

ΚΑΠΠΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΛΕΞΙΟΣ

ΑΜ : 14594

“Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ”

ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ  
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΖΩΪΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ : Κος ΣΚΟΥΦΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ : Κος ΜΑΓΚΛΑΡΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Κος ΧΑΤΖΗΖΗΣΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ

*<<Ο ρόλος του κτηνιάτρου σήμερα δεν είναι αυτός του γιατρού που θα γιατρέψει την αγελάδα ή τον σκύλο, αλλά του πιο χρήσιμου φρουρού της υγείας του ανθρώπου -είναι ο ακρίτας στα σύνορα της υγείας μας>>*

(Παναγιώτης Γροσομανίδης- Κτηνίατρος)

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πάνω στο πλανήτη Γη , υπάρχουν πολλοί οργανισμοί που διέπουν την εξέλιξη και έχουν ως αποκλειστικό σκοπό την επιβίωσή τους. Πολλές φορές απαιτείται η προσαρμογή τους σε διάφορα κλίματα. Δηλαδή οι μηχανισμοί άμυνας τους να είναι επαρκείς, έτσι ώστε να υπερισχύσουν έναντι των αντιπάλων τους, προκειμένου να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται.

Φυσικά, όλες οι σχέσεις μεταξύ των οργανισμών δεν είναι πάντα ανταγωνιστικές. Μπορεί άλλες φορές να είναι ουδέτερες και άλλες φορές επωφελείς.

Όπως τα αναπαραγωγικά ζώα έτσι και ο άνθρωπος διαθέτουν πολύπλοκους αμυντικούς μηχανισμούς για την καταπολέμηση των οργανισμών που στρέφονται εναντίον τους. Μερικές φορές οι μικροοργανισμοί (κοινώς τα μικρόβια) εξελίσσονται και προσαρμόζονται με γρήγορους ρυθμούς, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη βέλτιστων μηχανισμών αντίστασης. Έτσι ο άνθρωπος είναι υποχρεωμένος να ανακαλύπτει καινούργιους τρόπους καταπολέμησης αυτών των «ανθεκτικών» μικροοργανισμών που έχουν αναπτύξει μικροβιακή αντοχή έναντι στα αγροτικά ζώα και κατ'επέκταση στον ίδιο τον άνθρωπο. Ο άνθρωπος, προκειμένου να αντιμετωπίσει τα ανθεκτικά αυτά στελέχη, μελετά και επεξεργάζεται μηχανισμούς των ίδιων των μικροοργανισμών, καθώς απομονώνει και ουσίες που εκκρίνονται από αυτούς, τα αποκαλούμενα αντιβιοτικά. Η αναπτυσσόμενη μικροβιακή αντοχή οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και προκειμένου να εμποδιστεί και να τερματιστεί, πρέπει να μελετηθούν οι μηχανισμοί δράσης τους και να εφαρμόζονται μέτρα πρόληψης, τα οποία είναι ένα είδος έμμεσης αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής.

**Θεματική περιοχή :** Η ανθεκτικότητα των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά

**Λέξεις - κλειδιά :** Άνθρωπος, αγροτικά ζώα, ανθεκτικότητα, μικροοργανισμοί, μικροβιακή αντοχή, αντιβιοτικά πρόληψη.

## ABSTRACT

On the planet Earth, there are several organisms that govern development and are dedicated to survival. Many times they need to be adjusted to different climates or to have a defense mechanism to be sufficient to outweigh their opponents in order to survive and multiply.

Of course all relationships between organisms are not always competitive. Others are neutral and others beneficial.

Breeding animals, like humans, have complex defense mechanisms in order to combat organizations which are turning against them.

Sometimes, Microorganisms (commonly known as germs) evolve and adjust rapidly and as a result they develop the best possible resistance mechanisms.

Thus, humans are obliged to discover new ways to combat these resistant microorganisms which have developed microbial resistance in livestock and hence in humans. Humans in order to confront these resistant stains, they study and process the mechanisms of the microorganisms by isolating certain substances secreted by the microorganisms themselves. These substances are called antibiotics.

The growing antibiotic resistance is due to genetic and environmental factors and in order to be stopped, their mechanisms of action should be studied and prevention measures must be applied. These measures help in the indirect confrontation of the antimicrobial resistance.

**Subject :** The antimicrobial resistance to antibiotics

**Key - words:** Human, Livestock, Resistance, Microorganisms, Antimicrobial resistance, Antibiotics, Prevention.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ένα «ευχαριστώ» δεν φθάνει για όσα μου προσέφεραν οι γονείς μου (συμπαράσταση-ψυχική στήριξη, αγάπη, οικονομική βοήθεια). Για το κουράγιο που μου δώσανε, ιδίως σε τέτοιους δύσκολους καιρούς, και με μάθανε να ακολουθώ τα όνειρα μου.

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια Αθηνά Τζώρα, ιδιαίτερα για τον τρόπο σκέψης που μου έμαθε, καθώς και για την αμέριστη συμπαράσταση κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στο ΤΕΙ.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου Ιωάννη Σκούφο, που μου έμαθε να εστιάζω στη λεπτομέρεια και να συνδυάζω τα γεγονότα μεταξύ τους με τρόπο γόνιμο και αποτελεσματικό.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου Ευάγγελο Κονταργύρη, που με βοήθησε να διεκπεραιώσω την πτυχιακή εργασία μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>2</b>
<b>3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....</b>	<b>3</b>
<b>4. Η ΠΡΟΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΤΥΠΟ.....</b>	<b>9</b>
4.1 Η ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΕΚΤΡΕΦΟΜΕΝΑ ΖΩΑ.....	9
4.2 Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ.....	12
4.3 Η ΑΝΕΞΕΛΕΚΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΓΡΟΤΙΚΑ ΖΩΑ.....	14
4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....	18
4.5 ΔΗΜΟΣΙΑ ΑΠΕΙΛΗ ΤΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ.....	19
4.6 ESCHERICHIACOLI: ΕΝΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΒΑΚΤΗΡΙΟ.....	23
<b>5. Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ .....</b>	<b>25</b>
5.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	26
5.2 ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....	28
5.3 Η ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ.....	33

5.4Η ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ.....	33
5.4.1 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ-ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ.....	35
5.4.2 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ.....	36
5.4.3 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ-ΕΝΩΣΗΣ.....	36
5.4.4 ΤΑ ΤΡΑΝΣΠΟΖΟΝΙΑ.....	38
5.4.5 INTEGRONS.....	39
<b>6. ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....</b>	<b>41</b>
6.1 ΧΡΥΣΙΖΩΝ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΣ – <i>S. Aureus</i> .....	43
6.2 ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΟΙ – <i>Enterococci</i> .....	47
6.3 ΣΑΛΜΟΝΕΛΛΑ – <i>Salmonella spp</i> .....	50
6.4 ΚΑΜΠΥΛΟΒΑΚΤΙΡΙΔΙΟ – <i>Campylobacter</i> .....	54
6.5 <i>Escherichia coli</i> .....	57
<b>7. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....</b>	<b>59</b>
7.1 ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	61
7.1.1 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	62
7.1.2 ΣΥΝΕΡΓΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ.....	63
7.1.3 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ.....	64
7.2 ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	65

<b>8. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>66</b>
8.1 ΒΗΤΑ ΛΑΚΤΑΜΕΣ – ΒΕΤΑΛΑΚΤΑΜ.....	66
8.1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	66
8.1.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ.....	69
8.1.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	69
8.1.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	71
8.1.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	74
8.1.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	75
8.2 ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΜΙΝΟΚΥΚΛΙΤΟΛΕΣ - AMINOGLYCOSIDES – AMINOCYCLITOLS.....	76
8.2.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	77
8.2.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ.....	78
8.2.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	79
8.2.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	80
8.2.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	81
8.2.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	81
8.3 ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ – MACROLIDES.....	82
8.3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	82
8.3.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ.....	82
8.3.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	83
8.3.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	83
8.3.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	84
8.3.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	84



8.4	ΠΕΠΤΙΔΙΑ – PEPTIDE ANTIBIOTICS.....	84
8.4.1	ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	84
8.4.2	ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ.....	84
8.4.3	ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	85
8.4.4	ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	85
8.4.5	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	85
8.4.6	ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	86
8.5	ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – TETRACYCLINES.....	87
8.5.1	ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	87
8.5.2	ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ.....	88
8.5.3	ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	88
8.5.4	ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	89
8.5.5	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	91
8.5.6	ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	91
9.	<b>ΕΛΛΗΝΙΚΗ, ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....</b>	<b>92</b>
9.1	Η ΑΝΕΥΘΥΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΚΛΑΔΟ ΤΗΣ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑΣ.....	92
9.2	ΜΙΑ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗ ΣΤΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ Μ. ΒΡΕΤΑΝΙΑΣ.....	95
9.3	ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ.....	96

<b>10. ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΜΕΤΡΑ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ.....</b>	<b>98</b>
<b>11. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>100</b>
<b>12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>101</b>

## **1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Ο μοναδικός σκοπός της ζωής είναι η ολοκλήρωση του βιολογικού της κύκλου, γεγονός που επιτυγχάνεται μέσω της επιβίωσης. Στον πλανήτη Γή, πολλοί οργανισμοί, είτε είναι μικρο-οργανισμοί είτε μεγαλο-οργανισμοί, ανταγωνίζονται μεταξύ τους για το «έπαθλο» της επιβίωσης.

Προκειμένου να επιτευχθεί το γεγονός αυτό, κάθε οργανισμός διαθέτει διάφορους μηχανισμούς προσαρμογής και άμυνας, οι οποίοι τον βοηθούν να υπερισχύσει και να μπορέσει να αντιμετωπίσει τους φυσικούς εχθρούς.

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς προσαρμογής και υπεράσπισης των οργανισμών είναι και η ανοχή – ανθεκτικότητα ή, (για μικρού μεγέθους οργανισμούς), η μικροβιακή αντοχή.

Η ανθεκτικότητα ή μικροβιακή αντοχή είναι μια ενέργεια ή ένα σύνολο ενεργειών αντίστασης ενός μικροοργανισμού ενάντια σε χημικές ουσίες ή σε άλλους οργανισμούς που τείνουν να μεταβάλλουν τη χημική σύσταση ή τη

μορφή του μικροοργανισμού αυτού, με στόχο την αναστολή των λειτουργιών του ή και την εξουδετέρωσή του.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν τη μικροβιακή αντοχή πολλές φορές μεταβιβάζονται στις επόμενες γενεές μικροβίων, δημιουργώντας πλήρη ανθεκτικά στελέχη τα οποία βρίσκονται σε κατάσταση "ανοσίας" σε σύγκριση με τις προηγούμενες γενεές και επομένως έχουν περισσότερες πιθανότητες να επιζήσουν και να αναπαραχθούν.

Συνεπώς, αρχίζει μια έντονη διαμάχη μεταξύ των οργανισμών για το ποιος θα βλάψει ποιον, με απώτερο σκοπό την επιβίωση και κατ'επέκταση την ολοκλήρωση του βιολογικού κύκλου του. Έτσι ο οργανισμός αυτός που έχει τα "δυνατότερα" όπλα, υπερισχύει.

Από τη φύση, όλοι οι οργανισμοί διαθέτουν μια ιδιότητα, τη λεγόμενη μεταβολή, καθώς η ζωή ισοδυναμεί με την εξέλιξη και πρωταρχικώς στόχος είναι η προσαρμογή σε διάφορες συνθήκες. Οπότε, κάθε μέρα είναι και μια μάχη που δίνει ο κάθε οργανισμός προκειμένου να επικρατήσει και να αναπαραχθεί.

## **2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Στον κλάδο της κτηνιατρικής και της κτηνοτροφίας χρησιμοποιούνται χημικές ενώσεις (συμπεριλαμβανομένων και των αντιβιοτικών), με μοναδικό σκοπό τη θεραπεία των αγροτικών ζώων και τη λήψη υγιεινών προϊόντων ζωϊκής προέλευσης από αυτά.

Δυστυχώς, πολλές φορές αυτές οι χημικές ουσίες όπως τα αντιβιοτικά δεν χορηγούνται ως θεραπευτική αγωγή, αλλά χορηγούνται και για λόγους εμπορευματοποίησης.

Τα αντιβιοτικά ορίζονται ως χημικές ουσίες που απομονώνονται από μικροοργανισμούς και είναι ικανά να αναστείλουν ή να καταστρέψουν άλλους μικροοργανισμούς. Επίσης μέχρι το 2006 στην Ευρωπαϊκή Ένωση ήταν δυνατόν να λειτουργήσουν και ως αυξητικοί παράγοντες (Growth promoters) σε επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Το αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μέσω των μηχανισμών προσαρμογής τους να αποκτούν μια μερική ή πλήρη

ανθεκτικότητα σε αυτά τα αντιβιοτικά. Συνεπώς την επόμενη φορά που θα προκληθεί ασθένεια σε αυτά τα ζώα θα είναι απαραίτητο να λάβουν πιο δραστικά αντιβιοτικά, που ενδεχομένως να προκαλέσουν παρενέργειες στα αναπαραγωγικά ζώα και σε βάθος χρόνου στον άνθρωπο από την έμμεση πρόσληψη τους μέσω των κτηνοτροφικών προϊόντων (κρέας, γάλα, αυγά, κ.ά.)

Το φαινόμενο της ανθεκτικότητας πραγματοποιείται με πολύ γρήγορους ρυθμούς στους παθογόνους μικροοργανισμούς με αποτέλεσμα η "φαρέτρα" του ανθρώπου να αδειάζει και στο τέλος να είναι πολύ αδύναμος για να υπερασπιστεί τον ίδιο του τον εαυτό.

Οπότε, ο άνθρωπος δεν μπορεί να εναντιωθεί στη φύση, αλλά είναι δυνατόν με έξυπνες ενέργειες να λειτουργήσει αμυντικά με την πρόληψη, τη σωστή ενημέρωση και την προσεκτική χρήση των "όπλων" του προκειμένου να εξαλειφθεί σε ένα βαθμό το φαινόμενο της ανθεκτικότητας.

### 3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ



Εικόνα 3.1

Το 1676 έγινε η πρώτη ανακάλυψη και περιγραφή των μικροοργανισμών μέσω ενός μικροσκοπίου με αντικειμενικό φακό από τον Ολλανδό Antoine Van Leeuwenhoek ο οποίος είναι γνωστός και ως πατέρας της μικροβιολογίας. Ο Antoine Van Leeuwenhoek επίσης ήταν ο

πρώτος που κατέγραφε μικροσκοπικές παρατηρήσεις των βακτηριδίων (Ευγενία Μπεζιτζογλου 2005).

Ο Philips Antoine van Leeuwenhoek γεννήθηκε στις 24 Οκτωβρίου 1632 και απεβίωσε στις 26 Αυγούστου 1723. Είναι γνωστός για την εργασία του σχετικά

με τη βελτίωση του μικροσκοπίου και για τη συμβολή του στη δημιουργία της μικροβιολογίας. (Wikipedia).

Όλα άρχισαν στο χώρο των αντιβιοτικών όταν ο Paul Ehrlich επινόησε τον όρο <<χημειοθεραπεία>> με σκοπό την προσδιορισμένη χρήση των αντιμικροβιακών ενώσεων για τη θεραπεία των μικροβιακών λοιμώξεων.

Το 1910 ο Paul Ehrlich ανακάλυψε το πρώτο φάρμακο με αντιμικροβιακές ιδιότητες (Salvarsan), το οποίο χρησιμοποιείται κατά της σύφιλης (YingZhangBaltimoreUSA).

Ο Paul Ehrlich γεννήθηκε 14 Μαρτίου 1854 και απεβίωσε στις 20 Αυγούστου 1915, ήταν μαθητής του Robert Koch και αφιέρωσε την καριέρα του στην ανακάλυψη παραγόντων που κατείχαν επιλεκτική τοξικότητα και που χαρακτηρίζονταν ως μαγικές σφαίρες (J. F. Prescottetal. 2000).



Εικόνα 3.2 Paul Ehrlich

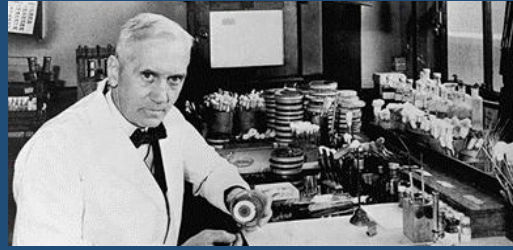


Εικόνα 3.3 Robert Koch

Ακολούθησε ο Alexander Fleming, ο οποίος στις 28 Σεπτεμβρίου 1928 ανακάλυψε την πενικιλίνη (πενικίλλιο), που είναι ένας μυκητώδης μεταβολίτης, σε ένα ατύχημα που συνέβη στο εργαστήριο του.

Πιο συγκεκριμένα, εκείνη την περίοδο μελετούσε τις ιδιότητες των σταφυλόκοκκων, αλλά από μια απροσεξία του τεχνικού του εργαστηρίου του κάποια δισκία μικροβιακών καλλιιεργειών δεν είχαν εμβαπτιστεί στο απορρυπαντικό, με αποτέλεσμα μετά από κάποιο χρονικό διάστημα να παρατηρήσει μια ζώνη από μύκητες περιμετρικά ελεύθερη από βακτήρια.

Ο Alexander Fleming γεννήθηκε στις 6 Αυγούστου 1881 και απεβίωσε στις 11 Μαρτίου 1955. Λόγω της ανακάλυψης της πενικιλίνης, παρέλαβε το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1945 (Wikipedia).



Εικόνα 3.4 Η απονομή του Βραβείου Νόμπελ (1945) Εικόνα 3.5 Ο Α. Fleming στο εργαστήριο του

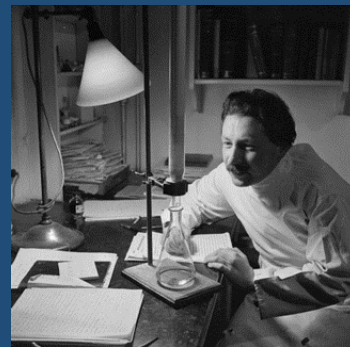
Μαζί με τους Ernst Chain και Howard Florey κατά την διάρκεια του δευτέρου Παγκοσμίου πολέμου οδηγήθηκαν στην «επανάσταση των αντιβιοτικών». Έτσι, πολλά από τα αντιβιοτικά είχαν περιγραφεί μέσα σε λίγα χρόνια από τη σύσταση της πενικιλίνης.

Ο Ernst Boris Chain γεννήθηκε στις 19 Ιουνίου 1906 και απεβίωσε τον Αύγουστο το 1979. Ήταν συναποδέκτης του Βραβείου Νόμπελ Ιατρικής για την ανακάλυψη της πενικιλίνης.

