



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

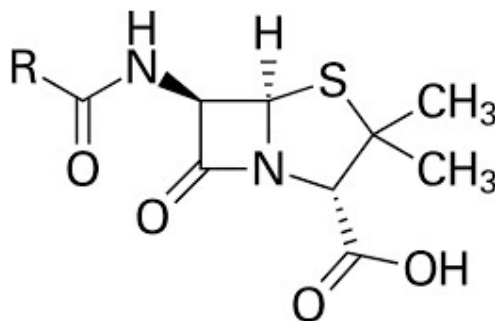
Τμήμα Ιατρικής

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

«Βασικές Βιοϊατρικές επιστήμες (BBE)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

«Η χρήση της πενικιλίνης σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής»



Γεροδήμος Βασίλειος

ΑΜ: 206

Επιβλέπων Καθηγητής: Λεονταρίτης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Ιωάννινα, 2025

Μεταπτυχιακός φοιτητής: Γεροδήμος Βασίλειος

«Η χρήση της πενικιλίνης σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής»

Επιβλέπων Καθηγητής: **Λεονταρίτης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας**

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ημερομηνία παρουσίασης: 03/07/25

Εξεταστική Επιτροπή:

Λεονταρίτης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Βεζυράκη Πατρώνα, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μποζίδης Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Μικροβιολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας, νιώθω την ανάγκη να εκφράσω ένα μεγάλο και βαθύ «ευχαριστώ» σε όλους όσους στάθηκαν δίπλα μου σε αυτή την πορεία.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον επιβλέποντα καθηγητή μου και Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Λεονταρίτη Γεώργιο, για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και την αμέριστη στήριξή του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και την κα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον κ. Μποζίδη, Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη βοήθεια, την ενθάρρυνση και τη διακριτική τους παρουσία σε κάθε μου βήμα.

Βασίλης, Ιωάννινα, 2025

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Χρήση εργαλείων Τεχνητής Νοημοσύνης (AI)	8
Κεφάλαιο 1 ^ο : Αντιβιοτικά & ζωική παραγωγή.....	9
1.1 Η Χρήση Αντιβιοτικών στη Ζωική Παραγωγή : αναδρομή στα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα και οι λόγοι χρήσεις τους.....	9
1.2 Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών	14
1.2.1 Αναστολή αντιγραφής του DNA.....	14
1.2.2 Αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης	15
1.2.3 Αναστολή μεταβολισμού φολικού οξέως	16
1.2.4 Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος	17
1.3 Επιδράσεις της χρήσης αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία	19
1.3.1 Επίδραση στην ανάπτυξη, το πεπτικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα των ορνίθων	19
1.3.2 Εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών & επίδραση στην ποιότητα του κρέατος και των αυγών ...	20
1.3.3 Επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή & το περιβάλλον	22
1.4 Οικονομική και διατροφική σημασία των Ορνίθων Κρεατοπαραγωγής και Αυγοπαραγωγής & η συμβολή των αντιβιοτικών στον τομέα αυτό	24
Κεφάλαιο 2 ^ο : Β-λακταμικά αντιβιοτικά.....	26
2.1 Κατηγορίες Β-λακταμικών φαρμάκων	26
2.2 Δοσολογία & Οδοί χορήγησης	28
2.3 Αλληλεπιδράσεις.....	29
2.4 Παρενέργειες των Β-λακταμικών Φαρμάκων.....	30
2.5 Ενδείξεις & αντενδείξεις Β-λακταμικών Φαρμάκων.....	31
Κεφάλαιο 3 ^ο : Χρήση πενικιλίνης σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής & βασικές οδηγίες για χρήση πενικιλίνης.....	32
3.1 Στόχοι και Προσδοκίες Χρήσης Πενικιλίνης	33
3.1.1 Πρόληψη και Θεραπεία Ασθενειών	33
3.1.2 Επίδραση στην Αύξηση Βάρους και Παραγωγικότητα	34
3.2 Παράγοντες που Καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης στις όρνιθες.....	35
3.2.1 Τρόπος και συχνότητα χορήγησης (Ενέσιμη, Πόσιμη, Τροφή)	36
3.2.2 Διατροφικές και περιβαλλοντικές συνθήκες που επηρεάζουν την απορρόφηση	37

3.2.3 Διαφορές στην αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης μεταξύ κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής	37
3.2.4 Συνεργιστική ή ανταγωνιστική αλληλεπίδραση με άλλα αντιμικροβιακά.....	37
3.3 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής & αυγοπαραγωγής	38
3.3.1 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής.....	38
3.3.2 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής	39
3.4 Η Χρήση της πενικιλίνης στην Ελλάδα: Τάσεις και Εφαρμογές	40
3.4.1 Ιστορική αναδρομή στη χρήση αντιβιοτικών στην Ελληνική πτηνοτροφία	41
3.4.2 Νομοθετικό πλαίσιο και κανονισμοί στη χώρα	41
3.4.3 Στατιστικά στοιχεία για την κατανάλωση αντιβιοτικών στην ελληνική πτηνοτροφία	43
Κεφάλαιο 4ο :Διερεύνηση επιπτώσεων χρήσης πενικιλίνης στην ανθρώπινη υγεία και την ασφάλεια των προϊόντων.....	44
4.1 Διερεύνηση της παρουσίας πενικιλινικών καταλοίπων σε κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής και πιθανοί κίνδυνοι για τον καταναλωτή.....	45
4.2 Διερεύνηση της παρουσίας πενικιλινικών καταλοίπων σε αυγά ορνίθων αυγοπαραγωγής και πιθανοί κίνδυνοι για τον καταναλωτή.....	50
4.3 Ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών (Antibiotic Resistance) & συνέπειες για την πτηνοτροφία και τη δημόσια υγεία	54
4.3.1 Η περίπτωση της Ελλάδας	57
Κεφάλαιο 5ο: Νεότερες εξελίξεις, εναλλακτικές στρατηγικές & προτάσεις βελτίωσης	58
5.1 Εναλλακτικές στρατηγικές	59
5.1.1 Προβιοτικά: Ζωντανή υποστήριξη του μικροβιώματος.....	59
5.1.2 Πρεβιοτικά: Θρέψη για τους ωφέλιμους μικροοργανισμούς.....	59
5.1.3 Φυτικά εκχυλίσματα και φυτικά πρόσθετα.....	60
5.1.4 Άλλοι μη αντιβιοτικοί παράγοντες.....	63
5.1.5 Βιοασφάλεια και προληπτικές πρακτικές.....	65
5.2 Συνδυαστική χρήση της πενικιλίνης με άλλους παράγοντες για αύξηση της αποτελεσματικότητας & προτάσεις για ένα πιο βιώσιμο μέλλον	65
5.2.1 Συνδυασμός πενικιλίνης με πρεβιοτικά και προβιοτικά.....	65
5.2.2 Συνδυασμός πενικιλίνης με φυτικά πρόσθετα.....	66
5.2.3 Καινοτόμες τεχνικές χορήγησης και μελλοντικές προτάσεις για μείωση της ανθεκτικότητας	66
Βιβλιογραφία	69

Περίληψη

Η πενικιλίνη, ως μέλος της οικογένειας των β-λακταμικών αντιβιοτικών, συνιστά ένα από τα πιο διαδεδομένα φαρμακευτικά μόρια που χρησιμοποιούνται στην ορνιθοτροφία, κυρίως για την πρόληψη και αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην ενδελεχή ανάλυση της χρήσης της πενικιλίνης και συγγενών αντιμικροβιακών παραγόντων στο συγκεκριμένο πλαίσιο, εξετάζοντας τους μηχανισμούς δράσης, τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και τις επιπτώσεις της χρήσης τους τόσο στην υγεία των ορνίθων όσο και στη δημόσια υγεία.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην παρουσία καταλοίπων στα ζωικά προϊόντα (κρέας και αυγά), στην εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών, καθώς και στις περιβαλλοντικές επιπτώσεις από την εκτεταμένη και συχνά μη ελεγχόμενη χρήση τους. Μέσω της συστηματικής παρουσίασης πρόσφατων ερευνητικών μελετών, αναδείχθηκαν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κατάχρηση της πενικιλίνης στην ορνιθοτροφία, αλλά και οι δυνατότητες βελτιστοποίησης της χρήσης της, μέσω ορθών πρακτικών και ρυθμιστικού πλαισίου.

Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξισορρόπηση μεταξύ της φαρμακευτικής ανάγκης και της πρόληψης της ανθεκτικότητας, ενώ καθίσταται σαφής η επιτακτική σημασία περαιτέρω *in vivo* και *in vitro* ερευνών, οι οποίες θα αποσαφηνίσουν την ασφάλεια της πενικιλίνης σε σχέση με τον καταναλωτή και το περιβάλλον.

Λέξεις-κλειδιά: πενικιλίνη, όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, κατάλοιπα, ανθεκτικότητα, δημόσια υγεία

Abstract

Penicillin, as a member of the β -lactam antibiotic family, constitutes one of the most widely used pharmaceutical agents in poultry farming, primarily for the prevention and treatment of bacterial infections in broiler and laying hens. This study focuses on the in-depth analysis of penicillin use and related antimicrobial agents within this context, examining their mechanisms of action, pharmacokinetic properties, and the implications of their use for both poultry health and public health.

Particular emphasis was placed on the presence of residues in animal products (meat and eggs), the emergence of resistant bacterial strains, as well as the environmental consequences resulting from their extensive and often uncontrolled use. Through a systematic presentation of recent scientific studies, the risks associated with penicillin overuse in poultry production were highlighted, along with the potential for optimizing its use through good practices and regulatory frameworks.

The findings underscore the need to balance therapeutic necessity with the prevention of antimicrobial resistance, while also emphasizing the urgent importance of further in vivo and in vitro studies to clarify the safety of penicillin use in relation to both consumers and the environment.

Keywords: penicillin, broiler and laying hens, residues, antimicrobial resistance, public health

Χρήση εργαλείων Τεχνητής Νοημοσύνης (AI)

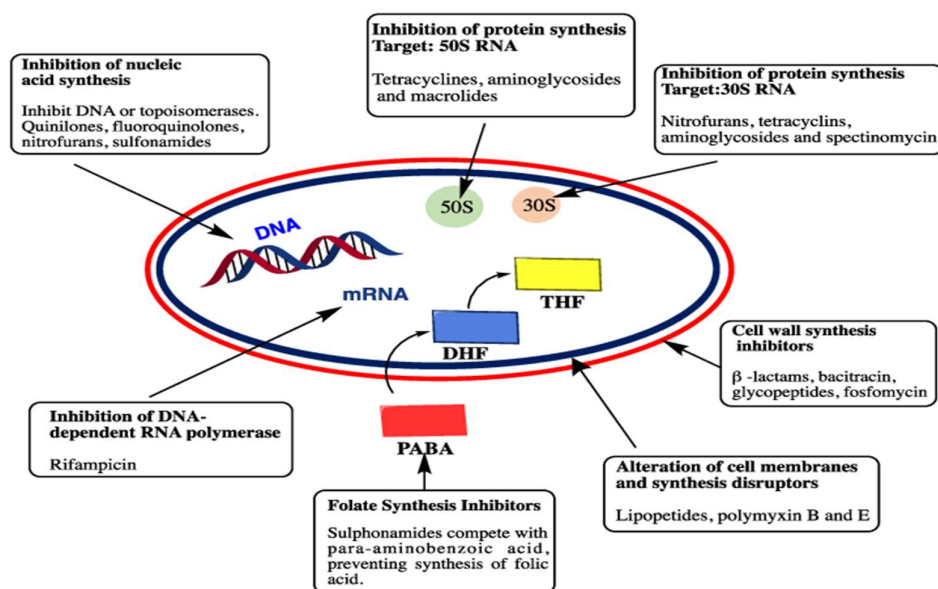
Το ChatGPT χρησιμοποιήθηκε μόνο ως εργαλείο κατηγοριοποίησης εννοιών και οργάνωσης πινάκων καθώς και ως εργαλείο μετάφρασης και εύρεσης συνωνύμων προκειμένου να μεταφερθούν με ακρίβεια οι πληροφορίες από την αγγλική στην ελληνική γλώσσα. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο διόρθωσης συντακτικών και εννοιολογικών ασαφειών του τελικού κειμένου.

Κεφάλαιο 1^ο : Αντιβιοτικά & ζωική παραγωγή

Η χρήση αντιβιοτικών στη ζωική παραγωγή αποτελεί έναν από τους θεμελιώδεις παράγοντες για τη διασφάλιση της υγείας των ζώων και τη διατήρηση υψηλών επιπέδων παραγωγικότητας. Ειδικότερα στην πτηνοτροφία, όπου η εντατικοποιημένη εκτροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πυκνότητα πληθυσμού, τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται τόσο για θεραπευτικούς όσο και για προληπτικούς σκοπούς. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, περίπου το 73% της συνολικής παγκόσμιας χρήσης αντιβιοτικών αφορά τη ζωική παραγωγή, με σημαντικό μέρος αυτής να εντοπίζεται στην πτηνοτροφία (I. T. Carvalho & Santos, 2016). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι το 80% των συνολικών πωλήσεων αντιμικροβιακών ουσιών αφορά τη χρήση στη ζωική παραγωγή (Youcef Mehdi et al., 2018), ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση, περίπου 30 mg αντιβιοτικών χορηγούνται κατά μέσο όρο ανά κιλό σωματικού βάρους ζώου ετησίως (I. T. Carvalho & Santos, 2016). Στην παρούσα ενότητα, θα γίνει μια αναδρομή στα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην πτηνοτροφία, αποσαφηνίζοντας τους λόγους χρήσης τους και τις επιπτώσεις τους στην παραγωγική διαδικασία.

1.1 Η Χρήση Αντιβιοτικών στη Ζωική Παραγωγή : αναδρομή στα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα και οι λόγοι χρήσεις τους

Τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται συνήθως στη ζωική παραγωγή και ιδιαίτερα στην πτηνοτροφία περιλαμβάνουν β-λακτάμες, πολυπεπτίδια, αμινογλυκοσίδες, αμινοκυκλιτόλες, μακρολίδες, λινκοσαμίδες, φλορφενικόλη, τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, κινολόνες, φθοριοκινολόνες, καθώς και ιονοφόρα (Giguère, Prescott, & Dowling, 2013; Hofacre, Fricke, & Inglis, 2013; Kirchhelle, 2018; Landoni & Albarellos, 2015; Roth et al., 2019). Κάθε ομάδα φαρμάκων χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης, φαρμακοκινητικές ιδιότητες και θεραπευτική εφαρμογή. Στο πλαίσιο αυτό, παρατίθεται στη συνέχεια ένας συνοπτικό σχήμα (Σχήμα 1) που παρουσιάζει τους κύριους μηχανισμούς δράσης των αντιβιοτικών της κάθε ομάδας (Aranda & Rivas, 2022; Halawa et al., 2023; Kapoor, Saigal, & Elongavan, 2017). Το εν λόγω σχήμα αναδεικνύει τη διαφοροποίηση στη βακτηριοκτόνο ή βακτηριοστατική δράση των φαρμάκων, ανάλογα με την κατηγορία και τον στόχο τους (π.χ., αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος, πρωτεϊνοσύνθεσης ή αντιγραφή γενετικού υλικού).



Σχήμα 1: Μηχανισμοί δράσης αντιμικροβιακών ανά ομάδα (Aranda & Rivas, 2022).

Για παράδειγμα, οι β-λακτάμες, όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, ενώ οι τετρακυκλίνες και οι μακρολίδες επηρεάζουν τη σύνθεση πρωτεϊνών μέσω σύνδεσης με τις ριβωσωμικές υπομονάδες 30S και 50S, αντίστοιχα (Halawa et al., 2023; Kapoor et al., 2017). Ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης των αντιμικροβιακών αναλύεται εκτενέστερα στην ενότητα 2.2 του επόμενου κεφαλαίου.

Έτσι, οι **β-λακτάμες**, όπως οι **πενικιλίνες** και οι **κεφαλοσπορίνες**, αποτελούν φαρμακευτικά μόρια με βακτηριοκτόνο δράση, τα οποία φαρμακοκινητικά, ταξινομούνται ως χρονο-εξαρτώμενα αντιμικροβιακά. Αναφορικά με την ιδανική δοσολογία των εν λόγω φαρμάκων, αξίζει να τονιστεί ότι στοχεύει στην μεγιστοποίηση του χρόνου έκθεσης στο φάρμακο, ενώ η αποτελεσματικότητά του φαίνεται ότι συνδέεται με τον χρόνο που η συγκέντρωση του αντιβιοτικού υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC). Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς η MIC, η οποία αποτελεί την μικρότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που δεν επιτρέπει την ανάπτυξη του μικροοργανισμού, λειτουργεί ως κρίσιμος δείκτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εν λόγω αντιβιοτικών. Με άλλα λόγια, όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η συγκέντρωση του φαρμάκου παραμένει πάνω από την MIC ($T > MIC$), τόσο πιο αποτελεσματική είναι η θεραπεία. Για τα φάρμακα λοιπόν αυτού του τύπου, ο στόχος είναι να διατηρηθεί η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο αίμα σε επίπεδα που υπερβαίνουν το MIC για χρονικό διάστημα το οποίο να αντιστοιχεί τουλάχιστον στο 40–60% του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων. Αυτή η στρατηγική όχι μόνο ενισχύει τη βακτηριοκτόνο δράση αλλά και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών (Balsalobre, Blanco, & Alarcón, 2019; Banik, 2017; A. Gupta & Halve, 2015; Hao et al., 2014; Lee, Cho, Jeong, & Lee, 2013; X. Lin & Kück, 2022).

Μεταξύ των ευρύτερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής ανήκει και η **πενικιλίνη G**, η οποία συνιστά τη συνηθέστερη πενικιλίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κλωστηριδιακών λοιμώξεων, όπως η νεκρωτική εντερίτιδα, καθώς και η χολέρα των πτηνών. Αν ωστόσο υπάρχει ανάγκη για αποτελεσματική αντιμετώπιση λοιμώξεων από Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως η *Escherichia coli*, επιλέγονται συνηθέστερα πιο **ευρέος φάσματος πενικιλίνες**, όπως η **αμοξικιλίνη** και η **αμπικιλίνη**. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητα της πενικιλίνης G μετά από χορήγηση από το

στόμα είναι υψηλότερη στα πουλερικά λόγω του γαστρικού pH τους. Τα πουλερικά διαθέτουν λιγότερο όξινο περιβάλλον στο στομάχι τους σε σύγκριση με τα θηλαστικά, γεγονός που περιορίζει την αποικοδόμηση της πενικιλίνης G στο γαστρεντερικό σωλήνα. Άλλωστε, η πενικιλίνη G είναι γνωστή για την ευαισθησία της στο όξινο περιβάλλον, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει σημαντικά την απορρόφησή της. Στα πουλερικά, όμως, η πιο ουδέτερη φύση του γαστρικού τους περιβάλλοντος επιτρέπει στο φάρμακο να διατηρείται σταθερό και να απορροφάται πιο αποτελεσματικά, εν αντιθέσει με τα θηλαστικά, όπου το γαστρικό περιβάλλον τους είναι πιο όξινο και η πενικιλίνη G διασπάται γρήγορα, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά της. Αυτή η διαφορά εξηγεί γιατί η πενικιλίνη G μπορεί να χορηγείται από το στόματος στα πουλερικά με μεγαλύτερη επιτυχία. Ακόμη, η απορρόφησή της είναι ταχεία, φθάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 2 ώρες, ενώ η αποβολή γίνεται κυρίως μέσω της χολής (Burch & Sperling, 2018; A Jerzsele, G Nagy, J Lehel, & G Semjen, 2009; Kaur, Rao, & Nanda, 2011; Landoni & Albarellos, 2015).

Η **αμοξικιλίνη**, με βιοδιαθεσιμότητα περίπου 61%, απορροφάται γρήγορα μετά τη χορήγηση, φθάνοντας σε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Tmax) μέσα σε 0,5-1 ώρα. Παρόλα αυτά, η περιορισμένη σταθερότητά της στο νερό καθιστά την άμεση χορήγησή της μέσω του πόσιμου νερού μη πρακτική, γι' αυτό και χρησιμοποιείται κυρίως ως πρόσθετο στη ζωοτροφή. Αντίθετα, η **αμπικιλίνη**, η οποία διαθέτει χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης περίπου του 30%, είναι πιο κατάλληλη για χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού λόγω της ανθεκτικότητάς της στις υδάτινες συνθήκες. Εντούτοις, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι και τα δύο φάρμακα απορροφώνται γρήγορα και έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 30 λεπτά), το οποίο υποδεικνύει την ανάγκη συχνότερης χορήγησης προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα του φαρμάκου πάνω από τη ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) (Arsand et al., 2018; Khan, Sarkar, & Mandal, 2018; López & Olvera, 2010).

Η κεφτιοφούρη είναι η μόνη κεφαλοσπορίνη που είναι επί της ουσίας εγκεκριμένη για χρήση στην πτηνοτροφία. Ως μία τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κολιβακίλλωσης, η οποία προκαλείται από το βακτήριο **Escherichia coli (E. coli)** (Alam et al., 2020), καθώς και διαφόρων λοιμώξεων σε νεοσσούς, συμβάλλοντας έτσι στην μείωση της θνησιμότητας και στη βελτίωση της συνολικής υγείας του πληθυσμού των πτηνών. Συνήθως χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης σε νεοσσούς, αν και σε ορισμένες χώρες, όπως ο Καναδάς, η χρήση αυτή δεν είναι εγκεκριμένη. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις έχει χορηγηθεί και μέσω της μεθόδου in ovo. Ωστόσο αυτή η πρακτική απαγορεύτηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2012 λόγω ανησυχιών για πιθανές επιπτώσεις στην ασφάλεια (ABOUBAKR et al., 2024; Costa et al., 2022; Lemos et al., 2020). Αυτές οι επιπτώσεις σχετίζονται κυρίως με τον κίνδυνο επιμόλυνσης του εμβρύου κατά τη διάρκεια της ένεσης, την πιθανή ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών λόγω της έκθεσης σε αντιβιοτικά από τόσο πρώιμο στάδιο, καθώς και την αλληλεπίδραση της κεφτιοφούρης με τα ανοσολογικά και αναπτυξιακά μονοπάτια του εμβρύου (Moussa S Diarra & François Malouin, 2014).

Τα **πολυπεπτίδια** περιλαμβάνουν την **βακιτρακίνη**, η οποία χορηγείται από το στόμα και δρα τοπικά στον γαστρεντερικό σωλήνα, καθιστώντας την έτσι εξαιρετικά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση παθογόνων μικροοργανισμών που προκαλούν εντερικές λοιμώξεις, όπως το *Clostridium perfringens*. Χορηγείται συνήθως μέσω της τροφής ή του πόσιμου νερού, και η χρήση της είναι ευρέως διαδεδομένη για προληπτικούς σκοπούς σε πτηνοτροφικές μονάδες με ιστορικό νεκρωτικής εντερίτιδας, ιδιαίτερα σε μονάδες με υψηλή πυκνότητα πτηνών, όπου το περιβάλλον είναι πιο επιρρεπές σε παθογόνους παράγοντες. Όσον αφορά τη θεραπευτική χρήση της αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγησή της βοηθά στην μείωση των κλινικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της υγείας των ορνίθων (Crisol-Martínez, Stanley, Geier, Hughes, & Moore, 2017; Hou, Wu, Dai, Wang, & Wu, 2022; Nazeer, Uribe-Diaz, Rodriguez-Lecompte, & Ahmed, 2021; Zhu et al., 2023).

Οι **αμινογλυκοσίδες**, όπως η **γενταμικίνη**, η **στρεπτομυκίνη** και η **νεομυκίνη**, είναι βακτηριοκτόνες, με δράση κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων και σταφυλόκοκκων. Χρησιμοποιούνται κυρίως στο πλαίσιο

ενέσιμης χορήγησης ή τοπικής θεραπείας κατά των εντερικών λοιμώξεων. Οι αμινογλυκοσίδες έχουν την ιδιότητα να δρουν μέσω αναστολής της βακτηριακής πρωτεϊνσύνθεσης, προκαλώντας έτσι τον θάνατο των παθογόνων, ενώ λόγω της πολικότητάς τους, απορροφώνται ελάχιστα από τον γαστρεντερικό σωλήνα όταν χορηγούνται από το στόμα. Για τον λόγο αυτό, η χρήση τους για συστηματική δράση γίνεται κυρίως μέσω ενέσεων, όπως η υποδόρια χορήγηση γενταμικίνης, όπου η βιοδιαθεσιμότητα φτάνει το 100% (Krause, Serio, Kane, & Connolly, 2016; Van Duijkeren et al., 2019).

Η **νεομυκίνη**, από την άλλη πλευρά, χορηγείται συνήθως από το στόμα ή προστίθεται στην τροφή ή το νερό, καθώς δρα τοπικά στον γαστρεντερικό σωλήνα. Είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση εντερικών λοιμώξεων, όπως η κολιβακίωση (*Escherichia coli*), χωρίς να προκαλεί συστηματική απορρόφηση. Η **στρεπτομυκίνη** χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων, όπως αυτές που προκαλούνται από *Escherichia coli* και χορηγείται συνήθως μέσω ενέσεων ή με προσθήκη στο πόσιμο νερό. Παρά την μερική απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σύστημα, είναι αποτελεσματική για την καταπολέμηση διαφόρων παθογόνων (Johnson, 2017; Landoni & Albarellos, 2015; Mhyson, 2017; Rong Ting et al., 2016).

Οι **μακρολίδες**, όπως η **ερυθρομυκίνη**, η **τυλοσίνη** και η **τιλμικοσίνη**, έχουν βακτηριοστατική δράση σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, αλλά μπορεί να έχουν αργή δράση, ειδικά έναντι των στρεπτόκοκκων. Αυτά τα αντιμικροβιακά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μυκοπλάσματα και άλλους μικροοργανισμούς. Η ερυθρομυκίνη είναι αποτελεσματική έναντι Gram-θετικών βακτηρίων, ενώ η τυλοσίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αντιμετώπιση μυκοπλασματικών λοιμώξεων (Kasabova et al., 2021; Roth et al., 2019; Vázquez-Laslop & Mankin, 2018).

Η **φλορφενικόλη**, η οποία συνιστά παράγωγο της **χλωραμφενικόλης**, είναι ένα ευρέως φάσματος αντιμικροβιακό με βακτηριοστατική δράση, που χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση αναπνευστικών λοιμώξεων. Η φλορφενικόλη δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών των βακτηρίων μέσω δέσμευσης στη ριβοσωμική υπομονάδα 50S, γεγονός που παρεμποδίζει την μετάφραση του γενετικού υλικού και τελικά την ανάπτυξη των βακτηριακών κυττάρων. Η φλορφενικόλη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι Gram-αρνητικών και ορισμένων Gram-θετικών βακτηρίων, όπως η *Escherichia coli*, η *Pasteurella multocida* και η *Haemophilus spp.*, που προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις. Μάλιστα, η χρήση της σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής είναι ευρέως διαδεδομένη, καθώς αυτές οι λοιμώξεις μπορούν να μειώσουν την απόδοση της εκτροφής λόγω της μείωσης της ανάπτυξης και της αύξησης της θνησιμότητας. Η φλορφενικόλη συχνά χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, το οποίο αποτελεί έναν πρακτικό και αποτελεσματικό τρόπο χορήγησης για μεγάλους πληθυσμούς πτηνών. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη συμβατότητα του φαρμάκου με το νερό, καθώς η φλορφενικόλη μπορεί να χάσει μέρος της δραστηριότητάς της όταν διαλύεται σε νερό με υψηλά επίπεδα μεταλλικών ιόντων (Samy A Elgeddawy et al., 2020; Gutierrez, Guzman-Flores, Monroy-Barreto, Ocampo, & Sumano, 2023; White et al., 2000).

Συνεχίζοντας με τα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά που παρεμβαίνουν στη σύνθεση πρωτεϊνών των βακτηρίων, αξίζει να αναφερθούν οι **τετρακυκλίνες**. Πρόκειται για φάρμακα με ευρύ φάσμα δράσης, περιλαμβάνοντας βακτήρια, πρωτόζωα και ενδοκυτταρικούς μικροοργανισμούς, όπως τα μυκοπλάσματα και τα χλαμύδια. Οι τετρακυκλίνες λοιπόν δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών των βακτηρίων μέσω της σύνδεσής τους με τη ριβοσωμική υπομονάδα 30S. Αυτό εμποδίζει την πρόσδεση του αμινοακυλο-tRNA στο σύμπλοκο mRNA-ριβοσώματος, παρεμποδίζοντας έτσι την επιμήκυνση της πεπτιδικής αλυσίδας. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των βακτηρίων. Στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής, οι τετρακυκλίνες χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία και πρόληψη λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνα όπως η *Escherichia coli*, η *Pasteurella multocida*, η *Mycoplasma gallisepticum*, και τα *Chlamydia spp.* Αυτές οι λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη, τη θνησιμότητα, και την υγεία των πτηνών, μειώνοντας την παραγωγικότητα. Οι τετρακυκλίνες χορηγούνται συνήθως μέσω του πόσιμου νερού ή της

τροφής, καθώς είναι εύκολο να διανεμηθούν σε μεγάλους πληθυσμούς πτηνών. Για τη βελτίωση της διαλυτότητας στο νερό, είναι συχνά απαραίτητο να προστίθεται κιτρικό οξύ. Στις όρνιθες αυγοπαραγωγής, οι τετρακυκλίνες χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση αναπνευστικών και συστηματικών λοιμώξεων. Ωστόσο, λόγω της πιθανότητας παρουσίας υπολειμμάτων στα αυγά, η χρήση τους είναι πιο περιορισμένη και υπόκειται σε αυστηρές ρυθμίσεις. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των τετρακυκλινών είναι ότι έχουν ευρύ φάσμα δράσης και είναι αποτελεσματικές έναντι τόσο Gram-θετικών όσο και Gram-αρνητικών βακτηρίων, καθώς και ενδοκυτταρικών παθογόνων, κάτι το οποίο τις καθιστά ιδανικές για την αντιμετώπιση ενός ευρέως φάσματος λοιμώξεων. Επιπλέον, η χαμηλή τοξικότητα και το μεγάλο θεραπευτικό τους εύρος τις καθιστούν ασφαλείς για χρήση στη ζωική παραγωγή (Grossman, 2016; Ramachandran & Schaefer, 2021; Sheykhsaran, Baghi, Soroush, & Ghotaslou, 2019; Ziolkowski et al., 2020).

Οι **σουλφοναμίδες**, αν και είναι από τα παλαιότερα αντιμικροβιακά, παραμένουν χρήσιμες για την πρόληψη ή τη θεραπεία κοκκιδίωσης στα πουλερικά, μιας σοβαρής παρασιτικής λοίμωξης που προκαλεί βλάβες στο έντερο και μειώνει την απόδοση. Ωστόσο, έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και μπορούν να προκαλέσουν τοξικές αντιδράσεις, όπως καταστολή του μυελού των οστών και αιμορραγίες. Οι σουλφοναμίδες δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του φυλλικού οξέος, το οποίο είναι απαραίτητο για την παραγωγή νουκλεϊκών οξέων στα βακτήρια και τα πρωτόζωα. Ειδικότερα, ανταγωνίζονται τη δράση του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), αναστέλλοντας το ένζυμο της διυδροπτεροϊκής συνθετάσης, που εμπλέκεται στη σύνθεση του φυλλικού οξέος. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε διακοπή της ανάπτυξης των παθογόνων, καθιστώντας τις σουλφοναμίδες βακτηριοστατικές. Όταν συνδυάζονται μάλιστα με άλλες φαρμακευτικές ουσίες όπως η **τριμεθοπρίμη**, η δράση τους ενισχύεται περαιτέρω, καθώς η σύνθεση του φυλλικού οξέος διακόπτεται σε πολλαπλά σημεία. Συνήθως χορηγούνται μέσω του πόσιμου νερού, προσφέροντας εύκολη διαχείριση και ταχεία απορρόφηση από τα ζώα. Ωστόσο, η χρήση τους στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής πρέπει να είναι καλά ελεγχόμενη, καθώς η περιορισμένη ασφάλεια και ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων απαιτούν την αυστηρή τήρηση των συνιστώμενων δοσολογιών (Boulanger et al., 2024; Fawwaz et al., 2022; Ovung & Bhattacharyya, 2021; Supuran, 2017).

Οι **φθοριοκινολόνες** είναι από τα πιο αποτελεσματικά αντιμικροβιακά φάρμακα για την πτηνοτροφία, με δράση έναντι ενός ευρέως φάσματος παθογόνων. Οι φθοριοκινολόνες δρουν μέσω αναστολής του ενζύμου της DNA γυράσης (τύπου II τοποϊσομεράσης) και της τοποϊσομεράσης IV, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση, την αντιγραφή και τη μετάφραση του DNA στα βακτήρια. Αυτός ο μηχανισμός δράσης τις καθιστά βακτηριοκτόνες, με γρήγορη και αποτελεσματική εξάλειψη των παθογόνων. Ενδείκνυνται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως η *Escherichia coli*, η *Pasteurella multocida*, καθώς και για παθογόνα όπως τα *Mycoplasma spp.* και τα *Campylobacter spp.* Η χορήγησή τους γίνεται συχνά μέσω του πόσιμου νερού ή μεμονωμένα, με ελεγχόμενες δόσεις ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα (AUC/MIC > 125), κάτι το οποίο είναι κρίσιμο για την αποτελεσματικότητα. Οι φθοριοκινολόνες έχουν το πλεονέκτημα της ταχείας απορρόφησης και της μεγάλης ημίσειας ζωής, γεγονός που μειώνει τη συχνότητα χορήγησης. Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι αν και οι φθοριοκινολόνες είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές, η χρήση τους στην πτηνοτροφία έχει εγείρει ανησυχίες λόγω της εμφάνισης ανθεκτικότητας, ιδιαίτερα σε παθογόνα όπως το *Campylobacter spp.* και η *Salmonella spp.*, που μπορούν να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας. Για τον λόγο αυτό, σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Αυστραλία, η χρήση τους έχει απαγορευτεί στην πτηνοτροφία, ενώ σε άλλες χώρες έχει ρυθμιστεί αυστηρά (Barberán et al., 2023; Ezelarab, Abbas, Hassan, & Abuo-Rahma, 2018; Giguère & Dowling, 2013; Gouvêa, Dos Santos, & De Aquino, 2015; Landoni & Albarellos, 2015).

Τα **ιονοφόρα** χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη της κοκκιδίωσης, μιας παρασιτικής νόσου που προκαλεί σοβαρές εντερικές βλάβες και μειώνει την παραγωγικότητα στην πτηνοτροφία. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν τη **μονενσίνη**, τη **λασαλοκίδη** και τη **σαλινομυκίνη**, τα οποία είναι γνωστά για τη

στοχευμένη δράση τους κατά των παρασίτων (Meliton N. Novilla, McClary, & Laudert, 2017). Η δράση των ιονοφόρων βασίζεται στη διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης των παρασίτων, όπως το κάλιο, το νάτριο και το ασβέστιο, προκαλώντας την καταστροφή τους. Τα ιονοφόρα, προστίθενται συχνά στην τροφή των πτηνών προληπτικά, ενώ εξαιτίας του τρόπου δράσης τους, βοηθούν στην ανάπτυξη φυσικής ανοσίας στις όρνιθες χωρίς να υποστούν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις. Ωστόσο, η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες, όπως μυϊκή αδυναμία, ανορεξία και σε σοβαρές περιπτώσεις, πλήρη παράλυση ή θάνατο. Αυτές οι τοξικές επιδράσεις οφείλονται στην υπέρμετρη διαταραχή της ισορροπίας ιόντων στα κύτταρα των πτηνών, ιδιαίτερα στα μυοκαρδιακά τους κύτταρα. Η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα αποτελεί επίσης έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου όσον αφορά τη χρήση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας. Έτσι, ορισμένα φάρμακα, όπως οι σουλφοναμίδες και οι μακρολίδες, μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των ιονοφόρων, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους στο σώμα και ενισχύοντας την τοξικότητά τους. Για παράδειγμα, η συγχορήγηση με μακρολίδες όπως η τιλοσίνη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατική βλάβη και ακόμη και θάνατο (Ekinci, Chłodowska, & Olejnik, 2023; Mercer, 2022; Meliton N Novilla, 2018; Simm, Urdahl, & Stassen, 2023).

Συνοπτικά, τα παραπάνω αντιμικροβιακά συνιστούν τα βασικά εργαλεία για τη διαχείριση της υγείας των πτηνών στην πτηνοτροφία, καθώς παρουσιάζουν πληθώρα πλεονεκτημάτων τα οποία εστιάζονται σε 3 βασικούς πυλώνες: την πρόληψη, τη θεραπεία, λοιμώξεων και τη βελτίωση της παραγωγικότητας. Τα αντιβιοτικά λοιπόν, όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιούνται κυρίως για την καταπολέμηση βακτηριακών λοιμώξεων, όπως αναπνευστικές και εντερικές νόσοι, οι οποίες μπορούν να μειώσουν τη συνολική απόδοση της ζωικής παραγωγής, να αυξήσουν τη θνησιμότητα και να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα του παραγόμενου κρέατος ή των αυγών (Youcef Mehdi et al., 2018). Επιπλέον, χορηγούνται προληπτικά σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, όπως σε συνθήκες υψηλής πυκνότητας εκτροφής ή μετά από περιόδους στρες, για να περιορίσουν την εξάπλωση παθογόνων και να διασφαλίσουν τη γενική υγεία των ζώων. Ακόμη, εκτός από τις θεραπευτικές τους εφαρμογές, ορισμένα αντιβιοτικά, όπως τα ιονοφόρα, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη παρασιτικών λοιμώξεων, όπως η κοκκιδίωση, ενώ άλλα έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως αυξητικοί παράγοντες για τη βελτίωση του ρυθμού ανάπτυξης. Ωστόσο, η χρήση τους πρέπει σε κάθε περίπτωση να γίνεται με προσοχή για την αποφυγή ανθεκτικότητας και τοξικών επιδράσεων, κάτι το οποίο αναλύεται εκτενέστερα στο πλαίσιο της επόμενης υποενότητας (Landoni & Albarellos, 2015).

1.2 Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών

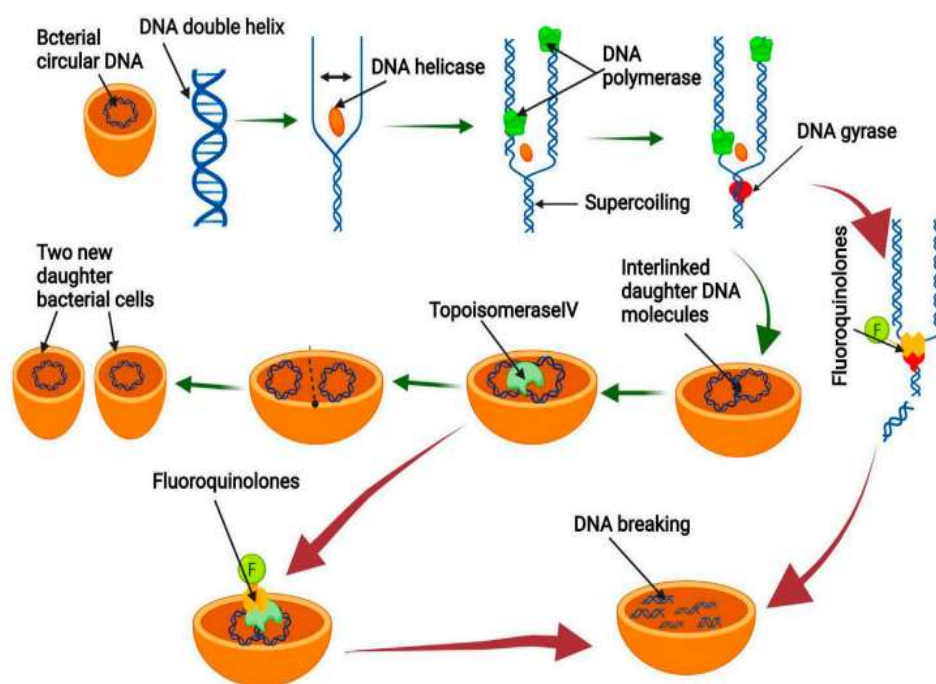
Αναμφίβολα, δεν έχουν όλα τα αντιβιοτικά τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Το γεγονός αυτό οδήγησε τους επιστήμονες στο να ταξινομήσουν τα αντιβιοτικά ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους και τη χημική τους δομή, στις κατηγορίες που περιγράφονται ακολούθως στο πλαίσιο της παρούσας ενότητας (**Σχήμα 1**) (Halawa et al., 2023; Kaur Sodhi & Singh, 2022).

1.2.1 Αναστολή αντιγραφής του DNA

Τα βακτήρια διαιρούνται μέσω διχοτόμησης, αφού πρώτα αντιγράψουν με ακρίβεια το κυκλικό τους DNA (Bhattacharyya, 2012). Η αντιγραφή ξεκινά με τη δράση της DNA ελικάσης και της DNA πολυμεράσης, αλλά προκαλούνται ελικώσεις που παρεμποδίζουν τη διαδικασία. Η DNA γυράση (τοποϊσομεράση II), που αποτελείται από δύο υπομονάδες A και δύο B, εξουδετερώνει αυτές τις ελικώσεις, επιτρέποντας την ομαλή αντιγραφή (Bush Natassja, Evans-Roberts, & Maxwell, 2015; Y. Li & Araki, 2013). Στη συνέχεια, η τοποϊσομεράση IV διαχωρίζει τα νέα θυγατρικά μόρια DNA, επιτρέποντας την ολοκλήρωση της κυτταρικής διαίρεσης (Ashley et al., 2017; Nagaraja, Godbole, Henderson, & Maxwell, 2017).

