκθεσης του ανθρώπου. Αυτό οφείλεται κυρίως στην μόλυνση από το *C. upsaliensis*, ένα παθογόνο βακτήριο που μεταδίδεται από οικόσιτα ζώα (π.χ. γάτα, σκύλος), τα οποία μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή και να έχουν χρόνιες διάρροιες. Η μόλυνση του περιβάλλοντος από περιττώματα οικιακών ζώων αποτελεί επιπρόσθετο κίνδυνο για ανθρώπινη μόλυνση (Studahl & Andersson, 2000; Steinhäuserova et al., 2000).

Η καμπυλοβακτηριδίωση έχει παρουσιάσει πολυάριθμες φορές εποχιακό χαρακτήρα. Αυτό μπορεί σε ένα μεγάλο μέρος να οφείλεται στην εποχική αύξηση του πληθυσμού των μυγών κατά τους ζεστούς καλοκαιρινούς μήνες, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται στις υψηλές θερμοκρασίες που οδηγούν σε ταχεία ανάπτυξη μύγας από αυγά σε λίγες μόνο ημέρες. Η επακόλουθη επαφή μύγας με μολυσμένα ανθρώπινα και ζωικά κόπρανα είναι πιθανώς υπεύθυνη για τις παρατηρούμενες εποχικές εστίες που επικρατούν κατά τους ζεστούς καλοκαιρινούς μήνες.

Πιο συγκεκριμένα, οι μύγες όπως και άλλα έντομα μεταφέρουν μηχανικά και διασπείρουν τα βακτήρια σε πτηνοτροφεία, βουστάσια και χοιροστάσια, ακόμη και σε σπίτια ανθρώπων, προκαλώντας καμπυλοβακτηρίωση μέσω του φαγητού (Nichols, 2005).

2.2 Παθογένεια

Η ασθένεια που προκαλεί το *Campylobacter* spp. έχει συμπτώματα που ποικίλουν. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες έως σοβαρές λοιμώξεις των παιδιών και των ηλικιωμένων και μόνιμα νευρολογικά συμπτώματα. Δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί με σαφήνεια συγκεκριμένοι μηχανισμοί μολυσματικότητας για το *Campylobacter* spp. πιθανώς λόγω έλλειψης ομοιότητας της παθογένειας μεταξύ των *Campylobacter* spp. και άλλων παθογόνων (Guerry, 2007).

Ωστόσο, η μολυσματική δόση του παθογόνου είναι λιγότερη από 1000 κύτταρα (Κυριακού, 2014). Η κινητικότητα που προκαλείται από μαστίγια, η προσκόλληση βακτηρίων στον εντερικό βλεννογόνο, η επεμβατική ικανότητα και η ικανότητα παραγωγής τοξινών έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες μολυσματικότητας (Asakura, et al., 2007).

Παρά την περιορισμένη γνώση σχετικά με τις λειτουργίες του *Campylobacter* spp. που το καθιστούν παθογόνο, είναι γνωστό ότι απαιτούνται μαστίγια για να διαπεράσει με σχετική ευκολία το παχύρρευστο στρώμα βλέννας που επαλείφει εσωτερικά τον εντερικό σωλήνα του λεπτού εντέρου και μετά από αυτό μετακινείται στο όργανο-στόχο, το οποίο είναι το παχύ έντερο, με σκοπό να εγκατασταθεί στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου, όπου επιβιώνει και πολλαπλασιάζεται (Lee, O'rouke, & Barrington, 1986; Poly & Guerry, 2008).

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρούνται αλλοιώσεις στο εντερικό επιθήλιο, οι οποίες πιθανότατα προκύπτουν από την παραγωγή κυτταροτοξινών και ακολουθούνται από τη μείωση της απορροφητικής ικανότητας του εντέρου, προκαλώντας διαρροϊκά αιμορραγικά κόπρανα στους ασθενείς από τα οποία αποβάλλονται μεγάλοι πληθυσμοί του βακτηριδίου (Blaser, Hardesty, Powers, & Wang, 1980; Van Deun, et al., 2007).

Η κινητικότητα, η οποία αυξάνεται υπό εξαιρετικά ιξώδεις συνθήκες, είναι απαραίτητη για τον αποικισμό του λεπτού εντέρου (Guerry, 2007), γεγονός που επιτυγχάνεται με την παρουσία μαστιγίου στο βακτήριο, το οποίο εκτός από την κινητικότητα του, βοηθά στη επιτυχή προσκόλληση του στα επιθηλιακά κύτταρα.

Ταυτόχρονα, η χημειοταξία, που είναι η κίνηση ενός οργανισμού προς ή μακριά από ένα χημικό ερέθισμα, μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας στον αποικισμό του *C. jejuni*, επειδή ο οργανισμός είναι εξαιρετικά κινητικός με ένα μόνο πολικό μαστίγιο.

Συνεπώς, η χημειοτακτική συμπεριφορά του *C. jejuni* έναντι της L-φουκόζης, ενός συστατικού τόσο της χολής όσο και της βλεννίνης, μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας, που εξηγεί τη σχέση του οργανισμού, τόσο με τη χοληδόχο κύστη όσο και με την εντερική οδό, το βασικό όργανο στόχο (Hugdahl, Beery, & Doyle, 1988).

Η σημασία των βακτηριακών τοξινών ως παράγοντες για την παθογένεια της μόλυνσης από *Campylobacter* spp. είναι αδιαμφισβήτητη. Ειδικότερα, το *C. jejuni* μπορεί να παράγει μια εντεροτοξίνη παρόμοια με την τοξίνη της χολέρας, την κυτταροτοξική διασταλτική τοξίνη (Cytotolethal Distending Toxin-CDT). Ωστόσο, είναι άγνωστο πώς το CDT εκτίθεται στην επιφάνεια ή απελευθερώνεται από το βακτήριο στο περιβάλλον (Lindmark, et al., 2009).

Η CDT, ακόμα, ανήκει σε μια οικογένεια τοξινών βακτηριακών πρωτεϊνών που επηρεάζει το επιθηλιακό κυτταρικό στρώμα και διακόπτει τη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης με την επακόλουθη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και τον κυτταρικό θάνατο. Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων αυξάνει τον χρόνο επαφής μεταξύ του ξενιστή και του παθογόνου.

Η κυτταρική διαίρεση είναι το αποτέλεσμα μίας προσεκτικά ενορχηστρωμένης και πολύ ρυθμισμένης διαδικασίας, εμπλεκοντας επίσης αρκετές κινάσες και φωσφατάσες ως διάφορες ρυθμιστικές πρωτεΐνες, δηλαδή είναι υπεύθυνα για το συντονισμό των γεγονότων του κυτταρικού κύκλου. Ο ίδιος ο κυτταρικός κύκλος περιλαμβάνει διακριτές φάσεις που έχουν ονομαστεί G0 (δεν διπλασιάζει το DNA και δεν διαιρείται), G1 (φάση ανάπτυξης), S (σύνθεση DNA), G2 (φάση της δεύτερης ανάπτυξης του κυττάρου) και M (μίτωση) (Lara-Tejero & Galán, 2002).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές στους τύπους τοξινών που παράγονται από τα στελέχη του *C. jejuni* αποτελούν τον λόγο εξαιτίας του οποίου παρατηρείται τα στελέχη να προκαλούν ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με καμπυλοβακτηριδιακή εντερίτιδα (Stern & Kazmi, 1989).

Οι εντεροτοξίνες, που παράγουν στο λεπτό έντερο τα στελέχη *C. jejuni*, δραστηριοποιούνται με τρόπο όμοιο με τη θανατηφόρο τοξίνη της *E. coli* (Lethal Toxin- LT) και την τοξίνη τύπου χολέρας (Cholera Toxin-CT) (Perez-Perez, et al., 1989). Οι εντεροτοξίνες αυτές είναι δομικά παρόμοιες και παράγονται από μια ποικίλη ομάδα βακτηρίων. Αποτελούν πρωτεΐνες με μοριακό βάρος $M_r = 84.000$, οι οποίες παράγονται στον εντερικό αυλό από τα αντίστοιχα βακτήρια (Spangler, 1992).

Το χαρακτηριστικό τους είναι, ότι είναι θερμοευαίσθητες και μετουσιώνονται σχετικά εύκολα όταν χρησιμοποιηθεί ο κατάλληλος συνδυασμός θερμοκρασίας-χρόνου. Πιο συγκεκριμένα γνωστά ζεύγη θερμοκρασίας-χρόνου είναι η θέρμανση στους 56°C για 1 ώρα ή στους 96°C για 10 λεπτά.

Τέλος, η αποθήκευση στους 4°C για ένα μήνα ή στους -20°C για μία εβδομάδα βοηθά, με την πάροδο του χρόνου, να χαθεί η τοξική τους δράση (McCardell et al., 1984). Η παραγωγή των τοξινών αρχίζει με την έναρξη του πολλαπλασιασμού του βακτηρίου. Το γεγονός αυτό με τη σειρά του προκαλεί την παραγωγή υγρών και ηλεκτρολυτών από τον επιθήλιο ιστό του εντέρου, ενώ ταυτόχρονα αυξάνονται οι περισταλτικές κινήσεις του και με αυτό τον τρόπο προκαλείται γαστρεντερίτιδα με σύμπτωμα τη διάρροια (Spangler, 1992).

2.3 Κλινική εικόνα ασθενή

Αδιαμφισβήτητα, με το πέρασμα των χρόνων ολοένα και περισσότερα είδη παθογόνων οργανισμών ανακαλύπτονται, μια κατάσταση που δεν πρόκειται να σταματήσει μιας και η επιστήμη εξελίσσεται και νέοι τρόποι μελέτης προκύπτουν.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά το είδος του *Campylobacter* spp., το πιο γνωστό και σημαντικό είδος είναι το *Campylobacter jejuni*. Ο χρόνος επώασης του μικροοργανισμού σύμφωνα με μελέτες υπολογίζεται περίπου γύρω στις 24-72 ώρες. Παρόλα αυτά σε πολλούς ασθενείς η περίοδος επώασης μπορεί να διαρκέσει μία εβδομάδα ή και περισσότερο (Gutiérrez-Martíne et al., 2011).

Τα αρχικά συμπτώματα ποικίλουν και πιθανόν να εξακολουθούν να ταλαιπωρούν τον ασθενή για πάνω από εικοσιτετράωρο. Συχνά εμφανίζονται πονοκέφαλοι, ρίγος, πυρετός, μυαλγίες αλλά η βασική κλινική εικόνα είναι η οξεία διάρροια με οξύ πόνο στην κοιλιακή χώρα. Στην αρχή συνήθως εμφανίζονται υδαρές κενώσεις που μπορεί να ξεπερνούν τις οχτώ αριθμητικά και συχνά είναι και αιματηρές. Η μέρα αυτή είναι η πιο δύσκολη για τον ασθενή καθώς οι κενώσεις συνοδεύονται από πολύ δυνατό κοιλιακό πόνο που μοιάζει με σκληροκοιτίδα. Τα έντονα αυτά συμπτώματα διαρκούν περίπου 24 με 48 ώρες. Στην συνέχεια τα συμπτώματα υποχωρούν σταδιακά συνήθως σε μια εβδομάδα, αλλά μπορεί να διαρκέσουν και περισσότερο. Αν δεν δοθεί η κατάλληλη θεραπεία ο ασθενής μπορεί να υποτροπιάσει. Το ποσοστό των ασθενών που υποτροπιάζουν υπολογίζεται γύρω στο 20% (Persson & Olsen, 2005).

Η διάρροια από την μόλυνση από *C. jejuni* αποτελεί φλεγμονή εξαιτίας της εμφάνισης του πυρετού αλλά και των υπολοίπων συμπτωμάτων που συνυπάρχουν όπως τα υδαρά και αιματηρά κόπρανα, που συνήθως περιέχουν πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα και ακαθάριστο ή μικροσκοπικό αίμα. Ο ασθενής που υπόκειται σε κολονοσκόπηση και βιοψία οδηγείται στο συμπέρασμα της διάχυτης φλεγμονώδης κολίτιδας, ενώ πολύ συχνά εμφανίζεται και εντερίτιδα (Blaser, Taylor & Feldman, 2018).

Πολλές φορές εμφανίζεται εξωεντερική λοίμωξη που δύναται να επηρεάσει και άλλα όργανα, συνεπώς, πολλές φορές προκαλείται παράλληλα χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, κυστίτιδα ή σηπτική άμβλωση. Πιθανόν, να εμφανιστεί ακόμη και βακτηριαιμία, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές αλλά και σπορά σε απομακρυσμένα όργανα (Blaser, Taylor & Feldman, 2018).

Οι μη επιφανειακές εξωεντερικές επιπλοκές συχνά παρουσιάζουν αντιδραστική αρθρίτιδα και GBS (Blaser & Engberg, 2008). Χαρακτηριστικό της αντιδραστικής αρθρίτιδας (ReA) είναι η αποστειρωμένη φλεγμονή στις αρθρώσεις, η οποία αναπτύσσεται συνήθως μέσα σε 4 εβδομάδες έπειτα από εντερική ή ουρογεννητική λοίμωξη με υποχρεωτικά ή προκλητικά ενδοκυτταρικά βακτήρια. Τέτοια βακτήρια είναι η *Salmonella*, η *Shigella*, η *Yersinia* και το *Campylobacter*, και σπάνια το βακτήριο *Escherichia coli* (Cogan et al., 2007).

Τα συνήθη συμπτώματα είναι η εμπλοκή των αρθρώσεων και των μυών, τα προβλήματα του γαστρεντερικού συστήματος, του δέρματος και των βλενογόννων αλλά εμφανίζονται ακόμη και καρδιακές δυσκολίες (Hannu, Sihto-Kauppi, Kotaniemi, & Kauppi, 2004).

Στις αρθρώσεις τα συμπτώματα που εμφανίζονται άλλοτε είναι ήπια και άλλοτε πιο έντονα. Μπορεί να εμφανιστεί ολιγοαρθραλγία έως σοβαρή πολυαρθρίτιδα. Η αρθρίτιδα πλήττει κυρίως τις αρθρώσεις των κάτω άκρων με έμφαση στα γόνατα και τους αστραγάλους. Συχνά, ωστόσο προσβάλλει μικρές αρθρώσεις και προκαλεί πρήξιμο με ή χωρίς ερυθρηματώδη αποχρωματισμό της άρθρωσης ή μπορεί να εμφανιστεί ως τενοντοσινοβίτιδα. Η ReA είναι απαραίτητο να υπολογίζεται στη διαφορική διάγνωση όσων παρουσιάζουν μονο-ή ολιγοαρθρίτιδα άγνωστης αιτιολογίας (Pope et al., 2007).

Επιπροσθέτως, η καμπυλοβακτηρίωση που προκύπτει από το *Campylobacter jejuni* ή το *Campylobacter upsaliensis* συνδέεται άμεσα με το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS). Το σύνδρομο αυτό είναι μια διαταραχή του περιφερειακού νευρικού συστήματος και χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοση. Η διαταραχή αυτή θεωρείται πως είναι η πιο διαδεδομένη αιτία που προκαλεί οξεία χαλαρή παράλυση (ΟΧΠ), όπου συνοδεύεται από αδυναμία και εξελίσσεται σε αρκετές μέρες ή και εβδομάδες (Halpin, et al., 2018).

Ειδικότερα, παρατηρήθηκε πως άνθρωποι που ασθένησαν πιο παλιά από το *C. jejuni* εμφάνισαν σοβαρότερα συμπτώματα της νόσου αφού πλήττονταν από μια πιο δυνατή μορφή της (Poropatich, Walker & Black, 2010). Τα συμπτώματα της νόσου πολλές φορές είναι τόσο σοβαρά που δεν αντιστρέφονται (Scallan et al., 2020).

Μετά από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη συσχέτιση ανάμεσα στη μόλυνση από *C. jejuni* και του GBS δεν αποσαφηνίστηκε πλήρως ο κίνδυνος που επέρχεται από το GBS μετά τη μόλυνση από το καμπυλοβακτηρίδιο. Παρόλα αυτά μέσα από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάστηκαν αρκετές διαφορές ανάμεσα σε ανθρώπους διαφορετικής ηλικίας. Για παράδειγμα, οι έφηβοι και τα παιδιά σπάνια προσβάλλονται, οι ενήλικες μεταξύ 20 με 59 ετών πλήττονται αλλά όχι σε μεγάλα ποσοστά, ενώ στους ανθρώπους άνω των 59 σημειώνονται τα περισσότερα περιστατικά (McCarthy & Giesecke, 2001).

Ακόμη, το *C. concisus* καταφαίνεται πως συσχετίζεται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και τον οισοφάγο του Barrett. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

εμφανίζεται σε 2 βασικές μορφές χωρίς κανένα κοινό μεταξύ τους από παθολογικής άποψης. Η νόσος του Crohn είναι η μια από τις δύο μορφές, που δύναται να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση σε όλο μήκος της γαστρεντερικής οδού, με διαδερμικές βλάβες που μπορούν να εκτείνονται μέσω της επιφάνειας του βλεννογόνου και στον υποκείμενο ιστό. Βασικό γνώρισμα της νόσου σχετικά με την ιστοπαθολογία της αποτελεί η παρουσία συμπαγών κοκκιομάτων, που αποτελούνται από μακροφάγα, γιγαντοκύτταρα και επιθηλιοειδή κύτταρα (Kaakoush et al., 2012).

Η ελκώδης κολίτιδα αποτελεί την δεύτερη μορφή, βασικό χαρακτηριστικό της οποίας είναι η συνεχής φλεγμονή του βλεννογόνου που παρουσιάζεται μόνο στο κόλον. Τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά της είναι ο αυξημένος αριθμός πολυμορφοπύρηνων κυττάρων εντός του προπλάσματός αλλά και στις εντερικές κρύπτες, όπου εκεί δημιουργούνται μικρά αποστήματα (Kaakoush et al., 2012).

Από την άλλη πλευρά το βακτήριο *C. concisus* εντοπίστηκε ως χλωρίδα του οισοφάγου και είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη νόσο της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι ειδικοί θεωρούν πως επηρεάζει την ανάπτυξη του οισοφάγου του Barrett και του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος. Το γεγονός αυτό είναι απόρροια των διαταραχών που προέρχονται από τη σύνθεση των μικροβίων, που αποτελούν την φυσιολογική χλωρίδα του συγκεκριμένου μέλους του σώματος, όπως ο ανώμαλος εμπλουτισμός ορισμένων Gram-αρνητικών βακτηρίων, όπως των *Campylobacter* (Liu et al., 2018).

Συγκεκριμένα, ο οισοφάγος του Barrett θεωρείται συνέπεια μιας παθολογικής μεταπλασίας των επιθηλιακών κυττάρων του κατώτερου οισοφάγου (McDonald et al., 2015).

2.4 Πρόληψη και αντιμετώπιση

Γενικότερα, τόσο η πρόληψη όσο και η αντιμετώπιση των καμπυλοβακτηρίων δεν είναι διόλου εύκολη υπόθεση. Παρά το γεγονός πως τα *Campylobacter* spp. θεωρούνται γενικότερα ευαίσθητα στο περιβάλλον, όταν δηλαδή δεν προσβάλλουν κάποιο ζωντανό οργανισμό, στην πραγματικότητα είναι πιο ανθεκτικά (Crushell, Harty, Sharif, & Bourke, 2004).

Επιπροσθέτως, δύναται να βρίσκονται στην κατάσταση του VBNC (Viable but non culturable), μια κατάσταση που οδηγεί το βακτήριο στο να μην ανιχνεύεται στον οργανισμό με τεχνικές που βασίζονται σε καλλιέργεια, αλλά ταυτόχρονα, μεταδίδουν

και μολύνουν τους ευαίσθητους ξενιστές. Παρόλα αυτά τα καμυλοβακτήρια είναι ευαίσθητα στην ξηρασία και στο περιβάλλον με χαμηλή υγρασία, το πάγωμα και την απόψυξη, το οξυγόνο κ.λπ., γεγονός που ωθεί τους επιστήμονες να τα μελετάνε δίνοντας βάση στις αδυναμίες τους αυτές όπου είναι απαραίτητο.

Μιας και το κοτόπουλο αποτελεί πολύ συχνή τροφή για τον άνθρωπο, χαμηλού κόστους αλλά υψηλής θρεπτικής αξίας, πρέπει να μειωθεί η πιθανότητα μόλυνσης του από καμυλοβακτηρίδιο μιας και αυτό αποτελεί βασικό ξενιστή του. Ως αποτέλεσμα, αλυσιδωτά μεταφέρεται και στον ίδιο τον άνθρωπο (Crushell, Harty, Sharif, & Bourke, 2004).

Τα βακτήρια κάνουν την εμφάνισή τους τόσο στα άγρια ζώα όσο και στα κατοικίδια, γεγονός που σηματοδοτεί πως μπορούν να εμφανιστούν και στο περιβάλλον. Δεδομένου, αυτού του γεγονότος είναι αναγκαίο να γίνουν προσπάθειες έτσι ώστε να γίνει ελαχιστοποίηση της μόλυνσης των πτηνοτροφείων από τέτοιες πηγές.

Ειδικότερα, πρέπει να παρθούν μέτρα στα πτηνοτροφεία που η εφαρμογή τους έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, χωρίς ωστόσο να υφίσταται η παραβίασή τους όπως συχνά συμβαίνει. Τέτοια μέτρα είναι η εγκατάσταση φραγμών υγιεινής ανάμεσα στο εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον του πτηνοτροφείου, ο έλεγχος του προσωπικού κατά την είσοδό του στη μονάδα, να πραγματοποιούνται αυστηρές ρουτίνες υγιεινής όπως το πλύσιμο και η απολύμανση των χεριών, η αλλαγή των παπουτσιών και η χρήση ολόσωμων καλυμμάτων. Παράλληλα, τα κοτόπουλα εκτροφής σε συνθήκες ελευθέρως βοσκής εγκυμονούν μεγαλύτερους κινδύνους μόλυνσης αναλογικά με τα κοτόπουλα συμβατικής παραγωγής, γεγονός που δυσκολεύει ακόμη περισσότερο τον έλεγχο τους (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007).

Επιπρόσθετα, τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στα ζώα εκτροφής που προορίζονται για τροφή, πιθανότατα μπορεί να δημιουργήσει στελέχη που θα έχουν ανθεκτικότητα και συνεπώς τα αντιβιοτικά δεν θα χρησιμεύουν σε πια πιθανή ανθρώπινη ασθένεια από τα στελέχη αυτά (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007).

Παρόλα αυτά οι ειδικοί προτείνουν να χρησιμοποιούνται, πρεβιοτικά και προβιοτικά δηλαδή σύνθετοι πολυσακχαρίτες και στελέχη βακτηρίων γαλακτικού οξέος, αφού φαίνεται πως δρουν θετικά στην εξέλιξη της θεραπείας από καμυλοβακτηρίδια.

Ακόμη, έγινε προσπάθεια να καταπολεμηθούν τα καμπυλοβακτηρίδια με τον ανταγωνιστικό αποκλεισμό (αρχή Nurmi), μια μέθοδο με θετική επίπτωση στον έλεγχο των σαλμονελώσεων, χωρίς ωστόσο η μέθοδος αυτή να έχει πάντα θετικό αντίκτυπο στον έλεγχο των καμπυλοβακτηρίων. Ακόμη μερικές προσπάθειες με θετικό αντίκτυπο αποτελούν η εφαρμογή βακτηριδίων που παράγουν βακτηριοκίνη (π.χ. *Paenibacillus polymyxa*) ή βακτηριοκινών και η εφαρμογή βακτηριοφάγων λυτικών για το *C. jejuni* σε νεοσσούς (Humphrey, O'Brien & Madsen, 2007)

Γενικότερα τα καμπυλοβακτηρίδια, παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στη θερμότητα, σε οικιακές συνθήκες αλλά και σε χώρους εστίασης. Είναι αναγκαίο λοιπόν να τηρείται ο κατάλληλος χρόνος μαγειρέματος των τροφίμων έτσι ώστε να εξαλείφονται οι μικροοργανισμοί και τα βακτήρια.

Παρόλα αυτά η πρόληψη σχετικά με το σωστό μαγείρεμα προϋποθέτει να αποκλείεται μια διασταυρούμενη μόλυνση από επιφάνειες εργασίας ή σκευή μαγειρικής ανεπαρκώς καθαρισμένα. Για να αποφεύγεται η μετάδοση σε επιφάνειες προτείνεται μετά το άνοιγμα των συσκευασιών με κρέας, να μαγειρεύεται αμέσως χωρίς να προηγείται το πλύσιμό του με τρεχούμενο νερό. Ενώ, ταυτόχρονα τα σκευή μαγειρικής αλλά και οι επιφάνειες θα πρέπει να καθαρίζονται σχολαστικά με ζεστό νερό, κατάλληλα αντιμικροβιακά σπρέι ή ακόμη και με υποχλωριώδες οξύ δηλαδή χλωρίνη (Cogan, Slader, Bloomfield & Humphrey, 2002).

Όσον αφορά την εντερίτιδα από καμπυλοβακτηρίδιο, σωτήρια φαίνεται να είναι η διατήρηση της ενυδάτωσης και η ισορροπία των ηλεκτρολυτών και όχι η θεραπεία με αντιβιοτικά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από λοίμωξη από *Campylobacter* spp. έχουν αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια που δεν χρειάζεται αντιβίωση για να θεραπευτεί. Παρόλα αυτά σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις είναι αναγκαία η χρήση αντιβιοτικών. Τέτοιες περιπτώσεις θεωρούνται ο υψηλός πυρετός, τα κόπρανα με αίμα, η παρατεταμένη ασθένεια δηλαδή συμπτώματα που μπορεί να διαρκέσουν πάνω από μία εβδομάδα, η εγκυμοσύνη, η λοίμωξη με HIV και άλλες ανοσοκατεσταλμένες καταστάσεις (Acheson & Allos, 2001).

Τα πιο πολλά στελέχη του *C. jejuni* είναι ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη σε ασθενείς που πάσχουν από εντερίτιδα. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν με στόχο να συγκριθεί ο χρόνος που η ερυθρομυκίνη καταπολέμησε το *C. jejuni* από τα κόπρανα, σε σχέση με την τριμεθοπρίμη σουλφαμεθοξαζόλη έδειξαν πως η πρώτη το

καταπολέμησε άμεσα ενώ η δεύτερη δεν τα κατάφερε (Miller, Williams & Ketley, 2009).

Αν και η ερυθρομυκίνη χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια, το ποσοστό αντοχής του *Campylobacter* spp. σε αυτή εξακολουθεί να είναι αρκετά χαμηλό. Ταυτόχρονα, η ερυθρομυκίνη έχει πολλά ακόμα πλεονεκτήματα. Μερικά από αυτά είναι το χαμηλό κόστος της, η ασφάλεια, η ευκολία χορήγησης της αλλά και το στενό φάσμα δραστηριότητας.