Ο Howard Florey Walter Baron Florey γεννήθηκε στις 24 Σεπτεμβρίου 1898 και απεβίωσε στις 21 Φεβρουαρίου 1968. Ήταν επίσης συναποδέκτης του Βραβείου Νόμπελ Ιατρικής για τον ρόλο του στην ανάπτυξη της πενικιλίνης (Wikipedia)



Εικόνα 3.6 Howard Florey Walter (κέντρο)



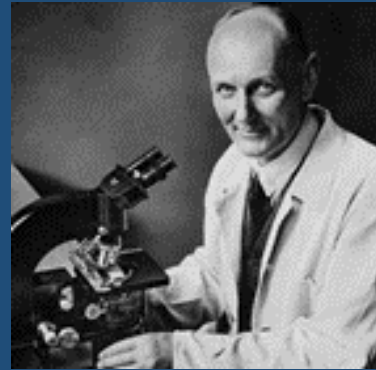
Εικόνα 3.7 Ernst Boris Chain

Έπειτα, ο Gerhard Domagk ανακάλυψε το 1935 την κατηγορία φαρμάκων των σουλφιδων – σουλφοναμιδών, το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο αντιβιοτικό για το οποίο έλαβε το Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1939 (Wikipedia), και ως εκ τούτου προετοίμαζε τον δρόμο για την ανακάλυψη των φαρμάκων που δρουν κατά της φυματίωσης όπως η ισονιαζίδη (Anti-TB drugs, Isoniazid) (YingZhangBaltimoreUSA).

Ο Gerhard Domagk γεννήθηκε στις 30 Οκτωβρίου 1895 και απεβίωσε στις 24 Απριλίου 1964 (Wikipedia).



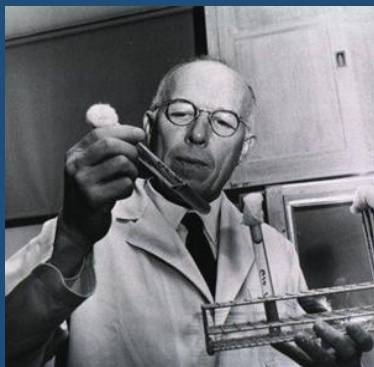
Εικόνα 3.8 Φαρμ. Σκευάσματα Σουλφοναμίδων



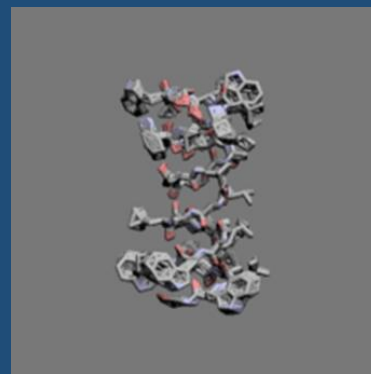
Εικόνα 3.9 Gerhard Domagk

Αργότερα, ο Rene Dubos έγινε ο πρώτος επιστήμονας που ανακάλυψε αντιβιοτικό μετά από την επιδίωξη του να αναζητήσει μικροοργανισμούς του εδάφους. Έτσι, το 1939 ο Rene Dubos ανακάλυψε την γραμισιδίνη (Gramicidin), η οποία ακόμη και σήμερα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δερματικών λοιμώξεων (YingZhangBaltimoreUSA).

Ο Rene Jules Dubos γεννήθηκε στις 20 Φλεβάρη 1901 και απεβίωσε στις 20 Φλεβάρη 1982. Έγινε γνωστός από την απομόνωση και την πρώτη επιτυχημένη δοκιμή των φυσικών αντιβιοτικών και συνέθεσε την φράση <<Σκέψου παγκόσμια, Δράσε τοπικά>> (Wikipedia).



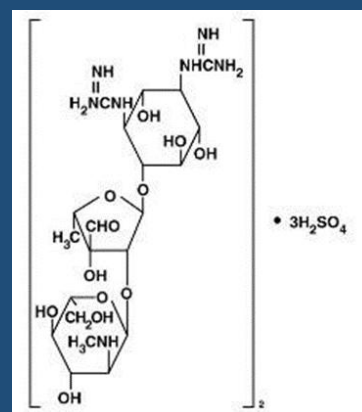
Εικόνα 3.10 Rene Dubos



Εικόνα 3.11 Η Στερεοδιάταξη της Γραμισιδίνης Α

Τελικά, το 1943 ανακαλύφθηκε η στρεπτομυκίνη που ήταν το πρώτο φάρμακο TB, από τον Selman Waksman και τον Albert Schatz. (Ying Zhang Baltimore USA).

Πιο συγκεκριμένα, με την επιστροφή στο εργαστήριό του ο Waksman μαζί με τον Schatz προσφέρθηκαν να αναλάβουν ένα αντιβιοτικό κατά του βακίλου που προκαλεί φυματίωση και άλλων Gram αρνητικών βακτηρίων που ευθύνονται για ασθένειες των οποίων τα παθογόνα είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Έτσι, μέσα σε τρεισήμισι μήνες



Εικόνα 3.12

Η Δομή της Στρεπτομυκίνης

είχαν εντοπίσει δύο συγγενικά στελέχη βακτήρια της συνομοταξίας *Actinomycetes* που σταμάτησαν την ανάπτυξη των βακίλων που προκαλούν την φυματίωση και άλλων Gram αρνητικών βακτηρίων.

Το ένα στέλεχος προήλθε από επίχρισμα στόματος μιας υγιούς πάπιας και το άλλο στέλεχος από το έδαφος. Συνεπώς το αντιβιοτικό που προέρχεται από αυτά τα δύο στελέχη ονομάζεται στρεπτομυκίνη (Wikipedia).

Το 1944 πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλο βαθμό μελέτες σε ζώα και δοκιμές για την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα ενάντια στη φυματίωση, τη βουβονική πανώλη, τη χολέρα, τον τυφοειδή πυρετό και άλλες ασθένειες που είναι ανθεκτικές στην πενικιλίνη, από την Merck στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ.

Ο Albert Schatz γεννήθηκε στις 2 Φεβρουαρίου 1920 και απεβίωσε στις 17 Γενάρη του 2005.

Ο Selman Avraham Waksman γεννήθηκε στις 22 Ιουλίου 1888 και απεβίωσε στις 16 Αυγούστου 1973. Τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ το 1952 για την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης, ενώ τότε τον αποκαλούσαν ευεργέτη της ανθρωπότητας, για το επίτευγμά του. Επίσης, ο S. A. Waksman ήταν ένας από αυτούς που επινόησαν τον όρο «αντιβιοτικά» (Wikipedia).





Εικόνα 3.13 A.Schatz (Αριστερά), S.A.Waksman(Δεξιά)

Αργότερα, ενώσεις κεφαλοσπορινούχων απομονώθηκαν για πρώτη φορά από καλλιέργειες βακτηρίων *Cephalosporium acremonium* που βρέθηκαν σε αποχέτευση στις εκβολές ανοιχτά των ακτών της Σαρδηνίας το 1948 από τον Ιταλό επιστήμονα Giuseppe Brotzu, ενώ η πρώτη κεφαλοτίνη ξεκίνησε από την Eli Lilly το 1964 (Emedexpert, 2015).



*Giuseppe Brotzu*

Εικόνα 3.14 Giuseppe Brotzu



Εικόνα 3.15 Giuseppe Brotzu

## **4. Η ΠΡΟΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΤΥΠΟ**

### **4.1 Η ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΕΚΤΡΕΦΟΜΕΝΑ ΖΩΑ**

Η χρήση αντιβιοτικών στα εκτρεφόμενα ζώα αυξάνεται δραματικά στις αναπτυσσόμενες, χώρες με αποτέλεσμα να γιγαντώνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση ανθεκτικών μικροβίων, όπως προειδοποιεί αμερικάνικη μελέτη.

#### **Η ΧΡΗΣΗ**

Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις στα περισσότερα εκτρεφόμενα ζώα, αφενός προλαμβάνουν την εκδήλωση ασθενειών, αφετέρου μπορούν να επιταχύνουν την ανάπτυξη των ζώων και να αυξήσουν το σωματικό βάρος τους (Θεόδωρος Λαϊνάς 2015).

Ωστόσο η ευρεία χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων στην κτηνοτροφία, σε ποσότητες πολύ μεγαλύτερες από ότι αντιστοιχούν στους ανθρώπινους ασθενείς, ευνοεί την εξάπλωση ανθεκτικών βακτηρίων και απειλεί να

καταστήσει άχρηστα αυτά τα πολύτιμα φάρμακα για την προστασία της ανθρώπινης υγείας.

### Η ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ

Η Ευρωπαϊκή Ένωση απαγόρευσε τη χρήση αντιβιοτικών για την πάχυνση των ζώων το 2006, και έκανε πιο αυστηρούς τους κανόνες για την κτηνιατρική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων (Θεόδωρος Λαϊνάς 2015).

Στην Αμερική τα πράγματα δεν είναι το ίδιο αυστηρά. Στις ΗΠΑ δεν έχει τεθεί εκτός νόμου η χρήση των αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία ως αυξητικών παραγόντων (HEALTHY LIVING 2015).

Σε πολλές χώρες όμως, η χρήση αντιβιοτικών αυξάνεται στον κλάδο της κτηνοτροφίας. Σύμφωνα με μελέτη ειδικών του πανεπιστημίου Πρίνστον, των Αμερικανικών Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας και του Διεθνούς Ινστιτούτου Κτηνοτροφικής Έρευνας (ILRI), η χρήση αντιβιοτικών σε εκτρεφόμενα ζώα αναμένεται να αυξηθεί κατά τα δύο τρίτα (2/3) από το 2010 έως το 2030. (Θεόδωρος Λαϊνάς 2015).

Σε αναδυόμενες οικονομίες όπως η Κίνα, η Ινδία, η Βραζιλία και η Ρωσία, η χρήση τους προβλέπεται να διπλασιαστεί το ίδιο διάστημα. Η συστηματική χρήση αντιβιοτικών σε χαμηλές δόσεις <<δημιουργεί τις ιδανικές συνθήκες για την εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων>> δήλωσε στο Reuters ο Τιμ Ρόμπινσον, μέλος της ερευνητικής ομάδας στο ILRI.

### Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Βακτήρια όπως η σαλμονέλα (*Salmonella spp*) και η *E. Coli* έχουν ήδη αρχίσει να εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά όπως επισημάνθηκε.

Οι μικροοργανισμοί αυτοί μπορούν να περάσουν στον άνθρωπο μέσω μολυσμένων τροφίμων ή με την άμεση επαφή.

Όπως αναφέρουν οι ερευνητές στην επιθεώρηση {PNAS} η Ασία είναι η ήπειρος που εγείρει τις μεγαλύτερες ανησυχίες, καθώς η ζήτηση για ζωικά προϊόντα αυξάνεται ταχύτατα, ενώ οι κανονισμοί για τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων είναι ανύπαρκτοι, ελλιπείς ή δεν εφαρμόζονται στην πράξη.

Η κτηνοτροφική βιομηχανία της Κίνας εκτιμάται ότι θα καταναλώνει σύντομα το ένα τρίτο (1/3) της παγκόσμιας παραγωγής αντιβιοτικών. Οι τέσσερις χώρες με τις μεγαλύτερες εκτιμώμενες αυξήσεις αντιβιοτικών σε ζώα έως το 2030 είναι: η Μιανμάρ (205%), η Νιγηρία (163%), το Περού (160%) και το Βιετνάμ (157%). (Θεόδωρος Λαϊνάς 2015).

### ANTIBIOTIKA KAI ANΘEKTIKOTHTA MIKPOBIOY

Τα βακτήρια που δεν μπορούν να εξουδετερώσουν τα φάρμακα πολλαπλασιάζονται και βρίσκουν τον δρόμο προς το περιβάλλον μέσα από το νερό, τα ούρα και τα περιττώματα των ζώων. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και μέσω της διατροφής.

Η αύξηση των αντιβιοτικών σε μεγάλο βαθμό καθοδηγείται από το κοτόπουλο και το χοιρινό κρέας και όχι τόσο από τα βοοειδή. Τα κοτόπουλα και οι χοίροι είναι πιο εύκολο να αναπτυχθούν πιο ταχύτερα σε στενούς χώρους, παρά οι αγέλες βοοειδών που χρειάζονται περισσότερο χρόνο και χώρο.

<<Η χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα είναι μια τραγωδία που έχει πιο άμεση επίδραση και από την αλλαγή του κλίματος>>, δήλωσε ο Thomas Van Boeckel, οικολόγος στο πανεπιστήμιο του Πρίνστον (HEALTHY LIVING 2015)



Εικόνα 8.1 Πτηνοτροφείο με νεοσσούς

Εικόνα 8.2 Σύγχρονο χοιροστάσιο για χοιρομητέρες

#### 4.2 Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

«Υπάρχει κίνδυνος κάποιος ο οποίος δεν γνωρίζει να πάρει ανεπαρκή δόση αντιβιοτικών, κάτι που όχι απλώς δεν θα σκοτώσει τα μικρόβια, αλλά θα τα κάνει πιο ανθεκτικά» είχε πει ο Αλέξανδρος Φλέμινγκ, ο πατέρας της πενικιλίνης, στον λόγο του κατά την παραλαβή του βραβείου Νόμπελ το 1945.

Η προφητεία του δεν είχε σχολιαστεί τότε, αλλά σήμερα η εξελικτική πορεία των βακτηρίων και η αλόγιστη και η κακή χρήση των αντιβιοτικών οδήγησαν τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) να εκπέμψει σήμα SOS δίνοντας στη δημοσιότητα την πρώτη σχετική έκθεση.

«Οδηγούμαστε στη μετά τα αντιβιοτικά εποχή, κατά την οποία κοινές λοιμώξεις και μικρά τραύματα που επί δεκαετίες ήταν θεραπεύσιμα μπορούν και πάλι να σκοτώσουν», εξηγεί ο Κέιτζι Φουκούντα, βοηθός γενικός διευθυντής του ΠΟΥ και αρμόδιος για την ασφάλεια της δημόσιας υγείας.

Σύμφωνα με όσα αναφέρει η έκθεση του οργανισμού, η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά μπορεί δυνητικά να εμφανισθεί στους πάντες, σε οποιαδήποτε

ηλικία, σε οποιαδήποτε χώρα. Το πρόβλημα είναι ότι αποτελεί πλέον μεγάλη απειλή για τη δημόσια υγεία, οι συνέπειες της οποίας θα είναι καταστροφικές.

Χαρακτηριστικό για το ευρύ κοινό, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, είναι το παράδειγμα της βλεννόρροιας, μιας απλής σεξουαλικά μεταδιδόμενης ασθένειας, η οποία όμως πλέον τείνει να μετατραπεί και πάλι σε άκρως επικίνδυνη και θανατηφόρο νόσο, αφού δεν την «πιάνουν» τα αντιβιοτικά.

Σύμφωνα με την έκθεση του ΠΟΥ, τουλάχιστον σε δέκα χώρες - Αυστρία, Αυστραλία, Βρετανία, Καναδάς, Γαλλία, Ιαπωνία, Νορβηγία, Σουηδία, Βόρεια Αφρική και Σλοβενία - υπάρχουν ασθενείς με βλεννόρροια που δεν μπορούν να θεραπευτούν με κανένα φάρμακο. Υπενθυμίζεται ότι η θεραπεία ήταν (και είναι σήμερα στην Ελλάδα) μια απλή ένεση πενικιλίνης.

Ένα από τα γνωστότερα υπερμικρόβια, το MRSA (Χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ανθεκτικός στη μεθικιλίνη) υπολογίζεται πως στοιχίζει κάθε χρόνο τη ζωή σε περίπου 19.000 ανθρώπους στις ΗΠΑ. Το υπερμικρόβιο αυτό σκοτώνει πολύ περισσότερους από ότι ο ιός του HIV. Ανάλογος είναι και ο αριθμός των νεκρών στην Ευρώπη από το ίδιο μικρόβιο.

Όπως διευκρινίζουν οι υπεύθυνοι του ΠΟΥ, όταν στη δεκαετία του '80 είχαν διατεθεί για πρώτη φορά τα φάρμακα αυτά, η ανθεκτικότητα ήταν σχεδόν μηδενική. Όμως τώρα υπάρχουν χώρες σε πολλά μέρη του κόσμου που σήμερα είναι αναποτελεσματικά, σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις.

### ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους ένα βακτήριο μπορεί να γίνει ανθεκτικό στα αντιβιοτικά. Κάποια έχουν την ιδιότητα να εκκρίνουν ένζυμα τα οποία καταστρέφουν την αντιβίωση. Μερικά έχουν μηχανισμό που εμποδίζει το αντιβιοτικό να περάσει στο κύτταρο τους. Κάποια άλλα αποβάλλουν το αντιβιοτικό προτού προλάβει να τα βλάψει.

Η αντίσταση στα νέα φάρμακα δημιουργείται με μετάλλαξη στελεχών των μικροβίων, τα οποία αναγνωρίζουν τα αντιβιοτικά και μεταλλάσσονται για να επιβιώσουν (ΙΩΑΝΝΗΣ ΔΕΒΕΤΖΟΓΛΟΥ 2014).

#### 4.3 Η ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΓΡΟΤΙΚΑ ΖΩΑ

Στους χοίρους και σε άλλα παραγωγικά ζώα τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ως αυξητικοί παράγοντες και συνήθως χωρίς κτηνιατρική συνταγή.

Ανεξέλεγκτη χορήγηση αντιβιοτικών και αντιβακτηριακών φαρμάκων στα βοοειδή, στους χοίρους, στα πτηνά και σε άλλα παραγωγικά ζώα θέτει σε κίνδυνο την δημόσια υγεία. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως ως αυξητικοί παράγοντες και συχνά χορηγούνται χωρίς κτηνιατρική συνταγή.

Όπως επισημαίνουν ειδικοί επιστήμονες, το φαινόμενο αυτό έχει λάβει μεγάλες διαστάσεις, καθώς παρατηρείται όχι μόνο στην Ελλάδα αλλά και σε άλλα ευρωπαϊκά κράτη από όπου η χώρα μας εισάγει νωπό και κατεψυγμένο κρέας. (Έλενα Φυντανίδου 2003).

Άλλωστε, η Ελλάδα «φιγουράρει» στην ένατη θέση ως εισαγωγική χώρα σε κρέας, ενώ η εγχώρια παραγωγή γάλακτος δεν καλύπτει ούτε το πενήντα τοις εκατό (50%) των αναγκών.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει ήδη αποσύρει μεγάλο αριθμό των εν λόγω φαρμακώχων προϊόντων, ενώ ως το 2005 αναμενόταν να έχουν αποσυρθεί όσοι αυξητικοί παράγοντες είχαν απομείνει.

Παρά τις απαγορεύσεις, τα περισσότερα αντιβιοτικά και αυξητικοί παράγοντες κυκλοφορούν σε χώρες της Ευρώπης (συνεχή κρούσματα σε Αυστρία και Γαλλία) και εισάγονται στην Ελλάδα ως προσθετικά ζωοτροφής, με αποτέλεσμα να μην διενεργούνται οι απαραίτητοι έλεγχοι από τις αρμόδιες κτηνιατρικές υπηρεσίες και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ).

Η σχέση της αλόγιστης χορήγησης αντιβιοτικών στα παραγωγικά ζώα με την δημόσια υγεία διαπιστώνεται και από πρόσφατους ελέγχους που έγιναν σε χοίρους από κτηνοτροφικές μονάδες της χώρας.

Συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν στελέχη μικροβίων ανθεκτικά σε υψηλό ποσοστό έναντι αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται και από τον άνθρωπο (Έλενα Φυντανίδου 2003).