Έτσι λοιπόν μπορούμε να συμπεράνουμε ότι για να παρεμποδιστεί η αντιγραφή του γενετικού υλικού των βακτηρίων πρέπει πρακτικά να παρεμποδιστεί η δράση των προαναφερθέντων ενζύμων, DNA γυράση, τοποϊσομεράση IV, DNA πολυμεράση και DNA ελικάση (Alt, Mitchenall, Maxwell, & Heide, 2011; Durcik et al., 2019; Siwek et al., 2011).

Με την αναστολή της δραστηριότητας της DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV, δρουν και οι φθοριοκινολόνες, εμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση του βακτηριακού DNA (Shree, Singh, Sodhi, Surya, & Singh, 2023). Τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με το σύμπλοκο της DNA γυράσης και του DNA. Η σύνδεση του εν λόγω φαρμάκου αποσταθεροποιεί το σύμπλοκο ενζύμου-DNA, προκαλώντας διάσπαση του DNA και οδηγώντας τελικά στον θάνατο του βακτηριακού κυττάρου (Σχήμα 2) (Halawa et al., 2023). Οι φθοριοκινολόνες πρακτικά στοχεύουν κυρίως τη DNA γυράση, γι'αυτό και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές έναντι των περισσότερων Gram-αρνητικών βακτηρίων (Pham, Ziora, & Blaskovich, 2019).



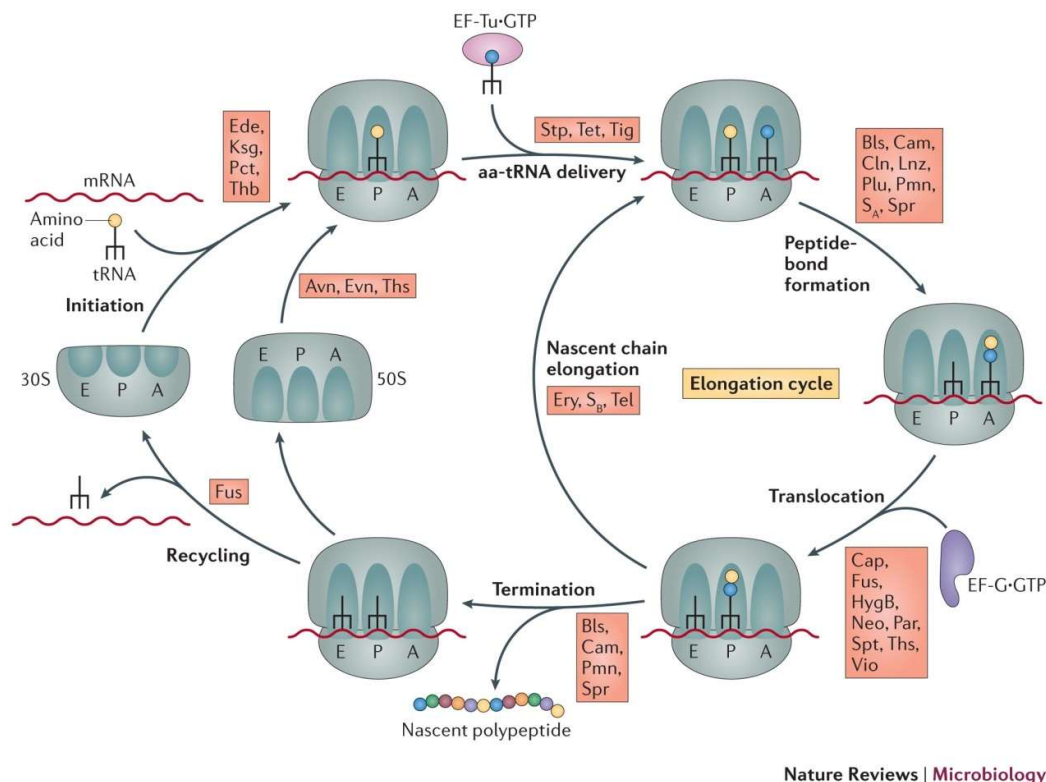
Σχήμα 2: Απεικόνιση μηχανισμού αντιγραφής DNA και μηχανισμού δράσης αντιβιοτικών που αναστέλλουν την αντιγραφή του DNA (Halawa et al., 2023).

Αντίθετα, στα περισσότερα Gram-θετικά βακτήρια, οι φθοριοκινολόνες στοχεύουν την τοποϊσομεράση IV πρωτίστως, ενώ δρουν επίσης δευτερευόντως στη DNA γυράση. Αυτό οδηγεί στη σύνδεση των φθοριοκινολονών με το DNA και το σύμπλοκο που σχηματίζεται από την τοποϊσομεράση IV, προκαλώντας διαταραχή στον διαχωρισμό των δύο θυγατρικών μορίων DNA και οδηγώντας με τον τρόπο αυτό τελικά στη διάσπαση του DNA (Malik, Zhao, & Drlica, 2006).

1.2.2 Αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης

Οι αμινογλυκοσίδες, που στοχεύουν τη ριβοσωμική υπομονάδα 30S, δεσμεύονται στο 16S rRNA μέσω δεσμών υδρογόνου, αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών (Delcour, 2009). Λόγω του θετικού τους φορτίου, εισέρχονται στο βακτηριακό κύτταρο μέσω πόρων που σχηματίζουν στην αρνητικά φορτισμένη εξωτερική μεμβράνη. Είναι αναποτελεσματικές έναντι αναερόβιων βακτηρίων λόγω της ανάγκης για οξυγόνο (Kohanski,

Dwyer, & Collins, 2010), αλλά η συνδυαστική χρήση με αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος ενισχύει τη διείσδυσή τους ακόμη και σε χαμηλές δόσεις (Halawa et al., 2023; Wang, Luo, Deng, Huang, & Zhou, 2022). Στο σχήμα 3 απεικονίζεται ο τρόπος δράσης των φαρμάκων που αναστέλλουν την πρωτεϊνσύνθεση (Wilson, 2014).



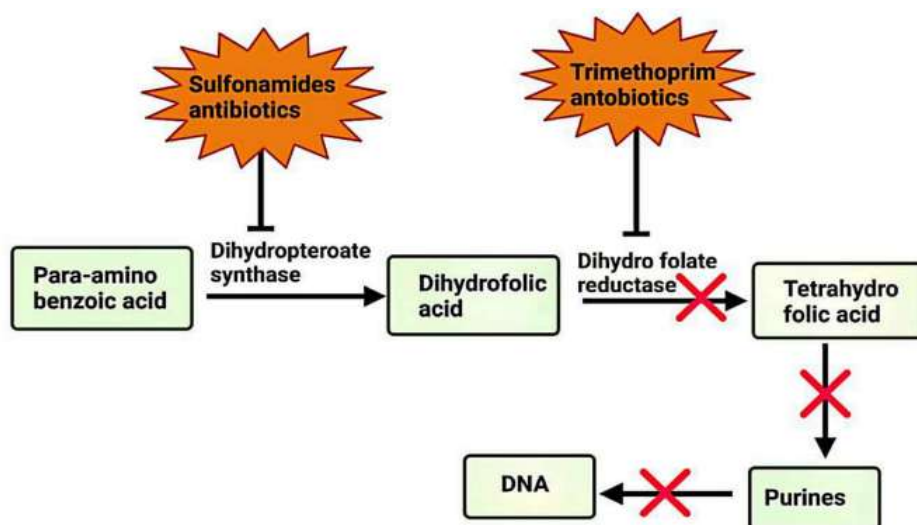
Nature Reviews | Microbiology

Σχήμα 3: Απεικόνιση μηχανισμού δράσης φαρμάκων που αναστέλλουν την πρωτεϊνσύνθεση (Wilson, 2014).

Οι τετρακυκλίνες στοχεύουν τη συντηρημένη αλληλουχία του 16S rRNA στη ριβοσωμική υπομονάδα 30S, αναστέλλοντας την πρωτεϊνσύνθεση (Brodersen et al., 2000). Στη ριβοσωμική υπομονάδα 50S δρουν οι μακρολίδες, που εμποδίζουν τη σύνθεση πολυπεπτιδικών αλυσίδων, και η χλωραμφενικόλη, η οποία αναστέλλει την πεπτιδυλο-τρανσφεράση, παρεμποδίζοντας τη σύνδεση του tRNA στη θέση A του ριβοσώματος (Syroegin et al., 2022; Tenson, Lovmar, & Ehrenberg, 2003). Τέλος, οι οξαζολιδινόνες αναστέλλουν τον σχηματισμό του συμπλόκου έναρξης μέσω σύνδεσης στη 50S υπομονάδα (Foti, Piperno, Scala, & Giuffrè, 2021; Halawa et al., 2023).

1.2.3 Αναστολή μεταβολισμού φολικού οξέως

Αυτά τα αντιβιοτικά έχουν σχεδιαστεί για να αναστέλλουν επιλεκτικά ένα ένζυμο-κλειδί που εμπλέκεται στην οδό του μεταβολισμού του φολικού οξέος. Έτσι, αξίζει να αναφερθούν οι σουλφοναμίδες που στοχεύουν τη διυδροπτεροϊκή συνθάση και η τριμεθοπρίμη η οποία στοχεύει τη διυδροφολική αναγωγή, ένα άλλο ένζυμο που εντοπίζεται στην ίδια οδό (Σχήμα 4) (Capasso & Supuran, 2014; Halawa et al., 2023).



Σχήμα 4: Απεικόνιση μηχανισμού δράσης φαρμάκων που αναστέλλουν τον μεταβολισμό του φολικού οξέως (Capasso & Supuran, 2014).

1.2.4 Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος

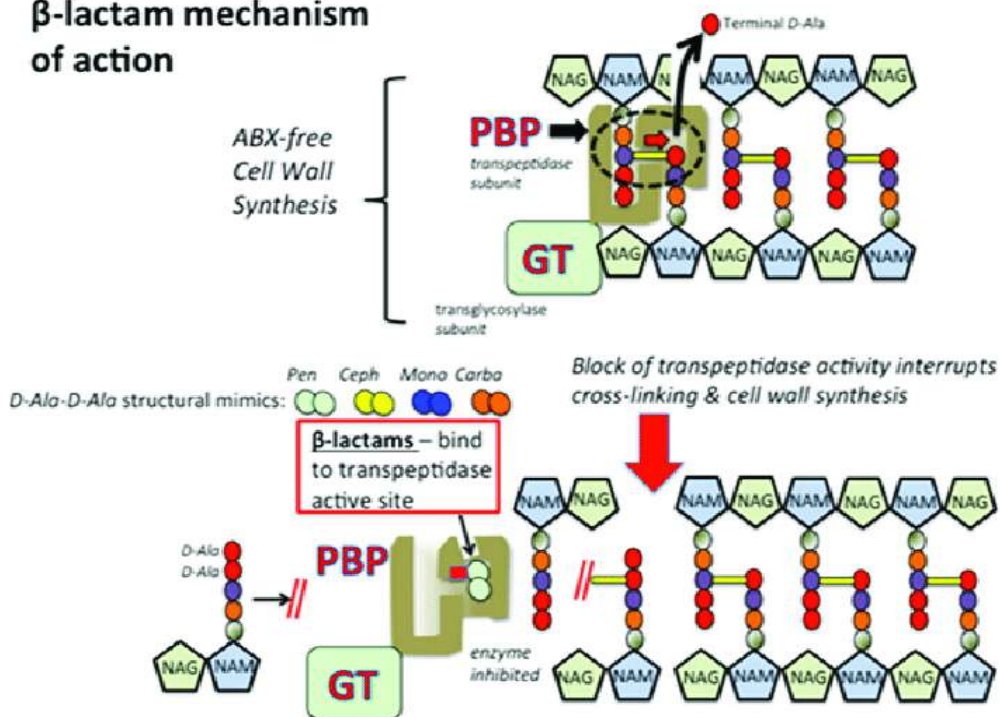
Τα περισσότερα βακτήρια αποτελούνται από μία κυτταρική μεμβράνη που περικλείεται σε ένα κυτταρικό τοίχωμα, το οποίο διατηρεί το σχήμα του βακτηρίου και το προστατεύει από οσμωτική λύση (R. Gupta & Gupta, 2021).

Τα φάρμακα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία (β-λακτάμες και γλυκοπεπτίδια) δρουν συνήθως αναστέλλοντας συγκεκριμένα ένζυμα όπως είναι η τρανσπεπτιδάση και η καρβοξυπεπτιδάση, τα οποία συνιστούν και τα δύο κυριότερα ένζυμα που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση αλλά και διασύνδεση του κυτταρικού τοιχώματος (Y. Liu & Breukink, 2016). Όσον αφορά μάλιστα τα γλυκοπεπτίδια, αξίζει να σημειωθεί ότι σχηματίζουν μη ομοιοπολικούς δεσμούς με τους υδατάνθρακες, παρεμποδίζοντας έτσι τη διασύνδεση των πρόδρομων μορίων της πεπτιδογλυκάνης και κατά συνέπεια τη δημιουργία του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος (Kang & Park, 2015).

1.2.4.1 Μηχανισμός δράσης Β-λακταμικών φαρμάκων

Τα β-λακταμικά φάρμακα είναι βακτηριοκτόνοι παράγοντες που διακόπτουν τον σχηματισμό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων μέσω ομοιοπολικής σύνδεσης με τις βασικές πρωτεΐνες-υποδοχείς που δεσμεύουν την πενικιλίνη (penicillin-binding proteins - PBPs) (Σχήμα 5) (Shamsuddin & Shawai, 2019). Οι PBPs διαθέτουν επίσης ενζυμική ενεργότητα και εμπλέκονται στα τελικά στάδια της διασύνδεσης της πεπτιδογλυκάνης σε Gram-αρνητικά και Gram-θετικά βακτήρια. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι κάθε είδος βακτηρίου διαθέτει το δικό του χαρακτηριστικό σύνολο PBPs, που μπορεί με τη σειρά του να κυμαίνεται από τρία έως οκτώ ένζυμα ανά είδος (Bush & Bradford, 2016).

β-lactam mechanism of action



Σχήμα 5: Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού δράσης Β-λακταμικών φαρμάκων (Shamsuddin & Shawai, 2019).

Η πεπτιδογλυκάνη ή μουρεΐνη είναι εξαιρετικά συντηρημένη τόσο στα Gram-θετικά όσο και στα Gram-αρνητικά βακτήρια, αν και παρουσιάζει σημαντικές διαφορές. Στα Gram-θετικά βακτήρια η πεπτιδογλυκάνη είναι παχύτερη (≥ 10 στρώσεις), ενώ στα Gram-αρνητικά είναι λεπτότερη (μία ή δύο στρώσεις). Η δομή της περιλαμβάνει αλυσίδες αποτελούμενες από υπομονάδες δισακχαριτών *N*-ακετυλογλυκοζαμίνης και *N*-ακετυλομουραμικού οξέως, με το τελευταίο να συνδέεται σε εξαιρετικά συντηρημένες πεπτιδικές αλυσίδες (Pandey & Cascella, 2023).

Η αναστολή της τρυσπεπτιδάσης της πεπτιδογλυκάνης από την πενικιλίνη περιγράφηκε μηχανιστικά για πρώτη φορά το 1965, όπου παρατηρήθηκε μια δομική ομοιότητα της πενικιλίνης G με το τερματικό διπεπτίδιο d-Ala-d-Ala της αναπτυσσόμενης πεπτιδογλυκάνης στο διαιρούμενο βακτήριο. Η πενικιλίνη συνδέεται στην ενεργή σερίνη των PBPs σχηματίζοντας ανενεργό ακυλο-ένζυμο (Bush & Bradford, 2016; Dubus, Adam, Ledent, De Meester, & Galleni, 1991; Tipper & Strominger, 1965).

Πιο πρόσφατες μελέτες, όπως αυτή του Gonzales και των συνεργατών του, έχουν δείξει ότι ορισμένα β-λακταμικά, όπως η κεφταρολίνη, μπορούν να δεσμεύονται σε μια αλλοστερική θέση (δηλαδή διαφορετική από το ενεργό κέντρο) στην PBP2a από το *Staphylococcus aureus*, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία του οργανισμού στο εν λόγω αντιβιοτικό (Gonzales et al., 2015).

Οι PBPs διακρίνονται σε κατηγορίες βάσει της μοριακής μάζας τους. Ειδικότερα, οι PBPs χαμηλού μοριακού βάρους λειτουργούν κυρίως ως μονολειτουργικές καρβοξυπεπτιδάσες, ενώ οι PBPs υψηλού μοριακού βάρους διακρίνονται σε δύο περαιτέρω υποκατηγορίες. Η υποκατηγορία A περιλαμβάνει διλειτουργικά ένζυμα με δραστηριότητες τρυσπεπτιδάσης και γλυκοζυλοτρυσφεράσης, ενώ η κατηγορία B περιλαμβάνει

τρανσπεπτιδάσες (Miyachiro, Contreras-Martel, & Dessen, 2019; Straume, Piechowiak, Kjos, & Håvarstein, 2021).

Σε κάθε βακτηριακό είδος, τουλάχιστον μία PBP είναι απαραίτητη για τη σύνθεση και σταθερότητα της πεπτιδογλυκάνης. Η ειδικότητα σύνδεσης των PBPs με τα β-λακταμικά διαφέρει ανά είδος, επηρεάζοντας την ευαισθησία του. Στα Gram-αρνητικά, οι PBPs όπως οι PBP1a, PBP1b, PBP2 και PBP3 επιτελούν κρίσιμες λειτουργίες στη μορφή και διαίρεση του κυττάρου· η αναστολή τους προκαλεί διαταραχή του τοιχώματος και κυτταρικό θάνατο, καθιστώντας τα β-λακταμικά ιδιαίτερα αποτελεσματικά όταν στοχεύουν τις κατάλληλες PBPs (Fisher & Mobashery, 2016; Miyachiro et al., 2019).

Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη (PBPs) παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως φαρμακευτικοί στόχοι, καθώς αποτελούν βασικά ένζυμα για τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης, που όπως προαναφέρθηκε συνιστά ένα κρίσιμο συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η απουσία PBPs από τα ευκαρυωτικά κύτταρα, σε συνδυασμό με τον κρίσιμο ρόλο τους στη βακτηριακή βιωσιμότητα, τις καθιστά ιδανικούς στόχους με περιορισμένες παρενέργειες για τον ξενιστή. (Bush & Bradford, 2016; Sauvage & Terrak, 2016).

Η στόχευση των PBPs έχει ήδη οδηγήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών αντιβιοτικών, όπως τα β-λακταμικά, ωστόσο η ανθεκτικότητα των βακτηρίων υπογραμμίζει την ανάγκη για νέες στρατηγικές. Ιδιαίτερα, οι τρανσπεπτιδάσες έχουν αναδειχθεί ως πολλά υποσχόμενοι στόχοι για την ανάπτυξη καινοτόμων αντιβιοτικών, με σχετική μελέτη να δείχνει την πιθανότητα συνδυαστικής αναστολής τόσο των PBPs υψηλής όσο και χαμηλής μοριακής μάζας για την επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας (Sauvage & Terrak, 2016).

1.3 Επιδράσεις της χρήσης αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία

1.3.1 Επίδραση στην ανάπτυξη, το πεπτικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα των ορνίθων

Η πτηνοτροφική βιομηχανία χρησιμοποιεί αντιβιοτικά για τη βελτίωση της παραγωγής του κρέατος μέσω τροποποίησης της τροφής, με απώτερο σκοπό την προώθηση του ρυθμού ανάπτυξης και την πρόληψη ασθενειών. Τα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς στην πτηνοτροφία για την προώθηση της ανάπτυξης και για την προστασία της υγείας των πτηνών, τροποποιώντας την ανοσολογική κατάσταση των ορνίθων κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί κυρίως χάρη στον έλεγχο των γαστρεντερικών λοιμώξεων και στην τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου (Chattopadhyay, 2014; Youcef Mehdi et al., 2018). Αν και το κάθε αντιβιοτικό δρα μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού, διαφαίνεται ότι τα αντιβιοτικά επί του συνόλου δρουν αναμορφώνοντας την μικροχλωρίδα του εντέρου, εξασφαλίζοντας τη βέλτιστη μικροβιοκοινότητα για την ανάπτυξη των ορνίθων, γεγονός το οποίο έχει αποδειχθεί και από σχετικές μελέτες γονιδιωματικής αλληλούχησης (S. Kumar et al., 2018; Youcef Mehdi et al., 2018; P. Singh et al., 2013).

Κατά την αναδιαμόρφωση του τοπικού εντερικού μικροβιώματος, η οποία διενεργείται λόγω της χρήσης των αντιβιοτικών, έχει διαπιστωθεί μείωση του πληθυσμού *Lactobacillus*, ο οποίος διαβιώνει εκεί φυσιολογικά. Ο πληθυσμός αυτός μάλιστα συνιστά το κυριότερο συμβιωτικό βακτήριο που εμπλέκεται στην παραγωγή των χολικών αλάτων, μέσω ενζυματικής τροποποίησης. Η μείωση των πληθυσμών *Lactobacillus* στα ζώα που έχουν λάβει αγωγή με αντιβιοτικά πιθανώς μειώνει την ενεργότητα της υδρολάσης στο έντερο, αυξάνοντας έτσι τη σχετική αφθονία των συζευγμένων αλάτων της χολής. Αυτό με τη σειρά του παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στην απόδοση ενέργειας και τελικά μεγιστοποιεί την αύξηση του βάρους των ζώων (J. Lin, Hunkapiller, Layton, Chang, & Robbins, 2013).

Συνεπώς, μια αλλαγή στη μικροχλωρίδα του εντέρου των ορνίθων μπορεί να επηρεάσει την ανοσία και την γενικότερη κατάσταση της υγείας τους. Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές μπορεί να επηρεαστούν και από διάφορους άλλους παράγοντες, όπως οι συνθήκες στις οποίες οι όρνιθες διαβιούν, η έκθεση σε παθογόνους οργανισμούς και η σύνθεση της διατροφής τους (Youcef Mehdi et al., 2018).

1.3.2 Εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών & επίδραση στην ποιότητα του κρέατος και των αυγών

Αναμφίβολα, η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην κτηνοτροφία μπορεί να προάγει την ανθεκτικότητα των βακτηρίων στα θεραπευόμενα ζώα. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά ορίζεται ως η ικανότητα των μικροοργανισμών να πολλαπλασιάζονται παρουσία ενός αντιβιοτικού που γενικά αναστέλλει ή σκοτώνει τους μικροοργανισμούς του ίδιου είδους. Η αντοχή αυτή μπορεί να προκύψει μέσω μεταλλάξεων ή νέο-αποκτηθέντων γονιδίων που μεταφέρονται μέσω κινητών γενετικών στοιχείων, όπως τρανσποζόνια, πλασμίδια ή φάγοι (Frieri, Kumar, & Boutin, 2017; Samad, 2022).

Ειδικότερα, όσον αφορά τις όρνιθες, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι φιλοξενούν ένα μεγάλο ποσοστό ανθεκτικών στις αμινογλυκοσίδες στελεχών *Enterobacteriaceae* στο πεπτικό τους σύστημα, καθώς και ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη βακτήρια (Yulistiani, Praseptiangga, Raharjo, & Shirakawa, 2017). Μάλιστα, λόγω του μεγέθους του μείζονος αυτού προβλήματος η ανθεκτικότητα των βακτηρίων στα αντιβιοτικά έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια, σε μία εντατική προσπάθεια των ερευνητών για την ταυτοποίηση και εξάλειψή τους (C. Agyare, V. E. Boamah, C. N. Zumbi, & F. B. Osei, 2018; Cosby et al., 2015; Nhung, Chansiripornchai, & Carrique-Mas, 2017). Σε μία σχετική μελέτη, που απομονώθηκαν και συλλέχθηκαν στελέχη *Salmonella enterica* από πτηνοτροφικές μονάδες στον Καναδά, βρέθηκε ότι περισσότερο από το 43% των στελεχών αυτών ήταν ταυτόχρονα ανθεκτικά σε αμπικιλίνη, αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ, κεφτιοφούρη, κεφοταξίμη και κεφτριαξόνη (M. S. Diarra & F. Malouin, 2014). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι οι 3 τελευταία αναφερόμενες φαρμακευτικές ουσίες κεφτιοφούρη, κεφοταξίμη και κεφτριαξόνη ανήκουν στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. Η αντοχή αυτή υποδεικνύει την ύπαρξη ανθεκτικών στελεχών στις β-λακτάμες, τα οποία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα καθώς αποτελούν σημαντική απειλή τόσο για την υγεία των ζώων όσο και για τη δημόσια υγεία. Η αντοχή αυτή καθιστά τη θεραπεία των λοιμώξεων δυσκολότερη, αναγκάζοντας τους κτηνιάτρους να καταφύγουν σε εναλλακτικές, συχνά πιο ακριβές ή τοξικές θεραπείες. Επιπλέον, η ύπαρξη τέτοιων στελεχών υποδεικνύει επίσης έναν αυξημένο κίνδυνο οικολογικής εξάπλωσης των γονιδίων ανθεκτικότητας. Έτσι, η *Salmonella enterica* μπορεί να μεταφέρει τα γονίδια ανθεκτικότητάς της σε άλλα βακτήρια μέσω της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων, επιδεινώνοντας περαιτέρω την κατάσταση. Αυτό με τη σειρά του δημιουργεί σοβαρές προκλήσεις όχι μόνο για τη θεραπεία ανθρώπινων λοιμώξεων αλλά και για την υγεία των ίδιων των ζώων (Berghiche, Khenenou, & Labiad, 2018; Cosby et al., 2015; M. S. Diarra & F. Malouin, 2014; Van Duin & Paterson, 2016).

Στο Εκουαδόρ, η μελέτη του Braykon και των συνεργατών του έδειξε ότι η αντοχή στην τετρακυκλίνη εντοπίζεται στο 78% των πτηνών παραγωγής (κρεοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής) (2016). Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι η χρήση τετρακυκλινών, όπως η δοξυκυκλίνη και η οξυτετρακυκλίνη, συνδέεται με αυξημένη αντοχή σε απομονωμένα στελέχη βακτηρίων (Braykon et al., 2016).

Ο Burrow και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά από το βακτήριο *Escherichia coli* (E. coli) που απομονώθηκε από όρνιθες κρεατοπαραγωγής, μετά από θεραπεία με αμοξικιλίνη (2020). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποσοστά αντοχής της *E. coli* στην αμπικιλίνη και άλλα αντιβιοτικά (π.χ., τετρακυκλίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, τριμεθοπρίμη) αυξήθηκαν σημαντικά εντός λίγων ημερών από την έναρξη της θεραπείας (Burrow et al., 2020). Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η αύξηση αυτή ήταν παροδική και μειώθηκε μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Δεδομένου όμως ότι τα στελέχη *E. coli* παρουσίασαν υψηλά ποσοστά αντοχής σε αρκετά αντιβιοτικά ακόμη και πριν από την έναρξη της θεραπείας,

συμπεράθηκε ότι οι όρνιθες είχαν ήδη εκτεθεί σε ανθεκτικά βακτήρια πριν από την έναρξη του πειράματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι η αντοχή μπορεί να έχει ως πηγή το μικροβίωμα που υπάρχει ήδη στις όρνιθες (Burrow et al., 2020; Xiong et al., 2018).

Ακόμη, μια συστηματική ανασκόπηση της νεότερης βιβλιογραφίας η οποία διενεργήθηκε από την Roth και τους συνεργάτες, διαπίστωσε ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα τόσο για την υγεία των ζώων όσο και των ανθρώπων (2019). Ειδικότερα, βρήκε ότι σε όλες τις χώρες, η *E. coli* παρουσιάζει αντοχή άνω του 40% σε αντιβιοτικά όπως οι τετρακυκλίνες, οι αμινογλυκοσίδες, οι σουλφοναμίδες και οι πενικιλίνες. Επιπρόσθετα, ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον και ελπιδοφόρο εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι στη Γαλλία, η μείωση της χρήσης των τετρακυκλινών συνοδεύτηκε από μείωση της αντοχής σε αυτές, υποδεικνύοντας έτσι ότι η μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών μπορεί να περιορίσει την αντοχή και την εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών (Roth et al., 2019).

Όπως λοιπόν προαναφέρθηκε η χρήση αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία επηρεάζει άμεσα την παρουσία και την ανθεκτικότητα παθογόνων βακτηρίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα συνιστά το *Campylobacter*, το οποίο αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες τροφιμογενών λοιμώξεων στον άνθρωπο. Αν και τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων στα πτηνά, η συχνή και ακατάλληλη χρήση τους προάγει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του *Campylobacter*, της *Salmonella* και της *E.coli*. Τα ανθεκτικά αυτά στελέχη μπορεί εν συνεχεία να πολλαπλασιαστούν στο έντερο των πτηνών και να μεταφερθούν στο κρέας κατά τη σφαγή και την επεξεργασία. Έτσι, το κρέας των ορνίθων μπορεί να γίνει το όχημα μετάδοσης αυτών των ανθεκτικών βακτηρίων στον άνθρωπο, αυξάνοντας την πιθανότητα σοβαρών ή μη θεραπεύσιμων λοιμώξεων (Alam et al., 2020; Cosby et al., 2015; Dramé et al., 2020; Ribeiro et al., 2023; Thames & Theradiyil Sukumaran, 2020).

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει λοιπόν για το *Campylobacter* καθώς αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες διάρροιας που προκαλείται από τροφιμογενώς στον άνθρωπο. Μάλιστα, οι προκαλούμενες λοιμώξεις από *Campylobacter* μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές ή και θανατηφόρες σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ηλικιωμένους και πολύ μικρά παιδιά (Sahin et al., 2015). Εξίσου σημαντική είναι και η σαλμονέλωση, καθώς συνιστά μία από τις πιο κοινές και ευρέως διαδεδομένες τροφιμογενείς ασθένειες παγκοσμίως. Οι λοιμώξεις από *Salmonella* συνήθως προκαλούν ήπια γαστρεντερίτιδα (Gast & Porter Jr, 2020). Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί και ότι τα βακτήρια *Escherichia coli* είναι πολύ κοινά και μπορούν επίσης να προκαλέσουν ασθένειες (Ribeiro et al., 2023). Τα τρία αυτά βακτήρια καθώς και άλλα παρακολουθούνται ενδελεχώς από εξειδικευμένους οργανισμούς σε όλο τον κόσμο, όπως η Δημόσια Υπηρεσία Υγείας του Καναδά (Public Health Agency of Canada), η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ και η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) στην ΕΕ (Yousef Mehdi et al., 2018).

Εκατομμύρια περιπτώσεις αυτών των βακτηριακών λοιμώξεων συμβαίνουν κάθε χρόνο σε ανθρώπους παγκοσμίως. Ενδεικτικά αξίζει να αναφερθεί ότι, σύμφωνα με την αναφορά της CSCRA (2016), τα ποσοστά μόλυνσης των ορνίθων από *E. coli*, *Campylobacter* και *Salmonella spp.* στον Καναδά ανέρχονται σε 96%, 25% και 34% αντίστοιχα (LES AIDER & SANTÉ, 2018). Επιπλέον, μελέτες που έκαναν χρήση αντιβιογράμματος αποκάλυψαν πολυφαρμακευτική ανθεκτικότητα σε απομονώσεις *Enterobacteriaceae* από αυγά και κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής (Ribeiro et al., 2023). Ειδικά, όσον αφορά τα αυγά φαίνεται ότι συχνά συνδέονται με τη μετάδοση *Salmonella*. Αυτή η μόλυνση οφείλεται κυρίως στον πολλαπλασιασμό των παθογόνων στο έντερο (Yousef Mehdi et al., 2018), ενώ μπορεί να προκύψει και κατά μήκος της γραμμής παραγωγής. Έτσι, μπορεί να προκύψουν δευτερογενείς μολύνσεις από ανθεκτικά βακτήρια σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης (Hussain et al., 2017). Αυτό αποδείχθηκε και από την μελέτη του Schwaiger και των συναδέλφων του, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η εμφάνιση των πολυανθεκτικών στελεχών στη *Salmonella* ήταν υψηλότερη σε δείγματα από

καταστήματα λιανικής πώλησης σε σύγκριση με δείγματα από σφαγεία (Schwaiger, Huther, Hölzel, Kämpf, & Bauer, 2012).

1.3.3 Επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή & το περιβάλλον

Η κατάχρηση των αντιβιοτικών, πέρα από την προώθηση της ανθεκτικότητας στα μικρόβια, έχει οδηγήσει στην ανίχνευση υπολειμμάτων φαρμάκων στα ζωικά προϊόντα. Μάλιστα, ποικίλα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της πενικιλίνης, της τετρακυκλίνης, των μακρολιδών και των αμινογλυκοσιδών έχουν ανιχνευθεί σε τρόφιμα. Τα υπολείμματα των φαρμάκων που προέρχονται από την κτηνοτροφική παραγωγή μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Έτσι, οι βήτα-αγωνιστές, όπως για παράδειγμα η κλενβουτερόλη, μπορεί να προκαλέσουν τροφικές δηλητηριάσεις με συμπτώματα όπως μυϊκός τρόμος, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η κλενβουτερόλη απαγορεύεται στην ΕΕ, αν και κάποιοι εκτροφείς συνεχίζουν να τη χρησιμοποιούν για την παραγωγή κρέατος με μικρότερη περιεκτικότητα σε λίπος και μεγαλύτερη σε πρωτεΐνη. Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα συνιστά η χλωραμφενικόλη. Διαπιστώθηκε λοιπόν, μια πιθανή σύνδεση ανάμεσα στα υπολείμματα μεταβολιτών της χλωραμφενικόλης σε προϊόντα κρέατος και την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας στους ανθρώπους (M. S. Diarra & F. Malouin, 2014; Youcef Mehdi et al., 2018; Ronquillo & Hernandez, 2017).

Η διαχείριση και οι περιορισμοί στη χρήση αντιβιοτικών εντός της ΕΕ ρυθμίζονται από την Οδηγία 96/23/ΕΚ. Αυτή η οδηγία επικεντρώνεται σε μέτρα για την παρακολούθηση της συγκέντρωσης των υπολειμμάτων των αντιβιοτικών που μπορούν να ανιχνευθούν σε ζωικά προϊόντα. Έτσι, υπάρχουν συγκεκριμένα επιτρεπόμενα όρια υπολειμμάτων αντιβιοτικών στα τρόφιμα και στα ζωικά προϊόντα (κρέας και αυγά), τα οποία μπορούν να ανιχνευτούν χωρίς να εκτίπτε η ασφάλειά τους και τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά στον **Πίνακα 1** (Youcef Mehdi et al., 2018).

Περνώντας στην περιβαλλοντική συνιστώσα του προβλήματος, αξίζει να σημειωθεί ότι η παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών στην ανθρώπινη και ζωική παραγωγή εκτιμάται μεταξύ 100.000 και 200.000 τόνων. Λόγω λοιπόν αυτής της αθρόας απελευθέρωσης αντιβιοτικών στο περιβάλλον, πυροδοτείται και εντείνεται περαιτέρω ο κύκλος της βιομετατροπής και της βιοσυσσώρευσης. Σύμφωνα μάλιστα με σχετική μελέτη, τα πιο ευάλωτα οικοσυστήματα είναι τα κλειστά υδάτινα οικοσυστήματα, όπως λίμνες, έλη και εδάφη κοντά σε αστικές περιοχές (Manzetti & Ghisi, 2014). Κατά συνέπεια, τα υδάτινα συστήματα, όπως το νερό και τα ιζήματα, μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην μεταφορά, την εξέλιξη και την οικολογία των γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Το περιβάλλον λοιπόν πλήττεται πρωτίστως διότι αποβάλλονται σε αυτό μεγάλες ποσότητες αντιβιοτικών που χορηγούνται στα ζώα, μέσω των ούρων και των κοπράνων. Ειδικότερα, τα αντιβιοτικά υφίστανται βιοχημικές και μεταβολικές μετατροπές εντός των ζώων, με αποτέλεσμα το 30% έως 90% της δόσης που καταναλώνεται να βρίσκεται στα ούρα και τα κόπρανα υπό την μορφή μεταβολιτών (I. T. Carvalho & Santos, 2016).

Πίνακας 1: Μέγιστα επιτρεπόμενα όρια υπολειμμάτων (MRL) αντιμικροβιακών ουσιών σε προϊόντα πουλερικών εντός της ΕΕ (Youcef Mehdi et al., 2018).

Substance	Chemical group	Matrix	MRL, mg/kg
Tetracycline	Tetracyclines	Muscle	100
		Liver	300
		Kidney	600
		Eggs	200
Streptomycin	Aminoglycosides	Muscle	600
		fat	600
		Liver	600
		Kidney	1,000
Tilmicosin	Macrolides	Muscle	150
		Liver	2,400
		Kidney	600
		Skin and fat	250
Florfenicol	Amphenicols	Muscle	100
		Skin and fat	20
		Liver	2,500
		Kidney	750
Tiamulin	Pleuromutilins	Muscle	100
		Liver	1,000
		Skin and fat	100
		Eggs	1,000

Οι κίνδυνοι των αντιβιοτικών στο υδάτινο περιβάλλον και τα ιζήματα είναι σημαντικοί και δεν θα πρέπει να υποτιμηθούν σε καμία περίπτωση καθώς επηρεάζουν τη συμπεριφορά της υδρόβιας ζωής. Πιο συγκεκριμένα, τα αντιμικροβιακά έχουν ποιοτικές και ποσοτικές επιπτώσεις στην μικροβιακή κοινότητα, κάτι που με τη σειρά του μπορεί να επηρεάσει και την αποικοδόμηση των οργανικών ουσιών. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι τα υπολείμματα αντιβιοτικών στο νερό συμβάλλουν στη διατήρηση, εμφάνιση και διάδοση βακτηριακών πληθυσμών με χαμηλά επίπεδα ανθεκτικότητας. Ωστόσο, ο κίνδυνος παραμένει υψηλός καθότι οι προαναφερθέντες πληθυσμοί μπορούν δυνητικά να εξελιχθούν σε ανθεκτικούς (Youcef Mehdi et al., 2018).

Άξια αναφοράς είναι και η μελέτη του Chen και των συνεργατών του (2015), σύμφωνα με την οποία η χωρική κατανομή των αντιβιοτικών στο θαλάσσιο περιβάλλον συσχετίζεται σημαντικά με περιβαλλοντικές παραμέτρους όπως τα νιτρικά. Αυτό πρακτικά υποδηλώνει ότι η συγκέντρωση και η διασπορά των αντιβιοτικών στα θαλάσσια οικοσυστήματα δεν είναι ομοιόμορφη, αλλά επηρεάζεται από συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Chen et al., 2015). Ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι τα νιτρικά, τα οποία αποτελούν βασικό δείκτη της θρεπτικής κατάστασης του νερού και σχετίζονται με τη ρύπανση, ιδιαίτερα από αγροτικές ή αστικές πηγές. Μάλιστα, δεδομένης της αλληλεπιδρώσας σχέσης που αναπτύσσεται μεταξύ νιτρικών και αντιβιοτικών, μπορεί να συναχθεί ότι αυτή η αλληλεπίδραση δύναται να ενισχύσει περαιτέρω τις επιπτώσεις των αντιβιοτικών στα υδάτινα οικοσυστήματα. Για παράδειγμα, η αυξημένη παρουσία θρεπτικών ουσιών, όπως τα νιτρικά, μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη μικροοργανισμών που φέρουν γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, καθώς και τη διάδοση αυτών των γονιδίων. Επιπλέον, η συνύπαρξη νιτρικών και αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάσει τις διάφορες οικολογικές διεργασίες, όπως είναι η διάσπαση των οργανικών ουσιών και ο κύκλος του αζώτου, προκαλώντας αλλαγές στη βιοποικιλότητα και τη λειτουργικότητα του οικοσυστήματος επί του συνόλου (Chen et al., 2015; Gionchetta et al., 2021; Huang et al., 2022).

Το υδάτινο περιβάλλον θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας εγκαθίδρυσης και διάδοσης γονιδίων ανθεκτικότητας από τα βακτήρια. Αυτό, αποδεικνύεται από ποικίλες μελέτες, οι οποίες έχουν ταυτοποιήσει και

ποσοτικοποιήσει την ευρεία παρουσία παραγόντων ανθεκτικότητας στα εν λόγω οικοσυστήματα. Μάλιστα, ο Devarajan και οι συνεργάτες του (2017) ανέφεραν προφίλ πολυανθεκτικότητας σε στελέχη *Pseudomonas* σε δείγματα υδάτινων ιζημάτων, τα οποία μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο, ενώ περαιτέρω μελέτες έχουν διαπιστώσει την παρουσία γονιδίων ανθεκτικότητας και σε στελέχη *Enterococcus* και *E. Coli* (Devarajan et al., 2017; Furtula et al., 2013; Laroche, Pawlak, Berthe, Skurnik, & Petit, 2009).

Στο έδαφος, η συμπεριφορά των αντιβιοτικών εξαρτάται από τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, τα χαρακτηριστικά του εδάφους και τις κλιματικές συνθήκες (Pan & Chu, 2017). Ορισμένα αντιβιοτικά, όπως η τετρακυκλίνη, παρουσιάζουν χαμηλή κινητικότητα, δηλαδή έχουν την τάση να προσροφώνται έντονα στα ανώτερα στρώματα του εδάφους, κυρίως λόγω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με ιόντα μετάλλων (όπως Ca^{2+} και Fe^{3+}) και με οργανικά κολλοειδή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παραμένουν στην επιφάνεια του εδάφους, περιορίζοντας μεν τη βαθύτερη μεταφορά τους, αλλά ταυτόχρονα αυξάνοντας τον τοπικό μικροβιακό κίνδυνο και την επιφανειακή ρύπανση. Αντίθετα, ουσίες όπως η ερυθρομυκίνη εμφανίζουν μεγαλύτερη κινητικότητα, γεγονός που τις καθιστά περισσότερο επιρρεπείς στη διείσδυση σε βαθύτερα εδαφικά στρώματα και επομένως αυξάνει τον κίνδυνο ρύπανσης του υδροφόρου ορίζοντα.