Αντιθέτως, οι φθοροκινολόνες και οι τετρακυκλίνες δεν είναι τόσο εύχρηστες μιας και δεν είναι ασφαλείς για όλους. Η ερυθρομυκίνη δύναται να χορηγηθεί με ασφάλεια τόσο στα παιδιά όσο και σε γυναίκες που κυοφορούν και σχεδόν ποτέ δεν εμφανίζουν ανασταλτική επίδραση σε άλλους μικροοργανισμούς στη χλωρίδα των κοπράνων. Επιπλέον, η στεατική ερυθρομυκίνη είναι ανθεκτική στα οξέα, είναι σταθερή και απορροφάται πλήρως. Όλα τα παραπάνω την καθιστούν ικανή να ασκεί επίδραση κατά την επαφή με όλο το έντερο και να δρα θετικά. Η δόση που συνίσταται ημερησίως στους ενήλικες είναι 500 mg τα οποία χορηγούνται από τη στοματική οδό 2 φορές την ημέρα για 5 ημέρες. Ενώ για τα παιδιά, η δόση που συνίσταται είναι 40 mg ανά kg κάθε μέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις για 5 ημέρες (Acheson & Allos, 2001).

Αποτελεσματικά θεωρούνται επίσης και τα μακρολίδια, η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, απέναντι στις λοιμώξεις από *C. jejuni*, αλλά κοστίζουν ακριβότερα σε σχέση με την ερυθρομυκίνη, χωρίς ωστόσο να παρέχουν κάποιο περαιτέρω κλινικό πλεονέκτημα. Τέλος, τα είδη *Campylobacter* spp. θεωρούνται επίσης ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες, χλωραμφενικόλη, κλινδαμυκίνη, νιτροφουράνια και ιμιπενέμη (Acheson & Allos, 2001).

Κεφάλαιο 3: Αντοχή στα αντιβιοτικά

Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν τη σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της μη ορθολογισμένης και στοχευμένης χρήσης αντιβιοτικών και της ανάπτυξης ανθεκτικότητας σε αυτά (Antimicrobial Resistance- AMR) και τονίζουν ότι η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών (Antimicrobial Use- AMU) στον τομέα της παραγωγής ορνίθιου κρέατος συντελεί στη δημιουργία και μεταφορά γονιδίων που διασπείρουν την ανθεκτικότητα (Economou & Gousia, 2015).

Στα παραπάνω, έρχονται να προστεθούν δύο συνιστώσες:

- Το γεγονός ότι παγκοσμίως η πλειονότητα των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών αφορά τα ζώα παραγωγής τροφίμων (Hassan et al., 2021)
- Προβλέπεται ότι η πτηνοτροφία θα αυξηθεί σε ποσοστό της τάξεως του 67% έως το 2030, γεγονός που καθιστά τη χρήση αντιβιοτικών σε αύξουσα πορεία (Van Boeckel et al., 2015).

Ως αντιμικροβιακή αντοχή ορίζεται ως η ανικανότητα ή η μειωμένη ικανότητα ενός αντιμικροβιακού παράγοντα να αναστέλλει την ανάπτυξη ενός βακτηρίου, το οποίο, στην περίπτωση ενός παθογόνου οργανισμού, μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας. Ένα βακτηριακό στέλεχος μπορεί να αναπτύξει αντοχή μέσω μεταλλάξεων, μέσω πρόσληψης εξωγενών γονιδίων με οριζόντια μεταφορά από άλλα βακτηριακά στελέχη ή με την ενεργοποίηση - έναρξη αλληπάλληλων γονιδιακών εκφράσεων, προκαλώντας έτσι την έκφραση μηχανισμών αντοχής.

Η αύξηση της αντοχής από συχνά χρησιμοποιούμενους αντιμικροβιακούς παράγοντες στην ανθρώπινη και ζωική παραγωγή αποτελεί πρόκληση για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι έως το 2050, οι ανθεκτικές στα αντιβιοτικά λοιμώξεις είναι πιθανό να προκαλέσουν θάνατο 10 εκατομμυρίων ανθρώπων ετησίως, εάν εξακολουθούν να ισχύουν οι τρέχουσες τάσεις της αντιμικροβιακής αντοχής (Tackling, 2016).

Ανεξάρτητα από αυτό, οι παγκόσμιες προσπάθειες για την αντιμετώπισή της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά είναι αργές και ανεπαρκείς για την καταπολέμηση της αντιμικροβιακής αντοχής (WHO, 2015). Επί του παρόντος, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει αναφέρει υψηλά επίπεδα αντιμικροβιακής αντοχής, υποδηλώνοντας ισχυρή

συσχέτιση με την κλίμακα κατανάλωσης αντιβιοτικών (WHO, 2018). Οι αναφορές έχουν δείξει υψηλά επίπεδα αντοχής στα αντιβιοτικά σε *Escherichia coli* και *Salmonella* μεταξύ άλλων βακτηρίων. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες όπως οι μη βέλτιστες θεραπείες, οι αυτοσυνταγογραφήσεις, η μη συμμόρφωση στα αντιβιοτικά, έχουν επίσης προωθήσει την ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά (Dar et al, 2016).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά αποδίδεται τόσο στη συχνότητα χρήσης αντιβιοτικών στην παραγωγή τους ως αυξητικοί παράγοντες- πρακτική που βέβαια στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορευτεί από το 2006 με σχετική νομοθεσία, (EU Commission Regulation (EC). No. 1831/2003) όσο και στη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων χωρίς τη συσχέτιση αιτιολογικών παραγόντων με τη θεραπεία (Talukder et al., 2021).

Η AMR απασχολεί εκτεταμένα την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα καθώς παρουσιάζει αρνητικές προκλήσεις σε παγκόσμιο επίπεδο για τη δημόσια υγεία και αποτελεί ένα σύνθετο πρόβλημα που απειλεί την υγεία των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος στο πλαίσιο της επιδιωκόμενης «Ενιαίας Υγείας- One Health» (FAO/WHO, 2019).

3.1. Αντοχή στα αντιβιοτικά στην πτηνοτροφία

Η πτηνοτροφία για παράδειγμα, αποτελεί μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες συνιστώσες του κλάδου της κτηνοτροφίας παγκοσμίως, με την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) να αντιπροσωπεύει περιοχή όπου παράγεται σημαντικό ποσοστό ορνίθιου κρέατος (Rivera-Gomis et al., 2021). Η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία εξαλείφει τα ευαίσθητα βακτήρια ευνοώντας την επιλογή των ανθεκτικών στελεχών. Τα ανθεκτικά αυτά στελέχη κυριαρχούν και μπορούν να μεταφέρουν τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή (Antimicrobial Resistance genes- ARGs), τόσο στα κύτταρα - απογόνους όσο και σε άλλα στελέχη, του ίδιου ή διαφορετικού βακτηριακού είδους (EFSA, 2021).

Η έλλειψη πληροφοριών για την αντοχή στα αντιβιοτικά είναι ιδιαίτερα εμφανής στην πτηνοτροφία σε σχέση με άλλους τομείς της κτηνοτροφίας. Δημοσιεύτηκε λίστα η οποία περιλάμβανε αρκετά βακτήρια-δείκτες για τον έλεγχο της AMR στον τομέα της πτηνοτροφίας (EFSA, 2021). Τα τελευταία χρόνια, στα πουλερικά, τα επίπεδα αντιμικροβιακής αντοχής σε βακτήρια-δείκτες όπως τα *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Campylobacter spp.*, ήταν ανησυχητικά, γεγονός

που αναφέρθηκε και παραπάνω, εξηγείται και από την ευρέως διαδεδομένη μαζική χρήση αντιβιοτικών (Cauci et al., 2019).

Τα δεδομένα για την AMR είναι απαραίτητα γιατί θα οδηγήσουν σε πρακτικές για την ενίσχυση της υγείας των ζώων, την εφαρμογή εκλογικευμένης προσέγγισης στη χρήση αντιμικροβιακών και τον εντοπισμό των ειδικών θεραπευτικών προκλήσεων που αποδίδονται στην AMR.

Τα ανθεκτικά βακτήρια αναπτύσσονται συνήθως στη μικροχλωρίδα των πουλερικών, μπορούν εύκολα να εξαπλωθούν στο περιβάλλον (Di Francesco et al., 2021) και μπορούν να συνεχίσουν να μεταφέρουν τα γονίδια που προσδίδουν αντοχή για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας (Obeng et al., 2013).

Καθώς τα ARGs στις μονάδες εκτροφής πουλερικών μπορούν να μεταφερθούν από μη παθογόνα ή συμβιωτικά βακτήρια, τα οποία μπορούν να χρησιμεύσουν ως δεξαμενές αυτών των γονιδίων, με αρνητικές επιπτώσεις τόσο για τη δημόσια υγεία όσο και την Ενιαία Υγεία (Kim & Cha, 2021).

Η AMR αποτελεί σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία και στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την έκθεση επιτήρησης του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC), η Ελλάδα κατατάσσεται μεταξύ των χωρών που αντιμετωπίζουν σε υψηλότερο βαθμό την AMR (ECDC, 2020).

Όπως και σε άλλους τομείς, η χρήση φαρμάκων στην πτηνοπαραγωγή εξαλείφει τα ευαίσθητα βακτήρια ευνοώντας την επιλογή ανθεκτικών απομονώσεων. Αυτές οι επίμονες κλινικές καλλιέργειες κυριαρχούν και μπορούν να μεταφέρουν τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή και στα δύο κύτταρα - απογόνους και σε άλλα απομονωμένα στελέχη από το ίδιο βακτηριακό είδος ή ακόμα και από άλλα είδη (Gould, 2008).

3.2. Δημιουργία Αντοχής στα Αντιβιοτικά στην κτηνοτροφία

Σε αυτό το πλαίσιο, το πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής πρέπει να κατανοηθεί από δύο διαφορετικές οπτικές γωνίες: (i) την εμφάνιση και τη διάδοση παθογόνων - ζωνοσογόνων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά που αποτελούν άμεσο

κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και (ii) την εμφάνιση και τη διάδοση βακτηρίων που φέρουν ARG (Antimicrobial Resistant Genes) σε κινητά γενετικά στοιχεία που μπορούν να συμβάλουν περαιτέρω ως πηγή γονιδίων ανθεκτικότητας και δυνητικά μεταφέρονται σε παθογόνα βακτήρια εντός ενός δεδομένου ξενιστή ή στο περιβάλλον (Collignon & McEwen, 2019)

Άλλο ένα κρίσιμο θέμα στην ανάπτυξη μηχανισμών ανθεκτικότητας είναι ο προσδιορισμός των οδών μετάδοσης των ανθεκτικών βακτηρίων κατά μήκος της τροφικής αλυσίδας. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, η μετάδοση μέσω φορέων, νερού, εδάφους, φυτών, ζωοτροφών, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και εξάπλωση της αντιβιοτικής αντοχής σε παγκόσμια κλίμακα (Collignon, 2018).

Γονιδιώματα που προσδίδουν αντοχή στα αντιμικροβιακά μπορεί να έχουν προκύψει από συνεχή συσσώρευση πολλαπλών μεταλλάξεων (Hasman et al, 2014). Ως εκ τούτου, η αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) των μικροοργανισμών έχει γίνει ένα σημαντικό εργαλείο για τον έλεγχο της αντοχής στα αντιβιοτικά και παρέχει ταχεία αναγνώριση των μηχανισμών αντοχής (Niemann, 2009).

Η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντιμικροβιακής αντοχής αποτελεί σημαντική παγκόσμια απειλή για την υγεία των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος (Melo et al, 2018). Η άμεση και έμμεση επαφή ανάμεσα σε μολυσμένα ζώα και το περιβάλλον διευκολύνει τη μετάδοση μικροοργανισμών μεταξύ ανθρώπων και ζώων (Okpara et al, 2018). Η χρήση αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων στην κτηνοτροφία ή για τη θεραπεία και την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών συμβάλλει στην εξάπλωση πολυανθεκτικών βακτηρίων (Melo et al, 2018).

Τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή στα φάρμακα που βρίσκονται σε κινητά γενετικά στοιχεία, όπως αυτομεταδιδόμενα πλασμίδια, τρανσποζόνια (ιντεγρόνια) και αλληλουχίες εισαγωγής (IS) είναι πιο πιθανό να έχουν οριζόντια μετάδοση και είναι σε θέση να διαδίδονται γρήγορα και να ανταλλάσσονται μεταξύ βακτηριακών απομονώσεων (Irrgang et al, 2018). Για παράδειγμα, τα γονίδια που σχετίζονται με την παραγωγή β-λακταμάσης εκτεταμένου φάσματος (ESBL) στο *E. coli* εντοπίζονται συχνά σε κινητά γενετικά στοιχεία που μπορεί να φιλοξενούν πρόσθετα γονίδια που προσφέρουν αντοχή (Freitag et al, 2018).

Επίσης, γονίδια που προσδίδουν στις φθοριοκινολόνες και γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα τροποποίησης αμινογλυκοσιδίων μπορούν να διαμεσολαβηθούν

από κινητά γενετικά στοιχεία όπως τα πλασμίδια και επομένως μπορούν εύκολα να μεταφερθούν και να διαδοθούν μεταξύ ζωικών και ανθρώπινων παθογόνων (Rezazadeh et al, 2016).

Τα βακτήρια μπορούν να αποκτήσουν αντοχή στα αντιβιοτικά είτε από αυθόρμητη μετάλλαξη (σε προϋπάρχοντα ή νεοαποκτηθέντα γονίδια) είτε από οριζόντια μεταφορά γονιδίων (Boerlin, 2008).

Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα τρόφιμα να φέρουν συγγενικά βακτήρια και να μεταφέρουν ARG μέσω οριζόντιων μηχανισμών μεταφοράς γονιδίων, τα τρόφιμα είναι πιθανές πηγές ARG στον άνθρωπο από βακτήρια. Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων αναφέρεται στη μεταφορά των ARG από ανθεκτικά σε ευαίσθητα στελέχη, τα οποία επιτρέπουν στα βακτήρια να προσαρμοστούν επιτυχώς και να αποικίσουν νέα περιβάλλοντα (Aarestrup, 2008).

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τη αντιμικροβιακή αντοχή μπορούν βρισκονται σε διάφορα κινητά στοιχεία DNA, π.χ., πλασμίδια, τρανσποζόνια (Mark Osborn, 2002). Η οριζόντια μεταφορά γονιδίου μπορεί να συμβεί μέσω βακτηριακού μετασχηματισμού, μεταγωγής ή σύζευξης. Κατά το βακτηριακό μετασχηματισμό, ένα βακτήριο-δέκτης προσλαμβάνει και αφομοιώνει το ελεύθερο DNA, το οποίο μεταφέρει τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή. Η βακτηριακή μεταγωγή περιλαμβάνει τη μεταφορά DNA από βακτηριοφάγους σε βακτήρια (Schwarz et al, 2005).

Η μεταφορά πλασμιδίου είναι ίσως ο πιο συχνός μηχανισμός της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων αντοχής. Αναφέρεται στην αυτομεταφορά ενός συζευγμένου πλασμιδίου ή τρανσποζονίου σε έναν δέκτη (Schwarz et al, 2005). Τα συζευκτικά πλασμίδια είναι οι πιο συνηθισμένοι φορείς για τη μετάδοση γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής (Boerlin, 2008).

Τα πλασμίδια αντιγράφουν αυτόνομα εξωχρωμοσωματικά μόρια DNA που κυμαίνονται από <2 και >100 kb σε μέγεθος (Schwarz et al, 2005) και μπορούν να προκαλέσουν αντοχή σε μία ή περισσότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμών, των αμινογλυκοσιδών, των τετρακυκλινών, των φαινικόλων, των σουλφοναμιδίων, της τριμεθοπρίμης, των μακρολιδίων και των κινολόνων (Carattoli, 2009).

Η εξάπλωση της αντιμικροβιακής αντοχής στα Gram-αρνητικά βακτήρια έχει αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στην ανταλλαγή DNA μέσω σύζευξης πλασμιδίων που φέρουν ARG (Carattoli, 2013). Τα πλασμίδια πολλαπλής ανθεκτικότητας μπορούν να μεταφερθούν σε ένα ευαίσθητο βακτηριακό ξενιστή ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει επιλεκτική πίεση για ένα ή όλα τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή (Schwarz et al, 2005).

Από μελέτες, φάνηκε ότι για παράδειγμα η τυλοζίνη παρείχε την επιλεκτική πίεση για διατήρηση του *E. faecium* με το ανθεκτικό στη βανκομυκίνη πλασμίδιο vanA-erm(B) το οποίο έφερε επίσης γονίδια που προσφέρουν αντοχή στην τυλοζίνη (Aarestrup, 2001). Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως συν-ανθεκτικότητα, ένας μηχανισμός συνεπιλογής, όταν γονίδια που προσδίδουν έναν αριθμό φαινοτύπων αντιμικροβιακής αντοχής βρίσκονται στο ίδιο γενετικό στοιχείο όπως ένα πλασμίδιο ή ένα ενσωματόνιο (ιντεγκρόνιο -integron) (Aarestrup, 2000).

Άλλος μηχανισμός συνεπιλογής, ονομάζεται διασταυρούμενη αντοχή και επιτρέπει στα βακτήρια να επιβιώσουν από τις επιδράσεις περισσότερων του ενός αντιβιοτικών μετά από την απόκτηση ενός δεδομένου γονιδίου αντιμικροβιακής αντοχής ή μια μετάλλαξη (Charman, 2013).

3.3. Χρήση Αντιβιοτικών Στην Κτηνοτροφία

Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών (Antimicrobial Use-AMU) έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος παράγοντας ενεργοποίησης της AMR (Roca, 2015). Αναμένεται αύξηση της AMU στις περισσότερες υπανάπτυκτες χώρες τα επόμενα χρόνια (Van Boeckel, 2015). Οι μεγάλες διαφορές στην AMU (EMA, 2019) και την AMR (EFSA, 2016) που εμφανίζονται σε χώρες όπως η Ισπανία, η Ιταλία, η Νορβηγία ή η Σουηδία δείχνουν ξεκάθαρα αυτή τη σχέση. Σε σχέση με τη συλλογή δεδομένων AMR, ιστορικά έχουν καθιερωθεί δύο τύποι βακτηριακών πληθυσμών: (α) Ο πληθυσμός που συλλέγεται από ζώα χωρίς υποκείμενες παθολογίες (μη κλινικά δεδομένα, π.χ. συμβιωτικά) και (β) ο πληθυσμός από άρρωστα ζώα (κλινικά δεδομένα).

Τα βακτήρια μπορεί να χρησιμεύσουν ως δεξαμενή για τη διάδοση γονιδίων ανθεκτικότητας οριζόντια σε άλλα βακτήρια (Djordjevic, 2013). Η εμφάνιση AMR λόγω AMU μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της παρακολούθησης του ανθεκτικού (commensal) *E. coli*, ενός ευρέως αποδεκτού δείκτη AMR (EFSA, 2019).

Για την επιτήρηση AMU, έχουν αναπτυχθεί μετρήσεις (οι τεχνικές μονάδες μέτρησης, όπως η συχνότητα χρήσης) και οι δείκτες (μια μέτρηση AMU σε σχέση με έναν παρονομαστή, όπως η ζωική βιομάζα ή η μονάδα χρόνου των ζώων που περιγράφονται παρακάτω). Τα χιλιοστόγραμμα σταθμισμένα ανά πληθυσμό και βάρος (mg/PCU - Population Correction Unit) χρησιμοποιούνται για την αναφορά εθνικών δεδομένων πωλήσεων και διανομής σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Έκθεση ESVAC, 2017).

Ωστόσο, η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της αντιμικροβιακής αντοχής, η οποία προκύπτει από τη συνεχή θετική επιλογή ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών, είτε πρόκειται για παθογόνα, είτε κοινά ή ακόμα και περιβαλλοντικά βακτήρια. Αυτό αλλάζει την πληθυσμιακή δομή μικροβιακών κοινοτήτων με σοβαρές συνέπειες για την υγεία ανθρώπων και ζώων.

Στο πρόσφατο παρελθόν, τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην παραγωγή πουλερικών ως αυξητικοί παράγοντες, προληπτικά και θεραπευτικά (Manyi-Loh et al, 2017). Λόγω της αύξησης της ζήτησης, η παραγωγή των πουλερικών φαίνεται να αυξάνεται ετησίως κατά 3,6% στις αναπτυσσόμενες χώρες μέχρι και το 2030 (FAO, 2008). Αυτό υποδηλώνει ότι η εντατική εκτροφή πουλερικών θα αυξήσει ταυτόχρονα τη χρήση αντιβιοτικών περισσότερο από ότι για ανθρώπινη χρήση (Aarestrup, 2015).

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ότι με την απόρριψη προϊόντων πουλερικών στο περιβάλλον, την κακή υγιεινή και την ικανότητα των βακτηρίων να παραμένουν στο περιβάλλον, όλα αυτά θα μπορούσαν πιθανότατα να συμβάλουν στη διάδοση των στελεχών που διαθέτουν αντοχή στα αντιβιοτικά (Manyi-Loh et al, 2019; Canteon, 2009).

Παρ' όλες τις προσπάθειες και την ικανότητα των ερευνητών που εργάζονται σε αυτόν τον τομέα, οι ακριβείς αριθμοί σχετικά με την ποσότητα των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στις ζωοτροφές είναι εξαιρετικά δύσκολο να επιτευχθούν λόγω έλλειψης των απαραίτητων πληροφοριών, με τους τρέχοντες υπολογισμούς ως προς την ποσότητα των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών να υποτιμάται (ΟΙΕ, 2020).

Σύμφωνα με την έκθεση του ΟΙΕ του 2016, σε δεδομένα από 93 χώρες παγκοσμίως ανέφεραν ότι η Αμερική, η Ασία, και η Ανατολική Ωκεανία

χρησιμοποίησαν το 87,13% από 97.784 τόνους αντιβιοτικών που προορίζονταν για χρήση σε ζώα εκείνο το έτος. Οι τετρακυκλίνες (33,8%) και οι πενικιλίνες (20,4%) προσδιορίστηκαν ως οι πιο συχνές σε αυτά τα ζώα (OIE, 2020).

Η αντιμικροβιακή θεραπεία άρρωστων ζώων δεν είναι μόνο η πιο υποσχόμενη εναλλακτική λύση για να ξεπεραστεί η οικονομική επιβάρυνση που προκαλείται από βακτηριακές μολυσματικές ασθένειες στα ζώα, αλλά αντιπροσωπεύει επίσης μια αρχή ευημερίας ή ευζωίας, που χρησιμοποιείται για την αποφυγή ταλαιπωρίας οποιουδήποτε ζώου ή παραγώγου του. Επομένως, η επιτυχία των συστημάτων πτηνοτροφίας και άλλων συστημάτων ζωικής παραγωγής θα συνεχίσει να εξαρτάται από την ύπαρξη αποτελεσματικών αντιμικροβιακών παραγόντων (Landoni, 2015).

Η επιτήρηση της AMR, τόσο για κλινικούς όσο και για οργανισμούς-δείκτες ζώων και ανθρώπων, εστιάζει σε ένα σχετικά μικρό αριθμό βακτηριακών ειδών, τα οποία διαφέρουν πολύ ως προς τους μηχανισμούς ζωής απόκτησης αντοχής. Ωστόσο, η AMR δεν είναι χαρακτηριστικό συγκεκριμένων παθογόνων. Υπάρχει σε όλες τις βακτηριακές κοινότητες σε περιβαλλοντικά, ζωικά και ανθρώπινα μικροβιώματα.

Η αντοχή μπορεί να είναι εγγενής όταν ένα βακτήριο δεν έχει τον συγκεκριμένο στόχο για έναν αντιμικροβιακό παράγοντα, ή είναι αδιαπέραστο από το φάρμακο. Είναι η επίκτητη αντοχή σε προηγούμενως ευαίσθητα βακτήρια που προκαλεί μεγαλύτερη ανησυχία και μπορεί να συμβεί μέσω ποικίλων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων του γονιδιώματος (διαγραφές, διπλασιασμοί, λοιπές γενετικές αναδιοργανώσεις) (EFSA, 2021).

Επιπλέον, μπορεί να αποκτηθεί αντοχή μέσω της απόκτησης γονιδίων από άλλους οργανισμούς μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως οριζόντια μεταφορά γονιδίων (horizontal gene transfer=HGT) (Martinez & Baquero, 2009).

Τα γονίδια μεταφέρονται μεταξύ των βακτηρίων μέσω ενός ευρέος φάσματος μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων της άμεσης μεταφοράς από βακτήριο σε βακτήριο σε μια διαδικασία γνωστή ως σύζευξη. Το κινητό γενετικό στοιχείο (MGE) που μεταφέρεται είναι συνήθως πλασμίδιο (Partridge et al., 2018). Υπάρχει τεράστια ποικιλομορφία πλασμιδίων των οποίων το γονιδίωμα μπορεί να φέρει πολλά διαφορετικά γονίδια που προσδίδουν προσαρμοστικά χαρακτηριστικά. Μερικά από αυτά τα πλασμίδια φέρουν γονίδια που προσδίδουν αντοχή σε ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών (EFSA, 2021).

Αυτά τα πλασμίδια επιτρέπουν σε ένα βακτήριο να αποκτήσει πολλαπλή ανθεκτικότητα σε ένα μόνο εξελικτικό βήμα. Η σύζευξη μπορεί να συμβεί μεταξύ και των δύο στενά συγγενών ατόμων του ίδιου είδους αλλά επίσης, πολύ σημαντικό, μεταξύ εντελώς άσχετων βακτηρίων. Είναι αυτή η πραγματικότητα που δείχνει την ανάγκη κατανόησης της AMR σε επίπεδο μικροβιακού πληθυσμού (EFSA, 2021).

Περαιτέρω μηχανισμοί HGT περιλαμβάνουν μεταγωγή όπου οι ιοί που μολύνουν βακτήρια, γνωστοί ως βακτηριοφάγοι, μπορούν να μεταφέρουν γενετικό υλικό μεταξύ βακτηρίων ως μέρος του κύκλου ζωής της μόλυνσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το DNA του ιού μεταφέρεται από το ένα κύτταρο στο άλλο όπου ενσωματώνεται στο βακτηριακό χρωμόσωμα ή ένα MGE, προσδίδοντας έτσι ανθεκτικότητα (EFSA, 2021).

Η AMR είναι κοινή σε μικροβιακούς πληθυσμούς. Ωστόσο, η ανθεκτικότητα είναι κλινικά σημαντική όταν αποκτάται από ανθρώπινα ή ζωικά παθογόνα ή από κοινούς οργανισμούς που μπορούν να δράσουν ως δότες ARG για παθογόνα είδος. Η ιεράρχηση των παθογόνων ειδών οδήγησε στην κατηγοριοποίηση του *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacter* spp. (ESKAPE pathogens, Rice, 2008) ως υψηλής σημασίας για τη δημόσια υγεία.