Συνεπώς, οι ειδικοί συμπέραναν ότι ο καταναλωτής τέτοιων ζωικών προϊόντων είναι πιθανόν, αν μολυνθεί από κάποια ασθένεια, να μην μπορεί να θεραπευθεί με τη χορήγηση των αντιβιοτικών, διότι θα διαθέτει στελέχη μικροβίων ανθεκτικά σε αυτά τα φάρμακα.

«Η κατάσταση αυτή έχει δημιουργήσει τεράστια υγειονομικά προβλήματα, καθώς τα αντιβιοτικά που προορίζονται για τον άνθρωπο δεν μπορούν να χτυπήσουν τους επικίνδυνους παθογόνους μικροοργανισμούς που προκαλούν λοιμώξεις», δηλώνει στο *Βήμα* ο καθηγητής στο τμήμα κτηνιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Σπ. Κυριάκης.

Ο διευθυντής της Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου «Ερυθρός» κ. Μ. Λαζανάς προσθέτει ότι από την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών στα βοοειδή, στους χοίρους και στα πτηνά κάποιοι μικροοργανισμοί δημιουργούν ανθεκτικά στελέχη και επιβιώνουν. Αυτοί οι μικροοργανισμοί είναι δυνατόν να προκαλέσουν λοιμώξεις στον καταναλωτή. Ο ασθενής θα θεραπευθεί με ιδιαίτερη δυσκολία.



«Αυτό μπορεί να συμβεί με τη σαλμονέλα, ενώ έχει ήδη συμβεί με τον εντερόκοκκο. Οι ασθενείς θεραπεύονται δύσκολα ακόμη και με τη χορήγηση πολύ προωθημένων αντιβιοτικών», τονίζει.

Οι αρμόδιοι υπάλληλοι του ΕΟΦ επισημαίνουν ότι το πρόβλημα δεν εντοπίζεται τόσο στην Ελλάδα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μεγάλες κτηνοτροφικές μονάδες, όσο σε άλλες χώρες της Ευρώπης από τις οποίες η Ελλάδα εισάγει κρέας (Έλενα Φυντανίδου 2003).

Έτσι, ο αριθμός των κτηνοτροφικών και αντιβακτηριδιακών που διακινούνται στη χώρα μας, σύμφωνα με επίσημα στοιχεία που διαθέτει ο ΕΟΦ, δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλος.

Τα επίσημα στοιχεία δείχνουν ότι πέρυσι πήγαν σε κτηνοτροφικές μονάδες 446.000 κιλά αντιβιοτικά, σε εταιρείες που παράγουν ζωοτροφές 42.000 κιλά, στη λιανική πώληση 31.000 κιλά, ενώ διακινήθηκαν 147.000 κιλά πενικιλίνης. «Τα στοιχεία αυτά δεν είναι ασφαλή, διότι πολλά αντιβιοτικά εισάγονται στην Ελλάδα ως ζωοτροφές. Αυτά, όταν προέρχονται από χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, δεν περνούν καν από τελωνείο», σημειώνει ο κ. Κυριάκης, και προσθέτει: «Από τα παραγόμενα από την παγκόσμια φαρμακευτική βιομηχανία αντιβιοτικά – αντιβακτηριακά το 50% χρησιμοποιείται στην ιατρική του ανθρώπου, απειροελάχιστη ποσότητα στην κτηνιατρική των ζώων συντροφιάς και 48% περίπου στα παραγωγικά ζώα»!

Όπως επισημαίνει ο καθηγητής, ενώ υπάρχει αυστηρότατη νομοθεσία για τη χρήση της κτηνιατρικής συνταγής και ελέγχου στις εκτροφές παραγωγικών ζώων των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, στην Ελλάδα ως σήμερα η χορήγηση αυτών των φαρμάκων είναι σχεδόν ανεξέλεγκτη. «Είναι σπάνιο φαινόμενο» τονίζει, «να βρεθεί ελληνική εκτροφή η οποία να τηρεί αρχείο χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων, να κρατάει συνταγές για ένα χρόνο μετά τη χρήση τους, και ο υπεύθυνος ιδιώτης κτηνίατρος της εκτροφής, που οδηγεί στο σφαγείο τα ζώα, να κατέχει πιστοποιητικό για το πότε πήραν φάρμακα τελευταία φορά, παρόλο που όλες οι εκθέσεις των επιθεωρητών της Ευρωπαϊκής Επιτροπής έχουν καταγράψει αυτή τη μεγάλη αδυναμία που αφορά κυρίως την προστασία της δημόσιας υγείας».

Μολονότι υπάρχει κοινοτική οδηγία από το 1997, η οποία έχει υιοθετηθεί από την Ελλάδα και προβλέπει την υποχρεωτική παρουσία ιδιώτη κτηνιάτρου που επιβλέπει όλες τις υγειονομικές διαδικασίες στο στάβλο και όλη του τη δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης φαρμάκων, εν τούτοις αυτή δεν έχει εφαρμοστεί ακόμη στις ελληνικές εκτροφές βοοειδών και χοίρων.

«Επομένως οι δύο βασικές σύγχρονες αρχές της προστασίας του καταναλωτή που αφορούν την πλήρη διαφάνεια στο στάβλο και την ιχνηλασιμότητα του παραγόμενου ζωοκομικού προϊόντος για ανθρώπινη κατανάλωση δεν εφαρμόζονται, ή εφαρμόζονται με μεγάλες ατέλειες στην Ελλάδα» δηλώνει ο κ. Κυριάκης.

#### ΟΙ ΧΩΡΕΣ-ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Ορισμένες χώρες που αποτελούν πρότυπα στον έλεγχο, ο οποίος ξεκινάει από το στάβλο και καταλήγει... στο πιάτο μας, είναι η Σουηδία και η Δανία, ενώ η Γερμανία και η Γαλλία προχωρούν ταχύτατα προς αυτή την κατεύθυνση.

Σύμφωνα με τον καθηγητή κ. Σπ. Κυριάκη, σε λίγο καιρό θα εισέρχονται πιστοποιημένα προϊόντα, κυρίως κρέας και γάλα, «που θα δώσουν άλλη μία χαριστική βολή στη φθίνουσα ελληνική κτηνοτροφία, όπου οι εισαγωγές κτηνοτροφικών προϊόντων έχουν ξεπεράσει κατά πολύ τις αντίστοιχες του πετρελαίου». «Η κατάσταση στην ελληνική κτηνοτροφία» προσθέτει «είναι δραματική και αποτελεί το πρώτο πρόβλημα της ελληνικής οικονομίας».

Δυσοίωνο είναι κατά τον κ. Κυριάκη και το μέλλον της ελληνικής παραγωγής αιγοπροβάτων, η οποία έχει και οικολογικά χαρακτηριστικά. Όπως αναφέρει, «αν δεν παραχθεί υγειονομικά αποδεκτό γάλα, σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το μέλλον της είναι αβέβαιο» (Έλενα Φυντανίδου 2003)

#### 4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Ανάμεσα σε πολλές άλλες αιτίες είναι και η χορήγηση αντιβιοτικών θεραπευτικά, σε ζώα που προορίζονται για σφαγή και τη διατροφή του ανθρώπου. Επίσης αντιβιοτικά χορηγούνται ως αυξητικοί παράγοντες στο σιτηρέσιο των ζώων αυτών, ως επί το πλείστον σε αγελάδες και μόσχους- «φυσικά δεν εννοώ ότι γίνεται και στην Ελλάδα, αλλά είναι μια παγκόσμια πρακτική» δηλώνει ο Π. Γροσομανίδης (κτηνίατρος).

Φυσικά, τα αντιβιοτικά αυτά δεν απορροφούνται από το έντερο, αλλά δρουν στην εντερική χλωρίδα των ζώων αυτών. Ορισμένα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά που περιέχει μια τροφή.

Η πιθανή μόλυνση του κρέατος έρχεται σε επαφή με τους ανθρώπους και μπορεί να μεταδοθεί η ανθεκτικότητα σε αντίστοιχα μικρόβια σε ένα απρόσεχτο άτομο

ή στο νοσοκομείο και να διασταυρωθεί η ανθεκτικότητα αυτή με άλλα νοσοκομειακά στελέχη μικροβίων με συνέπεια να δημιουργηθεί ένας φαύλος κύκλος.

Οι κτηνίατροι είναι υποχρεωμένοι να χρησιμοποιούν φάρμακα, και στην περίπτωση αυτή αντιβιοτικά, όσο το δυνατόν στενού φάσματος, αφού πρώτα διαπιστώσουν εργαστηριακά την καταλληλότητα τους. Να μην επιτρέπουν τη σφαγή ζώων που έχουν υποστεί αντιβιοθεραπεία είτε παρεντερικά, είτε δι' άλλης οδού χορήγησης (ενδομαστικά, ενδομήτρια) πριν παρέλθουν τουλάχιστον 3 με 10 ημέρες από τη χρήση των αντιβιοτικών.

Θα πρέπει οι κτηνίατροι να συμβουλεύουν και να πείθουν τους κτηνοτρόφους, επισημαίνοντας πόσο επιζήμιοι μπορεί να αποβούν στους συνανθρώπους μας εάν δεν ακολουθούν τις χρήσιμες οδηγίες που τους δίδονται. Το ίδιο ισχύει και για τους κτηνιάτρους των μικρών ζώων συντροφιάς, όπου η χρήση των αντιβιοτικών πρέπει να γίνεται με φειδώ και κατόπιν εργαστηριακής εξέτασης (απομόνωση ενδεχομένως του μικροβίου, αντιβιογράμμα κλπ), διότι και αυτά τα ζώα έρχονται σε επαφή με τον άνθρωπο, και μάλιστα σε πολύ στενή επαφή. Ένας μικροοργανισμός που έχει αναπτύξει ανθεκτικότητα μπορεί να μεταφερθεί και στον άνθρωπο ή αντίστροφα (Παναγιώτης Γροσομανίδης 2009).

#### 4.5 ΔΗΜΟΣΙΑ ΑΠΕΙΛΗ ΤΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Απειλή για τη διαίωνιση του ανθρώπινου είδους αποτελούν τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, σύμφωνα με πρόσφατη βρετανική μελέτη που δόθηκε στη δημοσιότητα.

Ειδικότερα, οι Βρετανοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι μέχρι το 2050 δέκα εκατομμύρια άνθρωποι κατ'έτος σε ολόκληρο τον κόσμο θα πεθάνουν εξαιτίας των ανθεκτικών βακτηρίων, ενώ το κόστος αντιμετώπισης της διαμορφούμενης κατάστασης θα ξεπεράσει τα εκατό τρισεκατομμύρια δολάρια. Από αυτή την αιτία περισσότεροι άνθρωποι που χάνουν σήμερα τη ζωή τους από αυτούς που πεθαίνουν από καρκίνο.

Η ανάλυση δόθηκε στη δημοσιότητα από τον επικεφαλής της ομάδας αντιμικροβιακής αντοχής, οικονομολόγο Τζίμ Ο' Νιλ. Η μείωση του πληθυσμού

και οι υπόλοιπες συνέπειες της ύπαρξης ανθεκτικών βακτηρίων θα περιορίσουν το παγκόσμιο ΑΕΠ ανάμεσα σε 2% και 3,5%.

Μεγαλύτερο πρόβλημα πρόκειται να προκαλέσουν τα ανθεκτικά στελέχη της φυματίωσης, της ελονοσίας και της *Escherichia coli*. Ήδη σήμερα τα βακτήρια αυτά προκαλούν πενήντα χιλιάδες θανάτους σε Ευρώπη και ΗΠΑ κάθε χρόνο και αν η κατάσταση δεν αντιμετωπιστεί ριζικά, ο αριθμός των θανάτων θα δεκαπλασιαστεί μέχρι το 2050.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πληθώρα χειρουργικών επεμβάσεων αλλά και άλλων ιατρικών πράξεων στηρίζονται στην ύπαρξη αποτελεσματικών αντιβιοτικών.

Εγχειρήσεις όπως οι καισαρικές τομές, οι αντικαταστάσεις ισχίου, οι μεταμοσχεύσεις, ακόμα και η χημειοθεραπεία, θα γίνουν ιδιαίτερα επικίνδυνες, αν όχι αδύνατες, αν τα αντιβιοτικά δεν έχουν αποτέλεσμα.

Οι επιστήμονες - υπογράμμισε ο Ό Νιλ - πιστεύουν ότι τα ανθεκτικά βακτήρια θα αποτελέσουν βαχυπρόθεσμα πρόβλημα και μάλιστα σοβαρότερο από αυτό της κλιματικής αλλαγής και της υπερθέρμανσης του πλανήτη. Επίσης, η ανάλυση των τελευταίων στοιχείων καταλήγει ότι η αντιμετώπιση του προβλήματος στην παρούσα φάση του θα είναι πολύ λιγότερο δαπανηρή από την πλήρη αδράνεια, ενώ διατυπώθηκαν και αισιόδοξες σκέψεις για την πραγματοποίηση κάποιων βημάτων προς τη σωστή κατεύθυνση (Καθημερινή-Επιστήμη 2014)

Ανάμεσα σε αυτά που πρέπει να γίνουν είναι να συναφθούν συνεργασίες μεταξύ πανεπιστημιακών ιδρυμάτων και των επιχειρήσεων βιοτεχνολογίας για νέα εμβόλια και φαρμακευτικά σκευάσματα, αλλά και εναλλακτικές θεραπείες με αντισώματα (Καθημερινή-Επιστήμη 2014).

### ΑΝΑΓΚΑΙΕΣ ΟΙ ΕΠΕΝΔΥΣΕΙΣ

Η Λόρα Πίντοκ, καθηγήτρια Μικροβιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ, πραγματοποιεί έρευνα στα ανθεκτικά βακτήρια *Escherichia coli* και της σαλμονέλας που ευθύνονται για πολλές λοιμώξεις. Ελπίζει με την ερευνά της να βρει με ποιο τρόπο μπαίνει σε λειτουργία ο μηχανισμός τους και πώς αποτρέπουν το κύτταρο από το να αποδιώξει, ενώ ελπίζει ότι θα μπορέσει να

βρει και μόρια τα οποία έχουν ανάλογη δράση, κάνοντας τα βακτήρια και πάλι ευαίσθητα στα αντιβιοτικά (Καθημερινή-Επιστήμη 2014).

Η εξάπλωση θανατηφόρων υπερμικροβίων που διαφεύγουν ακόμη και των πιο ισχυρών αντιβιοτικών δεν αποτελεί πλέον μια πρόβλεψη, αλλά λαμβάνει χώρα αυτή τη στιγμή σε όλο το κόσμο, ανακοίνωσαν αξιωματούχοι του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (Τα Νέα - Κόσμος 2014).

Πολύ λίγα νέα αντιβιοτικά έχουν αναπτυχθεί και βγει στην αγορά τις τελευταίες δεκαετίες, και η δημιουργία και άλλων έχει μετατραπεί πλέον σε κούρσα με τον χρόνο, καθώς οι βακτηριακές λοιμώξεις εξελίσσονται όλο και περισσότερο σε υπερμικρόβια ανθεκτικά ακόμη και στα πιο ισχυρά φάρμακα ύστατης καταφυγής που χορηγούνται σε ακραίες περιπτώσεις (Τα Νέα - Κόσμος 2014).

Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών επέφερε αύξηση της επιβίωσης εκατομμυρίων ανθρώπων και μείωσε σημαντικά την απειλή από μολυσματικές ασθένειες. Η αισιοδοξία από την εποχή της ανακάλυψής τους έχει μετριαστεί μετά από την εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Σήμερα, πολλά παθογόνα βακτήρια χαρακτηρίζονται από αντοχή και πολυανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, με συνέπεια η μικροβιακή αντοχή να αποτελεί απειλή για τη Δημόσια Υγεία, όχι μόνο σε εθνικό αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο (Biomagazine - Biohealth 2015).

Πρόκειται για ένα σύνθετο πρόβλημα, που προκύπτει κυρίως από την αλόγιστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών στον άνθρωπο και στα ζώα, την έλλειψη νέων φαρμάκων και τις πολύ συχνές πλέον μετακινήσεις πληθυσμών και ασθενών.

Ιδιαίτερα το τελευταίο οδηγεί σε παγκοσμιοποίηση των ανθεκτικών μικροοργανισμών σε πολλαπλά αντιβιοτικά (multi-drug resistant organisms - MDROs), και στον περιορισμό της δράσης φαρμάκων που προηγουμένως θεωρούνταν ότι είναι εξαιρετικά δραστικά.

Λοιμώξεις που οφείλονται σε πολυανθεκτικά στελέχη αποτελούν μια σημαντική ανησυχία για τα περισσότερα νοσοκομεία και μονάδες υγειονομικής περίθαλψης, καθώς συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και εκτοξεύουν τις δαπάνες για την υγεία (Biomagazine - Biohealth 2015).

Προκειμένου να αποτραπεί ή να επιβραδυνθεί η εμφάνιση αντοχής μεταξύ μικροοργανισμών, απαιτείται κατάλληλη διαχείριση τόσο σε επίπεδο ατομικής ιατρικής φροντίδας όσο και σε επίπεδο κρατικής μέριμνας, με τη λήψη κατάλληλων πληθυσμιακών μέτρων.

Η ανακάλυψη και η εξάπλωση της χρήσης των αντιβιοτικών, από τις αρχές του περασμένου αιώνα, βοήθησαν στη διάσωση εκατομμυρίων ανθρώπων και στη σημαντική μείωση της απειλής από μολυσματικές ασθένειες (Biomagazine – Biohealth 2015)

Εμπνευστής του ονόματός τους ήταν ο Selman Abraham Waksman, Ουκρανο-Αμερικανός βιοχημικός και μικροβιολόγος, γνωστός και ως πατέρας των αντιβιοτικών.

Πολυανθεκτικός καλείται ένας μικροοργανισμός όταν α) είναι ανθεκτικός σε περισσότερες από τρεις ομάδες αντιβιοτικών του φάσματός του, β) εμπλουτίζεται με πολλούς μηχανισμούς αντοχής και γ) εμπλουτίζεται με νέους ή και επικίνδυνους μηχανισμούς αντοχής (Biomagazine – Biohealth 2015).

Η λανθασμένη χρήση και η υπερβολική κατανάλωση των αντιβιοτικών στη θεραπεία των λοιμώξεων στους ανθρώπους και στην κτηνοτροφία, η βιομηχανοποιημένη παραγωγή ζωικών προϊόντων, η διαφήμιση των φαρμακευτικών προϊόντων, η αδυναμία ανεύρεσης νέων αντιβιοτικών συνδυασμών, ο κλειστός χώρος των νοσοκομείων και η αύξηση των μετακινήσεων πληθυσμών και ασθενών διεθνώς, είχαν ως συνέπεια την παγκοσμιοποίηση των ανθεκτικών σε πολλαπλά αντιβιοτικά μικροοργανισμών, MDROs, και τον περιορισμό της δράσης φαρμάκων, που προηγουμένως θεωρούνταν εξαιρετικά δραστικά".

Μέχρι τη δεκαετία του 1950, δεν ήταν σαφές πώς τα βακτήρια αποκτούν ανθεκτικότητα στα φάρμακα. Πρώτος, ο Joshua Lederberg κατέδειξε την προϋπαρξη «μεταλλαγμένων»- ανθεκτικών βακτηρίων και την επιλογή από τα αντιβιοτικά των συγκεκριμένων μικροοργανισμών.