Η επίδραση των κλιματικών μεταβλητών είναι επίσης καθοριστική, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι η όξινη βροχή ενισχύει τη συσώρευση των αντιβιοτικών τόσο στα περιττώματα των ζώων όσο και στην επιφάνεια του εδάφους, ενώ οι παρατεταμένες βροχοπτώσεις μπορούν να διευκολύνουν τη μετακίνησή τους σε βάθος, επιτρέποντας τη διασπορά τους σε μεγαλύτερες αποστάσεις. Έτσι, μια κατά τα άλλα κοινή και ευρέως αποδεκτή αγροτική πρακτική —η χρήση ζωικών περιττωμάτων ως λίπασμα— μετατρέπεται εν δυνάμει σε φορέα μεταφοράς και διασποράς αντιμικροβιακών ενώσεων στο περιβάλλον.

Το πρόβλημα λοιπόν έγκειται κατά βάση στο γεγονός ότι τα υπολείμματα αντιβιοτικών στο περιβάλλον παραμένουν βιοδραστικά και μπορεί να είναι πιο τοξικά και σταθερά εν συγκρίσει με τις αρχικές τους ενώσεις, επιδεινώνοντας έτσι τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις (I. T. Carvalho & Santos, 2016; Pan & Chu, 2017).

1.4 Οικονομική και διατροφική σημασία των Ορνίθων Κρεατοπαραγωγής και Αυγοπαραγωγής & η συμβολή των αντιβιοτικών στον τομέα αυτό

Η παραγωγή κρέατος και αυγών αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς τομείς της παγκόσμιας αγροτικής οικονομίας, με άμεση συμβολή στη διατροφή και την παγκόσμια οικονομική ανάπτυξη. Αυτό δεν προξενεί εντύπωση, καθώς το κρέας και τα αυγά αποτελούν πηγές υψηλής πρωτεϊνικής αξίας και είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη, την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη γενικότερη υγεία των ανθρώπων. Επιπλέον, περιέχουν θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνες (κυρίως B12), μέταλλα (όπως σίδηρο, ψευδάργυρο και φώσφορο) καθώς και λιπαρά οξέα, τα οποία είναι κρίσιμα για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού (Coyne et al., 2020; Kralik, Kralik, Grčević, & Hanžek, 2018; Teillant & Laxminarayan, 2015).

Σε οικονομικό επίπεδο, η βιομηχανία παραγωγής κρέατος και αυγών καλύπτει εκατομμύρια θέσεις εργασίας παγκοσμίως, με τους εργαζόμενους στον εν λόγω τομέα να δραστηριοποιούνται στην εκτροφή ζώων, την παραγωγή ζωοτροφών και τη διανομή προϊόντων. Μάλιστα για πολλές χώρες, η εξαγωγή προϊόντων κρέατος και αυγών αποτελεί σημαντική πηγή εσόδων, ενώ συνάμα ενισχύει την τοπική και περιφερειακή ανάπτυξη. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι η εκτροφή πουλερικών έχει χαμηλότερο κόστος παραγωγής σε σχέση με άλλες κατηγορίες κρέατος, γεγονός που την καθιστά πιο προσιτή και διαδεδομένη σε ευρύτερες κοινωνικές ομάδες και ειδικά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Bokkers & De Boer, 2009; Bos et al., 2023; Coyne et al., 2020).

Μάλιστα, τα τελευταία έτη, η ζήτηση για κρέας και αυγά έχει αυξηθεί σημαντικά λόγω της παγκόσμιας πληθυσμιακής ανάπτυξης και της αστικοποίησης. Ωστόσο, αυτή η αυξημένη ζήτηση επιβαρύνει τις παραγωγικές δυνατότητες και δημιουργεί την ανάγκη για την ανεύρεση αποδοτικότερων μεθόδων εκτροφής και διαχείρισης των ζώων. Σε αυτό το πλαίσιο, η χρήση των αντιβιοτικών έχει διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο, τόσο στη ζωική παραγωγή όσο και στην αυγοπαραγωγή, ενισχύοντας την οικονομική αποδοτικότητα των σχετικών κλάδων. Συνολικά, όπως προαναφέρθηκε τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών, αλλά όχι μόνο, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως παράγοντες προώθησης της ανάπτυξης, προσφέροντας σημαντικά πλεονεκτήματα που συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγικότητας και στην μείωση του κόστους παραγωγής. Πιο συγκεκριμένα, οι κύριοι τρόποι με τους οποίους τα αντιβιοτικά ενισχύουν οικονομικά τη ζωική παραγωγή και την αυγοπαραγωγή περιλαμβάνουν τους εξής: πρόληψη και θεραπεία ασθενειών, αύξηση της παραγωγικότητας, σταθερότητα και προβλεψιμότητα στην παραγωγή, μείωση των δαπανών υγειονομικής φροντίδας, ενίσχυση της ποιότητας και της ποσότητας των παραγόμενων προϊόντων και μείωση του χρόνου εκτροφής (Kadykalo et al., 2018; Teillant & Laxminarayan, 2015; Vuong, Chou, Hargis, Berghman, & Bielke, 2016). Αναμφίβολα, ο πρωταρχικός λόγος χρήσης των αντιβιοτικών έγκειται στην προστασία των ζώων από βακτηριακές λοιμώξεις και την αντιμετώπιση νοσημάτων που μπορούν να μειώσουν την απόδοση ή να προκαλέσουν θνησιμότητα. Αυτό μάλιστα αποκτά ακόμη μεγαλύτερη αξία στις κτηνοτροφικές μονάδες μεγάλης κλίμακας, όπου τα ζώα εκτρέφονται μαζικά, αυξάνοντας τον κίνδυνο εξάπλωσης ποικίλων λοιμώξεων. Έτσι, η μείωση της θνησιμότητας και των απωλειών λόγω ασθενειών εξοικονομεί σημαντικούς πόρους για τους παραγωγούς και εξασφαλίζει σταθερότητα στην παραγωγή (Sargeant et al., 2019; Vuong et al., 2016). Επιπλέον, τα αντιβιοτικά μεγιστοποιούν τη θρεπτική αξία της τροφής, επιτρέποντας στα ζώα να αξιοποιούν καλύτερα τις θρεπτικές ουσίες που καταναλώνουν. Αυτό σημαίνει ότι τα ζώα αναπτύσσονται πιο γρήγορα και αποδίδουν περισσότερο κρέας ή αυγά σε συντομότερο χρονικό διάστημα. Αυτή η αύξηση της αποδοτικότητας αναπόδορα μειώνει το κόστος ανά μονάδα παραγωγής, καθιστώντας την όλη διαδικασία πιο βιώσιμη οικονομικά. Έτσι, με τη χρήση αντιβιοτικών, τα ζώα φτάνουν στο επιθυμητό βάρος πιο γρήγορα και με τον τρόπο αυτό μειώνεται σημαντικά η διάρκεια της εκτροφής. Αυτό με τη σειρά του επιτρέπει στους παραγωγούς να αυξάνουν τη συχνότητα των κύκλων παραγωγής, μεγιστοποιώντας τη χρήση των πόρων και των εγκαταστάσεων τους (Kleyn & Chrystal, 2020; Petracci, Mudalal, Soglia, & Cavani, 2015). Επιπλέον, η χρήση αντιβιοτικών διασφαλίζει σταθερή παραγωγή σε συνθήκες υψηλής ζήτησης, ειδικά σε περιόδους που οι αγορές απαιτούν αυξημένη προσφορά. Αυτό αναμφίβολα βοηθά τους παραγωγούς να ανταποκρίνονται στις ανάγκες των καταναλωτών, διατηρώντας τις τιμές των προϊόντων ανταγωνιστικές και τις αγορές σταθερές. Φυσικά, η προληπτική χρήση αντιβιοτικών μειώνει τις ανάγκες για εκτεταμένες θεραπείες σε περίπτωση ξεσπάσματος ασθενειών. Έτσι, οι παραγωγοί επωφελούνται οικονομικά, καθώς αποφεύγουν δαπανηρές παρεμβάσεις και εξασφαλίζουν την υγεία των ζώων τους με χαμηλότερο κόστος (Kalia, Shim, Patel, Gong, & Lee, 2022; Teillant, Brower, & Laxminarayan, 2015). Σε γενικές γραμμές, τα ζώα που λαμβάνουν αντιβιοτικά είναι πιο υγιή και αποδίδουν προϊόντα υψηλότερης ποιότητας, τόσο σε κρέας όσο και σε αυγά. Αυτό προσθέτει αξία στην παραγωγή και επιτρέπει στους παραγωγούς να προσελκύουν αγοραστές με απαιτήσεις για ποιοτικά προϊόντα, αυξάνοντας τις τιμές πώλησης και τα συνολικά έσοδα (Kalia et al., 2022; Kocher & Choct, 2008; Teillant et al., 2015).

Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι πέρα από τη χρήση των αντιβιοτικών, ο οικονομικός αντίκτυπος της εκτροφής των ζώων και ιδιαίτερα των ορνίθων κρεατοπαραγωγής/αυγοπαραγωγής, εξαρτάται και από ποικίλους εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες. Οι κύριοι εσωτερικοί παράγοντες είναι η ηλικία του εκτροφέα, ο χρόνος που αφιερώνεται στις δραστηριότητες εκτροφής, η χρήση μηχανημάτων, η εφαρμογή τεχνολογιών για την καλύτερη διαχείριση της ζωικής παραγωγής, η απόσταση από τις αγορές των καταναλωτών, τις μονάδες επεξεργασίας και τους παρόχους υπηρεσιών, οι περιβαλλοντικές συνθήκες και η δυνατότητα διάθεσης του προϊόντος στην αγορά (σύνδεση με την αγορά) στον ελάχιστο δυνατό χρόνο (E. Carvalho, Zilli, Mendes, Morello, & Bonamigo, 2015).

Εν κατακλείδι, η παραγωγή κρέατος και αυγών από όρνιθες αποτελεί θεμέλιο λίθο τόσο για τη διατροφική επάρκεια όσο και για την οικονομική ανάπτυξη πολλών χωρών. Τα αντιβιοτικά έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διασφάλιση της αποδοτικότητας και της σταθερότητας αυτής της παραγωγής, συμβάλλοντας στην αύξηση της προσφοράς και στην μείωση του κόστους. Ωστόσο, η βιωσιμότητα του κλάδου απαιτεί μια πιο υπεύθυνη προσέγγιση όσον αφορά τη χρήση τους, ενσωματώνοντας ενδεχομένως καινοτόμες λύσεις που μεγιστοποιούν τα οφέλη από τη χρήση των αντιβιοτικών ή και διερευνώντας εναλλακτικές λύσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι τόσο για την ανθρώπινη υγεία όσο και για το περιβάλλον (Alabi, Makinde, Egena, Mbajjorgu, & Adewara, 2024; Cervantes, 2015).

Συνεπώς, η ορθή διαχείριση της κτηνοτροφικής παραγωγής και η στοχευμένη χρήση των αντιβιοτικών μπορούν να εξασφαλίσουν μια ισορροπημένη ανάπτυξη του τομέα αυτού. Έτσι, με την ενίσχυση της έρευνας ή/και την προώθηση εναλλακτικών μεθόδων εκτροφής, ο κλάδος της κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής μπορεί να συνεχίσει να προσφέρει ποιοτικά προϊόντα, διατηρώντας ταυτόχρονα την εμπιστοσύνη των καταναλωτών και υποστηρίζοντας τη μακροχρόνια ευημερία των αγροτικών και αστικών κοινωνιών. Ωστόσο, για να καταστεί αυτό εφικτό απαιτείται η συνεργασία μεταξύ των επιστημονικών φορέων, των παραγωγών και των καταναλωτών, με απώτερο στόχο την επίτευξη ενός πιο βιώσιμου και υγιούς μέλλοντος στον εν λόγω τομέα (Alabi et al., 2024; Kocher & Choct, 2008).

Κεφάλαιο 2ο : Β-λακταμικά αντιβιοτικά

Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά αποτελούν μία από τις πιο διαδεδομένες και σημαντικές κατηγορίες αντιβιοτικών, με κρίσιμο ρόλο στην αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Η αποτελεσματικότητά τους βασίζεται στον εξειδικευμένο μηχανισμό δράσης τους, που περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, καθιστώντας τα ιδιαίτερα δραστικά κατά της πλειονότητας των Gram-θετικών και ορισμένων Gram-αρνητικών μικροοργανισμών (Halawa et al., 2023).

Στο παρόν κεφάλαιο, εξετάζονται οι κύριες κατηγορίες β-λακταμικών αντιβιοτικών, οι μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών με ιδιαίτερη έμφαση στις β-λακτάμες, καθώς και η σημασία της ορθής δοσολογίας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών στην εν λόγω φαρμακευτική κατηγορία. Επιπλέον, αναλύονται οι ενδείξεις και αντενδείξεις χρήσης τους, οι τρόποι χορήγησής τους, καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Τέλος, δίνεται έμφαση στις βιολογικές δράσεις των β-λακταμών, παρέχοντας έτσι μια ολοκληρωμένη εικόνα για τη συμβολή τους στη σύγχρονη αντιμικροβιακή θεραπεία.

2.1 Κατηγορίες Β-λακταμικών φαρμάκων

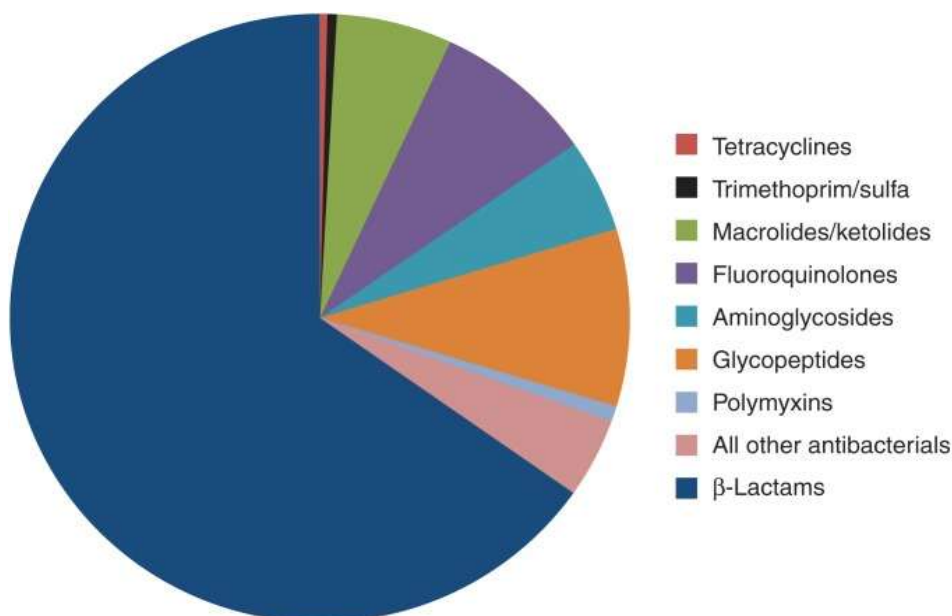
Τα β-λακταμικά φάρμακα αποτελούν μια εκτεταμένη κατηγορία αντιμικροβιακών που περιλαμβάνει τις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες, τις καρβαπενέμες και τις μονομπακτάμες (Πίνακας 2). Οι πενικιλίνες περιλαμβάνουν δραστικές ουσίες όπως η πενικιλίνη, η αμπικιλίνη, η αμοξυκιλίνη, η κλοξακυλίνη και η πιπερακιλίνη. Οι κεφαλοσπορίνες κατηγοριοποιούνται σε γενεές, με την πρώτη γενεά να περιλαμβάνει την κεφαδροξίλη, την κεφαζολίνη και την κεφαλεξίνη, τη δεύτερη γενεά την κεφακλόρη, την κεφοξιτίνη, την κεφπροξίλη και την κεφουροξίμη, την τρίτη γενεά την κεφταζιδίμη, την κεφτριαζόνη και την κεφοταξίμη, και την τέταρτη γενεά την κεφεπίμη. Στην κατηγορία των καρβαπενεμών ανήκουν η ερταπενέμη, η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη, ενώ οι μονομπακτάμες περιλαμβάνουν την αζτρεονάμη. Αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν ευρύ

φάσμα δράσης κατά των βακτηριακών λοιμώξεων και διαφοροποιούνται ως προς τον μηχανισμό δράσης, τις ενδείξεις και τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες (Pandey & Cascella, 2023).

Πίνακας 2: Κατηγορίες Β-λακταμικών φαρμάκων (Pandey & Cascella, 2023).

	Κατηγορία	Δραστικές Ουσίες
1	Πενικιλλίνες	Πενικιλλίνη, Αμπικιλλίνη, Αμοξυκιλλίνη, Κλοξασιλλίνη, Πιπερακιλλίνη
2	Κεφαλοσπορίνες (Πρώτη Γενεά)	Κεφαδροξίλη, Κεφαζολίνη, Κεφαλεξίνη
3	Κεφαλοσπορίνες (Δεύτερη Γενεά)	Κεφακλόρη, Κεφοξιτίνη, Κεφπροξίλη, Κεφουροξίμη
4	Κεφαλοσπορίνες (Τρίτη Γενεά)	Κεφταζιδίμη, Κεφτριαξόνη, Κεφοταξίμη
5	Κεφαλοσπορίνες (Τέταρτη Γενεά)	Κεφεπίμη
6	Καρβαπενέμες	Ερταπενέμη, Ιμιπενέμη, Μεροπενέμη
7	Μονομπακτάμες	Αζτρεονάμη

Τα β-λακταμικά φάρμακα αποτελούν επί του παρόντος την πιο χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιβακτηριακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται κατά των λοιμωδών νοσημάτων. Όπως αναφέρεται στο Σχήμα 6, τα β-λακταμικά αντιβιοτικά αντιπροσωπεύουν περίπου το 65% του συνόλου των ενέσιμων αντιβιοτικών που χορηγούνται σε ανθρώπινους ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες, κατά την περίοδο 2004–2014, ενώ ενδεικτικά αξίζει να σημειωθεί ότι από αυτή την κατηγορία φαρμάκων, οι κεφαλοσπορίνες αποτελούν σχεδόν το ήμισυ των συνταγογραφήσεων (Bush & Bradford, 2016).



Σχήμα 6: Αναλογία συνταγογραφήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής για ενέσιμα αντιβιοτικά ανά κατηγορία για τα έτη 2004-2014 (Bush & Bradford, 2016).

2.2 Δοσολογία & Οδοί χορήγησης

Η χορήγηση των β-λακταμικών αντιβιοτικών διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το είδος του ξενιστή (άνθρωπος ή ζώο), την οδό χορήγησης και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες κάθε δραστικής ουσίας. Στη ζωική παραγωγή, και ειδικά στην πτηνοτροφία, η δοσολογία και η οδός χορήγησης καθορίζονται με βάση τις κτηνιατρικές οδηγίες, ενώ για την ανθρώπινη ιατρική πρακτική, οι αρχές χορήγησης διαμορφώνονται από φαρμακολογικά δεδομένα και θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Στην ανθρώπινη ιατρική, κατά τη χορήγηση β-λακταμικών από το στόμα, η παρουσία τροφής μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση. Επιπλέον, ορισμένα αντιόξινα ή αναστολείς υποδοχέων H2 μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα μορίων όπως η κεφουροξίμη, γεγονός που απαιτεί προσοχή στον ταυτόχρονο προγραμματισμό της λήψης τους (Lodise, Lomaestro, & Drusano, 2006; Pandey & Cascella, 2023).

Για παράδειγμα, η πενικιλίνη V προτιμάται για χορήγηση από το στόμα, ιδανικά 30 λεπτά πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. Η πενικιλίνη G, αντιθέτως, χορηγείται μόνο παρεντερικά σε δύο μορφές: βενζαθίνη (μία φορά/μήνα) και προκαΐνη (μία φορά/ημέρα). Καμία από τις δύο δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια λόγω κινδύνου σοβαρής τοξικότητας (Pandey & Cascella, 2023).

Άλλες πενικιλίνες, όπως η οξακιλίνη, η κλοξακιλίνη και η δικλοξακιλίνη, διατίθενται τόσο για στοματική όσο και για παρεντερική χρήση. Οι αμινοπενικιλίνες (αμπικιλίνη και αμοξυκιλίνη) επίσης διατίθενται και στις δύο μορφές, με την αμοξυκιλίνη να προτιμάται από το στόμα. Οι αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες (όπως η πιπερακιλίνη) είναι διαθέσιμες μόνο για παρεντερική χρήση. Οι περισσότερες κεφαλοσπορίνες απορροφούνται καλά από το στόμα, ενώ άλλες χορηγούνται ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια (Pandey & Cascella, 2023).

Τα β-λακταμικά εμφανίζουν χρονο-εξαρτώμενη βακτηριοκτόνο δράση. Στην ανθρώπινη ιατρική, προτείνεται συχνά συνεχής ή παρατεταμένη έγχυση ώστε να διατηρούνται οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου πάνω από την

MIC ($fT > MIC$), ειδικά όταν τα παθογόνα εμφανίζουν υψηλότερες τιμές MIC. Αυτή η στρατηγική αυξάνει την πιθανότητα εξάλειψης του παθογόνου (Lodise et al., 2006; Vardakas, Kalimeris, Triarides, & Falagas, 2018).

Στη ζωική παραγωγή, και ειδικότερα στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, η δοσολογία των β-λακταμικών προσαρμόζεται σε παράγοντες όπως η ηλικία, το βάρος, το είδος της λοίμωξης και οι περιβαλλοντικές συνθήκες. Η θεραπευτική χορήγηση συνήθως πραγματοποιείται στην έναρξη της περιόδου πάχυνσης, περίπου στις 5 ημέρες ζωής των νεοσσών, όταν το μέσο βάρος είναι 111 γραμμάρια. Τα σκευάσματα χορηγούνται μέσω του πόσιμου νερού για άμεση και ομοιογενή απορρόφηση (Kasabova et al., 2021).

Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται συνήθως από 3 έως 5 ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Οι δοσολογίες βασίζονται σε φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά κριτήρια, με στόχο να διατηρείται η συγκέντρωση του φαρμάκου πάνω από την MIC για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ($fT > MIC$), εξασφαλίζοντας μέγιστη αποτελεσματικότητα (Haseeb et al., 2022).

Σε περιπτώσεις σοβαρών ή ανθεκτικών λοιμώξεων, η παρατεταμένη χορήγηση, όπως η ενδοφλέβια έγχυση της πιπερακιλίνης για 3-4 ώρες, έχει φανεί ότι βελτιώνει τις θεραπευτικές εκβάσεις. Παρόμοια, η εφαρμογή υψηλότερων δόσεων με μειωμένα διαστήματα χορήγησης προτείνεται σε περιπτώσεις όπου απαιτείται αυξημένη φαρμακευτική κάλυψη (Haseeb et al., 2022).

2.3 Αλληλεπιδράσεις

Οι β-λακταμικές φαρμακευτικές ουσίες συχνά αλληλεπιδρούν με άλλες φαρμακευτικές ουσίες, προκαλώντας αλλαγές στη δραστηριότητα ή περαιτέρω παρενέργειες. Ωστόσο, η κατάσταση διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ ανθρώπου και όρνιθας, κατά συνέπεια κρίνεται ζωτικής σημασίας μια σύντομη ανασκόπηση στις 2 περιπτώσεις (Radkowski et al., 2024). Κάποιες από τις πιο κύριες και σοβαρές αλληλεπιδράσεις στον άνθρωπο περιλαμβάνουν:

1. Πενικιλίνες:

- ο **Αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά**: Οι πενικιλίνες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη.
- ο **Προβενεσίδη**: Αναστέλλει την απέκκριση πενικιλίνης μέσω των νεφρών, αυξάνοντας τη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατείνοντας τη δράση της.
- ο **ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα)**: Αυξάνουν την έκθεση της πενικιλίνης, παρατείνοντας τον χρόνο ημίσειας ζωής της μέσω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης.
- ο **Μεθοτρεξάτη**: Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να μειώσει την απέκκριση της μεθοτρεξάτης, οδηγώντας σε συστηματική τοξικότητα.

2. Κεφαλοσπορίνες:

- ο **Αμινογλυκοσίδες και διουρητικά αγκύλης**: Αυξάνουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας λόγω συνδυασμού νεφροτοξικών δράσεων αυτών των φαρμάκων.

3. Καρβαπενέμες:

- ο **Βαλπροϊκό οξύ**: Μειώνουν τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων βαλπροϊκού οξέος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- ο **Αμικασίνη**: Η συνδυαστική χρήση με καρβαπενέμες μειώνει τα επίπεδα και των δύο φαρμάκων.

4. Μονοπακτάμες:

- ο **Φουροσεμίδη/Προβενεσίδη**: Αυξάνουν τη συστηματική έκθεση της αζτρεονάμης, γεγονός που μπορεί να απαιτεί προσαρμογή της δόσης.

Η κατανόηση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι κρίσιμη για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των β-λακταμικών αντιβιοτικών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές θεραπείες (Radkowski et al., 2024).

Στις όρνιθες αυγοπαραγωγής και κρεατοπαραγωγής, οι αλληλεπιδράσεις β-λακταμικών φαρμάκων με άλλες ουσίες μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους, καθώς και την ασφάλεια των τροφίμων (π.χ., υπολείμματα φαρμάκων στα αυγά ή στο κρέας). Στο πλαίσιο αυτό, παρακάτω παρουσιάζονται οι συνηθέστερες αλληλεπιδράσεις (Landoni & Albarellos, 2015).

Πρόσθετα ζωοτροφών όπως τα αντιόξινα ή οι ουσίες που περιέχουν βαρέα μέταλλα (π.χ., ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο) μπορεί να δεσμεύουν β-λακταμικά, όπως η αμοξυκιλίνη, μειώνοντας την απορρόφησή τους από το γαστρεντερικό σύστημα. Παράλληλα, πρεβιοτικά και προβιοτικά που χορηγούνται στις ζωοτροφές μπορούν να τροποποιήσουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου, επηρεάζοντας την απορρόφηση και τη διάρκεια δράσης των β-λακταμικών (Abbas et al., 2024).

Επιπρόσθετα, η ταυτόχρονη χρήση κοκκιδιοστατικών, όπως τα ιονοφόρα (π.χ., σαλινομυκίνη), μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας μέσω μεταβολικών αλληλεπιδράσεων, ενώ ο συνδυασμός β-λακταμικών με άλλες αντιβακτηριακές ουσίες, όπως σουλφοναμίδες ή μακρολίδες, ενδέχεται να προκαλέσει είτε περιορισμό μέσω ανταγωνισμού είτε ενίσχυση της φαρμακευτικής δράσης, ανάλογα με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης (Amine et al., 2020; El-Sayed, El-Komy, Elbarawy, & Mustafa, 2014).

Φυσικά, δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί το γεγονός ότι σε πτηνά κρεατοπαραγωγής, η αυξημένη κατανάλωση νερού — ειδικά σε περιόδους υψηλών θερμοκρασιών ή στρες — μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια αραίωση του φαρμάκου, όταν αυτό χορηγείται διαλυμένο στο πόσιμο νερό. Αυτό συμβαίνει διότι η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο διάλυμα είναι σταθερή και δεν προσαρμόζεται αυτόματα στη μεγαλύτερη ποσότητα νερού που καταναλώνεται. Έτσι, η αναλογία φαρμάκου προς νερό μειώνεται στο πεπτικό σύστημα του ζώου, και το φάρμακο μπορεί να απορροφάται σε λιγότερο αποτελεσματικές δόσεις ανά κιλό σωματικού βάρους, σε σχέση με την επιθυμητή θεραπευτική δόση. Επίσης, η μεταβολή της οξύτητας του γαστρεντερικού συστήματος, λόγω αλλαγών στις ζωοτροφές, μπορεί επίσης να επηρεάσει την απορρόφηση συγκεκριμένων β-λακταμικών, όπως η κεφουροξίμη (Abbas et al., 2024; Landoni & Albarellos, 2015).

Η σωστή διαχείριση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι κρίσιμη για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των β-λακταμικών φαρμάκων τόσο στον άνθρωπο όσο και στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής/ αυγοπαραγωγής. Κατά συνέπεια, η τήρηση των ιατρικών και κτηνιατρικών οδηγιών καθώς και των συναφών προγραμμάτων θεραπείας είναι απαραίτητη για την αποφυγή παρενεργειών, την πρόληψη ανθεκτικότητας και τη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων τροφίμων (Roth et al., 2019).

2.4 Παρενέργειες των Β-λακταμικών Φαρμάκων

Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά θεωρούνται γενικά ασφαλή και αποτελεσματικά τόσο στην ανθρώπινη ιατρική όσο και στη ζωική παραγωγή, ωστόσο ενδέχεται να προκαλέσουν παρενέργειες ποικίλης σοβαρότητας, οι οποίες εξαρτώνται από τη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας και την ευαισθησία του οργανισμού (Chiriac, Rerkpattanapipat, Bousquet, Molinari, & Demoly, 2017; Vardakas et al., 2018). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Αλλεργικές αντιδράσεις: Οι άμεσες (τύπου I) αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία, είναι οι πλέον συχνές στον άνθρωπο. Στη ζωική παραγωγή —ιδίως σε πτηνά— οι αντίστοιχες αντιδράσεις είναι σπάνιες, αλλά δεν αποκλείονται, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης παρεντερικής χορήγησης (Macy, 2014; Torres et al., 2019).
- Ηπατοτοξικότητα: Συνδέεται κυρίως με συνδυασμούς όπως η αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό. Οι περιπτώσεις εμφανίζονται σπανιότερα στα ζώα, αλλά η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να επηρεάσει τη γενική κατάσταση και την παραγωγικότητα των πτηνών (Leitner, Graninger, & Thalhammer, 2010).
- Νεφροτοξικότητα: Μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία διάμεση νεφρίτιδα, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Στα πτηνά, ενδέχεται να επηρεάσει τη γενική υγεία και την ικανότητα μεταβολισμού και αποβολής φαρμάκων (Alosaimy, Rybak, & Sakoulas, 2024).
- Νευροτοξικότητα: Επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή παραλήρημα έχουν αναφερθεί στον άνθρωπο κυρίως με καρβαπενέμες. Δεν έχουν αναφερθεί συστηματικά τέτοιες επιπλοκές στα πτηνά (Deshayes, Coquerel, & Verdon, 2017).
- Αιματολογικές διαταραχές: Θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αιμολυτική αναιμία είναι πιθανές αλλά σπάνιες. Στη ζωική παραγωγή, η καταγραφή τέτοιων διαταραχών είναι περιορισμένη, αλλά δεν αποκλείονται ειδικά σε παρατεταμένες θεραπείες (Cimino, Allos, & Phillips, 2021).
- Γαστρεντερικές διαταραχές και *Clostridium difficile*: Στον άνθρωπο, η διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις. Στα πτηνά, παρόμοιες διαταραχές εκδηλώνονται με αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας, με πιθανή μείωση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών και αύξηση της ευαισθησίας σε λοιμώξεις (Knecht et al., 2014; Vial et al., 2019).
- Ειδικές παρενέργειες στα πτηνά: Στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, οι πιο συχνές παρενέργειες σχετίζονται με τη διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας, τη μείωση της παραγωγικότητας, και την παραμονή υπολειμμάτων φαρμάκου σε αυγά ή κρέας, όταν δεν τηρούνται οι κατάλληλες περίοδοι αναμονής (Vardakas et al., 2018)

Συμπερασματικά, αν και τα β-λακταμικά αντιβιοτικά εμφανίζουν χαμηλό προφίλ τοξικότητας, οι παρενέργειες τους πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο στη θεραπεία ασθενών όσο και στη χρήση τους στην πτηνοτροφία. Στην ανθρώπινη χρήση, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με προδιάθεση σε αλλεργίες ή νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία. Στη ζωική παραγωγή, η υπεύθυνη χρήση, με τήρηση των δοσολογιών και των περιόδων αναμονής, είναι καθοριστική για την πρόληψη επιπλοκών και τη διασφάλιση της ασφάλειας των ζωικών προϊόντων.

2.5 Ενδείξεις & αντενδείξεις Β-λακταμικών Φαρμάκων

Στη ζωική παραγωγή, και ειδικότερα στην πτηνοτροφία, τα β-λακταμικά αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ευρέος φάσματος βακτηριακών λοιμώξεων, τόσο αναπνευστικού όσο και εντερικού συστήματος. Η επιλογή του κατάλληλου β-λακταμικού εξαρτάται από το φάσμα δράσης, τη φαρμακοκινητική, τις ιδιότητες απορρόφησης, καθώς και από τις τοπικές οδηγίες χρήσης.

Η πενικιλίνη G αποτελεί ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα β-λακταμικά για τη θεραπεία της νεκρωτικής εντερίτιδας από το *Clostridium perfringens*, καθώς και της χολέρας των πτηνών. Ενδείκνυται για συστηματική χρήση, με ταχεία απορρόφηση και κυρίως χορήγηση από το στόμα στα πουλερικά, λόγω της σχετικά ουδέτερης οξύτητας του στομάχου τους που επιτρέπει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα (Burch & Sperling, 2018; Akos Jerzsele, G. Nagy, József Lehel, & G. Semjen, 2009).

Οι αμινοπενικιλίνες, όπως η αμοξικιλίνη και η αμπικιλίνη, χρησιμοποιούνται για λοιμώξεις του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος, κυρίως για την καταπολέμηση *Escherichia coli* και

Salmonella spp.. Η αμπικιλίνη προτιμάται για χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού, λόγω της ανθεκτικότητάς της στις υδάτινες συνθήκες (Arsand et al., 2018; Khan et al., 2018).

Η κεφτιοφούρη, μία τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη, είναι η μόνη εγκεκριμένη για χρήση στην πτηνοτροφία σε ορισμένες χώρες, με ενδείξεις για τη θεραπεία της κολιβακίωσης και άλλων σοβαρών λοιμώξεων σε νεοσσούς (*E. coli*) (Alam et al., 2020; Lemos et al., 2020).

Η πιπερακυλλίνη, αν και ευρέως χρησιμοποιούμενη στην ανθρώπινη ιατρική για λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa*, δεν χρησιμοποιείται στην πτηνοτροφία και δεν είναι εγκεκριμένη για ζωική χρήση, σύμφωνα με τις τρέχουσες κτηνιατρικές οδηγίες.

Αντενδείξεις στη χρήση των β-λακταμικών στα πουλερικά σχετίζονται κυρίως με:

- Προηγούμενη έκθεση και υποψία αλλεργικής αντίδρασης (αν και σπάνιο στα πτηνά),
- Ανεπαρκή χρόνο αναμονής, που μπορεί να οδηγήσει σε υπολείμματα φαρμάκων στο κρέας ή στα αυγά,
- Χορήγηση σε είδη για τα οποία δεν προβλέπεται εγκεκριμένη ένδειξη ή όταν οι κτηνιατρικές οδηγίες προβλέπουν απαγόρευση για λόγους δημόσιας υγείας (Kasabova et al., 2021; Landoni & Albarellos, 2015).

Συνεπώς, στην πτηνοτροφία, η χρήση των β-λακταμικών φαρμάκων εστιάζει σε συγκεκριμένες ουσίες (πενικιλίνη G, αμοξικιλίνη, αμπικιλίνη, κεφτιοφούρη), με σαφείς ενδείξεις και περιορισμούς. Η ορθή χρήση, σε συνδυασμό με την τήρηση των χρόνων αναμονής, είναι απαραίτητη τόσο για την υγεία των πτηνών όσο και για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Κεφάλαιο 3ο : Χρήση πενικιλίνης σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής & βασικές οδηγίες για χρήση πενικιλίνης

Η πενικιλίνη αποτελεί ένα από τα παλαιότερα και ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στον κτηνιατρικό τομέα, με ευρεία εφαρμογή στην πτηνοτροφία. Μάλιστα, η χρήση της στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής έχει διαχρονικά αποδειχθεί αποτελεσματική τόσο στη διαχείριση βακτηριακών λοιμώξεων, όπως είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από το *Clostridium perfringens*, όσο και στη βελτίωση της παραγωγικότητάς τους (Gadbois, Brennan, Bruce, Wilson, & Aramini, 2008; Landoni & Albarellos, 2015). Παρόλα αυτά, η εκτεταμένη χρήση της έχει εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων, τις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και την πιθανή παρουσία καταλοίπων στα προϊόντα πτηνοτροφίας (S Diaz-Sanchez, Moscoso, Solis De Los Santos, Andino, & Hanning, 2015; Owusu-Doubreh, Appaw, & Abe-Inge, 2023; Roth et al., 2019).

Το παρόν κεφάλαιο εστιάζει στους στόχους και τις προσδοκίες που απορρέουν από τη χρήση της πενικιλίνης στην πτηνοτροφία, αναλύοντας τόσο τον θεραπευτικό όσο και τον προληπτικό της ρόλο. Επιπλέον, εξετάζει την επίδρασή της στην ανάπτυξη των ορνίθων και τη συνολική παραγωγικότητα της εκτροφής. Παρουσιάζονται επίσης, οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της, όπως ο τρόπος χορήγησης, οι περιβαλλοντικές και διατροφικές συνθήκες, καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιμικροβιακά σκευάσματα. Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο αυτό, παρουσιάζονται οι βασικές οδηγίες για τη χρήση πενικιλίνης (ποσότητες, δοσολογίες ανά kg βάρους, μορφές χορήγησης και διάρκεια) στις όρνιθες αυγοπαραγωγής και κρεατοπαραγωγής.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις θετικές και αρνητικές επιδράσεις της πενικιλίνης στις όρνιθες, τόσο της κρεατοπαραγωγής όσο και της αυγοπαραγωγής. Παράλληλα εξετάζονται οι ευεργετικές της ιδιότητες, όπως η μείωση της θνησιμότητας και η βελτίωση της υγείας των ορνίθων, αλλά και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και την παρουσία καταλοίπων στα τελικώς προερχόμενα από τις όρνιθες προϊόντα.

Επιπλέον, γίνεται εκτενής αναφορά στην ελληνική πραγματικότητα, παρουσιάζοντας τις τάσεις και τις εφαρμογές της πενικιλίνης στη χώρα μας. Παρουσιάζεται συνοπτικά η ιστορική πορεία της χρήσης της στην πτηνοτροφία, καθώς και το υφιστάμενο νομοθετικό πλαίσιο που διέπει τη χορήγησή της. Εξετάζονται ακόμη, οι εθνικοί και ευρωπαϊκοί κανονισμοί, οι οποίοι έχουν συμβάλει στη μείωση της μη θεραπευτικής χρήσης των αντιβιοτικών, εναρμονίζοντας την ελληνική πτηνοτροφία με τις διεθνείς πρακτικές ασφαλείας και βιωσιμότητας.

Τέλος, παρουσιάζονται στατιστικά στοιχεία που αποτυπώνουν τη χρήση των αντιβιοτικών στην ελληνική πτηνοτροφία, καταδεικνύοντας τις τάσεις που επικρατούν και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζει ο κλάδος. Το κεφάλαιο καταλήγει σε συμπεράσματα που αναδεικνύουν τη σημασία της υπεύθυνης διαχείρισης της πενικιλίνης, με στόχο τη διατήρηση της υγείας των ζώων, τη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων προϊόντων και την προστασία της δημόσιας υγείας εν γένει.

3.1 Στόχοι και Προσδοκίες Χρήσης Πενικιλίνης

Η χρήση της πενικιλίνης στην πτηνοτροφία, ειδικότερα στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, στοχεύει πρωτίστως στη διασφάλιση της υγείας των πτηνών και στη βελτιστοποίηση της παραγωγικότητας. Η πενικιλίνη, ως ένα από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα β-λακταμικά αντιβιοτικά, διαθέτει βακτηριοκτόνο δράση και χρησιμοποιείται είτε θεραπευτικά είτε προληπτικά για την προστασία των εκτρεφόμενων πτηνών από βακτηριακές λοιμώξεις. Παράλληλα, η χρήση της στοχεύει στη βελτίωση της αύξησης του σωματικού βάρους και της συνολικής παραγωγικότητας των πουλερικών, καθιστώντας την έναν σημαντικό παράγοντα στη βιομηχανία της πτηνοτροφίας.

3.1.1 Πρόληψη και Θεραπεία Ασθενειών

Η εντατικοποιημένη εκτροφή των ορνίθων συνεπάγεται υψηλή πυκνότητα πληθυσμού, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και ταχείας εξάπλωσης λοιμωδών νοσημάτων (Agunos, Léger, & Carson, 2012). Σε αυτό το πλαίσιο, η πενικιλίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων που πλήττουν τις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, όπως:

- **Λοιμώξεις προκαλούμενες από *Escherichia coli***, που μπορούν μάλιστα να προκαλέσουν σηψαιμία και εντερίτιδα.
- **Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις (*Staphylococcus aureus*)**, που συχνά προκαλούν αρθρίτιδες και λοιμώξεις του δέρματος.
- **Στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις**, που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα και το κυκλοφορικό.
- **Χολέρα των πτηνών (*Pasteurella multocida*)**, σοβαρή νόσος που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή θνησιμότητα.

Η πενικιλίνη, όπως αναλύθηκε εκτενώς στο 2^ο κεφάλαιο, δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος, καθιστώντας την ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι Gram-θετικών βακτηρίων. Παράλληλα, με τη χρήση της περιορίζεται η ανάγκη χρήσης πιο ισχυρών αντιβιοτικών, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της μικροβιακής ισορροπίας και στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών.

Έρευνες έχουν δείξει ότι η χρήση της πενικιλίνης μπορεί να επιφέρει μεταβολές στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, γεγονός που μπορεί με τη σειρά του να επηρεάσει την αφομοίωση των θρεπτικών ουσιών και τη γενική υγεία των πτηνών (Kairmi et al., 2022; Pallavi Singh et al., 2013). Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι η παρατεταμένη χρήση της μπορεί να μειώσει τη μικροβιακή ποικιλομορφία, καθιστώντας τα πτηνά πιο ευάλωτα σε ορισμένες παθογόνες λοιμώξεις (Kairmi et al., 2022).