Στο πλαίσιο των περιβαλλόντων παραγωγής τροφίμων, σημαντικά παθογόνα που μεταδίδονται από τα τρόφιμα περιλαμβάνουν τη *Salmonella* spp. και *Campylobacter* spp.

3.5. Ρόλος Των Μονάδων Παραγωγής Στην Ανάπτυξη Αντιμικροβιακής Αντοχής

Σε έκθεση της EFSA, σε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, τα στελέχη που βρέθηκαν να είναι πιο συχνά στην ανάπτυξη και εκδήλωση μικροβιακής αντοχής στα κοτόπουλα παραγωγής ήταν τα *Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum*, *Bordetella avium*, *Campylobacter* sp., *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus cecorum*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Escherichia coli*, *Gallibacterium* spp., *Mycoplasma synoviae*, *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Pasteurella multocida*, *Riemerella anatipestifer*, *Staphylococcus aureus*.

Την περίοδο 2018–2019, δεδομένα για τη αντιμικροβιακή αντοχή σε ζωνοσογόνα βακτήρια και βακτήρια-δείκτες, που υποβλήθηκαν από 28 κράτη μέλη της ΕΕ αναλύθηκαν από κοινού από την EFSA και το ECDC (EFSA, 2021). Η νομοθεσία αναφέρεται στην ανθεκτικότητα στα ζωνοσογόνα βακτήρια *Salmonella* και *Campylobacter* από ανθρώπους, ζώα και τρόφιμα, καθώς και στην αντοχή σε δείκτες όπως το *Escherichia coli* και το ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) από ζώα και τρόφιμα. Ειδικότερα οι μονάδες παραγωγής συμβάλλουν στην εξάπλωση του καμπυλοβακτηριδίου, καθώς οι συνθήκες που επικρατούν εκεί, όπως η υγρασία και η θερμοκρασία, μπορούν να ευνοήσουν την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτού. Η κατανόηση του ρόλου των μονάδων στην ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής και τον έλεγχο του καμπυλοβακτηριδίου είναι κρίσιμη για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της διάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων και για τη διασφάλιση της ασφάλειας των τροφίμων και της δημόσιας υγείας (Wieczorek & Osek, 2013).

3.6. Νομοθεσία

Στη συνέχεια παρατίθεται η Νομική Βάση για την παρακολούθηση της αντιμικροβιακής αντοχής (AMR) σε βακτήρια από ζώα παραγωγής τροφίμων και παράγωγα κρέατος.

- Ο κανονισμός (ΕΚ) 178/20021, άρθρο 33 ορίζει ότι η EFSA είναι υπεύθυνη για την εξέταση των δεδομένων σχετικά με την AMR που συλλέγονται από τα κράτη μέλη, σύμφωνα με την οδηγία 2003/99/ΕΚ και για την προετοιμασία της Συνοπτικής Έκθεσης της ΕΕ από τα αποτελέσματα.

- Η οδηγία 2003/99/ΕΚ2 για την παρακολούθηση των ζωνόσων και των ζωνοσογόνων παραγόντων ορίζει τις διατάξεις για την παρακολούθηση της AMR σε ζωνοσογόνα και βακτήρια δείκτες σε ζώα παραγωγής τροφίμων και παράγωγα κρέατος. Η οδηγία υποχρεώνει τα κράτη μέλη της ΕΕ να συλλέγουν σχετικά και, κατά περίπτωση, συγκρίσιμα δεδομένα για τις ζωνόσους, ζωνοσογόνους παράγοντες, AMR και τροφιμογενείς επιδημίες.

- Η Εκτελεστική απόφαση 2013/652/ΕΕ3 για την παρακολούθηση και την αναφορά της αντιμικροβιακής αντοχής σε ζωνοσογόνα και κοινά βακτήρια

εγκρίθηκαν ως μέρος του σχεδίου δράσης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής τα έτη 2011–2016.

Εφαρμόζεται από το 2014 έως το 2020 και θέτει προτεραιότητες για την παρακολούθηση της AMR από τη σκοπιά της δημόσιας υγείας. Αυτό διενεργείται συντάσσοντας έναν κατάλογο βακτηριακών ειδών, πληθυσμών ζώων που παράγουν τρόφιμα και τα παράγωγά τους, και καθορίζει λεπτομερείς απαιτήσεις για την εναρμονισμένη παρακολούθηση και αναφορά της AMR στον τομέα αυτό.

Στην συνέχεια παρατίθεται η νομοθεσία που αφορά την παρακολούθηση της AMR σε βακτήρια από ανθρώπους.

- Η Απόφαση 2018/945/EE4 σχετικά με τις μεταδοτικές ασθένειες και τα σχετικά ειδικά θέματα υγείας που πρέπει να καλύπτονται από την επιδημιολογική επιτήρηση καθώς και οι σχετικοί ορισμοί κρουσμάτων τέθηκαν σε ισχύ τον Ιούλιο του 2018. Προβλέπεται υποχρεωτικός έλεγχος και αναφορά ενός αντιπροσωπευτικού υποσυνόλου απομονώσεων με χρήση μεθόδων και κριτηρίων που καθορίζονται στο πρωτόκολλο της ΕΕ για την εναρμόνιση της παρακολούθησης της αντιμικροβιακής αντοχής σε απομονώσεις *Salmonella* και *Campylobacter* , ανθρώπινης προέλευσης.

Κεφάλαιο 4: Αντοχή στα αντιβιοτικά- *Campylobacter* spp.

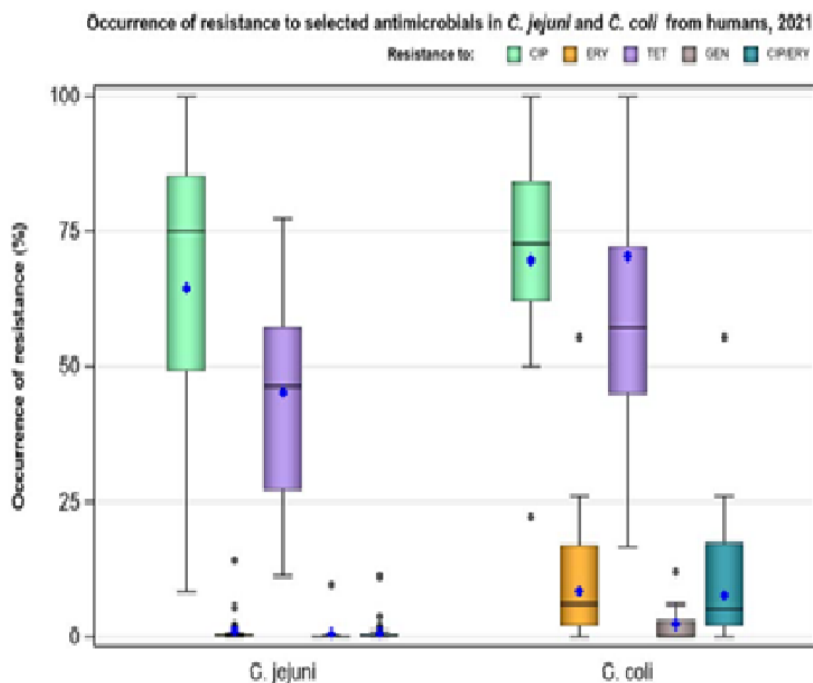
Τα αντιβιοτικά τετρακυκλίνη και βήτα-λακτάμη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εντερικών λοιμώξεων, αλλά δεν συνιστώνται γενικά για τη θεραπεία λοιμώξεων από *Campylobacter* spp. (Dasti et al., 2007; Wieczorek & Osek, 2013). Η γενταμυκίνη, ωστόσο, παρουσιάζει ισχυρή in vitro δράση και μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία. Το *C. jejuni* μεταλλάσσεται φυσικά αναλόγως τις συνθήκες που επικρατούν, καθιστώντας πιθανή την απόκτηση “γονιδιακών μηχανισμών» που προσδίδουν αντοχή στα αντιβιοτικά από άλλους οργανισμούς (Wieczorek & Osek, 2013).

Οι γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες της αντοχής στα αντιβιοτικά, οι οποίοι κωδικοποιούνται χρωμοσωμικά ή πλασμιδιακά, περιλαμβάνουν τόσο ενδογενή όσο και επίκτητα γονίδια. Γενικά, οι διαφορετικοί μηχανισμοί αντοχής στα αντιβιοτικά μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: τροποποίηση του αντιμικροβιακού στόχου και/ή της έκφρασής του (π.χ. μεταλλάξεις γυράσης DNA), αδυναμία του αντιβιοτικού να φτάσει τον στόχο του (π.χ. ρυθμισμένη προς τα πάνω έκφραση της κύριας εξωτερικής μεμβράνης πρωτεΐνης), εκροή αντιβιοτικών (π.χ. αντλίες εκροής πολλαπλών φαρμάκων όπως το CmeABC) και τροποποίηση ή αδρανοποίηση του αντιβιοτικού (π.χ. παραγωγή βήτα-λακτάμης) (Iovine, 2013).

Οι διάφοροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αντοχή στα αντιβιοτικά είναι συχνά συνεργικοί. Οι τάσεις στη αντιμικροβιακή αντοχή (AMR) έχουν δείξει μια σαφή συσχέτιση με τη χρήση αντιβιοτικών στη βιομηχανία ζωικής παραγωγής και στελέχη *Campylobacter* ανθεκτικά στα αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από τον άνθρωπο (Wieczorek & Osek, 2013).

Ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει την υπόθεση ότι τα πρότυπα αντοχής στα πτηνά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες της ανθρώπινης αντοχής, ιδιαίτερα για τις φθοριοκινολόνες (Kittl et al., 2011). Η αύξηση των ανθεκτικών στελεχών στα κοινά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην καμπυλοβακτηρίωση καθιστά απαραίτητη την έρευνα για μια πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη διερεύνηση της αντιμικροβιακής ευαισθησίας καθώς και εναλλακτικών θεραπειών (Luangtongkum et al., 2009).

Αυτές οι ενδείξεις τονίζουν την ανάγκη για βελτιωμένη επιτήρηση και κοινή χρήση δεδομένων, επιβεβαιώνοντας τη σημασία των ταχέων και αναπαραγωγίμων μεθόδων πρόβλεψης φαινοτύπων αντοχής και καθορισμού του μηχανισμού αντίστασης για τα διαγνωστικά μέσα επιτήρησης.



Εικόνα 13: Εμφάνιση αντοχής σε επιλεγμένα αντιμικροβιακά σε *C. jejuni* και *C. coli* από ανθρώπους το 2021 (EFSA, 2022).

4.1. Αντοχή μικροβίων στα αντιβιοτικά σε καλλιεργήματα στην κτηνοτροφία και επιπτώσεις

Η λοιμογονικότητα και η αντοχή στα αντιβιοτικά εμφανίζονται συχνά ταυτόχρονα, αλλά η σχέση μεταξύ των δύο σε γενετικό επίπεδο έχει σε μεγάλο βαθμό παραβλεφθεί. Μελέτες έχουν συσχετίσει τη λοιμογόνο δύναμη με την ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα σε μοντέλα πολλαπλών ζωικών λοιμώξεων, αλλά η ρύθμιση της λοιμογόνου δράσης παρουσία ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά παραμένει ασαφής (Schroeder et al., 2017).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά και η λοιμογόνος δράση μπορούν να εκδηλωθούν μέσω διαφορετικών μορφών προσαρμοστικής, έμφυτης και επίκτητης αντοχής όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η ρύθμιση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη λοιμογόνο δύναμη και την αντοχή στα αντιβιοτικά είναι πολύπλοκη και αλληλένδετη, ενώ

περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, καθιστώντας δύσκολη τη ρύθμιση αυτών των γονιδίων.

Οι κοινοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη ρύθμιση χρησιμεύουν ως σύνδεσμο μεταξύ της αντοχής στα αντιβιοτικά και της λοιμογόνου δράσης (Schroeder et al., 2017). Η μεγάλη ικανότητα των βακτηρίων να προσαρμόζονται σε διάφορες περιβαλλοντικές συνθήκες, σε συνδυασμό με την πίεση των αντιβιοτικών, έχει οδηγήσει στην αύξηση και τη διασπορά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων.

Η σχέση μεταξύ αντοχής στα αντιβιοτικά και μολυσματικότητας στα βακτηριακά παθογόνα εξαρτάται από το είδος των βακτηρίων, τους συγκεκριμένους μηχανισμούς λοιμογόνου δράσης και αντοχής, τον ξενιστή και την οικολογική θέση (Glasner et al., 2013). Για τον αποτελεσματικό έλεγχο της εξάπλωσης της αντοχής στα αντιβιοτικά, είναι επίσης απαραίτητος ο έλεγχος της αυξημένης λοιμογόνου δράσης, καθώς μπορεί να εξελιχθεί ταυτόχρονα με την αντοχή στα αντιβιοτικά. Η καλύτερη κατανόηση της αλληλένδετης ρύθμισης της αντοχής στα αντιβιοτικά και της λοιμογόνου δράσης μπορεί να οδηγήσει σε πιο κατευθυνόμενες και ειδικές φαρμακευτικές θεραπείες (Schroeder et al., 2017).

Νοσοκομειακές ασθένειες που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια προέρχονται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων δυναμικών παραγόντων, όπως η βακτηριακή παθογένεια και οι επιλεκτικές πιέσεις από την αντιβιοτική θεραπεία. Η άνοδος και οι συνέπειες των μεταλλάξεων που προσδίδουν αντοχή στα αντιβιοτικά διαμορφώνονται από αυτές τις αλληλεπιδράσεις.

Οι μεταλλάξεις που αυξάνουν την αντοχή στα αντιβιοτικά μπορούν είτε να προκαλέσουν μειωμένο είτε αυξημένο παθογονικό δυναμικό. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστεί η προέλευση του αλλοιωμένου δυναμικού λοιμογόνου δράσης σε παθογόνα που εμφανίζουν αντοχή στα αντιβιοτικά και για να κατανοηθούν καλύτερα οι τροποποιητικές επιπτώσεις των χαρακτηριστικών αντοχής στα αποτελέσματα της νόσου. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ίδια η διαδικασία της νόσου δημιουργεί επιλεκτικές πιέσεις που περιορίζουν το φάσμα της αντίστασης (Pérez et al., 2020).

Για παράδειγμα, ως απόκριση σε διαφορετικά επίπεδα αντιβιοτικών, το *Acinetobacter baumannii* αυξάνει τη μολυσματικότητά του, μεταβάλλοντας τη φυσιολογικά χαμηλή μολυσματικότητά του σε μια που προκαλεί θανατηφόρα νόσο

(Geisinger & Isberg, 2015). Αυτή η ικανότητα παρατηρήθηκε παρουσία αντοχής στην ερυθρομυκίνη και στη χλωραμφενικόλη, που ενισχύουν προσωρινά την παραγωγή ενός καψικού εξωπολυσακχαρίτη μέσω της ενεργοποίησης μιας μεταγραφικής απόκρισης στοχεύοντας το ριβόσωμα 50S (Geisinger & Isberg, 2017).

Έρευνες έχουν δείξει ότι η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάσει την έκφραση των γονιδίων λοιμογόνου δράσης. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των γονιδίων που προσδίδουν μολυσματικότητα και αντοχή στα αντιβιοτικά είναι πολύ περίπλοκη. Προηγουμένως, πιστευόταν ότι αυτά τα συμβάντα ρυθμίζονταν χωριστά, αλλά πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι η γενετική ρύθμιση είναι στενά συνδεδεμένη και αλληλένδετη (Subramanian & Natarajan, 2015; Cameron et al., 2017).

Η ανάπτυξη αντιβιοτικών «νέας γενιάς», τα οποία είναι ως επί το πλείστον παράγωγα ήδη υπάρχουσών κατηγοριών, ακολουθήθηκε από την αύξηση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηριακών στελεχών (Moskowitz et al., 2004). Η εξάπλωση της αντιμικροβιακής αντοχής διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από την οριζόντια μεταφορά γονιδίων (HGT), με την επίκτητη αντίσταση να διαδίδεται κυρίως μέσω τριών μηχανισμών: κινητά γενετικά στοιχεία, απόκτηση DNA που προέρχεται από το περιβάλλον ή διαμόλυνση από βακτηριοφάγους (Von Wintersdorff, et al., 2016).

Η απόκτηση αντοχής στα αντιβιοτικά μπορεί όχι μόνο να επηρεάσει τη λοιμογόνο δύναμη αλλά και να οδηγήσει στη συνεπιλογή και των δύο χαρακτηριστικών μέσω κινητών γενετικών στοιχείων και μηχανισμών μεταφοράς, όπως η σύζευξη, ο μετασχηματισμός και η μεταγωγή μεταξύ βακτηριακών στελεχών του ίδιου ή διαφορετικού είδους.

Τα πλασμίδια, τα οποία είναι εξωχρωμοσωματικά στοιχεία, μπορούν επίσης να προσδώσουν χαρακτηριστικά όπως αντοχή, λοιμογόνο δύναμη στα βακτήρια, βοηθώντας την προσαρμογή τους σε διάφορα περιβάλλοντα. Η ρύθμιση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη λοιμογονικότητα είναι περίπλοκα συνυφασμένη με αυτή των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη αντιμικροβιακή αντοχή και τα δύο επηρεάζονται έμμεσα και τελικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Schroeder et al., 2017).

Αυξάνονται οι ανησυχίες σχετικά με την παρουσία γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά και γονιδίων που σχετίζονται με τη λοιμογόνο δράση σε ζώα που παράγουν τρόφιμα. Αυτά τα γονίδια, που θεωρούνται περιβαλλοντικοί ρύποι, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές σε ζώα και ανθρώπους.

Η κατάχρηση και η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών επιταχύνουν το πρόβλημα της αυξανόμενης αντιμικροβιακής αντοχής και αποτελούν απειλή για όλους τους κατοίκους της Γης. Έτσι, η εμφάνιση και η εξάπλωση των ARG έχουν γίνει το κύριο εμπόδιο στη διαχείριση μολυσματικών ασθενειών (Zhu et al., 2017).

Έχει παρατηρηθεί ότι διάφορα είδη του γένους *Campylobacter* μπορούν να ανταλλάξουν γενετικό υλικό μεταξύ τους, καθώς και με άλλα βακτηριακά γένη. Αυτό διευκολύνει τη μεταφορά γονιδίων που ενισχύουν τη λοιμογόνο δράση του *Campylobacter* και του επιτρέπουν να αντέχει την έκθεση σε αντιβιοτικά (Guernier-Cambert et al., 2021).

Αυτό το βακτηριακό γένος είναι ευρέως παρόν σε πολλούς ξενιστές, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, των ζώων, των προϊόντων διατροφής και του περιβάλλοντος. Η αλληλοσυνδεόμενη φύση αυτών των παραγόντων παρουσιάζει προκλήσεις για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των πιθανών αρνητικών συνεπειών για την υγεία του ανθρώπου και των ζώων.

Η έκθεση στις πρόσφατες σχετικές ανακαλύψεις σχετικά με τους παράγοντες λοιμογόνου δράσης, η έμφαση στη γονιδιωματική ποικιλομορφία και πλαστικότητα του *Campylobacter* καθιστά αδιανόητο τον έλεγχο της εξάπλωσης και της εξέλιξής του. Ωστόσο, η παρακολούθηση των μοριακών αλλαγών θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της εξέλιξης και της λοιμογόνου δράσης στους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον.

Μελέτες έχουν δείξει αντοχή τόσο στη σιπροφλοξασίνη όσο και στο ναλιδιξικό οξύ με μεταλλάξεις εντός του γονιδίου *gyrA*. Η μετάλλαξη αυτή συνήθως οφείλεται σε μια υποκατάσταση της περιοχής T86I στο *GyrA* και αποτελεί μια γνωστή μετάλλαξη αντοχής σε κινολόνη.

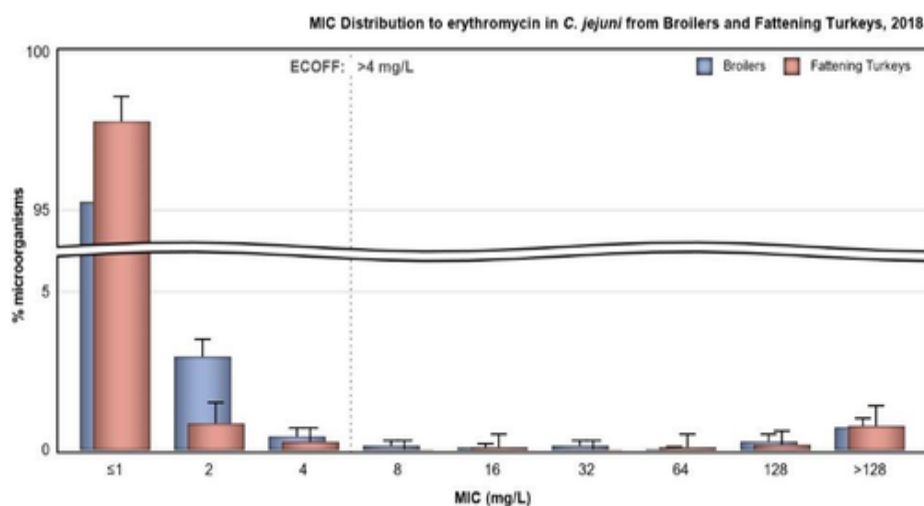
Η αντλία εκροής πολλαπλών φαρμάκων *CmeABC* και ο ρυθμιστής της *CmeR*, που μαζί λειτουργούν ως κύριος μηχανισμός αντλίας εκροής προσδίδει αντοχή σε ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών επίσης ανιχνεύονται συχνά.

Στα ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη ανιχνεύεται το γονίδιο *tet* (O). Ταυτόχρονα, τα γονίδια που κωδικοποιούν την αντοχή στη βήτα-λακτάμη (*blaOXA-61* και *blaOXA-184*) (Griggs et al., 2009) ανιχνεύονται συχνά. Βρέθηκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ φαινοτυπικής και γονοτυπικής αντοχής για τις φθοροκινολόνες και την τετρακυκλίνη.

Πλήθος μελετών υποδεικνύουν ότι η αντίσταση στα αντιβιοτικά στο *Campylobacter* μπορεί να αποκτηθεί μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η απενεργοποίηση του φαρμάκου, η αλλαγή στόχου, η τροποποίηση των αντλιών εκροής αντιβιοτικών και η μείωση της διαπερατότητας της μεμβράνης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω (Asai et al., 2009).

Η αντοχή στα μακρολίδια προκαλείται κυρίως από σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου 23S rRNA εντός της περιοχής V του ή από την παρουσία του οπερονίου *cmrABC* που κωδικοποιεί την αντλία εκροής πολλαπλών φαρμάκων (Mattheus et al., 2012; Giacomelli et al., 2014). Η παρουσία του γονιδίου *tetO*, το οποίο κωδικοποιεί μια προστατευτική ριβοσωμική πρωτεΐνη, σχετίζεται γενικά με αντίσταση στην τετρακυκλίνη (Elhadidy et al., 2018).

Η αντοχή στις φθοροκινολόνες σχετίζεται συχνά με σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο γυράση DNA (*gyrA*) εντός της περιοχής προσδιορισμού της αντοχής στην κινολόνη (QRDR). Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την αντοχή του *Campylobacter* είναι τα γονίδια *aadE* ή *sat4* (αντοχή σε στρεπτομυκίνη/στρεπτοθρικίνη), *ermB* (αντοχή στην ερυθρομυκίνη), *aphA-3* (αντοχή σε αμινογλυκοσίδες) και *blaOXA-61* (αντοχή σε β-λακτάμες) (Elhadidy et al., 2018).



Εικόνα 11: MIC καλλιεργημάτων *Campylobacter jejuni* που παρουσιάζουν αντοχή στην ερυθρομυκίνη σε κοτόπουλα κρεοπαραγωγής και γαλοπούλες, που αναφέρουν κράτη μέλη ΕΕ και κράτη μέλη εκτός ΕΕ, 2017/2018. ΠΗΓΗ: (EFSA, 2022).

Τελικά, αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στην αναποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών και στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε πολλά φάρμακα. Η υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στην ιατρική και η κακή χρήση αντιβιοτικών

στην κτηνοτροφία είναι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στα αυξημένα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των ειδών *Campylobacter* (Elhadidy et al., 2018). Όλα αυτά τα γονίδια που προσφέρουν αντοχή στα αντιβιοτικά (ARGs) υπάρχουν επίσης σε φυτά, ζώα, ανθρώπους ξενιστές και γενικά σε όλα τα φυσικά περιβάλλοντα, με τη μετάδοση και τη μετανάστευση τους να είναι πιο επικίνδυνη από τη χρήση αντιβιοτικών.

4.1.1. Αντοχή μικροβίων στα αντιβιοτικά στην κτηνοτροφία

Η σιπροφλοξασίνη ανήκει στις κινολόνες, μια κατηγορία αντιβιοτικών που ειδικεύονται στην θεραπεία λοιμώξεων ευρέως φάσματος. Στο *Campylobacter* οι φθοριοκινολόνες (FQ) λειτουργούν αναστέλλοντας ένα μεγάλο ένζυμο, τη γυράση του DNA, που εμπλέκεται στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA (Wieczorek & Osek, 2013). Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι ο πιο συχνός μηχανισμός αντοχής στη CIP σε μέλη του γένους *Campylobacter* spp. είναι μια μονοσημειακή μετάλλαξη C257T στο γονίδιο *gyrA*, εντός της περιοχής αντοχής στην κινολόνη quinolone-resistance-determining region QRDR. Αυτό οδηγεί σε υποκατάσταση αμινοξέων στην υπομονάδα Gyrase A στη θέση 86, από θρεονίνη σε ισολευκίνη και έχει αναφερθεί σε όλα τα ανθεκτικά στο CIP στελέχη *C. jejuni* που απομονώθηκαν από κλινικά δείγματα. (Nelson et al., 2017).

Άλλες μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA* έχουν συσχετιστεί με αυξημένη αντοχή στη σιπροφλοξασίνη αλλά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις και συχνότητα (Zhou et al., 2016). Η μετάλλαξη *gyrA* λειτουργεί συνεργικά με την πιο κοινή αντλία εκροής φαρμάκου για το *Campylobacter*, την CmeABC, όπου, όταν η έκφραση είναι αυξημένη, η εμφάνιση ανθεκτικών στο FQ στελεχών αυξάνεται (Jacoby, 2005). Ωστόσο, απουσία της μετάλλαξης του γονιδίου *gyrA*, η υπερέκφραση της αντλίας εκροής CmeABC δεν δημιουργεί αντίσταση στη σιπροφλοξασίνη (Yang et al., 2017). Άλλοι παράγοντες ενισχύουν περαιτέρω το επίπεδο αντίστασης, όπως η ανεστραμμένη επανάληψη 16 bp (IR) στη διαγονιδιακή περιοχή *cmeR-cmeABC* (Nelson et al., 2017).

