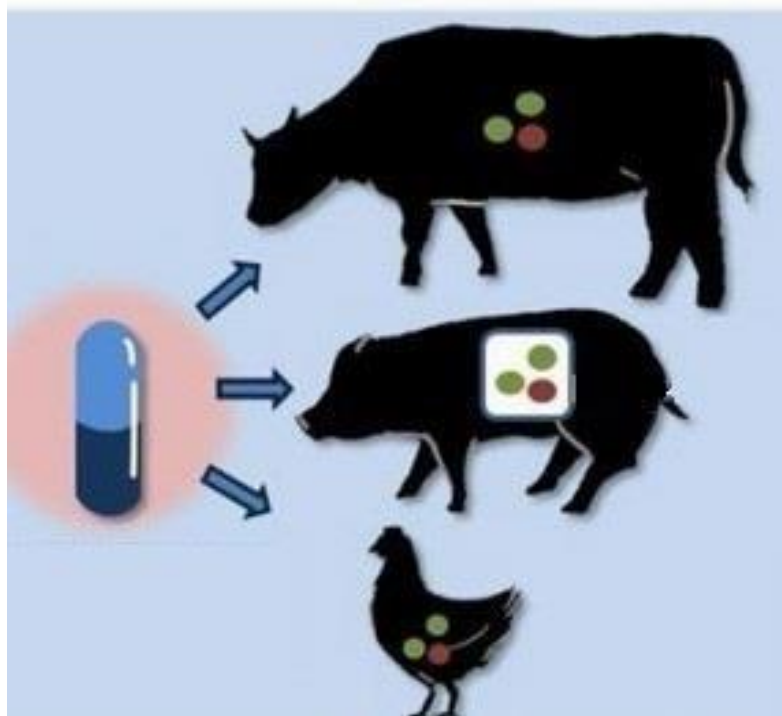




**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

ΘΕΜΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΕ ΤΡΟΦΙΜΑ ΖΩΙΚΗΣ
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ**



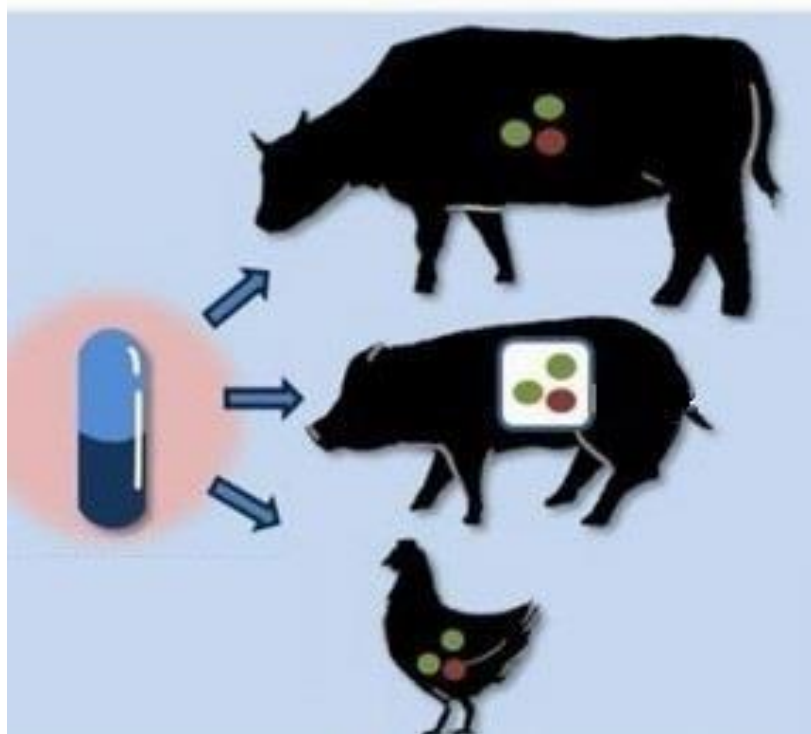
**ΠΑΠΑΔΑΚΗ ΛΥΔΙΑ (Α.Μ. 15077)
ΣΑΡΙΚΑΓΙΑ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Α.Μ. 15095)**

ΑΙΓΑΛΕΩ 2021



**SCHOOL OF FOOD SCIENCES
DEPARTMENT OF FOOD SCIENCE AND
TECHNOLOGY**

**SUBJECT OF THESIS
ANTIBIOTICS IN FOODS OF ANIMAL ORIGIN**



**PAPADAKI LYDIA (R.N. 15077)
SARIKAGIA ELISAVET (R.N. 15095)**

EGALEO 2021

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Dimitra
Houho
ula
Δήμητρα Χούχουλα

Digitally signed
by Dimitra
Houhoula
Date: 2021.03.11
22:43:35 +02'00'

Διονύσιος Αντωνόπουλος

Φώτης Μάντης

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Παπαδάκη Λυδία του Κωνσταντίνου , με αριθμό μητρώου 15077 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων , δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

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

Ο/Η Δηλών/ούσα
Λ.Ζ. Παπαδάκη



ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Σαρικάγια Ελισάβετ του Αθανάσιου , με αριθμό μητρώου 15095 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων , δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

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

Ο/Η Δηλών/ούσα
Ε. Σαρικάγια



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία το θέμα είναι τα αντιβιοτικά σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Τα αντιβιοτικά εισήχθησαν στην ιατρική στις αρχές του 20ου αιώνα και πολύ σύντομα βρήκαν εφαρμογή και στον χώρο της κτηνοτροφίας. Χορηγούνται στα ζώα για θεραπεία και προστασία από ασθένειες, αλλά και ως αναπτυξιακοί παράγοντες. Δυστυχώς, χρησιμοποιήθηκαν για αρκετές δεκαετίες με αλόγιστο τρόπο, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής αρκετών μικροοργανισμών, γεγονός που αποτελεί ένα δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία. Η ευρωπαϊκή κοινότητα έχει διαμορφώσει ένα αυστηρό νομοθετικό πλαίσιο που ρυθμίζει την χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων στα παραγωγικά ζώα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, όμως, ο κίνδυνος άργησε να γίνει αντιληπτό και τώρα εκδίδονται οδηγίες και παροτρύνεται ο περιορισμός της χρήσης τους στο ελάχιστο δυνατόν και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο. Ποσότητα αντιβιοτικών αλλά και στελέχη μικροοργανισμών ανθεκτικών ή με γονιδίωμα που δείχνει ανθεκτικότητα έχουν εντοπισθεί σε πολλά ζωικά προϊόντα ανά τον κόσμο από πολλούς ερευνητές, όπως σε αυγά στο Βιετνάμ και στην Ινδία, και σε τυρί και γιαούρτι στην Κίνα. Με την εφαρμογή πολλών διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης επιτυγχάνεται ο έλεγχος και η ανίχνευση υπολειμμάτων αντιβιοτικών σε ζωικά προϊόντα.

ABSTRACT

In the present dissertation the topic is antibiotics in food of animal origin. Antibiotics were introduced into medicine at the beginning of the 20th century and very soon found application in the field of animal husbandry. They are given to animals for treatment and protection against diseases, but also as growth factors. Unfortunately, they have been used recklessly for several decades, leading to the development of resistance mechanisms for several microorganisms, which is a potential risk factor for human health. The European Community has a strict legal framework governing the use of antimicrobials in productive animals. Globally, however, the danger has long been realized, although instructions are now being issued and it is urged to limit their use to a minimum and only when absolutely necessary. The European Community has a strict legal framework governing the use of antimicrobials in productive animals. Globally, however, the danger has long been realized, although instructions are now being issued and it is urged to limit their use to a minimum and only when absolutely necessary. a number of antibiotics as well as strains of microorganisms resistant or with a genome showing resistance have been identified in many animal products around the world by many researchers, such as eggs in Vietnam and India, cheese and yogurt in China. By applying many different methods of analysis, the control and detection of antibiotic residues in animal products is achieved.

Contents

<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	<u>4</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>5</u>
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	<u>8</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</u>	<u>10</u>
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	10
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ.....	14
1.3 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	15
1.3.1 Β- ΛΑΚΤΑΜΕΣ.....	15
1.3.1.1 ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ	16
1.3.1.2 ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ	17
1.3.2 ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ	19
1.3.3 ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ.....	20
1.3.4 ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΙΑ.....	22
1.3.5 ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ.....	23
1.3.6 ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ.....	24
1.3.7 ΠΕΠΤΙΔΙΑ	25
1.3.8 ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ	26
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΩΛΗΣΕΩΝ</u>	<u>28</u>
2.1 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ	28
2.1.1 ΟΡΙΑ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ	32
2.1.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΩΝ	35
2.2. ΕΠΙΤΡΕΠΟΜΕΝΑ ΟΡΙΑ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ	36
2.3 ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	39
2.4 ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ.....	40
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ</u>	<u>45</u>
3.1 ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ	45
3.2 ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	47
3.2.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....	48
3.2.1.1 ΑΝΤΟΧΗ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΖΩΟΑΝΡΘΩΠΟΝΟΣΟΥΣ ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΜΟΓΕΝΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	50
3.2.1.2 ΑΝΤΟΧΗ ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ	50
3.2.2 ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	51
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</u>	<u>53</u>
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	53
4.2 ΑΥΓΑ.....	53
4.3 ΓΑΛΑ ΚΑΙ ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ.....	55

4.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ	57
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ .</u>	60
5.1 ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ.....	61
5.2 ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΕ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ	61
5.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΟΣΟΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ELISA	63
5.4 ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ / ΑΠΟΔΟΣΗΣ HPLC.....	64
5.5 ΥΡΓΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ – ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ LC MS/MS.....	64
<u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	66
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	68

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα που άσκησαν επίδραση όχι μόνο στη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών αλλά και στην κοινωνία, αλλάζοντας τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Από την εισαγωγή των πρώτων αντιβιοτικών το 1910, έχουν ανακαλυφθεί αρκετά νέα φάρμακα, παρέχοντας στους κλινικούς ιατρούς περισσότερες θεραπευτικές επιλογές για ασθένειες που τα προηγούμενα χρόνια ήταν απειλητικές για τη ζωή (Zaffiri et al., 2012). Η χρήση των αντιβιοτικών δεν περιορίστηκε στην ανθρώπινη ιατρική, αλλά βρήκε εφαρμογή και στην κτηνιατρική, επιτρέποντας έτσι την αποδοτικότερη και ασφαλέστερη εκτροφή των παραγωγικών ζώων.

Η πτυχιακή αυτή εργασία ασχολείται με τα αντιβιοτικά σε προϊόντα ζωικής προέλευσης. Αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο, μετά από μία σύντομη ιστορική αναδρομή, δίνεται ο ορισμός του όρου «αντιβιοτικό». Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι κυριότερες κατηγορίες αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται σήμερα, όπως είναι οι β-λακτάμες, οι πενικιλίνες, οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες, τα σουλφοναμίδια, οι αμινογλυκοσίδες, τα μακρολίδια, ορισμένα πεπτιδία και οι λινκοζαμίδες.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, περιγράφεται το νομοθετικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το οποίο έχει θεσπίσει αυστηρούς κανόνες για τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ζώα που προορίζονται για την παραγωγή προϊόντων προς ανθρώπινη κατανάλωση. Η Ελλάδα, σαν μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει εναρμονιστεί με τους ευρωπαϊκούς νόμους. Συζητείται, επίσης, η χρήση των αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο, όπως και στον ελληνικό χώρο, με τη βοήθεια αριθμών και δεδομένων. Σημειώνεται ότι η ανάπτυξη ενός συστήματος συλλογής δεδομένων πώλησης και κατανάλωσης αντιβιοτικών για χρήση σε παραγωγικά ζώα έχει καθυστερήσει σε πολλές χώρες, με αποτελέσματα να υπάρχει ένα ποσοστό αβεβαιότητας και ανακρίβειας ακόμη και σήμερα.

Στο κεφάλαιο τρία, αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους τα αντιβιοτικά εκτός από τον άνθρωπο χορηγήθηκαν και σε ζώα : θεραπεία, πρόληψη και ως αυξητικοί παράγοντες. Επίσης αναφέρονται και οι αρνητικές συνέπειες που η συχνή και χωρίς μέτρο χρήση έχει επιφέρει κυρίως στην ανάπτυξη ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών. Ορισμένα στελέχη παθογόνων και συμβιωτικών μικροοργανισμών εμφάνισαν αυξημένη αντοχή στα

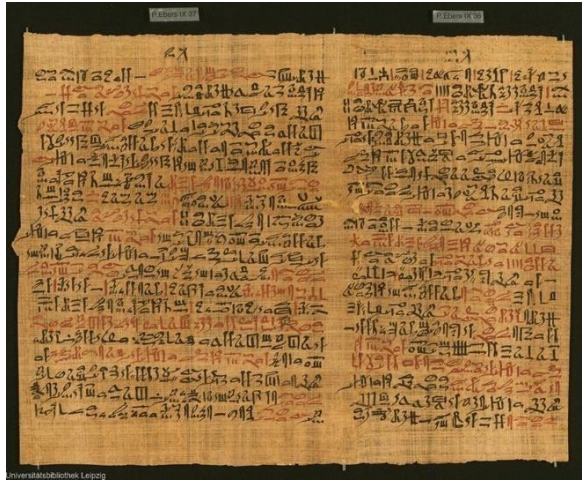
αντιμικροβιακά φάρμακα μειώνοντας ή εκμηδενίζοντας την αποτελεσματικότητά τους. Επίσης, από τη ανεξέλεγκτη χορήγηση αντιβιοτικών επιβαρύνεται και το περιβάλλον. Η κοπριά των ζώων, τα λύματα των κτηνοτροφείων, των σφαγείων αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις και τα λύματα από τα εργοστάσια της βιομηχανίας τροφίμων φέρουν ποσοστό αντιβιοτικών που επιμολύνουν το νερό, το έδαφος και τις καλλιέργειες, με συνέπειες που μέχρι σήμερα δεν έχουν μελετηθεί πλήρως.

Στο κεφάλαιο 4, αναζητούνται ερευνητικά δεδομένα που αναφέρουν την ύπαρξη αντιβιοτικών σε προϊόντα ζωϊκής προέλευσης όπως, αυγά, γάλα, γιαούρτι και λοιπά γαλακτοκομικά. Συλλέγονται επίσης ορισμένες σύγχρονες απόψεις επίσημων φορέων σχετικά με τον περιορισμό της χρήσης των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία στην απολύτως απαραίτητη ποσότητα και παρουσιάζονται ορισμένες από τις πρωτοβουλίες που οι φορείς αυτοί έχουν αναλάβει για να πετύχουν τον περιορισμό αυτό.

Στο κεφάλαιο 5 περιγράφονται οι βασικές τεχνικές που εφαρμόζονται για τον προσδιορισμό των υπολειμμάτων αντιβιοτικών ουσιών σε ζωικά τρόφιμα ,καθώς και αποτελέσματα εφαρμογής των μεθόδων για την ανίχνευση επιτρεπόμενων αλλά και μη επιτρεπόμενων αντιβιοτικών σε ζωικά τρόφιμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ



Εικόνα 1: Πάπυρος του Ebers από το πανεπιστήμιο της Λειψίας στη Γερμανία
<https://www.uni-leipzig.de/universitaet/foerdern-und-unterstuetzen/papyrus-ebers/>

φυλάσσεται στο πανεπιστήμιο της Λειψίας στη Γερμανία (Hutchings et al., 2019).

Μία αγγλοσαξονική συνταγή η οποία έχει προέρχεται από 1000 χρόνια πίσω, αποδείχθηκε πρόσφατα ότι σκοτώνει τον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Hutchings et al., 2019).

Κατά τη διάρκεια του 19ου αιώνα, λοιμώξεις όπως πνευμονία, διάρροια και διφθερίτιδα αποτελούσαν τις κύριες αιτίες θανάτου. Η Βιομηχανική Επανάσταση και η αστικοποίηση που ακολούθησε, οδήγησαν σε μετατόπιση του πληθυσμού σε μεγάλα αστικά κέντρα, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ασθενειών όπως η φυματίωση και η σύφιλη. Παρά την εισαγωγή των αντισηπτικών διαδικασιών (1867), μετά το έργο των Semmelweis (1818–1865) και Lister (1827–1912), νοσοκομειακές και μετεγχειρητικές λοιμώξεις που προκαλούνταν κυρίως από Gram-θετικά βακτήρια παρέμειναν μια κοινή αιτία θανάτου (Zaffiri et al., 2012).

Η αρσφεναμίνη (εικόνα 3α), μία οργανο-αρσενική ένωση, εισήχθη το 1910 στην ιατρική από το Paul Ehrlich (εικόνα 2α) και πολύ γρήγορα χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την αντιμετώπιση της σύφιλης. Η θεωρία του Ehrlich για τα θεαματικά αποτελέσματα της θεραπείας ήταν ότι το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα θα μπορούσε να βοηθηθεί από τη χρήση χημικών ενώσεων. Μέχρι την δεκαετία του 1940 αποτέλεσε το πιο διαδεδομένο

αντιμικροβιακό φάρμακο. Όμως, παρά την ευρεία χρήση του και την επιτυχία που είχε, ο μηχανισμός δράσης του παρέμεινε ασαφής. Μέσα στο σώμα του ανθρώπου ήταν γνωστό ότι μετατρεπόταν σε μία δραστική μορφή, τοξική για τους σπειροχαίτες (βακτήρια ελικοειδής μορφής) και άλλα παράσιτα (Zaffiri et al., 2002)

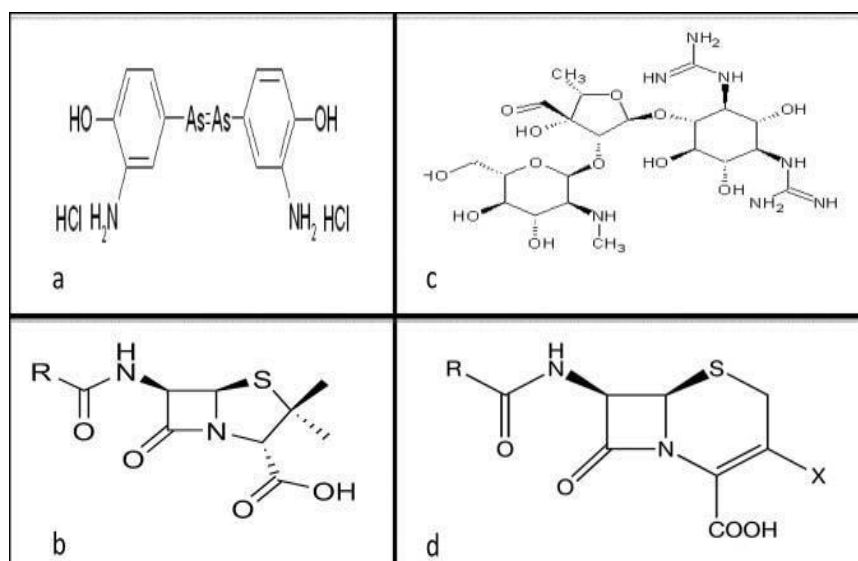


Εικόνα 2: a) Paul Ehrlich (1854–1915) b) Alexander Fleming (1881–1955) c) Χάουαρντ Φλόρεϊ (1898–1968) d) Selman Waksman (1888–1973) e) Albert Schatz (1922–2005) f) Giuseppe Brotzu (1895–1955) g) Edward Abraham (1913-1999) h) Guy Newton (1919–1969).

(Zaffiri et al., 2012)

Η έννοια της αντιμικροβιακής θεραπείας επαναπροσδιορίστηκε από τον Alexander Fleming (1881-1955) (εικόνα 2b) και της περίφημης ανακάλυψής του, της πενικιλίνης (εικόνα 3b) (Zaffiri et al., 2012). Η ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928 ξεκίνησε τη χρυσή εποχή της φυσικής ανακάλυψης αντιβιοτικών προϊόντων που κορυφώθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1950 (Hutchings et al., 2019). Ο Fleming μεγάλωνε ένα είδος βακτηρίων που ονομάζεται *Staphylococcus Aureus* σε ένα ακάλυπτο πιάτο petri όταν επιμολύνθηκε με μούχλα. Παρατήρησε ότι οι αποικίες των βακτηρίων κοντά στην περιοχή όπου είχε αναπτυχθεί η μούχλα, πέθαιναν. Απομόνωσε τον μικροοργανισμό που προκάλεσε την επιμόλυνση, τον ταυτοποίησε ως μύκητα του γένους *Penicillium* και έδωσε την ονομασία

πενικιλίνη στην ουσία που στάθηκε υπεύθυνη για τη θανάτωση των παθογόνων βακτηρίων.