Η θεραπευτική χρήση της πενικιλίνης συνδέεται άμεσα με τη βελτίωση της υγείας των ορνίθων, μειώνοντας την πιθανότητα εξάπλωσης νοσογόνων παραγόντων, γεγονός που μεταφράζεται σε καλύτερους ρυθμούς ανάπτυξης και υψηλότερη αποδοτικότητα παραγωγής. Επιπλέον, η πρόληψη των λοιμώξεων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ανάγκης για θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες μπορεί να επιφέρουν πρόσθετο κόστος στην εκτροφή (Castanon, 2007; D. Kumar, Pornsukarom, & Thakur, 2019).

3.1.2 Επίδραση στην Αύξηση Βάρους και Παραγωγικότητα

Η ανακάλυψη των αυξητικών επιδράσεων των αντιβιοτικών στα πουλερικά, το 1946 από τον Moore και τους συνεργάτες του, επηρέασε σημαντικά τον τομέα των ορνίθων αυγοπαραγωγής και κρετοπαραγωγής (Moore et al., 1946). Μεταξύ των πρώτων αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η πενικιλίνη, η οποία, εκτός από την αντιβακτηριακή της δράση, φάνηκε να έχει θετική επίδραση στην ανάπτυξη των νεοσσών και την αποδοτικότητα της εκτροφής.

Μάλιστα, η ερευνητική ομάδα που μελετούσε την επίδραση της πενικιλίνης στη διατροφή των πουλερικών, παρατήρησε ότι η χορήγησή της βελτιώνει τον ρυθμό ανάπτυξής τους (Onifade & Odunsi, 1998). Ειδικότερα, η ερευνητική ομάδα των Onifade & Odunsi (1998), σε μία από τις πρώτες πειραματικές προσεγγίσεις, παρατήρησε ότι η προσθήκη πενικιλίνης στη διατροφή των πουλερικών είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του ρυθμού ανάπτυξης και της αξιοποίησης της τροφής. Αυτή η παρατήρηση αποτέλεσε τη βάση για την ευρεία χρήση της πενικιλίνης στην πτηνοτροφία όχι μόνο για θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά και ως παράγοντα προαγωγής της ανάπτυξης (growth promoter). Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης ως αυξητικού παράγοντα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, και η επιστημονική βιβλιογραφία τείνει να τον περιγράφει ως έμμεσο και πολυπαραγοντικό.

Σύμφωνα με τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες μελέτες, η βελτίωση της ανάπτυξης φαίνεται να συνδέεται με τη μείωση του βακτηριακού φορτίου του εντέρου, γεγονός που περιορίζει τον ανταγωνισμό για θρεπτικά συστατικά, μειώνει την κατανάλωση ενέργειας για ανοσολογική απόκριση και βελτιώνει τη λειτουργικότητα του εντερικού βλεννογόνου (Dibner & Richards, 2005; Visek, 1978). Επιπλέον, προτείνεται ότι η πενικιλίνη τροποποιεί τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, ενισχύοντας την παρουσία ευεργετικών βακτηρίων και περιορίζοντας τα παθογόνα, κάτι που βελτιώνει έμμεσα την απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων και την ανάπτυξη (Gaskins, Collier, & Anderson, 2002). Δηλαδή, δεν επιδρά άμεσα στο μεταβολισμό των κυττάρων των πτηνών, αλλά τροποποιεί το μικροβιακό περιβάλλον, λειτουργώντας ως "εντερικός ρυθμιστής".

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης ως αυξητικού παράγοντα εξαρτάται από τις συνθήκες εκτροφής, το μικροβιακό φορτίο του περιβάλλοντος και την ηλικία των πτηνών. Σε περιβάλλοντα με χαμηλό μικροβιακό στρες, τα οφέλη από τη χορήγηση της πενικιλίνης φαίνεται να μειώνονται (Prescott, 2013).

Έτσι, διαφαίνεται ότι η δράση της πενικιλίνης ως αυξητικού παράγοντα είναι κυρίως έμμεση, και δεν οφείλεται σε κάποια άμεση μεταβολική επίδραση, αλλά σε αλλαγές στο μικροβίωμα, στην ανοσολογική κατάσταση και στη γενική υγεία του γαστρεντερικού σωλήνα των πτηνών.

Ως εκ τούτου, για αρκετές δεκαετίες, η πενικιλίνη χρησιμοποιήθηκε σε υπο-θεραπευτικές δόσεις στην εκτροφή των πουλερικών, με στόχο τη βελτίωση της αποδοτικότητας του εν λόγω τομέα παραγωγής και την αύξηση του σωματικού βάρους (S Diaz-Sanchez et al., 2015).

Πλέον, ωστόσο η χρήση των αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων έχει περιοριστεί σημαντικά σε πολλές χώρες, λόγω ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών και λόγω ανέγερσης ανησυχιών αναφορικά με την παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών στα παραγόμενα από τα πουλερικά τρόφιμα (και τα ίδια τα πουλερικά). Εντούτοις, συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται –αν και πιο περιορισμένα όπως προαναφέρθηκε- καθώς έρευνες έχουν δείξει ότι η χορήγηση πενικιλίνης μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της πεπτικής λειτουργίας και της απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών στις όρνιθες (Youcef Mehdi et al., 2018).

Η θετική επίδραση της πενικιλίνης στη βιομετρική ανάπτυξη των ορνίθων αποδίδεται στους εξής μηχανισμούς:

- **Μείωση του μικροβιακού φορτίου στο έντερο**, επιτρέποντας την καλύτερη αφομοίωση των θρεπτικών συστατικών.
- **Περιορισμός των λοιμώξεων του πεπτικού συστήματος**, οι οποίες συχνά οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και καθυστέρηση στην ανάπτυξη.
- **Βελτίωση του ρυθμού μετατροπής της τροφής (Feed Conversion Ratio – FCR)**, που σημαίνει ότι τα πτηνά χρειάζονται μικρότερη ποσότητα τροφής για να επιτύχουν το επιθυμητό σωματικό βάρος (Landoni & Albarellos, 2015).

Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της πενικιλίνης σε υψηλές δόσεις μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως μειωμένη παρουσία ευεργετικών βακτηρίων στο έντερο, γεγονός που μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε προβλήματα υγείας και μειωμένη αποδοτικότητα μακροπρόθεσμα (Kaïrmi et al., 2022).

Στις όρνιθες αυγοπαραγωγής, η πενικιλίνη δεν επηρεάζει άμεσα την παραγωγή αυγών, αλλά συμβάλλει έμμεσα στην αύξηση της παραγωγικότητας διασφαλίζοντας την καλή υγεία των πτηνών. Η απουσία λοιμώξεων, ιδιαίτερα αυτών που επηρεάζουν το αναπνευστικό ή το αναπαραγωγικό σύστημα, επιτρέπει τη διατήρηση υψηλών ρυθμών ωοτοκίας και τη βελτίωση της ποιότητας των παραγόμενων αυγών. Παράλληλα, η μειωμένη νοσηρότητα οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και καλύτερη εκμετάλλευση του πληθυσμού των πουλερικών (Alabi et al., 2024).

Εντούτοις, η χρήση της πενικιλίνης πρέπει να γίνεται με αυστηρή τήρηση των καθορισμένων δοσολογιών και των περιόδων αναμονής, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν θα υπάρχουν κατάλοιπα στο κρέας και τα αυγά, γεγονός που μπορεί να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και να δημιουργήσει ζητήματα συμμόρφωσης με τη νομοθεσία (Landoni & Albarellos, 2015; WHO, 2019).

Έτσι, καθίσταται σαφές ότι η πενικιλίνη αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στη σύγχρονη πτηνοτροφία, καθώς παρέχει ουσιαστικά οφέλη τόσο σε επίπεδο πρόληψης και θεραπείας των ασθενειών όσο και σε επίπεδο παραγωγικότητας. Η ορθή χρήση της μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της υγείας των ορνίθων, στην αύξηση της απόδοσης της εκτροφής και στη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων προϊόντων. Ωστόσο, δεδομένης της ανησυχίας για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, απαιτείται συνετή και ελεγχόμενη χρήση, σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες των αρμόδιων φορέων και των κτηνιάτρων, ώστε να διασφαλιστεί η βιώσιμη ανάπτυξη του κλάδου και η προστασία της δημόσιας υγείας (Alabi et al., 2024; Landoni & Albarellos, 2015).

3.2 Παράγοντες που Καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης στις όρνιθες

Η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης στις όρνιθες επηρεάζεται από μια σειρά παραγόντων, οι οποίοι σχετίζονται τόσο με τον τρόπο και τη συχνότητα χορήγησης όσο και με τις περιβαλλοντικές και διατροφικές συνθήκες της εκτροφής. Επιπλέον, διαφοροποιήσεις μεταξύ ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής,

καθώς και η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα αντιμικροβιακά σκευάσματα, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και στην πρόληψη των λοιμώξεων.

3.2.1 Τρόπος και συχνότητα χορήγησης (Ενέσιμη, Πόσιμη, Τροφή)

Η πενικιλίνη μπορεί να χορηγηθεί στις όρνιθες μέσω διαφορετικών οδών, κάθε μία εκ των οποίων φέρει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και περιορισμούς που επηρεάζουν την απορρόφηση, τη σταθερότητα και την τελική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής.

- **Ενέσιμη Χορήγηση:** Χρησιμοποιείται κυρίως σε σοβαρές ή οξείες λοιμώξεις όπου απαιτείται ταχεία και στοχευμένη δράση, όπως σε κλωστηριδιακές λοιμώξεις ή σε επιδημίες υψηλής θνησιμότητας. Η παρεντερική χορήγηση (συνήθως ενδομυϊκή ή υποδόρια) εξασφαλίζει ταχεία απορρόφηση και σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα, ωστόσο είναι πρακτικά δύσκολη σε εκτροφές μεγάλης κλίμακας, καθώς απαιτεί ατομική εφαρμογή σε κάθε πτηνό.

Ενδεικτική δοσολογία:

- ο Πενικιλίνη G προκαΐνης: 100.000–200.000 IU/kg ΣΒ, ενδομυϊκά, μία φορά την ημέρα για 3–5 ημέρες (Landoni & Albarellos, 2015).
- ο Πενικιλίνη G νατριούχος: 20.000–50.000 IU/kg ΣΒ ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά, 2–3 φορές ημερησίως σε σοβαρές λοιμώξεις (Giguère & Dowling, 2013; Giguère et al., 2013).
- **Πόσιμη Χορήγηση:** Η χορήγηση μέσω του νερού αποτελεί τη συνηθέστερη μέθοδο σε πτηνοτροφικές μονάδες, επιτρέποντας τη μαζική θεραπεία μεγάλων πληθυσμών με εύκολο και γρήγορο τρόπο. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα επηρεάζεται από την ατομική κατανάλωση νερού και τις διακυμάνσεις στην πρόσληψη που επηρεάζονται από θερμοκρασία, υγεία και ηλικία.

Ενδεικτική δοσολογία:

- ο Πενικιλίνη G (νερό): 25.000–50.000 IU ανά kg ΣΒ ημερησίως, διαλυμένη στο πόσιμο νερό, για 3–5 ημέρες.
- ο Τυπική συγκέντρωση διαλύματος: 100.000–200.000 IU ανά λίτρο νερού (προσαρμοσμένο στην κατανάλωση των πτηνών) (Akos Jerzsele et al., 2009).
- **Χορήγηση μέσω Τροφής:** Η ανάμιξη της πενικιλίνης στην τροφή χρησιμοποιείται κυρίως για προφυλακτικούς σκοπούς ή παρατεταμένες θεραπείες. Παρέχει σταθερή πρόσληψη φαρμάκου, όμως η σταθερότητα του φαρμάκου μπορεί να επηρεαστεί από θερμοκρασία, υγρασία και σύνθεση της ζωοτροφής.

Ενδεικτική δοσολογία:

- ο Πενικιλίνη G: 2.500.000–5.000.000 IU ανά τόνο τροφής ημερησίως για 5–7 ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τον τύπο της λοίμωξης (Burch & Sperling, 2018).

Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή της οδού χορήγησης εξαρτάται από:

- τον τύπο και τη βαρύτητα της λοίμωξης,
- την ηλικία και το βάρος των πτηνών,
- την παραγωγική φάση (εκκόλαψη, πάχυνση, αυγοπαραγωγή),
- και τη δυνατότητα εφαρμογής στην εκτροφή.

Η μη τήρηση του δοσολογικού σχήματος ή η υποδοσολογία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να συμβάλει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας (Kasabova et al., 2021; Zhou et al., 2020).

3.2.2 Διατροφικές και περιβαλλοντικές συνθήκες που επηρεάζουν την απορρόφηση

Η απορρόφηση και η δράση της πενικιλίνης στις όρνιθες δεν είναι σταθερή, καθώς εξαρτάται από διάφορους εξωτερικούς παράγοντες:

- **Διατροφική Σύνθεση:** Η περιεκτικότητα της τροφής σε πρωτεΐνες, λιπαρά και φυτικές ίνες μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της πενικιλίνης. Για παράδειγμα, η υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο μπορεί να μειώσει τη διαθεσιμότητα του αντιβιοτικού.
- **Ποιότητα Νερού:** Οι ακαθαρσίες και η παρουσία μετάλλων στο πόσιμο νερό μπορεί να επηρεάσουν τη σταθερότητα του φαρμάκου και την απορρόφησή του από τον οργανισμό των ορνίθων.
- **Θερμοκρασία και Υγρασία Περιβάλλοντος:** Οι υψηλές θερμοκρασίες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη κατανάλωση τροφής και νερού, μειώνοντας έτσι την πρόσληψη του φαρμάκου. Αντίθετα, οι χαμηλές θερμοκρασίες μπορεί να επιβραδύνουν τον μεταβολισμό του αντιβιοτικού.
- **Συνθήκες Εκτροφής:** Ο αριθμός των ορνίθων και οι συνθήκες υγιεινής που επικρατούν στο εκτροφείο μπορούν να επηρεάσουν την απόκριση στη θεραπεία, καθώς αυξάνουν το στρες και την έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες. Επιπλέον, οι συνθήκες εκτροφής διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη γενική υγεία των πτηνών, επηρεάζοντας έμμεσα την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και φαρμακευτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της πενικιλίνης. Η κακή ποιότητα εκτροφής μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστικά προβλήματα, αυξημένο βακτηριακό φορτίο και μειωμένη απόδοση των πουλερικών (Hughes, Hermans, & Morgan, 2008).

3.2.3 Διαφορές στην αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης μεταξύ κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής

Η χρήση της πενικιλίνης παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ως προς την αποτελεσματικότητά της ανάμεσα στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής:

- **Όρνιθες Κρεατοπαραγωγής:** Η κύρια επιδίωξη είναι η ταχεία ανάπτυξη και η βέλτιστη μετατροπή της τροφής σε σωματικό βάρος. Η πενικιλίνη χορηγείται συχνά για την πρόληψη λοιμώξεων και τη βελτίωση της ανάπτυξης μέσω της βελτιωμένης εντερικής υγείας (Muaz, Riaz, Akhtar, Park, & Ismail, 2018).
- **Όρνιθες Αυγοπαραγωγής:** Δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στη διατήρηση της υγείας και της παραγωγικότητας σε βάθος χρόνου. Η χρήση της πενικιλίνης είναι πιο περιορισμένη, καθώς υπάρχει ανησυχία για πιθανά κατάλοιπα στα αυγά και για τις επιπτώσεις στην ποιότητά τους (Lima, Oliveira, & Freitas, 2023).

Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να τονιστεί ότι η επιλογή της χρήσης της πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής πρέπει να γίνεται με αυστηρή τήρηση των κανονισμών για τα επιτρεπόμενα επίπεδα καταλοίπων, ενώ στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής η προτεραιότητα δίνεται στη μείωση των μολυσματικών παραγόντων και στη βελτίωση της ανάπτυξης (Bell & Weaver, 2002; Lima et al., 2023; Muaz et al., 2018).

3.2.4 Συνεργιστική ή ανταγωνιστική αλληλεπίδραση με άλλα αντιμικροβιακά

Η πενικιλίνη μπορεί να παρουσιάσει είτε συνεργιστική είτε ανταγωνιστική δράση όταν χορηγείται μαζί με άλλα αντιβιοτικά:

- **Συνεργιστική Αλληλεπίδραση:** Ορισμένα αντιβιοτικά, όπως οι αμινογλυκοσίδες, έχουν συνεργιστική δράση με την πενικιλίνη, ενισχύοντας τη βακτηριοκτόνο δράση έναντι ορισμένων μικροοργανισμών (Ali et al., 2022).
- **Ανταγωνιστική Αλληλεπίδραση:** Η ταυτόχρονη χρήση της πενικιλίνης με αντιβιοτικά που αναστέλλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων, όπως οι τετρακυκλίνες, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της, καθώς η πενικιλίνη απαιτεί ενεργή κυτταρική ανάπτυξη για να δράσει (Yip & Gerriets, 2024).

Η προσεκτική επιλογή του συνδυασμού αντιβιοτικών είναι κρίσιμη για την αποφυγή παρενεργειών και την αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Έτσι, οι κτηνίατροι θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη φύση της λοίμωξης, την ανθεκτικότητα των παθογόνων και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις πριν αποφασίσουν για τη θεραπευτική αγωγή (Ali et al., 2022; Yip & Gerriets, 2024).

Συμπερασματικά, η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης στις όρνιθες εξαρτάται από μια σειρά παραμέτρων, όπως η μέθοδος και η συχνότητα χορήγησης, οι περιβαλλοντικές και διατροφικές συνθήκες, καθώς και η πιθανή αλληλεπίδρασή της με άλλα αντιμικροβιακά. Η σωστή διαχείριση αυτών των παραγόντων είναι απαραίτητη για την επίτευξη της μέγιστης θεραπευτικής και προληπτικής απόδοσης, μειώνοντας παράλληλα τους κινδύνους για την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων και καταλοίπων στα προϊόντα πτηνοτροφίας.

3.3 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής & αυγοπαραγωγής

Η χρήση της πενικιλίνης στις όρνιθες, είτε κρεατοπαραγωγής είτε αυγοπαραγωγής, έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των βακτηριακών λοιμώξεων και στη βελτίωση της παραγωγικότητάς τους στις επιμέρους κτηνοτροφικές μονάδες. Ωστόσο, η εφαρμογή της έχει εγείρει συζητήσεις σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τόσο στην υγεία των πτηνών όσο και στην ασφάλεια των καταναλωτών. Αν και η πενικιλίνη έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη μείωση της θνησιμότητας και στη βελτίωση της ανάπτυξης, η εκτεταμένη χρήση της έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων και την πιθανή παρουσία καταλοίπων στα παραγόμενα προϊόντα (Alonge et al., 2017; Halawa et al., 2023; Muaz et al., 2018; Schwaiger et al., 2012). Στις ακόλουθες υποενότητες, αναλύονται οι θετικές και αρνητικές επιδράσεις της πενικιλίνης τόσο στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής όσο και στις όρνιθες αυγοπαραγωγής, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες που επηρεάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της.

3.3.1 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής

Η χρήση της πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές συνέπειες, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους εκτροφείς και τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές και οι οποίες συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 3**), που διαμορφώθηκε σύμφωνα με τις παρακάτω έρευνες (Bell & Weaver, 2002; Kairmi et al., 2022; D. Kumar et al., 2019; Landoni & Albarellos, 2015; Muaz et al., 2018).

Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων θετικών και αρνητικών επιδράσεων της πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής (Bell & Weaver, 2002; Kairmi et al., 2022; D. Kumar et al., 2019; Landoni & Albarellos, 2015; Muaz et al., 2018).

Θετικές Επιδράσεις	Αρνητικές Επιδράσεις
Βελτίωση της υγείας των ορνίθων– Δρα Ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών– Η συνεχής προληπτικά έναντι σοβαρών λοιμώξεων, χρήση της πενικιλίνης μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή των	

μειώνοντας τη θνησιμότητα και βελτιώνοντας παθογόνων, καθιστώντας τη θεραπεία λιγότερο τη συνολική παραγωγικότητα. αποτελεσματική.

Καλύτερη μετατροπή της τροφής – Τα πτηνά που λαμβάνουν πενικιλίνη τείνουν να παρουσιάζουν υψηλότερη αποδοτικότητα στη χρήση των θρεπτικών συστατικών, γεγονός που μειώνει το κόστος παραγωγής.

Παρουσία καταλοίπων στο κρέας – Εάν δεν τηρούνται οι απαραίτητες περίοδοι αναμονής, μπορεί να ανιχνευθούν υπολείμματα πενικιλίνης στο τελικό προϊόν, δημιουργώντας ανησυχίες για τη δημόσια υγεία.

Αύξηση του βάρους και βελτίωση της

ποιότητας του κρέατος – Η μείωση των λοιμώξεων επιτρέπει στα πτηνά να αντιβιοτικών μπορεί να μεταβάλει τη σύσταση του εντερικού αναπτύσσονται απρόσκοπτα, εξασφαλίζοντας μικροβιώματος, επηρεάζοντας τη συνολική υγεία των πτηνών. κρέας υψηλότερης ποιότητας.

Έτσι, λοιπόν διαφαίνεται ότι η χρήση της πενικιλίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής αποτελεί ένα εργαλείο που μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, αλλά η εφαρμογή της πρέπει να γίνεται με προσοχή, ώστε να διατηρείται η ισορροπία μεταξύ υγείας, παραγωγικότητας και ασφάλειας τροφίμων. Οι σύγχρονες πρακτικές εκτροφής έρχονται λοιπόν να προσφέρουν τη λύση απλόχερα καθώς επιδιώκουν τη μείωση της εξάρτησης από τα αντιβιοτικά, δίνοντας έμφαση σε εναλλακτικές στρατηγικές, όπως τα προβιοτικά και η βελτίωση της διατροφής, με στόχο μια πιο βιώσιμη και ασφαλή παραγωγή κρέατος και αυγών.

3.3.2 Θετικές και αρνητικές επιδράσεις πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής

Η χρήση της πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διασφάλιση της υγείας των πουλερικών και τη διατήρηση της παραγωγικότητας. Ωστόσο, η εφαρμογή της πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω των πιθανών καταλοίπων στα αυγά και των επιπτώσεων στη δημόσια υγεία.

Η παρουσία καταλοίπων πενικιλίνης στα αυγά αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα για την ασφάλεια των καταναλωτών. Μάλιστα, θα πρέπει να τονιστεί ότι η απορρόφηση της πενικιλίνης από τις όρνιθες αυγοπαραγωγής εξαρτάται από διάφορους επιμέρους παράγοντες, όπως η δοσολογία, η διάρκεια χορήγησης και ο μεταβολισμός του φαρμάκου. Πιο αναλυτικά, εξαρτάται κατά βάσει από τα εξής:

- **Βιοσυσώρευση και χρόνο απέκκρισης/αποβολής:** Η πενικιλίνη μπορεί να απορροφηθεί από το αίμα και να περάσει στο ωάριο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του. Ανάλογα με τη φαρμακοκινητική της, οι συγκεντρώσεις στο αυγό μπορεί να ποικίλλουν (Y. Mehdi et al., 2018).
- **Νομοθετικά όρια και επιτρεπτές συγκεντρώσεις:** Στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σε άλλες χώρες, έχουν τεθεί αυστηρά όρια για τα υπολείμματα πενικιλίνης στα αυγά. Οι εκτροφείς πρέπει να τηρούν τις περιόδους αναμονής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα προϊόντα είναι ασφαλή προς κατανάλωση (Lima et al., 2023).

Η κατανάλωση αυγών με υπολείμματα αντιβιοτικών μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών, δημιουργώντας προβλήματα στην αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών θεραπειών στον άνθρωπο. Επιπλέον, άτομα με αλλεργία στην πενικιλίνη μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων αυγών (Owusu-Doubreh et al., 2023).

Λόγω αυτών των ανησυχιών συνολικά, οι εκτροφείς πρέπει να εφαρμόζουν αυστηρά πρωτόκολλα χρήσης της πενικιλίνης, ενώ τα αυγά που προέρχονται από όρνιθες υπό θεραπεία πρέπει να αποσύρονται από την αγορά μέχρι την πλήρη απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό τους (Lima et al., 2023).

Η χρήση της πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής παρουσιάζει τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα, τα οποία είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη για τη σωστή διαχείριση της θεραπείας και τα οποία συνοψίζονται στον **πίνακα 4**, που διαμορφώθηκε σύμφωνα με τις παρακάτω έρευνες (S Diaz-Sanchez et al., 2015; Y. Mehdi et al., 2018; Owusu-Doubreh et al., 2023; Roth et al., 2019; Saluti et al., 2021).

Πίνακας 4: Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων θετικών και αρνητικών επιδράσεων της πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής (S Diaz-Sanchez et al., 2015; Y. Mehdi et al., 2018; Owusu-Doubreh et al., 2023; Roth et al., 2019; Saluti et al., 2021).

Θετικές Επιδράσεις	Αρνητικές Επιδράσεις
Πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων – Η πενικιλίνη βοηθά στην αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων που μπορούν να μειώσουν την παραγωγικότητα των ορνίθων και συνεπώς του αριθμού των παραγόμενων αυγών.	Παρουσία καταλοίπων στα αυγά – Αν δεν τηρηθούν οι περίοδοι αναμονής, υπάρχει κίνδυνος ανίχνευσης υπολειμμάτων στο τελικό προϊόν.
Διατήρηση της παραγωγικότητας – Οι υγιείς όρνιθες συνεχίζουν να παράγουν αυγά χωρίς μείωση της αυγοπαραγωγής λόγω ασθενειών.	Ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων – Η υπερβολική χρήση μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση ανθεκτικών παθογόνων, με επιπτώσεις στην υγεία των ζώων και των ανθρώπων.
Βελτίωση της ποιότητας των αυγών – Η καλύτερη υγεία αντιβιοτικών μπορεί να μεταβάλει τη φυσική των πτηνών συνδέεται με αυξημένη θρεπτική αξία και εντερική χλωρίδα των ορνίθων, επηρεάζοντας τη βελτιωμένη ποιότητα των αυγών.	Επιδράσεις στη μικροχλωρίδα – Η χρήση συνολική υγεία τους και άρα την παραγωγικότητά τους.

Η ισορροπημένη διαχείριση της χρήσης της πενικιλίνης στις όρνιθες αυγοπαραγωγής είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της παραγωγικότητας και της ποιότητας των αυγών, ενώ παράλληλα διασφαλίζεται η ασφάλεια των καταναλωτών. Η εφαρμογή εναλλακτικών στρατηγικών, όπως η χρήση προβιοτικών και η βελτιστοποίηση των συνθηκών εκτροφής, μπορεί να μειώσει την ανάγκη για αντιβιοτικά, καθιστώντας την παραγωγή πιο βιώσιμη και ασφαλή.

3.4 Η Χρήση της πενικιλίνης στην Ελλάδα: Τάσεις και Εφαρμογές

Η χρήση της πενικιλίνης στην ελληνική πτηνοτροφία αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα που συνδέεται με τη διαχείριση της υγείας των εκτρεφόμενων πουλερικών, την παραγωγικότητα των εκτροφών και τη συμμόρφωση με τους ευρωπαϊκούς και εθνικούς κανονισμούς. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η προσέγγιση στη χρήση αντιβιοτικών στην Ελλάδα έχει υποστεί σημαντικές μεταβολές, προκειμένου να εναρμονιστεί με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη δημόσια υγεία και την ασφάλεια των τροφίμων, με απώτερο στόχο τη βελτιστοποίηση του εν λόγω τομέα (ASOAntibiotics, 2023; Vergely, 2019).

Ειδικότερα, η πενικιλίνη, ως μία από τις παλαιότερες και πλέον διαδεδομένες κατηγορίες αντιβιοτικών, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην ελληνική πτηνοτροφία, κυρίως για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων που επηρεάζουν την παραγωγή και την υγεία των πτηνών. Ωστόσο, η χρήση της έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, λόγω των αυστηρότερων κανονισμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της αυξανόμενης ανησυχίας για την εμφάνιση και εδραίωση της αντοχής στα αντιβιοτικά (ASOAntibiotics, 2023; Koutoulis, 2012; Stavroulaki et al., 2022).

Οι κύριες εφαρμογές της πενικιλίνης στην πτηνοτροφία αφορούν τη θεραπεία συγκεκριμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις από **Clostridium perfringens**, που σχετίζονται με τη νεκρωτική εντερίτιδα (Gadbois et al., 2008). Παράλληλα, σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιείται και για την πρόληψη δευτερογενών λοιμώξεων σε περιπτώσεις ιογενών νόσων. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση της γίνεται υπό αυστηρή κτηνιατρική επίβλεψη και σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ε., προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των τροφίμων και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανθεκτικότητας (Koutoulis, 2012).

Μάλιστα, η τάση που παρατηρείται στην ελληνική αγορά και αφορά την μείωση της χρήσης πενικιλίνης είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη βιωσιμότητα της ελληνικής πτηνοτροφίας, καθώς ενισχύει τη συμμόρφωση με τις διεθνείς προδιαγραφές και βελτιώνει την ασφάλεια των παραγόμενων προϊόντων (ASOAntibiotics, 2023; Koutoulis, 2012; Vergely, 2019). Ωστόσο, παρά την ευρύτερη τάση μείωσης της χρήσης του εν λόγω αντιβιοτικού, αξίζει να αναφερθεί ότι εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε υψηλά επίπεδα ποικίλα αντιβιοτικά στον Ελλαδικό χώρο και ιδίως οι σουλφοναμίδες, οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες και οι στρεπτομυκίνες, όπως μάλιστα έδειξε και η μελέτη της κα Σταυρουλάκη και των συνεργατών της (2022). Παρ' όλα αυτά όπως επίσης έδειξε η ίδια μελέτη, η παρουσία των αντιβιοτικών στο κρέας δεν ενέχει κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών και κατά συνέπεια θεωρείται ότι είναι ασφαλές για κατανάλωση (Stavroulaki et al., 2022).

3.4.1 Ιστορική αναδρομή στη χρήση αντιβιοτικών στην Ελληνική πτηνοτροφία

Η χρήση αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία στην Ελλάδα ακολούθησε μια παρόμοια πορεία με αυτήν άλλων ευρωπαϊκών χωρών, με αρχικά την εκτεταμένη χρήση τους ως αυξητικοί παράγοντες που στη συνέχεια περιορίστηκε μέσω της διενέργειας αυστηρότερων ελέγχων και ρυθμίσεων. Μέχρι τη δεκαετία του 1990, η χορήγηση αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της πενικιλίνης, ήταν διαδεδομένη τόσο για θεραπευτικούς όσο και για προληπτικούς λόγους, ενώ υπήρχε και η πρακτική της χρήσης τους για τη βελτίωση της απόδοσης στην εκτροφή (S Diaz-Sanchez et al., 2015; Γιαννακόπουλος & Τσερβένη-Γούση, 1991; Παρίσης, 2022).

Η κατάσταση άρχισε να αλλάζει με την εφαρμογή αυστηρότερων κανονισμών από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Το 2006, η Ε.Ε. απαγόρευσε πλήρως τη χρήση αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων στις ζωοτροφές, γεγονός που οδήγησε σε δραστική μείωση της μη θεραπευτικής χρήσης της πενικιλίνης και άλλων αντιβιοτικών (Koslacz, 2011; Tedesco & Cagnardi, 2019). Παράλληλα, τέθηκαν σε εφαρμογή μέτρα ελέγχου των καταλοίπων στα προϊόντα ζωικής προέλευσης, ενισχύοντας την ανάγκη για συμμόρφωση με τις επικρατούσες κατευθυντήριες οδηγίες (Stavroulaki et al., 2022).

3.4.2 Νομοθετικό πλαίσιο και κανονισμοί στη χώρα

Η νομοθεσία στην Ελλάδα σχετικά με τη χρήση της πενικιλίνης και των υπόλοιπων αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία καθορίζεται από τις ευρωπαϊκές οδηγίες, αλλά και από εθνικές ρυθμίσεις που εστιάζουν στην προστασία της δημόσιας υγείας και στην υπεύθυνη διαχείριση των κτηνιατρικών φαρμάκων (ΥΠΑΑΤ, 2025).

- **Κανονισμοί για τη Χρήση Αντιβιοτικών:** Σύμφωνα με την ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία, η χρήση της πενικιλίνης επιτρέπεται μόνο για θεραπευτικούς λόγους και υπό την επίβλεψη κτηνιάτρου. Η χορήγηση πρέπει να τεκμηριώνεται και να καταγράφεται ώστε να υπάρχει διαφάνεια στη χρήση της (EUR-Lex, 2019a).
- **Περιορισμοί στην Προληπτική Χρήση:** Οι προληπτικές χορηγήσεις αντιβιοτικών έχουν περιοριστεί σημαντικά, με τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές να ενθαρρύνουν εναλλακτικές μεθόδους πρόληψης ασθενειών, όπως η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και η χρήση εμβολίων (EUR-Lex, 2019b).

- **Έλεγχος Καταλοίπων στα Ζωικά Προϊόντα:** Οι ελληνικές αρχές, σε συνεργασία με ευρωπαϊκούς φορείς, πραγματοποιούν τακτικούς ελέγχους για την ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας και στα αυγά. Τα επιτρεπτά όρια υπολειμμάτων αντιβιοτικών καθορίζονται από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA), και η μη συμμόρφωση μπορεί να οδηγήσει σε αυστηρές κυρώσεις για τους εκτροφείς (EUR-Lex, 2022).

3.4.2.1 Πρόσθετες νομοθετικές πρωτοβουλίες και κανονισμοί

Η ελληνική πτηνοτροφία έχει υιοθετήσει ένα σύνολο αυστηρών κανονισμών, οι οποίοι ακολουθούν τις ευρωπαϊκές νομοθετικές διατάξεις για την ασφάλεια των τροφίμων, τη διαχείριση των φαρμακευτικών σκευασμάτων και την προστασία της δημόσιας υγείας (ΥΠΑΑΤ, 2025).

- **Ρυθμίσεις για τη βιοασφάλεια και την καταπολέμηση ζωνοδόσων:** Οι κανονισμοί (852/2004, 853/2004, 854/2004) εισήγαγαν αυστηρές διαδικασίες ελέγχου της υγιεινής και της ασφάλειας τροφίμων, ενώ η Οδηγία 2160/2003 θεμελίωσε την υποχρεωτική μείωση των περιστατικών σαλμονέλλας στα πουλερικά.
- **Έλεγχοι σε σφαγεία και υγειονομικοί κανονισμοί:** Ο Κανονισμός 2073/2003 προβλέπει μικροβιολογικά κριτήρια για τα σφαγεία και τα προϊόντα πουλερικών, ενώ ο Κανονισμός 1/2005 εισήγαγε αυστηρούς κανόνες για τη μεταφορά των ζωντανών ζώων, βελτιώνοντας τις συνθήκες διαβίωσης και μεταφοράς τους.
- **Κανονισμοί για τη χορήγηση ζωοτροφών και την αποφυγή μολύνσεων:** Η ελληνική πτηνοτροφία συμμορφώνεται με τις νομοθεσίες (1831/2003, 767/2009) για τα πρόσθετα στις ζωοτροφές και την ποιότητα των πρώτων υλών, διασφαλίζοντας ότι η χορήγηση αντιβιοτικών δεν χρησιμοποιείται ως αυξητικός παράγοντας.
- **Αναφορά και έλεγχος των Αντιβιοτικών:** Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνισης έχει θεσμοθετηθεί με σκοπό την καταγραφή, παρακολούθηση και αξιολόγηση της χρήσης αντιβιοτικών στη ζωική παραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ελληνικής πτηνοτροφίας, σε συμμόρφωση με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 και τις συστάσεις του EMA και της EFSA για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής. Το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (ΥΠΑΑΤ), μέσω της Διεύθυνσης Κτηνιατρικής και του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), συντονίζει την εφαρμογή του συστήματος, το οποίο προβλέπει υποχρεωτική καταγραφή της χορήγησης φαρμάκων, ψηφιακή υποβολή στοιχείων μέσω του Εθνικού Μητρώου Φαρμακώχων Ζωοτροφών, καθώς και ετήσια υποβολή δεδομένων προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Ελέγχου της Κατανάλωσης Κτηνιατρικών Αντιμικροβιακών (ESVAC) (ΥΠΑΑΤ, 2025).

Η αυστηροποίηση των ελέγχων και η συμμόρφωση με τους κανονισμούς στοχεύουν στη δημιουργία ενός ασφαλούς και βιώσιμου μοντέλου εκτροφής, όπου η χρήση της πενικιλίνης περιορίζεται σε αυστηρά θεραπευτικά πλαίσια και αντικαθίσταται σταδιακά από εναλλακτικές στρατηγικές πρόληψης ασθενειών. Συνεπώς, καθίσταται σαφές ότι η νομοθεσία στην Ελλάδα σχετικά με τη χρήση της πενικιλίνης και των υπόλοιπων αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία καθορίζεται από τις ευρωπαϊκές οδηγίες, αλλά και από εθνικές ρυθμίσεις που εστιάζουν στην προστασία της δημόσιας υγείας και στην υπεύθυνη διαχείριση των κτηνιατρικών φαρμάκων. Μάλιστα, η συμμόρφωση αποτυπώνεται και στο Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τη Μικροβιακή Αντοχή (2023–2026), το οποίο περιλαμβάνει δράσεις ενίσχυσης του ελέγχου, επιμόρφωσης των κτηνιάτρων και εντατικοποίησης των ελέγχων σε φαρμακώχες τροφές και νερό (WHO, 2019; ΥΠΑΑΤ, 2025).

3.4.2.2 Πρόσθετες ρυθμίσεις στη βιολογική ελληνική πτηνοτροφία

Η ελληνική νομοθεσία προβλέπει επιπλέον αυστηρότερους κανονισμούς για τη βιολογική πτηνοτροφία, σύμφωνα με τους κανονισμούς (ΕΚ) 889/2008 & 834/2007:

- **Απαγόρευση της προληπτικής χρήσης αντιβιοτικών:** Στη βιολογική εκτροφή, η χρήση αντιβιοτικών επιτρέπεται μόνο όταν έχουν αποτύχει οι εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, όπως τα ομοιοπαθητικά σκευάσματα.
- **Περιορισμοί στη ταυτόχρονη διατήρηση βιολογικών και μη βιολογικών πουλερικών:** Δεν επιτρέπεται χωρικά, στο πλαίσιο της ίδιας εκτροφής, η ταυτόχρονη διατήρηση βιολογικών και μη βιολογικών πουλερικών του ίδιου είδους.
- **Διατήρηση φυσικών συνθηκών διαβίωσης:** Οι όρνιθες σε βιολογικές εκτροφές πρέπει να έχουν πρόσβαση σε υπαίθριους χώρους, φυσικό φωτισμό και κατάλληλους χώρους σταβλισμού.
- **Έλεγχος διατροφής:** Τουλάχιστον το 20% των ζωοτροφών πρέπει να προέρχεται από την ίδια την κτηνοτροφική μονάδα ή να παράγεται στη γύρω περιοχή. Απαγορεύεται η χρήση ζωοτροφών που περιέχουν γενετικά τροποποιημένα οργανισμούς (ΓΤΟ) (Κουρνέτα, 2018).

Συνολικά λοιπόν, διαφαίνεται ότι η εφαρμογή αυτών των κανονισμών αποσκοπεί στη μείωση της χρήσης της πενικιλίνης και άλλων αντιβιοτικών στην ελληνική πτηνοτροφία, διασφαλίζοντας έτσι την ασφάλεια των καταναλωτών και τη βιωσιμότητα της εκτροφής (Κουρνέτα, 2018).

3.4.3 Στατιστικά στοιχεία για την κατανάλωση αντιβιοτικών στην ελληνική πτηνοτροφία

Η ελληνική πτηνοτροφία αποτελεί έναν από τους πλέον οργανωμένους και ολοκληρωμένους τομείς της ζωικής παραγωγής στη χώρα, με διαρκείς επενδύσεις και αυστηρή συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή νομοθεσία. Στο πλαίσιο αυτό, η χρήση αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία είναι ένα κρίσιμο ζήτημα που επηρεάζει τόσο την υγεία των πτηνών όσο και την ασφάλεια των τελικών προϊόντων για τον καταναλωτή.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν θεσπιστεί αυστηρότερα μέτρα για τον έλεγχο της χρήσης αντιβιοτικών, στοχεύοντας στη μείωση της ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Παράλληλα, η ευρωπαϊκή νομοθεσία, συμπεριλαμβανομένων των Κανονισμών 1831/2003 και 2019/6, έχει θέσει περιορισμούς στη χρήση αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων στην πτηνοτροφία, οδηγώντας σε μια συνολική μείωση της κατανάλωσης τους. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία, η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην ελληνική πτηνοτροφία παρουσίασε μείωση της τάξης του 30% κατά την τελευταία δεκαετία (Koutoulis, 2012; ΥΠΑΑΤ, 2025).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιβιοτικών περιλαμβάνουν τις τετρακυκλίνες, τις μακρολίδες, τις κινολόνες και τις β-λακτάμες (πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες). Η χρήση των β-λακταμών έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, ενώ παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για εναλλακτικές θεραπείες, όπως τα προβιοτικά και τα οργανικά οξέα. Παράλληλα, υπάρχει αυξανόμενη έμφαση στη βιοασφάλεια και στην πρόληψη ασθενειών μέσω εμβολιασμών και βελτιωμένων συνθηκών εκτροφής, με στόχο τη μείωση της ανάγκης για αντιβιοτικά (Koutoulis, 2012).

Συμπερασματικά, η χρήση αντιβιοτικών εν γένει αλλά και της πενικιλίνης ειδικότερα στην ελληνική πτηνοτροφία έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές, με έμφαση στην ασφαλέστερη και πιο υπεύθυνη διαχείρισή της. Αν και η Ελλάδα έχει σημειώσει πρόοδο στη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, παραμένουν προκλήσεις όσον αφορά την πλήρη συμμόρφωση με τους ευρωπαϊκούς κανονισμούς και την καταπολέμηση της αντοχής

στα αντιβιοτικά. Οι σύγχρονες τάσεις δείχνουν μια σταδιακή μετάβαση προς πιο βιώσιμες μεθόδους εκτροφής, με στόχο τη διατήρηση της υγείας των ζώων και την προστασία της δημόσιας υγείας.