Όταν αυτή η μετάλλαξη εμφανίζεται σε συνδυασμό με τη μετάλλαξη C257T-*gyrA*, το ποσοστό των ανθεκτικών απομονώσεων αυξάνεται και επιτυγχάνεται υψηλότερη μέση ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση σιπροφλοξασίνης (MIC). Για παράδειγμα, σε καλλιέργεια σε συγκέντρωση CIP 64–512 $\mu\text{g ml}^{-1}$, παρατηρήθηκε

αντίσταση 30% σε μεταλλάκτες C257T-gyrA σε σύγκριση με 97% μεταξύ των μεταλλαγμάτων IR-C257T. Επιπλέον, μια παραλλαγή του γονιδίου *cmeABC* που ενισχύει την αντίσταση στο CIP (RE-*cmeABC*) έχει πρόσφατα εντοπιστεί και πληθαίνει (Yao et al., 2016).

Η παραλλαγή σε άλλα γονίδια μπορεί επίσης να επηρεάσει έμμεσα το επίπεδο αντοχής στο CIP. Για παράδειγμα, οι παραλλαγές στο μεταλλαγμένο γονίδιο μείωσης συχνότητας (*mfd*) μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο, καθώς η απενεργοποίηση αυτού του γονιδίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις μεταλλάξεις 100 φορές (Ge et al., 2005). Σε αντίθεση με την πιο παρατεταμένη και συχνά σταδιακή διαδικασία επιλογής για αντοχή στα μακρολίδια, η αντοχή στο CIP μπορεί να συσσωρευτεί γρήγορα στον πληθυσμό μέσω μετάλλαξης σε διαφορετικά στελέχη μελών του γένους *Campylobacter* spp. και εμπλουτισμού με πίεση επιλογής για απομονώσεις που έχουν μεταλλάξεις αντοχής (Griggs et al., 2005).

Η αυθόρμητη μετάλλαξη είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την απόκτηση της αντίστασης στις FQ. Σε ένα περιβάλλον όπου η αντίσταση προσδίδει ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα, η κλωνική αναπαραγωγή μεταξύ ανθεκτικών σειρών θα οδηγήσει σε τοπική επέκταση. Σύμφωνα με αυτό, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι φαινότυποι αντοχής στο CIP είναι πιο συνηθισμένοι μεταξύ ορισμένων γενεών ή κλωνικών συμπλεγμάτων (CC) (Wimalarathna et al., 2013).

Αυτή η γενεαλογική συσχέτιση έχει παρατηρηθεί μεταξύ κλινικών καλλιεργημάτων από πουλερικά λιανικής στο Ηνωμένο Βασίλειο και κλινικών δειγμάτων, και αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την αντοχή στη σιπροφλοξασίνη με ορισμένες γενεαλογίες μελών του γένους *Campylobacter* spp., συμπεριλαμβανομένων των CC-21, CC-206, CC- 353 και CC-354 (Cody, et al., 2012). Ωστόσο, σε αντίθετες μελέτες στην Κίνα δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ CC και φαινοτύπων αντοχής στο CIP, υποδεικνύοντας ότι η απόκτηση αντοχής είχε συμβεί σε πολλά απομακρυσμένα συγγενικά στελέχη μελών του γένους *Campylobacter*. Αυτό υποδηλώνει ευρεία διάσπαρτη αντοχή παρά κλωνική επέκταση ανθεκτικών στελεχών. Μια εξήγηση για αυτό είναι η εξάπλωση της αντοχής μεταξύ των στελεχών με οριζόντια μεταφορά γονιδίων (HGT) (Cha et al., 2017).

Στα μέλη του γένους *Campylobacter* spp., η αντοχή FQ κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα και επομένως μπορεί να αναμένεται ότι μεταφέρεται λιγότερο συχνά

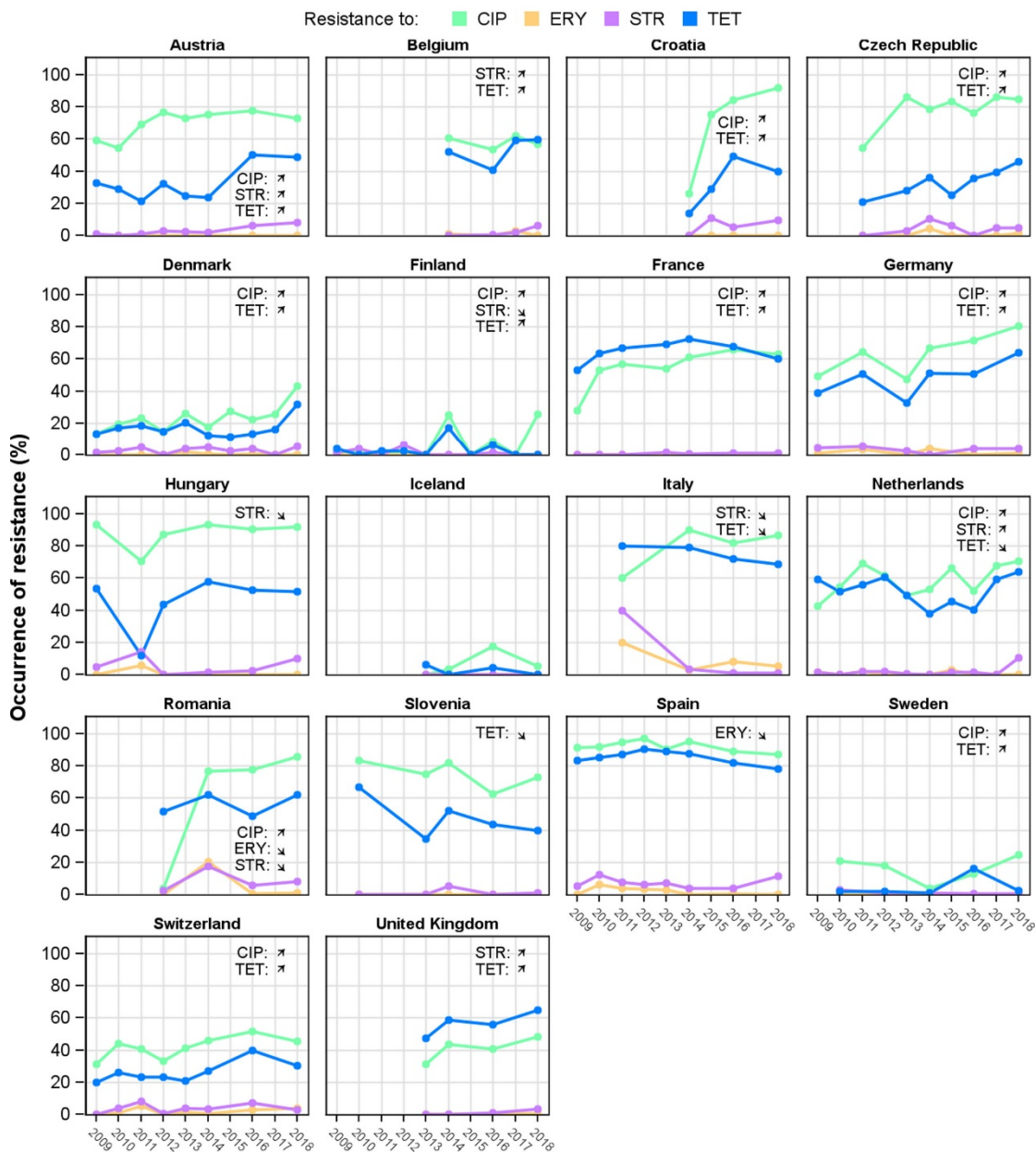
μεταξύ των γενεών από ό,τι η AMR που κωδικοποιείται σε πλασμίδια υψηλής κινητικότητας. Ωστόσο, σε βακτήρια υψηλού ανασυνδυασμού όπως το *C. jejuni* και το *C. coli*, υπάρχει συχνός φυσικός μετασχηματισμός που μπορεί να διευκολύνει την εξάπλωση των γονιδίων αντοχής. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί ο ρόλος της μετάλλαξης και της HGT στην απόδοση φαινοτύπων ανθεκτικών στην κινολόνη από δεδομένα αλληλουχίας DNA μόνο, αλλά η κατανομή της αντίστασης μεταξύ σχετικά μακρινών γενεών (κλωνικά σύμπλοκα, CC's) είναι σύμφωνη με την ευρεία απόκτηση με μετάλλαξη και τον ανασυνδυασμό (Yao et al., 2016).

Το πιο πιθανό εξελικτικό σενάριο είναι ότι η αντίσταση στο CIP προέρχεται από εξαρτώμενες σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA* ή οριζόντια απόκτηση αλληλουχιών που κωδικοποιούν αντίσταση. Τα μεταλλαγμένα μπορεί να πολλαπλασιάζονται τοπικά, αλλά δεδομένου ότι η μετάλλαξη *gyrA* δεν συνεπάγεται υψηλό κόστος φυσικής κατάστασης στον γονότυπο του δέκτη, παραμένει απουσία επιλεκτικής πίεσης (Wimalarathna et al., 2013).

Σε σύγκριση με το *C. jejuni*, το *C. coli* τείνει να έχει μεγαλύτερη αναλογία απομονώσεων που είναι ανθεκτικά στο CIP, μαζί με άλλα AM. Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί λόγοι για την υψηλότερη αντοχή FQ στο *C. coli*. Πρώτον, συγκεκριμένες μεταλλάξεις ή φυσικοί μετασχηματισμοί μπορεί να συμβούν σε υψηλότερες συχνότητες. Για παράδειγμα, στελέχη που ανήκουν στο κλωνικό σύμπλεγμα *C. coli* 828 δείχνουν στοιχεία εξαιρετικά υψηλών επιπέδων ανασυνδυασμού μεταξύ των ειδών, με περίπου 10% του γονιδιώματος να έχει εισχωρήσει από το *C. jejuni* (Cody, et al., 2012).

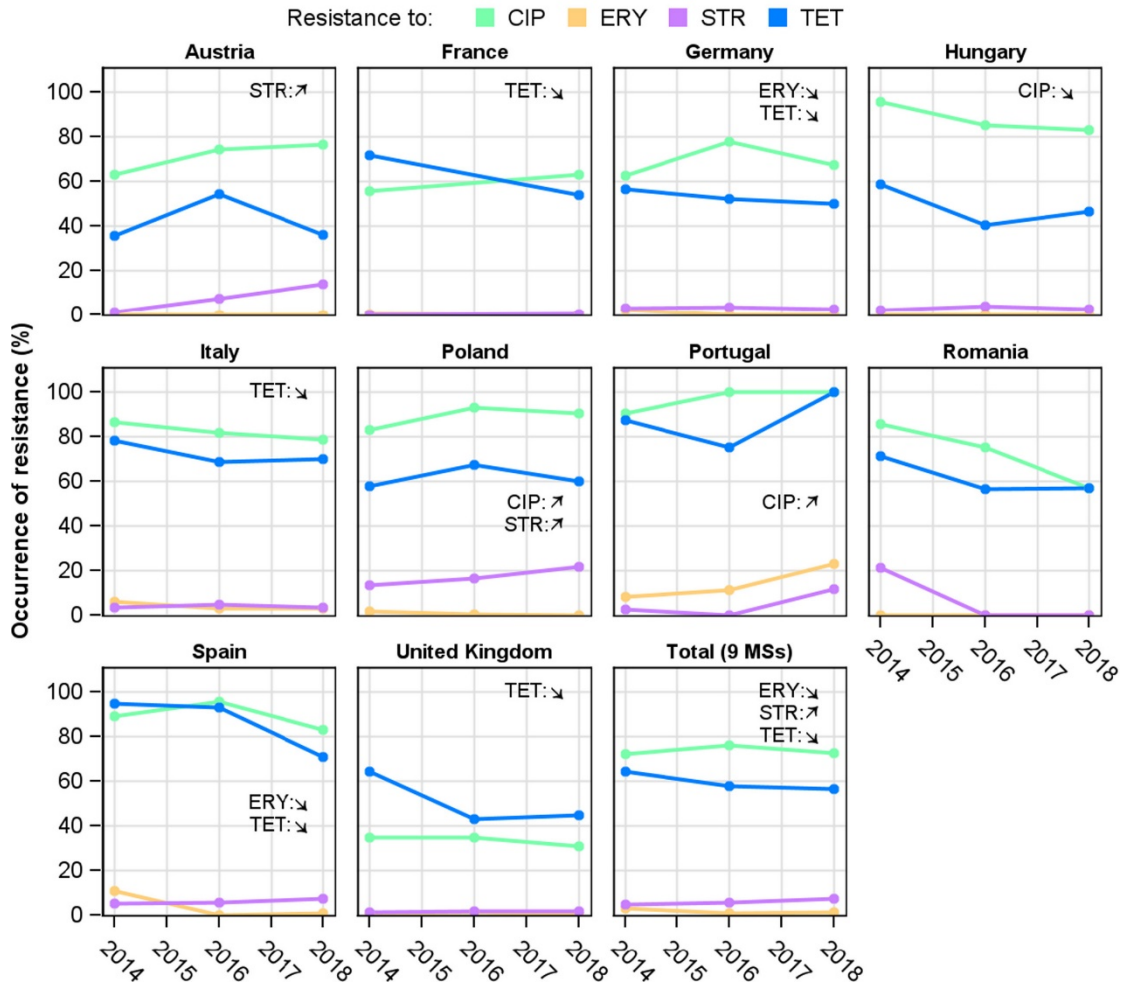
Δεύτερον, είναι επίσης πιθανό να υπάρχουν αχαρακτήριστα γονίδια ή προσαρμογές στο *C. coli*, όπως αυτά που σχετίζονται με την αντοχή στη γενταμικίνη (Habib et al., 2009). Τρίτον, η πλειοψηφία του *C. coli* που απομονώθηκε από κλινικές και γεωργικές πηγές ανήκει σε ένα μόνο κλωνικό σύμπλεγμα (το σύμπλεγμα ST-828). Οι μηχανισμοί αντοχής που σχετίζονται με αυτή την επέκταση θα μοιράζονται ένα μεγάλο ποσοστό μεμονωμένων στελεχών. Μια πιο λεπτομερής κατανόηση της ανάπτυξης και διατήρησης της AMR σε στελέχη και είδη του γένους *Campylobacter* spp θα εξαρτηθεί από την ανάλυση της έκθεσης, της μετάδοσης, της συχνότητας μετάλλαξης/ανασυνδυασμού του στελέχους και του κόστους καταλληλότητας των προσαρμογών σε διαφορετικά AMs απουσία επιλεκτικής πίεσης (Kovač et al., 2015).

Trends in resistance to selected antimicrobials in *C. jejuni* from broilers, 2009–2018



Εικόνα 13: Τάσεις στην αντοχή στη σιπροφλοξασίνη (CIP), στην ερυθρομικίνη (ERY), στη στρεπτομικίνη (STR) και στην τετρακυκλίνη (TET) στο *C. jejuni* από κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής, 2009–2018 Πηγή: (EFSA, 2022).

Trends in resistance to selected antimicrobials in *C. jejuni* from fattening turkeys, 2014–2018



Εικόνα 14: Τάσεις αντοχής στη σιπροφλοξασίνη (CIP), στην ερυθρομυκίνη (ERY), στη στρεπτομυκίνη (STR) και στην τετρακυκλίνη (TET) στο *C. jejuni* από γαλοπούλες, που αναφέρουν κράτη μέλη της ΕΕ, 2014–2018 (EFSA, 2022).

4.1.2. Αντιβιογράμμα σε κτηνοτροφικά, κλινικά καλλιεργήματα *Campylobacter* spp.

Το αντιβιογράμμα, γνωστό και ως έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, είναι μια εργαστηριακή τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών έναντι βακτηριακών απομονώσεων. Αυτή η τεχνική είναι σημαντική για τη διαχείριση των βακτηριακών λοιμώξεων καθώς βοηθά στην καθοδήγηση της επιλογής της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας για έναν ασθενή. Στην περίπτωση του *Campylobacter*, ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η αντοχή στα κοινά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά έχει γίνει ολόένα και πιο κοινή (Karikari et al., 2017).

Το αντιβιογράμμα περιλαμβάνει την έκθεση των βακτηρίων σε μια ομάδα αντιβιοτικών και την παρατήρηση πόσο καλά αναστέλλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων. Τα αποτελέσματα της εξέτασης μπορούν να βοηθήσουν τους ιατρούς να επιλέξουν το καταλληλότερο αντιβιοτικό για τη θεραπεία μιας βακτηριακής λοίμωξης (Ghimire, et al., 2014).

Η διαδικασία εκτέλεσης ενός αντιβιογράμματος για το *Campylobacter* spp. περιλαμβάνει διάφορα στάδια. Το πρώτο βήμα είναι η συλλογή ενός δείγματος από το μολυσμένο σημείο, όπως ένα δείγμα κοπράνων, και η μεταφορά του στο εργαστήριο. Το δείγμα στη συνέχεια καλλιεργείται σε ένα εξειδικευμένο μέσο που προάγει την ανάπτυξη του *Campylobacter* spp.. Η καλλιέργεια επωάζεται σε μια συγκεκριμένη θερμοκρασία και σε μια συγκεκριμένη ατμόσφαιρα για την προσομοίωση των συνθηκών του ανθρώπινου εντέρου, όπου τυπικά κατοικεί το *Campylobacter* (Srinivas, et al., 2019)

Υπάρχουν διαφορετικές μέθοδοι για την εκτέλεση της ανάλυσης για αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στο αντιβιογράμμα για το *Campylobacter*. Μερικές από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:

Μέθοδος διάχυσης δίσκων: Αυτή είναι μια απλή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον έλεγχο του αντιβιογράμματος. Σε αυτή τη μέθοδο, μικροί δίσκοι διηθητικού χαρτιού που περιέχουν διαφορετικά αντιβιοτικά τοποθετούνται σε μια πλάκα που περιέχει καλλιέργεια *Campylobacter* spp. Τα αντιβιοτικά διαχέονται από το δίσκο στο άγαρ και μια καθαρή ζώνη γύρω από το δίσκο δείχνει ότι το αντιβιοτικό έχει αναστείλει την ανάπτυξη των βακτηρίων. Το μέγεθος της ζώνης αναστολής μετράται και ερμηνεύεται ως ευαίσθητο, ενδιάμεσο ή ανθεκτικό, με βάση τα τυπικά ερμηνευτικά κριτήρια (Srinivas, et al., 2019)

E-test: Το E-test είναι μια ποσοτική μέθοδος που χρησιμοποιεί μια πλαστική λωρίδα που περιέχει μια διαβάθμιση των συγκεντρώσεων αντιβιοτικών. Η λωρίδα τοποθετείται στην επιφάνεια του άγαρ που περιέχει τη βακτηριακή καλλιέργεια και το αντιβιοτικό διαχέεται στο άγαρ. Η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του αντιβιοτικού προσδιορίζεται από την τομή της λωρίδας με την κλίμακα MIC στην επιφάνεια του άγαρ (Kim et al., 2010).

Μέθοδος μικροαραίωσης ζωμού: Πρόκειται για μια ποσοτική μέθοδο που περιλαμβάνει τον έλεγχο των βακτηρίων σε υγρά μέσα που περιέχουν διαφορετικές

συγκεντρώσεις αντιβιοτικών. Τα βακτήρια εμβολιάζονται στα φρεάτια που περιέχουν τα αντιβιοτικά και η ανάπτυξη των βακτηρίων μετράται με θολότητα. Το MIC του αντιβιοτικού προσδιορίζεται ως η χαμηλότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ορατή ανάπτυξη των βακτηρίων (Truong et al., 2021).

Μέθοδος αραίωσης άγαρ: Σε αυτή τη μέθοδο, διαφορετικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών ενσωματώνονται στο άγαρ και τα βακτήρια απλώνονται στην επιφάνεια του άγαρ. Το MIC του αντιβιοτικού προσδιορίζεται ως η χαμηλότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη των βακτηρίων (Kim et al., 2010).

Η επιλογή της μεθόδου για τη διεξαγωγή της ανάλυσης για τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στο αντιβιογράμμα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διαθεσιμότητας πόρων, της τεχνογνωσίας του προσωπικού του εργαστηρίου και του προτύπου ευαισθησίας των στελεχών *Campylobacter* σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ακολουθούνται τυποποιημένα πρωτόκολλα και να ερμηνεύονται τα αποτελέσματα με βάση τα τυπικά ερμηνευτικά κριτήρια για να διασφαλιστεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Αφού αναπτυχθούν τα βακτήρια, ελέγχονται έναντι μιας ομάδας αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το εργαστήριο και τη γεωγραφική περιοχή (Truong et al., 2021).

Η δοκιμή συνήθως εκτελείται με τη μέθοδο της διάχυσης του δίσκου. Σε αυτή την τεχνική, ένας μικρός δίσκος χάρτινος εμποτισμένος με μια συγκεκριμένη συγκέντρωση αντιβιοτικού τοποθετείται στην επιφάνεια της καλλιέργειας. Το αντιβιοτικό διαχέεται στο άγαρ, δημιουργώντας μια κλίση συγκέντρωσης. Εάν τα βακτήρια είναι ευαίσθητα στο αντιβιοτικό, δεν θα αναπτυχθούν γύρω από το δίσκο, δημιουργώντας μια σαφή ζώνη αναστολής. Εάν τα βακτήρια είναι ανθεκτικά στο αντιβιοτικό, θα αναπτυχθούν μέχρι και πάνω στο δίσκο και δεν θα υπάρχει ζώνη αναστολής. Το μέγεθος της ζώνης αναστολής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας των βακτηρίων στο αντιβιοτικό. Όσο μεγαλύτερη είναι η ζώνη, τόσο πιο ευαίσθητα είναι τα βακτήρια στο αντιβιοτικό. Ωστόσο, το μέγεθος της ζώνης μπορεί επίσης να επηρεαστεί από παράγοντες όπως η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο δίσκο, το βάθος του άγαρ και οι συνθήκες επώασης. Ως εκ τούτου,

είναι σημαντικό να ακολουθούνται τυποποιημένες διαδικασίες και να ερμηνεύονται τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με κλινικές πληροφορίες (Truong et al., 2021).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά σχετικά με το *Campylobacter* γίνεται ολοένα και πιο κοινή. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην ευρεία χρήση αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην επιλογή και εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών του. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται τα αντιβιοτικά με σύνεση και να εκτελούνται αντιβιογράμματα για να καθοδηγείται η θεραπεία (Larrosa et al., 2022).

Ο έλεγχος με αντιβιογράμμα για το *Campylobacter* spp. περιλαμβάνει τον έλεγχο της ευαισθησίας των βακτηρίων σε διαφορετικά αντιβιοτικά. Μερικά από τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για τον έλεγχο αντιβιογράμματος στο *Campylobacter* περιλαμβάνουν (Tascini et al., 2016):

Μακρολίδες: Αυτά είναι αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής για λοιμώξεις από *Campylobacter* spp. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη.

Φθοριοκινολόνες: Αυτά τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από *Campylobacter* spp., ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι ανοσοκατεσταλμένοι. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τη σιπροφλοξασίνη και τη λεβοφλοξασίνη.

Τετρακυκλίνες: Αυτά τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από *Campylobacter* spp., ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου οι μακρολίδες και οι φθοριοκινολόνες δεν είναι αποτελεσματικές. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την τετρακυκλίνη και τη δοξυκυκλίνη.

Αμινογλυκοσίδες: Αυτά τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται μερικές φορές σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από *Campylobacter* spp.. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τη γενταμυκίνη και τη στρεπτομυκίνη.

Βήτα-λακτάμες: Αυτά τα αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά κατά του *Campylobacter* spp., καθώς τα βακτήρια δεν έχουν κυτταρικό τοίχωμα. Ωστόσο, μερικές φορές χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά σε σοβαρές λοιμώξεις. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τη αμπικιλίνη και τις κεφαλοσπορίνες.

4.2. Μελέτες επιτήρησης για το *Campylobacter* spp

Το *Campylobacter* είναι ένα gram-αρνητικό βακτήριο που ευθύνεται για σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως.

Τα τελευταία χρόνια, η ΕΕ έχει αναπτύξει ένα εναρμονισμένο πρωτόκολλο για την παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής στα ανθρώπινα στελέχη *Campylobacter* spp. Αυτό το πρωτόκολλο περιλαμβάνει τυποποιημένες μεθόδους για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, καθώς και οδηγίες για τη συλλογή δεδομένων και την αναφορά. Ο στόχος είναι να δημιουργηθούν ακριβή και συγκρίσιμα δεδομένα σε ολόκληρη την ΕΕ, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση των εθνικών και ευρωπαϊκών πολιτικών σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή και για την καθοδήγηση της ανάπτυξης στρατηγικών για την πρόληψη και τον έλεγχο της αντοχής (Westrell, 2016).

Στην Ελλάδα, το Κέντρο Αναφοράς Καμπυλοβακτηριδίου, στο Κεντρικό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας του ΕΟΔΥ είναι υπεύθυνο για την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της ΕΕ με σκοπό την παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter* spp. Το εργαστήριο χρησιμοποιεί τυποποιημένες μεθόδους για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και συμμετέχει σε εξωτερικά σχήματα διασφάλισης ποιότητας για να διασφαλίσει την ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων του (Βλάχου, 2022)

Τα δεδομένα που δημιουργούνται μέσω των δοκιμών ευαισθησίας στα αντιβιοτικά μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό και τις τάσεις της αντοχής στα αντιβιοτικά στα κλινικά καλλιεργήματα *Campylobacter* spp. . Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση των οδηγιών συνταγογράφησης αντιβιοτικών και για την ανάπτυξη στοχευμένων μέτρων πρόληψης και ελέγχου. Για παράδειγμα, εάν ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό διαπιστωθεί ότι είναι αναποτελεσματικό έναντι ενός υψηλού ποσοστού απομονώσεων *Campylobacter* spp., μπορεί να είναι απαραίτητο να περιοριστεί η χρήση του και να προωθηθεί η χρήση εναλλακτικών αντιβιοτικών (Karikari et al., 2017)

Εκτός από την καθοδήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας, ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά μπορεί επίσης να είναι χρήσιμος σε έρευνες επιδημιών. Συγκρίνοντας τα πρότυπα ευαισθησίας στα αντιβιοτικά διαφορετικών απομονωμένων στελεχών

Campylobacter spp., μπορεί να είναι δυνατός ο εντοπισμός της πηγής μιας εστίας και η παρακολούθηση της εξάπλωσής της.

Ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά είναι ένα σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση των λοιμώξεων από *Campylobacter*. Η εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά σε αυτό το βακτηριακό παθογόνο έχει καταστήσει τη θεραπεία πιο απαιτητική και η ακριβής δοκιμή ευαισθησίας είναι ζωτικής σημασίας για την καθοδήγηση της θεραπείας. Η εφαρμογή εναρμονισμένων πρωτοκόλλων για την παρακολούθηση της μικροβιακής αντοχής στα ανθρώπινα στελέχη *Campylobacter* spp., όπως αυτό που αναπτύχθηκε από την ΕΕ, είναι ένα σημαντικό βήμα για τη δημιουργία ακριβών και συγκρίσιμων δεδομένων σχετικά με τα πρότυπα αντοχής. Αυτά τα δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση πολιτικών και στρατηγικών για την πρόληψη και τον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής (Karikari et al., 2017).