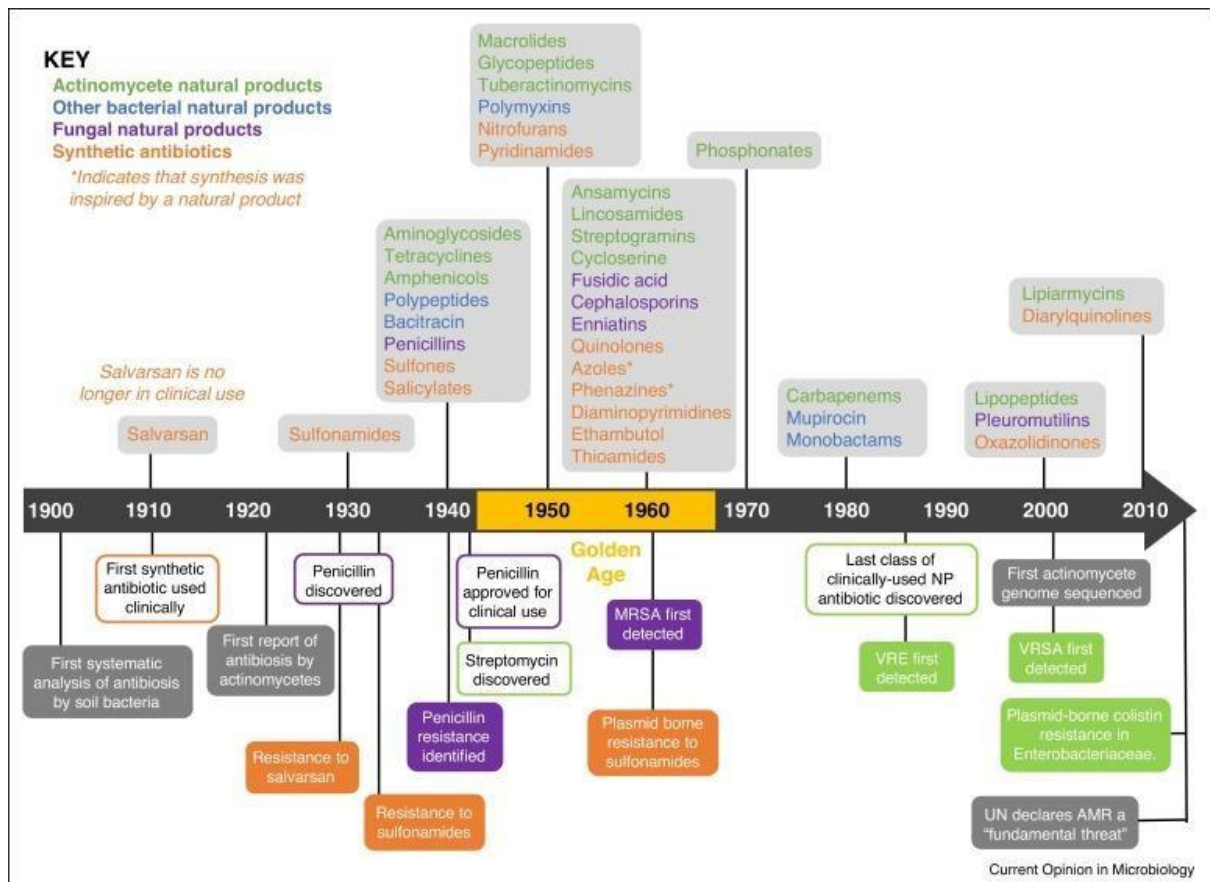


Εικόνα 3:Χημική δομή (a) αρσφεναμίνη, (b) πενικιλίνη, (c) στρεπτομυκίνη και (d) κεφαλοσπορίνη (Zaffiri et al., 2012)

Τον Ιούλιο του 1945, ο Giuseppe Brotzu (1895-1955) (εικόνα 2f) απομόνωσε έναν μύκητα που αναγνωρίστηκε ως *Cephalosporium acremonium* από νερό αποχέτευσης στο Cagliari της Σαρδηνίας της Ιταλίας. Το σημείο εκκίνησης της έρευνάς του ήταν η παρατήρηση ότι η συχνότητα εμφάνισης του τυφοειδούς πυρετού στην πόλη Cagliari ήταν ανεξήγητα πολύ μικρότερη από ό,τι στην υπόλοιπη Ιταλία ή την Ευρώπη. Χρησιμοποιώντας διηθήματα καλλιέργειας από το σύστημα αποχέτευσης ο Brotzu διαπίστωσε ότι ο μύκητας αυτός κατάφερε να αναστείλει την ανάπτυξη ορισμένων Gram-αρνητικών οργανισμών: *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi B.*, *Yersinia pestis*, *Brucella melitensis*, *Vibrio Cholerae* και *Staphylococcus Aureus*. Αντίθετα στελέχη του *Escherichia coli* και *Shigella dysenteria* που εξέτασε παρουσίασαν αντίσταση. Ο Brotzu, μην έχοντας τη δυνατότητα να προχωρήσει την έρευνα του περισσότερο στην Ιταλία, το 1946 παραχώρησε αποικίες του μύκητα *Cephalosporium acremonium* που είχε απομονώσει, στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης (Zaffiri et al., 2012).

Τον Σεπτέμβριο του 1948, ο Edward Abraham (1913-1999) (Εικόνα 2g), ένας φοιτητής του Fleming, ξεκίνησε έρευνες για τα προϊόντα του μικροοργανισμού του Brotzu. Στη συνέχεια ο Abraham συνεργάστηκε με τον Guy Newton (1919–1969) (Σχήμα 2h), στη σχολή παθολογίας – Sir William Dunn School of Pathology (Zaffiri et al., 2012)

Μεταξύ των πρώτων ενώσεων που απομονώθηκαν τον Ιούλιο του 1949 ήταν η κεφαλοσπορίνη P, που ονομάστηκε έτσι επειδή ήταν δραστική έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων (P= positive / μτφρ. ελλην. : θετικό). Λίγο αργότερα, μια δεύτερη ένωση βρέθηκε σε διηθήματα καλλιέργειας από τα οποία η κεφαλοσπορίνη P είχε αφαιρεθεί. Αυτή η δεύτερη ένωση ονομάστηκε αρχικά κεφαλοσπορίνη N, καθώς ήταν δραστική έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, καθώς και των θετικών κατά Gram. Η κεφαλοσπορίνη N στη συνέχεια προσδιορίστηκε ότι ανήκει στην κατηγορία της πενικιλίνης, με πλευρική αλυσίδα D-α-αμινοαποδιυλίου, και μετονομάστηκε σε πενικιλίνη N. Κατά την έρευνα της πενικιλίνης N, μια τρίτη ένωση ανιχνεύτηκε και αυτή με αντιβακτηριακή δραστικότητα, η οποία ονομάστηκε κεφαλοσπορίνη C (εικόνα 3d). Ο Abraham και ο Newton δημοσίευσαν τις παρατηρήσεις τους και τη δομή της κεφαλοσπορίνης C το 1961. Η πρώτη κεφαλοσπορίνη που κυκλοφόρησε για κλινική χρήση ήταν η κεφαλοθίνη (cefalothin), το 1964 από τους Eli Lilly and Company και ήταν διαθέσιμη μόνο για παρεντερική χρήση (Zaffiri et al., 2012).



Εικόνα 3: Σύντομη ιστορική αναδρομή των αντιβιοτικών

Hutchings et al., 2019

Η παραπάνω εικόνα 4, είναι ένα χρονοδιάγραμμα που δείχνει ανά δεκαετία τις νέες κατηγορίες αντιβιοτικών που αναπτύχθηκαν για κλινική χρήση. Τα αντιβιοτικά ανάλογα με την πηγή τους χρωματίζονται ως εξής:

- πράσινο = ακτινομύκητες
- μπλε = άλλα βακτήρια
- μωβ = μύκητες
- πορτοκαλί = συνθετικά

Στο κάτω μέρος του χρονοδιαγράμματος είναι κάποια γεγονότα που σηματοδότησαν την εξέλιξη των αντιβιοτικών τη συγκεκριμένη δεκαετία, ενώ, όπου είναι δυνατόν συμπεριλαμβάνονται οι αναφορές από τα πιο ανθεκτικά στα φάρμακα στελεχών, όπως ο *S. aureus* (MRSA), εντερόκοκκοι που είναι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη (VRE), *S. aureus* ανθεκτικών στη βανκομυκίνη (VRSA) και το πλασμίδιο στα Enterobacteriaceae που είναι ανθεκτικά στη κολιστίνη (Hutchings et al., 2019)..

1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

Τα αντιβιοτικά ή αντιμικροβιακά φάρμακα, είναι ουσίες που επιδρούν στους ζωντανούς μικροοργανισμούς, δηλαδή στα βακτήρια, στους μύκητες, στους ιούς και στα παράσιτα και προκαλούν τη θανάτωσή ή έστω την αναστολή της ανάπτυξής τους. Σκοπός της χρήσης τους είναι η θεραπεία των λοιμώξεων στον άνθρωπο, στα ζώα ή ακόμη, πιο σπάνια, στα φυτά. Κάθε αντιβιοτικό έχει περιορισμένο και καθορισμένο φάσμα δράσης. Τα αντιβιοτικά ταξινομούνται σε κατηγορίες, ανάλογα τη χημική δομή και τη δράση τους (ECDC, nd).

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα, για παράδειγμα, ανάλογα τη δράση τους, διακρίνονται μεταξύ άλλων σε (ECDC, nd).:

- Αντιβακτηριακά : Δρουν ενάντια σε λοιμώξεις που προκαλούν τα βακτήρια και συχνά δηλώνονται με τον όρο αντιβιοτικά
- Αντιμυκοβακτηριακά : Αντιβακτηριακά με εξειδικευμένη δράση για την αντιμετώπιση μυκοβακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης
- Αντιϊικά : Αντιμετωπίζουν τις λοιμώξεις που οφείλονται σε ιούς, όπως ο ιός της γρίπης, ο ιός του έρπητα ή το HIV

- Αντιπαρασιτικά : Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των παρασιτικών λοιμώξεων όπως για παράδειγμα η ελονοσία.

1.3 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ANTIBIOTIKΩN

Μία κατηγορία αντιβιοτικών αποτελεί μία ομάδα φαρμάκων τα οποία παρουσιάζουν παρόμοιες χημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες.

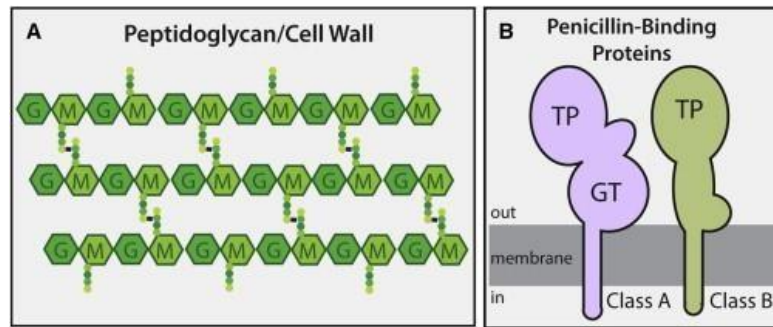
1.3.1 β- ΛΑΚΤΑΜΕΣ

Οι β- λακτάμες περιλαμβάνουν δύο κύριες υποκατηγορίες : τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες. Πρόκειται για μία από τις πιο παλιές και ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιβιοτικών.

Μηχανισμός δράσης : Από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα, σύμφωνα με τους Park & Strominger (1957 – *Mode of action for penicillin*), είναι γνωστό ότι δρουν παρεμβαίνοντας στη διαμόρφωση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι βασικό δομικό στοιχείο του βακτηριακού κυττάρου, που προστατεύει την κυτταροπλασματική μεμβράνη από ωσμωτική ρήξη. Είναι κατασκευασμένο από το πολυμερές πεπτιδογλυκάνη (PG), το οποίο αποτελείται από μόρια γλυκάνης που σχηματίζουν αλυσίδες και ενδιάμεσα βρίσκονται προσκολλημένα πεπτίδια. Τα πεπτίδια συνδέουν γλυκάνες γειτονικών αλυσίδων (σταυροειδώς) σχηματίζοντας έτσι την κύρια δομή του κυτταρικού τοιχώματος (εικόνα 4A) (Cho et al., 2014).

Οι β- λακτάμες διαταράσσουν τη βιογένεση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας (PG) απενεργοποιώντας τα ένζυμα PBPs (συνθετάσες της PG- γνωστές ως πρωτεΐνες δέσμησης πενικιλίνης, PBP). Υποδιαιρούνται σε ένζυμα κατηγορίας A, το οποίο είναι διλειτουργικό και έχει ικανότητα γλυκοζυλοτρανσφεράσης (GT) και τρανσπεπτιδάσης (TP), και κατηγορίας B με ικανότητα μόνο τρανσπεπτιδάσης (TP) (εικόνα 4B). Ο κύριος στόχος των β- λακταμών είναι το ενεργό κέντρο TP, όπου η ισχυρή δέσμηση του διακτυλίου με τις PBP στερεί στις τελευταίες την ικανότητα κατάλυσης της τρανσπεπτιδίωσης. Συνεπώς, ο επιμηκυνόμενος σκελετός της πεπτιδογλυκάνης προοδευτικά αδυνατίζει. Συνδέονται με τις PBPs και αναστέλλουν τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης (Cho et al., 2014). Επιπλέον, το

σύμπλοκο αντιβιοτικού-PBP διεγείρει την απελευθέρωση αυτολυσινών που διασπούν το ήδη υπάρχον κυτταρικό τοίχωμα.



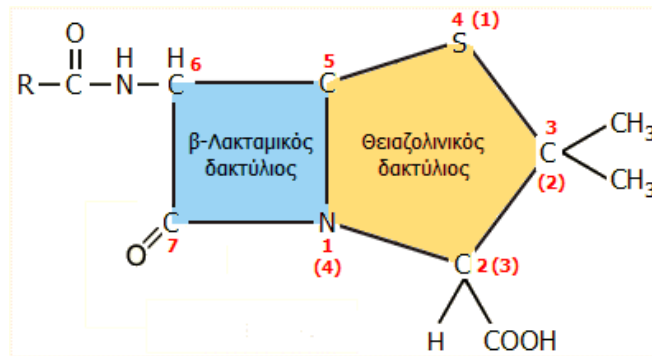
Εικόνα 4 : A) Δομή κυτταρικού τοιχώματος B) PBPs ένζυμα C

Cho et al., 2014

1.3.1.1 ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Η οικογένεια των πενικιλινών είναι μια από τις πιο πολύτιμες ομάδες αντιβιοτικών στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Είναι βακτηριοκτόνα, καλά αποδεκτά και εξαιρετικά αποτελεσματικά έναντι ευαίσθητων οργανισμών. Η ανάπτυξη συνθετικών πενικιλινών έχει διευρύνει ακόμη περισσότερο το φάσμα δράσης τους και έχει ενισχύσει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Ωστόσο, η εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών έχει περιορίσει τη χρησιμότητα των πενικιλινών τα τελευταία χρόνια. Παρ'όλα αυτά, οι πενικιλίνες παραμένουν τα φάρμακα επιλογής για πολλές ήπιες, εντοπισμένες λοιμώξεις από μαλακό ιστό και είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε συγκεκριμένες καταστάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ιστορικό της αλλεργίας στην πενικιλίνη δεν απαγορεύει απαραίτητα τη χρήση της πενικιλίνης. Σε ασθενείς με αυτοαναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, οι δοκιμές δέρματος συχνά αποτυγχάνουν να προκαλέσουν σημάδια πραγματικής αλλεργίας στην πενικιλίνη (Miller, 2002).

Χημική Δομή : Οι πενικιλίνες (εικόνα 5) είναι δικυκλικές οργανικές ενώσεις που αποτελούνται από ένα θειαζολινικό δακτύλιο, ενωμένο με δακτύλιο β-λακτάμης ο οποίος φέρει αμιδική ομάδα (RCONH-)(Miller, 2002). Οι διάφοροι τύποι πενικιλινών χαρακτηρίζονται από διαφορετικό R- της αμιδικής ομάδας.



Εικόνα 5 :Γενικός τύπος πενικιλινών
(http://195.134.76.37/chemicals/chem_penicillin.htm)

Ταξινόμηση: Οι πενικιλίνες ταξινομούνται σε πέντε βασικές κατηγορίες (Miller, 2002):

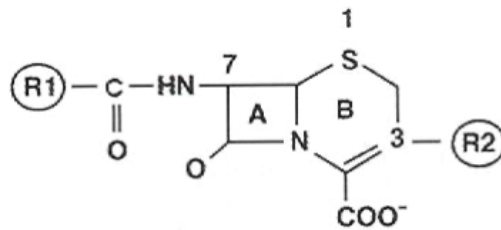
- φυσικές πενικιλίνες
- πενικιλίνες ανθεκτικές σε πενικιλινάση
- αμινοπενικιλίνες
- πενικιλίνες ευρέως φάσματος
- συνδυασμός αμινοπενικιλίνης/ αναστολείς β-λακταμάσης

Η απορρόφηση της πενικιλίνης ποικίλλει ανάλογα με το συγκεκριμένο φάρμακο και τη σύνθεση. Μετά τη χορήγηση, όλες οι πενικιλίνες κατανέμονται στα εξωκυτάρια υγρά του σώματος από την κυκλοφορία του αίματος. Η διείσδυση του μορίου της πενικιλίνης στα κύτταρα ενισχύεται με τη φλεγμονή που αυξάνει τη διαπερατότητα της ανθρώπινης κυτταρικής μεμβράνης.

1.3.1.2 ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Αν και η ανακάλυψη της κατηγορίας των αντιβιοτικών της κεφαλοσπορίνης αναφέρθηκε το 1945, χρειάστηκαν σχεδόν 2 δεκαετίες (1964) για να κυκλοφορήσει η πρώτη φαρμακευτική κεφαλοσπορίνη, η κεφαλοθίνη, για κλινική χρήση. Σήμερα, υπάρχουν περισσότερα από 20 αντιβιοτικά κεφαλοσπορίνης που χρησιμοποιούνται. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο διαδεδομένων αντιμικροβιακών, λόγω του ευρέως φάσματος δραστηριότητας, της χαμηλής τοξικότητας, της ευκολίας χορήγησης και του ευνοϊκού φαρμακοκινητικού προφίλ τους (Craig & Andes, 2015).

Χημική Δομή. Οι περισσότερες από τις διαθέσιμες κεφαλοσπορίνες είναι ημισυνθετικά παράγωγα της κεφαλοσπορίνης C. Ο γενικός τύπος του μορίου των κεφαλοσπορινών περιλαμβάνει ένα δακτύλιο β-λακτάμης με ένα εξαμελή δακτύλιο διυδροθειαζίνης. Διακρίνεται χημικά από το μόριο της πενικιλίνης, καθώς η πενικιλίνη έχει, αντί για διυδροθειαζίνη, πενταμελή δακτύλιο θειαζολιδίνης. Στο β-λακταιμικό δακτύλιο φέρει αμιδική ομάδα ($R_1\text{CONH-}$) και στο δακτύλιο διυδροθειαζίνης φέρει πλευρική αλυσίδα (R_2-) (Craig & Andes, 2015).



Εικόνα 6: Γενικός χημικός τύπος κεφαλοσπορινών όπου A: β-λακταιμικός δακτύλιος και B: δακτύλιος διυδροθειαζίνης

(<https://slideplayer.gr/slide/2604723/>)

Ταξινόμηση: Υπάρχουν αρκετές μικροβιολογικές και φαρμακολογικές διαφορές που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βάση για την ταξινόμηση των κεφαλοσπορινών. Η πιο ευρέως αποδεκτή ταξινόμηση περιλαμβάνει πέντε διαιρέσεις ή γενιές, ανάλογα το μικροβιακό φάσμα δραστηριότητας. (Craig & Andes, 2015).

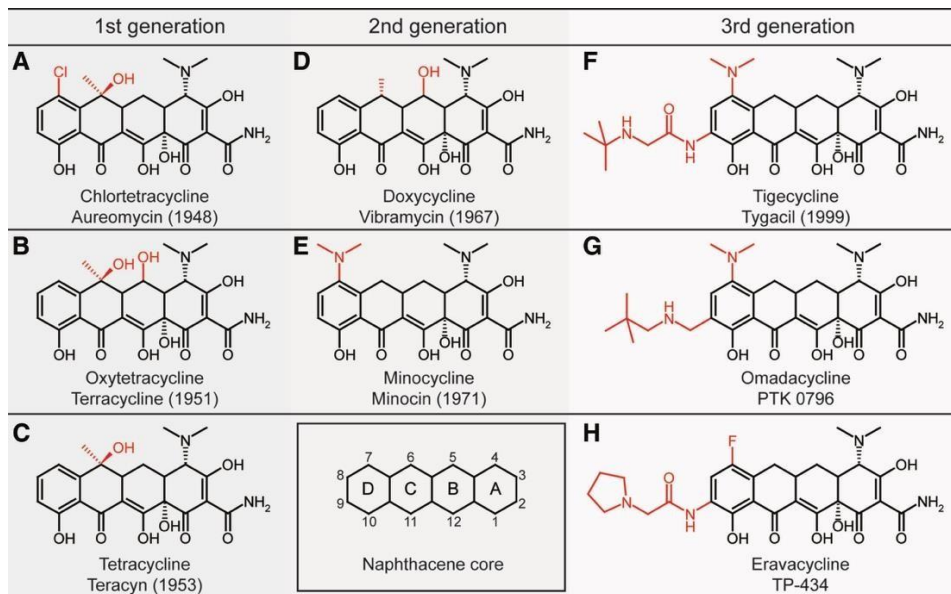
- Κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς: κυρίως κατά Gram-θετικών βακτηρίων.
- Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς: κυρίως κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων, αλλά διατηρούν και διαφόρων βαθμών δραστικότητας κατά Gram-θετικών
- Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς: Ισχυρότερη δράση από της 2^{ης} γενιάς κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων, αλλά με συχνά πιο μικρή δράση έναντι των Gram-θετικών.
- Κεφαλοσπορίνες 4^{ης} γενιάς: Έχουν το ευρύτερο φάσμα δράσης. Δρούν κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων, αλλά και κατά των Gram-θετικών βακτηρίων.
- Κεφαλοσπορίνες 5^{ης} γενιάς: Είναι δραστικές ουσίες εναντίον του MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) και περιλαμβάνουν την ceftaroline, την ceftobiprole και την telavancin. Έχουν ενισχυμένη δράση κατά του *Streptococcus pneumoniae* και του *Enterococcus faecalis*.

1.3.2 ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Η οικογένεια αντιβιοτικών τετρακυκλίνης αντιπροσωπεύει μία μεγάλη ομάδα ενώσεων, με αρκετές διαφορές. Έτσι, στις τετρακυκλίνες ανήκει η φυσικώς παραγόμενη χλωροτετρακυκλίνη που εισήχθη στην ιατρική τη δεκαετία του 1940 , αλλά και τα ημισυνθετικά παράγωγα δεύτερης και τρίτης γενιάς τετρακυκλινών, όπως δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη και πιο πρόσφατα μία γλυκυκυκλίνη, η τιγκεκυκλίνη. Η χλωροτετρακυκλίνη είναι η πρώτη ένωση της οικογένειας των τετρακυκλινών που ανακαλύφθηκε από τον Benjamin Duggar και απομονώθηκε από τον *Streptomyces aureofaciens*. Είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, δηλαδή έχουν υψηλή δραστικότητα έναντι Gram-θετικών και Gram αρνητικών βακτηρίων, έναντι πρωτόζωων, παρασίτων κλπ. (Nguyen et al., 2014).

Μηχανισμός δράσης : Το ριβόσωμα και η πρωτεϊνοσύνθεση είναι οι κύριοι στόχοι ενός σημαντικού αριθμού αντιβιοτικών, ανάμεσα τους και οι τετρακυκλίνες. Οι τετρακυκλίνες επεμβαίνουν στη διαδικασία της μετάφρασης, αναστέλλοντας τη διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης, καθώς συνδέονται στη μικρή ριβοσωμική υπομονάδα. Οι θέσεις δέσμευσης είναι εκεί όπου το κωδικόνιο του mRNA αναγνωρίζεται από το αντικωδικόνιο του tRNA, εμποδίζοντας έτσι τη σύνδεσή τους, άρα και την παραγωγή πρωτεΐνης (Nguyen et al., 2014).

Χημική δομή : Οι τετρακυκλίνες έχουν ένα κύριο δομικό σκελετό, το ναφθακένιο ή τετρακένιο, που αποτελείται από τέσσερις συμπυκνωμένους αρωματικούς εξαμελείς δακτυλίους, οι οποίοι φέρουν σε διάφορες θέσεις διάφορους υποκαταστάτες.