Στη συνέχεια το 1988, ο John Cairns απέδειξε για πρώτη φορά την ύπαρξη «προσαρμοστικών μεταλλάξεων» ακόμη και σε μη αναπτυσσόμενα-για όποιο

λόγο- βακτήρια, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης αυτών στα αντιβιοτικά (Biomagazine – Biohealth 2015).

#### 4.6 ESCHERICHIA COLI: ENA ANΘΕΚΤΙΚΟ ΒΑΚΤΗΡΙΟ

Η αντοχή του *Escherichia coli* στα αντιβιοτικά καθιστά το βακτήριο ιδιαίτερα επικίνδυνο για την ανθρώπινη ζωή, ενώ αμερικανοί ερευνητές ισχυρίζονται πως η μάχη ενάντια στην αντίσταση των μικροβίων στα φάρμακα είναι ένας πόλεμος τον οποίο θα χάσουμε. Εντάσσεται στην αλματώδη αύξηση των τροφιμογενών νοσημάτων που παρατηρείται όχι μόνον στην Ευρώπη, αλλά και στην Αμερική. (Γεωργία Λινάρδου 2011)

Περίπου ένα μήνα πριν από την εμφάνιση του πρώτου κρούσματος στη βόρεια Γερμανία, το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμοδών Νοσημάτων της Αμερικής προειδοποιούσε για την επικινδυνότητα στελεχών του *Escherichia coli* και την ανησυχητική αύξηση των κρουσμάτων κυρίως το 2010.

Στο στόχαστρο των ερευνών ήταν το στέλεχος 0157 H7, το οποίο μέχρι τώρα τουλάχιστον χαρακτηρίζονταν ως το πιο επικίνδυνο και με βάση τους επιστήμονες είχε συνδεθεί με την κατανάλωση κρέατος και ζωικών προϊόντων,



όχι όμως φρέσκων λαχανικών όπως συμβαίνει τώρα με το νεότερο στέλεχος 0104.

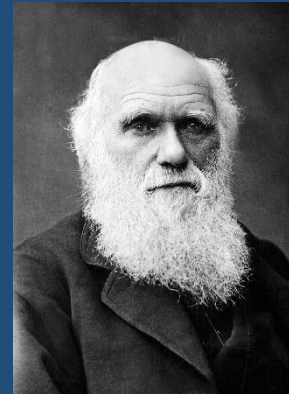
Αν τελικά αποδειχθεί στα εργαστήρια πως η πηγή του 0104 ήταν τελικά οι φύτες των φασολιών, όπως ισχυρίζονται πλέον οι γερμανικές αρχές, γίνεται κατανοητή η εξέλιξη στην εξάπλωση της αλυσίδας των στελεχών του *Escherichia coli*, που, ενώ είναι ένα καθ' όλα αθώο κολοβακτηρίδιο που βρίσκεται στον οργανισμό μας, κάτω υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να αποβεί και μοιραίο (Γεωργία Λινάρδου 2011).

Η τελευταία «ενοχοποίηση» των Γερμανών αφορά σε μία φάρμα βιολογικών προϊόντων στο Ίζλεν κοντά στο Αμβούργο. Ο ιδιοκτήτης της, Κλάους Βέρμπεκ, παράγει φύτες φασολιών, ρόκα και άλλα λαχανικά τα οποία και διανέμει σε εστιατόρια και σουπερμάρκετ, σε διάφορες περιοχές της Γερμανίας, ανάμεσά τους και το Αμβούργο. Πάντως, ο Βέρμπεκ υποστηρίζει πως δεν χρησιμοποιεί ζωικά λιπάσματα στο κτήμα του, ισχυρισμός ο οποίος αν επιβεβαιωθεί στα εργαστήρια, περιπλέκει ακόμη περισσότερο το «μυστήριο» για το νέο μεταλλαγμένο στέλεχος και ό, τι αυτό συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία και τις λεγόμενες διατροφικές επιδημίες (Γεωργία Λινάρδου 2011)

Πριν από λίγες ημέρες, μία γερμανίδα ευρωβουλευτής, η Ρεμπέκα Χαρμς, αφού κατηγόρησε Ευρώπη και Γερμανία για πλήρη ανετοιμότητα στο θέμα, εστιάζοντας την παρέμβασή της κατά τη διάρκεια ομιλίας στο Ευρωκοινοβούλιο, στην ανεξέλεγκτη χρήση αντιβιοτικών στη διατροφή των ζώων. Είναι τυχαίο πως το νέο στέλεχος του *Escherichia coli* παρουσιάζει ισχυρή ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά;

Πριν από περίπου δύο χρόνια, μία έρευνα υποστήριζε ότι με δεδομένο πως τα βακτήρια μπορούν να αναμείξουν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και αυτή η ανθεκτικότητα μπορεί να μεταφερθεί σε άλλα βακτήρια, υπάρχει ο κίνδυνος βακτήρια που βρίσκονται φυσιολογικά στο περιβάλλον να αναμείξουν αντοχή στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών. Αυτή η αντίσταση μπορεί με τη σειρά της να περάσει σε βακτήρια που προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο και στα ζώα, κάνοντας έτσι πιο δύσκολο τον έλεγχο των βακτηριακών λοιμώξεων (Γεωργία Λινάρδου 2011)

Τον περασμένο Ιανουάριο δόθηκε στη δημοσιότητα ακόμη μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, η οποία διαπίστωνε το ίδιο πράγμα. Και εξηγούσε τι σημαίνει αυτό στην πράξη: Αν ένας άνθρωπος προσβληθεί από σταφυλόκοκκο, σαλμονέλα, εντεροβακτηρίδιο, να μην υπάρχει αντιβιοτικό για να αντιμετωπίσει τη μόλυνση! Χαρακτηριστικά αναφέρουμε πως όσα στελέχη του κολοβακτηριδίου *Escherichia coli* εντοπίστηκαν σε κοτόπουλα, είχαν υψηλή αντίσταση ακόμη και στα πλέον ισχυρά αντίδοτα που αυτή τη στιγμή διαθέτει η επιστήμη, όπως είναι η σιπροφλοξασίνη!



## 5. Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

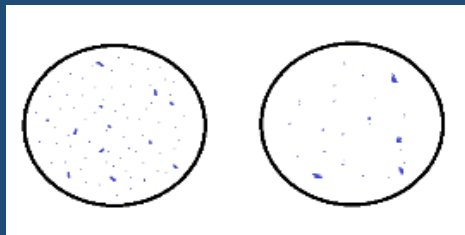
Η χρήση των αντιβακτηριακών φαρμάκων επιλέγεται για ανθεκτικά βακτήρια και η επιλογή αυτή τείνει να συμβεί σε σταδιακά βήματα. Για τον λόγο αυτό δεν είναι απόλυτα σαφές πως ανθεκτικά βακτήρια έχουν την τάση να αποκτούν πολλαπλούς ανθεκτικούς μηχανισμούς. Σε περίπτωση που ένα βακτήριο αποκτήσει έναν μηχανισμό ανθεκτικότητας, αυτός τείνει να διατηρηθεί.

Η χρήση των αντιβακτηριακών φαρμάκων, συνεπώς, παρέχει την επιλογή δύναμης για τη διαδικασία της φυσικής επιλογής από την θεωρία του Δαρβίνου, όπου μόνο το ισχυρότερο ανθεκτικό βακτήριο επιβιώνει από τα αντιβακτηριακά φάρμακα.

Εικόνα 4.1 Κάρολος Δαρβίνος

Η αντιβακτηριδιακή χρήση εδώ και πάνω από 50 χρόνια έχει αλλάξει σημαντικά την συχνότητα των διάφορων τύπων των βακτηριακών λοιμώξεων που εμφανίζονται στα ζώα και στους ανθρώπους.

Η δυνατότητα μετάλλαξης από τα βακτήρια και γενετικής ανταλλαγής ανάμεσα στα βακτήρια, συνδυάζονται με τη σύντομη σε χρόνο γενιά του βακτηριδίου που μπορεί γρήγορα να παράγει ανθεκτικούς πληθυσμούς, οι οποίοι θα επιλεχθούν από τη χρήση των αντιβακτηριακών φαρμάκων γεγονός που είναι αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής (Βλέπε σχέδιο 1).



Σχέδιο 1

Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας ακολουθείται συνήθως από την εισαγωγή νέων αντιβακτηριακών φαρμάκων.

Η αύξηση της μικροβιακής αντοχής σε αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται κυρίως σε κοινά κατά gram θετικά αερόβια παθογόνα του ιατρικού ενδιαφέροντος έχει οδηγήσει στην εμφανή κρίση της αντοχής στα αντιβιοτικά στην ανθρώπινη ιατρική, με σημαντικές επιπτώσεις για ορισμένη χρήση των αντιβακτηριακών φαρμάκων σε ζώα.

## 5.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η ανθεκτικότητα σε έναν οργανισμό μπορεί να ορισθεί με δύο τρόπους :

Ο πρώτος τρόπος ορίζεται σε σχέση με τους πληθυσμούς ως σύνολο στο οποίο ο οργανισμός είναι ένα απλά ένα μέρος του. Υπάρχει συχνά ένας διαχωρισμός μεταξύ της ευαισθησίας σε συνθήκες *in vitro* και σε ευαισθησία στα ανθεκτικά βακτήρια μέσα στον πληθυσμό.

Ο δεύτερος τρόπος είναι όταν η αντοχή μπορεί να ορισθεί σε σχέση με την έννοια του φάσματος ή την ιστολογική συγκέντρωση ενός αντιμικροβιακού φαρμάκου που χορηγείται σε συνηθισμένη δόση από τη συνηθισμένη οδό χορήγησης. Αυτή η σχέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ορίσει ένα σημείο διακοπής για την ερμηνεία των ευαίσθητων στοιχείων *in vitro*. Μερικές φορές ενσωματώνει τον διαχωρισμό των τιμών που προβάλλονται από τη μελέτη ευαίσθητων και ανθεκτικών βακτηριδίων μέσα στον πληθυσμό των συγκεκριμένων ειδών.

Η έκταση του ζητήματος όσον αφορά την ανθεκτικότητα των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά οφείλεται μεταξύ της αντιμικροβιακής χρήσης και της εξέλιξης της ανθεκτικότητας σε ορισμένους μικροοργανισμούς. Έτσι, ορισμένα βακτηριακά είδη παραμένουν πολύ ευαίσθητα για δεκαετίες, σε αντίθεση με άλλα βακτηριακά είδη που γίνονται ανθεκτικά ραγδαία και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται και ως παθογόνα.

Στον κλάδο της κτηνιατρικής, υπάρχει η τάση το προσωπικό να επικεντρώνεται και να μελετά μια επαρκώς τεκμηριωμένη ανάπτυξη της ανθεκτικότητας σε ορισμένα στελέχη όπως η *Salmonella*, η οποία ευθύνεται για ζωονοσογόνες λοιμώξεις, και σε άλλα εντεροβακτηρίδια όπως το *Escherichia coli* επειδή το έντερο αποτελεί μια σημαντική περιοχή που είναι υπεύθυνη για τη μεταβίβαση της ανθεκτικότητας σε άλλους μικροοργανισμούς κατά των αντιβιοτικών.

Η μικρή συστηματική μελέτη λαμβάνει χώρα πάνω στο θέμα της ανάπτυξης της ανθεκτικότητας σε μη εντερικά και δυνητικά παθογόνα μικρόβια. Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά σε ευκαιριακά παθογόνα μικρόβια είναι το μείζον πρόβλημα στα νοσοκομεία, αλλά υπάρχουν και ορισμένες αναφορές για προβλήματα σε κτηνιατρικές κλινικές.

Οι «επίκτητες» νοσοκομειακές λοιμώξεις από πολλαπλές ανθεκτικές μορφές αποικιών βακτηριδίων είναι το μείζον πρόβλημα στην ιατρική, αλλά έχει μελετηθεί λιγότερο στις κτηνιατρικές κλινικές παρόλο που αυτό προκύπτει αναμφισβήτητα. Υπάρχει μια σχέση που οφείλεται στο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής και αυτή η σχέση είναι ανάμεσα στη χορήγηση

αντιβιοτικών στα νοσοκομεία και την επιλογή της ανθεκτικότητας των παθογόνων.



Εικόνα 4.2 Κοινόχρηστοι χώροι

Πολλές αποικίες βακτηριδίων στους ασθενείς από ανθεκτικά ευκαιριακά βακτήρια, είναι δύσκολο να αποτραπούν λόγω των κοινόχρηστων χώρων του αέρα, του περιβάλλοντος, των νοσοκομειακών σκευών και του προσωπικού.

Η παρουσία αυτών των βακτηριδίων συγκεντρώνει στα νοσοκομεία εύκολα ασθενείς και επίσης γίνεται χρήση αντιβιοτικών που αντί να καταστρέφουν το παθολογικό αίτιο μιας κατάστασης, καταστρέφουν τη φυσιολογική προστατευτική βακτηριακή χλωρίδα του ασθενή. (J. F. Prescottetal. 2000)



Εικόνα 4.3 Νοσοκομειακά εργαλεία

Παράλληλα, η ικανότητα των **πλασμιδίων R**(αντοχής) να μεταφέρουν σε άλλα βακτηριακά γένη γενετικό υλικό από τα προηγούμενα, αποτελεί άλλη μια σοβαρή αιτία για την ανάπτυξη των ανθεκτικών βακτηρίων στα νοσοκομεία.

## 5.2 ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Οι μηχανισμοί της ανθεκτικότητας είναι οι εξής :

1. Η ενζυματική αδρανοποίηση ή τροποποίηση των αντιβιοτικών.
2. Η σταθερότητα του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος ή της μεμβράνης.

### 3. Η ενεργή αποβολή των φαρμάκων από την κυτταρική αντλία εκροής.

### 4. Η μεταβολή στους στόχους υποδοχείς του κυττάρου.

Οι μηχανισμοί της ανθεκτικότητας σε ατομικό επίπεδο στα αντιμικροβιακά φάρμακα ίσως να εμπεριέχουν και συνδυασμούς των προαναφερόμενων μηχανισμών.

Παρόλο που οι περισσότεροι μηχανισμοί είναι συγκεκριμένοι για ξεχωριστά φάρμακα, η «μη συγκεκριμένη» ανθεκτικότητα σε ευρύ φάσμα έχει περιγραφηθεί σε ορισμένα κοινά παθογόνα συσχετιζόμενα με μεταλλάξεις που οδηγούν σε (υπερ-έκφραση) της μικροβιακής αντοχής στα πολλαπλής δράσης αντιβιοτικά (MAR). (J. F. Prescottetal. 2000)

Η ανθεκτικότητα κατηγοριοποιείται είτε ως **έμφυτη** είτε ως **επίκτητη**.

#### ⇒ **ΕΜΦΥΤΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Υπάρχουν βακτήρια που είναι φυσικά ανθεκτικά σε ορισμένα αντιβιοτικά και αυτό συμβαίνει λόγω της έλλειψης των μικροοργανισμών αυτών σε κυτταρικούς μηχανισμούς που απαντώνται για τη δράση ενός αντιβιοτικού.

Ανάμεσα σε πολλά παραδείγματα είναι και η έμφυτη – κληρονομική ανθεκτικότητα της οικογένειας των εντεροβακτηριδίων στη βανκομυκίνη και αντίστοιχα των Gram θετικών βακτηριδίων στην πολυμυξίνη Β.

Επιπλέον, τα βακτήρια που είναι ευαίσθητα *in vitro* υπάρχει πιθανότητα να είναι ανθεκτικά *in vivo*. Για παράδειγμα, ορισμένες φορές τα gram θετικά βακτήρια ίσως να χάσουν το κυτταρικό τους τοίχωμα και μεταγενέστερα να εξακολουθούν να παραμένουν στο σώμα ως τύποι L, που τα κάνουν ανθεκτικά σε βήτα-λακτάσες (BetaLactams) αντιβιοτικά.

## ⇒ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η επίκτητη, γενετικά βασισμένη ανθεκτικότητα μπορεί να προκύψει επειδή λόγω χρωμοσωμικής μετάλλαξης, πιστεύεται ότι γίνεται απόκτηση μεταβιβάσιμων γενετικών υλικών. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί της επίκτητης ανθεκτικότητας, συμπεριλαμβανομένων, της δραστηριοποίησης των αντλιών εκροής φαρμάκων και της επαγωγής των ένζυμων, που υποβαθμίζουν με αυτόν τον τρόπο τους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

Η επίκτητη αντοχή δεν αποτελεί πρόβλημα σε όλα τα είδη των βακτηριδίων. Τα gram θετικά βακτήρια εκτός από το σταφυλόκοκκο (*staphylococci*) συχνά δεν έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν πλασμίδια αντοχής (plasmids R). Έτσι λοιπόν η σημασία τους ως αιτία μιας ασθένειας στα ζώα και τους ανθρώπους, αφορά μόνο έναν αριθμό συγκεκριμένων ειδών, τα οποία μειώνονται μέχρι και σήμερα από τότε που ξεκίνησαν να χορηγούνται τα αντιβιοτικά (J. F. Prescottetal. 2000)

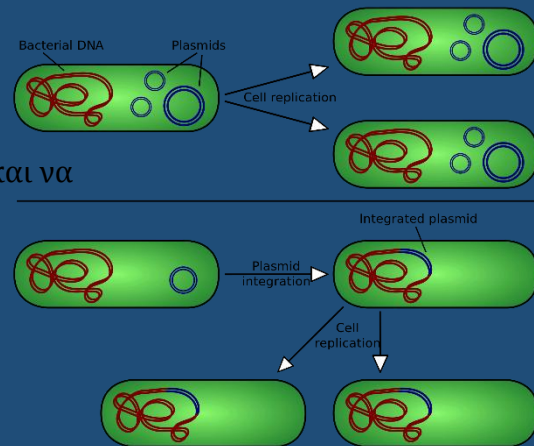
Όμως, στη σύγχρονη εποχή η επίκτητη ανθεκτικότητα μεταξύ των gram θετικών βακτηρίων έχει αυξηθεί σε επίπεδο στο οποίο προκαλούνται προβλήματα. Σε αντίθεση με την ίδια την ανθεκτικότητα σε λίγα gram θετικά βακτήρια, η ανθεκτικότητα σε πολλά αντιβιοτικά είναι σοβαρή όπως και στα εντεροβακτηρίδια. Επίσης συμβαίνει και μια αύξηση σε ένα μεγάλο φάσμα άλλων gram αρνητικών βακτηριδίων όπως είναι η *Bordetella*, *Haemophilus*, *Pasteurella* και *Pseudomonas*.

Η επίκτητη αντοχή έχει αναγνωρισθεί στα περισσότερα αλλά όχι σε όλα τα παθογόνα στελέχη βακτηριδίων και στη φυσιολογική χλωρίδα ενός οργανισμού.

Δύο παράμετροι συμβάλουν στη σοβαρότητα του προβλήματος στην ανάπτυξη των πολλαπλών ανθεκτικών οργανισμών :

- 1) Τα στελέχη που παραμένουν στον ξενιστή ή στο περιβάλλον σε έλλειψη επιλογής αντιβιοτικού.

2) Τα στελέχη που πιθανόν να δρουν ως δεξαμενές των γονιδίων αντοχής τα οποία ίσως και να τα διαδίδουν (τα γονίδια αντοχής) και σε άλλα βακτήρια.