Κεφάλαιο 4ο :Διερεύνηση επιπτώσεων χρήσης πενικιλίνης στην ανθρώπινη υγεία και την ασφάλεια των προϊόντων

Η ευρεία χρήση των β-λακταμικών αντιβιοτικών, και ειδικότερα των πενικιλινών, στη ζωική παραγωγή έχει αναδειχθεί ως μία από τις βασικότερες προκλήσεις για την ασφάλεια των τροφίμων και τη δημόσια υγεία. Η πενικιλίνη, παρά το γεγονός ότι αποτελεί μία από τις παλαιότερες και πλέον καθιερωμένες αντιμικροβιακές ουσίες, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται εκτενώς στην πτηνοτροφία για την πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων, όπως η νεκρωτική εντερίτιδα και η χολέρα των πτηνών (Landoni & Albarellos, 2015). Ωστόσο, η φαρμακολογική της δράση δεν περιορίζεται εντός των συνόρων της κτηνιατρικής πρακτικής, καθώς σημαντικό μέρος της ουσίας ή των μεταβολιτών της μπορεί να καταλήξει στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της τροφικής αλυσίδας (Menkem, Ngangom, Tamunjoh, & Boyom, 2018; Swatantra Singh, Sanjay Shukla, Neelam Tandia, Nitesh Kumar, & Ritu Paliwal, 2014).

Η χρήση αντιβιοτικών στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ανάγκη διατήρησης υψηλών επιπέδων παραγωγικότητας, ιδίως υπό εντατικές συνθήκες εκτροφής (Menkem et al., 2018). Σε αυτό το πλαίσιο, η πενικιλίνη – είτε σε φυσική (π.χ. πενικιλίνη G) είτε σε ημισυνθετική μορφή (όπως η αμοξικιλίνη και η αμπικιλίνη) – χορηγείται με στόχο την ελαχιστοποίηση των απωλειών λόγω νοσηρότητας. Ωστόσο, παρά τη θεραπευτική της αποτελεσματικότητα, η πενικιλίνη διακρίνεται για την ικανότητά της να παραμένει σταθερή εντός των ζωικών ιστών, ειδικά σε είδη με ουδέτερο γαστρικό pH όπως οι όρνιθες και τα πτηνά, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται συχνά κατάλοιπα στα προϊόντα τους (C. Agyare, V. Boamah, C. Zumbi, & F. Osei, 2018; Akos Jerzsele et al., 2009).

Τα κατάλοιπα πενικιλίνης σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης ενδέχεται να προκαλέσουν σοβαρές συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία, είτε άμεσα – μέσω αλλεργικών αντιδράσεων ή τοξικών επιδράσεων – είτε έμμεσα, μέσα από τη συμβολή τους στην ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών (Menkem et al., 2018). Είναι χαρακτηριστικό ότι η έκθεση σε χαμηλά αλλά σταθερά επίπεδα αντιβιοτικών καταλοίπων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της εντερικής μικροβιακής ισορροπίας, να προκαλέσει φαρμακολογικές αντιδράσεις και να ενισχύσει την ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροοργανισμών με μηχανισμούς αντίστασης (Karoor et al., 2017).

Η παρουσία αυτών των καταλοίπων, ακόμα και εντός των επιτρεπόμενων ορίων (MRLs), έχει προκαλέσει σημαντικές επιστημονικές και καταναλωτικές ανησυχίες. Σε αυτό το πλαίσιο, οργανισμοί όπως η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA), ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) έχουν εκπονήσει ειδικά προγράμματα παρακολούθησης και ελέγχου των καταλοίπων των αντιβιοτικών σε ζωικά προϊόντα, ενώ έχουν καθοριστεί αυστηρές απαιτήσεις για τους χρόνους αναμονής (withdrawal periods) πριν από τη σφαγή ή τη συλλογή των ζωικών προϊόντων (Yousef Mehdi et al., 2018; Menkem et al., 2018; Swatantra Singh et al., 2014).

Στο παρόν κεφάλαιο, δίνεται έμφαση σε δύο διακριτούς άξονες διερεύνησης: α) την παρουσία και τις επιπτώσεις των καταλοίπων πενικιλίνης στο κρέας και τα αυγά των ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής και β) την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, ως απόρροια της παρατεταμένης ή μη ορθολογικής χρήσης πενικιλινικών παραγώγων και αντιβιοτικών εν γένει στην πτηνοτροφία. Ιδιαίτερη προσοχή αποδίδεται στις επιδράσεις αυτών των φαινομένων στη δημόσια υγεία, με αναφορά στις δυνατότητες πρόληψης, τις τρέχουσες ρυθμιστικές πολιτικές και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις στην αγροδιατροφική αλυσίδα.

Η ορθή διαχείριση της χρήσης της πενικιλίνης στη ζωική παραγωγή αποτελεί, εν τέλει, κρίσιμο παράγοντα για την προστασία της ανθρώπινης υγείας και την ασφάλεια των τροφίμων. Μέσα λοιπόν από την παρούσα ενότητα, επιχειρείται μια επιστημονικά τεκμηριωμένη προσέγγιση του ζητήματος, με στόχο τη διαμόρφωση μιας πιο ολοκληρωμένης εικόνας για τους κινδύνους και τις στρατηγικές περιορισμού τους.

4.1 Διερεύνηση της παρουσίας πενικιλινικών καταλοίπων σε κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής και πιθανοί κίνδυνοι για τον καταναλωτή

Η παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας και ανησυχίας για τη δημόσια υγεία, καθώς σχετίζεται τόσο με άμεσες αλλεργικές ή τοξικές επιπτώσεις, όσο και με την ενίσχυση της μικροβιακής αντοχής. Μάλιστα, σε αρκετές μελέτες έχουν καταγραφεί υψηλά επίπεδα δραστικών ουσιών στους ιστούς, ακόμα και αρκετές ημέρες μετά τη χορήγησή τους, υπερβαίνοντας τα επιτρεπτά όρια καταλοίπων (MRLs) (Kamouh, Abdallah, Kirrella, Mostafa, & Shafik, 2024; H. Kumar et al., 2020; Muaz et al., 2018; Odundo, Ngigi, & Magu, 2023).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πακιστάν από τον Sajid και τους συνεργάτες (2016), επικεντρώθηκε στην ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών σε 80 δείγματα ορνίθων, με έμφαση στους ιστούς του ήπατος και των νεφρών — δύο όργανα γνωστά για τη μεταβολική και αποτοξινωτική τους δραστηριότητα. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η διάχυση σε άγαρ (well diffusion method), μέσω της οποίας μετρήθηκαν οι ζώνες αναστολής ανάπτυξης βακτηρίων, ως ένδειξη παρουσίας αντιμικροβιακών ουσιών στους ιστούς. Από τα συνολικά δείγματα, το 5% παρουσίασε θετικά αποτελέσματα για κατάλοιπα αντιβιοτικών, με συχνότερα ανιχνευόμενες ουσίες τις τετρακυκλίνες (8% των δειγμάτων) και την αμπικιλίνη (4%) (Sajid, Kashif, Kifayat, & Ahmad, 2016).

Ένα σημαντικό στοιχείο της μελέτης ήταν η διαφοροποίηση ως προς την ευαισθησία των βακτηρίων-δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση καταλοίπων, ανάλογα με το pH του μέσου καλλιέργειας. Συγκεκριμένα, το *E. coli* παρουσίαζε αυξημένη ανασταλτική αντίδραση σε pH 6–7, ενώ το *S. aureus* ανταποκρινόταν καλύτερα σε pH 8–9, γεγονός που επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία των μικροβιακών μεθόδων υπό διαφορετικές συνθήκες. Αυτό σημαίνει με απλά λόγια ότι η αξιοπιστία της ανίχνευσης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το pH του μέσου στο οποίο καλλιεργούνται τα βακτήρια, αλλά και από τα χαρακτηριστικά του δείγματος (ιστός, συγκέντρωση, είδος αντιβιοτικού) (Sajid et al., 2016).

Επιπλέον, η επιλογή των συγκεκριμένων ιστών —ήπαρ και νεφρών— δεν ήταν τυχαία, καθώς πρόκειται για όργανα με ιδιαίτερα αυξημένο μεταβολισμό και υψηλή αιμάτωση. Το ήπαρ συμμετέχει ενεργά στη βιομετατροπή και αποικοδόμηση των φαρμακευτικών ουσιών, ενώ οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την αποβολή τους. Ως εκ τούτου, στους ιστούς αυτούς τείνουν να συγκεντρώνονται μεγαλύτερες ποσότητες δραστικών μορίων ή των μεταβολιτών τους. Συνεπώς, η ανίχνευση καταλοίπων στους συγκεκριμένους ιστούς υποδηλώνει όχι μόνο πρόσφατη χορήγηση των φαρμάκων, αλλά και πιθανή υπέρβαση των επιτρεπτών επιπέδων, ιδιαίτερα όταν δεν έχει τηρηθεί ο κατάλληλος χρόνος αναμονής (Sajid et al., 2016).

Συνολικά, τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης υπογραμμίζουν την ανάγκη για πιο συστηματικό έλεγχο των «υψηλού κινδύνου» ιστών στα σφαγμένα ζώα, καθώς και τη σημασία της επιλογής κατάλληλων μεθόδων ανάλυσης που λαμβάνουν υπόψη παραμέτρους όπως το pH και η βιοδιαθεσιμότητα των ουσιών.

Η μελέτη των Muaz et al. (2018) αναγνωρίζει τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, ως μια από τις πλέον διαδεδομένες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην πτηνοτροφία, κυρίως για θεραπευτικούς και προληπτικούς σκοπούς. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στην πενικιλίνη G, η οποία χαρακτηρίζεται ως ένα υψηλού δυναμικού αλλεργιογόνο, καθιστώντας την παρουσία καταλοίπων της στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ζήτημα σημαντικής ανησυχίας για τη δημόσια υγεία. Η μελέτη μάλιστα αναφέρει ότι τα β-λακταμικά χορηγούνται συχνά χωρίς κατάλληλη ιατρική ένδειξη

και χωρίς τήρηση των προβλεπόμενων χρονικών περιόδων αναμονής, με αποτέλεσμα να εντοπίζονται υπολείμματα τους στο κρέας ορνίθων σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τα θεσμοθετημένα MRLs.

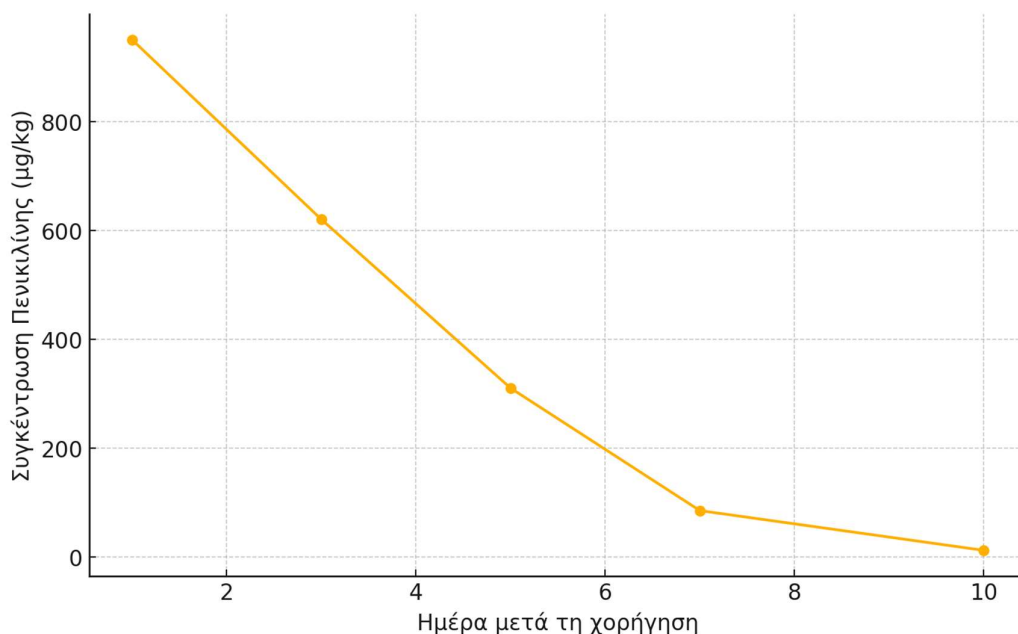
Η μελέτη των Muaz et al. (2018) καθώς και η διεθνής βιβλιογραφία δεν περιλαμβάνουν πειραματική χορήγηση πενικιλίνης σε όρνιθες καταγράφοντας τις συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στους ιστούς των ζώων. Ωστόσο, η διεθνής βιβλιογραφία περιλαμβάνει πλήθος στοιχείων για τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Βάσει αυτών των δεδομένων (χρόνος ημιζωής, φύση φαρμάκου κλπ), διαμορφώθηκε το Γράφημα 1, που αποτυπώνει τη δυναμική απομάκρυνσης της πενικιλίνης G από τον μυϊκό ιστό των ορνίθων κατά τις δέκα πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση.

Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν προσεγγίζουν τη φθίνουσα πορεία των συγκεντρώσεων με βάση τη σχετική βιβλιογραφία για παρόμοιες ουσίες και στηρίζονται σε φαρμακοκινητικά πρότυπα, σύμφωνα με τις γενικές αρχές αποβολής των β-λακταμικών αντιβιοτικών από τον ζωικό οργανισμό (M. Li et al., 2014). Τα δεδομένα αυτά επιτρέπουν την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα κατάλοιπα μειώνονται στους ιστούς και τεκμηριώνουν την ανάγκη για ύπαρξη επαρκούς χρονικού διαστήματος αναμονής πριν τη σφαγή και τη διάθεση του κρέατος στην κατανάλωση.

Πιο συγκεκριμένα, η κατασκευή του Γραφήματος 1 βασίστηκε στις παρακάτω γενικές φαρμακοκινητικές αρχές των β-λακταμικών αντιβιοτικών στα πτηνά:

- **Υδατοδιαλυτότητα (hydrophilicity):** Οι β-λακταμικές ενώσεις είναι εξαιρετικά υδατοδιαλυτές και δεν αποθηκεύονται σε λιπώδεις ιστούς, γεγονός που τις καθιστά ικανές να αποβάλλονται ταχύτερα σε σύγκριση με λιπόφιλες ουσίες.
- **Γρήγορη απορρόφηση και βραχεία ημιζωή:** Χαρακτηρίζονται από σύντομο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$), που κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 1,5 ωρών στα πτηνά, με καλή απορρόφηση όταν χορηγούνται ενδομυϊκά ή από του στόματος.
- **Αποβολή κυρίως από τους νεφρούς:** Η νεφρική κάθαρση αποτελεί τον βασικό μηχανισμό απομάκρυνσης, χωρίς σημαντικό μεταβολισμό.
- **Ανακατανομή στους ιστούς (tissue redistribution):** Ένα μικρό ποσοστό μπορεί να παγιδεύεται προσωρινά στους μυϊκούς ιστούς, επιμηκύνοντας τον χρόνο πλήρους αποβολής.
- **Καμπύλη φθίνουσας αποβολής (exponential ή biphasic):** Οι συγκεντρώσεις μειώνονται εκθετικά, με υψηλές τιμές αμέσως μετά τη χορήγηση, απότομη πτώση εντός των πρώτων ημερών και πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποβολή εντός 7–10 ημερών, αναλόγως της δόσης, της συχνότητας χορήγησης και του τρόπου εκτροφής.

Το φαρμακοκινητικό μοντέλο που απεικονίζεται στο γράφημα 1 ενσωματώνει αυτές τις παραμέτρους, σε συνδυασμό με συγκεντρώσεις που έχουν αναφερθεί σε παρόμοια πειραματικά δεδομένα ή εργαστηριακές μελέτες για την πενικιλίνη G (Goetting, Lee, & Tell, 2011; M. Li et al., 2014; C. Liu et al., 2021; Muaz et al., 2018; Riviere, Martin-Jimenez, Sundlof, & Craigmill, 1997; Tebbani & Boutrid, 2018). Η χρήση του αποσκοπεί στην οπτικοποίηση της αποβολής του φαρμάκου και στη διερεύνηση των απαιτήσεων για ασφαλή χρονικά όρια αποχής πριν από την κατανάλωση του τελικού προϊόντος.



Γράφημα 1: Μεταβολή της συγκέντρωσης της πενικιλίνης στο κρέας ορνίθων κατά τις πρώτες 10 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Πιο αναλυτικά, όπως παρατηρείται στο **Γράφημα 1**, η συγκέντρωση της πενικιλίνης στο κρέας των ορνίθων μειώνεται προοδευτικά, ιδίως μεταξύ της 1ης και της 7ης ημέρας μετά τη χορήγηση. Ειδικότερα, η δραστική ουσία από τα αρχικά 950 μg/kg την 1η ημέρα, μειώνεται στα 310 μg/kg έως την 5η ημέρα, και φτάνει στα επίπεδα των 85 μg/kg την 7η ημέρα, διαγράφοντας πορεία ταχείας φαρμακοκινητικής αποβολής. Ωστόσο, ακόμη και την 10η ημέρα μετά τη χορήγηση, παρατηρούνται υπολειμματικά επίπεδα (~12 μg/kg), γεγονός που υποδηλώνει ότι η ουσία δεν εξαλείφεται πλήρως εντός μικρού χρονικού διαστήματος.

Το γεγονός ότι η συγκέντρωση παραμένει άνω του μέγιστου επιτρεπτού ορίου (MRL) για τουλάχιστον πέντε ημέρες αναδεικνύει την αναγκαιότητα αυστηρής συμμόρφωσης με τα καθορισμένα χρονικά διαστήματα αναμονής πριν από τη σφαγή. Η διατήρηση της πενικιλίνης σε μετρήσιμα επίπεδα στους ιστούς, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις, ενισχύει τον κίνδυνο έκθεσης του τελικού καταναλωτή, ειδικά σε περιπτώσεις συστηματικής ή ακούσιας παραβίασης των οδηγιών χορήγησης.

Αξιολογώντας το γράφημα σε συνδυασμό με τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πενικιλίνης, συνάγεται ότι η εν λόγω δραστική ουσία παρουσιάζει ταχεία αρχική απορρόφηση και κατανομή, αλλά σχετικά αργή και σταδιακή αποβολή. Αυτό ενισχύει τη σημασία καθορισμού ενός ελάχιστου διαστήματος ασφαλείας, το οποίο να ανταποκρίνεται στα πραγματικά επίπεδα αποικοδόμησης της ουσίας στους ιστούς, και όχι μόνο σε θεωρητικά πρότυπα.

Ακόμη, σχετική μελέτη υπογραμμίζει ότι οι συχνότερα ανιχνευόμενες ουσίες σε δείγματα ορνίθων είναι οι πενικιλίνες, οι τετρακυκλίνες και οι κινολόνες (H. Kumar et al., 2020). Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι οι πενικιλίνες, ακόμη και όταν χορηγούνται προληπτικά, μπορούν να παραμείνουν στον μυϊκό ιστό για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα, ειδικά όταν η δόση είναι υψηλή ή η περίοδος αποχής παραβιάζεται. Επιπλέον, προτείνεται ότι σε συνθήκες εντατικής εκτροφής, ο κίνδυνος πολλαπλής επιμόλυνσης είναι αυξημένος λόγω διασταυρούμενης έκθεσης του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων (H. Kumar et al., 2020).

Ενισχυτικά προς τα ανωτέρω ευρήματα, η μελέτη των Patel et al. (2018) εστιάζει στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά και την υπολειμματική παρουσία πολλών από τα πλέον χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην

πτηνοτροφία, συμπεριλαμβανομένων των πενικιλινών. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι, παρά τις αλλαγές στο κανονιστικό πλαίσιο, τα φαρμακευτικά κατάλοιπα συνεχίζουν να αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία, κυρίως όταν δεν τηρούνται οι προτεινόμενοι χρόνοι αναμονής. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στο πρόγραμμα FARAD (Food Animal Residue Avoidance and Depletion), το οποίο καθορίζει τα ασφαλή όρια για κάθε φαρμακευτική ουσία, αλλά και στον κίνδυνο μεταφοράς καταλοίπων μέσω δευτερογενών προϊόντων. Επίσης, τονίζεται ότι η απορρόφηση και κατανομή της πενικιλίνης, καθώς και των μεταβολιτών της, ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το είδος του ιστού – με το ήπαρ και τους νεφρούς να παρουσιάζουν αυξημένη συσσώρευση σε σχέση με τον μυϊκό ιστό, ενώ η πλήρης εξάλειψη των καταλοίπων μπορεί να απαιτεί έως και 12 ημέρες μετά τη χορήγηση (Patel et al., 2018).

Σε πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στην Κένυα, αναλύθηκαν 36 δείγματα ορνίθων διαφόρων τύπων (broilers, ex-layers και ιθαγενή) για την παρουσία σουλφοναμιδών και β-λακταμικών αντιβιοτικών, μεταξύ των οποίων και η πενικιλίνη G (PEG), η αμοξικιλίνη (AMX) και η αμπικιλίνη (AMP) (Odundo et al., 2023). Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι broilers είναι οι όρνιθες ταχείας πάχυνσης, που εκτρέφονται εντατικά για την παραγωγή κρέατος. Οι indigenous αντιπροσωπεύουν ιθαγενείς φυλές ορνίθων παραδοσιακής εκτροφής (γνωστές στην Κένυα ως Kienyeji), που θεωρούνται συνήθως πιο "φυσικές" από πλευράς εκτροφής. Τέλος, οι ex-layers είναι οι όρνιθες που έχουν ολοκληρώσει τον παραγωγικό τους κύκλο στην αυγοπαραγωγή και στη συνέχεια οδηγούνται προς σφαγή και διάθεση ως κρέας. Οι ex-layers έχουν συνήθως μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να έχουν εκτεθεί συχνότερα ή για μεγαλύτερο διάστημα σε φαρμακευτικές αγωγές, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανίχνευσης καταλοίπων.

Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι το 72,2% των δειγμάτων περιείχαν κατάλοιπα, ενώ ειδικά η αμοξικιλίνη παρουσίασε μέση συγκέντρωση 145,85 µg/kg στο κρέας ιθαγενών ορνίθων και 124,06 µg/kg σε δείγματα ex-layers – επίπεδα που ξεπερνούν κατά πολύ τα θεσπισμένα MRLs των 50 µg/kg. Αντίστοιχα, για την αμπικιλίνη, καταγράφηκαν συγκεντρώσεις έως και 102,48 µg/kg σε broilers, επιβεβαιώνοντας ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού ενδέχεται να εκτεθεί σε μη ασφαλή επίπεδα β-λακταμικών ουσιών μέσω της διατροφής. Παρά το γεγονός ότι η εκτίμηση της ημερήσιας πρόσληψης (EDI) για την πενικιλίνη G έδειξε χαμηλό κίνδυνο για ενήλικες (<1% ADI), το ποσοστό ξεπέρασε το 5% ADI στα παιδιά, αποδίδοντας ένα σημαντικό επιδημιολογικό εύρημα που ενισχύει την ανάγκη για στενότερο έλεγχο (Odundo et al., 2023).

Για την αποσαφήνιση της χρονικής κατανομής και των επιπέδων συγκέντρωσης των καταλοίπων πενικιλίνης στο κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής, παρακάτω παρουσιάζεται ένας συγκριτικός πίνακας που συνοψίζει τα αποτελέσματα 5 σημαντικών μελετών της βιβλιογραφίας. Ο Πίνακας 6 περιλαμβάνει δεδομένα σχετικά με το είδος του αντιβιοτικού, το συγκεκριμένο μέρος του σώματος της όρνιθας όπου ανιχνεύτηκαν τα κατάλοιπα (μυϊκός ιστός, ήπαρ, νεφροί), τη διάρκεια παραμονής τους στους ιστούς, τις μετρηθείσες συγκεντρώσεις σε μικρογραμμάρια ανά κιλό (µg/kg), καθώς και τις θεσπισμένες ή εκτιμώμενες τιμές των μέγιστων επιτρεπτών ορίων (MRLs). Η καταγραφή αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι επιτρέπει τη σύγκριση διαφορετικών πειραματικών πρωτοκόλλων και γεωγραφικών περιοχών και συμβάλλει στην καλύτερη αξιολόγηση του κινδύνου για τον τελικό καταναλωτή.

Πίνακας 6: Συνοπτική παρουσίαση δεδομένων από 5 μελέτες που εξετάζουν την παρουσία καταλοίπων πενικιλίνης και των παραγώγων της σε κρέας ορνίθων κρεατοπαραγωγής.

Μελέτη	Αντιβιοτικό	Μέρος Σώματος	Συγκέντρωση (µg/kg)	Ημέρες ανίχνευσης	MRL (µg/kg)
(Muaz et al., 2018)	Αμπικιλίνη	Μυϊκός ιστός	Τιμές όχι προσδιορισμένες	Μη προσδιορισμένες	50

(Sajid et al., 2016)	Αμπικιλίνη, Τετρακυκλίνες	Ήπαρ, νεφροί	12–13 mm ζώνες αναστολής	Μη προσδιορισμένες	50
(H. Kumar et al., 2020)	Πενικιλίνες	Μυϊκός ιστός	Τιμές όχι προσδιορισμένες	Έως 12 ^η	50
(Patel et al., 2018)	Πενικιλίνη G	Ήπαρ, μυς	Τιμές όχι προσδιορισμένες	Έως 12 ^η	50
(Odundo et al., 2023)	Αμοξικιλίνη, Αμπικιλίνη, Πενικιλίνη G	Μυϊκός ιστός	έως 145 (AMX), 102 (AMP)	1 ^η -5 ^η	50

Στο σημείο αυτό κρίνεται αναγκαίο να επισημανθεί ένα κοινό μεθοδολογικό χαρακτηριστικό αρκετών μελετών που εξετάζουν την παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών σε προϊόντα πτηνοτροφίας. Ειδικότερα, οι συμπεριληφθείσες μελέτες δεν παρέχουν πληροφορίες για τη χορηγηθείσα δόση, τη συγκέντρωση ή την οδό χορήγησης των φαρμακευτικών ουσιών στα πτηνά, ενώ μάλιστα φαίνεται ότι δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία. Ο λόγος είναι ότι οι εν λόγω μελέτες δεν αφορούν πειραματικά πρωτόκολλα υπό ελεγχόμενες συνθήκες εκτροφής, αλλά βασίζονται σε δειγματοληψία προϊόντων κρέατος ή αυγών που διατέθηκαν στην αγορά, τα οποία στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε εργαστηριακές μεθόδους ανάλυσης (όπως UPLC ή well diffusion).

Καθώς τα δείγματα προέρχονταν από εμπορικά κυκλώματα διανομής, χωρίς δυνατότητα πρόσβασης στους παραγωγούς ή στα μητρώα εκτροφής, δεν ήταν εφικτή η ανασύνθεση του θεραπευτικού ιστορικού των ζώων, ούτε η τεκμηρίωση της πλήρους φαρμακευτικής αγωγής που είχε προηγηθεί της σφαγής. Συνεπώς, τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε αυτές τις μελέτες περιορίζονται –ως επί των πλείστων- στην ποιοτική ή ποσοτική ανίχνευση υπολειμμάτων στα τελικά προϊόντα και στην εκτίμηση του κινδύνου για τον καταναλωτή (μέσω παραμέτρων όπως η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη – ADI).

Η απουσία αυτών των πληροφοριών, αν και αναμενόμενη στο πλαίσιο επιδημιολογικών ή παρατηρητικών μελετών, καταδεικνύει την ανάγκη για συμπληρωματικές πειραματικές έρευνες, όπου θα ελέγχονται συστηματικά η δόση, ο τρόπος χορήγησης, η περίοδος αναμονής και η απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό των ζώων εκτροφής, ώστε να τεκμηριωθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την παρουσία καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν αναδεικνύουν τη συχνότητα ανίχνευσης πενικιλινικών καταλοίπων στο κρέας ορνίθων, αλλά και τη σημαντική διακύμανση που παρατηρείται ανάλογα με το είδος του αντιβιοτικού, τη διάρκεια χορήγησης, τους ιστούς στόχους και κυρίως τον τύπο εκτροφής των ζώων. Οι διαφοροποιήσεις μεταξύ broilers, ex-layers και ιθαγενών ορνίθων υποδεικνύουν ότι το γενετικό υπόβαθρο, οι πρακτικές διαχείρισης και η επαναλαμβανόμενη χρήση φαρμάκων μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τα επίπεδα καταλοίπων στους ιστούς.

Παράλληλα, η ταυτόχρονη παρουσία πολλαπλών αντιβιοτικών στο ίδιο δείγμα καθιστά ακόμη πιο σύνθετη την αξιολόγηση κινδύνου για τον καταναλωτή, ιδιαίτερα σε ευάλωτες ομάδες πληθυσμού όπως τα παιδιά. Η διατήρηση μετρήσιμων επιπέδων πενικιλίνης για αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση επιβεβαιώνει την ανάγκη αυστηρής τήρησης και, όπου απαιτείται, επανεκτίμησης των χρονικών διαστημάτων αναμονής πριν από τη σφαγή.

Η ανίχνευση λοιπόν καταλοίπων πενικιλίνης στο κρέας δεν αποτελεί απλώς τεχνική ή εργαστηριακή πρόκληση, αλλά μία κρίσιμη παράμετρο διασφάλισης της δημόσιας υγείας. Η ακριβής γνώση της φαρμακοκινητικής τους πορείας στους ιστούς, σε συνδυασμό με την αποτελεσματική επιτήρηση καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, συνιστά αναγκαία προϋπόθεση για την αξιοπιστία της τροφικής αλυσίδας και την πολυπόθητη προστασία του τελικού καταναλωτή.

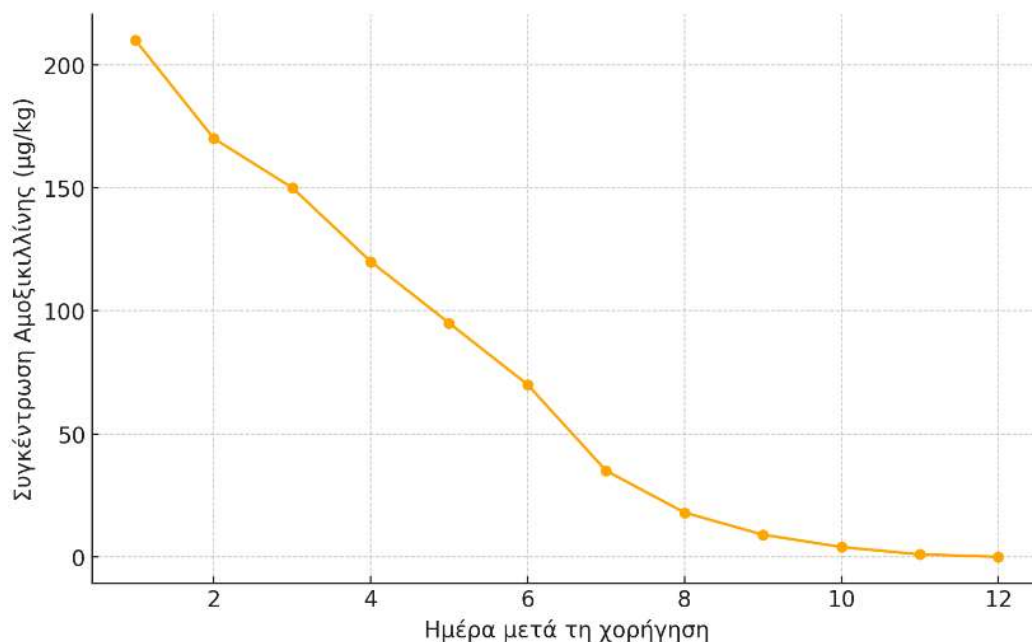
4.2 Διερεύνηση της παρουσίας πενικιλινικών καταλοίπων σε αυγά ορνίθων αυγοπαραγωγής και πιθανοί κίνδυνοι για τον καταναλωτή

Η παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών στα αυγά ορνίθων αυγοπαραγωγής αποτελεί μία από τις πλέον αμφιλεγόμενες και κρίσιμες παραμέτρους για την ασφάλεια των τροφίμων ζωικής προέλευσης. Σε αντίθεση με τα κρέατα, όπου η απορρόφηση και αποβολή των φαρμακευτικών ουσιών ακολουθεί ένα προβλέψιμο μεταβολικό πρότυπο, στα αυγά παρατηρείται μια πιο σύνθετη δυναμική, καθώς τα κατάλοιπα δύνανται να ενσωματωθούν είτε στον κρόκο είτε στο ασπράδι, επηρεάζοντας άμεσα τον καταναλωτή. Μάλιστα, η συνεχής παραγωγή αυγών από τις όρνιθες κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους αυξάνει την πιθανότητα μεταφοράς δραστικών ουσιών στα τελικά προϊόντα, ιδιαίτερα όταν δεν τηρείται αυστηρά ο χρόνος αναμονής.

Στη μελέτη των Goetting et al. (2011), πραγματοποιήθηκε μελέτη της φαρμακοκινητικής διαφόρων κτηνιατρικών φαρμάκων σε όρνιθες αυγοπαραγωγής, με έμφαση στην κατανομή και παραμονή των καταλοίπων στα αυγά μετά τη χορήγηση. Η μελέτη αυτή αναγνωρίζει ότι οι β-λακταμικές ενώσεις, όπως η πενικιλίνη και η αμπικιλίνη, χαρακτηρίζονται από βραχύ χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, ωστόσο παρουσιάζουν σχετικά παρατεταμένη παρουσία στους ιστούς και στα αυγά, ιδίως όταν χορηγούνται ενδομυϊκά. Η αποβολή των καταλοίπων από τα αυγά φαίνεται να ακολουθεί εκθετική πορεία με σταδιακή μείωση των συγκεντρώσεων, ιδιαίτερα στον κρόκο, όπου η αποβολή είναι πιο αργή λόγω της υψηλής λιποφιλίας του περιβάλλοντος.

Αξιοσημείωτη είναι η μελέτη των Owusu-Doubreh et al. (2023), η οποία παρουσιάζει ανασκόπηση δεδομένων σχετικά με την απέκκριση αμοξικιλίνης στα αυγά μετά από χορήγησή της σε όρνιθες αυγοπαραγωγής. Στο πλαίσιο αυτό, αναφέρεται και η πειραματική μελέτη των Khattab et al. (2010), στην οποία η αμοξικιλίνη χορηγήθηκε σε δόση 25 mg/όρνιθα/ημέρα επί τρεις συνεχόμενες ημέρες μέσω του πόσιμου ύδατος. Τα κατάλοιπα ανιχνεύθηκαν τόσο στον κρόκο όσο και στο ασπράδι των αυγών για έξι διαδοχικές ημέρες, ενώ δεν εντοπίστηκαν την έβδομη ημέρα. Οι συγκεντρώσεις δεν ποσοτικοποιήθηκαν σε $\mu\text{g/kg}$, αλλά αξιολογήθηκαν με βάση τις ζώνες αναστολής (agar diffusion method), γεγονός που καθιστά την ακριβή αποτύπωση των επιπέδων στο αυγό περιορισμένη. (Khattab, Elderea, Salem, & Gomaa, 2010; Owusu-Doubreh et al., 2023).

Με βάση τα ποιοτικά ευρήματα της παραπάνω μελέτης και σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά της αμοξικιλίνης, δημιουργήθηκε το Γράφημα 2, το οποίο αποτυπώνει μία θεωρητική φθίνουσα πορεία συγκέντρωσης αμοξικιλίνης στα αυγά κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση. Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αρχική συγκέντρωση ($210 \mu\text{g/kg}$) προσεγγίστηκε με βάση δεδομένα από συναφείς μελέτες σε άλλες β-λακταμικές ουσίες και σε ελεγχόμενες *in vivo* συνθήκες, λαμβάνοντας υπόψη τη δόση, την οδό χορήγησης και τη γνωστή χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα των αμινοπενικιλινών στα οοθυλακικά υγρά (Donoghue, Hairston, Gaines, Bartholomew, & Donoghue, 1996; Roudaut, Moretain, & Boisseau, 1987). Οι επόμενες τιμές προσεγγίστηκαν σύμφωνα με τις γενικές αρχές αποβολής των β-λακταμικών από τον ζωικό οργανισμό και τη γνωστή ημιζωή της αμοξικιλίνης, η οποία κυμαίνεται από 60 έως 90 λεπτά στα πτηνά (Dowling, Prescott, & Baptiste, 2025; Khattab et al., 2010).



Γράφημα 2: Μεταβολή της συγκέντρωσης αμπικιλίνης στα αυγά ορνίθων κατά τις πρώτες 12 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Πιο αναλυτικά, το γράφημα αποτυπώνει την προσεγγιστική φθίνουσα πορεία της συγκέντρωσης αμοξικιλίνης στα αυγά όρνιθας, κατά τις πρώτες δώδεκα ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η αρχική τιμή (~210 μg/kg) μειώνεται σταδιακά και σχετικά σταθερά, καταγράφοντας περίπου 170 μg/kg τη δεύτερη ημέρα και 120 μg/kg την τέταρτη. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση υποχωρεί περαιτέρω στα 70 μg/kg την έκτη ημέρα και στα 30 μg/kg την όγδοη, για να φτάσει σε χαμηλά αλλά μετρήσιμα επίπεδα (κάτω των 10 μg/kg) μέχρι τη δωδέκατη ημέρα.

Η μορφή της κατανομής ακολουθεί την χαρακτηριστική καμπύλη αποβολής φαρμακολογικών ουσιών, η οποία αντανακλά τόσο την αρχική συσσώρευση του φαρμάκου στο ωοθυλακικό υγρό όσο και τον προοδευτικό μεταβολισμό και την απομάκρυνσή του μέσω της φυσιολογικής διαδικασίας σχηματισμού των αυγών. Η παραμονή υπολειμμάτων πέραν της 7ης ημέρας υπογραμμίζει την ανάγκη εφαρμογής επαρκούς χρονικού διαστήματος αναμονής πριν από τη διάθεση των αυγών στην κατανάλωση, με σκοπό τη συμμόρφωση με τα θεσπισμένα μέγιστα επιτρεπτά όρια (MRLs) και την ελαχιστοποίηση της έκθεσης του καταναλωτή.

Τέλος, η καμπύλη μπορεί να αξιοποιηθεί ως ενδεικτικό εργαλείο φαρμακοκινητικής πρόβλεψης, για την εκτίμηση του ελάχιστου χρόνου που απαιτείται ώστε η συγκέντρωση της αμοξικιλίνης να υποχωρήσει κάτω από το όριο ασφαλείας, τόσο για τις όρνιθες αυγοπαραγωγής όσο και σε ανάλογες περιπτώσεις σε άλλα πτηνά.

Στη μελέτη των Saluti et al. (2021), η οποία εστίασε στην αξιολόγηση καταλοίπων σε αυγά ορνίθων από συμβατικές και βιολογικές εκτροφές στην Ιταλία, ανιχνεύθηκαν κατάλοιπα πενικιλίνης, αμπικιλίνης και άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών σε ποσοστό 12,5% των δειγμάτων. Η μελέτη ανέδειξε τη διαφοροποίηση των επιπέδων των καταλοίπων μεταξύ των δύο τύπων εκτροφής, με τα αυγά από συμβατικές εκτροφές να εμφανίζουν σαφώς υψηλότερες συγκεντρώσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πρακτικές διαχείρισης και η ορθή χρήση των φαρμάκων παίζουν κρίσιμο ρόλο στον περιορισμό των καταλοίπων (Saluti et al., 2021).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι σε ορισμένα δείγματα, τα επίπεδα των καταλοίπων ξεπερνούσαν τα 100 μg/kg χωρίς να έχει προηγηθεί γνωστή χορήγηση φαρμάκων, γεγονός που αποδόθηκε σε διασταυρούμενη

επιμόλυνση εντός των πτηνοτροφικών μονάδων ή και σε ανεπαρκή τήρηση των χρόνων αναμονής. Στο πλαίσιο αυτό, οι ερευνητές επισημαίνουν την ανάγκη ανάπτυξης συστημάτων ιχνηλάτησης που να περιλαμβάνουν καθημερινή παρακολούθηση της φαρμακευτικής αγωγής και των επιμέρους παρτίδων αυγών, ιδίως σε εκτροφές με εντατική παραγωγή.

Στην ανασκόπηση των Arsène et al. (2022), παρουσιάζονται δεδομένα από περισσότερες από 30 χώρες, τα οποία επιβεβαιώνουν την ευρεία ανίχνευση καταλοίπων αντιβιοτικών σε αυγά. Αναφέρονται χαρακτηριστικά οι πενικιλίνες ως μία από τις συχνότερα ανιχνευόμενες ομάδες στα αυγά σε χώρες όπως η Ινδία, το Ιράν και η Νιγηρία, όπου οι έλεγχοι είναι λιγότερο συστηματικοί και τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά χωρίς συνταγή. Οι ερευνητές μάλιστα επισημαίνουν ότι η κύρια πηγή επιμόλυνσης των αυγών είναι η διείσδυση της δραστικής ουσίας στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια της όρνιθας και η μεταφορά στο ωάριο πριν καν τη δημιουργία του αυγού. Το φαινόμενο αυτό εντείνεται ιδιαίτερα όταν η χορήγηση γίνεται με ένεση ή όταν δεν τηρούνται τα προβλεπόμενα χρονικά διαστήματα αναμονής (Arsène et al., 2022).

Η ίδια εργασία τονίζει ότι η παρουσία της πενικιλίνης στα αυγά, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, συνιστά σημαντική απειλή για τον ευαίσθητο καταναλωτικό πληθυσμό, λόγω κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων (ιδίως για τις β-λακτάμες), αλλά και για την ανάπτυξη διασταυρούμενης μικροβιακής ανοχής. Επιπλέον, καταγράφεται η αδυναμία ορισμένων θερμικών και τεχνολογικών επεξεργασιών να εξαλείψουν πλήρως τα κατάλοιπα, ιδίως όταν αυτά εντοπίζονται στον κρόκο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως υπογραμμίζεται, ακόμη και η παστερίωση αποδεικνύεται ανεπαρκής για την εξάλειψη υπολειμματικών επιπέδων πενικιλίνης (Arsène et al., 2022).