Εικόνα 7 : Χημικός τύπος ορισμένων τετρακυκλινών. Στην τρίτη γραμμή και δεύτερη στήλη διακρίνεται ο γενικός χημικός τύπος του ναφθακενίου ή τετρακενίου

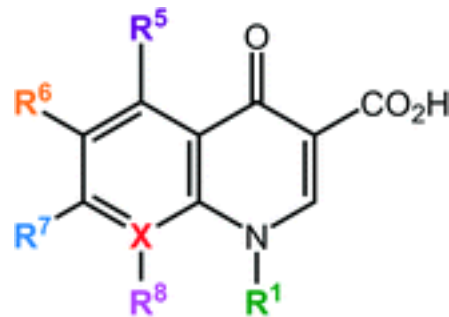
Nguyen et al., 2014

1.3.3 ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Οι κινολόνες πρωτοεμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Το πρώτο αντιβιοτικό κινολόνης θεωρείται ότι είναι το ναλιδιξικό οξύ (1962). Το 1967, το ναλιδιξικό οξύ εγκρίθηκε για κλινική θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος που προκαλούνται από αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Ωστόσο η χρήση των πρώτων αντιβιοτικών κινολόνης ήταν περιορισμένη, καθώς διέθεταν στενό φάσμα δράσης και παρουσίαζαν δυσμενείς φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Με την πάροδο του χρόνου και κυρίως από τη δεκαετία του 1980, η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών κινολόνης έδωσε φάρμακα με ευρύ φάσμα δράσης, υψηλή αποτελεσματικότητα και χαμηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών. Σήμερα, οι κινολόνες χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία ενός μεγάλου αριθμού λοιμώξεων. Είναι δραστικές έναντι τόσο των θετικών κατά Gram όσο και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των μυκοβακτηρίων και των αναερόβιων βακτηρίων (Pham et al, 2019).

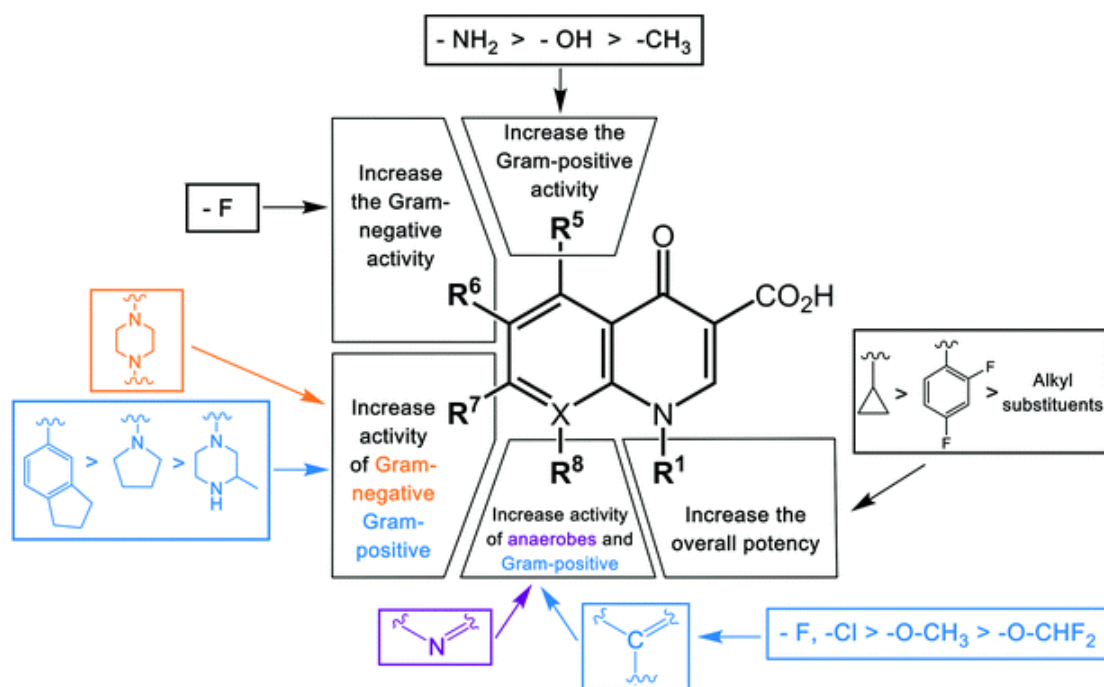
Μηχανισμός δράσης : Δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση βακτηριακών νουκλεϊκών οξέων (DNA, RNA) μέσω της διακοπής της λειτουργίας των ενζύμων τοποϊσομεράσης IV και της γυράσης DNA και προκαλώντας θραύση βακτηριακών χρωμοσωμάτων. Ωστόσο, τα βακτήρια έχουν αποκτήσει αντίσταση στις κινολόνες λόγω της υπερβολικής χρήσης αυτών των φαρμάκων (Pham et al, 2019).

Χημική δομή: Οι κινολόνες είναι μια οικογένεια αντιβιοτικών που περιέχουν στη χημική δομή τους ένα δικυκλικό πυρήνα (εικ. 8). Αν το στοιχείο X είναι C τότε το μόριο είναι κινολόνη, αλλά αν είναι N τότε πρόκειται για ναφθυριδόνη (Pham et al, 2019).



Εικόνα 8: Γενικός χημικός τύπος κινολονών
Pham et al, 2019

Η δράση των κινολονών καθορίζεται σημαντικά από τους υποκαταστάτες που κάθε φορά χρησιμοποιούνται. Στο παρακάτω σχήμα (εικόνα 9) διακρίνεται πως ορισμένοι υποκαταστάτες διευρύνουν το φάσμα δράσης των κινολονών.



Εικόνα 9: Υποκαταστάτες και μεταβολή στο φάσμα δράσης των κινολονών
Pham et al, 2019

Ταξινόμηση: Οι κινολόνες διακρίνονται ανάλογα με τους μικροοργανισμούς που αντιμετωπίζουν και τη χημική δομή τους σε 4 γενιές (Pham et al, 2019).

- 1^η γενιάς: Περιορισμένη δράση έναντι των Gram-αρνητικών οργανισμών, με εξαίρεση το γένος *Pseudomonas*

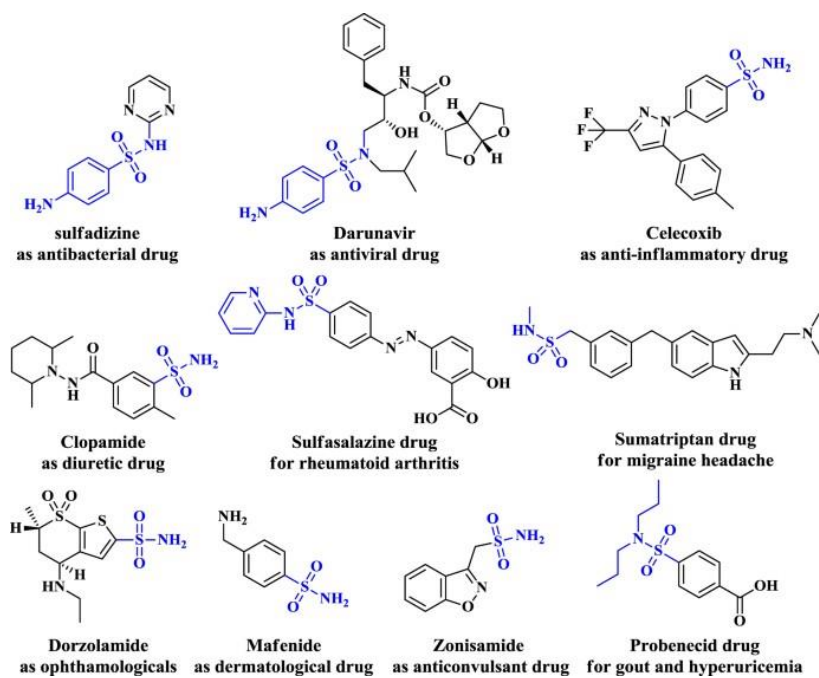
- 2^{ης} γενιάς: Η προσθήκη ενός ατόμου φθορίου (F) στον υποκαταστάτη R₆ οδήγησε στις φθοροκινόλες. Δράση έναντι όλων των Gram-αρνητικών οργανισμών αλλά και ορισμένων Gram-θετικών, συμπεριλαμβανομένου και του *Staphylococcus aureus*.
- 3^{ης} γενιάς: Επεκτάθηκε η θετική κατά Gram δραστηριότητα και δράση κατά των άτυπων παθογόνων βακτηρίων
- 4^{ης} γενιάς: Επεκτάθηκε η δράση στην αντιμετώπιση των κινολονών και στην αντιμετώπιση των αναερόβιων οργανισμών.

1.3.4 ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΙΑ

Τα σουλφοναμίδια (sulfonamides ή sulfa drugs) χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1930 και έφεραν επανάσταση στην ιατρική. Μετά όμως από λίγα χρόνια, τα βακτήρια άρχισαν να αναπτύσσουν αντοχή στο φάρμακο και τελικά αντικαταστάθηκαν από την πενικιλίνη (Earl, 2012).

Τα σουλφοναμίδια (sulfonamides ή sulfa drugs) είναι συνθετικά αντιμικροβιακά και έχουν ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας. Θεωρούνται βακτηριοκτόνα κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων και των σταφυλόκοκκων. Έχουν απρόβλεπτη δραστηριότητα κατά των στρεπτόκοκκων και δεν επηρεάζουν τους εντερόκοκκους ή τα υποχρεωτικά αναερόβια βακτήρια. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία διαφόρων οργάνων του ανθρώπινου σώματος που παρουσίασαν βακτηριακή λοίμωξη, όπως νεφρά, προστάτη, κεντρικό νευρικό σύστημα, οστά, μαλακό ιστό, δέρμα και πνεύμονες (Groman, 2015).

Μηχανισμός δράσης : Τα σουλφοναμίδια (sulfonamides ή sulfa drugs) είναι αντιβιοτικά όπου αναστέλλουν τη διαδικασία σύνθεσης του φολικού οξέος του βακτηριακού κυττάρου. Το φολικό οξύ είναι απαραίτητο για τα κύτταρα για να συνθέσουν τα νουκλεϊκά οξέα, δηλαδή το DNA και το RNA. Η απουσία του από τα κύτταρα συνεπάγεται την αδυναμία του βακτηριακού κυττάρου να πολλαπλασιαστεί. Δεν επηρεάζει τα κύτταρα των θηλαστικών ζώων, γεγονός που αιτιολογεί την επιλεκτική τοξικότητα του αντιβιοτικού ενάντια σε βακτήρια (Groman, 2015).



Εικόνα 10: Σουλφοναμίδια και η χρήση τους

Elgemeie et al., 2019

1.3.5 ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

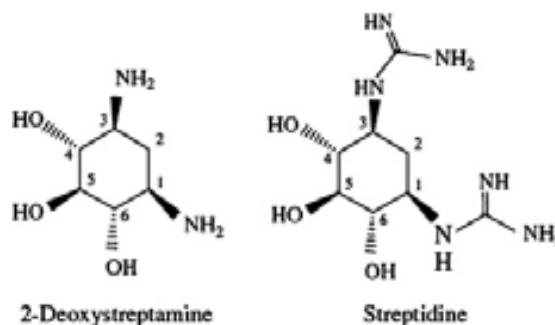
Το πρώτο αντιβιοτικό της οικογένειας των αμινογλυκοσιδών που χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική είναι η στρεπτομυκίνη. Η στρεπτομυκίνη ανακαλύφθηκε από το Selman Waksman το 1944 και αποτέλεσε θεραπεία για τη φυματίωση και έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής στα τέλη της δεκαετίας του 1940 και κατά τη δεκαετία του 1950 (Forge & Schacht, 2000).

Οι αμινογλυκοσίδες παράγονται από διαφορετικά στελέχη ακτινομυκητών εδάφους. Το όνομα τους είναι σύνθετη λέξη, με το δεύτερο συνθετικό να είναι είτε «-μυκίνη» από το *Streptomyces*, είτε «-μικίνη» από τα *Micromonospora*. Ωστόσο, το επίθημα «-μυκίνη» ή «-μικίνη» δεν αποτελεί χημική ή θεραπευτική ταξινόμηση και δεν δηλώνει ότι το φάρμακο με αυτή την ονομασία ανήκει αποκλειστικά στις αμινογλυκοσίδες. Το αντικαρκινικό φάρμακο βλεομυκίνη, για παράδειγμα, ή το μακροβιοτικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη δεν σχετίζονται με αμινογλυκοσίδες στη δομή τους, τις θεραπευτικές ενδείξεις και τις πιθανές παρενέργειες (Forge & Schacht, 2000).

Μηχανισμός δράσης: Οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηριακών κυττάρων. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διεκρινιστεί πλήρως, αλλά ουσιαστικά θεωρείται ότι εμποδίζουν την σύνθεση πρωτεϊνών χρήσιμων για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων ενώ, ταυτόχρονα,

παράγουν λανθασμένες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα τη θανάτωση τους (Sofras & Stamatiou, 2010).

Χημική δομή : Η δομή των αμινογλυκοσιδών αποτελείται όπως δηλώνει και το όνομά τους από δύο αμινοσάκχαρα ενωμένα με γλυκοσιδικό δεσμό σε ένα κεντρικό δακτύλιο αμινοκυκλιτόλης. Το κεντρικό μόριο είναι είτε η στρεπταμίνη είτε η 2-δεοξυ-στρεπταμίνη. Εξαίρεση παρουσιάζει η στρεπτομυκίνη που ως κεντρική δομή φέρει τη στρεπτιδίνη (εικόνα 11) (Sofras & Stamatiou, 2010).



Εικόνα 11: Κεντρικός δακτύλιος των αμινογλυκοσιδών

<http://www.routsias-lab.gr/files/Download/Αμινογλυκοσιδεις.pdf>

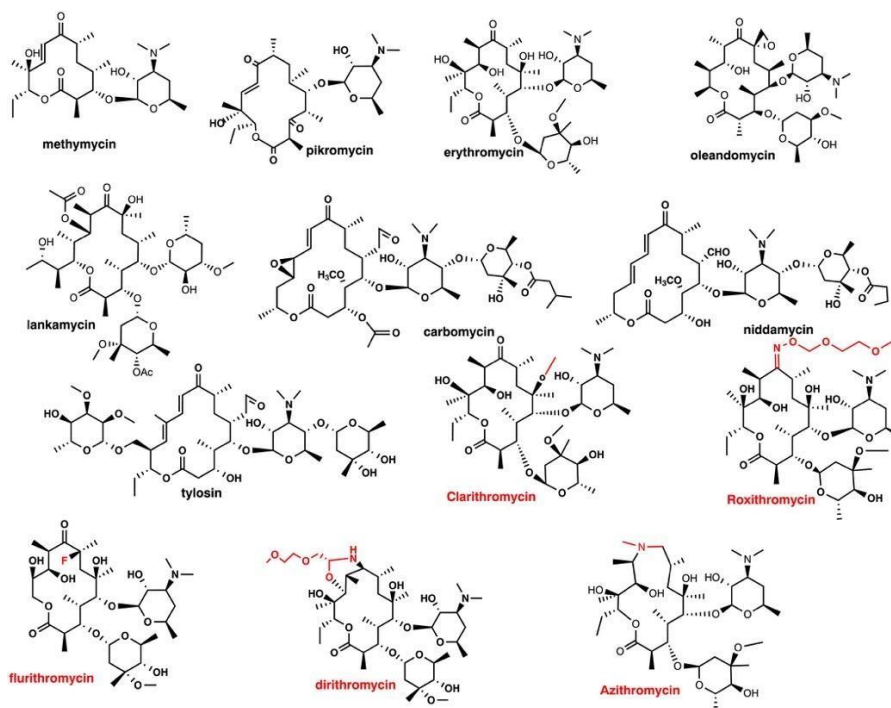
1.3.6 ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ

Το πρώτο αντιβιοτικό που ανήκει στην κατηγορία των μακρολιδίων απομονώθηκε από ένα στέλεχος *Streptomyces* το 1950 και ονομάστηκε πικρομυκίνη (rikromycin), λόγω της πικρής του γεύσης (Dinos, 2017).

Τα μακρολίδια είναι δραστικά κατά των Gram θετικών βακτηρίων, όπως των *Staphylococcus*, *Streptococcus Diplococcus* και έχουν περιορισμένη δράση έναντι ορισμένων Gram αρνητικών, όπως *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* και *Neisseria meningitis*. Είναι επίσης πολύ δραστικά έναντι των μυκοπλασμάτων (Dinos, 2017).

Μηχανισμός δράσης: Τα μακρολίδια είναι αναστολείς της σύνθεσης πρωτεϊνών. Η δράση τους βασίζεται στο γεγονός ότι δεσμεύονται στη βακτηριακή ριβοσωμική υπομονάδα 50S και παρεμβαίνουν στη σύνθεση πρωτεϊνών (Dinos, 2017).

Χημική δομή: Τα μακρολίδια αποτελούνται από μια μακροκυκλική λακτόνη διαφορετικών μεγεθών δακτυλίου, στην οποία συνδέονται ένα ή περισσότερα δεοξυ-σάκχαρα ή αμινο-σάκχαρα με γλυκοζιτικό δεσμό(εικόνα 12) (Dinos, 2017).



Εικόνα 12: Μακρολίδες.

Dinos, 2017

Ταξινόμηση : Με κριτήριο τον αριθμό ατόμων του μακροκυκλικού δακτυλίου χωρίζονται σε μακρολίδια με 12-μελή (μεθυμικίνη), 14-μελή (ερυθρομυκίνη, πικρομυκίνη), 15-μελή ή 16-μελή(τυλοσίνη, καρβομυκίνη) λακτονικό δακτύλιο (εικόνα 12). Επίσης, εκτός από το μέγεθος του δακτυλίου της λακτόνης, τα μακρολίδια μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με τον αριθμό και το είδος των σακχάρων, που συνδέονται στο δακτύλιο λακτόνης (Dinos, 2017).

Ανάλογα με την δραστικότητα τους και την εφαρμογή τους ταξινομούνται σε τρεις γενιές, με συνεχώς καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και σταθερότητα, βελτιωμένη φαρμακοκινητική και μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι πολλών ανθεκτικών στελεχών σε μακρολίδια (Dinos, 2017).

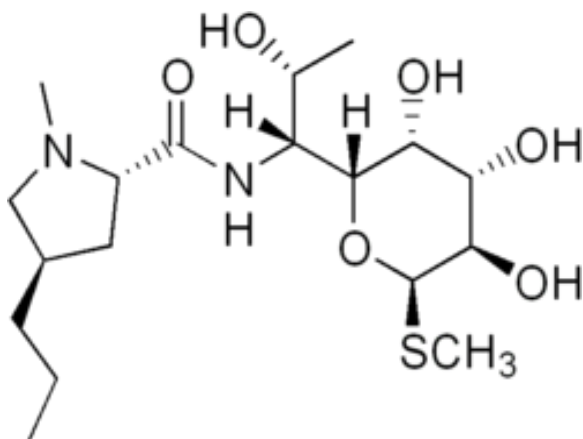
1.3.7 ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τα αντιμικροβιακά πεπτιδία (AMPs) είναι σημαντικοί υποψήφιοι για την ανάπτυξη αντιβιοτικών μίας νέας εποχής. Εκφράζονται από τον ξενιστή για την εξάλειψη των εισερχομένων στον οργανισμό παθογόνων μικροοργανισμών και έτσι ενισχύουν την ανοσοαπόκριση. Πρόκειται για μόρια με βραχεία αλυσίδα, μικρότερη των 50 αμινοξέων,

συνήθως κατιονικά με υδρόφοβη περιεκτικότητα 42%. Το θετικό φορτίο και το γεγονός ότι είναι κατά κύριο λόγο υδρόφοβα μόρια, επιτρέπει να στοχεύουν κατά προτίμηση ανιονικές βακτηριακές μεμβράνες. Συνδεόμενα με την κυτταρική μεμβράνη φαίνεται ότι ασκούν αποτελέσματα μέσω πολλαπλών και διαφορετικών μηχανισμών. Για παράδειγμα, τα ανθρώπινα πεπτιδία καθελικίνης (cathelicidin) μπορούν να προκαλέσουν καταστροφή και λύση της βακτηριακής μεμβράνης. Αυτή η ποικιλομορφία των μηχανισμών καθιστά δύσκολο να αναπτύξουν αντίσταση τα παθογόνα (Mishra et al.,2017).

Μετά την ανακάλυψη της ανθρώπινης λυσοζύμης, της πρώτης αντιμικροβιακής πρωτεΐνης, το 1922 από τον Alexander Fleming, έχουν ανακαλυφθεί και χρησιμοποιούνται πολλά πεπτιδία ως αντιβιοτικά. Η βακτηριακή gramicidin είναι το πρώτο αντιβιοτικό πεπτιδίων που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία λοιμώξεων από πληγές. Η δαπτομυκίνη είναι ένα άλλο εγκεκριμένο από το FDA (Food and Drug Administration of USA) πεπτιδίο που εφαρμόστηκε στη θεραπεία έναντι θετικών κατά Gram βακτηριακών λοιμώξεων. Η νισίνη είναι το πρώτο ριβοσωματικό AMP που χρησιμοποιείται ευρέως ως συντηρητικό τροφίμων σε περισσότερες από 50 χώρες (Mishra et al.,2017).

1.3.8 ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ



Εικόνα 13: Λινκοζαμίδες.

Van Bambeke F. 1999

Οι λινκοσαμίδες αποτελούν μια σημαντική κατηγορία αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται έναντι ενός ευρέος φάσματος παθογόνων μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*.

Αυτή η κατηγορία αντιβιοτικών φαρμάκων προέρχεται από ένα φυσικό προϊόν, τη λινκομυκίνη (lincomycin), και περιλαμβάνει ημισυνθετικά παράγωγα, την κλινδαμυκίνη (clindamycin) και την πριλιμυκίνη (prilimycin). Πρωτοανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1960 και τώρα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος λοιμώξεων. Η λινκομυκίνη και τα παράγωγά της είναι αντιβιοτικά που εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα ως επί το πλείστον έναντι βακτηρίων Gram θετικών, αλλά και έναντι επιλεγμένων Gram αρνητικών αναερόβιων και πρωτόζωων (Morar et al., 2009).