Εικόνα 4.4 Μεταφορά γονιδίων μέσω πλασμιδίων

Τα βακτήρια τα οποία είναι ανθεκτικά σε ένα αντιβιοτικό πιθανόν να γίνουν ανθεκτικά και σε άλλα αντιβιοτικά για λόγους που σχετίζονται με την παρουσία ελλατωματικών μεταλλάξεων στο δεσοξυριβονοκλεϊκό οξύ (DNA), αντίθετα από τον μηχανισμό επιδιόρθωσης (μετάλλαξη του φαινοτύπου) μετατρέποντας εκείνα τα στελέχη σε περισσότερο επιρρεπή, τόσο στη χρωμοσωμική μετάλλαξη όσο και στην ανάμειξη των γενετικών υλικών (DNA) ανάμεσα στα είδη (J. F. Prescottetal. 2000)

#### ▪ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν στη μικροβιακή αντοχή συχνά εκφράζουν διαρθρωτικές αλλαγές σε ένα βακτηριακό κύτταρο, όπου η μεταβιβάσιμη ανθεκτικότητα τείνει να κωδικοποιεί ένζυμα που μεταβολίζουν τα αντιβιοτικά.

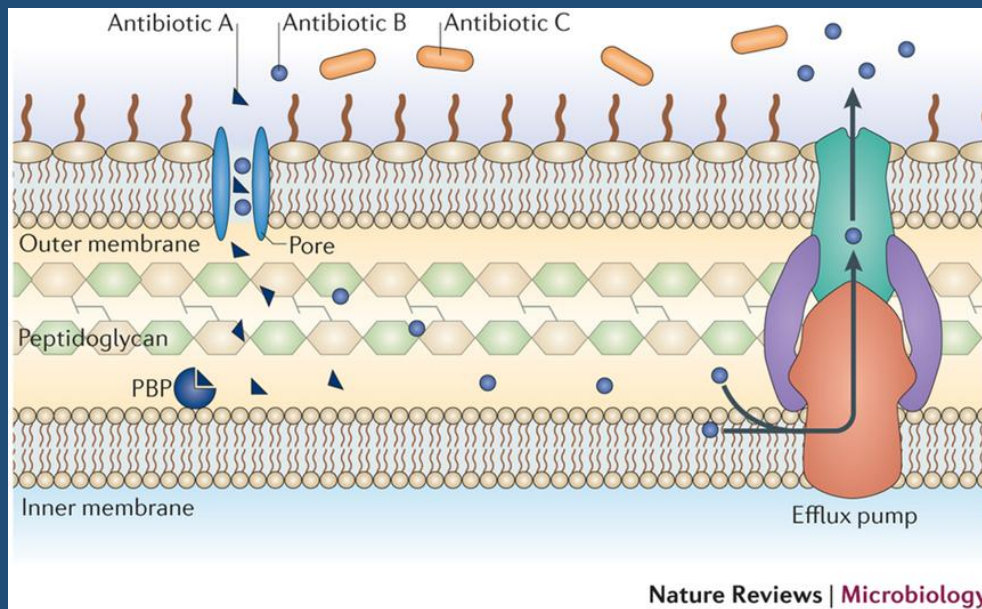
Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα τη μικροβιακή αντοχή κατά των αντιβιοτικών, γίνονται αυθόρμητα και εμπλέκονται σε αλλαγές στις ακολουθίες των νουκλεοσωμάτων.

Η ανθεκτικότητα που εκφράζεται από τα χρωμοσώματα έχει και την ιδιότητα της μεταβίβασης και είναι συχνά υψηλής ισχύος ή δεν είναι καθόλου ισχυρή.

Η ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής που εκφράζεται από τα χρωμοσώματα μπορεί να αποτελέσει ένα μείζον πρόβλημα. Για παράδειγμα, μεταξύ των



φλωρικινολόγων σε μια σειρά μικρών προσαυξήσεων στην ανθεκτικότητα ως αποτέλεσμα των μεταλλάξεων του ατομικού νουκλεοτιδίου μπορεί γρήγορα να οδηγήσει σε φαρμακευτική ανεπάρκεια.



Εικόνα 4.5 Τρόποι δέσμευσης και αποβολής των αντιμικροβιακών παραγόντων από διάφορους μηχανισμούς ενός κυττάρου.

Οι μεταλλάξεις μερικές φορές μπορεί να σχετίζονται με άλλες κυτταρικές αλλαγές και έτσι αυτά τα κύτταρα που έχουν υποστεί τις μεταλλάξεις αυτές να μην βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση σε σχέση με τα αρχέγονα κύτταρα.

Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε ανθεκτικότητα, όπως στην περίπτωση της στρεπτομυκίνης, είναι δυνατόν να είναι μεγάλου μεγέθους και να γίνεται αντικατάσταση πολλών βάσεων με άλλες αζωτούχες βάσεις οι οποίες εκφράζουν πολλαπλή αντοχή στις φλωροκινολόνες.

Τα αντιβιοτικά, στα οποία τα βακτήρια αναπτύσσουν πρόθυμα χρωμοσωμική ανθεκτικότητα (ερυθρομυκίνη και στρεπτομυκίνη), συχνά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά. Η πρόκληση δύο μεταλλάξεων που συμβαίνουν συγχρόνως στα ίδια βακτήρια είναι αποτέλεσμα της πρόκλησης της κάθε ξεχωριστής μετάλλαξης.

Οι μεταλλάξεις που εκφράζουν την ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά είναι συχνά λιγότερο ζημιογόνες *in vivo* απ' ό τι *in vitro*, διότι οι άμυνες του ξενιστή εξουδετερώνουν πολλά από αυτά τα στελέχη.

Η εξέλιξη της μεταλλαγμένης μικροβιακής αντοχής οφείλεται στη μειωμένη δοσολογία που χορηγείται ως θεραπευτική αγωγή σε σχέση με την κανονική τιμή δοσολογίας που θα έπρεπε να χορηγηθεί! (J. F. Prescottetal. 2000)

### 5.3 Η ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

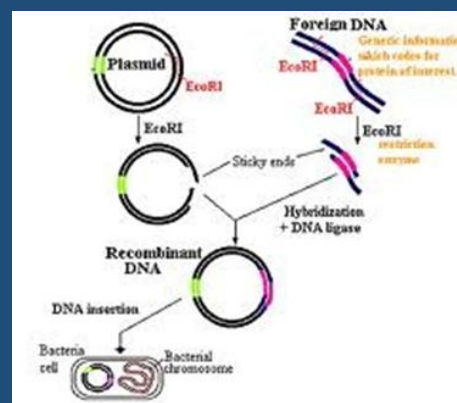
Η διασταυρωμένη ανθεκτικότητα συμβαίνει όταν ένας οργανισμός γίνεται ανθεκτικός σε ένα αντιβιοτικό και από αυτό το αντιβιοτικό να γίνεται συγχρόνως ανθεκτικός σε κάποιο άλλο αντιβιοτικό.

Το συνηθισμένο παράδειγμα είναι οι αμινογλυκοσίδες στις οποίες, η ανθεκτικότητα που εκφράζεται από τα χρωμοσώματα για νεότερα φάρμακα όπως η γενταμυκίνη είναι συσχετιζόμενη με την ανθεκτικότητα παλιότερων φαρμάκων όπως η νεομυκίνη. Η διασταυρούμενη μικροβιακή αντοχή είναι συνηθισμένη να γίνεται στα μακρολίδια και στις φλωροκινολόνες (J. F. Prescottetal. 2000)

### 5.4 Η ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

Η γενετική ανταλλαγή ως αιτία της ανθεκτικότητας έναντι των αντιβακτηριακών φαρμάκων είναι μέγιστης σημασίας. Η μεταφορά των γενετικών υλικών παράγει επιδημιολογική ή λοιμώδη αντίσταση στα διάφορα αντιβιοτικά την ίδια στιγμή που απουσιάζουν τα επιλεγμένα αντιβιοτικά που δρουν ενάντια στους ανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Το {έξω}χρωμοσωμικό δεσοξυριβονοκλειϊκό οξύ (DNA) είναι υπεύθυνο για την ανθεκτικότητα. Είναι δυνατόν να αναπαραχθεί μόνο του, μέσα στο πυρήνα του κυττάρου και ύστερα να διαδοθεί σε άλλα



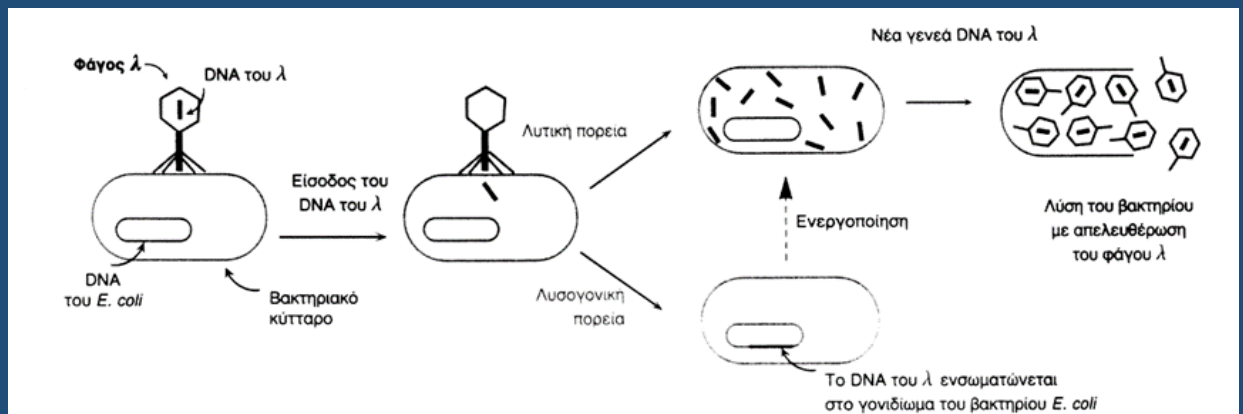
κύτταρα με πολλούς και διαφορετικούς μηχανισμούς.

Η απόκτηση της ιδιότητας της μεταβίβασης γονιδίων που εκφράζουν την ανθεκτικότητα από σχετικά ευαίσθητα βακτήρια σχετίζεται συνήθως με τη σημαντική αύξηση του φαινομένου της ανθεκτικότητας.

Οι πληθυσμοί των βακτηρίων έχουν αξιοσημείωτες ικανότητες στο να μοιράζουν γενετικές πληροφορίες προκειμένου να προωθήσουν την επιβίωση τους σε δυσμενείς συνθήκες διαβίωσης.

Εικόνα 4.6 Διαδικασία μεταφοράς γενετικού υλικού μέσω πλασμιδίου

Η απουσία της πυρηνικής μεμβράνης σημαίνει πως τα γονίδια μπορούν να μετακινούνται ελεύθερα ανάμεσα σε άλλα γενετικά στοιχεία εντός του κυττάρου και στη συνέχεια από το κύτταρο, μέσω των **βακτηριοφάγων**, των **πλασμιδίων** ή των **λειτουργικών**, ή ακόμα και από ένα απλό **μετασχηματισμό**, να μεταφέρονται σε άλλα βακτήρια εντός του πληθυσμού.



Εικόνα 4.7 Διαδικασία μεταφοράς γενετικού υλικού μέσω βακτηριοφάγου

Υπάρχει περιορισμένο επιστημονικό ενδιαφέρον για την τεκμηρίωση μόνο των προοδευτικών παθογόνων και ίσως να έχει παραμεληθεί η βαθμιαία απόκτηση της ιδιότητας της ανθεκτικότητας κατά των αντιμικροβιακών φαρμάκων από μη παθογόνα μέλη της φυσιολογικής βακτηριακής χλωρίδας του ζώου και των ανθρώπων και ίσως να έχει υποτιμηθεί η σημασία της δεξαμενής των

ανθεκτικών γονιδίων, που ίσως εμπεριέχονται σε αυτή τη μικροχλωρίδα (J. F. Prescottetal. 2000)

#### 5.4.1 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ-ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

Ο μετασχηματισμός είναι μια σημαντική μέθοδος μεταφοράς των γονιδίων με τον οποίο το «αδύναμο» δεοξυριβουνοκλεϊκό οξύ – DNA μεταφέρεται από το ένα κύτταρο στο άλλο, δυνητικά οδηγώντας σε εξέλιξη καινούριων τύπων γονιδίων που εκφράζουν την ιδιότητα της ανθεκτικότητας. Συνήθως μεταξύ των γονιδίων αυτών σχετίζονται στενά γένη, ως αποτέλεσμα της ένωσης και της διαπέρασης ομοειδών δεοξυριβουνοκλεϊκών οξέων.

Για παράδειγμα, η απόκτηση του γονιδίου της δεσμευτικής πρωτεΐνης με την πενικιλίνη 2(PBP2), από είδη στρεπτόκοκκου σε άλλα είδη στρεπτόκοκκου, μέσω του μετασχηματισμού μπορεί να οδηγήσει στη διαπέραση των μορίων του δεοξυριβουνοκλεϊκού οξέος στις περιοχές όπου η, οι ακολουθίες της πρωτεΐνης 2(PBP2) είναι όμοιες. Αντίθετα, αν μια διάλυση συμβεί στον στόχο του νήματος του δεοξυριβουνοκλεϊκού οξέος κατά τη διάρκεια της αντιγραφής, τότε το νήμα του DNA θα είναι ενωμένο με άλλα νήματα.

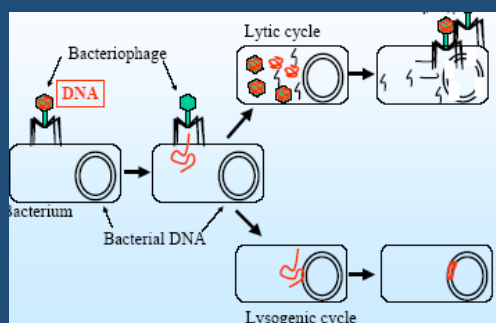
Το αποτέλεσμα θα είναι ο σχηματισμός ενός μοναδικού μωσαϊκού PBP2 γονιδίου, στο οποίο θα έχει μειωθεί η συγγένεια για την πενικιλίνη. Ο στρεπτόκοκκος που είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη μεταφέρει αυτό το νέο γονίδιο που πιθανόν να αναδυθεί μέσω της επιλογής από την πενικιλίνη, επειδή τα αποτελεσματικά βακτηριοκτόνα της πενικιλίνης στα βακτήρια δεν μπορούν να μεταφέρουν το συγκεκριμένο γονίδιο.

Η οριζόντια μεταφορά του δεοξυριβουνοκλεϊκού οξέος ανάμεσα στα σχετικά γένη των βακτηρίων καθώς και ο ανασυνδυασμός με νέα είδη γονιδίων αντοχής είναι εξαιρετικά αναγνωρισμένοι ως σημαντική πηγή της εμφάνισης της ανθεκτικότητας (J. F. Prescottetal. 2000)

Τα βακτήρια στα οποία αυτή η διαδικασία αυτή συμβαίνει συνήθως είναι εκείνα με την υψηλότερη συχνότητα των φυσικών μετασχηματισμών και η μετατροπή είναι από συσχετισμένα γένη, επειδή χρειάζονται υψηλές ομολογίες των αλληλουχιών των νουκλεοτιδίων για να ολοκληρωθεί ο ανασυνδυασμός.

#### 5.4.2 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ

Στη μεταγωγή, το πλασμιδιακό δεοξυριβονοκλεϊκό οξύ είναι ενσωματωμένο από βακτηριακούς ιούς και μεταβιβάζεται σε ένα άλλο βακτήριο. Το καλύτερο παράδειγμα της μεταγωγικής φάσης είναι η μεταφορά των β-λακταμικών γονιδίων από το ανθεκτικό στέλεχος σε ένα πιο ευπαθές στέλεχος (*Staphylococci*) (J. F. Prescottetal. 2000)



Εικόνα 4.8 Μηχανισμός μεταγωγής

#### 5.4.3 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ-ΕΝΩΣΗΣ

Η συνηθισμένη διαδικασία της μεταφοράς των γονιδίων είναι γνωστή ως σύζευξη ή ένωση. Ο βακτηριο-δότης συνθέτει ένα πλασμίδιο με τη μέθοδο της σύζευξης το οποίο αποδίδει στο βακτηριο-δέκτη με μια διαδικασία ζευγαρώματος και μεταφέρει αντίγραφα γονιδίων που εκφράζουν μικροβιακή αντοχή του πλασμιδίου-μεσολάβησης στον δέκτη. Ο δότης διατηρεί αντίγραφα του πλασμιδίου και παράλληλα ο δέκτης μετατρέπεται σε δυνητικό δότη.

Αυτή η μεταφορά μπορεί να συμβαίνει μεταξύ βακτηριακών στελεχών του ίδιου είδους, με είδη που έχουν ίδιο γονότυπο ή ακόμα και με είδη που να ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες.

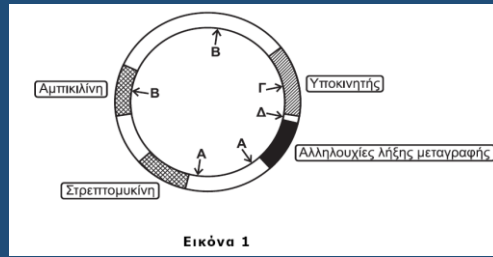
Για παράδειγμα, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*) είναι δυνατόν να ανταλλάξει γενετικό υλικό και κατ' επέκταση γενετικές πληροφορίες (γονίδια) με τον *Enterococcus faecalis* ή με την *Escherichia coli*.

Τα γενετικά στοιχεία οφείλονται στη μεταφορά της ανθεκτικότητας κατά των αντιβιοτικών με πλασμίδια αντοχής (Plasmids R) ή R παράγοντες. Τα πλασμίδια αυτά παρουσιάζονται στα βακτήρια ως επιπλέον χρωμοσωμικό κυκλικό δεοξυριβονοκλειικό οξύ, το οποίο επαναλαμβάνεται ανεξάρτητα, αλλά και συγχρόνως με το χρωμοσωμικό δεοξυριβονοκλειικό οξύ. Αυτά είναι σταθερά κληρονομήσιμα, αλλά δεν απαιτούνται από τα βακτήρια για την επιβίωσή τους.

Τα πλασμίδια αυτά επιπλέον διαθέτουν ισχυρές περιοχές με γονίδια που εκφράζουν την ανθεκτικότητα, τα οποία πιθανόν να κωδικοποιούν από ένα έως και δέκα διαφορετικά αντιβιοτικά (Multiple Antibiotic Resistant) και επίσης για την ικανότητα του βακτηρίου να μεταφέρει γονίδια από τη διαδικασία της σύζευξης.

Η χρήση οποιουδήποτε αντιβιοτικού οδηγεί το πλασμίδιο να κωδικοποιεί γονίδια με στόχο το φαινόμενο της ανθεκτικότητας για τη διατήρηση ολόκληρου του πλασμιδίου. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις που εκείνα τα πλασμίδια πιθανόν να κωδικοποιούν και άλλα γνωρίσματα-χαρακτηριστικά, όπως η ικανότητα να αποικίσει ή να αντισταθεί σε αντίξοες συνθήκες στις οποίες να βοηθήσει η κωδικοποίηση γονιδίων για τη διατήρησή τους στην απουσία της επιλογής του αντιβιοτικού (J. F. Prescottetal. 2000)

Μερικά πλασμίδια πιθανόν να μην έχουν τα απαιτούμενα γονίδια της «μητρικής» μεταφοράς, αλλά να μπορεί να είναι φορείς για τη μετακίνηση από τη σύζευξη σε άλλα σώματα - αυτομεταδοτούμενων πλασμιδίων στο κύτταρο.