Ανάλογα αποτελέσματα καταγράφηκαν και σε μελέτη από τους Wu et al. (2021), οι οποίοι ανίχνευαν κατάλοιπα αντιβιοτικών σε αυγά. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η παρουσία β-λακταμικών στο ασπράδι και τον κρόκο των αυγών ήταν ανιχνεύσιμη σε επίπεδα 2–5 µg/kg, με όριο ανίχνευσης (LOD) κάτω από τα MRL της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ωστόσο, και πάλι τα κατάλοιπα ήταν συχνότερα στον κρόκο, γεγονός που αποδίδεται από τους ερευνητές στη χρονική φάση χορήγησης του αντιβιοτικού κατά τον σχηματισμό του ωοθυλακίου (Wu, Shabbir, Peng, Yuan, & Wang, 2021).

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα υποενότητα ενισχύουν την άποψη ότι τα αυγά μπορούν να λειτουργήσουν ως ένας ευαίσθητος βιολογικός δείκτης για την πρόσφατη χορήγηση αντιβιοτικών, ακόμη και όταν αυτή έχει διακοπεί, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συστηματικής χορήγησης μέσω του πόσιμου νερού ή της διατροφής. Οι μελέτες των Goetting et al. (2011), Owusu-Doubreh et al. (2023) και Wu et al. (2021) κατέδειξαν ότι κατάλοιπα πενικιλίνης μπορούν να ανιχνευθούν σε επίπεδα άνω των MRLs ακόμα και αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση, τόσο στον κρόκο όσο και στο ασπράδι. Αντίστοιχα, οι Arsène et al. (2022) και Saluti et al. (2021) τόνισαν ότι η εμφάνιση καταλοίπων δεν περιορίζεται μόνο σε περιβάλλοντα εντατικής εκτροφής, αλλά μπορεί να αφορά και προϊόντα ελευθέρως βοσκής ή βιολογικής παραγωγής, εγείροντας ερωτήματα ως προς την βιοσυσσωρευση των αντιβιοτικών μέσω της διατροφικής αλυσίδας στον κορυφαίο καταναλωτή, που είναι ο άνθρωπος.

Για την πληρέστερη κατανόηση της χρονικής και ποσοτικής κατανομής των καταλοίπων πενικιλίνης στα αυγά ορνίθων αυγοπαραγωγής, παρακάτω παρατίθεται συνοπτικός συγκριτικός πίνακας. Ο **πίνακας 8** περιλαμβάνει τις σημαντικότερες μελέτες που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία και καταγράφει κρίσιμες πληροφορίες όπως το είδος του αντιβιοτικού, το μέρος του αυγού όπου εντοπίστηκαν τα κατάλοιπα, τις τιμές συγκέντρωσης (µg/kg), τη χρονική διάρκεια εντός της οποίας παρέμειναν ανιχνεύσιμα, καθώς και τα ισχύοντα ή προτεινόμενα μέγιστα επιτρεπτά όρια (MRLs). Η συγκεντρωτική παρουσίαση αυτών των δεδομένων επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ πειραματικών και επιδημιολογικών μελετών, αναδεικνύοντας κοινές τάσεις αλλά και αποκλίσεις ως προς τη διάρκεια αποβολής και τα επίπεδα κινδύνου για τον καταναλωτή.

Πίνακας 8: Συνοπτική παρουσίαση δεδομένων από πέντε μελέτες που εξετάζουν την παρουσία καταλοίπων πενικιλίνης και των παραγώγων της σε αυγά ορνίθων αυγοπαραγωγής.

Μελέτη	Αντιβιοτικό	Μέρος Αυγού	Συγκέντρωση (μg/kg)	Ημέρες ανίχνευσης	MRL (μg/kg)
(Goetting et al., 2011)	Αμπικιλίνη	Κρόκος/ Ασπράδι	Δεν προσδιορίζεται	1η–10η	4
(Saluti et al., 2021)	Αμπικιλίνη, Πενικιλίνη	Ολόκληρο αυγό	έως 100+ (Δεν προσδιορίζεται ακριβώς)	Μη Προσδιορισμένες	4
(Khattab et al., 2010)	Αμοξικιλίνη	Κρόκος/ Ασπράδι	Δεν προσδιορίζεται σε μg/kg, μόνο zones of inhibition	1η–6η (πλήρης αποβολή έως 7η)	4
(Arsène et al., 2022)	Πενικιλίνη G	Ολόκληρο αυγό	έως 7 (Δεν προσδιορίζεται ακριβώς)	έως 5η+	4
(Wu et al., 2021)	Αμοξικιλίνη, Αμπικιλίνη	Κρόκος/ Ασπράδι	Δεν προσδιορίζεται	Μη Προσδιορισμένες	4

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 8, προέρχονται από διαφορετικές μελέτες που ανέλυσαν την παρουσία καταλοίπων β-λακταμικών αντιβιοτικών στα αυγά ορνίθων. Οι αριθμητικές τιμές αφορούν ως επί των πλείστων τις συγκεντρώσεις του εκάστοτε αντιβιοτικού κατά τις ημέρες ανίχνευσής του, όπως καταγράφηκαν στα πλαίσια της κάθε μελέτης. Τα δεδομένα λοιπόν προέρχονται κυρίως από αναλύσεις εμπορικά διαθέσιμων αυγών χωρίς διαθέσιμο ιστορικό χορήγησης του φαρμάκου. Συνεπώς, η «1η ημέρα» δεν υποδηλώνει κατ' ανάγκη την πρώτη ημέρα μετά τη χορήγηση, αλλά την πρώτη ημέρα που έγινε εργαστηριακή καταγραφή της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού. Αντίστοιχα, οι επόμενες ημέρες υποδηλώνουν την πορεία της αποβολής του φαρμάκου μέχρις ότου η συγκέντρωση φθάσει κάτω από το όριο ανίχνευσης (LOD) ή το θεσπισμένο όριο καταλοίπων (MRL). Οι τιμές αυτές, επομένως, αποτελούν βιβλιογραφικές εκτιμήσεις της διάρκειας παραμονής των καταλοίπων στο αυγό, και όχι ακριβείς φαρμακοκινητικές μετρήσεις με απόλυτο συγχρονισμό ως προς τη χορήγηση.

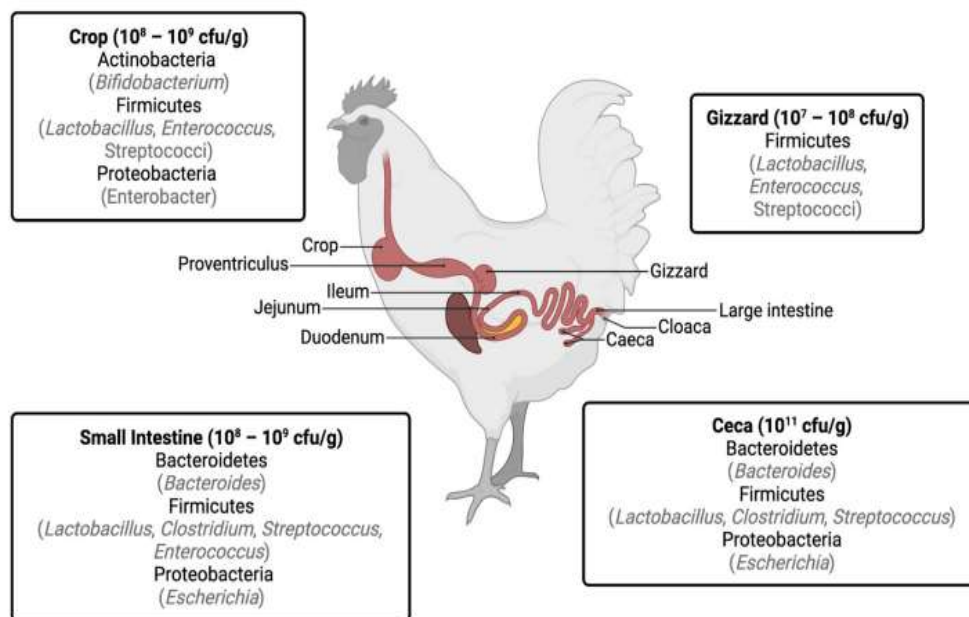
Συμπερασματικά, διαφαίνεται ότι οι χρόνοι αναμονής που σήμερα θεωρούνται επαρκείς ενδέχεται να υποεκτιμούν την πραγματική διάρκεια απέκκρισης της πενικιλίνης και των παραγώγων της από το αναπαραγωγικό σύστημα των ορνίθων. Η παρατεταμένη παρουσία καταλοίπων, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις, μπορεί να έχει αθροιστικό ή διασταυρούμενο τοξικολογικό αποτέλεσμα, ειδικά σε ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την επαναξιολόγηση των υφιστάμενων κανονιστικών πλαισίων και τη διεύρυνση των προληπτικών μηχανισμών παρακολούθησης, με απώτερο στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας και τη διασφάλιση της καταναλωτικής εμπιστοσύνης.

4.3 Ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών (Antibiotic Resistance) & συνέπειες για την πτηνοτροφία και τη δημόσια υγεία

Η χρήση αντιβιοτικών στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής δεν συνεπάγεται μόνο την παρουσία φαρμακευτικών καταλοίπων στα ζωικά προϊόντα, αλλά και την πιθανότητα ανάπτυξης και διασποράς ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών, με ευρύτερες συνέπειες για τη δημόσια υγεία. Μάλιστα, το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής (antibiotic resistance) έχει αναδειχθεί σε μία από τις πλέον ανησυχητικές προκλήσεις του 21ου αιώνα, καθώς επηρεάζει τόσο την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών πρωτοκόλλων στον άνθρωπο όσο και τη βιωσιμότητα της κτηνοτροφικής παραγωγής. Ιδιαίτερα στην πτηνοτροφία, όπου οι όρνιθες εκτρέφονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις υπό εντατικές συνθήκες, η συχνή και προληπτική χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών ασκεί «πίεση» στους εντερικούς μικροοργανισμούς, οδηγώντας στην ανάδυση ανθεκτικών στελεχών όπως η *Escherichia coli*, τα *Enterococcus spp.* και η *Salmonella enterica*.

Η παρουσία αυτών των στελεχών σε κοπρανώδεις εκκρίσεις, σφαγιασμένους ιστούς ή ακόμα και στο περιβάλλον εκτροφής, ενισχύει τον κίνδυνο μετάδοσής τους στον άνθρωπο είτε άμεσα (μέσω επαφής ή χειρισμού), είτε έμμεσα μέσω της τροφικής αλυσίδας. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα υποενότητα επικεντρώνεται σε πρόσφατες επιστημονικές μελέτες που τεκμηριώνουν τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και ειδικότερα της πενικιλίνης και των πενικιλινικών παραγώγων στην πτηνοτροφία και της εμφάνισης ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών, με ιδιαίτερη έμφαση στις επιδράσεις που αυτές επιφέρουν στη διατροφική ασφάλεια, τη δημόσια υγεία και τη βιωσιμότητα του παραγωγικού συστήματος.

Τα βακτήρια που αποικίζουν φυσιολογικά το γαστρεντερικό σύστημα των ορνίθων (Σχήμα 7), όπως τα *Enterococcus spp.* και η *Escherichia coli*, έχουν αποκτήσει αντοχή σε πολλαπλές κλάσεις αντιβιοτικών, μετατρέποντάς τα σε δυνητικά παθογόνα με σημαντική κλινική σημασία για τον άνθρωπο (Ribeiro et al., 2023). Η αντοχή αυτή συχνά σχετίζεται με φορείς γονιδίων ανθεκτικότητας, όπως πλασμίδια και τρανσποζόνια, που διευκολύνουν την οριζόντια μεταφορά γονιδίων σε άλλα βακτήρια του εντερικού οικοσυστήματος, αλλά και πέρα από το είδος ή το περιβάλλον. Στην ανασκόπηση των Ribeiro et al. (2023), εξετάζεται η κατάσταση της ανθεκτικότητας στους μικροοργανισμούς του εντέρου των ορνίθων, με έμφαση στα *Enterococcus spp.* και την *E. coli*. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι στελέχη των δύο αυτών ειδών που απομονώθηκαν από όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής παρουσίασαν ανθεκτικότητα σε τουλάχιστον επτά (για τον εντερόκοκκο) και τέσσερις (για την *E. coli*) κλάσεις αντιβιοτικών αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο δε είναι ότι εντοπίστηκαν κοινά κλωνικά στελέχη (όπως ST16, ST194, ST117) τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε δείγματα όρνιθας, γεγονός που τεκμηριώνει τη μεταφορά γονιδίων ανθεκτικότητας μέσα από την τροφική αλυσίδα, από το ένα είδος οργανισμού στο άλλο (Ribeiro et al., 2023).



Σχήμα 7: Κυριότεροι βακτηριακοί πληθυσμοί στα διαφορετικά τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα των ορνίθων (Ribeiro et al., 2023).

Η ίδια μελέτη υπογραμμίζει ακόμη, ότι το πεπτικό σύστημα των ορνίθων αποτελεί δεξαμενή μικροβιακής αντοχής και εν δυνάμει σημείο εκκίνησης για την εξάπλωση παθογόνων. Οι συνθήκες εκτροφής, η διατροφή, το περιβάλλον και η πρώιμη έκθεση των νεοσσών σε μικροοργανισμούς από το ωάριο και το κέλυφος επηρεάζουν τον εντερικό μικροβιακό πληθυσμό και, κατ' επέκταση, τη διασπορά ανθεκτικών γονιδίων. Επιπλέον, η εν λόγω μελέτη αναδεικνύει το πτηνό ως κρίσιμο κρίκο στο πλαίσιο της προσέγγισης One Health, όπου η υγεία των ζώων, του ανθρώπου και του περιβάλλοντος είναι αλληλένδετες (Ribeiro et al., 2023).

Επιπρόσθετα, η γονιδιακή ανάλυση από τη μελέτη των Ribeiro et al. (2023) εντοπίζει τα γονίδια *rbp5*, *ermB*, *aac(6')-aph(2'')*, *vanA* και *tetL/M/O* σε απομονώσεις από υγιείς όρνιθες ή προϊόντα τους. Τα παραπάνω γονίδια σχετίζονται, αντίστοιχα, με ανθεκτικότητα στις πενικιλίνες, τις μακρολίδες, τις αμινογλυκοσίδες, τα γλυκοπεπτιδικά και τις τετρακυκλίνες. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί η ανίχνευση του *vanA*, υπεύθυνου για την αντοχή στη βανκομυκίνη, ενός κρίσιμης σημασίας αντιβιοτικού για την ανθρώπινη υγεία.

Αξίζει εδώ να διευκρινιστεί ότι η αναφορά σε τροποποιημένα Penicillin-Binding Proteins (PBPs) σχετίζεται αποκλειστικά με την αντοχή στις β-λακτάμες και όχι με το *vanA*. Ειδικότερα, το *rbp5* κωδικοποιεί μια εναλλακτική μορφή PBP με μειωμένη συγγένεια για τις πενικιλίνες, γεγονός που αποτελεί βασικό μηχανισμό αντοχής σε πολλά εντεροκοκκικά στελέχη. Αντιθέτως, το *vanA* δεν εμπλέκεται σε PBPs, αλλά καθοδηγεί έναν εντελώς διαφορετικό μηχανισμό, μέσω της τροποποίησης του στόχου δέσμησης της βανκομυκίνης στο κυτταρικό τοίχωμα, μετατρέποντας το D-Ala-D-Ala σε D-Ala-D-Lac, μειώνοντας έτσι τη συγγένεια του αντιβιοτικού. Τέλος, αρκετά από τα παραπάνω γονίδια μεταφέρονται μέσω κινητών γενετικών στοιχείων, γεγονός που διευκολύνει την οριζόντια διασπορά της αντοχής εντός και μεταξύ ειδών.

Η ίδια μελέτη καταγράφει ακόμη τα συχνότερα ανιχνευόμενα γονίδια αντοχής στην *E. coli* που απομονώθηκαν από δείγματα ορνίθων κρεατοπαραγωγής, τα οποία και παρατίθενται συνοπτικά στον Πίνακα 9. Η ταξινόμηση περιλαμβάνει τις κύριες κλάσεις αντιβιοτικών, τα αντίστοιχα γονίδια ανθεκτικότητας και την προέλευση των δειγμάτων (εντερικό, ηπατικό ή σωματικό υλικό). Η απεικόνιση αυτή προσφέρει σημαντική πληροφορία για τη χαρτογράφηση της μικροβιακής ανθεκτικότητας σε επίπεδο μονάδων παραγωγής (Ribeiro et al., 2023).

Πίνακας 9: Τα συχνότερα ανιχνευόμενα γονίδια ανθεκτικότητας σε στελέχη *Escherichia coli* από όρνιθες κρεατοπαραγωγής, ταξινομημένα κατά κλάση αντιβιοτικών και τύπο δείγματος απομόνωσης. Τα δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη των Ribeiro et al. (2023).

Class of Antibiotics	Resistance Genes	Source
β-lactams	<i>bla</i> _{TEM}	Cloacal samples from broilers
	<i>bla</i> _{SHV}	
	<i>bla</i> _{CTX}	
	<i>bla</i> _{CMY}	Fecal samples from healthy broilers
Tetracyclines	<i>tetA</i>	Cloacal samples from broilers
Quinolones	<i>qnrA</i>	Liver samples from broilers infected with colibacillosis
	<i>qnrS</i>	Cloacal samples from healthy broilers
Sulfonamides	<i>dfrA</i>	Fecal samples from healthy broilers
	<i>sul2</i>	Fecal samples from broilers and broiler meat

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα γονίδια *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX} και *bla*_{CMY} σχετίζονται με την παραγωγή β-λακταμικών, ενζύμων που υδρολύουν τον β-λακταμικό δακτύλιο των πενικιλινών, των κεφαλοσπορινών και άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών, καθιστώντας τα φάρμακα αναποτελεσματικά. Ειδικότερα, τα *bla*_{TEM} και *bla*_{SHV} συναντώνται κυρίως σε ανθεκτικότητα έναντι της αμπικιλίνης και παλαιότερων πενικιλινών, ενώ μεταλλαγμένες μορφές τους έχουν εξελιχθεί ώστε να κωδικοποιούν β-λακταμάσες ευρέου φάσματος (Extended-Spectrum β-Lactamases – ESBLs), οι οποίες διασπούν αποτελεσματικά και κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς. Τα *bla*_{CTX} αφορούν τις CTX-M β-λακταμάσες, που διασπούν αποτελεσματικά τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τα *bla*_{CMY} σχετίζονται με AmpC β-λακταμάσες, ένζυμα που παρέχουν ανοχή σε ένα ευρύτερο φάσμα β-λακταμικών.

Στο ίδιο μήκος κύματος, η μελέτη των Mehdi et al. (2018) εξετάζει τις παγκόσμιες επιπτώσεις της χρήσης πενικιλινικών αντιβιοτικών στην παραγωγή ορνίθων και τις συνέπειες της ανάπτυξης ανθεκτικότητας, ενώ παράλληλα προτείνει εναλλακτικές στρατηγικές (προβιοτικά, φυτικά πρόσθετα, βακτηριοφάγοι) για τη μείωση της εξάρτησης από χημικές ενώσεις. Οι μελετητές τονίζουν, ότι η υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών ουσιών οδηγεί και πάλι στην εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών όπως *Salmonella*, *Campylobacter* και *E. coli*, τα οποία συχνά φέρουν προφίλ ανθεκτικότητας. Ειδικότερα, καταγράφεται αυξημένη παρουσία στελεχών της οικογένειας των Enterobacteriaceae με ανθεκτικότητα σε αμινογλυκοσίδες, μακρολίδες και β-λακτάμες, με εντοπισμό τόσο σε δείγματα σφαγίων όσο και σε περιβαλλοντικά δείγματα (νερά, κόπρανα, αέρας). Οι επιπτώσεις μάλιστα επεκτείνονται πέρα από την υγεία των καταναλωτών, αγγίζοντας και τη βιωσιμότητα των οικοσυστημάτων, αφού οι δραστικές ουσίες εντοπίζονται σε επιφανειακά νερά και εδάφη λόγω της αποβολής τους από τα ζώα (Youcef Mehdi et al., 2018).

Τέλος, η μελέτη των Diarra και Malouin (2014) καταδεικνύει ότι το 43% των στελεχών *Salmonella enterica* που απομονώθηκαν από πτηνοτροφικές μονάδες στον Καναδά ήταν ανθεκτικά σε τουλάχιστον πέντε β-λακταμικά αντιβιοτικά ταυτόχρονα. Το εύρημα αυτό ενισχύει την άποψη ότι οι μονάδες πτηνοτροφίας λειτουργούν όχι μόνο ως «δεξαμενές» ανθεκτικών βακτηρίων αλλά και ως σημεία εκκίνησης για τη διασπορά ανθεκτικών γονιδίων στην κοινότητα. Η ίδια μελέτη τονίζει επίσης την ανησυχητική παρουσία ανθεκτικών βακτηρίων σε παρακείμενα υδάτινα οικοσυστήματα και αγροτικές περιοχές, όπου οι περιβαλλοντικές επιμολύνσεις με κόπρανα πτηνών και απόβλητα εκτροφής διευκολύνουν τη διασπορά (Moussa S Diarra & François Malouin, 2014).

Όπως διαφαίνεται λοιπόν, η ανάδυση ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών έχει άμεσες επιπτώσεις στην παραγωγική βιωσιμότητα των πτηνοτροφικών εκμεταλλεύσεων. Η αναποτελεσματικότητα των κοινών χρησιμοποιούμενων φαρμάκων οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, με συνέπεια τη μείωση της παραγωγικότητας και την αύξηση του κόστους θεραπείας. Οι μονάδες υποχρεώνονται να στραφούν σε ακριβότερες ή λιγότερο αποτελεσματικές λύσεις, να εφαρμόσουν συστηματική παρακολούθηση, ενώ επηρεάζονται και σε επίπεδο εξαγωγικής δυνατότητας, λόγω αυξημένων ελέγχων και περιορισμών από τις αγορές. Η δε επιβάρυνση μεταφέρεται και στον καταναλωτή, τόσο οικονομικά όσο και υγειονομικά.

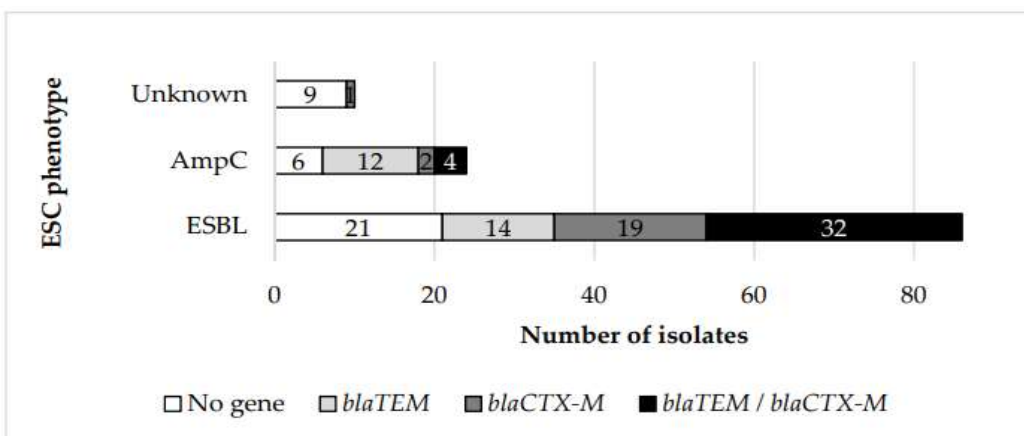
Παράλληλα, η παρουσία ανθεκτικών βακτηρίων στην τροφική αλυσίδα υπονομεύει τη θεραπευτική επάρκεια της ανθρώπινης ιατρικής, περιορίζοντας τις επιλογές για την αντιμετώπιση των κοινών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις από ανθεκτικά στελέχη μπορεί να απαιτούν νοσηλεία, πιο τοξικές ή δαπανηρές θεραπείες, ενώ αυξάνουν τη διάρκεια νοσηλείας και τα κόστη υγειονομικής περίθαλψης. Το φαινόμενο εντείνεται σε ευάλωτες ομάδες πληθυσμού ή σε περιοχές με χαμηλούς δείκτες δημόσιας υγείας. Συνεπώς, η ανθεκτικότητα αποτελεί όχι μόνο πρόβλημα της πτηνοτροφίας, αλλά και μια διατομεακή απειλή για την υγειονομική ασφάλεια, επιβεβαιώνοντας την αναγκαιότητα της ολιστικής στρατηγικής One Health.

4.3.1 Η περίπτωση της Ελλάδας

Η εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων στην ελληνική πτηνοτροφία και, ειδικότερα, στην εκτροφή ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, έχει αποτελέσει αντικείμενο επαυξανόμενης επιστημονικής διερεύνησης τα τελευταία χρόνια. Παρότι η Ελλάδα δεν διαθέτει ακόμη ένα πλήρως ενοποιημένο σύστημα παρακολούθησης της μικροβιακής ανθεκτικότητας στην πρωτογενή παραγωγή, οι διαθέσιμες μελέτες σκιαγραφούν μία ανησυχητική εικόνα για την παρουσία και τη διασπορά ανθεκτικών στελεχών *Escherichia coli*, ιδίως εκείνων που φέρουν γονίδια ανθεκτικότητας σε β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς.

Σε πρόσφατη μελέτη των Xexaki et al. (2023), η οποία επικεντρώθηκε σε φάρμες ορνίθων από την Ήπειρο, τη Μακεδονία και την Αττική, εξετάστηκαν 106 δείγματα κοπράνων από 75 μονάδες ορνίθων κρεατοπαραγωγής και 16 μονάδες αυγοπαραγωγής. Τα στελέχη *E. coli* που απομονώθηκαν παρουσίασαν υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας σε σουλφοναμίδες (81,1%), ναλιδιξικό οξύ (73,6%), τετρακυκλίνες (70,8%) και στρεπτομυκίνη (70,8%). Επίσης, καταγράφηκε ανθεκτικότητα σε β-λακταμάσες ευρέος φάσματος (ESBL) στο 13,6% των δειγμάτων από όρνιθες κρεατοπαραγωγής και στο 10,2% από όρνιθες αυγοπαραγωγής. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν τον ρόλο της ελληνικής πτηνοτροφίας ως σημαντικού φορέα ανθεκτικών μικροοργανισμών, ικανών να μεταφερθούν μέσω της τροφικής αλυσίδας και να απειλήσουν τη δημόσια υγεία (Xexaki et al., 2023).

Παρόμοια ανησυχητική εικόνα προκύπτει και από τη μελέτη των Economou et al. (2023), όπου εξετάστηκαν 500 δείγματα ωμού κρέατος ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής στη Βόρεια Ελλάδα. Το 64% των δειγμάτων ήταν θετικά σε *E. coli* που παράγουν ESBL, ενώ μεταξύ των 120 απομονωθέντων στελεχών, το 71,67% ταξινομήθηκαν ως «αληθινά ESBL», το 20% ως AmpC και το υπόλοιπο 8,33% ως στελέχη «αγνώστου αιτιολογίας», όπως φαίνεται στο **γράφημα 3** (Economou et al., 2023).



Γράφημα 3: Κατανομή των στελεχών *E. coli* που απομονώθηκαν από ωμό κρέας όρνιθας στην Ελλάδα, βάσει του μηχανισμού αντοχής τους σε β-λακταμικά αντιβιοτικά (Economou et al., 2023).

Η γονιδιακή ανάλυση αποκάλυψε υψηλή συχνότητα των *blaCTX-M* και *blaTEM* γονιδίων, υπεύθυνων για ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τις πενικιλίνες αντίστοιχα. Η παρουσία των γονιδίων αυτών σε απομονώσεις από σφάγια, που διατίθενται για ανθρώπινη κατανάλωση, ενισχύει την ανάγκη για εντατικοποίηση των ελέγχων στα σημεία πώλησης, αλλά και τη σημασία της πρόληψης σε προηγούμενα στάδια της αλυσίδας παραγωγής (Economou et al., 2023).

Τέλος, η μελέτη των Tsitsos et al. (2025) αποτύπωσε την κατάσταση στις εγχώριες φάρμες από πλευράς γενετικής πολυμορφίας και γονιδιακής αντοχής των απομονώσεων *E. coli*. Πέραν της επιβεβαίωσης της παρουσίας ESBL και AmpC στελεχών, η έρευνα ανέδειξε και την παρουσία στελεχών με συνδυασμό διαφορετικών μηχανισμών ανθεκτικότητας, όπως ταυτόχρονη ύπαρξη των *blaCTX-M* και *blaTEM*, εντείνοντας την ανησυχία για περαιτέρω εξάπλωση. Οι ερευνητές επισημαίνουν επίσης την ανάγκη για εφαρμογή προγραμμάτων στοχευμένης παρακολούθησης (targeted surveillance), καθώς και την ενίσχυση των εκπαιδευτικών δράσεων προς τους πτηνοτρόφους σχετικά με την ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων (Tsitsos et al., 2025).

Τα δεδομένα αυτά συνθέτουν μια ανησυχητική εικόνα για την Ελλάδα, στην οποία η ευρεία παρουσία ανθεκτικών βακτηρίων και η γονιδιακή διασπορά ενισχύονται από την απουσία συστηματικών ελέγχων και την περιορισμένη εφαρμογή ορθών πρακτικών χρήσης αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία. Η επιβάρυνση αυτή μεταφράζεται σε αυξημένο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, με τους καταναλωτές να εκτίθενται σε μικροοργανισμούς με μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα πρώτης γραμμής, καθώς και σε προϊόντα με αδιευκρίνιστο προφίλ ασφάλειας. Η ανάγκη για στοχευμένη στρατηγική παρακολούθησης, εκπαίδευση των παραγωγών, και επένδυση σε βιοασφαλή πρωτόκολλα εκτροφής, αποτελεί πλέον επιτακτική συνθήκη για τη διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγικότητα και την υγειονομική ασφάλεια.

Κεφάλαιο 5ο: Νεότερες εξελίξεις, εναλλακτικές στρατηγικές & προτάσεις βελτίωσης

Στο κεφάλαιο αυτό εξετάζονται αναλυτικά οι σύγχρονες εναλλακτικές στρατηγικές που έχουν προταθεί ή εφαρμόσκει για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών — και ειδικότερα της πενικιλίνης — στην πτηνοτροφία. Αρχικά, παρουσιάζονται τα κυριότερα φυσικά και μη φαρμακευτικά υποκατάστατα, όπως τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα οργανικά οξέα και τα φυτικά εκχυλίσματα, τεκμηριώνοντας την αποτελεσματικότητά τους μέσω

πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων. Στη συνέχεια, εξετάζεται η συνδυαστική χρήση της πενικιλίνης με ενισχυτικούς παράγοντες (όπως φυσικά προϊόντα), με στόχο τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση της δόσης. Το κεφάλαιο εμβαθύνει επίσης σε καινοτόμες τεχνολογίες χορήγησης — όπως η νανοτεχνολογία, η μικροενθυλάκωση και η φαγική θεραπεία — που φιλοδοξούν να περιορίσουν την επιλεκτική πίεση για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Τέλος, παρουσιάζονται προληπτικές πρακτικές και μέτρα βιοασφάλειας, καθώς και η προοπτική της εξατομικευμένης θεραπείας στην κτηνιατρική, ως βασικά στοιχεία ενός ολοκληρωμένου και βιώσιμου μοντέλου πτηνοτροφικής διαχείρισης, με σεβασμό στη δημόσια υγεία και στο περιβάλλον.

5.1 Εναλλακτικές στρατηγικές

Η εντατική χρήση των αντιβιοτικών ως αυξητικοί παράγοντες στην πτηνοτροφία, αν και επί δεκαετίες συνέβαλε στην αύξηση της παραγωγικότητας, έχει οδηγήσει σήμερα σε ένα σοβαρό πρόβλημα, που δεν είναι άλλο από τη μικροβιακή αντοχή (AMR). Η απάντηση της επιστημονικής κοινότητας ήταν η αναζήτηση εναλλακτικών στρατηγικών που θα μπορούν να αντικαταστήσουν τα αντιβιοτικά, χωρίς να θυσιάζουν την παραγωγική αποδοτικότητα. Σε αυτό το πλαίσιο, αναδεικνύονται τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα φυτικά εκχυλίσματα και τα μέτρα πρόληψης, ως βασικοί άξονες μιας πιο βιώσιμης προσέγγισης.

5.1.1 Προβιοτικά: Ζωντανή υποστήριξη του μικροβιώματος

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (FAO/WHO) ορίζει τα προβιοτικά ως ζωντανούς μικροοργανισμούς που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος στην υγεία του ξενιστή. Στην πτηνοτροφία, τα προβιοτικά δρουν τριπλά: ενισχύουν τη σταθερότητα της εντερικής μικροχλωρίδας, μειώνουν τα παθογόνα μέσω ανταγωνισμού και ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Yaqoob, Wang, & Wang, 2022).

Η ανασκόπηση των Gadde et al. (2017) τονίζει πως η χορήγηση *Lactobacillus* spp., *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium*, και *Enterococcus faecium* βελτιώνει σημαντικά τον ρυθμό αύξησης και τη γενικότερη ευεξία των ορνίθων. Σύμφωνα μάλιστα με την ίδια μελέτη, τα προβιοτικά αυξάνουν το ύψος των εντερικών λαχνών, ενισχύουν την ανοσία και περιορίζουν τα επίπεδα φλεγμονής (U. Gadde, W. H. Kim, S. T. Oh, & H. S. Lillehoj, 2017).

Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση των Yaqoob et al. (2022) επιβεβαιώνει ότι τα προβιοτικά μπορούν να υποκαταστήσουν τα αντιβιοτικά στην εκτροφή ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής, καθώς βελτιώνουν και την ποιότητα του κρέατος αλλά και του κελύφους των αυγών. Μάλιστα, η αποτελεσματικότητα διαπιστώθηκε ότι ενισχύεται όταν χορηγούνται ως μίγματα πολλαπλών στελεχών (Yaqoob et al., 2022).

Αξιοσημείωτη είναι και η ανασκόπηση των Gul & Alsayeqh (2022), που τεκμηριώνει τη συμβολή των προβιοτικών στην αποφυγή δημιουργίας καταλοίπων αντιβιοτικών στο κρέας των ορνίθων. Ακόμη, η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα προβιοτικά ενισχύουν την ανοσοπροστασία έναντι των παθογόνων *Salmonella* spp. και *Campylobacter* spp (Gul & Alsayeqh, 2022).

Η μελέτη των Rafiq et al. (2022) παρείχε μια συνολική αποτίμηση των διαφόρων φυσικών ενισχυτών ανάπτυξης ως εναλλακτικών των αντιβιοτικών στην πτηνοτροφία. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στους προβιοτικούς μικροοργανισμούς – όπως τα είδη *Lactobacillus*, *Bacillus* και *Bifidobacterium* – που βελτιώνουν την εντερική μικροχλωρίδα και μειώνουν την παθογονικότητα μικροβίων όπως η *Salmonella* και το *Clostridium*. Επιπλέον, αναδείχθηκε η αποτελεσματικότητα σκευασμάτων που συνδυάζουν πρεβιοτικά με προβιοτικά, τα οποία ενίσχυσαν την παραγωγή αντισωμάτων, τη βελτίωση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και τη συνολική ζωτικότητα των ορνίθων (Rafiq et al., 2022).

5.1.2 Πρεβιοτικά: Θρέψη για τους ωφέλιμους μικροοργανισμούς

Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμα συστατικά τροφής που προάγουν επιλεκτικά την ανάπτυξη των ευεργετικών βακτηρίων στο έντερο (Gibson & Roberfroid, 1995). Πιο συγκεκριμένα, δρουν ενισχύοντας τη

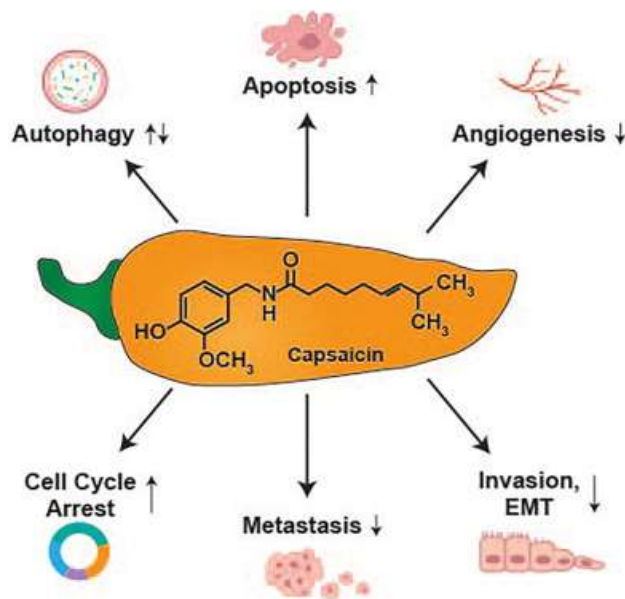
συγκέντρωση των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, αυξάνοντας την παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και βελτιώνοντας την γενικότερη εντερική υγεία των ορνίθων.

Οι Gadde et al. (2017) περιγράφουν τα προβιοτικά ως ισχυρά μέσα ενίσχυσης της ανοσίας, καθώς και σημαντικούς ρυθμιστές της εντερικής ομοιόστασης. Σε σχετικά πειράματα, διαπιστώθηκε μάλιστα ότι η χρήση προβιοτικών όπως οι MOS (mannan-oligosaccharides), οδήγησε σε βελτίωση της απορρόφησης και της ποιότητας του εντερικού βλεννογόνου (Suresh et al., 2018). Η χρήση τους έχει επίσης συνδεθεί με μείωση της προσκόλλησης παθογόνων στους εντερικούς υποδοχείς (U. Gadde, W. Kim, S. Oh, & H. S. Lillehoj, 2017).

5.1.3 Φυτικά εκχυλίσματα και φυτικά πρόσθετα

Η χρήση φυτικών προϊόντων ως αντιμικροβιακών στην πτηνοτροφία έχει αυξηθεί ραγδαία, καθώς πολλές φυτοχημικές ενώσεις παρουσιάζουν ισχυρές βιοδραστικές ιδιότητες. Ανάμεσα σε αυτές ξεχωρίζουν η **καψαϊκίνη**, η **κινναμαλδεΰδη**, η **αλισίνη** και η **θυμόλη**, ουσίες με τεκμηριωμένη αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική και ενισχυτική της πέψης, δράση.

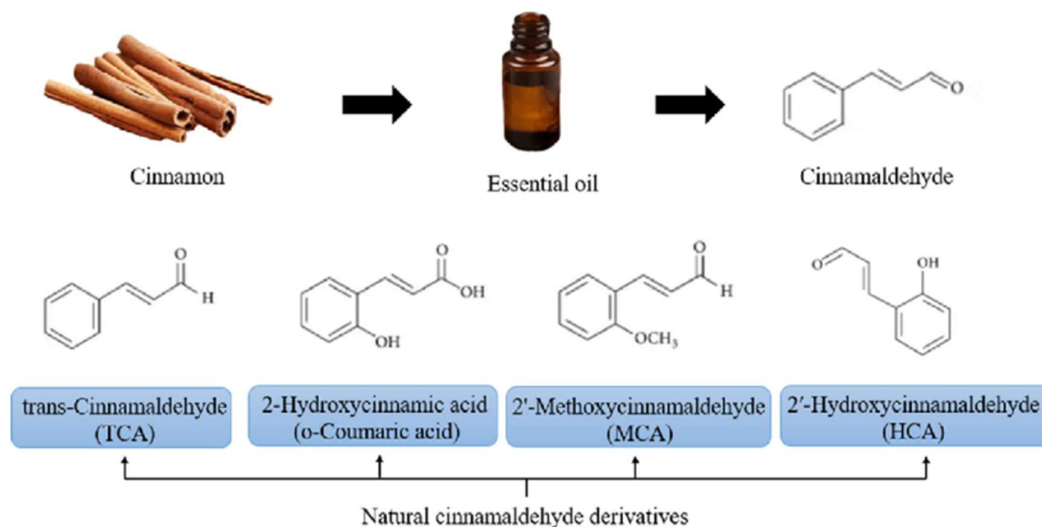
- Η **καψαϊκίνη** είναι η βασική δραστική ουσία που δίνει τη χαρακτηριστική πικάντικη γεύση στις πιπεριές του είδους *Capsicum annuum* και η οποία διαθέτει πολλαπλούς βιολογικούς ρόλους (Σχήμα 8) (Mishra, Pathak, Mishra, Prakash, & Tripathi, 2023). Στην πτηνοτροφία, η προσθήκη της στη διατροφή των ορνίθων επιδρά με δύο τρόπους: αφενός, διαταράσσει τη δομή της κυτταρικής μεμβράνης των παθογόνων βακτηρίων, όπως η *Salmonella* και η *E. coli*, εμποδίζοντας την ανάπτυξή τους· αφετέρου, ενεργοποιεί τους υποδοχείς TRPV1 που βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα των ορνίθων και οι οποίοι ρυθμίζουν τη γαστρική έκκριση και την εντερική κινητικότητα. Ως αποτέλεσμα, οι όρνιθες πέπτουν αποτελεσματικότερα την τροφή, απορροφούν καλύτερα τα θρεπτικά συστατικά και εμφανίζουν λιγότερες γαστρεντερικές διαταραχές, γεγονός που οδηγεί με τη σειρά του σε βελτίωση της υγείας και της παραγωγικής τους απόδοσης (U. Gadde et al., 2017; Suresh et al., 2018).



Σχήμα 8: Απεικόνιση των βιολογικών δράσεων της καψαϊκίνης (Mishra et al., 2023).