Μηχανισμός δράσης: Οι λινκοσαμίδες λειτουργούν αναστέλλοντας τη σύνθεση μικροβιακών πρωτεϊνών μέσω δέσμευσης στην υπομονάδα 50S. Η λινκομυκίνη και το ημισυνθετικό χλωριωμένο παράγωγο της κλινδαμυκίνης χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική. Και τα δύο αντιβιοτικά, είναι βακτηριοστατικά, και αναστέλλουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών στα ευαίσθητα βακτήρια. Ωστόσο, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορεί να είναι βακτηριοκτόνα (Morar et al, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΩΛΗΣΕΩΝ

2.1 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Οι καταναλωτές μπορούν δυνητικά να εκτεθούν σε υπολείμματα αντιβιοτικών μέσω της κατανάλωσης τροφής από ζώα που υποβάλλονται σε θεραπεία με κτηνιατρικά φάρμακα ή που εκτίθενται σε χημικούς ρύπους. Στην περίπτωση των αδειοδοτημένων κτηνιατρικών φαρμάκων, αυτά είναι εγκεκριμένα για χρήση στη ζωική παραγωγή για την αντιμετώπιση ζωικών ασθενειών και για να διασφαλιστεί ότι τα ζώα που εκτρέφονται για την παραγωγή τροφίμων είναι υγιή. Τα ανώτατα όρια / επίπεδα καταλοίπων αντιβιοτικών και μολυσματικών ουσιών καθορίζονται βάσει των κοινοτικών και εθνικών κανονισμών για τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα για διαφορετικά είδη τροφίμων ζωικής προέλευσης (διαφορετικοί βρώσιμοι ιστοί και άλλα ζωικά τρόφιμα). Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων EMA (European Medicines Agency) ως μέγιστο όριο καταλοίπων MRL (Maximum Residue Limit) ορίζεται η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση καταλοίπων φαρμακευτικών ουσιών σε ένα προϊόν προερχόμενο από ένα ζώο το οποίο έχει λάβει φαρμακευτική αγωγή ή το οποίο έχει εκτεθεί σε ένα βιοκτόνο προϊόν που χρησιμοποιείται στην κτηνοτροφία. Τα MRL προκύπτουν από υπολογισμούς βάσει της Αποδεκτής Ημερήσιας Πρόσληψης (ADI). Το ADI είναι η εκτιμώμενη ποσότητα ενός υπολείμματος που μπορεί να καταναλώνεται καθημερινά για όλη τη διάρκεια της ζωής του καταναλωτή χωρίς κίνδυνο για την υγεία του. Η Επιτροπή Φαρμακευτικών προϊόντων προς κτηνιατρική χρήση CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) είναι υπεύθυνη για τη σύσταση των ανώτατων ορίων καταλοίπων, τα οποία αφού εγκριθούν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, αποτελούν νομικώς δεσμευτικά πρότυπα για την ασφάλεια των τροφίμων. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παρέχει οδηγίες για τον καθορισμό των ανώτατων ορίων καταλοίπων. Η Ευρωπαϊκή Ένωση απαιτεί από το νόμο τα τρόφιμα όπως το κρέας, το γάλα ή τα αυγά να μην περιέχουν κατάλοιπα κτηνιατρικών φαρμάκων ή βιοκτόνων που ενδέχεται να αποτελέσουν κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή. Ο κανονισμός (ΕΚ) 470/2009 καθορίζει τους κανόνες και τις διαδικασίες για τον καθορισμό των ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ). Προτού εγκριθεί στην ΕΕ ένα κτηνιατρικό φάρμακο που

προορίζεται για παραγωγικά ζώα, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση αξιολογεί την ασφάλεια των φαρμακευτικών ουσιών και των υπολειμμάτων τους και προτείνει τα ανώτατα επιτρεπόμενα όρια καταλοίπων. Η CVMP είναι επίσης υπεύθυνη για τον καθορισμό των ΑΟΚ για φαρμακευτικές ουσίες σε βιοκτόνα προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία. Ο EMA αποστέλλει τη γνώμη της CVMP σχετικά με την αίτηση των ανώτατων ορίων καταλοίπων στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία επιβεβαιώνει την ταξινόμηση της φαρμακευτικής ουσίας, συμπεριλαμβάνοντας την στο παράρτημα του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής. Ο καθορισμός των MRL για τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις μολυσματικές ουσίες και η αναθεώρηση αυτών είναι μια συνεχής δραστηριότητα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής μέσω αξιολογήσεων από την CVMP του EMA και από την EFSA (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων). Η θέσπιση των μέτρων για την παρακολούθηση ορισμένων αντιβακτηριακών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των σουλφαμιδών και των κινολονών, και των καταλοίπων τους σε ζώα και σε ζωικά προϊόντα αναφέρεται στην οδηγία 96/23 ΕΚ του Συμβουλίου. Ο κανονισμός 37/2010 / της Ευρωπαϊκής Επιτροπής απαριθμεί τα ανώτατα όρια καταλοίπων για τα επιτρεπόμενα κτηνιατρικά φάρμακα σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης και παρέχει τον κατάλογο των απαγορευμένων φαρμακευτικών ουσιών για τις οποίες δεν καθορίζονται ΑΟΚ λόγω της τοξικότητά τους (νιτροφουράνια, χλωραμφαινικόλη κ.ά).

Τα αντιβιοτικά όπως θα δούμε παρακάτω, χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία και την προστασία των ζώων από μολυσματικές ασθένειες, αλλά και για την πάχυνση των ζώων. Σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν για να καλύψουν τις μη επαρκείς συνθήκες υγιεινής των εκτροφείων ζώων. Η εκτεταμένη, όμως, χρήση και η αλόγιστη χορήγηση αντιβιοτικών ουσιών δεν έμεινε χωρίς συνέπειες. Ορισμένοι μικροοργανισμοί που εκτέθηκαν στα αντιβιοτικά, ανέπτυξαν μηχανισμούς αντοχής, γεγονός που κατέστησε ορισμένα φάρμακα λιγότερο αποτελεσματικά και, σε ορισμένες περιπτώσεις αναποτελεσματικά (Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο, 2019). Θεωρήθηκε, λοιπόν, απαραίτητο, στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η θέσπιση ενός νομοθετικού πλαισίου που θα ορίζει ένα συνετό τρόπο χρήσης των αντιβιοτικών ώστε η ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής τουλάχιστον να μην εμφανίζει επιταχυνόμενους ρυθμούς ανάπτυξης.

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1831/2003, ο οποίος αναθεωρήθηκε τελευταία φορά στις 29/05/2018, αφορά τις πρόσθετες ύλες που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται στις

ζωοτροφές και τα προμείγματα¹ τους, όχι όμως στα βοηθητικά μέσα επεξεργασίας και στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα. Διευκρινίζει με σαφήνεια ότι τα αντιβιοτικά δεν ανήκουν στην κατηγορία των πρόσθετων υλών ζωοτροφών, άρα η προσθήκη τους δεν επιτρέπεται. Εξαιρέση αποτελούν τα κοκκιδιοστατικά και τα ιστομονοσταστικά, τα οποία παρεμποδίζουν την ανάπτυξη ή θανατώνουν πρωτόζωα (Κανονισμός ΕΚ αριθ. 1831/2003).

Ο κανονισμός (ΕΕ) 2019/4 σχετικά με τη παρασκευή, τη διάθεση στην αγορά και τη χρήση φαρμακικών ζωοτροφών², αποτελεί τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) 183/2005 και ισχύει παράλληλα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 (Κανονισμός αριθ. 2019/4). Ουσιαστικά, ενισχύει τη δράση της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο ένα υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας. Απαγορεύει τη χρήση αντιμικροβιακών σε φαρμακευτική τροφή για προφύλαξη και για την προαγωγή της ανάπτυξης. Περιορίζει τη χορήγηση αντιμικροβιακών μόνο με κτηνιατρική συνταγή και μόνο για τα ζώα που κρίνεται απαραίτητο. Καθορίζει τα όρια των αντιβιοτικών σε συνηθισμένες ζωοτροφές και τα όρια των καταλοίπων στα τρόφιμα, ενώ δημιουργεί το νομικό πλαίσιο για την ασφαλή παρασκευή και διανομή των φαρμακευτικών ζωοτροφών σε κατοικίδια ζώα (European Commission, 2020).

Ο κανονισμός (ΕΕ) 2019/6 είναι το κανονιστικό πλαίσιο για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Σύμφωνα με το άρθρο 1, αντικείμενο του κανονισμού 2019/6 είναι να «θεσπίζει κανόνες για τη διάθεση στην αγορά, την παρασκευή, την εισαγωγή, την εξαγωγή, τη διάθεση, τη διανομή, τη φαρμακοεπαγρύπνηση, τον έλεγχο και τη χρήση των κτηνιατρικών φαρμάκων». Ουσιαστικά, είναι το πλαίσιο σύμφωνα με το οποίο ένα φάρμακο εγκρίνεται ή όχι για κτηνιατρική χρήση. Δεν αφορά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία «περιέχουν αυτόλογα ή αλλογενή κύτταρα ή ιστούς που δεν έχουν υποβληθεί σε βιομηχανική επεξεργασία», φάρμακα που έχουν ως βάση τα ραδιενεργά ισότοπα ή χρησιμοποιούνται

¹ Προμείγματα: «μείγματα πρόσθετων υλών ζωοτροφών ή μείγματα ενός ή περισσότερων πρόσθετων υλών ζωοτροφών με πρώτες ύλες ζωοτροφών ή νερό που χρησιμοποιούνται ως έκδοχα, τα οποία δεν προορίζονται άμεσα για τη διατροφή των ζώων» βλ. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/el/LSU/?uri=CELEX%3A32003R1831>

² Φαρμακικός ζωοτροφής: «ζωοτροφή που είναι έτοιμη για να χορηγηθεί απευθείας ως τροφή στα ζώα χωρίς περαιτέρω επεξεργασία, αποτελούμενη από ομοιογενές μείγμα ενός ή περισσότερων κτηνιατρικών φαρμάκων ή ενδιάμεσων προϊόντων με πρώτες ύλες ζωοτροφών ή σύνθετες ζωοτροφές» βλ. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>

για έρευνα, τις πρόσθετες ύλες που ορίζονται από τον κανονισμό (ΕΕ) 1831/2003 καθώς και φαρμακούμενες ζωοτροφές και ενδιάμεσα προϊόντα³ (Κανονισμός 2019/6).

Όσον αφορά τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 37/2010 σημειώθηκαν αρκετές τροποποιήσεις και διορθώσεις στο αρχικό κείμενο, με τελευταία τροποποίηση στην 17 Ιανουαρίου 2020 σχετικά με την ουσία κικλεσονίδα. Στο παράρτημα του κανονισμού (βλ. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=CELEX:02010R0037-20200209&from=EN>) υπάρχει ο πίνακας που περιλαμβάνει το όνομα της ουσίας που χορηγείται στο ζώο, την ουσία που λειτουργεί σαν κατάλοιπο-δείκτης, τα ζωικά είδη και τα ανώτατα επιτρεπτά όρια ανίχνευσης, άλλες διατάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της ουσίας και, τέλος, η θεραπευτική ταξινόμησή της. Οι ουσίες αυτές είναι τοποθετημένες σε αλφαβητική σειρά. Ως επιτρεπόμενα αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά στην κτηνοτροφία αναφέρονται οι ουσίες του πίνακα 1 (Κανονισμός ΕΕ αριθ.37/2010) .

Πίνακας 1 : Επιτρεπόμενα αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) αριθ.37/2010

Αβιλαμυκίνη	Διυδρο-στρεπτομυκίνη	Κεφοπεραζόνη	Οξολινικό οξύ	Τιλμικοσίνη
Αμοξικιλίνη	Διφλοξακίνη	Κεφτοφιούρη	Οξυτετρακυκλίνη	Τουλαθρομυκίνη
Αμπικιλίνη	Δοξοκυκλίνη	Κλαβουλανικό οξύ	Παρομομυκίνη	Τριμεροπρίμη (χημειοθεραπευτικά)
Απραμυκίνη	Ενροφλοξακίνη	Κλοξακιλλίνη	Πενεθαμάτη	Τυλβασολίνη
Βακιλοπρίμη (χημειοθεραπευτικό)	Ερυθρομυκίνη	Κολιστίνη	Πιρλιμύκίνη	Τυλοσίνη
Βακιτρακίνη	Θειαμφαινικόλη	Λασαλοσίδη	Ριφαξιμίνη	Φαινοξυμεθυλοπενικιλίνη
Βαλνεμουλίνη	Καναμυκίνη	Λινκομυκίνη	Σαραφλοξακίνη	Φλορφαινικόλη
Βενζυλοπενικιλίνη	Κεφαζολίνη	Μαρβοφλοξακίνη	Σουλφοναμίδες (χημειοθεραπευτικά)	Φλουμεκίνη
Βιργινιαμυκίνη	Κεφακετρίλη	Μονενσίνη	Σπεκτινομυκίνη	Χλωροτετρακυκλίνη
Γαμιθρομυκίνη	Κεφαλεξίνη	Ναφκιλλίνη	Σπιραμυκίνη	Βαμβερμυκίνη
Γενταμικίνη	Κεφαλότιο	Νεομυκίνη	Στρεπτομυκίνη	Τιλδιπυροσίνη

³ Ενδιάμεσο προϊόν: «ζωοτροφή, που δεν είναι έτοιμη για να χορηγηθεί απευθείας ως τροφή στα ζώα χωρίς περαιτέρω επεξεργασία, αποτελούμενη από ομοιογενές μείγμα ενός ή περισσότερων κτηνιατρικών φαρμάκων αποκλειστικά με πρώτες ύλες ζωοτροφών ή σύνθετες ζωοτροφές, που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για την Παρασκευή φαρμακούχου ζωοτροφής» βλ. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>

Δανοφλοξακίνη	Κεφαπρίνη	Νοβοβιοκίνη	Τετρακυκλίνη	
Δικλοξακιλλίνη	Κεφκινόμη	Οξακιλλίνη	Τιαμουλίνη	

Τα αντιβιοτικά μπορούν να μεταφερθούν από τα ζώα και στα προϊόντα που προέρχονται από αυτά, όπως τα αυγά, το γάλα και τα παράγωγά τους. Στον πίνακα του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 37/2010, αρκετά συχνά τα αντιβιοτικά συνοδεύονται από φράσεις που απαγορεύουν τη χρήση τους σε ζώα που παράγουν αβγά για κατανάλωση από τον άνθρωπο (όπως αβιλαμυκίνη ή αμπικιλίνη) ή παράγουν γάλα (όπως απραμυκίνη) ή ορίζεται ανώτατο όριο κατάλοιπου στο γάλα (όπως αμοξικιλίνη ή αμπικιλίνη όπου ορίζεται στα 4 µg/kg) σε ένα ή περισσότερα είδη παραγωγικών ζώων.

2.1.1 ΟΡΙΑ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ

Τα όρια διάρκειας καθορίζουν το κατάλληλο χρονικό διάστημα για το οποίο ένα φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Τα αποδεκτά όρια από τον FDA για τα ζωικά φάρμακα απαιτεί να έχουν επιστημονική βάση για τα όρια διάρκειας, αλλά ο οργανισμός ενέκρινε πολλά αντιβιοτικά πολύ πριν από αυτές τις απαιτήσεις.

Ο FDA αναγνωρίζει ότι "μακροπρόθεσμη ή ανοικτή χρήση των ιατρικά σημαντικών αντιβιοτικών είναι ένα σημαντικό ζήτημα διαχείρισης" και ότι η επισήμανση ιατρικά σημαντικά αντιβιοτικά "για συνεχή ή απροσδιόριστη διάρκεια χρήσης δεν συνάδει με τη συνετή χρήση." Χρησιμοποιώντας το σωστό αντιβιοτικό για το βέλτιστο χρονικό διάστημα είναι θεμελιώδους σημασίας για την διαχείριση των αντιβιοτικών. Προστατεύει την υγεία των ζωικών τροφίμων, επιβραδύνει την εμφάνιση της αντίστασης, και μεγιστοποιεί την πιθανότητα επίτευξης της επιθυμητής κλινικής ανταπόκρισης.

Πολλές ετικέτες αντιβιοτικών επιτρέπουν πολύ μεγάλη ή απροσδιόριστη διάρκεια χρήσης, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να δοθούν σε ζώα για εβδομάδες ή μήνες ή ακόμα και επ'αόριστον. Επιπλέον, ορισμένα όρια διάρκειας συνδέονται με υποκειμενικούς ή κακώς καθορισμένους εξωτερικούς παράγοντες, όπως όταν το ζώο βιώνει «καιρούς άγχους». Καθώς ο οργανισμός FDA (Food and Drugs Administration) εργάζεται για να

καθορίσει κατάλληλα επιστημονικά όρια διάρκειας για όλα τα αντιβιοτικά ως μέρος του πενταετούς σχεδίου του για τη βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών σε ζώα παραγωγής, πρέπει να δώσει προτεραιότητα σε αυτές τις προσπάθειες που βασίζονται σε παραγόντες όπως η σπουδαιότητα κάθε αντιβιοτικού για την υγεία των ζώων.

Πίνακας 2 : Ποσοστό αντιβιοτικών για την καταπολέμηση ζωικών ασθενειών τα οποία δεν έχουν καθορισμένη διάρκεια χρήσης

Diseases for which antibiotics without duration limits are approved	Number of approved antibiotics without duration limits [†]	Availability of approved antibiotics with defined durations for use in... [†]		Disease identified by U.S. Department of Agriculture-led expert group as high priority for development of antibiotic alternatives [‡]
		...feed or water	...other administration routes (e.g., injection)	
Cattle				
Anaplasmosis	Few	None	Few	Yes
Bacterial enteritis	Few	Several	Several	-
Liver abscesses	Several	None	None	Yes
Pneumonia	Few	Several	Several	Yes
Swine				
Atrophic rhinitis	Several	Few	None	Yes
Pneumonia	Few	Several	Several	Yes
Intestinal parasites	Few	Non-antibiotic parasiticides available		-
Bacterial enteritis/swine dysentery	Several	Several	Few	Yes
Jowl abscesses (Group E Streptococci)	Few	Yes for other Streptococci/animal species		
Chickens				
Infectious coryza	Few	Several	N/A [§]	-
Chronic respiratory disease	Few	Several	N/A [§]	-
Necrotic enteritis/colibacillosis	Several	Few	N/A [§]	Yes
Fowl cholera	Few	Several	N/A [§]	-
Intestinal parasites	Few	Non-antibiotic parasiticides available		-
Coccidiosis	Few	Several	N/A [§]	Yes
Turkeys				
Coccidiosis	Few	Several	N/A [§]	Yes
Fowl cholera	Few	Several	N/A [§]	-

Σημείωση: ο πίνακας παρέχει μια επισκόπηση για τις ασθένειες των ζώων που έχουν ταυτοποιηθεί με T-UA για τις οποίες εγκρίνονται αντιβιοτικά χωρίς όρια διάρκειας, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη διαθεσιμότητα άλλων επιλογών θεραπείας για αυτές τις ασθένειες. "Λίγα" αναφέρεται σε ένα ή δύο εγκεκριμένα αντιβιοτικά. Το "αρκετές" δηλώνει τρία ή περισσότερα. Ο προσδιορισμός της διαθεσιμότητας βιώσιμων υποκατάστατων ενός αντιβιοτικού χωρίς όρια διάρκειας σε μια συγκεκριμένη κατάσταση απαιτεί πρόσθετα δεδομένα και πρέπει να πραγματοποιηθεί υπό την καθοδήγηση ενός κτηνιάτρου. Μπορεί κάθε υπάρχουσα επιλογή να μην είναι εφικτό υποκατάστατο. Για παράδειγμα, διαφορετικά στελέχη βακτηρίων μπορεί να προκαλέσουν πνευμονία και μπορεί να μην είναι όλα ευαίσθητα σε καθένα από τα διαθέσιμα αντιβιοτικά. Επιπλέον, ορισμένα αντιβιοτικά μπορούν να εγκριθούν μόνο για συγκεκριμένες κατηγορίες παραγωγής ή συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες ζώων. Ωστόσο, η συλλογή νέων δεδομένων θα ήταν απαραίτητη για ορισμένα αντιβιοτικά. Και επειδή η δημιουργία νέων δεδομένων απαιτεί χρόνο και πόρους, η FDA πρέπει να δώσει την υψηλότερη προτεραιότητα σε αυτήν τη διαδικασία σε εκείνα τα φάρμακα που είναι πιο κρίσιμα για την υγεία των ζώων και της δημόσιας υγείας.

2.1.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΩΝ

Ο αριθμός των DDD(defined daily dose)που καταναλώνονται για κάθε ένα ,η αντιβιοτική ουσία υπολογίστηκε διαιρώντας την ποσότητα που καταναλώνεται σε γραμμάρια της ουσίας από την τιμή DDD που αποδίδεται σε αυτήν την ουσία: Αριθμός DDDs = γραμμάρια δραστικής ουσίας / ειδική ουσία DDD. Η συνολική ποσότητα σε γραμμάρια λαμβάνεται πολλαπλασιάζοντας την ισχύ κάθε δισκίου ή φιαλίδιο με τον αριθμό μονάδων ανά δέμα και τον αριθμό των πακέτων που καταναλώθηκαν. Η DDD η τιμή καθορίζεται κυρίως σε γραμμάρια, αλλά μπορεί να ορίζεται επίσης ως MU (εκατομμύρια μονάδες) για ορισμένες ουσίες. Για συνδυασμούς αντιβιοτικών με δύο ή περισσότερα ενεργά συστατικά, καθορίζεται η τιμή DDD ως UD (μοναδιαία δόση). Ένα δισκίο συνδυασμού προϊόντος με συγκεκριμένη ισχύ ορίζεται ως ένα UD. Για να παρούμε το DDD που καταναλώνεται από ένα συγκεκριμένο προϊόν συνδυασμού, ο συνολικός

αριθμός των UD διαιρείται με την τιμή DDD. Για χώρες που παρέδωσαν δεδομένα στο επίπεδο ουσίας και κατά DDD, αντίστροφα ο υπολογισμός έγινε χρησιμοποιώντας τιμές DDD για να ληφθεί ο συνολικός αριθμός τόνων. Ο παρονομαστής (μέγεθος πληθυσμού) για κάθε μια χώρα αποκτήθηκε από την έκδοση 2017 της βάσης δεδομένων του World Population Prospect για όλες τις χώρες εκτός από τα κράτη μέλη της ESAC-Net όπου καθορίζονται συγκεκριμένοι πληθυσμοί από τον πάροχο δεδομένων (Ευρωπαϊκό Κέντρο για Χρησιμοποιήθηκε πρόληψη και έλεγχος ασθενειών). Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων για τον πληθυσμό της Παγκόσμιας Τράπεζας για τις άλλες χώρες και περιοχές της Ευρώπης του WHO, όπως αυτοί έχουν εγκριθεί πριν από τις χώρες και τις περιοχές μέσω του WHO Ευρωπαϊκό Περιφερειακό Γραφείο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τη βάση δεδομένων για τον πληθυσμό της Παγκόσμιας Τράπεζας και τη βάση δεδομένων του World Population Prospect παρουσιάζει τον ίδιο παρονομαστή πληθυσμού, με εξαίρεση τρεις χώρες: τη Γεωργία, Μολδαβία και την Σερβία. Για αυτές τις χώρες, ο πληθυσμός προέρχεται από την βάση δεδομένων του πληθυσμού της Παγκόσμιας Τράπεζας. Για χώρες με ελλιπή κάλυψη δεδομένων, εκτελείται κατά τον υπολογισμό της κατανάλωσης με την εξαίρεση την Βολιβία, της Παραγουάης και του Περού.