Εικόνα 4.9 Πλασμίδιο με γονίδια που εκφράζουν την ανθεκτικότητα

#### 5.4.4 ΤΑ ΤΡΑΝΣΠΟΖΟΝΙΑ

Οι σύντομες ακολουθίες –αλληλουχίες του δεοξυριβονοκλεϊκού οξέος, γνωστές και ως τρανσποζόνια, μπορούν να μεταφέρουν από πλασμίδια σε πλασμίδια, από πλασμίδια σε χρωμόσωμα ή αντιστρόφως γενετικές πληροφορίες. Η μεταφορά του αντίγραφου δεν παραμένει στην αρχική περιοχή που ήταν από πριν.

Η συχνότητα της μεταφοράς είναι χαρακτηριστικό των τρανσποζονίων και των αλυσίδων του δεοξυριβονοκλεϊκού οξέος.

Πολλά τρανσποζόνια-Jumping Genes (τάξεως 1) περιέχουν πλαισιωμένα γονίδια που εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα από δύο αλληλουχίες παρεμβολής, οι οποίες γυρίζουν και φτιάχνουν την κεντρική αλληλουχία με γονίδια μεταφοράς μετά από μικρές ανεστραμμένες επαναλήψεις. Άλλες ομάδες είναι πιο περίπλοκες.

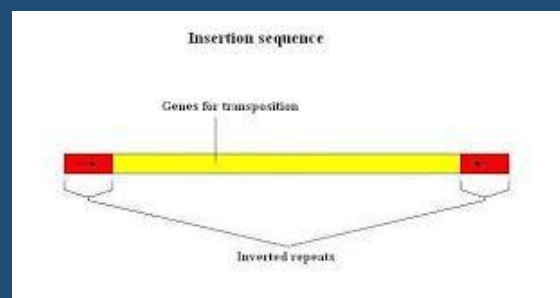
Το κλειδί της ιδιοκτησίας όλων των στοιχείων των μεταθέσιμων είναι η ικανότητα τους να μετακινούνται και να ενσωματώνονται μέσα σε ξένες αλληλουχίες ενός άλλου δεοξυριβονοκλεϊκού οξέος από μη όμοιο ανασχηματισμό.

Τα τρανσποζόνια έχουν εύκολα αποκτηθεί από πλασμίδια και πιθανόν εύκολα να ενσωματώνονται στο χρωμοσωμικό DNA. Τα τρανσποζόνια, κατέχουν ταυτόσημα, δηλαδή ίδια, γονίδια που εκφράζουν την ανθεκτικότητα κατά των αντιβιοτικών.

Η γρήγορη μεταφορά των τρανσποζονίων ανάμεσα στα πλασμίδια σε ένα κύτταρο και μεταξύ των χρωμοσωμάτων και των πλασμιδίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία ανάπτυξη της ανθεκτικότητας έναντι των αντιβιοτικών μέσα στους βακτηριακούς πληθυσμούς.

Το φαινόμενο του μη ομοίου ανασχηματισμού σημαίνει ότι τα ίδια τρανσποζόνια πιθανόν να μπορούν να βρεθούν στο γονιδίωμα ή στα πλασμίδια υψηλών ανόμοιων οργανισμών (J. F. Prescott et al. 2000)

Επιπλέον, ορισμένες συζεύξεις τρασπονζονίων πιθανόν να αποκόπτουν το δεοξυριβονοκλειϊκό οξύ δημιουργώντας έτσι έναν τύπο κυκλικής μορφής που θα εμπεριέχει μεταβιβάσιμο υλικό το οποίο, όπως π.χ. τα πλασμίδια, να μεταφέρει γονίδια που χρειάζονται για τη σύζευξη μεταξύ των βακτηρίων.



Εικόνα 4.10 Τρανσποζόνιο (Κομμάτι γενετικού υλικού)

#### 5.4.5 INTEGRONS

Τα Integrons είναι μια κατηγορία φορητών γενετικών στοιχείων τα οποία συχνά μπορούν να βρεθούν σε πλασμίδια και είναι απόλυτα σαφή από τα τρανσποζόνια και της αλληλουχίες. Αυτά σχετίζονται με τη μικροβιακή αντοχή κατά των αντιβιοτικών και με άλλες μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στο βακτήριο.

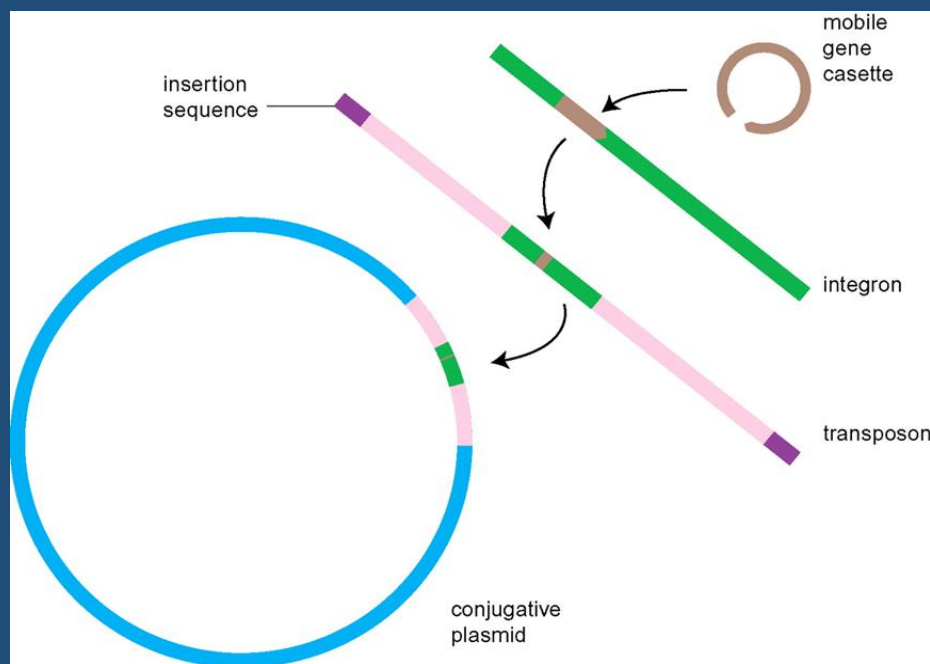


Ένα Integron είναι στον συγκεκριμένο (βακτηριακό) χώρο ένα σύστημα ανασχηματισμού που περιλαμβάνει ένα ένζυμο ανασυνδύασης (Integrase), ένα γονίδιο σύλληψης και, πέρα από τα δικά του γονίδια και γονίδια επίκτητα.

Τα αποκτούμενα γονίδια δρουν ως φορητές γονιδιακές «κασέτες», μια μοναδική μικρή ομάδα φορητών στοιχείων η οποία περιλαμβάνει γονίδια που εκφράζουν μόνο την ιδιότητα της ανθεκτικότητας κατά των αντιβιοτικών και παρέχει μια συγκεκριμένη ανασχηματισμένη περιοχή.

Η ανασχηματισμένη περιοχή παρέχει φορητότητα επειδή αυτή έχει αναγνωρισθεί από εξειδικευμένες περιοχές Integrases, οι οποίες καταλύουν την ολοκλήρωση των «κασετών» σε συγκεκριμένες περιοχές.

Αυτό σημαίνει ότι τα Integrons εμπεριέχουν «κασέτες» γονιδίων που εκφράζουν πολλαπλή ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και αυτή η ανθεκτικότητα μπορεί μελλοντικά να εξελιχθεί. Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας των πλασμιδίων συνήθως ακολουθείται από μια προοδευτική απόκτηση των τρανσποζονίων διαφορετικών μορφών ή Integrons. Προφανώς μια μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αλλαγές σε γονίδια πολλαπλής αντοχής στα πλασμίδια – μεσολάβησης (J. F. Prescottetal. 2000)



Εικόνα 4.11 Απεικόνιση

Τρασποζόνια, Integrons και φορητή γονιδιακή "κασέτα"

## 6. ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Το αποτέλεσμα της ανθεκτικότητας των βακτηρίων στα αντιμικροβιακά φάρμακα ζωϊκής προελεύσεως πάνω στην ανθρώπινη υγεία είναι ένα παρατεταμένο θέμα.

Πιο συγκεκριμένα, βακτήρια που προέρχονται από τα ζώα πιθανόν να φθάσουν στον ανθρώπινο πληθυσμό με πολλούς τρόπους. Βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε πολλά φάρμακα όπως η *Escherichia coli*, μπορούν να δημιουργήσουν αποικίες στους ανθρώπους και να επηρεάσουν την ανθρώπινη υγεία, πιθανότατα μαζί με εντεροβακτηρίδια.



Εικόνα 5.1 Σφαγεία και προσωπικό

Σε μεγάλο βαθμό, εκτεθειμένα άτομα όπως το προσωπικό σε κτηνοτροφικές μονάδες, χειριστές τροφίμων και αγρότες, χορηγώντας αντιβιοτικά στα ζώα, έχουν πιο υψηλή συχνότητα έκθεσης στο



ανθεκτικό στέλεχος της *Escherichia coli* σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Στο σφαγείο, τα πτώματα των ζώων είναι μολυσμένα σε μεγάλο βαθμό από εντεροβακτηρίδια. Το μέγεθος της πρόσληψης βακτηρίων από τους ανθρώπους είναι υψίστης σημασίας σε ιατρικό επίπεδο, καθώς τα βακτήρια είναι ανθεκτικά, ως αποτέλεσμα της χορήγησης αντιβιοτικών σε υψηλές ποσότητες και σε υψηλή συχνότητα.

#### Εικόνα 5.2 Χειριστές τροφίμων

Επιπλέον, η κλίμακα της πρόσληψης των μεταβιβάσιμων γονιδίων ανθεκτικότητας στα

περισσότερα παθογόνα μικρόβια είναι δύσκολο να υλοποιηθεί. Η αντοχή στα περισσότερα αντιβιοτικά από παθογόνα μικρόβια που προσβάλλουν τον άνθρωπο σχετίζονται με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων στην ανθρώπινη ιατρική περισσότερο από ότι στο κλάδο της κτηνοτροφίας. Πολλά παθογόνα βακτήρια που προέρχονται από τον εντερικό σωλήνα των ζώων ευθύνονται για ζωονοσογόνες ασθένειες σε ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένων των: *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* και σε ορισμένες περιπτώσεις της *Escherichia coli*.

Οι ανθρώπινες λοιμώξεις ίσως να είναι δύσκολα θεραπεύσιμες, γιατί η προσλαμβανόμενη ανθεκτικότητα από τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων για θεραπεία μπαίνει εμπόδιο στην εκ νέου θεραπεία, καθιστώντας έτσι τα ανθεκτικά στελέχη λιγότερο αδρανή στα αντιβιοτικά.

Βακτήρια που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά όπως η *Escherichia coli* και τα εντερόκοκκα συχνά προσλαμβάνονται από τους ανθρώπους μέσω του φαγητού (J. F. Prescott et al. 2000)

## 6.1 ΧΡΥΣΙΖΩΝ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΣ – *S. aureus*



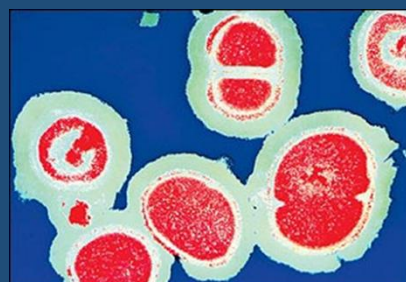
Εικόνα 5.3 Χρυσίζων σταφυλόκοκκος - *Staphylococcus aureus*

Το όνομα Σταφυλόκοκκος προέρχεται από την ελληνική λέξη «τσαμπί σταφύλι», λόγω του χαρακτηριστικού σχήματος (Εικόνα 5.3). Λόγω του «χρυσασαφί» χρώματος το ο

*Staphylococcus aureus* ονομάζεται «Χρυσίζων σταφυλόκοκκος»

(MRSA Action UK 2009)

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ή αλλιώς MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*) έχει αναδειχθεί σε παγκόσμιο επίπεδο ως ένα εξαιρετικά επικίνδυνο παθογόνο στέλεχος μικροβίου, που είναι υπεύθυνο σε μεγάλο βαθμό για νοσοκομιακές



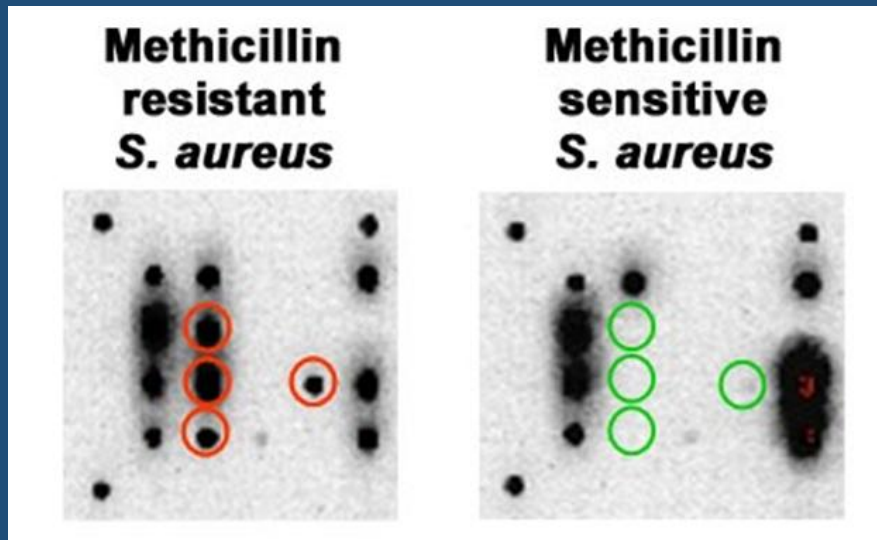
Εικόνα 5.4 Στέλεχος MRSA από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

λοιμώξεις, ενώ απασχολεί άμεσα και τον χώρο της κτηνιατρικής. Μια ανασκόπηση των στοιχείων σχετικά με τον MRSA μας δείχνει πώς το τελευταίο χρονικό διάστημα ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος δημιουργεί αποικίες στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής.

Ορισμένα στελέχη του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου παράγουν εντεροτοξίνες που σχετίζονται με την τροφική δηλητηρίαση και υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά του *Staphylococcus aureus*, ειδικά στην μεθικιλίνη και στα αντιβιοτικά β-λακταμινών (J. Pinto Ferreira et. al 2012).

Η ανθεκτικότητα στη μεθικιλίνη του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου προκύπτει από την παραγωγή των νέων πρωτεϊνών δέσμευσης πενικιλίνης (PBP)-2a, οι οποίες έχουν μειωμένη συγγένεια σύνδεσης για αντιβιοτικά β-λακταμινών. Αυτός ο μηχανισμός μας παραπέμπει σε έναν από τους τέσσερις μηχανισμούς της μικροβιακής αντίστασης κατά των αντιβιοτικών.

Πιο συγκεκριμένα, στον μηχανισμό της μεταβολής των στόχων-υποδοχών των κυττάρων, οι καινούργιες πρωτεΐνες δέσμευσης (PBP)-2a δεν αντιστοιχούν στους υποδοχείς του κυττάρου. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην μπορεί να δράσει το αντιβιοτικό και το στέλεχος του *Staphylococcus aureus* να παραμένει ανεπηρέαστο (J. Pinto Ferreira et. al 2012).



Εικόνα 5.5 Οι διαφορές μεταξύ του ανθεκτικού στελέχους του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου και του ευπαθούς στελέχους του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου στη μεθικιλίνη

Ο Alexander Fleming μελετούσε τον *Staphylococcus aureus* στο St Mary του Νοσοκομείου του Λονδίνου, όταν ανακάλυψε την πενικιλίνη το 1928, και ο πρώτος ασθενής που είχε μολυνθεί με τον *Staphylococcus aureus* θεραπεύτηκε κατά την πρώτη κλινική δοκιμή του νέου αντιβιοτικού στην Οξφόρδη.

Στις 2 Οκτωβρίου του 1960, η καθηγήτρια Margaret Patricia Jevons παρατήρησε τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο που τα στελέχη του ήταν ανθεκτικά στο αντιβιοτικό μεθικιλίνη.

Αυτό το φάρμακο ήταν επίσης γνωστό ως η χημική ένωση BRL 1241.



Εικόνα 5.6 Margaret Patricia Jevons (1921–2005)

Μόλις ένα μήνα πριν είχε δημοσιευθεί στο περιοδικό *British Medical Journal* ως κατάλληλη εναλλακτική λύση αντί της πενικιλίνης (η μεθικιλίνη) για ανθεκτικά στελέχη του *Staphylococcus aureus*.

- 1959: Η μεθικιλίνη εισάγεται ως αντιβιοτικό
- 1961: Η καθηγήτρια και βακτηριολόγος Patricia Jevons ανακάλυψε το πρώτο ανθεκτικό στέλεχος χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου - MRSA σε ένα νοσοκομείο της Μεγάλης Βρετανίας.
- 1968: Η πρώτη αναφορά του MRSA σε Αμερικάνικα νοσοκομεία στην Βοστώνη.
- 1974: Το MRSA είναι υπεύθυνο για το 2% των νοσοκομειακών λοιμώξεων που έχουν προκληθεί από *Staphylococcus aureus* στις Ην. Πολιτείες Αμερικής.
- 1981: Οι πρώτες εκθέσεις του MRSA που δημοσιεύτηκαν στην κοινότητα, καθώς τα κρούσματα που οφείλονται στον MRSA στα νοσοκομεία αυξάνονται με σταθερό ρυθμό.
- 1997: Τα στελέχη του MRSA είναι υπεύθυνα για το 50% των νοσοκομειακών λοιμώξεων.
- 1998: Στο Πανεπιστήμιο του Σικάγου, ερευνητές αναφέρουν μια αύξηση 25 φορές μεγαλύτερη εξωνοσοκομειακή MRSA από το 1993 έως το 1995. Κατά την ίδια περίοδο, 35 παιδιά νοσηλεύονται στο Σικάγο με εξωνοσοκομειακή MRSA.
- 1999: Ο σύνδεσμος CDC αναφέρει τον θάνατο τεσσάρων παιδιών από την εξωνοσοκομειακή MRSA.
- 2002: Στο πανεπιστήμιο του Σικάγου, μια ερευνητική ομάδα διαπιστώνει ότι τα νέα κρούσματα εξωνοσοκομειακών MRSA είναι γενετικά διαφορετικά από τα κρούσματα νοσοκομειακών MRSA.
- 2007: Ο σύνδεσμος CDC εκτιμά πως κάθε χρόνο ο MRSA προκαλεί 94.000 σοβαρές λοιμώξεις και είναι παράλληλα υπεύθυνος για 19.000 θανάτους.