Στο πλαίσιο του συστήματος εργαστηριακής επιτήρησης (ΣΕΕ), η συλλογή των δεδομένων για τα παθογόνα όπως το *Campylobacter* spp πραγματοποιείται μέσα από ένα ειδικά σχεδιασμένο δελτίο εργαστηριακής δήλωσης, το οποίο περιέχει πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των θετικών αποτελεσμάτων για τα επιτηρούμενα από το ΣΕΕ παθογόνα. Στο συνολικό αριθμό δειγμάτων που εξετάστηκαν για επιλεγμένα παθογόνα, πληροφορίες για είδη και ορότυπους, καθώς επίσης και σε βασικές δημογραφικές πληροφορίες των ασθενών για συγκεκριμένα θετικά αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν. Τα δεδομένα συλλέγονται σε εβδομαδιαία βάση και καταχωρούνται σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε σύμφωνα με το δελτίο δήλωσης και δημιουργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Epi-Info του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ. Στη συνέχεια τα δεδομένα αποστέλλονται κρυπτογραφημένα μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στα κεντρικά γραφεία του ΕΟΔΥ, όπου αποκρυπτογραφούνται και ελέγχονται για την ποιότητα και την πληρότητά τους (Κοτσίκου & Λάμπρου, 2019).

Είναι σημαντικό να εντοπιστούν τα πρότυπα αντοχής στα αντιβιοτικά και η παθογένεια των βακτηρίων, για να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές και η αποτυχία της θεραπείας σε λοιμώξεις που προκαλούνται από πολυανθεκτικά παθογόνα. Πρόσφατη έρευνα διαπίστωσε ότι τα υδρόβια πτηνά μπορεί να λειτουργήσουν ως σημαντική δεξαμενή αυτών των στελεχών, τα οποία μπορούν να εξαπλωθούν στο περιβάλλον μέσω του νερού, του κρέατος, των σφαγίων και των περιττωμάτων, θέτοντας απειλή

για την ανθρώπινη υγεία. Επομένως, απαιτούνται προγράμματα επιτήρησης για τη ρύθμιση της χρήσης αντιβιοτικών και για να διασφαλιστεί ότι οι κλινικές συνταγές βασίζονται σε αντιβιογράμματα τόσο στην κτηνιατρική όσο και στην ανθρώπινη ιατρική (WHO, 2015).

Το 2020, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το *Campylobacter* spp. εξακολουθεί να είναι η πιο συχνά αναφερόμενη αιτία βακτηριακής τροφικής ασθένειας, όπως συμβαίνει από το 2005. Αντιπροσώπευε περισσότερο από το 60% όλων των αναφερόμενων περιπτώσεων το 2020 (EFSA & ECDC, 2021).

Τα πουλερικά είναι μια φυσική δεξαμενή του είδους *Campylobacter*, που αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή μόλυνσης του ανθρώπου. Η κατανάλωση μη μαγειρεμένου κρέατος πουλερικών ή ο λάθος χειρισμός των ωμών προϊόντων πουλερικών θεωρείται ότι είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την ανθρώπινη καμπυλοβακτηρίωση (Lucarelli et al., 2016; Manfreda et al., 2016).

Στην Ιταλία, το ποσοστό δήλωσης ήταν 1.410 αναφερόμενες ανθρώπινες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (EFSA & ECDC, 2021). Ωστόσο, δεν αναφέρονται τακτικά κλινικές περιπτώσεις σε ανθρώπους, επομένως, η πραγματική συχνότητα της νόσου στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Πρόσφατα εφαρμόστηκε ένα πιλοτικό πρόγραμμα επιτήρησης για τη μόλυνση από *Campylobacter* στους ανθρώπους. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα επιβεβαίωσαν προηγούμενες παρατηρήσεις (Mughini Gras et al., 2012), δηλαδή ότι το παθογόνο είναι ευρέως διαδεδομένο και ότι τα ανθρώπινα περιστατικά εμφανίζονται συχνά, ιδιαίτερα σε παιδιά (Pendleton et al., 2013).

Ο ρόλος της EFSA στην AMR παρέχει ανεξάρτητη επιστημονική υποστήριξη και συμβουλές στους διαχειριστές κινδύνου σχετικά με τις απειλές για την υγεία των ανθρώπων και των ζώων που σχετίζονται με την πιθανή εμφάνιση, εξάπλωση και μεταφορά AMR στην τροφική αλυσίδα και στα ζώα. Η EFSA ακολουθεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση στο έργο της για τη αντιμικροβιακή αντοχή, με τη συμμετοχή ορισμένων επιστημονικών ομάδων και μονάδων της, καθώς απασχολεί ολόκληρη την τροφική αλυσίδα.

Σε αυτό το θέμα, η EFSA συνεργάζεται στενά με άλλους σχετικούς οργανισμούς της ΕΕ, όπως το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) (Allard et al., 2020).

Η διερεύνηση των κρουσμάτων τροφιμογενών ασθενειών που σχετίζονται με την προέλευση των στελεχών του παθογόνου μπορεί να είναι χρονοβόρα στις περισσότερες περιπτώσεις. Τα διαθέσιμα μοριακά εργαλεία, συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου ηλεκτροφόρησης γέλης παλμικού πεδίου «χρυσού προτύπου» (PFGE), δεν διακρίνουν πάντα τα στελέχη που σχετίζονται με την εστία από άλλα γενετικά παρόμοια στελέχη που δεν σχετίζονται με την ίδια εστία (Evesque et al., 2008).

Έτσι, τα εργαλεία προσδιορισμού αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS) και η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) ειδικότερα, παρέχουν μια ισχυρή προσέγγιση για προσπάθειες επιδημιολογικής ανίχνευσης. Η παρακολούθηση και η ανίχνευση ζωντανών ζώων και τροφών ζωικής προέλευσης εντός της τροφικής αλυσίδας είναι μέρος της διαδικασίας παρακολούθησης (Sarhangi et al., 2021).

Εκτός από την επιδημιολογική ιχνηλάτηση, το NGS παρέχει πρόσθετα δεδομένα στους ερευνητές που μπορούν να περιλαμβάνουν αναγνώριση συγκεκριμένων δεικτών για προσπάθειες ανίχνευσης και αξιολόγηση μοναδικών παραγόντων λοιμογόνου δράσης που μπορεί να είναι ειδικοί για το στέλεχος.

Η έλλειψη μιας μεθόδου για τη διάκριση των στελεχών *Campylobacter* spp. καθιστά πιο δύσκολο τον εντοπισμό των αναδρομικών πηγών σε εστίες. Πολλαπλές μέθοδοι τυποποίησης έχουν αναπτυχθεί, συμπεριλαμβανομένης της αντοχής στα αντιβιοτικά, του τύπου φάγου, του ορότυπου και αρκετών αναδυόμενων γενετικά βασισμένων μεθόδων.

Επίσης, η ανάπτυξη αναλύσεων PCR Taqman σε πραγματικό χρόνο επέτρεψε την ταχεία ανίχνευση των απομονώσεων *C. jejuni* και την προκαταρκτική ταυτοποίηση του στελέχους. Ωστόσο, η υψηλή πλαστικότητα του *Campylobacter* υποβιβάζει τη χρήση κάποιας τεχνολογίας γονότυπου πριν από πιο πλεονεκτικές μεθόδους όπως η WGS (Stahl & Stintzi, 2011).

Κυρίως το *C. jejuni* προσφέρει την ευκαιρία ανίχνευσης γονιδίων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην παθογένεση του *Campylobacter* spp. καθώς και γονιδίων άγνωστης λειτουργίας. Η κατανόηση της λειτουργίας πολλών από αυτές τις

πρωτεΐνες και τα γονίδια, θα μπορούσε να οδηγήσει στην αύξηση της γνώσης του ρόλου της ανοσολογικής απόκρισης και τελικά θα μπορούσε να προκαλέσει τη βελτίωση των τρεχουσών πρακτικών και πιθανών στρατηγικών παρέμβασης για τον έλεγχο της καμπυλοβακτηρίωσης (Zhang et al., 2009).

Η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων παρέχει ανεξάρτητη επιστημονική υποστήριξη και συμβουλές μέσω της συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για τον επιπολασμό του *Campylobacter* spp. Αυτό πραγματοποιείται αρχικά με την αξιολόγηση των κινδύνων που εγκυμονεί το βακτήριο και την παροχή συμβουλών για πιθανές επιλογές ελέγχου και μετριασμού (EFSA, 2014).

Τα ευρήματα της EFSA χρησιμοποιούνται από τους διαχειριστές κινδύνου στην ΕΕ και τα κράτη μέλη στη λήψη των αποφάσεών τους και υποστηρίζουν τη ρύθμιση του ελέγχου και της μείωσης του *Campylobacter* spp. στην τροφική αλυσίδα.

Ταυτόχρονα, πραγματοποιείται ετήσια παρακολούθηση του *Campylobacter* spp. σε ζώα και τρόφιμα και μετράται η πρόοδος. Στο πλαίσιο αυτό συγκεντρώνονται στοιχεία σε επίπεδο ΕΕ σχετικά με την παρουσία του *Campylobacter* spp. στην τροφική αλυσίδα καθώς και ο επιπολασμός της μόλυνσης των ζώων και των ανθρώπων. Αυτά συλλέγονται και αναλύονται στις ετήσιες συνοπτικές εκθέσεις της ΕΕ που εκπονούνται από την EFSA και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) (Lahuerta et al., 2011).

Έρευνες γίνονται σε όλη την ΕΕ σχετικά με τον επιπολασμό του *Campylobacter* spp. Η EFSA έχει εκπονήσει εκθέσεις βασικής έρευνας σχετικά με τον επιπολασμό του *Campylobacter* spp. στα πτηνά και στους παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στον επιπολασμό του *Campylobacter* spp. σε πτηνά και παράγωγα τρόφιμα.

Τέλος, γίνονται εκτιμήσεις κινδύνου και συστάσεις. Η EFSA αξιολογεί τους κινδύνους για την ασφάλεια των τροφίμων από το *Campylobacter* και παρέχει επιστημονικές συμβουλές σχετικά με τις επιλογές ελέγχου κατόπιν αιτήματος των διαχειριστών κινδύνου με δική της πρωτοβουλία. Στις αξιολογήσεις της, η EFSA διαπίστωσε ότι η επίτευξη καθορισμένων στόχων μείωσης του *Campylobacter* στον τομέα της πτηνοτροφίας στην ΕΕ θα μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο για τον άνθρωπο (EFSA, 2014).

Οι συστάσεις περιλαμβάνουν μέτρα πριν από τη σφαγή που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για τη δημόσια υγεία κατά 50%, μέτρα για την παραγωγή κρέατος που θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο για τη δημόσια υγεία κατά 90% ή περισσότερο, και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της επίτευξης καθορισμένων στόχων μείωσης.

4.3. Η επιτήρηση του *Campylobacter* στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, η λοίμωξη από *Campylobacter spp.* αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, με υψηλά ποσοστά εμφάνισης που αναφέρονται σε ολόκληρη τη χώρα. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, η ΕΕ έχει αναπτύξει ένα πρωτόκολλο για την εναρμονισμένη παρακολούθηση της αντιμικροβιακής αντοχής (AMR) σε κλινικά καλλιεργήματα ανθρώπινου *Campylobacter spp.*. Αυτό το δοκίμιο θα επικεντρωθεί στην εφαρμογή αυτού του πρωτοκόλλου στην Ελλάδα και στη σημασία της παρακολούθησης σε κλινικά καλλιεργήματα *Campylobacter spp.* για την αντιμετώπιση του ζητήματος της AMR.

Το πρωτόκολλο της ΕΕ για την παρακολούθηση της AMR σε κλινικά καλλιεργήματα *Campylobacter spp.* στοχεύει να παρέχει μια τυποποιημένη προσέγγιση για τη συλλογή δεδομένων και την αναφορά σχετικά με τον επιπολασμό και τις τάσεις της AMR σε αυτό το βακτηριακό παθογόνο. Το πρωτόκολλο περιγράφει τη μεθοδολογία για τη συλλογή δειγμάτων, τις εργαστηριακές δοκιμές και την ανάλυση δεδομένων, με στόχο τη δημιουργία ακριβών και συγκρίσιμων δεδομένων σε ολόκληρη την ΕΕ. Αυτά τα δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση των εθνικών πολιτικών και των πολιτικών σε επίπεδο ΕΕ σχετικά με την AMR και για την καθοδήγηση της ανάπτυξης στρατηγικών για την πρόληψη και τον έλεγχο της.

Στην Ελλάδα, η εφαρμογή του πρωτοκόλλου της ΕΕ για την παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter spp.* έχει μεγάλη σημασία λόγω των υψηλών ποσοστών μόλυνσης από *Campylobacter spp.* στη χώρα. Σύμφωνα με τον Εθνικό οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), το *Campylobacter spp.* ήταν το δεύτερο πιο συχνά αναφερόμενο βακτηριακό παθογόνο που προκαλεί γαστρεντερίτιδα στην Ελλάδα το 2019, με ποσοστό επίπτωσης 54,4 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για μια συστηματική προσέγγιση με στόχο την

παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter spp.* προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η επιδημιολογία της νόσου και να αναπτυχθούν αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης και ελέγχου (Βλάχου, 2022).

Ένα από τα βασικά στοιχεία του πρωτοκόλλου της ΕΕ για την παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter spp.* είναι η χρήση τυποποιημένων εργαστηριακών μεθόδων για τον έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά. Αυτό διασφαλίζει ότι τα αποτελέσματα που λαμβάνονται είναι συγκρίσιμα μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και ότι οι τάσεις στην AMR μπορούν να παρακολουθούνται με ακρίβεια με την πάροδο του χρόνου. Στην Ελλάδα, το Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Αντιβιοτικών στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ είναι υπεύθυνο για την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της ΕΕ για την παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter spp.*. Το εργαστήριο χρησιμοποιεί τυποποιημένες μεθόδους για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και συμμετέχει σε εξωτερικά σχήματα διασφάλισης ποιότητας για να εξασφαλίσει την ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων του.

Μια άλλη σημαντική πτυχή παρακολούθησης των απομονώσεων *Campylobacter spp.* είναι η συλλογή και ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων. Αυτό περιλαμβάνει πληροφορίες για την ηλικία, το φύλο και την τοποθεσία των ασθενών, καθώς και την πηγή μόλυνσης.

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην παρακολούθηση των απομονωθέντων στελεχών *Campylobacter spp.* στην Ελλάδα είναι η έλλειψη ενός ολοκληρωμένου συστήματος επιτήρησης, αν και ο ΕΟΔΥ διεξάγει ενεργή επιτήρηση της νόσου. Στην Ελλάδα υπάρχει εθνικό σύστημα παρακολούθησης της AMR στα απομονωμένα στελέχη στο ΚΕΔΥ της Βάρης που είναι Κέντρο Αναφοράς. Το γεγονός αυτό διευρύνει την ικανότητα ακριβούς παρακολούθησης του επιπολασμού και των τάσεων της AMR σε αυτό το βακτηριακό παθογόνο και την ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης και ελέγχου. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, η ελληνική κυβέρνηση έχει αναπτύξει ένα Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την AMR, το οποίο περιλαμβάνει δέσμευση για τη δημιουργία ενός ολοκληρωμένου συστήματος επιτήρησης για την παρακολούθηση της AMR σε ανθρώπινα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένου του *Campylobacter spp.*.

Εκτός από τις προκλήσεις που θέτει η έλλειψη ενός ολοκληρωμένου συστήματος επιτήρησης, η παρακολούθηση των απομονώσεων *Campylobacter spp.*

στην Ελλάδα περιπλέκεται επίσης από την ποικιλία των βακτηριακών στελεχών που βρίσκονται στη χώρα. Σύμφωνα με μελέτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υπάρχουν πολλαπλά στελέχη *Campylobacter spp.* στην Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένων τόσο κοινών όσο και σπάνιων στελεχών (ΕΟΔΥ, 2022)

Κεφάλαιο 5: *Campylobacter* και Δημόσια Υγεία - Ενιαία Υγεία

5.1. Αντίκτυπο Στην Υγεία Των Ανθρώπων

Το μείζον ζήτημα που ανησυχεί τους ιατρούς, τους ερευνητές αλλά και τους ασθενείς σχετικά με την λοίμωξη από το *Campylobacter jejuni*, δεν είναι τόσο η ίδια η λοίμωξη, όσο οι επιπλοκές που δύναται να προκαλέσει στους ασθενείς. Μια τέτοια σοβαρή επιπλοκή αποτελεί το σύνδρομο Guillain-Barre (Finsterer, 2022).

Το σύνδρομο αυτό είναι μια αυτοάνοση αντίδραση του ανθρώπινου οργανισμού κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα κάνει επίθεση στα νεύρα, μιας και τα *Campylobacter* spp προκαλούν έντονη αντίδραση του ανοσοποιητικού. Ως αποτέλεσμα, ακόμη και έπειτα από την αντιμετώπιση της λοίμωξης, το ανοσοποιητικό εξακολουθεί να λειτουργεί με πολύ υψηλούς ρυθμούς (Finsterer, 2022).

Ακόμη μια επιπλοκή αποτελεί το σύνδρομο Reiter. Το σύνδρομο αυτό είναι μια αντιδραστική φλεγμονώδη αντίδραση που δημιουργεί προβλήματα στα μάτια, στην ουρήθρα και στις αρθρώσεις.

Επιπρόσθετα, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που σχετίζεται με την λειτουργία των νεφρών και τη σηψαιμία είναι μια ακόμη επιπλοκή των καμπυλοβακτηριδίων που ωστόσο είναι εξαιρετικά σπάνια (Coustillères et al., 2022).

5.2. Προσέγγιση Ενιαίας Υγείας για την καταπολέμηση της AMR

Η προσέγγιση One Health είναι πλήρως ενσωματωμένη στις παγκόσμιες προσπάθειες για την αντιμετώπιση του προβλήματος της AMR. Ανάμεσα στα πολλά εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν είναι τα ανταγωνιστικά συμφέροντα πολλών οικονομικών τομέων και οργανισμών που εμπλέκονται στην υγεία των ζώων, των ανθρώπων και του περιβάλλοντος. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να συμφωνήσουν σε βασικές προτεραιότητες δράσης, στους καλύτερους τρόπους παρακολούθησης της AMR και ελέγχου των λοιμώξεων και σε πολιτικές που θα πρέπει να διέπουν το περιορισμό της χρήσης των αντιβιοτικών. Οι βασικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της AMR από την προσέγγιση One Health περιγράφονται (Velazquez-Meza et al., 2022):

Διεξαγωγή μιας παγκόσμιας εκστρατείας ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με τις βλάβες που προκαλούνται από την υπερβολική και κακή χρήση αντιβιοτικών ουσιών (White & Hughes, 2019). Η εφαρμογή αποτελεσματικών δημόσιων εκστρατειών μπορεί να μειώσει τον αριθμό των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών.

Βελτίωση και ενίσχυση των μέτρων υγιεινής και πρόληψη της εξάπλωσης λοιμώξεων: Βελτιώνοντας τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και το βιοτικό επίπεδο, μπορούμε να μειώσουμε σημαντικά τη ζήτηση για αντιβιοτικά και έτσι να μειώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης του νέου ανθεκτικού στελέχους (Velazquez-Meza et al., 2022).

Υπάρχει ανάγκη μείωσης της περιττής χρήσης αντιβιοτικών στη γεωργία και τη διάδοσή τους στο περιβάλλον. Παγκοσμίως, οι μεγαλύτερες ποσότητες αντιβιοτικών καταναλώνονται στη γεωργία και την υδατοκαλλιέργεια. Η χρήση αντιβιοτικών ως προληπτικών και αυξητικών παραγόντων θα πρέπει να θεωρείται επικίνδυνη και περιττή (White & Hughes, 2019). Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί ότι το ζώο εκκρίνει ένα σημαντικό ποσοστό (75%-90%) αντιμικροβιακών ουσιών χωρίς να μεταβολίζεται και διασπείρεται στο περιβάλλον.

Βελτίωση της παγκόσμιας επιτήρησης της αντοχής στα φάρμακα: Η ιατρική και επιστημονική κοινότητα χρειάζεται μια σαφή κατανόηση των τρεχόντων και ιστορικών δεδομένων για την AMR για να αποσαφηνιστούν οι νέοι μηχανισμοί απόκτησης αντοχής, να γνωρίζει οριστικά τις τρέχουσες περιπτώσεις και να προβλέψει μελλοντικές απειλές (White & Hughes, 2019). Για να γίνει αυτό απαιτείται καλύτερη κατανόηση τριών τομέων: κατανάλωση αντιβιοτικών σε ανθρώπους και ζώα, τρέχοντα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά και καλύτερη κατανόηση της μοριακής βάσης της AMR (Velazquez-Meza et al., 2022).

Προώθηση νέων και γρήγορων κλινικών διαγνώσεων: Λανθασμένες διαγνώσεις που γίνονται σε δημόσια ή ιδιωτικά νοσοκομεία οδηγούν σε περιττές συνταγές αντιβιοτικών. Η ανάπτυξη γρήγορων και ακριβών διαγνωστικών εξετάσεων θα επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς να χορηγούν αντιμικροβιακά σε ασθενείς που τα χρειάζονται (Velazquez-Meza et al., 2022).

Προώθηση της ανάπτυξης και χρήσης εμβολίων και εναλλακτικών. Η ανάπτυξη εμβολίων που στοχεύουν κατά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων που

προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις θα μειώσει τον αριθμό των μολυσμένων ασθενών που χρειάζονται αντιβιοτική θεραπεία. Επί του παρόντος απαιτούνται πρόσθετες επενδύσεις για την ανάπτυξη νέων εμβολίων και εναλλακτικών αντιβιοτικών, όπως η θεραπεία με φάγους, τα προβιοτικά, τα αντισώματα και οι λυσίνες, μεταξύ άλλων (Walsh, 2018).

Αναγνώριση και αύξηση του αριθμού των ατόμων που εργάζονται με μολυσματικές ασθένειες: Η αντιμετώπιση της AMR απαιτεί ειδικευμένους επαγγελματίες όπως μικροβιολόγους, φαρμακοποιούς, ειδικούς λοιμωξιολόγους, νοσηλευτές, ειδικούς ελέγχου λοιμώξεων, κτηνιάτρους και επιδημιολόγους. Για να γίνει αυτό, οι χώρες πρέπει να επενδύσουν στην εκπαίδευση αυτού του ανθρώπινου δυναμικού.

Ένα παγκόσμιο ταμείο καινοτομίας για έρευνα πρώιμου σταδίου για νέες θεραπείες: Απαιτούνται περισσότερες δημόσιες και ιδιωτικές επενδύσεις στην έρευνα ανακάλυψης φαρμάκων για την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Απαιτείται ένα παγκόσμιο ταμείο καινοτομίας για την υποστήριξη της έρευνας που δεν είναι εμπορικά ελκυστική.

Δημιουργία καλύτερων κινήτρων για την προώθηση των επενδύσεων σε νέα φάρμακα και στη βελτίωση των υφιστάμενων φαρμάκων: Η ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών δεν είναι ελκυστική για τις φαρμακευτικές εταιρείες επειδή εξακολουθούν να υπάρχουν σχετικά αποτελεσματικά αντιβιοτικά στην αγορά. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ακριβώς πώς και πότε θα αναπτυχθεί η AMR, δημιουργώντας αβεβαιότητα στις φαρμακευτικές εταιρείες κατά τη λήψη επιχειρηματικών αποφάσεων (Velazquez-Meza et al., 2022).

Δημιουργία ενός παγκόσμιου συνασπισμού για πραγματική δράση κατά του AMR: Η παγκόσμια δράση είναι απαραίτητη για να σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην καταπολέμηση της AMR. Η τοποθέτηση της AMR στη διεθνή πολιτική ατζέντα και η αντιμετώπισή της χρησιμοποιώντας την προσέγγιση One Health είναι σημαντική για την αλλαγή (O'Neill, 2016).

Κεφάλαιο 6: Επιδημιολογικά δεδομένα

Η μόλυνση από *Campylobacter* spp είναι μία από τις πιο διαδεδομένες μολυσματικές ασθένειες του περασμένου αιώνα. Η συχνότητα και ο επιπολασμός της καμπυλοβακτηρίωσης έχουν αυξηθεί τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες τα τελευταία χρόνια (Kaakoush, Castaño-Rodríguez, Mitchell, & Man, 2015).

Τα κρούσματα καμπυλοβακτηριδίασης που εμφανίζονται σε μια μεγάλη ομάδα ατόμων συνιστούν μια μειοψηφία μιας και η πλειοψηφία των περιστατικών που υφίστανται στον άνθρωπο έχουν σποραδικό χαρακτήρα (Levesque et al., 2011).

Στην Δανία το 2001 βρέθηκαν 86,4 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους, αριθμός που αυξάνει συνεχώς, όπως υφίσταται στην πλειοψηφία των Ευρωπαϊκών χωρών. Από την άλλη μεριά, στις ΗΠΑ το 2001 καταγράφηκαν μόνο 13,8 περιστατικά στους 100.000 με τις πηγές μόλυνσης των ανθρώπων να είναι πολλές (Phillips et al., 2004).

Το 2016 το καμπυλοβακτηρίδιο ήταν υπεύθυνο για 246.307 λοιμώξεις, ποσοστό αυξημένο κατά 6,1% από το 2015. Παρόλα αυτά, ο δείκτης θνησιμότητας ήταν πολύ μικρός που άγγιζε το 0,03% (Rozman et al., 2019).

Το γεγονός αυτό οφείλεται σε πληθώρα παραγόντων. Η βλαπτική επίδραση του ατμοσφαιρικού οξυγόνου και της αφυδάτωσης, καθώς και η αναστολή του πολλαπλασιασμού του καμπυλοβακτηρίου στις τροφές δύναται να εξηγήσει το γεγονός πως λίγες φορές έχουν εμφανιστεί μαζικά κρούσματα μόλυνσης που οφείλονται στην κατανάλωση μολυσμένων στερεών τροφίμων (El Jeni et al., 2021).