2.2. ΕΠΙΤΡΕΠΟΜΕΝΑ ΟΡΙΑ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Δεδομένου ότι η εντατική εκτροφή πουλερικών είναι μια κοινή πρακτική σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, η χρήση σε ακατάλληλες υψηλότερες δοσολογίες αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι κοινή, φαινόμενο το οποίο οδηγεί στην συσσώρευση επιβλαβών υπολειμμάτων σε βρώσιμους ιστούς των πουλερικών. Κατά τη χορήγηση αντιβιοτικών στα κοτόπουλα οι ουσίες αυτές απορροφώνται στα έντερα και μεταφέρονται μέσω του αίματος σε ολόκληρο το σώμα, όπου φτάνουν στις ωοθήκες (ωοθυλάκια και ωοθήκες) που είναι υπεύθυνες για το σχηματισμό και την έκκριση του περιεχομένου των αυγών, αυξάνοντας έτσι τους κινδύνους απόθεσης καταλοίπων φαρμάκων στον κρόκο και την αλβουμίνη. Έχει αναφερθεί ότι οι φαρμακευτικές ουσίες εναποτίθενται ταχύτερα τόσο στον κρόκο όσο και στην αλβουμίνη του αυγού. Ωστόσο, το μοτίβο κατανομής και εναπόθεσης καταλοίπων ποικίλλει ανάλογα με τη σύνθεση και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των αντιμικροβιακών παραγόντων, τη φυσιολογία της κότας, τον σχηματισμό των αυγών και τη φύση του αυγού. Μελέτες έχουν δείξει στοιχεία μόλυνσης των αυγών των πουλερικών με διαφορετικές

συγκεντρώσεις καταλοίπων αντιβιοτικών.Για παράδειγμα, η εύρεση υπολειμμάτων νιτροφουρανίου (3-αμινο-2-οξαζολιδόνη) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σαλμονέλλωσης και άλλων βακτηριακών λοιμώξεων ,έχει επιβεβαιωθεί από τους Al-Ghamdi et al. (2000) και Amiri et al. (2014).

Η ανεξέλεγκτη χρήση αντιβιοτικών και η μη εφαρμογή κατάλληλων μέτρων για την αντιμετώπιση του φαινομένου οδήγησε επίσης στην παραγωγή κρέατος υποβαθμισμένης ποιότητας.Για παράδειγμα, η εύρεση σημαντικά υψηλών συγκεντρώσεων διαφορετικών αντιβιοτικών σε βρώσιμους ιστούς κοτόπουλων τα οποία έλαβαν φαρμακευτική αγωγή χωρίς τήρηση των θεσπισμένων κανόνων έχει αποδειχθεί από τους Kabir et al. και Hind et al.Ομοίως, αναφέρθηκε η συσσώρευση υπολειμμάτων οξυτετρακυκλίνης (88,217 ng/g) ,νορφλοξασίνης (18,32 ng/g),κινολονών (30,81μg/kg) και χλωραμφενικόλης (89,33–223,05 μg/kg) στο κρέας κοτόπουλου.Επιπλέον, η παρουσία υπολειμμάτων αμινογλυκοσίδης, τετρακυκλίνης,κινολόνης και σουλφοναμίδης σε φρέσκα, τοπικά κατεψυγμένα και εισαγόμενα κατεψυγμένα κοτόπουλα προς πώληση επιβεβαιώθηκε από τους Karmi et al.

Table 4. Permitted MRLs for various drugs in poultry products.

Antimicrobial agents	Derivatives	MRL ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Poultry item	Legislating authorities	References
Sulfonamides	—	100	Tissues, eggs	Council Regulation (EEC), Codex Alimentarius, FAO/WHO and Code of Federal Regulations	[25]
	Sulfadiazine	100	Eggs	Codex Alimentarius Commission	[47]
	Chloramphenicol	0	Liver, muscles	European Union (EU)	[48]
Beta-Lactams	Benzylpenicillin (penicillin G)	50	Kidney, liver	FAO/WHO	[49]
Quinolones/ flouroquinolones	Ciprofloxacin + enrofloxacin	200	Liver		[36]
		100	Muscles	European Union	
		300	Kidneys		
Aminoglycosides	Flumequine	50	Skin, fat		[31]
		500	Muscles, liver	European Union, Health Canada Veterinary Drugs Directorate, Australia	[36]
	Neomycin	5000	Kidney	European Union	
		10000		Health Canada Veterinary Drugs Directorate, Australia	
		100–400	Eggs	USA	[45]
Tetracyclines	Chlortetracycline	100	Muscles/ meat	Holland	
		200		Germany	
		2000		France	
		300	Liver	European Union, Australia	[36,48]
		600		Health Canada Veterinary Drugs Directorate	
		6000		United States Food and Drug Administration (USFDA)	
		100	Kidney	European Union	
		1200		Health Canada Veterinary Drugs Directorate	
		100		European Union, Australia	
	Oxytetracycline	200	Muscles/ meat	Health Canada Veterinary Drugs Directorate	
				United States Food and Drug Administration	
				European Union	
		100–300	Liver	European Union	
				United States Food and Drug Administration	
				Health Canada Veterinary Drugs Directorate	
Doxycycline	300	Liver	European Union		
			100	Muscles	
			600	Kidney	
Sipromycin		200	Meat	Codex Alimentarius Commission	[74]

Πίνακας 3 : Επιτρεπόμενα ΑΟΚ για διάφορα φάρμακα σε προϊόντα πουλερικών.

2.3 ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Οι αντιμικροβιακές θεραπείες από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα έχουν χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για τον άνθρωπο αλλά και για την κτηνιατρική φροντίδα. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία ασθενών ζώων και για την εισαγωγή νέων χειρουργικών τεχνικών, καθιστώντας δυνατή, για παράδειγμα, την εκτέλεση καισαρική τομή σε βοοειδή σε αγροκτήματα. Ωστόσο, με την εντατικοποίηση της καλλιέργειας, η χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών επεκτάθηκε ώστε να συμπεριλάβει την πρόληψη των ασθενειών και τη χρήση ως αυξητικών παραγόντων (FAO, 2020).

Οι εκτιμήσεις της συνολικής ετήσιας παγκόσμια κατανάλωσης αντιμικροβιακών φαρμάκων στη ζωική παραγωγή ποικίλουν σημαντικά. Αυτό οφείλεται στην κακή παρακολούθηση και τη συλλογή δεδομένων σε πολλές χώρες. Για παράδειγμα μόνο 42 χώρες στον κόσμο διαθέτουν σύστημα συλλογής δεδομένων σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών στα ζώα. Η εκτιμώμενη παγκόσμια κατανάλωση αντιμικροβιακών στον τομέα της κτηνοτροφία κατά το έτος 2010 ήταν 63 151 τόνοι (FAO, 2020).

Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), κατά το έτος 2012 περισσότερα αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκαν σε ζώα παρά στους ανθρώπους σε παγκόσμια κλίμακα. Ο ΠΟΥ αναφέρει ότι περισσότερο από το ήμισυ της παγκόσμιας παραγωγής αντιβιοτικών χρησιμοποιήθηκε σε ζώα εκτροφής. Μέσα σε τρεις δεκαετίες, η χρήση φαρμάκων τύπου πενικιλίνης σε ζώα εκτροφής αυξήθηκε κατά 600% και των τετρακυκλινών κατά 1500%. Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με τα ίδια στοιχεία, περισσότερο από το 70% των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν σε παραγωγικά ζώα, δεν στόχευαν στη θεραπεία των ασθενειών, αλλά χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες ανάπτυξης και αύξησης του σωματικού βάρους των ζώων καθώς και για την αποκατάσταση των συνεπειών στην υγεία των ζώων που προκλήθηκαν από τον μεγάλο αριθμό τους σε περιορισμένο χώρο, το αυξημένο άγχος και τις ανθυγιεινές συνθήκες που επικρατούν στο εκτροφείο. (Mohanta & Garg, 2012)

2.4 ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Τριάντα (30) από τις ευρωπαϊκές χώρες κατά το έτος 2016, διέθεσαν δεδομένα σχετικά με τις πωλήσεις κτηνιατρικών αντιμικροβιακών φαρμάκων στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency) (EMA, Eighth ESVAC report).

Στην παρακάτω εικόνα, απεικονίζονται οι συνολικές πωλήσεις των συμμετεχόντων χωρών, με τη βοήθεια μίας χρωματικής κλίμακας 10 βαθμίδων, όπου η πιο ανοικτή απόχρωση (κρεμ) αντιστοιχεί σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 2,9 mg/PCU και η πιο σκούρα απόχρωση (καφέ- πορτοκαλί) σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 453,4 mg/PCU.

Εικόνα 14: Χωρική κατανομή των συνολικών πωλήσεων κατά το 2016, όλων των αντιμικροβιακών φαρμάκων για παραγωγικά ζώα για 30 ευρωπαϊκές χώρες.



Πηγή: EMA, Eighth ESVAC report

Παρατηρείται ότι οι χώρες με τη μεγαλύτερη πώληση αντιμικροβιακών κτηνιατρικών φαρμάκων είναι η Ισπανία, η Ιταλία και η Κύπρος, ενώ ακολουθεί η Πορτογαλία, η Ουγγαρία, η Βουλγαρία, το Βέλγιο και η Πολωνία.

Πίνακας 4: Ετήσιες πωλήσεις κτηνιατρικών αντιμικροβιακών παραγόντων για είδη προς παραγωγή τροφίμων, σε mg/PCU, για 30 ευρωπαϊκές χώρες, από το 2010 έως το 2016

Country	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Trends 2010-2016
Austria	62.9	54.5	54.9	57.2	56.3	50.7	46.1	
Belgium	180.1	175.3	163.1	156.6	158.3	150.1	140.1	
Bulgaria ²		92.6	98.9	116.1	82.9	121.9	155.3	
Croatia					113.2	100.0	92.9	
Cyprus		407.6	396.5	425.8	391.5	434.2	453.4	
Czech Republic ³	94.3	83.0	79.8	82.2	79.5	68.1	61.2	
Denmark	47.5	42.6	44.1	44.9	44.2	42.2	40.8	
Estonia	70.9	70.7	62.9	70.4	77.1	65.2	64.0	
Finland	22.7	21.9	21.8	22.4	22.3	20.4	18.6	
France	136.0	116.5	102.7	95.0	107.0	70.2	71.9	
Germany		211.5	204.8	179.7	149.3	97.9	89.2	
Greece						57.2	63.5	
Hungary	269.9	192.5	245.8	230.7	193.1	211.4	187.1	
Iceland	7.3	6.6	5.9	5.3	5.2	5.0	4.7	
Ireland	51.5	46.5	55.0	55.9	47.6	51.0	52.1	
Italy	421.1	371.0	341.0	301.6	332.4	322.0	294.8	

Country	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Trends 2010-2016
Latvia	39.5	36.7	41.5	37.7	36.7	37.6	29.9	
Lithuania	48.2	41.3	39.2	29.1	35.5	35.1	37.7	
Luxembourg			43.2	52.1	40.9	34.6	35.5	
Netherlands ⁴	146.1	113.8	74.9	69.9	68.4	64.4	52.7	
Norway	4.0	3.6	3.8	3.6	3.1	2.9	2.9	
Poland		127.3	135.2	151.5	140.8	138.9	129.4	
Portugal ⁵	177.9	161.8	156.9	187.2	201.6	170.2	208.0	
Romania ⁶					109.0	100.5	85.2	
Slovakia ⁷		43.7	43.3	59.3	65.9	51.0	50.4	
Slovenia	46.9	46.1	37.0	22.4	33.4	26.4	30.3	
Spain ⁸	259.5	335.8	302.4	317.1	418.8	402.0	362.5	
Sweden	15.2	13.6	13.5	12.7	11.5	11.8	12.1	
Switzerland					56.9	50.6	46.6	
United Kingdom ⁹	67.9	51.1	66.3	62.1	62.1	56.7	45.0	

Πηγή: EMA, Eighth ESVAC report

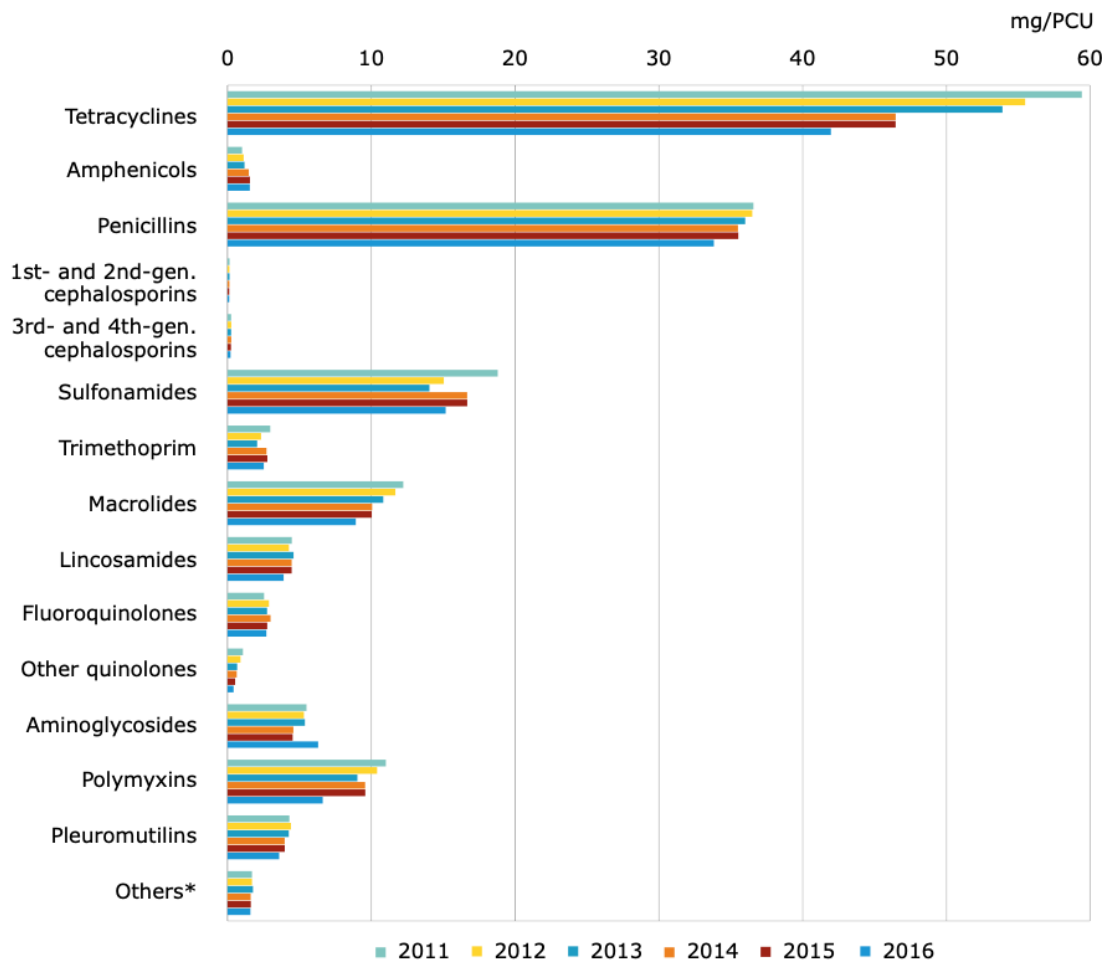
Στον παραπάνω πίνακα 2, παρουσιάζονται οι ετήσιες πωλήσεις κτηνιατρικών αντιμικροβιακών παραγόντων για είδη ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, σε mg / PCU, για 30 ευρωπαϊκές χώρες, από το 2010 έως το 2016. Στην τελευταία στήλη του πίνακα είναι το γράφημα που απεικονίζει τη ετήσια κίνηση των πωλήσεων για κάθε χώρα, με τη μορφή ιστογράμματος. Για το σύνολο των 25 ευρωπαϊκών χωρών που ανέφεραν δεδομένα πωλήσεων στο ESVAC για όλα τα έτη από το 2011 ως το 2016, παρατηρήθηκε

μείωση πωλήσεων κατά 20% περίπου (mg/PCU). Παρατηρήθηκε πτώση των πωλήσεων άνω του 5% για 16 από τις 25 χώρες αλλά και αύξηση άνω του 5% για 6 από τις 25. (Eighth ESVAC report).

Σημειώνεται, ωστόσο, ότι τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ταχειρίζεται κανείς με προσοχή, καθώς παρουσιάζονται και αστάθμητοι παράγοντες. Όπως για παράδειγμα είναι Ισπανία, η οποία άλλαξε τον τρόπο συλλογής των δεδομένων των πωλήσεων το 2014. Η κατακόρυφη αύξηση των πωλήσεων των αντιμικροβιακών φαρμάκων μπορεί να αιτιολογηθεί από αυτή τη μεταβολή, ενώ τα δοσμένα στοιχεία πωλήσεων κατά την περίοδο 2011-2013 πιθανότατα έχουν υποτιμηθεί. Η Ισπανία παρουσιάζει από τις υψηλότερες καταναλώσεις αντιμικροβιακών μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών που συμμετέχουν στο ESVAC και η βιομάζα των ζώων είναι από τις μεγαλύτερες. Επίσης, προβλήματα παρουσιάστηκαν και στα δεδομένα που παραχώρησε η Βουλγαρία για τα έτη 2011, 2012 και 2014, η Πορτογαλία (2010-2014), η Σλοβεκία (2011-2012), καθώς επίσης η Τσεχία και η Ολλανδία, που άλλαξαν μέθοδο συλλογής δεδομένων πωλήσεων από το 2013 και μετά (EMA, Eighth ESVAC report). Η Ελλάδα έδωσε δεδομένα πωλήσεων μόνο για τα έτη 2015 και 2016, οπότε είναι δύσκολο να κριθεί η τάση πώλησης αντιβιοτικών στη χώρα.

Στο παρακάτω διάγραμμα 1, μορφή ραβδογράμματος, διακρίνεται η συγκεντρωτική μεταβολή των πωλήσεων των κυριότερων αντιβιοτικών φαρμάκων κατά την χρονική περίοδο 2011-2016 για τις 25 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης που κατέθεσαν τα δεδομένα τους στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Παρατηρείται μείωση των αντιβιοτικών από το 2011 ως το 2016 στο σύνολο, όπως και στις επιμέρους τάξεις αντιβιοτικών με εξαίρεση τις αμφενόλες, τις αμινογλυκοσίδες και τις φθοροκινόλες. Οι πωλήσεις των φθοροκινολών παρουσίασαν συνολική αύξηση 6%, αλλά είχαν ελαφρά διακύμανση κατά την περίοδο 2011-2016, με αύξηση 17,8% από το 2011 ως το 2014 και μείωση 9,8% από το 2011 ως το 2016. Η μείωση των πωλήσεων των κεφαλοσπορινών 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς έφθασε το 15% και των πολυμυξινών το 40% (EMA, Eighth ESVAC report).

Διάγραμμα 1: Μεταβολή συγκεντρωτικών πωλήσεων (mg/PCU) για τις 25 χώρες της ΕΕ (2011-2016)



Other antibacterials (classified as such in the ATCvet system).

Πηγή: EMA, Eighth ESVAC report

Οι τετρακυκλίνες, οι πενικιλίνες και οι σουλφοναμίδες ήταν οι κατηγορίες με τις περισσότερες πωλήσεις των αντιμικροβιακών φαρμάκων (mg / PCU) για ζώα προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων για τις 25 χώρες που συμμετείχαν στην έρευνα. Τα ποσοστά τους ήταν : 32% για τις τετρακυκλίνες, 26% για τις πενικιλίνες και 12% για τις σουλφοναμίδες (EMA, Eighth ESVAC report).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

3.1 ΛΟΓΟΙ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

Η μεγάλη πυκνότητα του ανθρώπινου πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα, έχει οδηγήσει στη δημιουργία μεγάλων μονάδων εκτροφής παραγωγικών ζώων. Στις μονάδες αυτές, τα ζώα σε μεγάλο ποσοστό, παρουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό κοινή μικροχλωρίδα και έχουν μεγάλη πιθανότητα να εκτεθούν στους ίδιους μολυσματικούς παράγοντες. Η στρατηγική διαχείρισης των λοιμώξεων που επιλέγεται συνήθως είναι επιθετική και περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικής θεραπείας (Landers et al., 2012)

Όπως αναφέρουν οι McEven & Fedorka-Cray (2002), τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σε παραγωγικά ζώα για τη θεραπεία ασθενειών, για την πρόληψη και τον έλεγχο κοινών νόσων και για την ενίσχυση της ανάπτυξης των ζώων. Την άποψη αυτή ενισχύει και το Institute of Medicine στην Ουάσιγκτον των ΗΠΑ, σύμφωνα με το οποίο (1999) οι διάφορες εφαρμογές αντιβιοτικών σε ζώα τροφίμων έχουν περιγραφεί ότι έχουν θεραπευτική χρήση, προφυλακτική χρήση και υποθεραπευτική χρήση. Τα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ενός ζώου που παρουσιάζει κλινική εικόνα της ασθένειας ή μια μεγάλης ομάδας ζώων. Ωστόσο, αυτές οι διάφορες χρήσεις είναι συχνά αόριστες. Οι ορισμοί για κάθε τύπο χρήσης ποικίλλουν και η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων εφαρμόζεται συχνά ταυτόχρονα σε ολόκληρους πληθυσμούς ζώων. Για παράδειγμα, σύμφωνα με το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA), με δεδομένα του 2007, το 16% όλων των αγελάδων γαλακτοπαραγωγής στις ΗΠΑ έλαβαν κατά τη διάρκεια του έτους αντιβιοτική θεραπεία επειδή νόσησαν με μαστίτιδα, αλλά σχεδόν όλες οι αγελάδες γαλακτοπαραγωγής έλαβαν ενδομυϊκές εγχύσεις προφυλακτικών δόσεων αντιβιοτικών, μετά από κάθε γαλουχία, για την πρόληψη και τον έλεγχο της πιθανής μελλοντικής μαστίτιδας - κυρίως με πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ή άλλα φάρμακα βήτα-λακτάμης. Ομοίως, με δεδομένα του 2000, (USDA, 2000) το 15% των βοοειδών (μοσχάρια) που εκτρέφονταν για το κρέας τους, έλαβαν αντιβιοτικά για τη θεραπεία επειδή παρουσίασαν αναπνευστική νόσο, αλλά θεραπευτικές δόσεις αντιβιοτικών χορηγήθηκαν επίσης στο 10% των φαινομενικά υγιών μόσχων για τον μετριασμό των αναμενόμενων εστιών της αναπνευστικής νόσου. Επίσης, την ίδια χρονική περίοδο, στο 42% των μοσχαριών που προορίζονταν για κρεατοπαραγωγή χορηγήθηκε μέσω των τροφών τυλοσίνη - ένα

κτηνιατρικό φάρμακο μακρολίδης - για την πρόληψη αποστημάτων του ήπατος, που επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη. Το 88% των αναπτυσσόμενων χοίρων στις ΗΠΑ κατά το 2000 έλαβαν αντιβιοτικά ενσωματωμένα στην τροφή τους για την πρόληψη ασθενειών και για ενίσχυση της ανάπτυξης τους, η πλειοψηφία των οποίων ήταν τετρακυκλίνες ή τυλοσίνη (Landers et al., 2012).

Η χρήση αντιβιοτικών στα ζώα στις περισσότερες χώρες απαιτεί κτηνιατρική συνταγή. Ωστόσο, δεν είναι σπάνιο να λαμβάνονται ατομικές αποφάσεις θεραπείας από απλούς εργαζόμενους σε αγροκτήματα ή από τους ιδιοκτήτες και να χορηγούνται αντιμικροβιακά φάρμακα με προσωπική ευθύνη και κρίση (Landers et al., 2012).