Λίγο μετά το Φεβρουάριο του 1961 η British Medical Journal μαζί με τη καθηγήτρια Patricia Jevons παρατήρησε ανθεκτικά παθογόνα στελέχη τα γνωστά ως σήμερα και σαν MRSA. Σύντομα εξαπλώθηκε σε νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου και έπειτα σε όλο τον κόσμο (MRSA Action UK 2009).

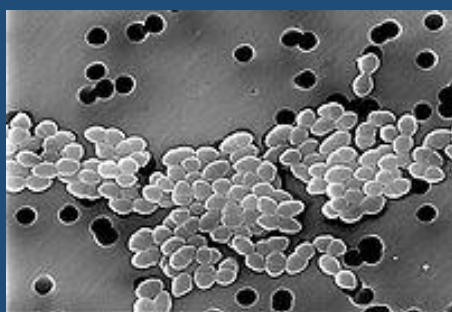
Το 1972 μια αγελάδα στο Βέλγιο με μαστίτιδα ήταν η πρώτη αναφερόμενη λοίμωξη από MRSA σε ζώο. Επιπλέον, οι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται σε λοιμώξεις και την κατεύθυνση της μετάδοσης μεταξύ ζώων και ανθρώπων δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως (J. Pinto Ferreira et. al 2012).

(MRSA Action UK 2009)



## 6.2 ENTEPOKOKKOI – *Enterococcus*

*spp*



Εικόνα 5.7 Vancomycin-Resistant Enterococcus στο μικροσκόπιο

Για τα εντερόκοκκα, υπάρχουν λιγότερα στοιχεία σύμφωνα με τα οποία τα στελέχη που προέρχονται από κτηνοτροφικά ζώα προκαλούν λοίμωξη άμεσα στους ανθρώπους και που παράλληλα τα ίδια μεταφέρουν τα γονίδια που εκφράζουν την ανθεκτικότητα στα

εντερόκοκκα του ανθρώπου.

Η EFSA αναφέρει ότι η άμεση κλινική λοίμωξη στους ανθρώπους από το VRE (Vancomycin-Resistant Enterococcus) οφείλεται σε τρόφιμα και είναι προφανώς πιο σπάνια. Ωστόσο δεν αποκλείεται εντελώς η πιθανότητα ύπαρξης της «δεξαμενής» της VRE σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης που παρουσιάζει σαφή κίνδυνο των γονιδίων (που εκφράζουν την μικροβιακή αντοχή) και η μεταφορά της σε ιογενή ανθρώπινα στελέχη μέσω της τροφής ή και μέσω άλλων οδών.

Για να γίνουν τα εντερόκοκκα ανθεκτικά στην βανκομυκίνη, τα εντερόκοκκα λαμβάνουν ξένο DNA μέσω των πλασμιδίων ή των τρανσποζονίων και τα γονίδια που ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό των εντερόκοκκων εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή έναντι του αντιβιοτικού της βανκομυκίνης. Η επίκτητη αντοχή στη βανκομυκίνη διακρίνεται από τη φυσική αντοχή στη βανκομυκίνη εντερόκοκκων ορισμένων ειδών, συμπεριλαμβανομένων των *Enterococcus gallinarum* και *Enterococcus casseliflavus* (Wikipedia 2015)

Ο μηχανισμός της ανθεκτικότητας στη βανκομυκίνη από εντερόκοκκα έχει βρεθεί να εμπλέκεται στη μεταβολή της σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης. Το D-αλανυλ-D-γαλακτικό μεταβάλλεται και έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια ενός δεσμού υδρογόνου (τέσσερις δεσμοί, σε αντίθεση με πέντε για το D-αλανυλ D-αλανίνη) μεταξύ της βανκομυκίνης και του πεπτιδίου. Η διακύμανση της D-αλανυλ-D-σερίνης προκαλεί μια στις έξι φορές την απώλεια της συγγένειας μεταξύ βανκομυκίνης και του πεπτιδίου, πιθανών λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης.

Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι ένας από τους τέσσερις μηχανισμούς ανθεκτικότητας λαμβάνει χώρα για την κυριαρχία των εντερόκοκκων κατά της βανκομυκίνης. Το γεγονός αυτό πραγματοποιείται από την αλλαγή των υποδοχέων του κυττάρου για τη μη ένωση του φαρμάκου με το ανθεκτικό στέλεχος προκειμένου να επιβιώσει.

Η ευρέως διαδεδομένη χρήση των αντιβιοτικών στις γεωργικές εκμεταλλεύσεις οδήγησε σε προβλήματα ανθεκτικότητας που επισημάνθηκαν από Βρετανούς επιστήμονες στο πανεπιστήμιο της Οξφόρδης, από πληθυσμούς χοίρων και κοτόπουλων (Wikipedia 2015)

Λίγο μετά, Γερμανοί επιστήμονες ανακάλυψαν ότι τα ανθεκτικά εντερόκοκκα στην βανκομυκίνη (Vancomycin Resistant Enterococcus) μπορούν να απομονωθούν από χοίρους, πτηνά και ανθρώπους.

Όσον αφορά για τα ανθεκτικά εντερόκοκκα στην βανκομυκίνη μεταδίδονται από τα αναπαραγωγικά ζώα στους ανθρώπους. Αυτός είναι και ο κύριος λόγος για την απαγόρευση της χρήσης βανκομυκίνης ως αυξητικού παράγοντα από την Ευρωπαϊκή Ένωση.



Εικόνα 5.8

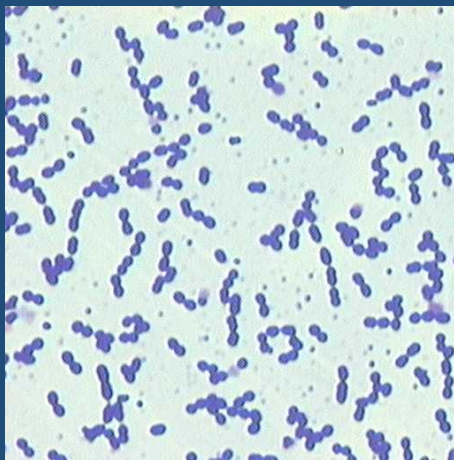
Η Anomarcin ήταν ο πρώτος αυξητικός παράγοντας που απαγορεύτηκε σε ολόκληρη την Ευρώπη το 1997, έπειτα από την πρώτη απαγόρευση του στη Σουηδία κατά τη δεκαετία του ογδόντα, στη Δανία το 1995 και στη Γερμανία το 1996. (Wikipedia 2015)

Η χρήση της κεφαλοσπορίνης είναι ένας παράγοντας κινδύνου για δημιουργία αποικιών και μολύνσεων από το ανθεκτικό στέλεχος εντερόκοκκου στη βανκομυκίνη. Στις ΗΠΑ, η λινεζολίδη χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του VRE.

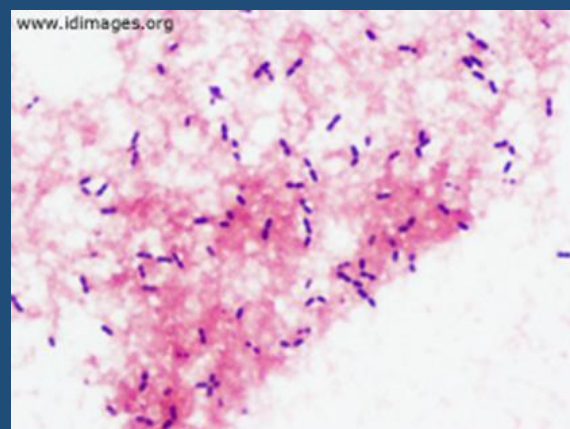
Ανθεκτικά στελέχη υψηλού επιπέδου στη βανκομυκίνη είναι το *Enterococcus faecalis* και το *Enterococcus faecium*, τα οποία είναι κλινικά απομονωμένα στελέχη και τεκμηριώθηκαν για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ανθεκτικό *Enterococcus faecium* στη βανκομυκίνη συνδέθηκε με το 4% των νοσοκομειακών λοιμώξεων που αναφέρθηκαν από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων και το Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας Υγείας από τον Ιανουάριο του 2006 έως τον Οκτώβριο του 2007 (Wikipedia 2015).

Τα VRE μπορούν να μεταφερθούν από υγιείς ανθρώπους που έχουν έρθει σε επαφή με τα βακτήρια, συνήθως στα νοσοκομεία (νοσοκομειακές λοιμώξεις), παρόλο και πιστεύεται ότι ένα σημαντικό ποσοστό τους μπορεί να εντοπισθεί σε εντατικές εκτροφές πουλερικών (Wikipedia 2015).



Εικόνα 5.9 *Enterococcus faecium*



Εικόνα 5.10 *Enterococcus faecalis*

### 6.3 ΣΑΛΜΟΝΕΛΛΑ – *Salmonella spp*



Εικόνα 5.11 Η σαλμονέλλα διακρίνεται με το ρόζ χρώμα

Η σαλμονέλλα είναι ένα γένος παθογόνων ραβδόμορφων κινητών βακτηρίων που προκαλεί ποικίλλες ασθένειες στο έντερο και στο στομάχι, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Το μικρόβιο της σαλμονέλλας προέρχεται από το νερό, το έδαφος, από

τα ζωικά περιττώματα και από μη επεξεργασμένα κρέατα, πουλερικά και θαλασσινά (Wikipedia 2015).

Η σαλμονέλλωση είναι μία ασθένεια που ορίζεται ως μια δηλητηριώδης-τροφογενή λοίμωξη, η οποία συχνά προκαλεί αποικίες και ένας αριθμός ανθρώπων είναι δυνατόν ταυτόχρονα να μολυνθεί. Πιο συγκεκριμένα, η σαλμονέλλωση προκαλείται όταν το μικρόβιο της σαλμονέλλας διεισδύει στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου και προκαλεί φλεγμονή, με αποτέλεσμα να παραχθεί μια εντεροτοξίνη στα εντερικά κύτταρα. Οι δύο κυριότερες κατηγορίες σαλμονέλλας είναι η τυφική και η μη τυφική σαλμονέλλωση (D.S. Davies 2014, Wikipedia 2015)

Για τον λόγο αυτό είναι εύκολο να καθοριστεί η αιτία και σήμερα υπάρχει μεγάλη επιστημονική συναίνεση για τις περισσότερες ανθεκτικότητες κατά των αντιβιοτικών σε ανθρώπινες μολύνσεις κτηνοτροφικής προέλευσης.

Στην κτηνοτροφία, χορηγούνται αντιβιοτικά στα ζώα, μέσω της τροφής τους, ώστε να αναπτυχθούν γρηγορότερα. Αυτό, κάνει τα βακτηρίδια της σαλμονέλλας, τα οποία «ζουν» μέσα στα ζώα αυτά, ανθεκτικά σε αυτά τα αντιβιοτικά (D.S. Davies 2014).

Η ανθεκτικότητα στα τροφιμογενή ζωνοσογόνα βακτήρια της Σαλμονέλλας, συνδέεται σαφώς με τη χρήση των αντιβιοτικών στις ζωοτροφές. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλούν τα ανθεκτικά στελέχη της σαλμονέλλας έναντι των αντιβιοτικών.

Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά συνδέεται με τη συχνή και πλέον νοσηλεία, με τη νοσηρότητα, την εμφάνιση μόλυνση υψηλού κινδύνου και με διπλάσια αύξηση του κινδύνου της θνησιμότητας (World Health Organization 2011).

Τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντίστασης βρέθηκαν έναντι της τετρακυκλίνης και της αμπικιλλίνης (21 και 19%, αντίστοιχα).

Η μικροβιακή αντοχή στην τετρακυκλίνη οφείλεται κυρίως στην πρωτεΐνη tet A (tetracycline resistance protein) και στις πρωτεΐνες tet B και tet G .

Η ανθεκτικότητα έναντι της χλωραμφαινικόλης σχετίζεται με την παρουσία των γονιδίων flo R και cml A .

Η μικροβιακή αντοχή στο ναλιδιξικό οξύ σχετίζεται με την παρουσία των μεταλλάξεων στα κωδικόνια των αμινοξέων 83 ή 87 του γονιδίου gyrA (R. Cabrera et. al. 2004)

Πιο συγκεκριμένα, στην κατηγορία των φλωροκινολόνων (συμπεριλαμβανομένου και του ναλιδιξικού οξέος), οι πιο συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις γίνονται στο γονίδιο gyrA, σε ανθεκτικά στελέχη σαλμονέλλας που είναι οι αλλαγές των αμινοξέων στο κωδικόνιο 83 από τη σερίνη στη φαινυλαλανίνη, στη τυροσίνη, ή στη αλανίνη και στο κωδικόνιο 87 από το ασπαρτικό οξύ στη γλυκίνη, στη ασπαραγίνη, και στη τυροσίνη (P. J. Quinnet. al , 2011)

Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να συμβάλλει στην ανθεκτικότητα της σαλμονέλλας κατά των φλωροκινολόνων είναι το σύστημα εκροών (efflux system) AcrAB-TolC καθώς και τα ρυθμιστικά γονίδια marRAB και soxRS.

Τόσο η μετάλλαξη του γονιδίου-στόχου όσο και το σύστημα εκροής αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς στην πρόκληση υψηλού επιπέδου μικροβιακής αντίστασης στις φλωροκινολόνες.

Ωστόσο, το σύστημα εκροής (efflux pump) φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο: όταν το γονίδιο acrB αδρανοποιείται, το επίπεδο της μικροβιακής αντίστασης στις φλωροκινολόνες μειώνεται σημαντικά, ακόμα και όταν υπάρχουν πολλαπλές μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια-στόχους.

Η μικροβιακή αντοχή σε κεφαλοσπορίνες ευρέους φάσματος οφείλεται κυρίως στην παραγωγή ευρέους φάσματος κεφαλοσπορινάσων του βακτηρίου.

Τα ανθεκτικά στελέχη της Σαλμονέλλας στις κεφαλοσπορίνες παράγουν ένζυμα, τα οποία σε πλειονότητα είναι ευρέους φάσματος β-λακταμάσες, τα οποία μπορούν μέσω της διαδικασίας της υδρόλυσης να αδρανοποιήσουν τις κεφαλοσπορίνες και τις κεφαμυκίνες. Άλλοι τύποι κεφαλοσπορινάσων είναι οι: SHV, TEM, ACC, PER, OXA, και DHA.

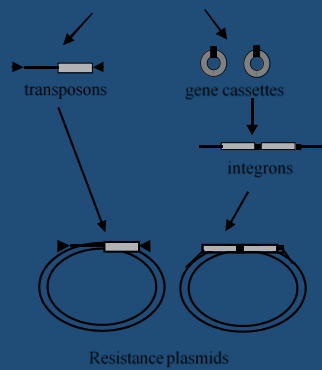
Τα γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα των κεφαλοσπορινασών διευρυμένου φάσματος μεταφέρονται από ανθεκτικά πλασμίδια σύζευξης, τρανσποζόνια και ιντεγκρόνια σε άλλους μικροοργανισμούς. Αυτά τα κινητά γενετικά στοιχεία θα μπορούσαν να εξαπλωθούν μέσω της οριζόντιας μεταφοράς μεταξύ των εντερικών οργανισμών.

Έτσι, όχι μόνο μπορεί να δημιουργηθεί η ανθεκτικότητα στη σαλμονέλλα λόγω ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων στα σιτηρέσια των ζώων, αλλά και τα ίδια τα φάρμακα στα οποία η είναι σαλμονέλα έχει ευαισθησία μπορούν επίσης να δημιουργήσουν συνθήκες μικροβιακής αντίστασης *in vivo* και η τα βακτήρια σαλμονέλας να αποκτήσουν πλασμίδια αντίστασης στα φάρμακα από άλλα εντερικά παθογόνα μικρόβια στον εντερικό σωλήνα του ξενιστή.

Antibiotic resistance genes



Acquisition of resistance genes



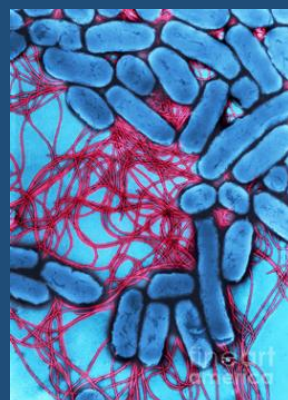
Εικόνα 5.12 Προβολή διαδικασίας ενσωμάτωσης γονιδίων

Η μικροβιακή αντοχή προκύπτει με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της απόκτησης γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων και επιλογής ανθεκτικών παραλλαγών στον πληθυσμό.

Στην περίπτωση της σαλμονέλλας, η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη, επειδή η χρήση των αντιβιοτικών για θεραπευτικούς ή προληπτικούς σκοπούς στην κτηνιατρική και ως αυξητικών παραγόντων στις ζωοτροφές στον κλάδο της ζωϊκής παραγωγής, μπορεί να προωθήσει την εμφάνιση της μικροβιακής αντίστασης, παρουσιάζοντας έτσι ένα δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία από ζωνοσογόνες λοιμώξεις (George M. Eliopoulos, 2004). Τα γονίδια aac βρέθηκαν σε απομονωμένα στελέχη σαλμονέλλας και μπορούν να εκφράσουν μικροβιακή αντίσταση στη γενταμυκίνη, στη τομπραμυκίνη, και στη καναμυκίνη όσον αφορά την κατηγορία των αμινογλυκοσίδων ( Jonathan G. Frye et. al. 2013).



Εικόνα 5.13 *Salmonella Enteritidis*

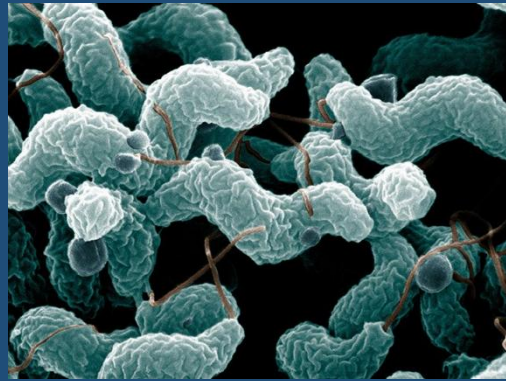


Εικόνα 5.14 *Salmonella Enteritidis*

## 6.4 ΚΑΜΠΥΛΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ – *Campylobacter*

Το καμπυλοβακτηρίδιο είναι ένα αερόφιλο, αρνητικό κατά gram βακτήριο που φέρει μονοπολικά ή διπολικά μαστίγια για την κίνηση του.

Τα περισσότερα είδη καμπυλοβακτηριδίων είναι παθογόνα και μπορούν να μολύνουν τον άνθρωπο και τα ζώα. Δύο είδη καμπυλοβακτηριδίων είναι τα πιο γνωστά, το *Campylobacter jejuni* και το *Campylobacter coli*.