Αντιθέτως με τη *Salmonella*, δεν έχουν ανακαλυφθεί αξιόπιστα μέσα και μέθοδοι ικανά να ταυτοποιήσουν τα διαφορετικά στελέχη καμπυλοβακτηριδίων για τον έλεγχο της νόσου σε επίπεδο ρουτίνας, και συνεπώς, είναι δύσκολο να εντοπίζονται λίγα μαζικά κρούσματα ή γεωγραφικά διασκορπισμένα από τα συστήματα επιτήρησης της νόσου που υπάρχουν (Jore et al., 2010)

Επιπροσθέτως, η χαμηλή μολύνουσα δόση, η εύκολη διασταυρούμενη μόλυνση (cross-contamination) ανάμεσα σε ετερογενή τρόφιμα, αλλά και οι πιθανότητες να συνυπάρχουν ταυτόχρονα πολλά στελέχη καμπυλοβακτηριδίου σε ένα τρόφιμο, δεν διευκολύνουν την πιθανή διάκριση της ενδεχόμενης κοινής πηγής μιας σειράς συναφών συμπτωμάτων εντερίτιδας σε πολλά άτομα ταυτόχρονα (Geng et al, 2019)

Γενικότερα, η επιδημιολογία στα ομαδικά κρούσματα είναι διαφορετική από αυτή στα σποραδικά κρούσματα καμπυλοβακτηρίωσης. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου έτσι ώστε να εκδηλωθούν ομαδικά κρούσματα μόλυνσης από *Campylobacter spp.*, που πιθανόν να μολύνουν ακόμη και μια πολύ μεγάλη ομάδα ατόμων, θεωρούνται:

- ✓ Η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος,
- ✓ Η κατάποση νερού που έχει μολυνθεί και προέρχεται από αστικό δίκτυο ύδρευσης ή μη εξυγιασμένο επιφανειακό ύδωρ
- ✓ Η κατανάλωση ατελώς θερμικά επεξεργασμένου κρέατος ορνίθων και συναφή προϊόντα (Natsos et al., 2019).

Η εμφάνιση συρροών κρουσμάτων *Campylobacter spp.* όπου σχετίζονται με άλλα τρόφιμα χαρακτηρίζεται συχνά ως απότοκος της διασταυρούμενης μόλυνσης αυτών των τροφίμων στο χώρο επεξεργασίας τους, από κρέας ορνίθων που έχει μολυνθεί. Συνεπώς, υποτιμάται το πραγματικό ποσοστό των μαζικών κρουσμάτων που οφείλονται στο κρέας των πουλερικών (El Jeni et al., 2021).

Όταν υπάρχουν κρούσματα υδατογενούς καμπυλοβακτηρίωσης, η πιο συχνή αιτία είναι η επιμόλυνση του συστήματος ύδρευσης από διαρροές του αποχετευτικού συστήματος (Maurer και Sturchler, 2000).

Τα περισσότερα κρούσματα από *Campylobacter spp.* αφορούν σποραδικά περιστατικά, που παρουσιάζονται σε μεμονωμένα άτομα ή μέλη της οικογένειάς τους, αλλά το ακριβές αίτιο της μόλυνσης δύσκολα επιβεβαιώνεται με μικροβιολογικές μεθόδους (Marín Orenga, 2015).

Το να αναζητήσει κανείς μια μικροβιολογική απόδειξη μέσα από την απομόνωση των ίδιων στελεχών *Campylobacter spp.*, τόσο από τις πιθανές πηγές μόλυνσης όσο και από ασθενείς που νόσησαν και παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα φαίνεται να είναι μια πολύ απλή διαδικασία. Στην πραγματικότητα όμως, δεν είναι καθόλου εύκολο μιας και το πρωταρχικό ύποπτο τρόφιμο σχεδόν πάντα καταναλώνεται πλήρως ή τη στιγμή που η νόσος εκδηλώνεται δεν είναι διαθέσιμα τα υπολείμματά του. Ωστόσο, ακόμη και αν υπάρχει η τροφή είναι δύσκολο να απομονωθούν τα τυχόν καμπυλοβακτηρίδια που υπάρχουν σε αυτή (Marín Orenga, 2015).

Έρευνες δείχνουν πως ο λανθασμένος τρόπος προετοιμασίας των τροφίμων πολλές φορές αποτελεί μια σημαντική οδό διασποράς των καμπυλοβακτηριδίων στον άνθρωπο (Hrustemonić et al., 2022). Επιδημιολογικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους που νόσησαν κατέληξαν στο συμπέρασμα πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μόλυνση του ανθρώπου από καμπυλοβακτηρίδιο και της επεξεργασίας και της κατανάλωσης ωμού ή ατελώς θερμικά επεξεργασμένου κρέατος και κρεατοσκευασμάτων ορνίθων (Mughini Gras et al., 2018).

Παρόλα αυτά τα ποσοστά των ανθρώπων που μολύνονται από καμπυλοβακτηρίδιο εξαιτίας της κατανάλωσης πουλερικών δεν έχει καθοριστεί επαρκώς μιας και τα ποσοστά συσχέτισης ανθρώπινων κρουσμάτων με προϊόντα πουλερικών διαφέρουν από κράτος σε κράτος (Hrustemonić et al., 2022). Στην Ευρώπη ωστόσο, τα ποσοστά μόλυνσης του ανθρώπου από κατανάλωση προϊόντων πουλερικών είναι σχεδόν το 20-30% των περιστατικών, ενώ το 50-80% των κρουσμάτων σχετίζεται γενικότερα με τον ρόλο των πουλερικών ως δεξαμενή του καμπυλοβακτηριδίου στην φύση (Pires et al., 2014).

Παρόλα αυτά, τα προϊόντα πουλερικών φαίνεται να είναι η βασικότερη αιτία μόλυνσης του ανθρώπου από καμπυλοβακτηρίδιο όπως δείχνουν τα στοιχεία άλλων χωρών. Στην Ισλανδία, γύρω στο 1996 τα προϊόντα πουλερικών ξεκίνησαν να διανέμονται κατά βάση ως νωπά υπό ψύξη και όχι ως κατεψυγμένα, όπως συνέβαινε μέχρι εκείνη την περίοδο και τότε υπήρξε μια αυξητική τάση των κρουσμάτων καμπυλοβακτηριδίασης, τα οποία όμως μειώθηκαν τα επόμενα χρόνια, ύστερα από προληπτικά μέτρα που πάρθηκαν (Lindqvist et al., 2022).

Το 1999 στο Βέλγιο, υπήρξε μια μόλυνση με διοξίνες και έτσι αποφασίστηκε να αποσυρθούν τα αυγά και τα προϊόντα πουλερικών από την αγορά και τότε μειώθηκαν και τα κρούσματα καμπυλοβακτηριδίων κατά 40% (Lindqvist et al., 2022).

Υπάρχουν και άλλες πηγές μόλυνσης αλλά σε πιο μικρό βαθμό όπως:

- η επαφή με μολυσμένα ζώα (όρνιθες, ζώα συντροφιάς, παραγωγικά θηλαστικά)
- η κατανάλωση γάλακτος που δεν έχει παστεριωθεί
- μολυσμένου ύδατος

- ατελώς θερμικά επεξεργασμένου χοιρινού κρέατος και κρεατοσκευασμάτων
- οι δραστηριότητες για αναψυχή όπως η κολύμβηση σε φυσικά επιφανειακά ύδατα
- τα ταξίδια στο εξωτερικό που είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σποραδικών κρουσμάτων μόλυνσης από *Campylobacter spp.* (Beshearse et al., 2021).

Ειδικότερα, όσον αφορά τα ταξίδια του εξωτερικού και τη συσχέτισή τους με την καμπυλοβακτηρίωση, ο FDA (Food and Drug Administration) των Η.Π.Α. δοκιμάζει ένα ανθρώπινο εμβόλιο για το *Campylobacter spp.*, που στοχεύει στο να χρησιμοποιείται κατά βάση στους ταξιδιώτες (Poly et al., 2019).

Αν και στα κόπρανα των ασθενών υπάρχει υψηλή συγκέντρωση του *Campylobacter spp.*, η δευτερογενής μετάδοση της καμπυλοβακτηρίωσης μέσω αυτών σε κάποιο υγιή άτομο από κάποιο μολυσμένο δεν είναι συχνή. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στα μέλη μιας οικογένειας, καθώς μέσω ερευνών δεν φάνηκε να μεταδίδεται το βακτήριο συχνά από μέλος σε μέλος (Beshearse et al., 2021).

Συνεπώς, όπως φαίνεται η ικανότητα του καμπυλοβακτηρίου μειώνεται για τον άνθρωπο όταν προκύπτει η διέλευση του μικροοργανισμού μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα των μολυσμένων ατόμων, αντιθέτως, με την αντίστοιχη διέλευση σε πτηνά και βοοειδή (El Jeni et al., 2021).

Επιπρόσθετα, η εμφάνιση της καμπυλοβακτηρίωσης σε κάθε περιοχή εξαρτάται από την εποχή, τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού και το βαθμό της αστικοποίησης. Συνήθως εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των 5 ετών και σε άτομα ηλικίας 15- 44 ετών, χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει ότι δεν εμφανίζεται και σε άτομα των υπολοίπων ηλικιών (Καρκάνης, 2022).

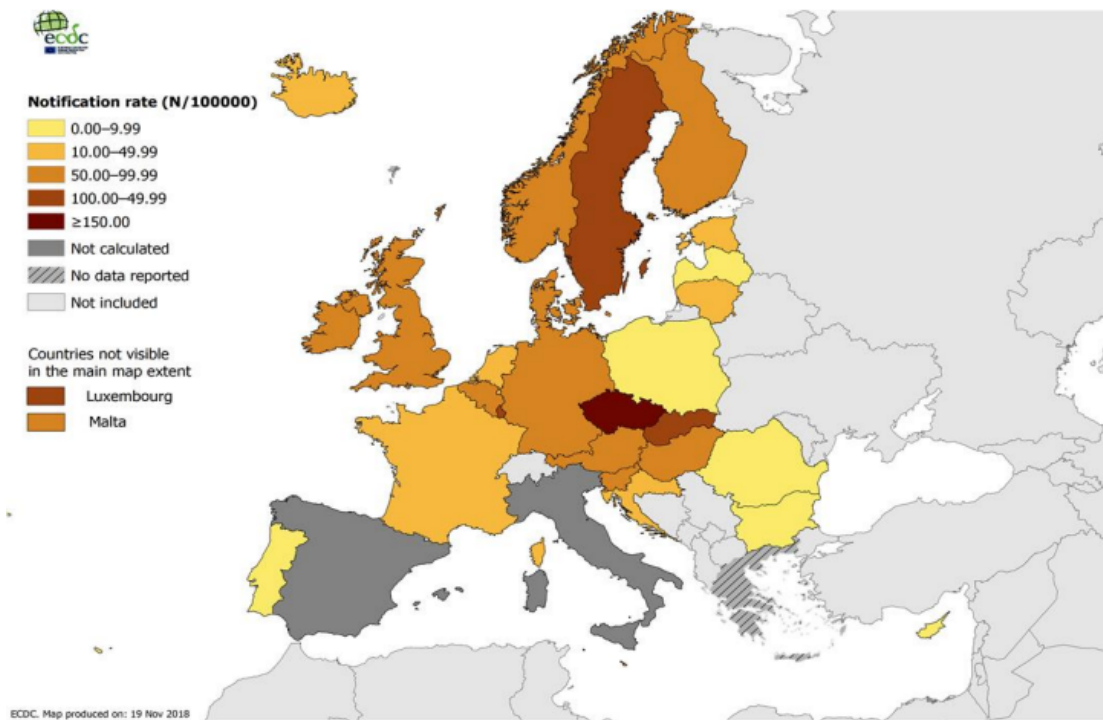
Ωστόσο, ο μεγάλος αριθμός δήλωσης κρουσμάτων στα μικρά παιδιά οφείλεται στο γεγονός πως οι γονείς στις τόσο μικρές ηλικίες αναζητούν ιατρική περίθαλψη αμέσως μόλις εντοπίσουν κάτι μη επιθυμητό στο παιδί, αλλά και στους γιατρούς που και αυτοί με τη σειρά τους παραπέμπουν τα παιδιά σε μικροβιολογική εξέταση των κλινικών δειγμάτων για τη βακτηριολογική διάγνωση της νόσου (Καρκάνης, 2022).

Επιπλέον, σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες, φαίνεται πως οι άνδρες υπόκεινται κατά 1,1-1,5 φορές περισσότερο σε καμπυλοβακτηριδίαση συγκριτικά με τις γυναίκες με το γεγονός αυτό να είναι πιο έντονο ιδίως στα άτομα ηλικίας κάτω των 30 ετών (Samuel, 2004).

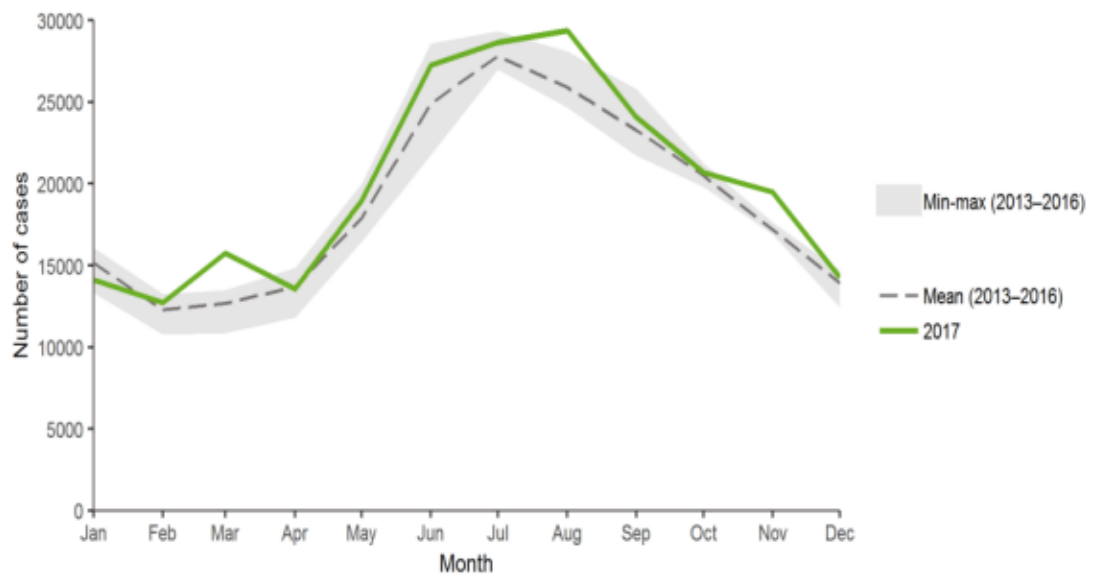
Στις χώρες της εύκρατης κλιματικής ζώνης φαίνεται τους καλοκαιρινούς μήνες τα κρούσματα να είναι περισσότερα (Sari Kovats, 2005). Γενικότερα, παρατηρήθηκε ότι αν ο χειμώνας είναι ήπιος, τα κρούσματα είναι περισσότερα σε σχέση με πιο βαρείς χειμώνες. Το ίδιο φαίνεται να υφίστανται και στα περιστατικά της υδατογενούς καμπυλοβακτηριδίασης και γενικότερα στα υδατογενή νοσήματα (Sari Kovats, 2005).

Ακόμη, κλιματικοί παράγοντες σαν τη θερμοκρασία, την ηλιακή ακτινοβολία και την υγρασία, πιθανόν να ασκούν επιρροή στις συνήθειες και τις δραστηριότητες των ατόμων, και να οδηγούνται σε συνήθειες που ασκούν κατά βάση το καλοκαίρι, δηλαδή τους μήνες με πολλά κρούσματα καμπυλοβακτηριδίασης όπως το ψήσιμο και η ετοιμασία κρεάτων στην ύπαιθρο, η κολύμβηση σε φυσικές υδατοσυλλογές και άλλα πολλά (Zhang et al., 2023).

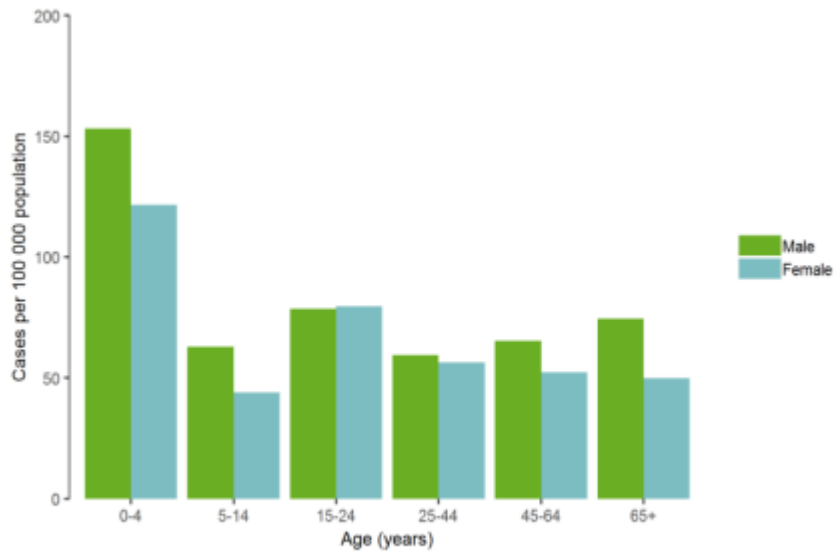
Τέλος, ο βαθμός αστικοποίησης φαίνεται να σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της καμπυλοβακτηριδίασης. Οι έρευνες δείχνουν πως στις Κάτω Χώρες εμφανίζονται μικρότερα ποσοστά περιστατικών της νόσου σε αγροτικές περιοχές σχετικά με τις αστικές περιοχές. Αντιθέτως οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Δανία και τη Σκωτία έδειξαν πως ο κίνδυνος καμπυλοβακτηριδίασης είναι αυξημένος στα παιδιά που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές, εξαιτίας της αυξημένης έκθεσης τους σε παραγωγικά ζώα και το φυσικό περιβάλλον (Strachan et al., 2013). Τέλος, καταγράφηκε ένας σημαντικός συσχετισμός της καμπυλοβακτηριδίασης των παιδιών με στελέχη από όρνιθες σε αστικές περιοχές και με στελέχη από μηρυκαστικά σε αγροτικές περιοχές (Mullner et al., 2010).



Εικόνα 15: Κατανομή επιβεβαιωμένων κρουσμάτων Καμπυλοβακτηριδίων ανά 100.000 στις χώρες της Ευρώπης (ECDC, 2019a).



Εικόνα 16: Κατανομή Επιβεβαιωμένων Κρουσμάτων Καμπυλοβακτηριδίων ανά μήνα την χρονική περίοδο 2013-2017. (ECDC, 2019a)



Εικόνα 17: Κατανομή Επιβεβαιωμένων Κρουσμάτων Καμπυλοβακτηριδίωσης ανά 100.000 ανά φύλο και ηλικία το 2017 (ECDC, 2019a).

Κεφάλαιο 7: Συζήτηση

Οι τροφιμογενείς λοιμώξεις απασχολούν τον άνθρωπο από την αρχαιότητα μιας και εκατομμύρια άνθρωποι πέθαιναν συνεχώς από αυτές. Με το πέρασμα των χρόνων ο άνθρωπος αντιλήφθηκε τους κινδύνους που διέτρεχε από τις τροφές και για τον λόγο αυτό κατέφυγε σε διαδικασίες μαγειρέματος, ψησίματος και αλατισμού με σκοπό την μείωση τους. Παρόλα τα μέτρα αυτά, δεν φάνηκε να είναι από μόνα τους αρκετά μιας και ολοένα και πιο πολλές διατροφικές κρίσεις εμφανίζονταν παγκόσμιως, οι οποίες πολλές φορές οδηγούσαν στον θάνατο πολλών ανθρώπων. Συνεπώς, ήταν μονόδρομος να βρεθούν κάποιοι πιο εποικοδομητικοί τρόποι αντιμετώπισης των υπεύθυνων μικροοργανισμών όπως το *Campylobacter* spp.

Το *Campylobacter* spp. είναι ένα ζωνοσογόνο βακτήριο που κατοικεί κυρίως στο κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα των πουλερικών, καθιστώντας το σημαντικό παράγοντα για την πρόκληση τροφιμογενών ασθενειών στους ανθρώπους. Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει να αναλύσει τα μικροβιολογικά είδη του *Campylobacter* spp., τη βιολογία, την αναπαραγωγή, την παθογένεια, την επιδημιολογία, την αντοχή στα αντιβιοτικά, την παθοφυσιολογία της καμπυλοβακτηρίωσης, τις μεθόδους ανίχνευσης, την πρόληψη, τη θεραπεία και τις επιπτώσεις της νόσου στη δημόσια υγεία. Επιπλέον, η σημασία της γενετικής ανάλυσης στην κατανόηση της επιδημιολογίας και της παθογένειας του *Campylobacter* spp. διερευνάται, μαζί με την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα με σκοπό τη βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας.

Το *Campylobacter* spp. ανήκει στην ομάδα των ζωνοσογόνων βακτηρίων, τα οποία είναι βακτήρια που βρίσκονται στα ζώα ως συμβιωτικοί οργανισμοί και μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις στον άνθρωπο. Το γένος *Campylobacter* περιλαμβάνει πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένων των *C. jejuni*, *C. coli* και *C. fetus*, τα οποία συνδέονται συνήθως με την ανθρώπινη καμπυλοβακτηρίωση. Αυτά τα είδη διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά, τον επιπολασμό και το παθογόνο δυναμικό τους, υπογραμμίζοντας τη σημασία της μελέτης των συγκεκριμένων μικροβιολογικών ειδών του *Campylobacter* spp. με αποτέλεσμα τη θέσπιση αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και ελέγχου.

Η καμπυλοβακτηρίωση αποκτάται κυρίως μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων, ειδικά μη μαγειρεμένων προϊόντων πουλερικών. Μόλις καταποθεί, το

υπεύθυνο *Campylobacter* αποικίζει τη γαστρεντερική οδό, οδηγώντας σε συμπτώματα όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετός και ναυτία. Η παθογένεια του *Campylobacter* περιλαμβάνει διάφορους παράγοντες λοιμογόνου δράσης, συμπεριλαμβανομένης της κινητικότητας, της προσκόλλησης, της εισβολής, της παραγωγής τοξινών και των μηχανισμών ανοσοδιαφυγής. Η κατανόηση της παθογένειας είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων.

Επιδημιολογικά, η καμπυλοβακτηρίωση αποτελεί σημαντική ανησυχία για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Η μετάδοση γίνεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης επαφής με μολυσμένα ζώα, της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων και νερού και της μετάδοσης από άτομο σε άτομο. Αναλύοντας την επιδημιολογία του *Campylobacter* spp. βοηθάται ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου, ευάλωτων πληθυσμών και πιθανών μέτρων ελέγχου.

Τα *Campylobacter* spp. έχουν παρουσιάσει αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά, ιδίως στις κινολόνες, μια κατηγορία αντιβιοτικών που ειδικεύονται στην θεραπεία λοιμώξεων ευρέως φάσματος θέτοντας προκλήσεις για την αποτελεσματική θεραπεία. Η κατάχρηση και η κακή χρήση αντιβιοτικών τόσο στην ανθρώπινη ιατρική όσο και στην ζωική παραγωγή έχουν συμβάλει στην εμφάνιση και εξάπλωση των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά στελεχών *Campylobacter*. Αυτή η εργασία ερευνά τους μηχανισμούς αντοχής στα αντιβιοτικά στο *Campylobacter* spp., καθώς και τις επιπτώσεις για τις θεραπευτικές επιλογές και τη δημόσια υγεία.

Η καμπυλοβακτηρίωση εκδηλώνεται ως οξεία γαστρεντερίτιδα που χαρακτηρίζεται από διάρροια, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από αιματηρά κόπρανα σε σοβαρές περιπτώσεις. Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου λόγω της εισβολής και της παραγωγής τοξινών από το *Campylobacter* spp. Η διατριβή διερευνά την ανοσοαπόκριση του ξενιστή, τον ρόλο των παραγόντων λοιμογόνου δράσης και τις προκύπτουσες κλινικές εκδηλώσεις της καμπυλοβακτηρίωσης.

Η ακριβής ανίχνευση και ταυτοποίηση του *Campylobacter* spp. είναι ζωτικής σημασίας για την επιτήρηση, τις έρευνες εστιών και τα μέτρα ελέγχου. Η διατριβή εξετάζει διάφορες μεθόδους ανίχνευσης, συμπεριλαμβανομένων τεχνικών που βασίζονται σε καλλιέργεια, μοριακών μεθόδων (όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) και αναδυόμενων τεχνολογιών (όπως η μεταγονιδιωματική και η

αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος). Η ανάλυση των δυνατοτήτων και των περιορισμών αυτών των μεθόδων βοηθά στην ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών ανίχνευσης.

Η πρόληψη της καμπυλοβακτηρίωσης περιστρέφεται γύρω από τη βελτίωση των πρακτικών υγιεινής των τροφίμων, συμπεριλαμβανομένου του σχολαστικού μαγειρέματος των πουλερικών και της εξασφάλισης συνθηκών υγιεινής κατά την προετοιμασία του φαγητού. Επιπλέον, η χρήση αντιβιοτικών σε σοβαρές περιπτώσεις και η ανάπτυξη εμβολίων αποτελούν πιθανούς τρόπους θεραπείας και πρόληψης. Η διατριβή διερευνά αυτές τις στρατηγικές, τονίζοντας την ανάγκη για ολοκληρωμένες προσεγγίσεις που να περιλαμβάνουν τόσο την υγεία των ανθρώπων όσο και των ζώων.

Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το Καμπυλοβακτηρίδιο αποτελεί τη βασικότερη αιτία μιας βακτηριακής ασθένειας που μεταδίδεται μέσω των τροφίμων και ο επιπολασμός της καμπυλοβακτηριδίωσης διακατέχει πολύ υψηλά ποσοστά στον ανεπτυγμένο κόσμο. Επιπροσθέτως, η μόλυνση των ανθρώπων προκύπτει τόσο από τα εκτροφεία ζώων όσο και από το περιβάλλον, ωστόσο, η βασική πηγή μόλυνσης του ανθρώπου δεν είναι άλλη παρά οι όρνιθες. Δεν είναι καθόλου εύκολη η διάγνωσή της αφού παρουσιάζονται πολλά συμπτώματα που πολλές φορές μοιάζουν με μια απλή γαστρεντερίτιδα. Το βακτήριο είναι μικροαερόβιο και ευαίσθητο τόσο στις πολύ υψηλές όσο και στις πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Αν και αποτελεί μια από τις βασικότερες απειλές για την υγεία του ανθρώπου, οι παθογόνοι μηχανισμοί του δεν έχουν διερευνηθεί όπως θα έπρεπε σχετικά με εκείνους άλλων βακτηριακών παθογόνων. Βασικά ζητήματα που εμποδίζουν την πρόοδο θεωρούνται η έλλειψη ανιχνεύσιμων γενετικών εργαλείων αλλά και τα ακατάλληλα ή φτωχά ζωικά μοντέλα ασθενειών. Ωστόσο, η βελτίωση της ποιότητας του πόσιμου νερού, οι καλύτερες πρακτικές υγιεινής στην κουζίνα κατά τη θερμική επεξεργασία και το μαγείρεμα των πουλερικών, η βελτίωση των τρόπων επαφής με τα ζώα και η μείωση του επιπολασμού του καμπυλοβακτηριδίου στα πουλερικά θα μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της καμπυλοβακτηριδίωσης. Είναι αλήθεια ότι η καμπυλοβακτηριδίωση είναι συχνά αυτοπεριοριζόμενη, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή σχετικών μελετών. Επίσης, είναι αναγκαίο να σημειωθεί ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά του *Campylobacter* spp. γίνεται ολοένα και πιο κοινή εξαιτίας της ευρείας χρήσης αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην επιλογή και εξάπλωση ανθεκτικών βακτηρίων. Για τον λόγο αυτό είναι επιτακτική ανάγκη τα αντιβιοτικά να χρησιμοποιούνται με σύνεση και να εκτελούνται αντιβιογράμματα για να καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις. Ωστόσο, για την κατανόηση της πολύπλοκης επιδημιολογίας της και την πρόληψή της, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον εντοπισμό των αστοχιών στις πρακτικές υγιεινής της κουζίνας και των προτύπων επαφής με τα ζώα που επαρκούν για την πρόκληση καμπυλοβακτηριδίωσης. Ως εκ τούτου, το ίδιο το βακτήριο πρέπει να μελετηθεί για να γίνει βαθύτερη κατανόηση της παθογένειάς του. Παρόλο που το καμπυλοβακτηρίδιο εμφανίζεται από τις αρχές του 20ού αιώνα, είναι σαφές ότι η έρευνα που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα δεν επαρκεί για

την πλήρη κατανόηση του όσον αφορά τον τρόπο με τον οποίο προκαλεί ασθένειες. Ο λόγος για τα τόσο συχνά κρούσματα μπορεί να σχετίζεται με τη συνεχή εμφάνιση αναδυόμενων στελεχών, ένας παράγοντας που πρέπει να διερευνηθεί. Επιπλέον, δεδομένου ότι το βακτήριο αυτό είναι ένα σημαντικό παθογόνο, θα ήταν χρήσιμο να μελετηθεί η γενετική του με σκοπό τον περιορισμό και τη θεραπεία της νόσου με τη λήψη κατάλληλων μέτρων για την αδρανοποίηση των τοξινών που παράγει, ώστε να εξηγηθούν ορισμένα από τα παθογόνα χαρακτηριστικά του. Συμπερασματικά, οι μελέτες σχετικά με την επιβίωση του καμπυλοβακτηριδίου στα οικοσυστήματα θα βοηθήσουν στην καλύτερη οργάνωση της πρόληψης της μόλυνσης, τόσο των τροφίμων ανθρώπινης κατανάλωσης όσο και των ζωοτροφών. Επίσης, είναι επιτακτική ανάγκη η επιδημιολογική και εργαστηριακή επιτήρηση της νόσου και του παθογόνου προκειμένου να συλλέγονται δεδομένα σχετικά με τα είδη που επικρατούν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, χρονικές περιόδους, συσχετιζόμενα τρόφιμα και ανθεκτικών στελεχών με σκοπό την έγκαιρη λήψη μέτρων στην κτηνοτροφία για την προστασία της δημόσιας υγείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abe K, Nomura N and Suzuki S, 2020. Biofilms: hot spots of horizontal gene transfer (HGT) in aquatic environments, with a focus on a new HGT mechanism. *FEMS Microbiology Ecology*, 96.

Acheson, D., & Allos, B. M. (2001). *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clinical infectious diseases*, 32(8), 1201-1206.

Allard, M. W., & Brown, E. W. (2020). Epidemiology needs more interdisciplinary teams with expertise in molecular systematics, public health, and food safety. *Cladistics*, 36(4), 345-347.

Anstead, G. M., Jorgensen, J. H., Craig, F. E., Blaser, M. J., & Patterson, T. F. (2001). Thermophilic multidrug-resistant *Campylobacter fetus* infection with hypersplenism and histiocytic phagocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical infectious diseases*, 32(2), 295-296.

Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2007). Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter isolated* from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 60(5), 290.

Bauer, A.W. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966, 45, 149–158.

Berrang, M. E., Buhr, R. J., Cason, J. A., & Dickens, J. A. (2001). Broiler carcass contamination with *Campylobacter* from feces during defeathering. *Journal of food protection*, 64(12), 2063-2066.

Beshearse, E., Bruce, B. B., Nane, G. F., Cooke, R. M., Aspinall, W., Hald, T., ... & Havelaar, A. H. (2021). Attribution of illnesses transmitted by food and water to comprehensive transmission pathways using structured expert judgment, United States. *Emerging infectious diseases*, 27(1), 182.

Blaser, M. J., & Engberg, J. (2008). Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. *Campylobacter*, 97-121.

Blaser, M. J., Taylor, D. N., & Feldman, R. A. (2018). Epidemiology of *Campylobacter* infections. In *Campylobacter infection in man and animals* (pp. 143-162). CRC Press.

Bolton, D. J. (2015). *Campylobacter* virulence and survival factors. *Food microbiology*, 48, 99-108.

Boyd, Y., Herbert, E. G., Marston, K. L., Jones, M. A., & Barrow, P. A. (2005). Host genes affect intestinal colonisation of newly hatched chickens by *Campylobacter jejuni* *Immunogenetics*, 57, 248-253.

Burakoff, A., Brown, K., Knutsen, J., Hopewell, C., Rowe, S., Bennett, C., & Cronquist, A. (2018). Outbreak of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections associated with raw milk consumption from a herdshare dairy—Colorado, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(5), 146.

Bürgmann, H., Frigon, D., H Gaze, W., M Manaia, C., Pruden, A., Singer, A. C., ... & Zhang, T. (2018). Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS microbiology ecology*, 94(9), fiy101.

Cameron, D. R., Jiang, J. H., Kostoulias, X., Foxwell, D. J., & Peleg, A. Y. (2016). Vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is mediated by YycH activation of the WalRK essential two-component regulatory system. *Scientific Reports*, 6(1), 30823.

Campagnolo, E. R., Philipp, L. M., Long, J. M., & Hanshaw, N. L. (2018). Pet-associated *Campylobacter* *iosis*: a persisting public health concern. *Zoonoses and public health*, 65(3), 304-311.

Carrique-Mas, J., Andersson, Y., Hjertqvist, M., Svensson, Å., Torner, A., & Giesecke, J. (2005). Risk factors for domestic sporadic *Campylobacter* *iosis* among young children in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(2), 101-110.

Caucci, C., Di Martino, G., Dalla Costa, A., Santagiuliana, M., Lorenzetto, M., Capello, K., Mughini Gras, L., Gavazzi, L. & Bonfanti, L. (2019). Trends and correlates of antimicrobial use in broiler and turkey farms: a poultry company registry-based study in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74, 2784–2787.

Centers for Disease Control and Prevention. (2016). One Health Basics. History. CDC Atlanta, GA.

Cha, W., Mosci, R. E., Wengert, S. L., Venegas Vargas, C., Rust, S. R., Bartlett, P. C., ... & Manning, S. D. (2017). Comparing the genetic diversity and antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter jejuni* recovered from cattle and humans. *Frontiers in microbiology*, 818.

Chan, V. L., Sherman, P. M., & Bourke, B. (2006). Evolution and Origin of Virulence Isolates. *Bacterial Genomes and Infectious Diseases*, 21-30.

Chantarapanont, W., Berrang, M., & Frank, J. F. (2003). Direct microscopic observation and viability determination of *Campylobacter jejuni* on chicken skin. *Journal of food protection*, 66(12), 2222-2230.

Cho, W. I., & Lee, S. J. (2020). Fault tree analysis as a quantitative hazard analysis with a novel method for estimating the fault probability of microbial contamination: A model food case study. *Food Control*, 110, 107019.

Cody, A. J., Colles, F. M., Sheppard, S. K., & Maiden, M. C. (2010). Where does *Campylobacter* come from? A molecular odyssey. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VI*, 47-56.

Cody, A. J., McCarthy, N. M., Wimalarathna, H. L., Colles, F. M., Clark, L., Bowler, I. C., ... & Dingle, K. E. (2012). A longitudinal 6-year study of the molecular epidemiology of clinical *Campylobacter* *isolates* in Oxfordshire, United Kingdom. *Journal of clinical microbiology*, 50(10), 3193-3201.

Cogan, T. A., Slader, J., Bloomfield, S. F., & Humphrey, T. J. (2002). Achieving hygiene in the domestic kitchen: the effectiveness of commonly used cleaning procedures. *Journal of Applied Microbiology*, 92(5), 885-892.

Cogan, T. A., Thomas, A. O., Rees, L. E., Taylor, A. H., Jepson, M. A., Williams, P. H., ... & Humphrey, T. J. (2007). Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut*, 56(8), 1060-1065.

Collignon, P. J., & McEwen, S. A. (2019). One health—its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Tropical medicine and infectious disease*, 4(1), 22.

Collignon, P., Beggs, J. J., Walsh, T. R., Gandra, S., & Laxminarayan, R. (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet Planetary Health*, 2(9), e398-e405.

Corry, J. E. L., & Atabay, H. I. (2001). Poultry as a source of *Campylobacter* and related organisms. *Journal of Applied Microbiology*, 90(S6), 96S-114S.

Coustillères, F., Hanoy, M., Lemée, L., Le Roy, F., & Bertrand, D. (2022). *Campylobacter fetus* bacteremia complicated by multiple splenic abscesses and multivisceral signs in a renal transplant recipient: a case report and review of the literature. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26.

Couturier, B. A., Hale, D. C., & Couturier, M. R. (2012). Association of *Campylobacter upsaliensis* with persistent bloody diarrhea. *Journal of clinical microbiology*, 50(11), 3792-3794.

Crushell, E., Harty, S., Sharif, F., & Bourke, B. (2004). Enteric *Campylobacter* : purging its secrets? *Pediatric research*, 55(1), 3-12.

Dasti, J. I., Groß, U., Pohl, S., Lugert, R., Weig, M., & Schmidt-Ott, R. (2007). Role of the plasmid-encoded tet (O) gene in tetracycline-resistant clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of medical microbiology*, 56(6), 833-837.

De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*

Debruyne, L., On, S. L., De Brandt, E., & Vandamme, P. (2009). Novel *Campylobacter lari*-like bacteria from humans and molluscs: description of *Campylobacter peloridis* sp. nov., *Campylobacter lari* subsp. *concheus* subsp. nov. and *Campylobacter lari* subsp. *lari* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 59(5), 1126-1132.

Di Francesco, C. E., Smoglica, C., Profeta, F., Farooq, M., Di Giannatale, E., Toscani, T., & Marsilio, F. (2021). Research Note: Detection of antibiotic-resistance genes in commercial poultry and turkey flocks from Italy. *Poultry Science*, 100(5), 101084.

Diker, K. S., Esendal, O. M., & Akan, M. E. H. M. E. T. (2000). Epidemiology of ovine *Campylobacter infection* determined by numerical analysis of electrophoretic protein profiles. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 47(10), 739-744.

Doyle, M. P. (2018). *Campylobacter* in foods. *Campylobacter infection in man and animals*, 163-180.

Duma, J., Nothaft, H., Weaver, D., Fodor, C., Beadle, B., Linton, D., ... & Szymanski, C. M. (2020). Influence of protein glycosylation on *Campylobacter fetus* physiology. *Frontiers in microbiology*, 11, 1191.

ECDC. (2019a). *Campylobacter* iosis - Annual Epidemiological Report for 2017. Ανάκτηση από European Centre for Disease Prevention and Control: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/Campylobacter_iosis-annualepidemiological-report-2017

ECDC (2020). A Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. EU protocol for harmonized monitoring of antimicrobial resistance in human *Salmonella* and *Campylobacter* isolates – June 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/>

Economou, V., & Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and drug resistance*, 8, 49.

EFSA (European Food Safety Authority), (2008). Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals. *EFSA Journal* 2008;6(4):141, 44 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.141r>

EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), Nielsen SS, Bicout DJ, Calistri P, Canali E, Drewe JA, Garin-Bastuji B, Gonzales Rojas JL, Gortazar Schmidt C,

EFSA. (2014). EFSA Explains Zoonotic Diseases: *Campylobacter* . Fact Sheet. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2021. The European Union Summary Report on Antimicrobial

EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, De Cesare A, Herman L, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Argüello H, Berendonk T, Cavaco LM, Gaze W, Schmitt H, Topp E, Guerra B, Liebana E, Stella P and Peixe L, 2021. Scientific Opinion on the role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Koutsoumanis, K., Allende, A., Álvarez-Ordóñez, A., Bolton, D., Bover-Cid, S., ... & Peixe, L. (2021). Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. *EFSA Journal*, 19(6), e06651.

EFSA, E. (2018). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals, and food in 2016. *EFSA J*, 16(2), e05182.

EFSA (European Food Safety Authority), Amore G, Boelaert F, Gibin D, Papanikolaou A, Rizzi V and Stoicescu A-V, 2022. Zoonoses and foodborne outbreaks guidance for reporting 2021 data. EFSA Supporting Publications. EN-7131.

El Jeni, R., Dittoe, D. K., Olson, E. G., Lourenco, J., Corcionivoschi, N., Ricke, S. C., & Callaway, T. R. (2021). Probiotics and potential applications for alternative poultry production systems. *Poultry science*, 100(7), 101156.

Elhadidy, M., Miller, W. G., Arguello, H., Álvarez-Ordóñez, A., Duarte, A., Dierick, K., & Botteldoorn, N. (2018). Genetic basis and clonal population structure of antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from broiler carcasses in Belgium. *Frontiers in microbiology*, 9, 1014.

Elliott, K., DiRita, V., Davis, L. (2007). *Campylobacter jejuni*: Molecular biology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 5: 665-679, 9.

Ellis-Iversen, J., Ridley, A., Morris, V., Sowa, A., Harris, J., Atterbury, R., ... & Allen, V. (2012). Persistent environmental reservoirs on farms as risk factors for *Campylobacter* in commercial poultry. *Epidemiology & Infection*, 140(5), 916-924.

EMA (European Medicines Agency - European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), (2020). Sales

EMA and EFSA (European Medicines Agency and European Food Safety Authority), 2017. Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA Journal* 2017;15(1):4666, 245 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4666>

EMA/CVMP (European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use), (2021). Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products (EMA/CVMP/ERA/632109/2014). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-antimicrobial-resistance-environment-considerations-currentfuture-risk-assessment_en.pdf

Engberg, J., Aarestrup, F. M., Taylor, D. E., Gerner-Smidt, P., & Nachamkin, I. (2001). Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejune* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerging infectious diseases*, 7(1), 24.

Engberg, J., On, S. L., Harrington, C. S., & Gerner-Smidt, P. (2000). Prevalence of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, and *Sutterella* spp. in human fecal samples as estimated by a reevaluation of isolation methods for *Campylobacter* s. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(1), 286-291.

Engvall, E. O., Brändström, B., Andersson, L., Båverud, V., Trowald-Wigh, G., & Englund, L. (2003). Isolation and identification of thermophilic *Campylobacter* species in faecal samples from Swedish dogs. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 35(10), 713-718.

European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). (2019). The European Union one health 2018 zoonoses report. *EFSA Journal*, 17(12), e05926.

European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control. (2015). EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals, and food in 2013. *EFSA Journal*, 13(2), 4036.

European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). The European Union one health 2020 zoonoses report. *EFSA journal*, 19(12), e06971.

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization), 2019. Joint FAO/WHO Expert Meeting in collaboration with OIE on Foodborne Antimicrobial Resistance: Role of the Environment, Crops and Biocides – Meeting report. Microbiological Risk Assessment Series no. 34. Rome. Available online: <http://www.fao.org/3/ca6724en/ca6724en.pdf>

Finsterer, J. (2022). Triggers of Guillain–Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* Predominates. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14222.

Fitzgerald, C., & Nachamkin, I. (2015). *Campylobacter* and *arcobacter*. *Manual of clinical microbiology*, 998-1012.

Fridlund, B., Lindgren, E. C., Ivarsson, A., Bolse, K., Flemme, I., Sandstedt, B., & Mårtensson, J. (2000). Patients with implantable cardioverter-defibrillator and their conceptions of the life situation: a qualitative analysis. *Journal of clinical nursing*, 9(1), 37-45.

Ge, B., McDermott, P. F., White, D. G., & Meng, J. (2005). Role of efflux pumps and topoisomerase mutations in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(8), 3347-3354.

Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS pathogens*, 11(2), e1004691.

Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2017). Interplay between antibiotic resistance and virulence during disease promoted by multidrug-resistant bacteria. *The Journal of infectious diseases*, 215(suppl_1), S9-S17.

Geng, Y., Liu, G., Liu, L., Deng, Q., Zhao, L., Sun, X. X., ... & Wang, J. (2019). Real-time recombinase polymerase amplification assay for the rapid and sensitive detection of *Campylobacter jejuni* in food samples. *Journal of microbiological methods*, 157, 31-36.

Ghimire, L., Singh, D. K., Basnet, H. B., Bhattarai, R. K., Dhakal, S., & Sharma, B. (2014). Prevalence, antibiogram and risk factors of thermophilic *Campylobacter* spp. in dressed porcine carcass of Chitwan, Nepal. *BMC microbiology*, 14(1), 1-7.

Giacomelli, M., Salata, C., Martini, M., Montesissa, C., & Piccirillo, A. (2014). Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from poultry in Italy. *Microbial Drug Resistance*, 20(2), 181-188.

Gillespie, I. A., O'Brien, S. J., Frost, J. A., Adak, G. K., Horby, P., Swan, A. V., ... & *Campylobacter* Sentinel Surveillance System Collaborators. (2002). A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: a tool for generating hypotheses. *Emerging infectious diseases*, 8(9), 937.

Glasner, C., Albiger, B., Buist, G., Andrašević, A. T., Canton, R., Carmeli, Y., ... & European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. (2013). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Eurosurveillance*, 18(28), 20525.

Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Leveidiotou, S., & Papadopoulou, C. (2011). Antimicrobial resistance of major foodborne pathogens from major meat products. *Foodborne pathogens and disease*, 8(1), 27-38.

Griggs, D. J., Johnson, M. M., Frost, J. A., Humphrey, T., Jørgensen, F., & Piddock, L. J. (2005). Incidence and mechanism of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* spp. isolated from commercial poultry flocks in the United Kingdom before, during, and after fluoroquinolone treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(2), 699-707.

Griggs, D. J., Peake, L., Johnson, M. M., Ghori, S., Mott, A., & Piddock, L. J. (2009). β -Lactamase-mediated β -lactam resistance in *Campylobacter* species: prevalence of Cj0299 (bla OXA-61) and evidence for a novel β -lactamase in *C. jejuni*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3357-3364.

Guernier-Cambert, V., Trachsel, J., Maki, J., Qi, J., Sylte, M. J., Hanafy, Z., ... & Looft, T. (2021). Natural horizontal gene transfer of antimicrobial resistance genes in *Campylobacter* spp. from turkeys and swine. *Frontiers in Microbiology*, 12, 732969.

Guerry, P. (2007). *Campylobacter flagella*: not just for motility. *Trends in microbiology*, 15(10), 456-461.

Gutiérrez-Martín, C. B., Yubero, S., Martínez, S., Frandoloso, R., & Rodríguez-Ferri, E. F. (2011). Evaluation of efficacy of several disinfectants against *Campylobacter jejuni* strains by a suspension test. *Research in Veterinary Science*, 91(3), e44-e47.

Habib, I., Miller, W. G., Uyttendaele, M., Houf, K., & De Zutter, L. (2009). Clonal population structure and antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* in chicken meat from Belgium. *Applied and environmental microbiology*, 75(13), 4264-4272.

Halpin, A. L., Gu, W., Wise, M. E., Sejvar, J. J., Hoekstra, R. M., & Mahon, B. E. (2018). Post-*Campylobacter* Guillain Barré Syndrome in the USA: secondary analysis of surveillance data collected during the 2009–2010 novel Influenza A (H1N1) vaccination campaign. *Epidemiology & Infection*, 146(13), 1740-1745.

Han, F., Pu, S., Wang, F., Meng, J., & Ge, B. (2009). Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *International journal of antimicrobial agents*, 34(5), 462-466.

Hannu, T., Sihto-Kauppi, K., Kotaniemi, K., & Kauppi, M. (2004). Acute anterior uveitis in association with an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *Scandinavian journal of rheumatology*, 33(1), 55-57.

Harrington, C. S., Moran, L., Ridley, A. M., Newell, D. G., & Madden, R. H. (2003). Inter-laboratory evaluation of three flagellin PCR/RFLP methods for typing *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: the CAMPYNET experience. *Journal of Applied Microbiology*, 95(6), 1321-1333.

Hassan, M. M., El Zowalaty, M. E., Lundkvist, Å., Järhult, J. D., Nayem, M. R. K., Tanzin, A. Z., ... & Ashour, H. M. (2021). Residual antimicrobial agents in food originating from animals. *Trends in food science & technology*, *111*, 141-150.

Hendrixson, D. R., & DiRita, V. J. (2004). Identification of *Campylobacter jejuni* genes involved in commensal colonization of the chick gastrointestinal tract. *Molecular microbiology*, *52*(2), 471-484.

Herskin M, Michel V, Miranda Chueca MA, Padalino B, Pasquali P, Roberts HC, Spooler H, Stahl K, Velarde A, Viltrop A, Winckler C, Dewulf J, Guardabassi L, Hilbert F, Mader R, Baldinelli F and Alvarez J, (2021). Scientific Opinion on the assessment of animal diseases caused by bacteria resistant to antimicrobials: Poultry.

Horrocks, S. M., Anderson, R. C., Nisbet, D. J., & Ricke, S. C. (2009). Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and *coli* in animals. *Anaerobe*, *15*(1-2), 18-25

Hrustemović, E., Čaklović, F., & Đeđibegović, J. (2022). Food pathogen of chicken meat *Campylobacter* spp.: a review. *AgroLife Sci J*, *11*, 80-85.

Humphrey, T., O'Brien, S., & Madsen, M. (2007). *Campylobacter* s as zoonotic pathogens: a food production perspective. *International journal of food microbiology*, *117*(3), 237-257.

Hussain, I., Mahmood, M. S., Akhtar, M., & Khan, A. (2007). Prevalence of *Campylobacter* species in meat, milk and other food commodities in Pakistan. *Food microbiology*, *24*(3), 219-222.

Iovine, N. M. (2013). Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. *Virulence*, *4*(3), 230-240.

Jacoby, G. A. (2005). Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical infectious diseases*, *41*(Supplement 2), S120-S126.

Jans, C., Sarno, E., Colineau, L., Meile, L., Stärk, K. D., & Stephan, R. (2018). Consumer exposure to antimicrobial resistant bacteria from food at Swiss retail level. *Frontiers in microbiology*, *9*, 362.

Jore, S., Viljugrein, H., Brun, E., Heier, B. T., Borck, B., Ethelberg, S., ... & Hofshagen, M. (2010). Trends in *Campylobacter* incidence in broilers and humans in six European countries, 1997–2007. *Preventive veterinary medicine*, *93*(1), 33-41.

Kaakoush, N. O., Day, A. S., Huinao, K. D., Leach, S. T., Lemberg, D. A., Dowd, S. E., & Mitchell, H. M. (2012). Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *Journal of clinical microbiology*, *50*(10), 3258-3266.

Karikari, A. B., Obiri-Danso, K., Frimpong, E. H., & Krogfelt, K. A. (2017). Antibiotic resistance in *Campylobacter* isolated from patients with gastroenteritis in a teaching hospital in Ghana. *Open Journal of Medical Microbiology*, *7*(1), 1-11.

Kim, D. W., & Cha, C. J. (2021). Antibiotic resistance from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & Molecular Medicine*, *53*(3), 301-309.

Kim, J. M., Hong, J., Bae, W., Koo, H. C., Kim, S. H., & Park, Y. H. (2010). Prevalence, antibiograms, and transferable tet (O) plasmid of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from raw chicken, pork, and human clinical cases in Korea. *Journal of food protection*, *73*(8), 1430-1437.

Kittl, S., Kuhnert, P., Hächler, H., & Korczak, B. M. (2011). Comparison of genotypes and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans and slaughtered chickens in Switzerland. *Journal of applied microbiology*, *110*(2), 513-520.

Klein-Jöbstl, D., Sofka, D., Iwersen, M., Drillich, M., & Hilbert, F. (2016). Multilocus sequence typing and antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from dairy calves in Austria. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 72.

Koutsianos D, Koutoulis KC, Athanasiou LV, Dimitriou T, Tsadila C, Mossialos D, Nikolaidis M and Amoutzias G, (2020). Antibiotic Resistance Patterns and *mcr-1* Detection in Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolates from Commercial Layer and Layer Breeder Flocks Demonstrating *Coli* bacillosis in Greece. Microbial drug resistance. (Larchmont, N.Y.).

Kovač, J., Čadež, N., Stessl, B., Stingl, K., Gruntar, I., Ocepek, M., ... & Smole Možina, S. (2015). High genetic similarity of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* in central Europe. *Frontiers in microbiology*, 6, 1169.

Kurinčič, M., Botteldoorn, N., Herman, L., & Možina, S. S. (2007). Mechanisms of erythromycin resistance of *Campylobacter* spp. isolated from food, animals, and humans. *International Journal of Food Microbiology*, 120(1-2), 186-190.

Lahuerta, A., Westrell, T., Takkinen, J., Boelaert, F., Rizzi, V., Helwigh, B., ... & Mäkelä, P. (2011). Zoonoses in the European Union: origin, distribution and dynamics-the EFSA-ECDC summary report 2009. *Eurosurveillance*, 16(13), 19832.

Larrosa, M. N., Canut-Blasco, A., Benito, N., Cantón, R., Cercenado, E., Docobo-Pérez, F., ... & Oliver, A. (2022). Spanish Antibiogram Committee (COESANT) recommendations for cumulative antibiogram reports. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.)*.

Lee, A., Smith, S. C., & Coloe, P. J. (2000). Detection of a novel *Campylobacter cytotoxin*. *Journal of applied microbiology*, 89(4), 719-725.

Levesque, S., Michaud, S., Arbeit, R. D., & Frost, E. H. (2011). High-resolution melting system to perform multilocus sequence typing of *Campylobacter jejuni*. *PLoS one*, 6(1), e16167.

Levin, R. E. (2007). *Campylobacter jejuni*: a review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. *Food Biotechnology*, 21(4), 271-347.

Lindqvist, R., Cha, W., Dryselius, R., & Lahti, E. (2022). The temporal pattern and relationship of *Campylobacter prevalence* in broiler slaughter batches and human *Campylobacteriosis* cases in Sweden 2009–2019. *International Journal of Food Microbiology*, 378, 109823.

Liu, F., Ma, R., Wang, Y., & Zhang, L. (2018). The clinical importance of *Campylobacter concisus* and other human hosted *Campylobacter species*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 243.

Logan, J. M., Burnens, A., Linton, D., Lawson, A. J., & Stanley, J. (2000). *Campylobacter lanienae* sp. nov., a new species isolated from workers in an abattoir. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 50(2), 865-872.