Δώδεκα κατηγορίες αντιμικροβιακών – αντιβιοτικά με βάση το αρσενικό, πολυπεπτίδια, γλυκολιπίδια, τετρακυκλίνες, ελφαμυκίνες, μακρολίδες, λινκοσαμίδες, πολυαιθέρες, βήτα-λακτάμες, κινολοξονίνες, στρεπτογραμμίνες και σουλφοναμίδια - μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διαφορετικούς χρόνους στον κύκλο ζωής των πουλερικών, των βοοειδών και των χοίρων. Ενώ ορισμένα από τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται σε ζώα δεν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θεραπεία της ανθρώπινης νόσου, πολλά, όπως οι τετρακυκλίνες, οι πενικιλίνες και τα σουλφοναμίδια, χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία λοιμώξεων στον άνθρωπο (Landers et al., 2012).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) από το 2005 έχει αναπτύξει κριτήρια και έχει δημοσιεύσει έναν κατάλογο στον οποίο έχει ομαδοποιήσει όλα τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε τρεις κατηγορίες: «κρίσιμα σημαντικά», «εξαιρετικά σημαντικά» και «σημαντικά» με βάση τη σημασία τους στη θεραπεία των ανθρώπινων νοσημάτων. Η λίστα αυτή αναθεωρήθηκε κατά τα έτη 2007, 2009, 2011, 2013, 2016 και 2018 ώστε να παραμένει επίκαιρη (WHO, 2019).

Σημειώνεται ότι ορισμένες άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται στη κτηνοτροφία δεν έχουν οδηγήσει σε παρόμοιες ανησυχίες σχετικά με τη μετάδοση της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στους ανθρώπους. Για παράδειγμα, μερικά από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στα μηρυκαστικά είναι τα ιονοφόρα, μια χαρακτηριστική κατηγορία αντιβιοτικών που μεταβάλλουν την εντερική χλωρίδα, ώστε να βελτιστοποιήσουν τη χρήση των θρεπτικών ουσιών και να επιτύχουν τη βέλτιστη διαθεσιμότητα ενέργειας και αμινοξέων. Τα περισσότερα από τα τα μοσχάρια που προορίζονται για την παραγωγή κρέατος και ορισμένες αγελάδες γαλακτοπαραγωγής λαμβάνουν τα ίδια φάρμακα τακτικά στη διατροφή τους. Λόγω του ειδικού τρόπου δράσης

τους, τα ιονοφόρα δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ποτέ σε ανθρώπους ή θεραπευτικά σε ζώα. Ενώ ορισμένα βακτήρια είναι εγγενώς ανθεκτικά σε αυτά τα φάρμακα, προς το παρόν, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η αντίσταση στα ιονοφόρα είναι μεταβιβάσιμη ή ότι η χορήγηση μαζί με άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών φαρμάκων προκαλεί αυξημένα προβλήματα ανθεκτικότητας (Landers et al., 2012).

3.2 ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η κατάχρηση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία αλλά και στην ιατρική έχει πολύ σημαντικές επιπτώσεις για τον άνθρωπο και την ποιότητα ζωής του. Αρκετοί μικροοργανισμοί αναπτύσσουν μηχανισμούς αντοχής έναντι των αντιμικροβιακών ουσιών και, έτσι, η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων περιορίζεται ή εξαλείφεται. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις, οι μικροοργανισμοί αυτοί είναι παθογόνοι και υπεύθυνοι για την εκδήλωση ζωοανθρωπονόσων και τροφιμογενών νοσημάτων ή συμβιωτικοί μικροοργανισμοί που από τα ζώα εισέρχονται στο περιβάλλον και την τροφική αλυσίδα και μεταβιβάζονται στον άνθρωπο (Ζδράγκας, 2018).

Διεθνείς, εθνικές και τοπικές εκστρατείες έχουν αναπτυχθεί με σκοπό να προωθήσουν την ορθή διαχείριση των αντιβιοτικών και να ενθαρρύνουν τη συνετή χρήση. Προσπαθούν να περιορίσουν την περιττή έκθεση των μικροοργανισμών σε αντιβιοτικά, με απώτερο στόχο τη διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους για σοβαρές και απειλητικές για την ανθρώπινη ζωή λοιμώξεις. Οι κλινικοί ιατροί καλούνται να εξισορροπήσουν τον χρηστικό στόχο της διατήρησης της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών με την ηθική υποχρέωση απέναντι σε ασθενείς που παρουσιάζουν παθήσεις και μπορεί να επωφεληθούν από τη χρήση αντιβιοτικών (Landers et al, 2012).

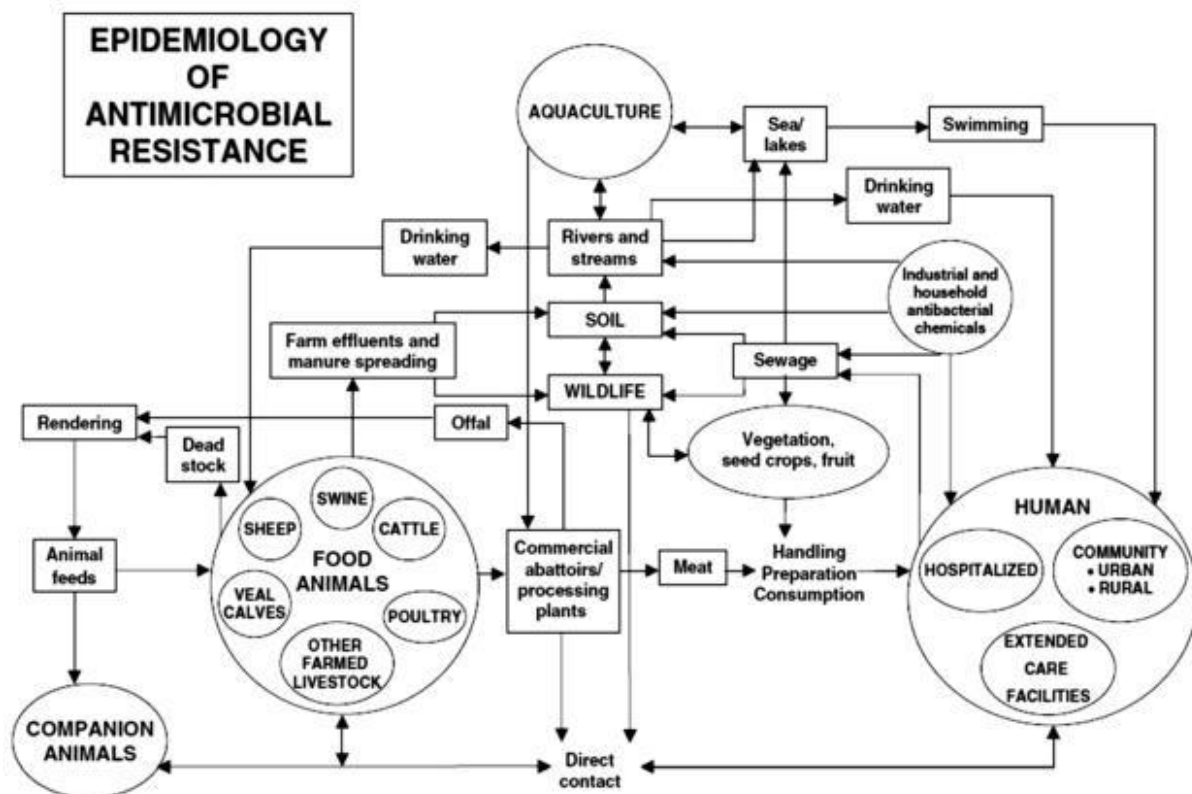
Οι συζητήσεις για τη δημόσια πολιτική αυτού του ζητήματος, δεδομένων των διαφορετικών συμφερόντων των ενδιαφερομένων μερών και της ανεπαρκούς έρευνας μέχρι σήμερα, είναι συχνά αμφιλεγόμενες και εξαιρετικά πολωμένες (Landers et al, 2012).

3.2.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά αποτελεί μία επικείμενη κρίση για τη δημόσια υγεία. Αποτελεί μία εγγενής συνέπεια της συχνής έκθεσης στις αντιβιοτικές ενώσεις και προκύπτει ως αποτέλεσμα της φυσική επιλογής. Παρουσία αντιβιοτικών, μεμονωμένοι οργανισμοί μέσα μία ή περισσότερες αποικίες βακτηρίων μπορούν να φέρουν επωφελείς μεταλλάξεις που καθιστούν τα αντιβιοτικά αναποτελεσματικά και παρέχοντας, με αυτό τον τρόπο, πλεονέκτημα επιβίωσης στο μεταλλαγμένο στέλεχος. Οι επωφελείς μεταλλάξεις μπορούν να μεταφερθούν μέσω ανταλλαγής πλασμιδίων εντός της βακτηριακής αποικίας με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό του χαρακτηριστικού της αντίστασης (Landers et al, 2012).

Είναι μία διαδικασία εύκολη, συχνή, που δεν διακρίνει αν πρόκειται για παθογόνους ή μη παθογόνους οργανισμούς, αφού συντελείται μέσω της ανταλλαγής γενετικού υλικού και ευνοείται από την υψηλή βακτηριακή πυκνότητα (Ζδράγκας, 2018). Στην πραγματικότητα, η εμφάνιση αντοχής έχει παρατηρηθεί μετά την εισαγωγή κάθε νέας κατηγορίας αντιβιοτικών (Landers et al., 2012).

Για να γίνει κατανοητό με ποιους τρόπους η χρήση αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά, είναι σημαντικό να εξεταστεί η περίπλοκη αλληλεπίδραση στοιχείων του φυσικού περιβάλλοντος (π.χ. αέρας, έδαφος και νερό) με κοινωνικές ανταλλαγές (π.χ., μεταξύ ζώων σε ένα κοπάδι, αγρότες και ζώα, και κατοικίδια πουλερικά και μεταναστευτικά πτηνά), στα στάδια επεξεργασίας (π.χ. γεωργικές δραστηριότητες, μεταφορά και αποθήκευση), και σε πρότυπα ανθρώπινης χρήσης (π.χ. παρασκευή τροφίμων, κατανάλωση κρέατος και ευαισθησία σε λοίμωξη)



Σχήμα 1 : Επιδημιολογικό διάγραμμα μετάδοσης της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών

Η χρήση αντιβιοτικών σε ζώα μπορεί να έχει άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία: οι άμεσες επιδράσεις είναι εκείνες που μπορούν να συνδεθούν αιτιώδη με την επαφή με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια από παραγωγικά ζώα και έμμεσες επιπτώσεις είναι αυτές που προκύπτουν από την επαφή με ανθεκτικούς οργανισμούς που έχουν εξαπλωθεί σε διάφορα συστατικά του οικοσυστήματος (π.χ. νερό και έδαφος) ως αποτέλεσμα της χρήσης αντιβιοτικών στα ζώα αυτά.

Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα διάφορα αντιβιοτικά έχει, επίσης, οικονομικές συνέπειες τόσο στο υγειονομικό σύστημα όσο και στο άτομο που ασθενεί. Όταν οι λοιμώξεις δεν μπορούν πλέον να αντιμετωπιστούν με αντιβιοτικά πρώτης γραμμής, πρέπει να χρησιμοποιούνται πιο ακριβά φάρμακα. Επίσης, η μεγαλύτερη διάρκεια της ασθένειας και της θεραπείας, συχνά στα νοσοκομεία, αυξάνει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης σε μεγάλο βαθμό, ενώ, παράλληλα, επιβαρυνεί οικονομικά τις οικογένειες και τις κοινωνίες. Τέλος, η αντοχή στα αντιβιοτικά θέτει σε κίνδυνο τα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής. Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων, η χημειοθεραπεία και οι χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η καισαρική τομή, γίνονται πολύ πιο επικίνδυνες χωρίς

αποτελεσματικά αντιβιοτικά για την πρόληψη και τη θεραπεία πιθανών λοιμώξεων (WHO, 2020).

3.2.1.1 ANTOXH ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΖΩΟΑΝΡΘΩΠΟΝΟΣΟΥΣ ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΜΟΓΕΝΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Στοιχεία ότι η χρήση αντιβιοτικών σε τρόφιμα ζώων μπορεί να οδηγήσει σε ανθεκτικές στα αντιβιοτικά λοιμώξεις στον άνθρωπο υπήρχαν εδώ και αρκετές δεκαετίες. Οι συσχετίσεις μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών σε παραγωγικά ζώα και του επιπολασμού των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων που απομονώνονται από αυτά τα ζώα έχουν ανιχνευθεί σε μελέτες παρατήρησης καθώς και σε τυχαίοποιημένες δοκιμές. Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια ζωικής προέλευσης έχουν παρατηρηθεί στο περιβάλλον που περιβάλλει τις κτηνοτροφικές μονάδες, σε προϊόντα κρέατος, γάλα και αυγά που διατίθενται για αγορά σε καταστήματα λιανικής διατροφής και, επίσης, έχουν γίνει αιτία λοιμώξεων σε ανθρώπους (Landers et al., 2012).

3.2.1.2 ANTOXH ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Οι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί που αποικούν το έντερο των θηλαστικών ζώων, άρα και των παραγωγικών ζώων, ανέρχονται σε έναν αριθμό που προσεγγίζει τους 10^{10} αερόβιους και σχεδόν άλλους τόσους αναερόβιους μικροοργανισμούς/ml περιεχομένου, κυρίως βακτήρια. Το γεγονός ότι οι συμβιωτικοί οργανισμοί μπορούν να αναπτύξουν ανοχή στα αντιβιοτικά αποτελεί πρόβλημα, καθώς θα εισέλθουν στο περιβάλλον και στην τροφική αλυσίδα σχεδόν ανεξέλεγκτα. Για παράδειγμα, τόσο το κρέας όσο και τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης μολύνονται με τα συμβιωτικά βακτήρια, άρα αποτελούν και ένα τρόπο μεταβίβασης των ανθεκτικών βακτηρίων στον άνθρωπο (Ζδράγκας, 2018).

3.2.2 ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Υπολογίζεται ότι τα αντιβιοτικά που χορηγούνται τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους αποβάλλονται από τον οργανισμό χωρίς να μεταβολισθούν, σε ποσοστό 75-90%. Αυτό συνεπάγεται, ότι κτηνοτροφικά λύματα, από μονάδες στις οποίες χορηγούνται στα ζώα αντιβιοτικά για οποιονδήποτε λόγο αλλά και από σφαγεία είναι επιβαρυνμένα με αντιμικροβιακές ουσίες. Είναι απόβλητα που απαιτούν ειδική επεξεργασία, καθώς μπορούν να επιμολύνουν τα ύδατα, το έδαφος και τις καλλιέργειες (Ζδράγκας, 2018).

Οι επιπτώσεις της διαφυγής των αντιβιοτικών στο περιβάλλον δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς. Ωστόσο, οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί αποδέχονται ότι ο ρυθμός με τον οποίο τα αντιβιοτικά καταστρέφονται στην κοπριά που δημιουργούν τα ζώα διαφοροποιείται από τον ρυθμό που αναγράφεται στην άδεια έγκρισης. Αιτία αυτής της διαφοροποίησης είναι ότι τα αντιβιοτικά συνδέονται χημικά με την οργανική ύλη και ο ρυθμός με τον οποίο καταστρέφονται επιμηκύνεται σημαντικά (Ζδράγκας, 2018).

Η χρησιμοποίηση των λυμάτων μίας κτηνοτροφικής μονάδας στη γεωργία, είτε ως λίπασμα είτε για άρδευση, συχνά βοηθάει στη διοχέτευση των αντιβιοτικών στη τροφική αλυσίδα (Ζδράγκας, 2018).

Η παραμονή των αντιβιοτικών στο έδαφος είναι συνάρτηση της υδατοδιαλυτότητας, της φωτοσταθερότητας, της προσρόφησής τους από τα στερεά του εδάφους και τη βιοαποικοδόμησή τους. Η ποσότητα των αντιβιοτικών που δεσμεύουν τα εδάφη εξαρτάται τόσο από το αντιβιοτικό σκεύασμα και τα χαρακτηριστικά του, όσο και από τις ιδιότητες του εδάφους. Αυτές οι ιδιότητες σχετίζονται με την αντιβιοτική χημική δομή, το pH του εδάφους, την διαλυτότητα στο νερό, καθώς την περιεκτικότητα σε πηλό και την οργανική ύλη του εδάφους. Σε όξινα εδάφη, τα βασικά αντιβιοτικά αποκτούν πρωτόνια και μετατρέπονται σε κατιόντα (NH_3), ενώ τα όξινα αντιβιοτικά παραμένουν μη ιονισμένα (HOOC). Στα βασικά εδάφη, τα βασικά τα αντιβιοτικά παραμένουν μη ιονισμένα (NH_2), ενώ τα όξινα ιονίζονται (OOO). Τα ουδέτερα αντιβιοτικά, όπως ορισμένα σουλφοναμίδια και οι τετρακυκλίνες, μπορεί να υπάρχουν ως ανιόντα, κατιόντα ή / και αμφιτεριόντα (OOC AMHt), αναλόγως με το pH του μέσου. Τα κατιονικά αντιβιοτικά δεσμεύονται στο έδαφος (Arnold et al., 1998), ενώ τα όξινα και τα ουδέτερα αντιβιοτικά, δεσμεύονται στο έδαφος μέσω της μη ιοντικής αλληλεπίδρασης. Τα αντιβιοτικά δύναται να προσροφηθούν σε επιφάνειες σπασμένων δεσμών, στα βασικά επίπεδα του οξυγόνου και του υδροξυλίου και

σε ορυκτά άλατα με αναλογία 1:1, αλλά επίσης και εντός διαστημάτων μεταξύ των ορυκτών σε αναλογία 2:1 (Nowara et al., 1997). Η ενροφλοξασίνη απορροφάται μεταξύ των στρωμάτων του ορυκτού αργίλου, προκαλώντας έτσι την απόσταση μεταξύ των ορυκτών αργίλου με αναλογία 2:1.

Ενώ ορισμένα αντιβιοτικά όπως η τυλοσίνη, η βερμικουμυκίνη και η ερυθρομυκίνη, αποικοδομούνται πλήρως εντός χρονικού διαστήματος 30 ημερών σε θερμοκρασίες από 20 έως 30C, μόνο ένα μικρό ποσοστό των άλλων τύπων αντιβιοτικών, όπως η σιπροφλοξασίνη, η οφλοξακίνη, η σαραφλοξασίνη και η βιργινιαμυκίνη διασπώνται ακόμη και μετά από το διάστημα των 30 έως 80 ημερών. Αναλόγως λοιπόν της χημικής τους σύστασης, μερικά από αυτά τα αντιβιοτικά είναι περισσότερο ανθεκτικά στο περιβάλλον από άλλα. Επιπλέον, σημαντικός παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται άμεσα η διαδικασία της βιοαποικοδόμησης είναι η θερμοκρασία. Χαμηλότερες θερμοκρασίες, οδηγούν στην μείωση της ταχύτητας υποβάθμισης. Η αργή βιοαποικοδόμηση των αντιβιοτικών σε χαμηλές θερμοκρασίες, θα μπορούσε να αποτελέσει αιτία ανησυχίας σε βόρειες χώρες, όπως στις βόρειες κλιματικές καταστάσεις των Ηνωμένων Πολιτειών, τις χώρες όπως ο Καναδάς και άλλες περιοχές του κόσμου, όπου συχνά εφαρμόζεται κοπριά αργά το φθινόπωρο ή το χειμώνα, όταν οι θερμοκρασίες είναι χαμηλές και το έδαφος μπορεί να καταψυχθεί. Υπό αυτές τις συνθήκες, τα αντιβιοτικά στην κοπριά ή στο χώμα θα παραμείνουν περισσότερο χρονικό διάστημα, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες διάδοσης στο περιβάλλον(Weerasinghe and Towner, 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στα παραγωγικά ζώα, όπως ήδη αναφέρθηκε, δύναται να μεταφερθούν και στα ζωϊκά προϊόντα όπως είναι το κρέας, τα αυγά και το γάλα, αλλά και στα τρόφιμα που χρησιμοποιούν σαν πρώτη ύλη τα προϊόντα αυτά όπως είναι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αλλαντικά, τα προϊόντα αρτοποιίας κλπ. Διάφορες έρευνες έχουν ανιχνεύσει κατάλοιπα αντιβιοτικών σε τρόφιμα, τα οποία μέσω της τροφικής αλυσίδας μεταφέρονται και στον καταναλωτή.

Τα αντιβιοτικά που μεταφέρονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της κατανάλωσης ζωικών προϊόντων μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες όπως αλλεργικές αντιδράσεις, διάρροια, τυφοειδής πυρετός και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, του δέρματος, των οστών και του συνδέσμου των οστών (Kurrey et al., 2019).

Τα τρόφιμα ζωϊκής προέλευσης είναι επίσης και φορείς βακτηρίων που έχουν αναπτύξει αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα και μέσω της τροφικής αλυσίδας μεταφέρονται και στη χλωρίδα του ανθρώπου. Ακόμη και αν δεν είναι παθογόνοι μικροοργανισμοί, η μεταβίβαση του γονιδίου αντοχής στο ανθρώπινο μικροβιακό φορτίο, μπορεί να απειλήσει την ανθρώπινη υγεία.

4.2 ΑΥΓΑ

Ο Yamaguchi και οι συνεργάτες τους (2017) πραγματοποίησαν μία μελέτη κατά τη χρονική περίοδο 2014-2015 σε βιετναμέζικα αυγά, τα οποία αγόρασαν σε καταστήματα (supermarkets) της πόλης Χο Τσι Μινχ. Επέλεξαν το Βιετνάμ γιατί είναι μία αναπτυσσόμενη χώρα όπου από το 2000 ως το 2012 η παραγωγή πουλερικών και αυγών σχεδόν διπλασιάστηκε. Ανώτερα επιτρεπόμενα όρια καταλοίπων έχουν καθοριστεί στη χώρα μόνο για έξι ουσίες (κολιστίνη, ερυθρομυκίνη, σπεκτινομυκίνη, τετρακυκλίνη και τυλοσίνη) (Yamaguchi et al, 2017).