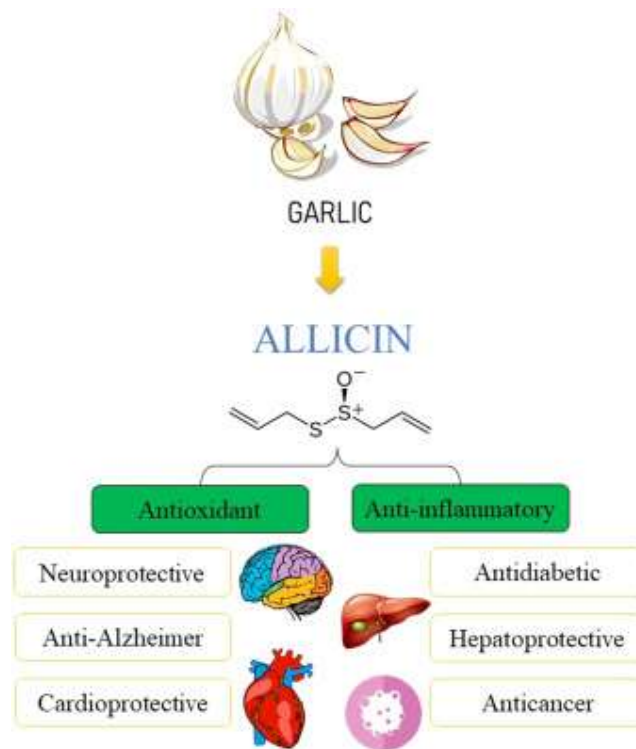
- Η **κινναμαλδεΰδη** είναι η κύρια δραστική φαινολική ένωση που απαντάται στα αιθέρια έλαια της κανέλας, αν και τα φυσικά απαντώμενα παράγωγά της είναι ποικίλα (*Cinnamomum spp.*) (Σχήμα 9) (Peng et al., 2024). Στην πτηνοτροφία, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική κατά παθογόνων Gram-αρνητικών βακτηρίων, όπως η *E. coli* και η *Salmonella spp.*. Ο μηχανισμός δράσης της

σχετίζεται με την αναστολή βασικών ενζύμων και μεταβολικών μονοπατιών των βακτηρίων, καθιστώντας τα ανίκανα να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν στο εσωτερικό των ορνίθων. Πρακτικά, η χρήση κινναμαλδεΐδης στη διατροφή των ορνίθων συμβάλλει στη μείωση των εντερικών λοιμώξεων, στην μεγιστοποίηση της σταθερότητας του εντερικού μικροπεριβάλλοντος και εν τέλει στη βελτίωση της υγείας και της απόδοσής τους, εξαλείφοντας έτσι την ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών (Sandra Diaz-Sanchez, D'Souza, Biswas, & Hanning, 2015; Hashemipour, Kermanshahi, Golian, & Raji, 2014).



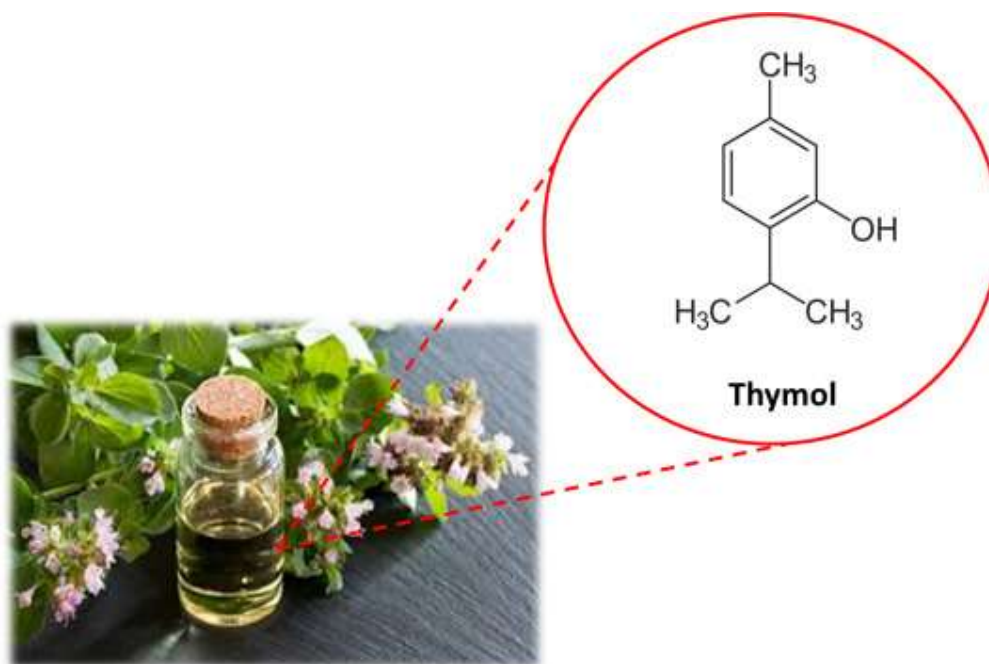
Σχήμα 9: Χημικές δομές της κινναμαλδεΐδης και των παραγώγων της (Peng et al., 2024).

- Η **αλισίνη** είναι η κύρια βιοδραστική ένωση που προκύπτει όταν τεμαχίζεται ή συνθλίβεται το φρέσκο σκόρδο (*Allium sativum*) και διαθέτει μια πληθώρα φαρμακολογικών ιδιοτήτων που έχουν τεκμηριωθεί επιστημονικά (Σχήμα 10) (Savairam, Patil, Borate, Ghaisas, & Shete, 2023). Χημικά, πρόκειται για μία θειούχο ένωση, η οποία δρα αναστέλλοντας ένζυμα βακτηρίων που περιέχουν σουλφυδρυλικές (–SH) ομάδες, καθιστώντας τα μη λειτουργικά. Παράλληλα, επάγει την παραγωγή κυτοκινών και αντιοξειδωτικών ενζύμων, ενισχύοντας την έμφυτη ανοσία των ορνίθων. Στην πράξη, η χορήγηση αλισίνης στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής έχει συσχετιστεί με μειωμένα περιστατικά λοιμώξεων από παθογόνα μικρόβια, βελτίωση του εντερικού βλεννογόνου και καλύτερη συνολική απόδοσή τους (Suresh et al., 2018).



Σχήμα 10: Σχηματική απεικόνιση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της αλισίνης (Savairam et al., 2023).

- Η **θυμόλη** είναι μια φαινολική ένωση που απαντάται κυρίως στα αιθέρια έλαια της ρίγανης (*Origanum vulgare*) και του θυμαριού (*Thymus vulgaris*) (Σχήμα 11) (Malczak & Gajda, 2023). Παρουσιάζει ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση διαταράσσοντας τη λιπιδική δομή της κυτταρικής μεμβράνης των βακτηρίων και αυξάνοντας τη διαπερατότητά της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λύση των παθογόνων κυττάρων. Πέρα από την αντιμικροβιακή της ιδιότητα, η θυμόλη προστατεύει την εντερική ακεραιότητα, έχει αντιοξειδωτική δράση και φαίνεται να ενισχύει τη δράση των πεπτικών ενζύμων. Έτσι, όταν χορηγείται στις όρνιθες, συμβάλλει στη βελτίωση της υγείας του εντέρου, στη μείωση των φλεγμονών και στην ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης (Sandra Diaz-Sanchez et al., 2015; Obianwuna et al., 2024). Μάλιστα, οι ενώσεις αυτές, όταν ενσωματώνονται σωστά στη διατροφή των ορνίθων, μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της πεπτικής λειτουργίας, στη μείωση των παθογόνων βακτηρίων και στην ενίσχυση της εντερικής ομοιόστασης, λειτουργώντας ως βιώσιμες εναλλακτικές στα αντιβιοτικά.



Σχήμα 11: Χημική δομή θυμόλης (Malczak & Gajda, 2023).

Οι Perera & Ravindran (2025), στην μελέτη τους, ανέλυσαν την εξέλιξη των φυτικών προσθέτων. Ωστόσο, τόνισαν ότι αν και επρόκειτο για φυσικά πρόσθετα, υπάρχει ανάγκη τεκμηρίωσης της φαρμακολογικής δράσης τους, εντός ενός αυστηρά ρυθμιζόμενου πλαισίου (Perera & Ravindran, 2025). Επιπλέον, η ανασκόπηση των Gadde et al. (2017) υποστήριξε ότι τα φυτικά εκχυλίσματα, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με ένζυμα ή προβιοτικά, αποδίδουν καλύτερα.

Μια από τις πιο σημαντικές πρόσφατες μελέτες για τη δράση των φυτικών προσθέτων στην πτηνοτροφία δημοσιεύτηκε από τους Obianwuna et al. (2024), η οποία εστίασε στις πολυδιάστατες ιδιότητες των φυτικών ενώσεων – από αιθέρια έλαια μέχρι εκχυλίσματα ριζών και φύλλων – στον έλεγχο του οξειδωτικού στρες και τη διατήρηση της εντερικής ακεραιότητας. Η ανασκόπηση έδειξε ότι ενώσεις όπως η θυμόλη, οι ταννίνες και τα φλαβονοειδή όχι μόνο σταθεροποιούν το μικροβίωμα, αλλά ενισχύουν και την αντιοξειδωτική ικανότητα του εντέρου (Obianwuna et al., 2024).

Στο ίδιο πλαίσιο, η μελέτη των Galamatis et al. (2025) ανέδειξε τον ρόλο ενός φυσικού μείγματος φυτικών ενώσεων (αιθέρια έλαια, σαπωνίνες και ταννίνες) στην αντιμετώπιση της κοκκιδίωσης. Μάλιστα, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση των ωοκυστών, βελτίωση της ανάπτυξης και αυξημένη αντιοξειδωτική απόκριση στις όρνιθες που είχαν μολυνθεί με *Eimeria* spp (Galamatis et al., 2025).

Αντίστοιχα, η ανασκόπηση των Diaz-Sanchez et al. (2015) επικεντρώθηκε στη χρήση φυτικών ενώσεων όπως το τζίντζερ (*Zingiber officinale*), η ρίγανη (*Origanum vulgare*), ο βασιλικός, η κανέλα, το σκόρδο και το γαρύφαλλο. Οι ερευνητές, διαπίστωσαν ότι τα αιθέρια έλαια και οι φαινολικές ενώσεις που εμπεριέχονται στις ουσίες αυτές επιδεικνύουν ισχυρή αντιμικροβιακή και ανοσορρυθμιστική δράση. Κατά συνέπεια, δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι η σύνθετη επίδρασή τους τόσο κατά των παθογόνων όσο και υπέρ της εντερικής ομοιοστάσης, κατατάσσει τις φυσικές αυτές ενώσεις σε στρατηγικές πρώτης γραμμής για την χρήση τους στην εκτροφή ορνίθων κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής (S Diaz-Sanchez et al., 2015).

5.1.4 Άλλοι μη αντιβιοτικοί παράγοντες

Στο πλαίσιο της αναζήτησης εναλλακτικών στρατηγικών για τη μείωση της εξάρτησης από τα αντιβιοτικά στην πτηνοτροφία, καθίσταται απαραίτητο να κατανοηθούν σε βάθος οι μηχανισμοί μέσω των οποίων εξελίσσεται

και διασπείρεται η μικροβιακή αντοχή. Στο πλαίσιο αυτό, οι Suresh et al. (2018) εξέτασαν διεξοδικά τους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους τα βακτήρια αποκτούν και προσδίδουν επί της ουσίας ανθεκτικότητα στους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Κεντρική θέση στην εξάπλωση της αντοχής κατέχει η λεγόμενη οριζόντια μεταφορά γονιδίων, δηλαδή η δυνατότητα των βακτηρίων να ανταλλάσσουν γονίδια μεταξύ τους — όχι απαραίτητα από γονέα σε απόγονο, αλλά και μεταξύ διαφορετικών ειδών (Suresh et al., 2018). Αυτή η ανταλλαγή πραγματοποιείται μέσω τριών κυρίως φορέων:

- (α) Πλασμιδίων, δηλαδή μικρών δακτυλιοειδών μορίων DNA που μεταφέρουν γονίδια ανθεκτικότητας
- (β) Τρανσποζονίων, δηλαδή «κινητών γενετικών στοιχείων» που μπορούν να μεταπηδούν από το ένα σημείο του γονιδιώματος στο άλλο και
- (γ) Βακτηριοφάγων, δηλαδή ιών που μολύνουν βακτήρια και ενδέχεται να μεταφέρουν γονίδια ανθεκτικότητας κατά τη διάρκεια της μόλυνσης (Von Wintersdorff et al., 2016).

Ένα πρόσθετο και ιδιαίτερα ανησυχητικό εύρημα αφορά τη διάχυση ανθεκτικών βακτηρίων στο περιβάλλον, μέσω των ζωικών αποβλήτων. Συγκεκριμένα, τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στις όρνιθες δεν μεταβολίζονται πλήρως και αποβάλλονται σε σημαντικό βαθμό με τα κόπρανα. Τα κόπρανα αυτά, όταν χρησιμοποιούνται ως λίπασμα, διαποτίζουν το έδαφος και τα υπόγεια ύδατα όχι μόνο με κατάλοιπα αντιβιοτικών, αλλά και με ανθεκτικά βακτήρια, τα οποία έχουν ήδη αναπτύξει μηχανισμούς επιβίωσης. Με αυτόν τον τρόπο, η εκτροφή των ορνίθων συνδέεται με μια επικίνδυνη οικολογική οδό μετάδοσης της ανθεκτικότητας από τις όρνιθες προς το περιβάλλον και τελικά στον άνθρωπο, μέσω της τροφικής αλυσίδας ή της έκθεσης στο νερό και στο έδαφος. Γι' αυτόν τον λόγο, η κατανόηση των μηχανισμών εξάπλωσης της ανθεκτικότητας δεν έχει μόνο επιστημονικό ενδιαφέρον, αλλά αποτελεί και θεμελιώδη προϋπόθεση για τον σχεδιασμό και την υιοθέτηση ασφαλέστερων, μη φαρμακευτικών στρατηγικών, ικανών να περιορίσουν τη χρήση των αντιβιοτικών χωρίς να διακυβεύεται η υγεία των ορνίθων και η παραγωγικότητά τους (Srivastava, Parida, Majumder, Gupta, & Gupta, 2021).

Η μελέτη των Suresh et al. (2018) τονίζει ότι πολλές από τις φυσικές εναλλακτικές στους αυξητικούς αντιβιοτικούς παράγοντες — όπως τα φυτικά εκχυλίσματα, τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα πεπτίδια φυσικής άμυνας — δεν ασκούν άμεση αντιβακτηριακή πίεση, αλλά λειτουργούν ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα, βελτιώνοντας τη δομή του εντέρου και ευνοώντας την ανάπτυξη των ωφέλιμων μικροοργανισμών. Με τον τρόπο αυτό, οι εναλλακτικές αυτές στρατηγικές προσφέρουν τα πλεονεκτήματα των αντιβιοτικών χωρίς να ενισχύουν την εξέλιξη και τη μετάδοση ανθεκτικών στελεχών (Suresh et al., 2018).

Η ίδια μελέτη υπογραμμίζει ακόμη ότι οι περισσότερες εναλλακτικές στους αυξητικούς αντιβιοτικούς παράγοντες (AFAs) — όπως τα φυτικά εκχυλίσματα, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά — έχουν κυρίως τον κεντρικό μηχανισμό δράσης τους στον ξενιστή. Δηλαδή, δεν δρουν απευθείας κατά των παθογόνων, αλλά μέσω ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και ενίσχυσης της εντερικής ακεραιότητας του οργανισμού που μολύνουν. Για παράδειγμα, τα φυτικά πρόσθετα ενισχύουν την έκφραση Toll-like υποδοχέων, ενεργοποιούν τα T-βοηθητικά κύτταρα, και επάγουν τη σύνθεση κυτοκινών. Παράλληλα, τα οργανικά οξέα και τα πεπτίδια φυσικής άμυνας (AMPs) φαίνεται να διαμορφώνουν το εντερικό περιβάλλον κατά τρόπο που καθιστά δύσκολη την επιβίωση των παθογόνων, χωρίς να δημιουργούν «πίεση» για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Ένα επιπλέον όφελος της χρήσης αυτών των προσθετικών είναι η ευνοϊκή τροποποίηση της εντερικής μορφολογίας και η βελτιωμένη απορρόφηση θρεπτικών, που συνολικά συντελούν στη βελτιστοποίηση της απόδοσης χωρίς τις επιπλοκές των αντιβιοτικών (Suresh et al., 2018).

Εκτός από τα προβιοτικά και τα φυτικά προϊόντα, τα οργανικά οξέα (π.χ. βουτυρικό, γαλακτικό) περιορίζουν τα παθογόνα μέσω της μείωσης του pH. Επιπλέον, ένζυμα όπως η ζυμάση και η φωσφατάση αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών στοιχείων (U. Gadde et al., 2017).

Η ανασκόπηση των Avdosyeva et al. (2024) προσθέτει μια σημαντική διάσταση: τον έλεγχο της ευαισθησίας των απομονωμένων παθογόνων στα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα. Μάλιστα, από τα 1735 μικροβιακά στελέχη που μελετήθηκαν, το 91% ήταν *E. coli* με αυξανόμενη ανθεκτικότητα σε οξυτετρακυκλίνη και ενροφλοξασίνη. Έτσι, η ανάγκη για προσαρμοσμένη χορήγηση και αυστηρό δοσολογικό έλεγχο καθίσταται προφανής (Avdosyeva, Chaikovska, Ostrovska, & Padovskyi, 2024).

Παράλληλα, η ανάλυση των Wickramasuriya et al. (2024) αποκάλυψε ότι οι ερευνητικές προσπάθειες στρέφονται σε συνδυαστικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν πολλαπλά φυσικά πρόσθετα, ένζυμα, μεταβολίτες και ενισχυτικούς παράγοντες της ανοσίας. Έτσι, η έμφαση δίδεται πλέον στην «ολιστική εκτροπή» με γνώμονα την πρόληψη, τη ρύθμιση της μικροχλωρίδας και τη σταθεροποίηση της παραγωγικότητας χωρίς φαρμακευτική εξάρτηση (Wickramasuriya, Ault, Ritchie, Gay, & Lillehoj, 2024).

5.1.5 Βιοασφάλεια και προληπτικές πρακτικές

Καμία στρατηγική δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη σημασία της προληπτικής υγιεινής. Ο συστηματικός καθαρισμός, η καραντίνα των νεοεισερχόμενων ορνίθων, ο έλεγχος των παραμέτρων της υγρασίας, της θερμοκρασίας και της μεταφοράς των ζώων, αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους για τη μείωση των λοιμώξεων και την αποφυγή φαρμακευτικής παρέμβασης.

Σε αυτό το μήκος κύματος, αναφέρουν και οι μελέτες των Gadde et al. (2017) και Tabashsum et al. (2023) ότι ο συνδυασμός εμβολιασμού, πρώιμης παρέμβασης (π.χ. *in ovo* εμβολιασμός), καθώς και η ενσωμάτωση συνδυαστικών στρατηγικών είναι το πλέον αποδοτικό και ασφαλές σχήμα.

Η βελτιστοποίηση των συνθηκών εκτροφής – όπως η ποιότητα νερού και ζωοτροφών, ο καλός αερισμός και η ελαχιστοποίηση του στρες – συμβάλλουν σημαντικά στην άμυνα του οργανισμού. Μάλιστα, οι νεότερες εξελίξεις δείχνουν πως η μετάβαση από τη θεραπευτική στην προληπτική πτηνοτροφία δεν είναι απλώς αναγκαία αλλά και επιτεύξιμη, με συνδυασμό φυσικών ενισχυτικών παραγόντων, στρατηγικών ελέγχου και υπεύθυνης διαχείρισης (Tabashsum, 2023).

5.2 Συνδυαστική χρήση της πενικιλίνης με άλλους παράγοντες για αύξηση της αποτελεσματικότητας & προτάσεις για ένα πιο βιώσιμο μέλλον

Η πενικιλίνη, ως μέλος των β-λακταμικών αντιβιοτικών, έχει ιστορικά αποτελέσει βασικό εργαλείο στην πτηνοτροφία τόσο για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων όσο και για την υποστήριξη της παραγωγικότητας. Ωστόσο, η αυξανόμενη πρόκληση της μικροβιακής ανθεκτικότητας και η ανάγκη για μείωση της φαρμακευτικής εξάρτησης στην παραγωγή ζωικών προϊόντων, έχουν οδηγήσει σε στρατηγικές επαναξιολόγησης της χρήσης της πενικιλίνης. Σε αυτό το πλαίσιο, η συνδυαστική χορήγηση της με άλλους παράγοντες αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση που στοχεύει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας, τη μείωση των δόσεων και τον περιορισμό των ανεπιθύμητων επιδράσεων.

5.2.1 Συνδυασμός πενικιλίνης με πρεβιοτικά και προβιοτικά

Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διερευνήσει την ταυτόχρονη χορήγηση πενικιλίνης με προβιοτικά ή πρεβιοτικά και τις επιδράσεις της στις όρνιθες κρεατοπαραγωγής και αυγοπαραγωγής. Ωστόσο, οι Elgeddawy et al. (2020) έδειξαν ότι η συγχορήγηση πρεβιοτικών με τη φλορφενικόλη σε όρνιθες βελτιώνει τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του εν λόγω αντιβιοτικού, μειώνοντας τον χρόνο ημιζωής και ενισχύοντας την απορρόφησή του μέσω του εντερικού φραγμού. Μάλιστα, η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι η παρουσία προβιοτικών όπως οι *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* φάνηκε να ενισχύει την ανοσολογική απόκριση και να μειώνει την αποικιοποίηση από παθογόνους μικροοργανισμούς, μειώνοντας έτσι το φορτίο που καλείται να διαχειριστεί η φλορφενικόλη (S. A. Elgeddawy et al., 2020).

Συνεπώς, στο ίδιο μήκος κύματος, προτείνεται να διερευνηθεί και η συγχορήγηση πενικιλίνης με πρεβιοτικά και προβιοτικά σε όρνιθες για την ύπαρξη αντίστοιχων οφελών.

5.2.2 Συνδυασμός πενικιλίνης με φυτικά πρόσθετα

Η συγχορήγηση φυτικών εκχυλισμάτων ή αιθέριας ελαίου με πενικιλίνη αποτελεί μία στρατηγική η οποία δεν έχει εξεταστεί από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Αν και τα φυτικά πρόσθετα ζωοτροφών, όπως τα αιθέρια έλαια και τα φυτικά εκχυλίσματα, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την υγεία του εντέρου, ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση και μειώνουν τη φλεγμονή στις όρνιθες, επιτυγχάνοντας παράλληλα εντυπωσιακά επίπεδα αύξησης του σωματικού βάρους στις όρνιθες, δεν έχουν γίνει ακόμη σχετικές μελέτες (Abdelli, Solà-Oriol, & Pérez, 2021; J. Wang et al., 2024).

5.2.3 Καινοτόμες τεχνικές χορήγησης και μελλοντικές προτάσεις για μείωση της ανθεκτικότητας

Η πρόκληση της μικροβιακής ανθεκτικότητας (AMR) στην πτηνοτροφία δεν δύναται να αντιμετωπιστεί μόνο με την απαγόρευση των αντιβιοτικών αυξητικών παραγόντων. Απαιτείται ένας πολυπαραγοντικός σχεδιασμός, που περιλαμβάνει καινοτόμες τεχνολογίες χορήγησης των υπαρχόντων φαρμάκων, όπως η πενικιλίνη, και η παράλληλη αξιοποίηση νέων στρατηγικών ενίσχυσης της υγείας του εντέρου των ορνίθων.

Μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση είναι η νανοτεχνολογική χορήγηση αντιβιοτικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ενσωμάτωση ποικίλων φαρμάκων σε νανοσωματίδια λιπιδικής βάσης (lipid-based nanoparticles) μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα, να βελτιώσει την απορρόφηση μέσω του εντερικού φραγμού και να μειώσει την απαιτούμενη δόση του φαρμάκου (Mohite, Singh, Pawar, Sangale, & Prajapati, 2023). Έτσι, η τεχνική της μικροενθυλάκωσης της πενικιλίνης ή φυτικών παραγόντων (microencapsulation), ιδίως μέσω της χρήσης βιοσυμβατών πολυμερών όπως η χιτοζάνη, θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για τη στοχευμένη αποδέσμευσή της στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα, όπως έγινε και σε σχετική μελέτη του 2025 (Rodrigues, Kolososki, Benevides, Saraiva, & Berchieri Junior, 2025). Με τον τρόπο αυτό, περιορίζεται η άσκοπη έκθεση της ευαίσθητης μικροχλωρίδας του λεπτού εντέρου της όρνιθας στο αντιβιοτικό και παράλληλα ελαχιστοποιείται η επιλεκτική πίεση που συμβάλλει στην ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών.

Μία δεύτερη τεχνική αφορά την χορήγηση πενικιλίνης *in ovo*, δηλαδή εντός των αυγών, πριν την εκκόλαψη. Αν και η πρακτική αυτή δεν εφαρμόζεται, θα μπορούσε να διερευνηθεί σε ένα πλαίσιο προληπτικής χορήγησης μικροδόσεων πενικιλίνης για την αποτροπή περιγεννητικών λοιμώξεων και τη μείωση της μετέπειτα χρήσης αντιβιοτικών, ως εκ τούτου είναι ένα πεδίο που αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Παράλληλα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χορήγηση συνδυαστικών ενισχυτικών παραγόντων από φυσικά προϊόντα, τα οποία όχι μόνο ενισχύουν τη δράση των αντιβιοτικών, αλλά συμβάλλουν και στη μείωση της εντερικής φλεγμονής και του μικροβιακού αποικισμού. Τα φυτικά εκχυλίσματα, π.χ. από ρίγανη, σκόρδο, κανέλα και θυμάρι, περιέχουν δραστικές ουσίες (όπως η αλισίνη, η θυμόλη και η κινναμαλδεΐδη), οι οποίες αυξάνουν τη διαπερατότητα των παθογόνων μεμβρανών και επιτρέπουν την ενισχυμένη δράση της πενικιλίνης, χωρίς να επιβαρύνουν το μικροβίωμα (S Diaz-Sanchez et al., 2015). Συνεπώς, προτείνεται η συνδυαστική συγχορήγηση πολλαπλών φυτικών ενώσεων, καθώς τα οφέλη για τις όρνιθες φαίνεται ότι πολλαπλασιάζονται (J. Wang et al., 2024).

Μία ακόμη καινοτομία που θα μπορούσε να εφαρμοστεί μελλοντικά αφορά τη χρήση πλατφορμών χορήγησης νερού ή τροφής που να ενσωματώνουν πρεβιοτικά και προβιοτικά σε μορφές χρονικά ρυθμιζόμενης αποδέσμευσης. Η ταυτόχρονη παρουσία ωφέλιμων μικροοργανισμών και των θρεπτικών τους υποστρωμάτων θα μπορούσε να δρα προστατευτικά για την εντερική μικροχλωρίδα της όρνιθας κατά τη διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Τέτοια συστήματα θα

μπορούσαν να αξιοποιηθούν σε συνδυασμό με μικρότερες δόσεις πενικιλίνης σε κρίσιμες φάσεις (π.χ. σε συνθήκες στρες).

Φυσικά, η εφαρμογή φαρμακολογικών πρωτοκόλλων βασισμένων στα δεδομένα μικροβιακής ευαισθησίας κάθε εκτροφής συνιστά μια μορφή εξατομικευμένης προσέγγισης στην πτηνοτροφία, η οποία μπορεί να μειώσει τη συνολική χρήση φαρμάκων και να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα.

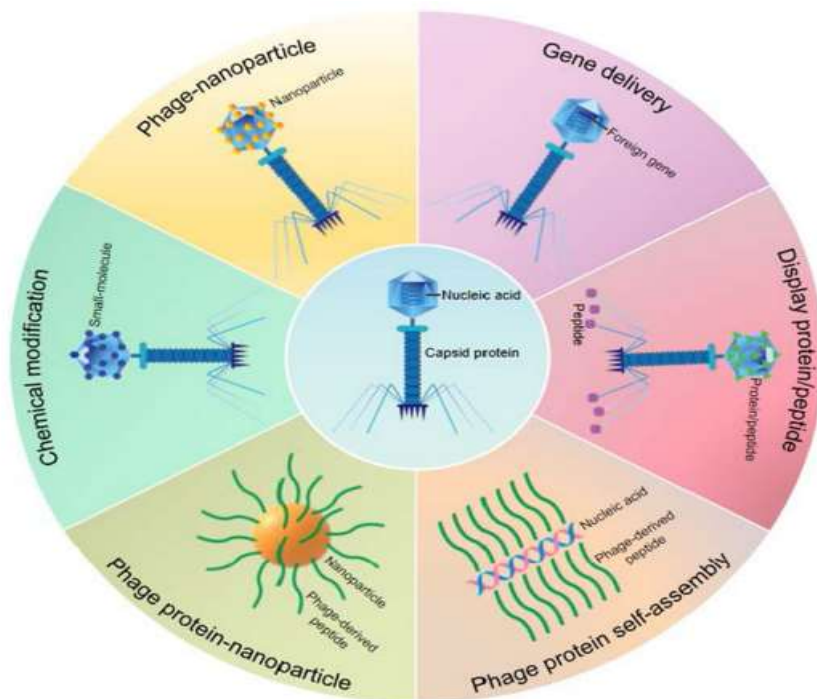
Μια πρόσθετη καινοτόμος προσέγγιση που προτείνεται είναι η χρήση βακτηριοφάγων (phage therapy) — ιών που προσβάλλουν και καταστρέφουν επιλεκτικά τα βακτήρια. Οι φάγοι διαθέτουν υψηλή εξειδίκευση ως προς τα παθογόνα-στόχους τους, χωρίς να επηρεάζουν την εντερική ισορροπία. Μάλιστα, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην πτηνοτροφία ως εξής:

- εναλλακτικά της πενικιλίνης σε εντοπισμένες βακτηριακές λοιμώξεις,
- συνδυαστικά με πενικιλίνη, ώστε να ενισχυθεί η δράση της και να μειωθεί η δόση,
- προληπτικά, σε νεοσσούς ή σε περιβάλλον υψηλής μικροβιακής επιβάρυνσης.

Η μελέτη των Wernicki et al. (2017) έδειξε ότι η εφαρμογή βακτηριοφάγων σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής μείωσε σημαντικά τον αποικισμό από *Salmonella* spp. και *E. coli*, ενώ παράλληλα ενίσχυσε την αύξηση του σωματικού βάρους και περιόρισε τη χρήση αντιβιοτικών. Πρόκειται λοιπόν για μια ιδιαίτερα καινοτόμο μελέτη που έθεσε τις βάσεις για την αξιοποίηση των φάγων ως μια εναλλακτική ή συμπληρωματική προσέγγιση στην πτηνοτροφία (Wernicki, Nowaczek, & Urban-Chmiel, 2017). Ωστόσο, η επιτυχία αυτής της προσέγγισης δημιουργεί εύλογα το ερώτημα εάν οι φάγοι θα μπορούσαν να συνδυαστούν και με άλλες φυσικές αντιμικροβιακές ουσίες, ώστε να ενισχυθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητά τους.

Με αφετηρία αυτήν τη σκέψη, η διερεύνηση της συγχορήγησης φάγων με φυτικές ενώσεις — όπως η θυμόλη και η αλισίνη — αποκτά ιδιαίτερη σημασία. Οι ενώσεις αυτές φαίνεται ότι αποδυναμώνουν τους μηχανισμούς άμυνας των παθογόνων, αυξάνοντας τη διαπερατότητα των κυτταρικών τους μεμβρανών. Έτσι, ενδέχεται να ενισχύουν τη δυνατότητα των φάγων να προσβάλουν και να καταστρέφουν τους στόχους τους, χωρίς να διαταράσσουν την ωφέλιμη εντερική μικροχλωρίδα. Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη ενισχύει τη θεώρηση αυτή, προτείνοντας ότι ο συνδυασμός βακτηριοφάγων με αιθέρια έλαια μπορεί να προσφέρει συνεργιστική δράση κατά των παθογόνων και να αποτελέσει μέρος μιας στρατηγικής ευθυγραμμισμένης με τις αρχές της προσέγγισης One Health (Fokas, Giormezis, & Vantarakis, 2025).

Μάλιστα, το άρθρο των Wang et al. (2024) εισάγει την έννοια των φάγων-νανοφορέων, δηλαδή φάγων που έχουν υποστεί γενετική ή χημική τροποποίηση ώστε να λειτουργούν ως στοχευμένοι νανομεταφορείς φαρμάκων ή γονιδίων (Σχήμα 12). Η νανοτεχνολογική αυτή προσέγγιση προσφέρει νέες δυνατότητες για την ορνιθοτροφία, καθώς θα μπορούσαν να σχεδιαστούν φάγοι με δυνατότητα αναγνώρισης συγκεκριμένων παθογόνων στελεχών, ενώ ταυτόχρονα θα μεταφέρουν μικρές ποσότητες αντιμικροβιακών ουσιών — όπως πενικιλίνη — με ελεγχόμενη αποδέσμευση και χωρίς να επηρεάζουν τη φυσιολογική μικροχλωρίδα. Ένα τέτοιο μοντέλο φαγικής θεραπείας-φορέα (phage vector therapy) θα μείωνε σημαντικά το μικροβιακό φορτίο, ενισχύοντας τη δράση των αντιβιοτικών και περιορίζοντας την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών.



Σχήμα 12: Απεικόνιση διαφόρων φαγικών συστημάτων μεταφοράς για χορήγηση φαρμάκων και γονιδίων (H. Wang et al., 2024).

Εντούτοις, προς το παρόν, δεν υπάρχουν *in vivo* μελέτες που να εξετάζουν την εφαρμογή αυτών των φαγικών στρατηγικών με τη χρήση νανοτεχνολογικών μεθόδων σε όρνιθες κρεατοπαραγωγής ή αυγοπαραγωγής. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω πειραματική διερεύνηση για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της φαρμακοδυναμικής, αλλά και της τεχνολογικής σταθερότητας τέτοιων συνδυαστικών σκευασμάτων. Παρ' όλα αυτά, η ιδέα αυτή ανοίγει έναν πολλά υποσχόμενο δρόμο προς την ανάπτυξη πολυπαραγοντικών στρατηγικών, φιλικών προς το εντερικό οικοσύστημα των ορνίθων που θα μπορούσαν δυνητικά να μειώσουν δραστικά την ανάγκη για λήψη παραδοσιακών αντιβιοτικών.

Η εφαρμογή της θεραπείας με βακτηριοφάγους στην εκτροφή ορνίθων εξακολουθεί να συνοδεύεται από σημαντικές προκλήσεις. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η ανάγκη για εξειδικευμένο εργαστηριακό έλεγχο, ώστε να επιλέγονται κατάλληλοι φάγοι με βάση το εκάστοτε μικροβιακό προφίλ, η διασφάλιση της σταθερότητας και της βιωσιμότητάς τους σε συνθήκες εκτροφής, καθώς και η έλλειψη σαφούς και εναρμονισμένου ρυθμιστικού πλαισίου εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Παρά τις δυσκολίες αυτές, οι εξελίξεις στη συνθετική βιολογία και την ταχεία μικροβιακή διαγνωστική δημιουργούν πλέον το υπόβαθρο για την ανάπτυξη σταθερών, στοχευμένων και ευρέως φάσματος φαγικών σκευασμάτων, κατάλληλων για ασφαλή και αποτελεσματική χρήση στον κτηνιατρικό τομέα.

Συνολικά, οι στρατηγικές αυτές συνδυάζουν τεχνολογική καινοτομία με την οικολογική ευαισθησία και ανοίγουν τον δρόμο για μια ορνιθοτροφία με σημαντικά μειωμένο αποτύπωμα μικροβιακής ανθεκτικότητας.

Βιβλιογραφία

- Abbas, W., Bi, R., Hussain, M. D., Tajdar, A., Guo, F., Guo, Y., & Wang, Z. (2024). Antibiotic Cocktail Effects on Intestinal Microbial Community, Barrier Function, and Immune Function in Early Broiler Chickens. *Antibiotics*, 13(5), 413.
- Abdelli, N., Solà-Oriol, D., & Pérez, J. F. (2021). Phytogetic Feed Additives in Poultry: Achievements, Prospective and Challenges. *Animals (Basel)*, 11(12).
- ABOUBAKR, M., ELBADAWY, M., SOLIMAN, A., SHAHEEN, H., ALKAFIFY, M., ABDELMAGEED, N., & ELSAYED, A. (2024). Pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur following intravenous and intramuscular administrations in broiler chickens. *The Indian Journal of Animal Sciences*, 94(2), 112-116.
- Agunos, A., Léger, D., & Carson, C. (2012). Review of antimicrobial therapy of selected bacterial diseases in broiler chickens in Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(12), 1289.
- Agyare, C., Boamah, V., Zumbi, C., & Osei, F. (2018). Antibiotic Use in Poultry Production and Its Effects on Bacterial Resistance Antibiotic Use in Poultry Production and Its Effects on. In (pp. 1-20).
- Agyare, C., Boamah, V. E., Zumbi, C. N., & Osei, F. B. (2018). Antibiotic use in poultry production and its effects on bacterial resistance. *Antimicrobial resistance—A global threat*, 33-51.
- Alabi, O. J., Makinde, O. J., Egena, S., Mbajorgu, F. E., & Adewara, O. (2024). Antibiotics in broilers chicken production: a review of impacts, challenges and potential alternatives.
- Alam, S. B., Mahmud, M., Akter, R., Hasan, M., Sobur, A., Nazir, K. N. H., . . . Rahman, M. (2020). Molecular detection of multidrug resistant Salmonella species isolated from broiler farm in Bangladesh. *Pathogens*, 9(3), 201.
- Ali, M., Avais, M., Naheed, R., Jamal, M. A., Hasni, M. S., Ahmad, M., . . . Khan, S. (2022). Synergy in penicillin, cephalosporin, amphenicols, and aminoglycoside against MDR S. aureus isolated from Camel milk. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e20324.
- Alonge, E., Eruvbetine, D., Idowu, O., Obadina, A., Olukomaiya, O., Omotainse, O., . . . Abiola, Y. (2017). Effects of antibiotic, probiotic and prebiotic supplementation in broiler diets on performance characteristics and apparent nutrient digestibility. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 21(7), 1297-1300.
- Alosaimy, S., Rybak, M. J., & Sakoulas, G. (2024). Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β -lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β -lactam chemistry. *The Lancet infectious diseases*, 24(3), e179-e188.
- Alt, S., Mitchenall, L. A., Maxwell, A., & Heide, L. (2011). Inhibition of DNA gyrase and DNA topoisomerase IV of Staphylococcus aureus and Escherichia coli by aminocoumarin antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2061-2069.
- Amine, B., Tarek, K., Riad, B., Soumia, R., Ibtesssem, L., & Nadji, B. (2020). Evaluation of adverse effects of antibiotics on broiler chickens. *Journal of World's Poultry Research*, 10(2S), 145-150.
- Aranda, F., & Rivas, B. (2022). REMOVAL OF AMOXICILLIN THROUGH DIFFERENT METHODS, EMPHASIZING REMOVAL BY BIOPOLYMERS AND ITS DERIVATIVES. AN OVERVIEW. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 67, 5643-5655.
- Arsand, J. B., Hoff, R. B., Jank, L., Meirelles, L. N., Díaz-Cruz, M. S., Pizzolato, T. M., & Barceló, D. (2018). Transformation products of amoxicillin and ampicillin after photolysis in aqueous matrices: Identification and kinetics. *Science of the total environment*, 642, 954-967.
- Arsène, M. M. J., Davares, A. K. L., Viktorovna, P. I., Andreevna, S. L., Sarra, S., Khelifi, I., & Sergueïevna, D. M. (2022). The public health issue of antibiotic residues in food and feed: Causes, consequences, and potential solutions. *Veterinary world*, 15(3), 662.

- Ashley, R. E., Dittmore, A., McPherson, S. A., Turnbough Jr, C. L., Neuman, K. C., & Osheroff, N. (2017). Activities of gyrase and topoisomerase IV on positively supercoiled DNA. *Nucleic acids research*, 45(16), 9611-9624.
- ASOAntibiotics. (2023). Latest European farm antibiotic sales data published 21.11.23. Retrieved from <https://www.saveourantibiotics.org/news/news/latest-european-farm-antibiotic-sales-data-published/>
- Avdosyeva, I., Chaikovska, O., Ostrovska, L., & Padovskyi, V. (2024). CURRENT TRENDS IN THE USE OF ANTIBIOTICS IN POULTRY. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 25(2), 11-16.
- Balsalobre, L., Blanco, A., & Alarcón, T. (2019). Beta-lactams. *Antibiotic drug resistance*, 57-72.
- Banik, B. K. (2017). *Beta-Lactams*: Springer.
- Barberán, J., de la Cuerda, A., González, M. I. T., Aparicio, A. L., Vinuesa, C. M., Sánchez, A. R., & Barberán, L. C. (2023). Safety of fluoroquinolones. *Revista Española de Quimioterapia*, 37(2), 127.
- Bell, D., & Weaver, W. (2002). Commercial Chicken Meat and Egg Production: 5th Edition. *The Journal of Applied Poultry Research*, 11, 224-225.
- Berghiche, A., Khenenou, T., & Labiad, I. (2018). Antibiotics resistance in broiler chicken from the farm to the table in Eastern Algeria. *Journal of World's Poultry Research*, 8(4), 95-99.
- Bhattacharyya, S. (2012). Do bacteria age? *Resonance*, 17(4), 347-364.
- Bokkers, E., & De Boer, I. (2009). Economic, ecological, and social performance of conventional and organic broiler production in the Netherlands. *British Poultry Science*, 50(5), 546-557.
- Bos, B., van Kernebeek, H., Mostert, P., van Harn, J., van Horne, P., & de Jong, I. (2023). Welfare, environmental impact and economy of broiler chicken production. *An Overview of the Lessons Learned from the Greenwell Project*.
- Boulanger, M., Taillandier, J.-F., Henri, J., Devreese, M., De Baere, S., Ferran, A. A., & Viel, A. (2024). Pharmacokinetic modeling of sulfamethoxazole-trimethoprim and sulfadiazine-trimethoprim combinations in broilers. *Poultry science*, 103(11), 104200.
- Braykov, N. P., Eisenberg, J. N., Grossman, M., Zhang, L., Vasco, K., Cevallos, W., . . . Marrs, C. F. (2016). Antibiotic resistance in animal and environmental samples associated with small-scale poultry farming in northwestern Ecuador. *Msphere*, 1(1), 10.1128/msphere.00021-00015.
- Brodersen, D. E., Clemons, W. M., Jr., Carter, A. P., Morgan-Warren, R. J., Wimberly, B. T., & Ramakrishnan, V. (2000). The Structural Basis for the Action of the Antibiotics Tetracycline, Pactamycin, and Hygromycin B on the 30S Ribosomal Subunit. *Cell*, 103(7), 1143-1154.
- Burch, D., & Sperling, D. (2018). Amoxicillin—current use in swine medicine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(3), 356-368.
- Burow, E., Grobbel, M., Tenhagen, B. A., Simoneit, C., Szabó, I., Wendt, D., . . . Käsbohrer, A. (2020). Antibiotic Resistance in Escherichia coli from Broiler Chickens After Amoxicillin Treatment in an Experimental Environment. *Microb Drug Resist*, 26(9), 1098-1107.
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(8).
- Bush Natassja, G., Evans-Roberts, K., & Maxwell, A. (2015). DNA Topoisomerases. *EcoSal Plus*, 6(2), 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014.
- Capasso, C., & Supuran, C. T. (2014). Sulfa and trimethoprim-like drugs – antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(3), 379-387.