Lomazzi, M., Moore, M., Johnson, A., Balasegaram, M., & Borisch, B. (2019). Antimicrobial resistance—moving forward? *BMC public health*, 19, 1-6.

Luangtongkum, T., Jeon, B., Han, J., Plummer, P., Logue, C. M., & Zhang, Q. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter* : emergence, transmission, and persistence.

Lucarelli, C., Dionisi, A. M., Trezzi, L., Farina, C., Passera, M., Kärki, T., ... & Luzzi, I. (2016). Molecular and epidemiological analysis of a *Campylobacter jejuni* outbreak in Northern Italy in November 2013. *Foodborne Pathogens and Disease*, 13(9), 490-494.

Lye, D. J. (2002). Health risks associated with consumption of untreated water from household roof catchment systems 1. *JAWRA Journal of the American Water Resources Association*, 38(5), 1301-1306.

Mackenzie, J. S., & Jeggo, M. (2019). The One Health approach—Why is it so important? *Tropical medicine and infectious disease*, 4(2), 88.

Madigan, M. T., Martinko, J. M., & Parker, J. (2005). ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.

Manfreda, G., Parisi, A., De Cesare, A., Mion, D., Piva, S., & Zanoni, R. G. (2016). Typing of *Campylobacter jejuni* isolated from turkey by genotypic methods, antimicrobial susceptibility, and virulence gene patterns: a retrospective study. *Foodborne Pathogens and Disease*, 13(2), 93-100.

Marín Orenga, C. (2015). Can a noble gas like Argon, eliminate" *Campylobacter* spp." in raw chicken meat? trabajo fin de grado presentado por] María Aurora Colvée Bosch; [dirigido por] Clara Marín Orenga.

Marotta, F., Garofolo, G., Di Donato, G., Aprea, G., Platone, I., Cianciavichia, S., ... & Di Giannatale, E. (2015). Population diversity of *Campylobacter jejuni* in poultry and its dynamic of contamination in chicken meat. *BioMed research international*, 2015.

Martinez JL and Baquero F, (2009). Antibiotics and the evolution of antibiotic resistance. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.

Martinot, M., Jaulhac, B., Moog, R., De Martino, S., Kehrl, P., Monteil, H., & Piemont, Y. (2001). *Campylobacter lari* bacteremia. *Clinical microbiology and infection*, 7(2), 96-97.

Matsuda, M., Sekizuka, T., Murayama, O., & Moore, J. E. (2002). Two Japanese urease-positive thermophilic *Campylobacter* s, CF89-12 and CF89-14, isolated in 1989 prove to be two distinct strains. *British Journal of Biomedical Science*, 59(1), 65.

Mattheus, W., Botteldoorn, N., Heylen, K., Pochet, B., & Dierick, K. (2012). Trend analysis of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from Belgian pork and poultry meat products using surveillance data of 2004–2009. *Foodborne pathogens and disease*, 9(5), 465-472.

Maurer, A. M., & Stürchler, D. (2000). A waterborne outbreak of small round structured virus, *Campylobacter* and shigella co-infections in La Neuveville, Switzerland, 1998. *Epidemiology & Infection*, 125(2), 325-332.

McCarthy, N., & Giesecke, J. (2001). Incidence of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *American journal of epidemiology*, 153(6), 610-614.

McDonald, S. A., Lavery, D., Wright, N. A., & Jansen, M. (2015). Barrett oesophagus: lessons on its origins from the lesion itself. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(1), 50-60.

Mehdi, Y., Létourneau-Montminy, M. P., Gaucher, M. L., Chorfi, Y., Suresh, G., Rouissi, T., ... & Godbout, S. (2018). Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Animal nutrition*, 4(2), 170-178.

Mellou, K., & Velonakis, E. (2011). Clinical manifestations and epidemiology of *Campylobacter* spp infection. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 28(6).

Miller, C. E., Williams, P. H., & Ketley, J. M. (2009). Pumping iron: mechanisms for iron uptake by *Campylobacter* . *Microbiology*, 155(10), 3157-3165.

Misawa, N., Shinohara, S., Satoh, H., Itoh, H., Shinohara, K., Shimomura, K., ... & Itoh, K. (2000). Isolation of *Campylobacter* species from zoo animals and polymerase chain reaction-based random amplified polymorphism DNA analysis. *Veterinary microbiology*, 71(1-2), 59-68.

Mohammed, K. A. S., Miles, R. J., & Halablab, M. A. (2004). The pattern and kinetics of substrate metabolism of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Letters in applied microbiology*, 39(3), 261-266.

Monselise, A., Blickstein, D., Ostfeld, I., Segal, R., & Weinberger, M. (2004). A case of cellulitis complicating *Campylobacter jejuni* subspecies *jejuni* bacteremia and review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23, 718-721.

Moore, J. E., & Rooney, P. J. (2010). Human *Campylobacteriosis* and bird-pecked milk. *British Food Journal*.

Moskowitz, S. M., Foster, J. M., Emerson, J., & Burns, J. L. (2004). Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Journal of clinical microbiology*, 42(5), 1915-1922.

Mshelia, G. D., Amin, J. D., Woldehiwet, Z., Murray, R. D., & Egwu, G. O. (2010). Epidemiology of bovine venereal *Campylobacteriosis*: geographic distribution and recent advances in molecular diagnostic techniques. *Reproduction in Domestic Animals*, 45(5), e221-e230.

Mughini Gras, L., Smid, J. H., Wagenaar, J. A., de Boer, A. G., Havelaar, A. H., Friesema, I. H., ... & van Pelt, W. (2012). Risk factors for *Campylobacteriosis* of chicken, ruminant, and environmental origin: a combined case-control and source attribution analysis.

Mughini-Gras, L., Schaapveld, M., Kramers, J., Mooij, S., Neefjes-Borst, E. A., Pelt, W. V., & Neefjes, J. (2018). Increased colon cancer risk after severe *Salmonella* infection. *PloS one*, 13(1), e0189721.

Müllner, P., Collins-Emerson, J. M., Midwinter, A. C., Carter, P., Spencer, S. E., van der Logt, P., ... & French, N. P. (2010). Molecular epidemiology of *Campylobacter jejuni* in a geographically isolated country with a uniquely structured poultry industry. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(7), 2145-2154.

Nadeau, É., Messier, S., & Quessy, S. (2002). Prevalence and comparison of genetic profiles of *Campylobacter* strains isolated from poultry and sporadic cases of *Campylobacteriosis* in humans. *Journal of Food Protection*, 65(1), 73-78.

Natsos, G., Mouttoutou, N. K., Ahmad, S., Kamran, Z., Ioannidis, A., & Koutoulis, K. C. (2019). The genus *Campylobacter*: detection and isolation methods, species identification & typing techniques. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 70(1), 1327-1338.

Nelson, J. M., Chiller, T. M., Powers, J. H., & Angulo, F. J. (2017). Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clinical Infectious Diseases*, 44(7), 977-980.

Nesbakken, T., Eckner, K., Høidal, H. K., & Røtterud, O. J. (2003). Occurrence of *Yersinia enterocolitica* and *Campylobacter* spp. in slaughter pigs and consequences for meat inspection, slaughtering, and dressing procedures. *International journal of food microbiology*, 80(3), 231-240.

Nielsen, H. L., Engberg, J., Ejlersen, T., & Nielsen, H. (2013). Comparison of polycarbonate and cellulose acetate membrane filters for isolation of *Campylobacter concisus* from stool samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(4), 549-550.

of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 (EMA/24309/2020). Available online:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf.

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations.

Park, S. F. (2002). The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *International journal of food microbiology*, 74(3), 177-188.

Partridge SR, Kwong SM, Firth N and Jensen SO, (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31, e00088–00017.

Pendleton, S., Hanning, I., Biswas, D., & Ricke, S. C. (2013). Evaluation of whole-genome sequencing as a genotyping tool for *Campylobacter jejuni* in comparison with pulsed-field gel electrophoresis and flaA typing. *Poultry Science*, 92(2), 573-580.

Pérez, V. K. C., da Costa, G. M., Guimaraes, A. S., Heinemann, M. B., Lage, A. P., & Dorneles, E. M. S. (2020). Relationship between virulence factors and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 22, 792-802.

Persson, S., & Olsen, K. E. (2005). Multiplex PCR for identification of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from pure cultures and directly on stool samples. *Journal of medical microbiology*, 54(11), 1043-1047.

Phillips, I., Casewell, M., Cox, T., De Groot, B., Friis, C., Jones, R., ... & Waddell, J. (2004). Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53(1), 28-52.

Pires, S. M., Vieira, A. R., Hald, T., & Cole, D. (2014). Source attribution of human salmonellosis: an overview of methods and estimates. *Foodborne pathogens and disease*, 11(9), 667-676.

Poly, F., & Guerry, P. (2008). Pathogenesis of *Campylobacter*. *Current opinion in gastroenterology*, 24(1), 27-31.

Poly, F., Noll, A. J., Riddle, M. S., & Porter, C. K. (2019). Update on *Campylobacter* vaccine development. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(6), 1389-1400.

Pope, J. E., Krizova, A., Garg, A. X., Thiessen-Philbrook, H., & Ouimet, J. M. (2007, August). *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 37, No. 1, pp. 48-55). WB Saunders.

Poropatich, K. O., Walker, C. L. F., & Black, R. E. (2010). Quantifying the association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Journal of health, population, and nutrition*, 28(6), 545.

Ray, K. C., Tu, Z. C., Grogono-Thomas, R., Newell, D. G., Thompson, S. A., & Blaser, M. J. (2000). *Campylobacter fetus* sap inversion occurs in the absence of RecA function. *Infection and immunity*, 68(10), 5663-5667.

Raynaud X and Nunan N, (2014). Spatial ecology of bacteria at the microscale in soil. *PLoS ONE*, 9.

resistance (AMR) through the food chain. *EFSA Journal* 2021;19(6):6651, 188 pp.

Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals, and food in 2018/2019. *EFSA Journal* 2021;19(4):6490, 179 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>

Rivera-Gomis, J., Marín, P., Martínez-Conesa, C., Otal, J., Jordán, M. J., Escudero, E., & Cubero, M. J. (2021). Antimicrobial Resistance of *Campylobacter*

jejuni, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* Commensal Isolates from Laying Hen Farms in Spain. *Animals*, 11(5), 1284.

Rozman, V., Matijašić, B. B., & Možina, S. S. (2019). Antimicrobial resistance of common zoonotic bacteria in the food chain: an emerging threat. *Antimicrob. Resist. Glob. Threat.*

Samuel, M. C., Vugia, D. J., Shallow, S., Marcus, R., Segler, S., McGivern, T., ... & Emerging Infections Program FoodNet Working Group. (2004). Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996–1999. *Clinical Infectious Diseases*, 38(Supplement_3), S165-S174.

Sandberg, M., Bergsjø, B., Hofshagen, M., Skjerve, E., & Kruse, H. (2002). Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 55(4), 241-253.

Saraiva, M. M., Moreira Filho, A. L., Freitas Neto, O. C., Silva, N. M., Givisiez, P. E., Gebreyes, W. A., & Oliveira, C. J. (2018). Off-label use of ceftiofur in one-day chicks triggers a short-term increase of ESBL-producing *E. coli* in the gut. *PLoS One*, 13(9), e0203158.

Sarhangi, R., Mashayekhi, A. N., & Souzanchi Kashani, E. (2021). From Black and White to Yin and Yang: Exploring the Management of Tensions in Social Enterprises. *Journal of Social Entrepreneurship*, 1-25.

Sari Kovats, R., Edwards, S. J., Charron, D., Cowden, J., D'Souza, R. M., Ebi, K. L., ... & Schmid, H. (2005). Climate variability and *Campylobacter* infection: an international study. *International Journal of Biometeorology*, 49, 207-214.

Scallan Walter, E. J., Crim, S. M., Bruce, B. B., & Griffin, P. M. (2020). Incidence of *Campylobacter* -associated Guillain-Barre Syndrome estimated from health insurance data. *Foodborne pathogens and disease*, 17(1), 23-28.

Scherer, K., Bartelt, E., Sommerfeld, C., & Hildebrandt, G. (2006). Comparison of different sampling techniques and enumeration methods for the isolation and quantification of *Campylobacter* spp. in raw retail chicken legs. *International journal of food microbiology*, 108(1), 115-119.

Schroeder, M., Brooks, B. D., & Brooks, A. E. (2017). The complex relationship between virulence and antibiotic resistance. *Genes*, 8(1), 39.

Schwabe, C. W. (1984). *Veterinary Medicine and Human Health*. 3rd edn Baltimore. MD: Williams & Wilkins.

Sharma, C., Rokana, N., Chandra, M., Singh, B. P., Gulhane, R. D., Gill, J. P. S., ... & Panwar, H. (2018). Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Frontiers in veterinary science*, 4, 237.

Silley, P. (2003). *Campylobacter* and fluoroquinolones: a bias data set? *Environmental Microbiology*, 5(4), 219-230.

Song, Y. J., Yu, H. H., Kim, Y. J., Lee, N. K., & Paik, H. D. (2020). The use of papain for the removal of biofilms formed by pathogenic *Staphylococcus aureus* and *Campylobacter jejuni*. *LWT*, 127, 109383.

Sopwith, W., Ashton, M., Frost, J. A., Tocque, K., O'Brien, S., Regan, M., & Syed, Q. (2003). Enhanced surveillance of *Campylobacter* infection in the Northwest of England 1997–1999. *Journal of Infection*, 46(1), 35-45.

Srinivas, K., Rao, T., Kiranmayi, C., & Kavitha, L. (2019). Antibigram of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from animals, foods of animal origin and humans in areas surrounding Gannavaram, Andhra Pradesh. *Int J Sci Environ Technol*, 8, 233-246.

Stahl, M., & Stintzi, A. (2011). Identification of essential genes in *C. jejuni* genome highlights hyper-variable plasticity regions. *Functional & integrative genomics*, 11, 241-257.

Strachan, N. J., Rotariu, O., MacRae, M., Sheppard, S. K., Smith-Palmer, A., Cowden, J., ... & Forbes, K. J. (2013). Operationalising factors that explain the emergence of infectious diseases: a case study of the human *Campylobacter*iosis epidemic. *PLoS One*, 8(11), e79331.

Subramanian, D., & Natarajan, J. (2015). Network analysis of *S. aureus* response to ramoplanin reveals modules for virulence factors and resistance mechanisms and characteristic novel genes. *Gene*, 574(1), 149-162.

Sundin, G. W., & Wang, N. (2018). Antibiotic resistance in plant-pathogenic bacteria. *Annual Review of phytopathology*, 56, 161-180.

Talukder, A., Rahman, M., Chowdhury, M. M. H., Mobashshera, T. A., & Islam, N. N. (2021). Plasmid profiling of multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from soil of the industrial area in Chittagong, Bangladesh. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1), 1-7.

Tascini, C., Sozio, E., Viaggi, B., & Meini, S. (2016). Reading and understanding an antibiogram. *Italian Journal of Medicine*, 10(4), 289-300.

Temkin, E., Fallach, N., Almagor, J., Gladstone, B. P., Tacconelli, E., & Carmeli, Y. (2018). Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 6(9), e969-e979.

Tenaillon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:207–17. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2298>.

Thomson, N. M., Gilroy, R., Getino, M., Foster-Nyarko, E., van Vliet, A. H., La Ragione, R. M., & Pallen, M. J. (2022). Remarkable genomic diversity among *Escherichia* isolates recovered from healthy chickens. *PeerJ*, 10, e12935.

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2007). *Introducción a la microbiología*. Ed. Médica Panamericana.

Truong, W. R., Hidayat, L., Bolaris, M. A., Nguyen, L., & Yamaki, J. (2021). The antibiogram: key considerations for its development and utilization. *JAC-antimicrobial resistance*, 3(2), dlab060.

Tsironi, T. N., & Taoukis, P. S. (2014). Effect of processing parameters on water activity and shelf life of osmotically dehydrated fish filets. *Journal of Food Engineering*, 123, 188-192.

UNEP (United Nations Environment Programme), (2017). *Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern*. United Nations Environment Programme, Nairobi Available online: <https://www.unenvironment.org/resources/>

UNEP (United Nations Environment Programme), (2018). Ministerial declaration of the United Nations Environment Assembly at its third session. Towards a pollution-free planet. UNEP/EA.3/HLS.1. United Nations Environment Assembly of the United Nations Environment Programme. Third session. Nairobi. Available online: <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/31015/k1800398.english.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

Usui, M., Sakemi, Y., Uchida, I., & Tamura, Y. (2014). Effects of fluoroquinolone treatment and group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter*. *Veterinary microbiology*, 170(3-4), 438-441.

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., ... & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(18), 5649-5654.

Velazquez-Meza, M. E., Galarde-López, M., Carrillo-Quiróz, B., & Alpuche-Aranda, C. M. (2022). Antimicrobial resistance: One Health approach. *Veterinary World*, *15*(3), 743.

Von Wintersdorff, C. J., Penders, J., Van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., Van Alphen, L. B., ... & Wolffs, P. F. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in microbiology*, *7*, 173.

Waldenström, J., Bensch, S., Kiboi, S., Hasselquist, D., & Ottosson, U. (2002). Cross-species infection of blood parasites between resident and migratory songbirds in Africa. *Molecular ecology*, *11*(8), 1545-1554.

Wall, B. A., Mateus, A. L. P., Marshall, L., Pfeiffer, D. U., Lubroth, J., Ormel, H. J., ... & Patriarchi, A. (2016). Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production. Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Walsh, T. R. (2018). A one-health approach to antimicrobial resistance. *Nature microbiology*, *3*(8), 854-855.

Watts, J. E., Schreier, H. J., Lanska, L., & Hale, M. S. (2017). The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: sources, sinks and solutions. *Marine drugs*, *15*(6), 158.

Wei, B., Cha, S. Y., Yoon, R. H., Kang, M., Roh, J. H., Seo, H. S., ... & Jang, H. K. (2016). Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. isolated from retail chicken and duck meat in South Korea. *Food Control*, *62*, 63-68.

Werno, A. M., Klena, J. D., Shaw, G. M., & Murdoch, D. R. (2002). Fatal case of *Campylobacter lari* prosthetic joint infection and bacteremia in an immunocompetent patient. *Journal of Clinical Microbiology*, *40*(3), 1053-1055.

Westrell, T. (Ed.). (2016). *EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human Salmonella and Campylobacter isolates*. ECDC.

White, A., & Hughes, J. M. (2019). Critical importance of a one health approach to antimicrobial resistance. *EcoHealth*, *16*, 404-409.

Whitehouse, C. A., Zhao, S., & Tate, H. (2018). Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* Species: Mechanisms and Genomic Epidemiology. *Advances in applied microbiology*, *103*, 1-47. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2018.01.001>

WHO (World Health Organization), (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Library Cataloguing in- Publication Data, Switzerland Available online: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/>

WHO (World Health Organization), (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.

World Health Organization. (2019). Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit.

WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control.

Whyte, P., McGill, K., Cowley, D., Madden, R. H., Moran, L., Scates, P., ... & Cormican, M. (2004). Occurrence of *Campylobacter* in retail foods in Ireland. *International journal of food microbiology*, *95*(2), 111-118.

Wieczorek, K., & Osek, J. (2013). Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *BioMed research international*, *2013*.

Wieczorek, K., & Osek, J. (2013). Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. BioMed research international, 2013.

Wimalarathna, H. M., Richardson, J. F., Lawson, A. J., Elson, R., Meldrum, R., Little, C. L., ... & Sheppard, S. K. (2013). Widespread acquisition of antimicrobial resistance among *Campylobacter* isolates from UK retail poultry and evidence for clonal expansion of resistant lineages. *BMC microbiology*, 13, 1-9.

World Health Organization. (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

World Health Organization. (2014). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. WHO, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance.

World Health Organization. (2017). Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria: application of a one health approach: guidance from the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR).

World Health Organization. (2021). *WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products*. World Health Organization.

World Health Organization. (2022). *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022–2020 Data*.

Yang, W., Zhang, M., Zhou, J., Pang, L., Wang, G., & Hou, F. (2017). The molecular mechanisms of ciprofloxacin resistance in clinical *Campylobacter jejuni* and their genotyping characteristics in Beijing, China. *Foodborne pathogens and disease*, 14(7), 386-392.

Yao, H., Shen, Z., Wang, Y., Deng, F., Liu, D., Naren, G., ... & Shen, J. (2016). Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. *MBio*, 7(5), e01543-16.

Zhang, L. (2009). H_{∞} estimation for discrete-time piecewise homogeneous Markov jump linear systems. *Automatica*, 45(11), 2570-2576.

Zhang, L., Lee, H., Grimm, M. C., Riordan, S. M., Day, A. S., & Lemberg, D. A. (2014). *Campylobacter concisus* and inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(5), 1259.

Zhang, S., Shi, J., Sharma, E., Li, X., Gao, S., Zhou, X., ... & Jiang, G. (2023). In-sewer decay and partitioning of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* and implications for their wastewater surveillance. *Water Research*, 119737.

Zhou, J., Zhang, M., Yang, W., Fang, Y., Wang, G., & Hou, F. (2016). A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 42, 28-33.

Zhu, Y. G., Zhao, Y. I., Li, B., Huang, C. L., Zhang, S. Y., Yu, S., ... & Su, J. Q. (2017). Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes. *Nature microbiology*, 2(4), 1-7.

Zweifel, C., Zychowska, M. A., & Stephan, R. (2004). Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. isolated from slaughtered sheep in Switzerland. *International journal of food microbiology*, 92(1), 45-53.

Βλάχου, Ε. (2022). *Τροφιμογενείς λοιμώξεις από την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων* (Master's thesis).

Καλλιόλια, Ε. (2022). Αντιμικροβιακή δράση αιθέριων ελαίων από ελληνικά ενδημικά φυτά έναντι των παθογόνων ζωνοσογόνων μικροβίων *Campylobacter jejuni*, *Proteus mirabilis* και Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Καρκάνης, Α. (2022). Χρήση αντιβιοτικών στην ζωική παραγωγή και συνέπειες της στη δημόσια υγεία.

Κοτσίκου, Ε., & Λάμπρου, Γ. (2019). Σχέδιο επιδημιολογικής επιτήρησης για τροφιμογενή-υδατογενή νοσήματα μετά από φυσική καταστροφή σε περιοχή της Ελλάδας. *Inter Scientific Health Care*, 11(4).

Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων. (2011). Καμπυλοβακτηριδίωση, Λοίμωξη από καμπυλοβακτηρίδιο (ICD-10 B86): Περιγραφή νοσήματος.

Κουτλή, Ε. (2022). Διαχείριση κρίσεων στη διατροφή από παθογόνα στα τρόφιμα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΕΛΤΙΟ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΑΜΠΥΛΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ

▶ Ημερομηνία δήλωσης: ____/____/____

▶ Μονάδα υγείας / ιδιώτης

που δηλώνει το κρούσμα:

Α Σ Θ Ε Ν Η Σ			
1.1 ΑΜΚΑ:	▶ Επώνυμο:	▶ Όνομα:	
1.2 Ημ/νία γέννησης: ____/____/____	ΕΑΝ ΑΓΝ → Ηλικία: ____	ετών μηνών ημερών (ΒΑΛΤΕ ΣΕ ΚΥΚΛΟ ΑΝΑΛΟΓΩΣ)	1.3 Φύλο: <input type="checkbox"/> Άρρεν <input type="checkbox"/> Θήλυ
1.4 Τόπος διαμονής: ▶ Περιφ. Ενότητα (Νομός):		▶ Δήμος: <input type="checkbox"/> Άστεγος	
▶ Πόλη/χωριό: ▶ Οδός/Αριθμός:		▶ Τ.Κ.:	▶ Τηλ.:
1.5 Έχει αλλοδαπή εθνικότητα;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Χώρα:	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ			
2.1 Υπάρχει σύνδεση με άλλο κρούσμα;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Σχέση:	
2.2 Πηγαίνει παιδ.σταθμό/σχολείο/σχολή;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Ποιό/ά:	
2.3 Διαμονή σε ομαδική διαβίωση;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Πού:	
2.4 Είναι: ▶ Ταξιδιώτης από το εξωτερικό; ▶ Μετανάστης/Πρόσφυγας;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Ήρθε από:	→ Αφίξη: ____/____/____ <small>ΗΜΕΡΑ ΜΗΝΑΣ ΕΤΟΣ</small>
	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Από ποιά χώρα:	→ Από πότε: ____/____/____
2.5 Ειδική πληθυσμιακή ομάδα;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Ποιά:	
2.6 Ήταν πρόσφατα στο εξωτερικό; <small>(κατά τις 10 ημέρες πριν από έναρξη νόσου)</small>	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Χώρα:	→ Αφίξη στην Ελλάδα: ____/____/____
2.7 Εργάζεται ως χειριστής τροφίμων;	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ	→ Τι-πού:	
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ Ή ΕΟΔΥ
3.1 Ημ/νία έναρξης συμπτωμάτων: ____/____/____			<u>ΑΦΗΣΤΕ ΚΕΝΟ</u> <input type="checkbox"/> Επιβεβαιωμένο
3.2 Νοσηλεία σε Νοσοκομείο; <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <small>ΕΑΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: ▶ Νοσοκομείο:</small>			Κατάταξη <input type="checkbox"/> Πιθανό
			κρούσματος: → Ημ/νία εισαγωγής: ____/____/____
3.3 Εκδηλώσεις:	<input type="checkbox"/> Εντερίτιδα	<input type="checkbox"/> Δυσεντερία	<input type="checkbox"/> Εντερικός πυρετός
	<input type="checkbox"/> Άλλο →	<input type="checkbox"/> Σηψαιμία	
3.4 Έκβαση:	<input type="checkbox"/> ΐαση	<input type="checkbox"/> Ακόμη ασθενής	<input type="checkbox"/> Θάνατος → Ημ/νία θανάτου: ____/____/____
▶ Ο/η θεράπων ιατρός:			▶ Υπογραφή (& σφραγίδα):
▶ Τηλέφωνα για συνεννόηση:			
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ			
4.1 Καλλιέργεια κλινικού δείγματος: ▶ Υλικό:	<input type="checkbox"/> APN	<input type="checkbox"/> ΘΕΤ	<input type="checkbox"/> Δεν έγινε <input type="checkbox"/> Αναμένεται

4.2 Ανίχνευση νουκλεϊνικού οξέος <i>Campylobacter</i> spp.:	▶ Υλικό:	<input type="checkbox"/> APN	<input type="checkbox"/> ΘΕΤ	<input type="checkbox"/> Δεν έγινε	<input type="checkbox"/> Αναμένεται
4.3 Άλλα διαγνωστικά ευρήματα:					
4.4 Είδος/ορότυπος παθογόνου:					Υπογραφή (& σφραγίδα):
4.5 Αποστολή στελέχους σε Κέντρο Αναφοράς: <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΝΑΙ → Σε ποιο;					
▶ Ο/η εργαστηριακός ιατρός:					