Χρησιμοποίησαν 111 πακέτα αυγών από 11 διαφορετικές εταιρίες και έλεγξαν το επίπεδο 28 αντιβιοτικών των 111 δειγμάτων με τη μέθοδο της φασματομετρίας υγρής

χρωματογραφίας- διαδοχικής φασματομετρίας μαζών (LC-MS/MS). Δεκαέξι δείγματα βρέθηκαν θετικά στα αντιβιοτικά, συνολικά για οκτώ ενώσεις (Yamaguchi et al, 2017):

- ενροφλοξασίνη (φθοροκινολόνη με ευρύ φάσμα δράσης κατά Gram αρνητικών και θετικών βακτηρίων, όπως και του *Mycoplasma spp*) . Ανιχνεύθηκε σε οκτώ δείγματα με εύρος 2,4 -1485 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ εκ των οποίων τα δύο δείγματα παρουσίασαν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 1000 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.
- σιπροφλοξασίνη (κινολόνη, αντιβιοτικό ευρέως φάσματος) .Η σιπροφλοξίνη ανιχνεύτηκε στα πέντε από τα οκτώ θετικά δείγματα ενροφλοξασίνης
- νορφλοξασίνη (φθοροκινολόνη, με δραστικότητα κατά Gram θετικών και Gram αρνητικών αερόβιων παθογόνων βακτηρίων)
- σουλφαδιμεθοξίνη (παράγωγο του σουλφοναμίδιου)
- σουλφαμεθαζίνη (σουλφοναμίδιο, ευρύ φάσμα δράσης κατά Gram αρνητικών και θετικών βακτηρίων, εντεροβακτηρίων όπως *Escherichia coli*, *Shigella*, *Aerobacter*, *Actinobacillus*)
- σουλφανομομεθοξίνη (σουλφοναμίδιο)
- τιλμικοσίνη. Η τιλμικοσίνη ανιχνεύθηκε σε τρία δείγματα σε ένα εύρος 49-568 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.
- τριμεθοπρίμη

Ο Yamaguchi και οι συνεργάτες τους (2017) παρατήρησαν ότι δύο από τις 11 εταιρείες που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα είχαν αυγά που έφεραν κατάλοιπα αντιβιοτικών συχνά, για την ακρίβεια τα ποσοστά ανίχνευσης ήταν 56% και 60%. Αυτό το γεγονός, υποδηλώνει ότι η ρύθμιση της χρήσης αντιβιοτικών στις όρνιθες ωοτοκίες σε ορισμένες εταιρείες είναι τουλάχιστον ελλιπή (Yamaguchi et al, 2017).

Οι Jain & Yadav (2017) στο Jaipur της Ινδίας μελέτησαν τον κίνδυνο που παρουσιάζεται τα αυγά, καθώς και τα προϊόντα που παράγονται από αυγά να φέρουν ανθεκτικά βακτήρια που μέσω της τροφικής αλυσίδας θα περάσουν στον άνθρωπο. Μελέτησαν, λοιπόν, την αντοχή βακτηρίων που απομόνωσαν από αυγά, στα αντιβιοτικά. Χρησιμοποίησαν 132 δείγματα αυγών από διαφορετικά σημεία της πόλης Jaipur της Ινδίας. Απομονώθηκαν Gram αρνητικά εντεροβακτήρια, τα οποία υποβλήθηκαν σε δοκιμές για να ελεγχθεί αν παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε διαφορετικά αντιβιοτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν γαστρεντερική λοίμωξη. Βρέθηκε ότι τα βακτήρια που απομονώθηκαν από τα αυγά παρουσίασαν αντίσταση σε διάφορα

αντιβιοτικά, με το υψηλότερο ποσοστό να είναι στην κεφιζίμη σε ποσοστό 86,66%, ενώ το υψηλότερο ποσοστό ευαισθησίας παρουσιάστηκε έναντι της γενταμικίνης (100%), της λεβοφλοξασίνης και σιπροφλοξασίνης. Επίσης, οι περισσότεροι από τους μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν βρέθηκαν να είναι ανθεκτικά σε περισσότερα από ένα αντιβιοτικά. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι τα εμπορικά αυγά που καταναλώνονται ως τροφή μπορούν να φιλοξενούν ένα ή περισσότερα παθογόνα, ανθεκτικά σε πολλά φάρμακα. Αν καταναλωθούν ωμά, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες στους καταναλωτές, η θεραπεία των οποίων μπορεί να καταστεί δύσκολη (Jain & Yadav, 2017).

Ο Kurrey και οι συνεργάτες του (2019) σε έρευνα που διεξήγαγαν ασχολήθηκαν με την ταχεία ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των αντιβιοτικών φθοροκινολόνης σε κρόκους αυγού πουλερικών. Αυτή η κατηγορία αντιβιοτικών χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες ακόμη, σε μεγάλες ποσότητες στις πτηνοτροφικές μονάδες ως φάρμακο που προάγει την ανάπτυξη και και την παραγωγικότητα των πουλερικών. Η υπερβολική πρόσληψη αντιβιοτικών φθοροκινολόνης μέσω αυγών πουλερικών αλλά και κρέατος πουλερικών μπορεί να προκαλέσει αυξημένες αλλεργικές αντιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό αλλά και στην ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής στα αντιβιοτικά. Χρησιμοποιήθηκαν 20 κρόκοι αυγών του εμπορίου και φάρμας πουλερικών στο Raipur, Chhattisgarh της Ινδίας. Οι κρόκοι αφού διαλύθηκαν σε 10 ml μεθανόλης με τη βοήθεια υπερήχων ακολούθησε ανάλυση DST -FTIR (Diffuse Reflectance-Fourier Transform Infrared Spectroscopy) δηλαδή μέθοδος διάχυτης ανάκλασης υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier. Πρόκειται για μία νέα, απλή και εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδο για τον προσδιορισμό των σιπροφλοξασίνης (CIP) και νορφλοξασίνης (NOR), η οποία δεν απαιτεί συμπύκνωση και εκχύλιση. Από τα είκοσι δείγματα τα τρία δείγματα κρόκων ήταν θετικά στην παρουσία σιπροφλοξασίνης σε σημαντικές ποσότητες και τα δύο έναντι της παρουσίας νορφλοξασίνης (Kurrey et al, 2019).

4.3 ΓΑΛΑ ΚΑΙ ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Η ζύμωση των γαλακτομικών προϊόντων ενεργοποιείται συχνά από βακτήρια γαλακτικού οξέος (LAB), τα οποία είναι ευρέως διαδεδομένα στο φυσικό περιβάλλον και χρησιμοποιούνται συχνά στη βιομηχανία τροφίμων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα LAB βακτήρια μπορούν δυνητικά να διαδώσουν την αντοχή στα αντιβιοτικά σε ολόκληρη

την τροφική αλυσίδα. Για παράδειγμα, μπορεί κάποιο ή κάποια βακτήρια να αποκτήσουν ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια στο νωπό γάλα και στη συνέχεια το γονίδιο αυτό, με τη βοήθεια των μεταθετών στοιχείων, να μεταφερθεί σε άλλα βακτήρια κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των τροφίμων. Κατά την τελευταία δεκαετία, τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά LAB έχουν απομονωθεί συχνά από ζυμωμένα τρόφιμα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα, κρασί και κρέας. Περαιτέρω, έχουν ανιχνευθεί επίσης ανθεκτικά στα αντιβιοτικά γονίδια σε συζευκτικά πλασμίδια ή τρανσποζόνια (μικρές αλληλουχίες DNA που αντιγράφονται και τα αντίγραφα τους ενσωματώνονται σε τυχαίες θέσεις του γονιδιώματος), σε LAB, τα οποία ενδεχομένως οδηγούν σε οριζόντια μεταφορά γονιδίων, δηλαδή σε μετάδοση της γενετικής πληροφορίας από έναν οργανισμό σε έναν άλλο (Wang et al., 2019).

Ο Qin και οι συνεργάτες του (2013) έλεγξαν την αντοχή των βακτηρίων του γαλακτικού οξέος που απομόνωσαν από **γιαούρτι** εμπορίου στα αντιβιοτικά. Χρησιμοποίησαν 5 γιαούρτια διαφορετικής ετικέτας και οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν σε επίπεδο είδους. Συνολικά απομονώθηκαν 100 LAB, όπου ανάμεσα τους υπήρχαν 23 που ανήκαν στο *Lactobacillus delbrueckii spp bulgaricus*, 26 του *Lactobacillus casei* και 30 του *Streptococcus thermophilus*. Δοκιμάστηκε η ευαισθησία σε 7 αντιβιοτικά για όλα τα βακτήρια γαλακτικού οξέος που απομονώθηκαν. Η δοκιμή ευαισθησίας έδειξε ότι και τα 100 LAB παρουσίαζαν αντοχή στη γενταμικίνη και στη στρεπτομικίνη. Τα 42 ήταν ανθεκτικά στην βανκομικίνη. Όλα τα LAB ήταν ευαίσθητα στην παρουσία της κεφαλεξίνης, της ερυθρομικίνης, της τετρακυκλίνης και της οξυτετρακυκλίνης. Ωστόσο, εντοπίστηκαν, 9 γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων ανθεκτικότητας στην ερυθρομικίνη και στην τετρακυκλίνη (Qin et al, 2012).

Ο Wang και οι συνεργάτες του (2019) διερεύνησαν την αντοχή στα αντιβιοτικά των βακτηρίων γαλακτικού οξέος που απομόνωσαν από γαλακτομικά ζυμωμένα προϊόντα στο Tianjin (Τιεντσίν) στην Κίνα. Για την έρευνα τους χρησιμοποίησαν δείγματα εμπορικού **γιαουρτιού και τυριού**. Απομονώθηκαν 9 στελέχη (3 *Lactobacillus bulgarius* και 6 *Streptococcus thermophilus*). Αναλύθηκε η αντοχή των απομονωμένων στελεχών σε 4 αντιβιοτικά με τη μέθοδο διάχυσης δίσκων αντιβιοτικών σε άγαρ και τα γονίδια αντίστασης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας την τεχνική PCR και αλληλούχιση των προϊόντων της. Οκτώ από τα εννιά προϊόντα απομόνωσης ταυτοποιήθηκαν ως ανθεκτικά σε τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό και έξι προϊόντα απομόνωσης εμφάνισαν αντοχή σε

πολλαπλά φάρμακα.

Το ποσοστό εμφάνισης στελεχών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στη βανκομυκίνη, νεομυκίνη, γενταμυκίνη και στρεπτομυκίνη ήταν 11,1%, 77,8%, 66,7% και 44,4%, αντίστοιχα. Η παρουσία γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά βανκομυκίνη, αμινογλυκοσίδη-3'-Ο- φωσφορο τρανσφεράση και στη στρεπτομυκίνη ταυτοποιήθηκε σε 6 ανθεκτικά στελέχη. Τα *L. bulgaricus* και *S. thermophilus* που χρησιμοποιούνται σε γαλακτοκομικά προϊόντα μπορούν να φιλοξενήσουν γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά και να διαδώσουν την αντίσταση μέσω των τροφίμων (Wang et al, 2019).

4.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

Δεδομένου ότι η ανάπτυξη μηχανισμών ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά ισοδυναμεί με δυνητική απειλή για τη δημόσια υγεία, πολλές κυβερνήσεις και επαγγελματικές κοινότητες έχουν επανεξετάσει τα υπάρχοντα επιστημονικά στοιχεία και έχουν αναπτύξει συστάσεις για τον περιορισμό όλων των τύπων χρήσης αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης σε παραγωγικά ζώα. Ανάλογα με τη φύση και τη δικαιοδοσία κάθε ομάδας, τα ευρήματα ενδέχεται να παρέχουν κατευθυντήριες γραμμές βέλτιστης πρακτικής για χρήση αντιβιοτικών, προτεραιότητες για έρευνα σχετικά με την εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά, συστάσεις για νομοθετική δράση για τη ρύθμιση των διαδικασιών έγκρισης και επιτήρησης των φαρμάκων ή εκτελεστούς νόμους για την παρασκευή, διανομή και συνταγή των αντιμικροβιακών φαρμάκων (Landers et al., 2012)..

Ο **Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)** το 2020 για την πρόληψη και τον έλεγχο της εξάπλωσης της αντοχής στα αντιβιοτικά, προτείνει (WHO, 2020):

- Κατά την εκτροφή των ζώων να χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο υπό κτηνιατρική επίβλεψη.
- Να μην γίνεται χρήση αντιβιοτικών για την προώθηση της ανάπτυξης ή για την πρόληψη ασθενειών σε υγιή ζώα
- Να εμβολιάζονται τα ζώα ώστε να μειωθεί η ανάγκη για αντιβιοτικά και να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές λύσεις αντί για αντιβιοτικά όπου γίνεται
- Να προωθούνται και να εφαρμόζονται ορθές πρακτικές σε όλα τα στάδια παραγωγής και επεξεργασίας τροφίμων από ζωικές και φυτικές πηγές

- Να βελτιωθεί η βιοασφάλεια στα αγροκτήματα ώστε να προλαμβάνονται οι λοιμώξεις μέσω της υιοθέτησης μία βελτιωμένης υγιεινής και καλής μεταχείρισης των ζώων

Ο **Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)** απαιτεί από τους κατασκευαστές νέων αντιβιοτικών να είναι πολύ προσεκτικοί με την εισαγωγή νέων φαρμάκων στην κτηνιατρική. Απαιτεί να διενεργούνται έλεγχοι και να αξιολογείται ο κίνδυνος αν τα νέα φάρμακα είναι επαρκώς ασφαλή και αποτελεσματικά για χρήση σε ζώα. Θα πρέπει σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ελέγχων να «υπάρχει εύλογη βεβαιότητα ότι (το νέο φάρμακο) δεν βλάπτει την ανθρώπινη υγεία από την προτεινόμενη χρήση σε παραγωγικά ζώα ». Τα νέα φάρμακα ταξινομούνται σε μία ποιοτική κλίμακα τριών βαθμίδων ανάλογα με τον κίνδυνο που παρουσιάζουν για την ανθρώπινη υγεία : «χαμηλού», «μεσαίου» και «υψηλού» κινδύνου (Landers et al.,2012).

Οι αποφάσεις έγκρισης φαρμάκων βασίζονται σε αυτές τις εκτιμήσεις κινδύνου, μαζί με πληροφορίες σχετικά με την προτεινόμενη κατάσταση μάρκετινγκ (π.χ. συνταγογραφούμενα, μη συνταγογραφούμενα, ή κτηνιατρικά πρόσθετα ζωοτροφών), την έκταση των περιορισμών στη χρήση εκτός ετικέτας και τα προβλεπόμενα πρότυπα χρήσης (π.χ. διάρκεια χρήσης και χορήγηση σε μεμονωμένα ζώα έναντι επιλεγμένων ομάδων ζώων έναντι κοπαδιών ή κοπαδιών ζώων). Τα φάρμακα «υψηλού κινδύνου» μπορούν να εγκριθούν εάν ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) αποφασίσει ότι ο κίνδυνος που παρουσιάζουν για την ανθρώπινη υγεία μπορεί να μετριαστεί. Τα φάρμακα «μεσαίου κινδύνου» θα μπορούσαν να εγκριθούν εάν κατάλληλοι περιορισμοί σημειωθούν στην ετικέτα (Landers et al.,2012).

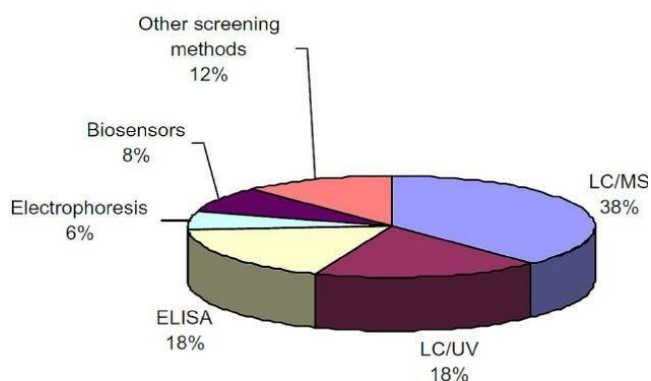
Εκτός από την άμεση εκτίμηση κινδύνου ο FDA έχει αναπτύξει μία σειρά οδηγιών για τον προσδιορισμό του κινδύνου υπολειμμάτων αντιβιοτικών που παραμένουν στα τρόφιμα. Αυτή η εκτίμηση απαιτεί τον προσδιορισμό της επίδρασης των καταλοίπων αντιβιοτικών στην συνήθη εντερική χλωρίδα του ανθρώπου και την παρουσία αντίστασης αυτών των στελεχών. Παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για τον υπολογισμό της αποδεκτής ανώτατης ημερήσιας πρόσληψης (ADI) καταλοίπων αντιβιοτικών που ενέχουν σημαντικό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία (Landers et al.,2012).

Η **Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA)** (2020) αναφέρει ότι σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά φάρμακα ευθύνεται για περίπου 33.000 θανάτους ετησίως στην

Ευρωπαϊκή Ένωση και κοστίζει στην Ευρωπαϊκή Ένωση 1,5 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως για έξοδα υγειονομικής περίθαλψης και απώλειες παραγωγικότητας. Η EFSA σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), εφαρμόζουν ένα σχέδιο δράσης ως «One Health approach». Η Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με αυτό το σχέδιο δράσης, στηρίζει τα κράτη μέλη και προωθεί τη συνεργασία σε όλους τους τομείς και την κοινωνία με στόχο (EFSA, 2020):

- την έγκαιρη συλλογή στοιχείων και την ενημέρωση
- στην προώθηση την ορθή χρήση των αντιβιοτικών
- στην ενίσχυση της πρόληψης και τον έλεγχο των λοιμώξεων
- στην τόνωση της έρευνας για νέα αντιβιοτικά και καινοτόμες εναλλακτικές

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΖΩΪΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ



Η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βακτηριακής ανθεκτικότητας η οποία αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας διεθνώς. Το φαινόμενο της κατάχρησης αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία καθιστά απαραίτητη την μέριμνα των αρμόδιων φορέων ελέγχου για τη διασφάλιση της ασφάλειας των ζωικών προϊόντων προς ανθρώπινη κατανάλωση. Με την εφαρμογή πολλών διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης επιτυγχάνεται ο έλεγχος και η ανίχνευση υπολειμμάτων αντιβιοτικών σε ζωικά προϊόντα. Οι αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευση αντιβιοτικών μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες, στις επιβεβαιωτικές δοκιμές και στις δοκιμές διαλογής. Οι επιβεβαιωτικές μέθοδοι εξαρτώνται από τις ιδιότητες της υγρής χρωματογραφίας σε συνδυασμό με τη φασματομετρία μάζας (LC-MS) για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του αναλύτη. Άλλες μέθοδοι ανίχνευσης περιλαμβάνουν τεχνικές όπως η υγρή χρωματογραφία φάσματος UV (LC-UV) ή προσεγγίσεις με βάση την ηλεκτροφόρηση. Οι μέθοδοι διαλογής χρησιμοποιούνται κυρίως για τη λήψη ημι-ποσοτικών μετρήσεων. Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες τεχνικές περιλαμβάνουν δοκιμές μικροβιακής αναστολής, βιοαισθητήρες, δοκιμές ELISA, χρωματογραφικές τεχνικές ανάλυσης όπως η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC), και χρωματογραφικές τεχνικές σε συνδυασμό με φασματομετρικές τεχνικές ανάλυσης όπως η Υγρή χρωματογραφία–Φασματομετρία μάζας (LC–MS), Υγρή Χρωματογραφία - Διαδοχική Φασματομετρία Μάζας (LC-MS/MS) και Υγρή Χρωματογραφία Υπερυψηλής Απόδοσης – Φασματομετρία μάζας (UHPLC-MS), η

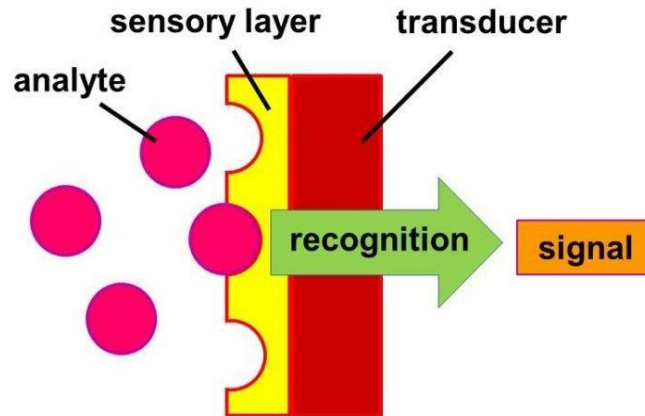
οποία είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος ποσοτικής ανάλυσης καταλοίπων αντιβιοτικών στο γάλα, το κρέας και τα αυγά. Οι βασικότερες υποκατηγορίες αναφέρονται παρακάτω.

5.1 ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

Αποτελεί μια ποιοτική ή ημιποσοτική μέθοδο ανίχνευσης η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών στο γάλα και το κρέας. Για την εφαρμογή αυτής της μεθόδου χρησιμοποιείται θρεπτικό άγαρ ή άγαρ Mueller-Hinton. Οι δοκιμές αυτού του τύπου περιλαμβάνουν σπόρια ορισμένων βακτηρίων (*Bacillus subtilis*, *Bacillus stearothermophilus*, *Micrococcus luteus* κ.λπ.) τα οποία είναι ευαίσθητα σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Για το υπόστρωμα χρησιμοποιείται γέλη αγάρ, θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη των βακτηρίων και ένας δείκτης pH. Μετά την προσθήκη γάλακτος ή κρέατος, το τρυβλίο επωάζεται σε θερμοκρασία κατάλληλη για την ανάπτυξη και τη βλάστηση των βακτηρίων. Σε περίπτωση απουσίας αντιβιοτικών ουσιών, η ανάπτυξη βακτηρίων ανιχνεύεται είτε οπτικά είτε με την μεταβολή της αδιαφάνειας του άγαρ ή με την αλλαγή χρώματος του δείκτη pH. Η μέθοδος αυτή είναι απλή, έχει χαμηλό κόστος και την μέγιστη ευαισθησία (100 %) και εξειδίκευση στην ανίχνευση αντιβιοτικών ουσιών.

5.2 ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΕ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

Οι βιοαισθητήρες είναι αναλυτικές διατάξεις (analytical devices) οι οποίες αξιοποιούν είτε ένα βιολογικό υλικό (βιοσυστατικό) είτε ένα υλικό 'βιομιμητή' (biomimetic) ως μόριο αναγνώρισης το οποίο είτε συνδέεται είτε ενσωματώνεται σε ένα φυσικοχημικό μεταλλάκτη σήματος. Ο συνήθης στόχος είναι η παραγωγή ενός ψηφιακού ηλεκτρονικού σήματος, το οποίο είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του συγκεκριμένου προς ανάλυση στοιχείου.