- Carvalho, E., Zilli, J., Mendes, A., Morello, G., & Bonamigo, D. (2015). Main factors that affect the economic efficiency of broiler breeder production. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 17, 11-16.
- Carvalho, I. T., & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, 94, 736-757.
- Castanon, J. I. R. (2007). History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. *Poultry science*, 86(11), 2466-2471.
- Cervantes, H. M. (2015). Antibiotic-free poultry production: is it sustainable? *Journal of Applied Poultry Research*, 24(1), 91-97.
- Chattopadhyay, M. K. (2014). Use of antibiotics as feed additives: a burning question. *Frontiers in microbiology*, 5.
- Chen, H., Liu, S., Xu, X.-R., Zhou, G.-J., Liu, S.-S., Yue, W.-Z., . . . Ying, G.-G. (2015). Antibiotics in the coastal environment of the Hailing Bay region, South China Sea: Spatial distribution, source analysis and ecological risks. *Marine pollution bulletin*, 95(1), 365-373.
- Chiriac, A. M., Rerkpattanapipat, T., Bousquet, P. J., Molinari, N., & Demoly, P. (2017). Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*, 72(4), 552-561.
- Cimino, C., Allos, B. M., & Phillips, E. J. (2021). A review of β -Lactam-associated neutropenia and implications for cross-reactivity. *Annals of Pharmacotherapy*, 55(8), 1037-1049.
- Cosby, D. E., Cox, N. A., Harrison, M. A., Wilson, J. L., Buhr, R. J., & Fedorka-Cray, P. J. (2015). Salmonella and antimicrobial resistance in broilers: A review. *Journal of Applied Poultry Research*, 24(3), 408-426.
- Costa, B. T. A., Lopes, T. S. B., Sousa, L. S., Barbosa, H. J. S., Gonçalves, T. F., Franco, C. M. A., . . . Araújo, I. C. S. (2022). Floor eggs: Hatchability, microbiological analysis, and effects of post-hatch use of ceftiofur on performance of broiler chicks. *Research in Veterinary Science*, 152, 610-617.
- Coyne, L., Patrick, I., Arief, R., Benigno, C., Kalpravidh, W., McGrane, J., . . . Rushton, J. (2020). The costs, benefits and human behaviours for antimicrobial use in small commercial broiler chicken systems in Indonesia. *Antibiotics*, 9(4), 154.
- Crisol-Martínez, E., Stanley, D., Geier, M. S., Hughes, R. J., & Moore, R. J. (2017). Understanding the mechanisms of zinc bacitracin and avilamycin on animal production: linking gut microbiota and growth performance in chickens. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(11), 4547-4559.
- Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1794(5), 808-816.
- Deshayes, S., Coquerel, A., & Verdon, R. (2017). Neurological adverse effects attributable to β -lactam antibiotics: a literature review. *Drug safety*, 40, 1171-1198.
- Devarajan, N., Köhler, T., Sivalingam, P., van Delden, C., Mulaji, C. K., Mpiana, P. T., . . . Poté, J. (2017). Antibiotic resistant *Pseudomonas* spp. in the aquatic environment: A prevalence study under tropical and temperate climate conditions. *Water Research*, 115, 256-265.
- Diarra, M. S., & Malouin, F. (2014). Antibiotics in Canadian poultry productions and anticipated alternatives. *Front Microbiol*, 5, 282.
- Diarra, M. S., & Malouin, F. (2014). Antibiotics in Canadian poultry productions and anticipated alternatives. *Frontiers in microbiology*, 5, 282.
- Diaz-Sanchez, S., D'Souza, D., Biswas, D., & Hanning, I. (2015). Botanical alternatives to antibiotics for use in organic poultry production. *Poultry science*, 94(6), 1419-1430.
- Diaz-Sanchez, S., Moscoso, S., Solis De Los Santos, F., Andino, A., & Hanning, I. (2015). Antibiotic use in poultry: a driving force for organic poultry production. *Food Prot. Trends*, 35(6), 440-447.
- Dibner, J. J., & Richards, J. D. (2005). Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry science*, 84(4), 634-643.

- Donoghue, D. J., Hairston, H., Gaines, S. A., Bartholomew, M. J., & Donoghue, A. M. (1996). Modeling Residue Uptake by Eggs.: 1. Similar Drug Residue Patterns in Developing Yolks Following Injection with Ampicillin or Oxytetracycline. *Poultry science*, 75(3), 321-328.
- Dowling, P. M., Prescott, J. F., & Baptiste, K. E. (2025). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*: Wiley Online Library.
- Dramé, O., Leclair, D., Parmley, E. J., Deckert, A., Ouattara, B., Daignault, D., & Ravel, A. (2020). Antimicrobial resistance of *Campylobacter* in broiler chicken along the food chain in Canada. *Foodborne Pathogens and Disease*, 17(8), 512-520.
- Dubus, C. D., Adam, M., Ledent, P., De Meester, F., & Galleni, M. (1991). MECHANISM OF ACTION OF B-LACTAMASES AND DD-PEPTIDASES. *Bioorganic Chemistry in Healthcare and Technology*, 207, 161.
- Durcik, M., Tomašič, T., Zidar, N., Zega, A., Kikelj, D., Mašič, L. P., & Ilaš, J. (2019). ATP-competitive DNA gyrase and topoisomerase IV inhibitors as antibacterial agents. *Expert opinion on therapeutic patents*, 29(3), 171-180.
- Economou, V., Delis, G., Stavrou, D., Gousia, P., Tsitsos, A., Mantzios, T., . . . Soutos, N. (2023). Characterization of extended spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* strains isolated from raw poultry carcasses in catering services in Northern Greece. *Veterinary Sciences*, 10(8), 487.
- Ekinci, İ. B., Chłódowska, A., & Olejnik, M. (2023). Ionophore toxicity in animals: a review of clinical and molecular aspects. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1696.
- El-Sayed, M., El-Komy, A., Elbarawy, A., & Mustafa, G. (2014). Pharmacokinetical interactions of amoxicillin and amprolium in broiler chickens. *J Physiol Pharmacol Adv*, 4, 515-524.
- Elgeddawy, S. A., Shaheen, H. M., El-Sayed, Y. S., Abd Elaziz, M., Darwish, A., Samak, D., . . . Elnesr, S. S. (2020). Effects of the dietary inclusion of a probiotic or prebiotic on florfenicol pharmacokinetic profile in broiler chicken. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 104(2), 549-557.
- Elgeddawy, S. A., Shaheen, H. M., El-Sayed, Y. S., Abd Elaziz, M., Darwish, A., Samak, D., . . . Allam, A. A. (2020). Effects of the dietary inclusion of a probiotic or prebiotic on florfenicol pharmacokinetic profile in broiler chicken. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 104(2), 549-557.
- EUR-Lex. (2019a). ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2019/6 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΪ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 11ης Δεκεμβρίου 2018 για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=celex%3A32019R0006>
- EUR-Lex. (2019b). ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2019/4 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ 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. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>
- EUR-Lex. (2022). Κατάλοιπα κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=LEGISSUM:mi0026>
- Ezalarab, H. A., Abbas, S. H., Hassan, H. A., & Abu-Rahma, G. E. D. A. (2018). Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Archiv der Pharmazie*, 351(9), 1800141.
- Fawwaz, M., Razak, R., Tahir, M., Permatasari, A., Amula, A. T., & Seniwati, S. (2022). Sulfonamide Residue in the Broiler Chicken Circulating in Makassar. *Pharmaceutical Reports*, 1(2).
- Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2016). β -Lactam resistance mechanisms: Gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(5), a025221.

- Fokas, R., Giormezis, N., & Vantarakis, A. (2025). Synergistic Approaches to Foodborne Pathogen Control: A Narrative Review of Essential Oils and Bacteriophages. *Foods*, 14(9), 1508.
- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules*, 26(14), 4280. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/14/4280>
- Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of infection and public health*, 10(4), 369-378.
- Furtula, V., Jackson, C. R., Farrell, E. G., Barrett, J. B., Hiott, L. M., & Chambers, P. A. (2013). Antimicrobial Resistance in Enterococcus spp. Isolated from Environmental Samples in an Area of Intensive Poultry Production. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(3), 1020-1036. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1660-4601/10/3/1020>
- Gadbois, P., Brennan, J., Bruce, H., Wilson, J., & Aramini, J. (2008). The role of penicillin G potassium in managing Clostridium perfringens in broiler chickens. *Avian Diseases*, 52(3), 407-411.
- Gadde, U., Kim, W., Oh, S., & Lillehoj, H. S. (2017). Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. *Animal Health Research Reviews*, 18(1), 26-45.
- Gadde, U., Kim, W. H., Oh, S. T., & Lillehoj, H. S. (2017). Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. *Animal Health Research Reviews*, 18(1), 26-45.
- Galamatis, D., Panitsidis, I., Mantzios, T., Sioutas, G., Stylianaki, I., Papadopoulos, E., . . . Blake, D. (2025). Assessment of a Natural Phytobiotic Mixture as Feed Additive for Broiler Chicken: Studies on Animal Performance, Gut Health, and Antioxidant Status After Experimental Infection with Eimeria spp. *Poultry*, 4(1), 4.
- Gaskins, H. R., Collier, C. T., & Anderson, D. B. (2002). Antibiotics as growth promotants: mode of action. *Anim Biotechnol*, 13(1), 29-42.
- Gast, R. K., & Porter Jr, R. E. (2020). Salmonella infections. *Diseases of poultry*, 717-753.
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401-1412.
- Giguère, S., & Dowling, P. M. (2013). Fluoroquinolones. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 295-314.
- Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. (2013). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*: John Wiley & Sons.
- Gionchetta, G., Fillol, M., Sánchez-Melsió, A., Gutiérrez, O., Balcázar, J. L., & Borrego, C. M. (2021). Side effects of free nitrous acid on the sewer resistome and mobilome. *Chemical Engineering Journal*, 405, 126657.
- Goetting, V., Lee, K., & Tell, L. (2011). Pharmacokinetics of veterinary drugs in laying hens and residues in eggs: a review of the literature. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34(6), 521-556.
- Gonzales, P. R., Pesesky, M. W., Bouley, R., Ballard, A., Biddy, B. A., Suckow, M. A., . . . Mobashery, S. (2015). Synergistic, collaterally sensitive β -lactam combinations suppress resistance in MRSA. *Nature chemical biology*, 11(11), 855-861.
- Gouvêa, R., Dos Santos, F., & De Aquino, M. (2015). Fluoroquinolones in industrial poultry production, bacterial resistance and food residues: a review. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 17, 1-10.
- Grossman, T. H. (2016). Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(4), a025387.
- Gul, S. T., & Alsayeqh, A. F. (2022). Probiotics as an Alternative Approach to Antibiotics for Safe Poultry Meat Production. *Pakistan Veterinary Journal*, 42(3).
- Gupta, A., & Halve, A. (2015). [Beta]-lactams: A mini review of their biological activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 978.
- Gupta, R., & Gupta, N. (2021). *Fundamentals of bacterial physiology and metabolism*: Springer.

- Gutierrez, L., Guzman-Flores, A., Monroy-Barreto, M., Ocampo, L., & Sumano, H. (2023). Oral pharmacokinetics of a pharmaceutical preparation of florfenicol in broiler chickens. *Frontiers in veterinary science*, *10*, 1208221.
- Halawa, E. M., Fadel, M., Al-Rabia, M. W., Behairy, A., Nouh, N. A., Abdo, M., . . . Abdeen, A. (2023). Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front Pharmacol*, *14*, 1305294.
- Hao, H., Cheng, G., Iqbal, Z., Ai, X., Hussain, H. I., Huang, L., . . . Yuan, Z. (2014). Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Frontiers in microbiology*, *5*, 288.
- Haseeb, A., Faidah, H. S., Alghamdi, S., Alotaibi, A. F., Elrggal, M. E., Mahrous, A. J., . . . AlQarni, A. (2022). Dose optimization of β -lactams antibiotics in pediatrics and adults: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 964005.
- Hashemipour, H., Kermanshahi, H., Golian, A., & Raji, A. (2014). Effect of antibiotic alternatives on ileal microflora and intestinal histomorphology of broiler chickens fed wheat based diet.
- Hofacre, C. L., Fricke, J. A., & Inglis, T. (2013). Antimicrobial drug use in poultry. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 569-587.
- Hou, Y., Wu, Z., Dai, Z., Wang, G., & Wu, G. (2022). Protein hydrolysates in animal nutrition: Industrial production, bioactive peptides, and functional significance. *Bioactive Peptides from Food*, 209-232.
- Huang, H., Feng, G., Wang, M., Liu, C., Wu, Y., Dong, L., . . . Chen, Y. (2022). Nitric oxide: a neglected driver for the conjugative transfer of antibiotic resistance genes among wastewater microbiota. *Environmental Science & Technology*, *56*(10), 6466-6478.
- Hughes, L., Hermans, P., & Morgan, K. (2008). Risk factors for the use of prescription antibiotics on UK broiler farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *61*(4), 947-952.
- Hussain, A., Shaik, S., Ranjan, A., Nandanwar, N., Tiwari, S. K., Majid, M., . . . Wieler, L. H. (2017). Risk of transmission of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from commercial broiler and free-range retail chicken in India. *Frontiers in microbiology*, *8*, 2120.
- Jerzsele, A., Nagy, G., Lehel, J., & Semjen, G. (2009). Oral bioavailability and pharmacokinetic profile of the amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and oral gavage administration in broiler chickens. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, *32*, 506-509.
- Jerzsele, A., Nagy, G., Lehel, J., & Semjen, G. (2009). Oral bioavailability and pharmacokinetic profile of the amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and oral gavage administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, *32*(5).
- Johnson, P. D. (2017). Streptomycin. In *Kucers' The Use of Antibiotics* (pp. 2471-2487): CRC Press.
- Kadykalo, S., Roberts, T., Thompson, M., Wilson, J., Lang, M., & Espeisse, O. (2018). The value of anticoccidials for sustainable global poultry production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *51*(3), 304-310.
- Kairmi, S. H., Taha-Abdelaziz, K., Yitbarek, A., Sargolzaei, M., Spahany, H., Astill, J., . . . Parkinson, J. (2022). Effects of therapeutic levels of dietary antibiotics on the cecal microbiome composition of broiler chickens. *Poultry science*, *101*(6), 101864.
- Kalia, V. C., Shim, W. Y., Patel, S. K. S., Gong, C., & Lee, J.-K. (2022). Recent developments in antimicrobial growth promoters in chicken health: Opportunities and challenges. *Science of the total environment*, *834*, 155300.
- Kamouh, H. M., Abdallah, R., Kirrella, G. A., Mostafa, N. Y., & Shafik, S. (2024). Assessment of antibiotic residues in chicken meat. *Open Veterinary Journal*, *14*(1), 438.
- Kang, H.-K., & Park, Y. (2015). Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. *jbv*, *45*(2), 67-78.

- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 33(3), 300-305.
- Kasabova, S., Hartmann, M., Freise, F., Hommerich, K., Fischer, S., Wilms-Schulze-Kump, A., . . . Kreienbrock, L. (2021). Antibiotic usage pattern in broiler chicken flocks in Germany. *Frontiers in veterinary science*, 8, 673809.
- Kaur Sodhi, K., & Singh, C. K. (2022). Recent development in the sustainable remediation of antibiotics: A review. *Total Environment Research Themes*, 3-4, 100008.
- Kaur, S. P., Rao, R., & Nanda, S. (2011). Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(3), 30-37.
- Khan, M., Sarkar, U., & Mandal, T. K. (2018). Effect of amoxicillin on haematobiochemical parameters in poultry. *Int. J. Livest. Res*, 8, 43-51.
- Khattab, W. O., Elderea, H. B., Salem, E. G., & Gomaa, N. F. (2010). Transmission of administered amoxicillin drug residues from laying chicken to their commercial eggs. *J Egypt Public Health Assoc*, 85(5-6), 297-316.
- Kirchhelle, C. (2018). Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1935–2017). *Palgrave Communications*, 4(1).
- Kleyn, R., & Chrystal, P. (2020). Broiler nutrition. *Masterclass. England: Context Products Ltd*.
- Knecht, H., Neulinger, S. C., Heinsen, F. A., Knecht, C., Schilhabel, A., Schmitz, R. A., . . . Rosenstiel, P. C. (2014). Effects of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PLoS One*, 9(2), e89417.
- Kocher, A., & Choct, M. (2008). Improving broiler chicken performance. *Rural Industries Research and Development Corporation, Canberra, Australia*.
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature reviews microbiology*, 8(6), 423-435.
- Koslacz, J. (2011). Feed additives: legal status in European Union.
- Koutoulis, K. (2012). *Present and future of poultry industry in Greece*. Paper presented at the Proceedings of the 12th Pan-Hellenic Veterinary Congress, Athens, Greece.
- Kralik, G., Kralik, Z., Grčević, M., & Hanžek, D. (2018). Quality of chicken meat. *Animal husbandry and nutrition*, 63.
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(6), a027029.
- Kumar, D., Pornsukarom, S., & Thakur, S. (2019). Antibiotic usage in poultry production and antimicrobial-resistant *Salmonella* in poultry. *Food safety in poultry meat production*, 47-66.
- Kumar, H., Bhardwaj, K., Kaur, T., Nepovimova, E., Kuča, K., Kumar, V., . . . Singh, R. (2020). Detection of bacterial pathogens and antibiotic residues in chicken meat: a review. *Foods*, 9(10), 1504.
- Kumar, S., Chen, C., Indugu, N., Werlang, G. O., Singh, M., Kim, W. K., & Thippareddi, H. (2018). Effect of antibiotic withdrawal in feed on chicken gut microbial dynamics, immunity, growth performance and prevalence of foodborne pathogens. *PLoS One*, 13(2), e0192450.
- Landoni, M. F., & Albarellos, G. (2015). The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *The Veterinary Journal*, 205(1), 21-27.
- Laroche, E., Pawlak, B., Berthe, T., Skurnik, D., & Petit, F. (2009). Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France). *FEMS Microbiology Ecology*, 68(1), 118-130.
- Lee, C. R., Cho, I. H., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2013). Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*, 10(9), 4274-4305.

- Leitner, J., Graninger, W., & Thalhammer, F. (2010). Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical data. *Infection*, 38(1), 3-11.
- Lemos, M. P., Saraiva, M. M., Leite, E. L., Silva, N. M., Vasconcelos, P. C., Giachetto, P. F., . . . Oliveira, C. J. (2020). The posthatch prophylactic use of ceftiofur affects the cecal microbiota similar to the dietary sanguinarine supplementation in broilers. *Poultry science*, 99(11), 6013-6021.
- LES AIDER, P. L. C. E., & SANTÉ, À. A. L. (2018). SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS.
- Li, M., Gehring, R., Tell, L., Baynes, R., Huang, Q., & Riviere, J. E. (2014). Interspecies mixed-effect pharmacokinetic modeling of penicillin G in cattle and swine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4495-4503.
- Li, Y., & Araki, H. (2013). Loading and activation of DNA replicative helicases: the key step of initiation of DNA replication. *Genes to Cells*, 18(4), 266-277.
- Lima, É., Oliveira, M. B., & Freitas, A. (2023). Antibiotics in intensive egg production: Food Safety tools to ensure regulatory compliance. *Food Chemistry Advances*, 3, 100548.
- Lin, J., Hunkapiller, A. A., Layton, A. C., Chang, Y.-J., & Robbins, K. R. (2013). Response of Intestinal Microbiota to Antibiotic Growth Promoters in Chickens. *Foodborne Pathogens and Disease*, 10(4), 331-337.
- Lin, X., & Kück, U. (2022). Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(24), 8007-8020.
- Liu, C., Guo, Y., Wang, B., Chen, L., Xie, K., & Yang, C. (2021). Establishment and Validation of a GC-MS/MS Method for the Quantification of Penicillin G Residues in Poultry Eggs. *Foods*, 10(11), 2735.
- Liu, Y., & Breukink, E. (2016). The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics*, 5(3), 28. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2079-6382/5/3/28>
- Lodise, T. P., Lomaestro, B. M., & Drusano, G. L. (2006). Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on β -lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 26(9), 1320-1332.
- López, H. S. S., & Olvera, L. G. (2010). *Farmacología clínica en aves comerciales*: McGraw-Hill Interamericana.
- Macy, E. (2014). Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Current allergy and asthma reports*, 14, 1-7.
- Malczak, I., & Gajda, A. (2023). Interactions of naturally occurring compounds with antimicrobials. *Journal of pharmaceutical analysis*, 13(12), 1452-1470.
- Malik, M., Zhao, X., & Drlica, K. (2006). Lethal fragmentation of bacterial chromosomes mediated by DNA gyrase and quinolones. *Molecular Microbiology*, 61(3), 810-825.
- Manzetti, S., & Ghisi, R. (2014). The environmental release and fate of antibiotics. *Marine pollution bulletin*, 79(1-2), 7-15.
- Mehdi, Y., Létourneau-Montminy, M.-P., Gaucher, M.-L., Chorfi, Y., Suresh, G., Rouissi, T., . . . Godbout, S. (2018). Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Animal nutrition*, 4(2), 170-178.
- Mehdi, Y., Létourneau, m.-P., Gaucher, M.-L., Chorfi, Y., Suresh, G., Rouissi, T., . . . Godbout, S. (2018). Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Animal nutrition*, 4.
- Menkem, E., Ngangom, B., Tamunjoh, S., & Boyom, F. (2018). Antibiotic residues in food animals: Public health concern. *Acta Ecologica Sinica*, 39.
- Mercer, M. A. (2022, 2022/09). Ionophores Use in Animals. Retrieved from <https://www.msdsmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/ionophores-use-in-animals>

- Mhyson, A. S. (2017). The effect of garlic and neomycin supplementation in diet on productive and some blood parameters of experimentally infected broiler chickens with *Salmonella typhimurium*. *energy (kcal/kg)*, 3079, 3102-3106.
- Mishra, A., Pathak, Y., Mishra, S. K., Prakash, H., & Tripathi, V. (2023). Natural compounds as a potential modifier of stem cells renewal: Comparative analysis. *European Journal of Pharmacology*, 938, 175412.
- Miyachiro, M. M., Contreras-Martel, C., & Dessen, A. (2019). Penicillin-binding proteins (PBPs) and bacterial cell wall elongation complexes. *Macromolecular Protein Complexes II: Structure and Function*, 273-289.
- Mohite, P., Singh, S., Pawar, A., Sangale, A., & Prajapati, B. G. (2023). Lipid-based oral formulation in capsules to improve the delivery of poorly water-soluble drugs. *Frontiers in Drug Delivery*, 3, 1232012.
- Moore, P., Evenson, A., Luckey, T., McCoy, E., Elvehjem, C., & Hart, E. (1946). Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick.
- Muaz, K., Riaz, M., Akhtar, S., Park, S., & Ismail, A. (2018). Antibiotic residues in chicken meat: global prevalence, threats, and decontamination strategies: a review. *Journal of Food Protection*, 81(4), 619-627.
- Nagaraja, V., Godbole, A. A., Henderson, S. R., & Maxwell, A. (2017). DNA topoisomerase I and DNA gyrase as targets for TB therapy. *Drug Discovery Today*, 22(3), 510-518.
- Nazeer, N., Uribe-Diaz, S., Rodriguez-Lecompte, J. C., & Ahmed, M. (2021). Antimicrobial peptides as an alternative to relieve antimicrobial growth promoters in poultry. *British Poultry Science*, 62(5), 672-685.
- Nhung, N. T., Chansiripornchai, N., & Carrique-Mas, J. J. (2017). Antimicrobial resistance in bacterial poultry pathogens: a review. *Frontiers in veterinary science*, 4, 126.
- Novilla, M. N. (2018). Ionophores. In *Veterinary Toxicology* (pp. 1073-1092): Elsevier.
- Novilla, M. N., McClary, D., & Laudert, S. B. (2017). Chapter 29 - Ionophores. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* (pp. 503-518): Academic Press.
- Obianwuna, U. E., Chang, X., Oleforuh-Okoleh, V. U., Onu, P. N., Zhang, H., Qiu, K., & Wu, S. (2024). Phytobiotics in poultry: revolutionizing broiler chicken nutrition with plant-derived gut health enhancers. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 15(1), 1-33.
- Odundo, F., Ngigi, A., & Magu, M. (2023). Sulfonamides and β -lactam antibiotic residues and human health risk assessment in commercial chicken meat sold in Nairobi City, Kenya. *Heliyon*, 9(8).
- Onifade, A., & Odunsi, A. (1998). Efficacy of procaine penicillin as a growth promoter in broiler chicks fed low and high fibre diets in the tropics.
- Ovung, A., & Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophys Rev*, 13(2), 259-272.
- Owusu-Doubreh, B., Appaw, W. O., & Abe-Inge, V. (2023). Antibiotic residues in poultry eggs and its implications on public health: A review. *Scientific African*, 19, e01456.
- Pan, M., & Chu, L. M. (2017). Leaching behavior of veterinary antibiotics in animal manure-applied soils. *Science of the total environment*, 579, 466-473.
- Pandey, N., & Cascella, M. (2023). Beta-lactam antibiotics. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Patel, T., Marmulak, T., Gehring, R., Pitesky, M., Clapham, M. O., & Tell, L. A. (2018). Drug residues in poultry meat: A literature review of commonly used veterinary antibacterials and anthelmintics used in poultry. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(6), 761-789.
- Peng, J., Song, X., Yu, W., Pan, Y., Zhang, Y., Jian, H., & He, B. (2024). The role and mechanism of cinnamaldehyde in cancer. *Journal of Food and Drug Analysis*, 32, 146-160.

- Perera, W. N. U., & Ravindran, V. (2025). Role of feed additives in poultry nutrition: Historical, current and future perspectives. *Animal Feed Science and Technology*, 116371.
- Petracci, M., Mudalal, S., Soglia, F., & Cavani, C. (2015). Meat quality in fast-growing broiler chickens. *World's Poultry Science Journal*, 71(2), 363-374.
- Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719-1739.
- Prescott, J. (2013). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fifth Edition. In (pp. 279-294).
- Radkowski, P., Derkaczew, M., Mazuchowski, M., Moussa, A., Podhorodecka, K., Dawidowska-Fidrych, J., . . . Majewska, M. (2024). Antibiotic–Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Literature Review. *Antibiotics*, 13(6), 503. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/6/503>
- Rafiq, K., Tofazzal Hossain, M., Ahmed, R., Hasan, M. M., Islam, R., Hossen, M. I., . . . Islam, M. R. (2022). Role of different growth enhancers as alternative to in-feed antibiotics in poultry industry. *Frontiers in veterinary science*, 8, 794588.
- Ramachandran, R., & Schaefer, B. (2021). Tetracycline antibiotics. *ChemTexts*, 7(3), 18.
- Ribeiro, J., Silva, V., Monteiro, A., Vieira-Pinto, M., Igrejas, G., Reis, F. S., . . . Poeta, P. (2023). Antibiotic resistance among gastrointestinal bacteria in broilers: A review focused on Enterococcus spp. and Escherichia coli. *Animals*, 13(8), 1362.
- Riviere, J., Martin-Jimenez, T., Sundlof, S., & Craigmill, A. (1997). Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory animal species. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 20(6), 453-463.
- Rodrigues, H. L. d. S., Kolososki, I. M. M., Benevides, V. P., Saraiva, M. M. S., & Berchieri Junior, A. (2025). Essential oils used in the poultry industry: Would it be an effective green alternative against Salmonella spp. dissemination and antimicrobial resistance? *The Microbe*, 6, 100248.
- Rong Ting, R. T., Liu ZhiChang, L. Z., Wang Gang, W. G., Li ShuHong, L. S., Zhang Jie, Z. J., Cai Zhui, C. Z., & Chen Zhuang, C. Z. (2016). Impact of subclinical doses of neomycin sulfate on the ileal mucosa-associated microbiota composition of broiler chickens.
- Ronquillo, M. G., & Hernandez, J. C. A. (2017). Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. *Food control*, 72, 255-267.
- Roth, N., Käsbohrer, A., Mayrhofer, S., Zitz, U., Hofacre, C., & Domig, K. J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in Escherichia coli: A global overview. *Poultry science*, 98(4), 1791-1804.
- Roudaut, B., Moretain, J., & Boisseau, J. (1987). Residues of ampicillin in eggs after oral and parenteral administration. *Recueil de Medecine Veterinaire (France)*, 163(1).
- Sahin, O., Kassem, I. I., Shen, Z., Lin, J., Rajashekara, G., & Zhang, Q. (2015). Campylobacter in poultry: ecology and potential interventions. *Avian Diseases*, 59(2), 185-200.
- Sajid, A., Kashif, N., Kifayat, N., & Ahmad, S. (2016). Detection of antibiotic residues in poultry meat. *Pak. J. Pharm. Sci*, 29(5), 1691-1694.
- Saluti, G., Colagrande, M. N., Castellani, F., Ricci, M., Diletti, G., & Scortichini, G. (2021). Survey on antibiotic residues in egg samples in Italy. *Separations*, 8(9), 148.
- Samad, A. (2022). Antibiotics resistance in poultry and its solution. *Devotion: Journal of Research and Community Service*, 3(10), 999-1020.
- Sargeant, J. M., Bergevin, M. D., Churchill, K., Dawkins, K., Deb, B., Dunn, J., . . . Reist, M. (2019). The efficacy of antibiotics to control colibacillosis in broiler poultry: a systematic review. *Animal Health Research Reviews*, 20(2), 263-273.

- Sauvage, E., & Terrak, M. (2016). Glycosyltransferases and transpeptidases/penicillin-binding proteins: valuable targets for new antibacterials. *Antibiotics*, 5(1), 12.
- Savairam, V. D., Patil, N. A., Borate, S. R., Ghaisas, M. M., & Shete, R. V. (2023). Allicin: A review of its important pharmacological activities. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 8, 100283.
- Schwaiger, K., Huther, S., Hölzel, C., Kämpf, P., & Bauer, J. (2012). Prevalence of antibiotic-resistant enterobacteriaceae isolated from chicken and pork meat purchased at the slaughterhouse and at retail in Bavaria, Germany. *International Journal of Food Microbiology*, 154(3), 206-211.
- Shamsuddin, I., & Shawai, S. A. (2019). MOJDDT-03-00080.
- Sheykhsaran, E., Baghi, H. B., Soroush, M. H., & Ghotaslou, R. (2019). An overview of tetracyclines and related resistance mechanisms. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 30(1), 69-75.
- Shree, P., Singh, C. K., Sodhi, K. K., Surya, J. N., & Singh, D. K. (2023). Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Medicine in Microecology*, 16, 100084.
- Simm, R., Urdahl, A. M., & Stassen, J. (2023). Use of ionophores in poultry feed.
- Singh, P., Karimi, A., Devendra, K., Waldroup, P. W., Cho, K. K., & Kwon, Y. M. (2013). Influence of penicillin on microbial diversity of the cecal microbiota in broiler chickens. *Poultry science*, 92(1), 272-276.
- Singh, P., Karimi, A., Devendra, K., Waldroup, P. W., Cho, K. K., & Kwon, Y. M. (2013). Influence of penicillin on microbial diversity of the cecal microbiota in broiler chickens. *Poult Sci*, 92(1), 272-276.
- Siwek, A., Stączek, P., Wujec, M., Stefańska, J., Kosikowska, U., Malm, A., . . . Paneth, P. (2011). Biological and docking studies of topoisomerase IV inhibition by thiosemicarbazides. *Journal of molecular modeling*, 17, 2297-2303.
- Srivastava, A., Parida, V. K., Majumder, A., Gupta, B., & Gupta, A. K. (2021). Treatment of saline wastewater using physicochemical, biological, and hybrid processes: Insights into inhibition mechanisms, treatment efficiencies and performance enhancement. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105775.
- Stavroulaki, A., Tzatzarakis, M. N., Karzi, V., Katsikantami, I., Renieri, E., Vakonaki, E., . . . Kavvalakis, M. (2022). Antibiotics in raw meat samples: Estimation of dietary exposure and risk assessment. *Toxics*, 10(8), 456.
- Straume, D., Piechowiak, K. W., Kjos, M., & Håvarstein, L. S. (2021). Class A PBPs: It is time to rethink traditional paradigms. *Molecular Microbiology*, 116(1), 41-52.
- Supuran, C. T. (2017). sulfonamides. In (Vol. 22, pp. 1642): MDPI.
- Suresh, G., Das, R. K., Kaur Brar, S., Rouissi, T., Avalos Ramirez, A., Chorfi, Y., & Godbout, S. (2018). Alternatives to antibiotics in poultry feed: molecular perspectives. *Critical reviews in microbiology*, 44(3), 318-335.
- Swatantra Singh, S. S., Sanjay Shukla, S. S., Neelam Tandia, N. T., Nitesh Kumar, N. K., & Ritu Paliwal, R. P. (2014). Antibiotic residues: a global challenge.
- Syroegin, E. A., Flemmich, L., Klepacki, D., Vazquez-Laslop, N., Micura, R., & Polikanov, Y. S. (2022). Structural basis for the context-specific action of the classic peptidyl transferase inhibitor chloramphenicol. *Nature Structural & Molecular Biology*, 29(2), 152-161.
- Tabashsum, Z. (2023). *Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Approaches in Sustainable Poultry Production Through Microbiome Modulation*. University of Maryland, College Park,
- Tebbani, A. Y., & Boutrid, S. (2018). Determination Of Penicillin G In Poultry Meat By High Performance Liquid Chromatography. *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, 9(5), 2105-2114.
- Tedesco, D. E. A., & Cagnardi, P. (2019). Regulatory guidelines for nutraceuticals in the European union. *Nutraceuticals in veterinary medicine*, 793-805.

- Teillant, A., Brower, C. H., & Laxminarayan, R. (2015). Economics of antibiotic growth promoters in livestock. *Annu. Rev. Resour. Econ.*, 7(1), 349-374.
- Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Economics of antibiotic use in US swine and poultry production. *Choices*, 30(1), 1-11.
- Tenson, T., Lovmar, M., & Ehrenberg, M. (2003). The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. *Journal of Molecular Biology*, 330(5), 1005-1014.
- Thames, H. T., & Theradiyil Sukumaran, A. (2020). A review of Salmonella and Campylobacter in broiler meat: emerging challenges and food safety measures. *Foods*, 9(6), 776.
- Tipper, D. J., & Strominger, J. L. (1965). Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 54(4), 1133-1141.
- Torres, M. J., Adkinson Jr, N. F., Caubet, J.-C., Khan, D. A., Kidon, M. I., Mendelson, L., . . . Macy, E. (2019). Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(1), 40-45.
- Tsitsos, A., Damianos, A., Kiskinis, K., Tsiouris, V., Tirodimos, I., Soultos, N., . . . Economou, V. (2025). Prevalence, Characterization, and Proteomic Relatedness Among β -Lactam-Resistant Bacteria Throughout the Poultry Production Chain in Greece. *Foods*, 14(2), 224.
- Van Duijkeren, E., Schwarz, C., Bouchard, D., Catry, B., Pomba, C., Baptiste, K. E., . . . Sanders, P. (2019). The use of aminoglycosides in animals within the EU: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(9), 2480-2496.
- Van Duin, D., & Paterson, D. (2016). Multidrug resistant bacteria in the community: trends and lessons learned. *Infectious disease clinics of North America*, 30(2), 377.
- Vardakas, K. Z., Kalimeris, G. D., Triarides, N. A., & Falagas, M. E. (2018). An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert opinion on drug safety*, 17(5), 499-508.
- Vázquez-Laslop, N., & Mankin, A. S. (2018). How macrolide antibiotics work. *Trends in biochemical sciences*, 43(9), 668-684.
- Vergely, A. (2019). Fewer antibiotics in European livestock farming. *Retrieved from*.
- Vial, T., Bailly, H., Perault-Pochat, M. C., Default, A., Boulay, C., Chouchana, L., . . . Centres, F. N. o. P. (2019). Beta-lactam-induced severe neutropaenia: a descriptive study. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33(2), 225-231.
- Visek, W. J. (1978). The Mode of Growth Promotion by Antibiotics. *Journal of Animal Science*, 46(5), 1447-1469.
- Von Wintersdorff, C. J., Penders, J., Van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., Van Alphen, L. B., . . . Wolffs, P. F. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in microbiology*, 7, 173.
- Vuong, C. N., Chou, W.-K., Hargis, B. M., Berghman, L. R., & Bielke, L. R. (2016). Role of probiotics on immune function and their relationship to antibiotic growth promoters in poultry, a brief review. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 11(1), 1-7.
- Wang, H., Yang, Y., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, W., Liu, T., . . . Wang, K. (2024). Phage-based delivery systems: Engineering, applications, and challenges in nanomedicines. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 365.
- Wang, J., Deng, L., Chen, M., Che, Y., Li, L., Zhu, L., . . . Feng, T. (2024). Phytogetic feed additives as natural antibiotic alternatives in animal health and production: A review of the literature of the last decade. *Anim Nutr*, 17, 244-264.

- Wang, N., Luo, J., Deng, F., Huang, Y., & Zhou, H. (2022). Antibiotic combination therapy: a strategy to overcome bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 839808.
- Wernicki, A., Nowaczek, A., & Urban-Chmiel, R. (2017). Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. *Virology journal*, *14*(1), 179.
- White, D. G., Hudson, C., Maurer, J. J., Ayers, S., Zhao, S., Lee, M. D., . . . Sherwood, J. (2000). Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea. *J Clin Microbiol*, *38*(12), 4593-4598.
- WHO. (2019). Εθνικό σχέδιο δράσης για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας 2019-2023.
- Wickramasuriya, S. S., Ault, J., Ritchie, S., Gay, C. G., & Lillehoj, H. S. (2024). Alternatives to antibiotic growth promoters for poultry: a bibliometric analysis of the research journals. *Poultry science*, 103987.
- Wilson, D. N. (2014). Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature reviews microbiology*, *12*(1), 35-48.
- Wu, Q., Shabbir, M. A. B., Peng, D., Yuan, Z., & Wang, Y. (2021). Microbiological inhibition-based method for screening and identifying of antibiotic residues in milk, chicken egg and honey. *Food Chemistry*, *363*, 130074.
- Xexaki, A., Papadopoulos, D. K., Alvanou, M. V., Giantsis, I. A., Papageorgiou, K. V., Delis, G. A., . . . Petridou, E. (2023). Prevalence of antibiotic resistant *E. coli* strains isolated from farmed broilers and hens in Greece, based on phenotypic and molecular analyses. *Sustainability*, *15*(12), 9421.
- Xiong, W., Wang, Y., Sun, Y., Ma, L., Zeng, Q., Jiang, X., . . . Zhang, T. (2018). Antibiotic-mediated changes in the fecal microbiome of broiler chickens define the incidence of antibiotic resistance genes. *Microbiome*, *6*, 1-11.
- Yaqoob, M. U., Wang, G., & Wang, M. (2022). An updated review on probiotics as an alternative of antibiotics in poultry—A review. *Animal Bioscience*, *35*(8), 1109.
- Yip, D. W., & Gerriets, V. (2024). Penicillin. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Yulistiani, R., Praseptianga, D., Raharjo, D., & Shirakawa, T. (2017). *Prevalence of antibiotic-resistance enterobacteriaceae strains isolated from chicken meat at traditional markets in Surabaya, Indonesia*. Paper presented at the IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.
- Zhou, Y., Li, Y., Zhang, L., Wu, Z., Huang, Y., Yan, H., . . . Wang, H. H. (2020). Antibiotic Administration Routes and Oral Exposure to Antibiotic Resistant Bacteria as Key Drivers for Gut Microbiota Disruption and Resistome in Poultry. *Front Microbiol*, *11*, 1319.
- Zhu, J., Wang, S., Wang, C., Wang, Z., Luo, G., Li, J., . . . Chen, S. (2023). Microbial synthesis of bacitracin: Recent progress, challenges, and prospects. *Synthetic and Systems Biotechnology*, *8*(2), 314-322.
- Ziółkowski, H., Jasiocka-Mikołajczyk, A., Madej-Śmiechowska, H., Janiuk, J., Zygmuntowicz, A., & Dąbrowski, M. (2020). Comparative pharmacokinetics of chlortetracycline, tetracycline, minocycline, and tigecycline in broiler chickens. *Poultry science*, *99*(10), 4750-4757.
- Γιαννακόπουλος, Α. Λ., & Τσερβένη-Γούση, Α. (1991). Ορνιθοτροφία. Εκδοτικός οίκος αδελφών Κυριακίδη.
- Κουρνέτα. (2018). Βιολογική πτηνοτροφία.
- Παρίσης, Γ. (2022). Πρακτική Ορνιθοτροφία.
- ΥΠΑΑΤ. (2025). Νομοθεσία Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Retrieved from <https://www.minagric.gr/for-citizen-2/ktiniatrikafarmakeytika-politis/1502-nomktiniatrifarmakon>