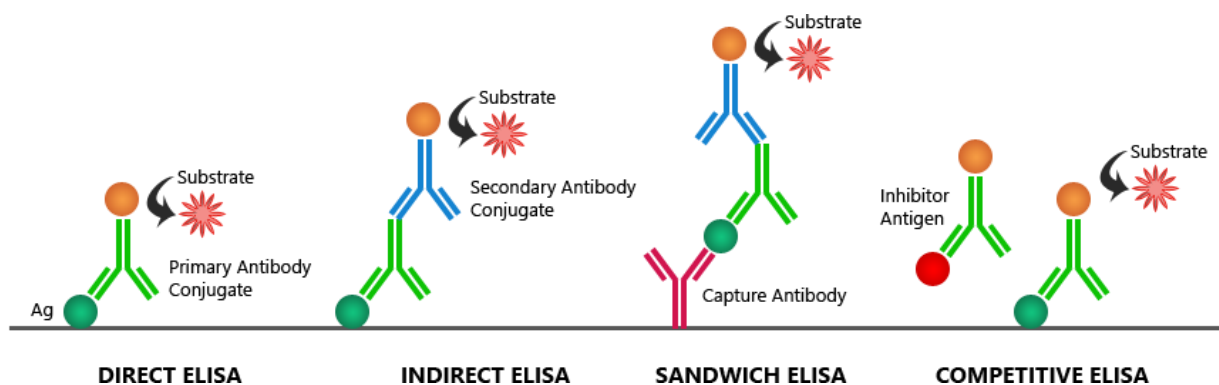


Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση ενός βιοαισθητήρα

Η ικανότητα ανάλυσης που παρέχουν οι βιοαισθητήρες έχει αυξηθεί περαιτέρω μέσω της ελάττωσης του μεγέθους τους και της βελτίωσης των δυνατοτήτων της μικροηλεκτρονικής. Διαφορετικές φόρμες βιοαισθητήρων έχουν αναπτυχθεί για την ανάλυση ενός στόχου αλλά και για την καταγραφή μετρήσεων σε ευρύ φάσμα (Γηρούση , 2015). Η ευαισθησία και η επιλεκτικότητα των βιοαισθητήρων είναι συγκρίσιμη με αυτή των μεθόδων ανοσοπροσδιορισμού. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από επιτυχή ανίχνευση β-λακταμών, τετρακυκλινών, στρεπτογραμίνης και μακρολιδίων σε συγκεντρώσεις των νανογραμμάτων ανά χιλιοστόλιτρο στο γάλα και τον ορό. Ο μικροβιακός βιοαισθητήρας χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για την ανίχνευση κινολονών (Qs) και τετρακυκλινών (TCs). Ωστόσο δεν παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση άλλων αντιβιοτικών όπως οι μακρολίδες, οι αμινογλυκοσίδες, οι β-λακτάμες και οι σουλφοναμίδες. [1]

5.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΟΣΟΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ELISA

Αποτελεί μία βιοχημική μέθοδο προσδιορισμού, η οποία χρησιμοποιεί αντισώματα, με σκοπό την ανίχνευση αντιγόνων ή αντισωμάτων μέσω ενζυμικής δράσης. Η δοκιμή ELISA διακρίνεται σε δύο μορφές προσδιορισμού: την άμεση ELISA και την έμμεση ELISA. Η άμεση δοκιμή περιλαμβάνει τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου, ενώ η έμμεση την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου αντισώματος σε ένα δείγμα. Στην ανταγωνιστική ELISA μετράται η συγκέντρωση ενός αντιγόνου με την ανίχνευση παρεμβολών σήματος. Η μέθοδος αυτή συνήθως χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τετρακυκλίνης, φθοροκινολονών και χλωραμφαινικόλης στο κρέας. Στην Ινδία για τον έλεγχο υπολειμμάτων τετρακυκλινών στο γάλα χρησιμοποιείται η ανταγωνιστική ELISA. Σε 133 δείγματα γάλακτος που εξετάστηκαν, διαπιστώθηκε ότι 18 δείγματα ήταν μολυσμένα με τετρακυκλίνη. Η συγκέντρωση των υπολειμμάτων τετρακυκλίνης στα δείγματα γάλακτος βοοειδών βρέθηκε να κυμαίνεται από 16 έως 134,5 μg/l. Σε τρία από τα δείγματα γάλακτος τα επίπεδα τετρακυκλίνης βρέθηκαν να είναι υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη ποσότητα υπολειμμάτων τετρακυκλίνης. [2]



Σχήμα 3. : Οι τέσσερις βασικοί τύποι της μεθόδου ELISA

5.4 ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ / ΑΠΟΔΟΣΗΣ HPLC

Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Πίεσης/Απόδοσης (High Pressure/Performance Liquid Chromatography, HPLC) είναι μια διαχωριστική τεχνική με πολλές εφαρμογές τα τελευταία χρόνια, καθώς θεωρείται η πλέον κατάλληλη για τον ακριβή και επαναλήψιμο προσδιορισμό ενός μεγάλου φάσματος χημικών ενώσεων, τόσο οργανικών, όσο και ανόργανων. Ο μηχανισμός, ο οποίος βρίσκει τις περισσότερες εφαρμογές είναι η Προσρόφηση, όπου ο διαχωρισμός των διάφορων ουσιών βασίζεται στο διαφορετικό βαθμό προσρόφησης των συστατικών στη στατική φάση. Η τεχνική αυτή βρίσκει πολυάριθμες εφαρμογές, όπως στον προσδιορισμό ορμονών, αντιβιοτικών, βιταμινών, αντιψυχωσικών, αντικαταθλιπτικών, αντικαρκινικών, τοξινών, κατεχολαμίνων, ναρκωτικών ουσιών, φαρμάκων, βιοφαρμάκων κλπ. (Σαμανίδου, 2015).

Σε έλεγχο υπολειμμάτων τετρακυκλινών που πραγματοποιήθηκε σε δείγματα βοδινού κρέατος στο Ιράν, ιστός βοοειδών (μύες, νεφρό, συκώτι) από την τοπική αγορά εξετάστηκε ως προς τα επίπεδα τετρακυκλινών (τετρακυκλίνη, οξυτετρακυκλίνη, χλωροτετρακυκλίνη) με τη μέθοδο HPLC. Η συγκέντρωση τετρακυκλινών στους τρικέφαλους μύες, γλουτιαίους μύες, το διάφραγμα, τα νεφρά και το συκώτι βρέθηκε ίση με 176,3, 405,3, 96,8, 672,4 και 651,3 ng/g αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις ήταν υψηλότερες στο συκώτι και τα νεφρά συγκριτικά με τα άλλα δείγματα [3].

5.5 ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ – ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ LC MS/MS

Οι χρωματογραφικές μέθοδοι σε συνδυασμό με φασματομετρικές τεχνικές μάζας χρησιμοποιούνται εκτενώς τα τελευταία χρόνια με πιο συχνά εφαρμοζόμενη την Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης σε συνδυασμό με Φασματομετρία Μάζας (HPLC-MS). Η τεχνική αυτή έχει γίνει η πρώτη μέθοδος επιλογής για την ανάλυση των υπολειμμάτων κτηνιατρικών φαρμάκων σε παραγωγικά ζώα (FPAs) λόγω της υψηλής της ευαισθησίας, της επιλεκτικότητας και της δυνατότητας διασαφήνισης της δομής. Είναι επίσης αποδοτική και προσφέρει την δυνατότητα προσδιορισμού πλήθους αναλυτών. Οι περισσότερες από τις

μεθόδους ανίχνευσης καταλοίπων αντιβιοτικών εστιάζουν στην ανίχνευση ουσιών μιας ορισμένης κατηγορίας αντιβιοτικών. Πιο πρόσφατα ωστόσο, οι νέες μέθοδοι επικεντρώθηκαν στην ανάλυση αντιβιοτικών ουσιών διαφορετικών κατηγοριών. Συγκεκριμένα η τεχνική LC-MS χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση μυών κοτόπουλου κατά την οποία σε τέσσερα δείγματα κοτόπουλου ανιχνεύθηκαν δοξυκυκλίνη και τετρακυκλίνη σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 29 έως και πάνω από 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Στην ίδια μελέτη, οξυτετρακυκλίνη και χλωροτετρακυκλίνη ανιχνεύθηκαν σε δείγματα από αιγοπρόβατα σε συγκεντρώσεις 15–51 $\mu\text{g}/\text{kg}$ και 13–79 $\mu\text{g}/\text{kg}$ αντίστοιχα (K.F. Sichilongo, V.A. Muckoya and M.M. Nindi, 2014).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αντιβιοτικά είναι ουσίες βοήθησαν σημαντικά τον άνθρωπο να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά λοιμώξεις επικίνδυνες για τον ίδιο αλλά και για τα ζώα που είχε επί την επίβλεψή του. Η χορήγηση των αντιβιοτικών σε παραγωγικά ζώα ξεκίνησε με σκοπό την αύξηση του μέσου χρόνου ζωής των ζώων και τη βελτίωση του παραγωγικού δυναμικού τους, ώστε να μπορέσουν να καλυφθούν οι αυξανόμενες ανάγκες της παγκόσμιας κοινότητας. Δυστυχώς, πρόκειται για μία διαδικασία που ξεκίνησε και συνεχίστηκε για περισσότερο από μισό αιώνα σχεδόν ανεξέλεγκτα. Στα αγροκτήματα αλλά και στις μεγάλες κτηνοτροφικές μονάδες συχνά η απόφαση για το αν, το πότε και το πως θα χορηγούνταν αντιμικροβιακά φάρμακα στα ζώα δεν ήταν τόσο απόφαση του κτηνιάτρου αλλά συνήθως λαμβανόταν από κάποιον υπάλληλο ή υπεύθυνο της μονάδας. Ο σκοπός δεν ήταν τόσο η θεραπεία νοσούντων ζώων όσο η πρόληψη και η αύξηση του βάρους ή της παραγωγικότητας των ζώων.

Η χρήση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία με αυτόν τον ανεξέλεγκτο τρόπο αποτέλεσε και ένα σημαντικό παράγοντα της ενίσχυσης της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών. Αυτό είναι ένα πρόβλημα που απασχολεί όλο και περισσότερο την επιστημονική κοινότητα και γίνεται όλο και συχνότερα γίνεται θέμα πολιτικών διαλόγων, εστιασμένης έρευνας και δράσεων με στόχο την ενημέρωση του κοινού. Ο κυριότερος προβληματισμός έγκειται στο εξής: η ανάπτυξη μηχανισμών άμυνας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά μεταδίδεται μέσω της τροφικής αλυσίδας και στον άνθρωπο. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ένας αριθμός αντιμικροβιακών ουσιών χρησιμοποιείται τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, αν πρόκειται για παθογόνους μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στις αντιμικροβιακές ουσίες, τότε ο άνθρωπος έχει χάσει ένα πολύτιμο σύμμαχο στην καταπολέμησή του. Μένει εκτεθειμένος στο παθογόνο αφού τα αντιβιοτικά είναι αναποτελεσματικά. Κατάλοιπα αντιβιοτικών αλλά και ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη βακτηρίων, καθώς και γονίδια αντοχής έχουν εντοπιστεί σε αυγά και ζυμούμενα γαλακτομικά προϊόντα, τα οποία μέσω της τροφικής αλυσίδας μπορούν να μεταδώσουν την ανθεκτικότητα τους στη εντερική χλωρίδα των ανθρώπων.

Είναι όλο και πιο έντονα φανερό ότι απαιτείται η διαμόρφωση ενός συντονισμού σχεδίου δράσης από τη παγκόσμια κοινότητα με τη συνεργασία όσων περισσότερων κρατών γίνεται ώστε να συμπληρωθούν τα επιστημονικά δεδομένα και να προσδιοριστούν

με ακρίβεια τα ερευνητικά σχέδια που πρέπει να πραγματοποιηθούν. Είναι απαραίτητο να τεθούν αντικειμενικά κριτήρια που να δίνουν τη δυνατότητα στον αρμόδιο φορέα ή στον κτηνίατρο να μπορεί να αξιολογήσει την αναγκαιότητα ή μη χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων στα ζώα, να προσδιορίσει την ελάχιστη απαραίτητη ποσότητα φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται, την χρονική διάρκεια της θεραπείας και το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε να μην μεταφέρεται κατάλοιπο από το αντιβιοτικό στην τροφική αλυσίδα.

Οι ρυθμιστικές αρχές θα πρέπει, επίσης να διασφαλίζουν την κατάλληλη επιθεώρηση κρέατος και ζωικών προϊόντων, ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των τροφίμων. Η εναπόθεση και η επακόλουθη ανίχνευση καταλοίπων αντιμικροβιακών ουσιών που ξεπερνούν τα ΑΟΚ σε ζωικά προϊόντα είναι πραγματικά ανησυχητική. Επιπλέον, η ανάπτυξη ανθεκτικότητας και η γενετική τροποποίηση πολλών παθογόνων μικροοργανισμών απειλεί επίσης την ανθρώπινη υγεία. Ως εκ τούτου, πρέπει να θεσπιστούν αυστηρές νομοθεσίες και μέτρα ελέγχου σε τοπικό και διεθνές επίπεδο για την παραγωγή, πώληση και χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων στην θεραπεία ζώων παραγωγής. Επιπλέον, οι συνιστώμενες περίοδοι απόσυρσης μεταξύ της χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων και της σφαγής πρέπει να υποκινούνται και να επιβάλλονται από τις ρυθμιστικές αρχές τροφίμων και φαρμάκων και από επαγγελματίες κτηνιάτρους. Θα πρέπει να υπάρχει τακτική παρακολούθηση και αξιολογήσεις για την παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών σε ζωικά τρόφιμα για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cho, H., Uehara, T., Bernhardt, T.G.**, (2014), *Beta-Lactam Antibiotics Induce a Lethal Malfunctioning of the Bacterial Cell Wall Synthesis Machinery*, *Cell*, 159 (6) : 1300- 1311: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.017>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867414014482#bib26>)
- Craig W.A., Andes D.R.**, (2015), *21-Cephalosporins*, of *Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (Eighth Edition), vol.1, p.278-292e : <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00021-7>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013000217>)
- Dinos G.P.**, (2017), *The macrolide antibiotic renaissance*, *British Journal of Pharmacology*, 74, 2967-2983 : <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
(<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13936>)
- Earl L.**, (2012), *How Sulfa Drugs Work*, article at NIH Research Matters, US Department of Health & Human Services : <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/how-sulfa-drugs-work>
- ECDC**, Ευρωπαϊκή Ημέρα Αντιβιοτικών, *Μία πρωτοβουλία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την υγεία*, Ενημερωτικό δελτίο για ειδικούς : (04/11/2020) : <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/el/enimerotheitebasika-minymata/enimerotiko-deltio-gia-eidikoyis>
- EFSA (European Food Safety Authority)**, (2020), "Food safety is everyone's business, now and in the future"- celebrating World Food Safety Day 2020, : (30/11/2020) : <https://www.efsa.europa.eu/en/news/food-safety-everyones-business-now-and-future-celebrating-world-food-safety-day>
- EMA (European Medicines Agency)**, Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016, Trends from 2010 to 2016, Eighth ESVAC report : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf

European Commission, (2020), Medicated feed – safe and controlled oral treatment, *Animal Health*. (25/11/2020) : https://ec.europa.eu/food/animals/health/veterinary-medicines-and-medicated-feed/medicated-feed-safe-and-controlled-oral_en

Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο, (2019), Αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: προόδος στον τομέα των ζώων, η απειλή όμως για την υγεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την ΕΕ, ειδική έκθεση, αριθ.21 : https://www.eca.europa.eu/lists/ecadocuments/sr19_21/sr_antimicrobial_resistance_el.pdf

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), (2020), *Antimicrobial Resistance* : (25/11/2020) : <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/key-sectors/animal-production/en/>

Forge A., Schacht J., (2000), *Aminoglycoside Antibiotics*, *Audiology and Neurotology*, 5 (1), 3-22 : <https://doi.org/10.1159/000013861>
(<https://www.karger.com/Article/Abstract/13861>)

Fuocco D., (2012), *Classification Framework and Chemical Biology of Tetracycline-Structure- Based Drugs, Antibiotics* (Basel), 1(1):1-13 : <https://dx.doi.org/10.3390%2Fantibiotics1010001>
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790241/>)

Ζδράγκας Α.,(2018), Αντιβιοτικά, η ιστορία από τη λύτρωση στον εφιάλτη, άρθρο στο περιοδικό ΔΗΜΗΤΡΑ, έκδοση ΕΛΓΟ, τεύχος 21, Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2018, σελ. 9-11. Τελευταία επίσκεψη :29/11/2020 στην ιστοσελίδα : https://www.elgo.gr/images/ioanna/periodiko/Teychos_21/ARTHRO_3_Αντιβιοτικά.pdf

Groman R.P., (2015), *Miscellaneous Antibiotics*, *Small Animal Critical Care Medicine*, 944-949: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00181-1>,
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455703067001811>)

Hutchings M., Truman A.W., Wilkinson B., (2019). *Antibiotics : past, present and future*. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80 : 70

<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190?via%3Dihub>
)

Jain A.Kr. & Yadav R., (2017), Study of Antibiotic Resistance in Bacteria Isolated From Table Egg, International Journal of Pharma and Bio Sciences, 8(1), 668-674

Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της επιτροπής της 22ας Δεκεμβρίου 2009 σχετικά με φαρμακολογικές δραστικές ουσίες και την ταξινόμησή τους όσον αφορά τα ανώτερα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, Επίσης Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης L15 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=OJ:L:2010:015:TOC>

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 2003 για τις πρόσθετες ύλες που χρησιμοποιούνται στη διατροφή των ζώων, L268/29 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=celex%3A32003R1831>

Κανονισμός (ΕΕ) 2019/4 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 11ης Δεκεμβρίου 2018 σχετικά με την παρασκευή, τη διάθεση στην αγορά και τη χρήση φαρμακικών ζωοτροφών, την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 183/2005 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και την κατάργηση της οδηγίας 90/167/ΕΟΚ του Συμβουλίου, ΕΕ L4 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>

Κανονισμός (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 11ης Δεκεμβρίου 2018 για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, ΕΕ 44: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=celex%3A32019R0006>

Kurrey R., Mahilang M., Kanti Deb M., Nirmalkar J., Shrivastava K., Pervez S.,..., Rai J., (2019), A direct DRS-FTIR probe for rapid detection and quantification of fluoroquinolone antibiotics in poultry egg-yolk, Food Chemistry, 270,459-466 : <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.129>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814618312706>)

- Landers T.F., Cohen B., Wittum T.E., Larson E.L.,** (2012), A review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential, Public Health Reports, 127(1) : 4-22: <https://dx.doi.org/10.1177%2F003335491212700103>
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234384/>)
- Miller E.L.,** (2002), *THE PENICILLINS : A REVIEW AND UPDATE.* Journal of Midwifery & Women's Health, 47(6), 426-434: [https://doi.org/10.1016/s1526-9523\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/s1526-9523(02)00330-6) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12484664/>)
- Mishra B., Reiling S., Zarena D., & Wang G.,** (2017), Host defense antimicrobial peptides as antibiotics: design and application strategies, Current Opinion in Chemical Biology, 38, 87-96 :
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.03.014>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136759311630182X>)
- Mohanta R.K. & Garg A.K.,** (2012), Antibiotics use in animals husbandry sector: What was to be done?, Agriculture Today, vol.15,38-40 :
https://www.researchgate.net/publication/275019219_ANTIBIOTICS_USE_IN_ANIMAL_HUSBANDRY_SECTOR_WHAT_HAS_TO_BE_DONE
- Morar M., Bhullar K., Hughes D.W., Junop M., Wright G.D.,** (2009), Structure and Mechanism of the Lincosamide Antibiotic Adenylyltransferase LinB, Structure, 17(12). 1649-1659: <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.10.013>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295216304622>)
- Nguyen F., Starosta A.L., Arenz S., Sohmen D., Donhofer A. & Wilson D.N,** (2014), *Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms,* Biological Chemistry, 395(5):559- 5575 : <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292> (<https://www.degruyter.com/view/journals/bchm/395/5/article-p559.xml>)
- Pham T.D.M., Ziora Z.M & Blaskovich M.A.T.,** (2019), *Quinolone antibiotics,* MedChemCommun, 10, 1719-1739 : <https://doi.org/10.1039/C9MD00120D>
(<https://pubs.rsc.org/no/content/articlehtml/2019/md/c9md00120d>)
- Sofras F., Stamatiou K.,** (2010), *Αμινογλυκοσίδες στην ουρολογία, Σύγχρονη Ουρολογία,* 20- 27:
https://www.researchgate.net/publication/232709001_Oi_aminoglykosides_sten_ourologia

Qin Y., Li J., Wang Q., Gao K. Zhu B., Lv N., (2013), Identification of lactic acid bacteria in commercial yogurt and their antibiotic resistance, *Wei Sheng Wu Xue Bao*, 53(8), 889- 97 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341282/>

Wang K., Zhang H., Feng J., Ma L., De la Fuente-Nunez C., Wang S., Lu X., (2019), Antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from dairy products in Tianjin, China, 1: <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2019.100006>
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666154319300067>)

World Health Organization (WHO), (2019), Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018, Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use: (30/11/2020):
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>

World Health Organization (WHO), 2020, Antibiotic resistance : (30/11/2020):
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

Yamaguchi T., Okihashi M., Harada K., Konisi Y., Uchida K., Hoang Ngoc Do M.,..., Yamamoto Y., (2017), Detection of antibiotics in chicken eggs obtained from supermarkets in Ho Chi Minh City, Vietnam, *Journal of Environmental Science and Health Part B.*, 52(6), 430-433:
doi:10.1080/03601234.2017.1293457 (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601234.2017.1293457>)

Zaffiri, L., Gardner, J. & Toledo-Pereya, L.H. (2012). *History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins.* *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67-77 :
<https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>
(<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08941939.2012.664099>)

Muhammad Danish Mund, Umair Hassan Khan, Uruj Tahir, Bahar-E- Mustafa& Asad Fayyaz (2017). *Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public health: A review* 20:7, 1433-1446,
73

DOI:10.1080/10942912.2016.1212874

Kan, C. A., & Petz, M. (2000). *Residues of Veterinary Drugs in Eggs and Their Distribution between Yolk and White. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(12), 6397– 6403. doi:10.1021/jf000145p

Cháfer-Pericás, C., Maquieira, Á., & Puchades, R. (2010). *Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 29(9), 1038– 1049. doi:10.1016/j.trac.2010.06.004

K Jayalakshmi, M Paramasivam, M Sasikala, TV Tamilam and A Sumithra (2017). *Review on antibiotic residues in animal products and its impact on environments and human health. Journal of Entomology and Zoology Studies* 2017, 5(3): 1446-1451

Cháfer-Pericás, C., Maquieira, Á., & Puchades, R. (2010). *Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 29(9), 1038– 1049. doi:10.1016/j.trac.2010.06.004

Θεοδωρίδης, Γ., Γηρούση, Σ., Ζαχαριάδης, Γ., Ζώτου, Α., Σαμανίδου, Β. 2015. *Βιοαναλυτική χημεία*, Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.

Mungroo, N., & Neethirajan, S. (2014). *Biosensors for the Detection of Antibiotics in Poultry Industry—A Review. Biosensors*, 4(4), 472–493. doi:10.3390/bios4040472

Karin Hoelzer & Nora Wong (2016). *FDA Must Ensure That All Animal Antibiotics Have Defined Durations of Use Article*

World Health Organization (WHO) Report on Surveillance of Antibiotic Consumption

(2018) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?ua=1>

Antoine Vergely (2019). *Fewer antibiotics in European livestock farming* Article ,
European Data Journalism Network