Εικόνα 5.15 *Campylobacter jejuni*

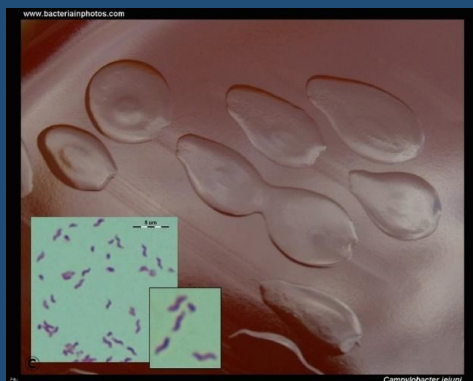
Η καμπυλοβακτηρίωση είναι μια βακτηριακή τροφιμογενής ασθένεια με παθογόνο αίτιο το καμπυλοβακτηρίδιο και ορίζεται ως μία γαστρεντερική λοίμωξη η οποία συνοδεύεται από αιματηρή διάρροια ή σύνδρομο δυσεντερίας.

Στις 29 Ιουνίου 2011, το Υπουργείο Υγείας Ουαϊόμινγκ δημοσίευσε δύο εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα του *Campylobacter jejuni* σε δύο άτομα του προσωπικού που εργάζονταν σε προβατοστάσιο και είχαν συμμετάσχει στη διαδικασία του ευνουχισμού και στη διαμέλιση των ουρών των αμνών (Wikipedia 2015)

Οι μολύνσεις που προκαλούνται από το καμπυλοβακτηρίδιο (*Campylobacter*), τείνουν να είναι πιο σποραδικές, καθιστώντας πιο δύσκολο τον εντοπισμό της ακριβούς τους προέλευσης (D.S. Davies 2014).

Τα ανθεκτικά στελέχη των καμπυλοβακτηριδίων στις κινολόνες απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1980.

Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων και των φλωροκινολονών ως αυξητικών παραγόντων στις ζωοτροφές και ως θεραπευτικής χρήσης στα ίδια τα ζώα,



Εικόνα 5.16 *Campylobacter Jejuni*



έχουν συμβάλει στην εμφάνιση και στην εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών των καμυλοβακτηρίων.

Υπάρχει μια αύξηση στον αριθμό των στελεχών των καμυλοβακτηριδίων που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα σε αντιβιοτικά όπως οι φλωροκινολόνες, τα μακρολίδια, οι αμινογλυκοσίδες και οι βήτα-λακτάμες (Wikipedia2015)

Μικροοργανισμοί όπως το καμυλοβακτήριο, έχουν ποικίλους και σύνθετους μηχανισμούς ανθεκτικότητας όπου ανάλογα με την αντιμικροβιακή ουσία που έχουν να αντιμετωπίσουν, εφαρμόζουν και τον κατάλληλο μηχανισμό «άμυνας τους».

Η μικροβιακή αντοχή των καμυλοβακτηρίων κατά των αντιμικροβιακών ουσιών οφείλεται σε ένα συνδυασμό μηχανισμών :

Ο πρώτος μηχανισμός είναι η σταθερότητα του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος ή της μεμβράνης, καθώς υπάρχει μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης.

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η ενεργή αποβολή του φαρμάκου από την κυτταρική αντλία εκροής, όπου τουλάχιστον οκτώ διαφορετικά συστήματα εκροής έχουν εντοπιστεί για να αποτραπεί η βλάβη που ενδεχομένως θα έκαναν οι κινολόνες στο βακτηριακό κύτταρο (K. Wiczoreket. al. 2013)

Ο τρίτος μηχανισμός είναι η λήψη γενετικού υλικού μέσω πλασμιδίων κατά του φαινόμενου της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων από άλλους μικροοργανισμούς όπως ο στρεπτόκοκκος και ο εντερόκοκκος. Έτσι, σε αυτόν τον μηχανισμό υπάρχει μια μεταφορά γενετικών πληροφοριών που εκφράζουν μικροβιακή αντίσταση έναντι των τετρακυκλινών. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ομολογία των αλληλουχιών στο γενετικό υλικό των καμυλοβακτηρίων και του στελέχους *Streptococcus pneumoniae* μετά από την μεταφορά των γονιδίων άγγιζε το 75%.

Στον τέταρτο μηχανισμό λαμβάνουν χώρα μεταλλάξεις αντικατάστασης στο γενετικό υλικό ενός πλέον ανθεκτικού στελέχους καμυλοβακτηρίου. Πιο συγκεκριμένα, γίνονται αντικαταστάσεις αζωτούχων βάσεων του καμυλοβακτηρίου στις θέσεις 2074 και 2075 στο γονίδιο 23srRna, όπως και άλλες μεταλλάξεις (π.χ A2074C, A2074G και A2075G) που λαμβάνουν χώρα στα

*Campylobacter jejuni* και *Campylobacter coli* και προσδίδουν υψηλού επιπέδου μικροβιακή αντοχή κατά των μακρολιδίων. Άλλες μεταλλάξεις, όπως στις ριβοσωμικές πρωτεΐνες L4 και L22, προσδίδουν χαμηλού επιπέδου μικροβιακή αντοχή στο καμπυλοβακτήριο. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η ανθεκτικότητα στην ερυθρομυκίνη τείνει να αντιστοιχεί με διασταυρούμενη αντοχή με άλλα μακρολίδια. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα παρέμβασης ενός μηχανισμού σε έναν άλλον για λόγους καταλυτικούς. Δηλαδή υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της δραστηριότητας εκροής και οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο γονίδιο 23S rRNA συμβάλλουν στο υψηλό επίπεδο μικροβιακής αντοχής έναντι ενός μακρολιδίου.

Άλλος ένας μηχανισμός είναι η ενζυματική αδρανοποίηση ή τροποποίηση των αντιβιοτικών. Όπου πολλά ανθεκτικά στελέχη καμπυλοβακτηρίων μέσω της ενζυματικής τροποποίησης μειώνει την συγγένεια των αμινογλυκοσιδών για την A-περιοχή rRNA. Αυτός ο μηχανισμός έχει διαπιστωθεί στο *Campylobacter jejuni* και στο *Campylobacter coli* κατά των αμινογλυκοσίδων.

Η πλειοψηφία των στελεχών των καμπυλοβακτηρίων θεωρούνται ανθεκτικά στις β-λακτάμες και πιο συγκεκριμένα στις πενικιλίνες και στις κεφαλοσπορίνες στενού φάσματος (K. Wiczoreket. al. 2013)

## 6.5 *Escherichia coli*

Η *Escherichia coli* είναι ένα αρνητικό κατά gram, ραβδοειδούς σχήματος κολοβακτήριο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται στο έντερο ενδόθερμων ζώων και τα στελέχη της αποτελούν μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου (Wikipedia 2015).



Εικόνα 5.17 *Escherichia coli* από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που μαρτυρούν ότι οι ζωοτροφές είναι μια δεξαμενή ανθεκτικών *Escherichia coli* στα αντιβιοτικά που μπορούν να μολύνουν τον άνθρωπο.

Επίσης υπάρχει μια δεξαμενή γονιδίων που εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή και τα οποία μπορούν να μεταφερθούν στο γενετικό υλικό της *Escherichia coli* και κατ'έπекταση να προκαλέσουν λοίμωξη στον άνθρωπο.

Η μεταφορά των γονιδίων που εκφράζουν μικροβιακή αντίσταση από την *Escherichia coli* που βρίσκεται σε πεπτικό σύστημα των αγροτικών ζώων στην *Escherichia coli* που βρίσκεται στο πεπτικό σύστημα των ανθρώπων επιδείχθηκε σε μελέτη του 1969 (D.S. Davies 2014).

Από έναν αριθμό ερευνών, συμπεριλαμβανομένης και μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε στα δανέζικα χοιροστάσια, έχει διαπιστωθεί ότι παρόλο που η *Escherichia coli* από τους χοίρους, η *Escherichia coli* από το περιβάλλον και η *Escherichia coli* από τους κτηνοτρόφους ήταν διαφορετικές σε γενετικό επίπεδο και οι τρεις φορές «κουβαλούσαν» το ίδιο πλασμίδιο που φέρει τα γονίδια της ανθεκτικότητας.

Έτσι, οι επιστήμονες της Δανίας συμπέραναν από όλες αυτές τις μελέτες ότι η μεταφορά των γονιδίων που εκφράζουν την ανθεκτικότητα μεταξύ στην *Escherichia coli* των ζώων και των ανθρώπων είναι πιθανή (D.S. Davies 2014).

Η EFSA (European Food Safety Authority) έχει καταλήξει σε παρόμοιο συμπέρασμα λέγοντας το εξής : <<Μερικές κατηγορίες των φαγητών πιθανόν να είναι μολυσμένες με απομονωμένα ανθεκτικά στελέχη της *Escherichia coli* και

εκείνα τα βακτήρια διαμένουν για αρκετό καιρό στο ανθρώπινο έντερο για να είναι εφικτή μια μεταφορά γονιδίων ανθεκτικότητας στη μικροβιακή χλωρίδα. Οπότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα τρόφιμα να είναι ένα μέσο διάδοσης της ανθεκτικότητας ανάμεσα στα διάφορα οικοσυστήματα>>.

Ωστόσο, παρά τις μεγάλες επιστημονικές δυσκολίες για τη θέσπιση πηγών της ανθεκτικότητας για τους δύο τύπους των βακτηρίων, και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει σαφής απόδειξη ότι η χρήση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία συμβάλλει σε σημαντικά επίπεδα στην ανθεκτικότητα κατά των αντιβιοτικών στις ανθρώπινες λοιμώξεις (D.S. Davies 2014).

## 7. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν σε πολλές ομάδες βασισμένα σε τρία κριτήρια-χαρακτηριστικά :

### 1ο. Η ΤΑΞΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Τα αντι-ϊικά και τα αντιμυκητιακά φάρμακα γενικά είναι ενεργά έναντι μόνο των ιών και των μυκήτων αντίστοιχα. Οι αντιβακτηριακοί παράγοντες έχουν χαρακτηριστεί ως στενού φάσματος, αν και αυτοί αναστέλλουν μόνο ευρέους φάσματος βακτήρια, αν και αυτοί επίσης αναστέλλουν μυκοπλάσματα, ρικέτσιες και χλαμύδια.

### 2ο. ΤΟ ΠΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μερικά αντιβακτηριακά φάρμακα θεωρούνται στενού φάσματος και αναστέλλουν μόνο τα Gram θετικά ή τα Gram αρνητικά βακτήρια. Ευρέως φάσματος φάρμακα αναστέλλουν και τα Gram θετικά και τα Gram αρνητικά βακτήρια. Άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες ίσως να μην δρουν στα Gram θετικά βακτήρια αλλά να αναστέλλουν μερικά Gram αρνητικά.

### 3ο. Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ορισμένοι αντιβακτηριακοί παράγοντες αναστέλλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων σε μια συγκεκριμένη συγκέντρωση φαρμάκου. [Η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση – Minimum inhibitory concentration ,π.χ. 0.25μg/ml]. Αλλά πιο υψηλή συγκέντρωση [η ελάχιστη βακτηριοκτόνος συγκέντρωση - Minimum bactericidal concentration, π.χ 4.0μg/ml] είναι απαραίτητη για να εξουδετερώσει τον μικροοργανισμό (J. F. Prescottetal. 2000)

Ο αντιβακτηριακός παράγοντας που χαρακτηρίζεται ως **βακτηριοστατικός** έχει την ιδιότητα να παρεμβαίνει στη φυσιολογία του κυττάρου-βακτηρίου και να αναστέλλει με πολλούς τρόπους την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου αυτού χωρίς όμως να το εξουδετερώνει πλήρως.

Ο αντιβακτηριακός παράγοντας που χαρακτηρίζεται ως **βακτηριοκτόνος** έχει την ιδιότητα να εισέρχεται στο κύτταρο-βακτήριο και να το εξουδετερώνει πλήρως.

Με άλλα λόγια, μερικά φάρμακα είναι βακτηριοκτόνα (π.χ. βήτα λακτάμες, αμινογλυκοσίδες) και άλλα βακτηριοστατικά (π.χ. χλωραφρενικόλη, τετρακυκλίνες).

Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η διάκριση εξαρτάται και από τη συγκέντρωση του φαρμάκου και από τον οργανισμό που εμπλέκεται. Π.χ. η βενζυλοπενικιλίνη θεωρείται βακτηριοκτόνο στις συνηθισμένες συγκεντρώσεις χορήγησης, ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις χαρακτηρίζεται ως βακτηριοστατικό (J. F. Prescott et al. 2000)

Η γνώση των διαφόρων μηχανισμών δράσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων παρέχει μερική ικανότητα στο να προβλέψει τη διαδραστικότητα τους όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό μεταξύ τους. Ήταν σαφές από τις πρώτες στιγμές ότι ο συνδυασμός των αντιβακτηριακών φαρμάκων ίσως να δώσει ανταγωνιστική παρά πρόσθετη ή συνεργαστική δράση.

Σχετικά με τις ανησυχίες των συνδυασμών αυτών υπάρχει δυσκολία στον ορισμό της συνεργαστικού και ανταγωνιστικού, ειδικά η μέθοδος του προσδιορισμού τους σε εργαστηριακές εξετάσεις. Η δυσκολία της πρόβλεψης, η επίδραση του συνδυασμού κατά συγκεκριμένων οργανισμών και η αβεβαιότητα της κλινικής σχέσης των εργαστηριακών ελέγχων είναι μερικά εμπόδια στην ανθρώπινη και κτηνιατρική φαρμακολογία (J. F. Prescott et al. 2000)

Με τη διαθεσιμότητα του ευρέως-φάσματος των αντιβακτηριακών φαρμάκων, οι συνδυασμοί εκείνοι των φαρμάκων, χρησιμοποιούνται λιγότερο ή παραλείπονται, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις.

- Ο αντιβακτηριακός συνδυασμός έχει προσθετική δράση, εάν το συνδυασμένο αποτέλεσμα των φαρμάκων ισούται με το σύνολο των ανεξάρτητων δραστηριοτήτων τους που μετρούνται χωριστά.
- Ο αντιβακτηριακός συνδυασμός έχει συνεργαστική δράση, εάν το συνδυασμένο αποτέλεσμα είναι εξαιρετικά βέλτιστο, δηλαδή έχουμε ανεξάρτητες επιδράσεις.

- Ο αντιβακτηριακός συνδυασμός έχει ανταγωνιστική δράση, εάν το συνδυασμένο αποτέλεσμα είναι σημαντικά λιγότερο από τις ανεξάρτητες επιδράσεις τους.

Επειδή τα αντιμικροβιακά φάρμακα ίσως να αλληλεπιδρούν με καθένα από τους διαφορετικούς τρόπους, δεν είναι απλή η μέθοδος *in vitro* για να ανιχνευθούν όλες οι αλληλεπιδράσεις. Υπάρχουν δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συνήθως, είναι η μέθοδος checker board και η μέθοδος killing curve, που μετρούν δύο διαφορετικά αποτελέσματα, δηλαδή την αναστολή της ανάπτυξης και την εξουδετέρωση αντίστοιχα (J. F. Prescott et al. 2000)

## 7.1 ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι μηχανισμοί δράσης τους κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις ομάδες :

- 1ο. Αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος
- 2ο. Πρόκληση βλάβης στην κυτταρική μεμβράνη
- 3ο. Αναστολή της σύνθεσης του νουκλεϊκού οξέος
- 4ο. Αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης

Τα αντιβακτηριακά φάρμακα επηρεάζουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (βήτα λακτάμες και βανκομυκίνη) ή αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση (αμινογλυκοσίδες, λινκοσαμίδες και μακρολίδια) είναι πολυάριθμες και σημαντικές από εκείνες τις οποίες επηρεάζουν την κατασκευή της κυτταρικής μεμβράνης (πολυμυξίνες) ή την κατασκευή νουκλεϊκού οξέος (νιτρομιδαζόλες και κινολόνες).

Παράγοντες που επηρεάζουν ενδιάμεσα τον μεταβολισμό (σουλφοναμίδες) έχουν πιο καλή επιλεκτικότητα τοξικότητας από εκείνες που επηρεάζουν τη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέος (J. F. Prescottetal. 2000).

### 7.1.1 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα περισσότερα αντιβακτηριακά φάρμακα σε ευρεία χρήση αναλογούν σε έξι μεγάλες ομάδες των αντιβιοτικών (αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες, μακρολίδια, πενικιλλίνες, κινολόνες και τετρακυκλίνες).

Το πρόβλημα της αυξημένης μικροβιακής αντοχής οδηγεί σε αυξημένες προσπάθειες για εύρεση νέων αντιβιοτικών.

Πιο συγκεκριμένα, στενού φάσματος αντιβιοτικά με δράση κατά των παθογόνων μικροοργανισμών. Οι προσεγγίσεις στην αναζήτηση για καινοτόμα αντιβιοτικά εμπεριέχουν περαιτέρω ανάπτυξη στις αναλογίες των υπάρχοντων παραγόντων.

Ταυτοποιώντας νέους στόχους βασισμένους στη βιοτεχνολογική προσέγγιση, περιέχοντας την χρήση των πληροφοριών από την αλληλουχία του βακτηριακού γονιδιώματος και την κλωνοποίηση των γονιδίων, προσβάλλοντας τα φυσικά προϊόντα από τα φυτά και τους μικροοργανισμούς από ασυνήθιστες οικολογικές θέσεις εκτός από το έδαφος.

Η εξέλιξη του αντιβακτηριδιακού μοριακού πεπτιδίου που προέρχονται από φαγοκυστικά κύτταρα πολλών ειδών. Επιδεικνύοντας νέες αντιμικροβιακές ενώσεις και χρησιμοποιώντας συνδυαστικές χημικές «βιβλιοθήκες», η ανάπτυξη των συνθετικών αντιμικροβιακών φαρμάκων γίνεται με νέες δραστηριότητες (J. F. Prescottetal. 2000).

Επίσης, η ανάπτυξη των νέων κλάσεων αντιβιοτικών ήταν εγκαταλειμμένες από την εποχή της επανάστασης των «αντιβιοτικών», επειδή υπήρχαν κατηγορίες φαρμάκων που είχαν παρόμοιες δράσεις.



## 7.1.2 ΣΥΝΕΡΓΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

Οι αντιμικροβιακοί συνδυασμοί έχουν συνήθως συνεργιστική δράση, εάν αυτοί συνεπάγονται σε :

- A) Διαδοχική αναστολή στα διαδοχικά στάδια του μεταβολισμού.  
(π.χ trimethoprim – σουλφοναμίδες).
- B) Διαδοχική αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος.  
(π.χ mecillinam – αμπικιλίνη).
- Γ) Διευκόλυνση της εισόδου των φαρμάκων ενός αντιβιοτικού από ένα άλλο.  
(π.χ βήτα λακτάμες – αμινογλυκοσίδες).
- Δ) Αναστολή ένζυμων αδρανοποίησης. (π.χ αμπικιλίνη – κλαβονικό οξύ).
- E) Πρόληψη εμφάνισης αντοχής στους πληθυσμούς.  
(π.χ rifampin – ερυθρομυκίνη).

### 7.1.3 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

Σε κάποιο βαθμό, ο ορισμός του ανταγωνισμού που σχετίζεται με τον αντιβακτηριακό συνδυασμό προβάλλεται στο εργαστήριο.

Ωστόσο, υπάρχουν κλινικές καταστάσεις στις οποίες η ανταγωνιστική δράση είναι κλινικά σημαντική. Οι ανταγωνιστές, αν οι συνεπάγονται αντιβακτηριακοί συνδυασμοί, ίσως να μπορούν :

- 1) Να αναστείλουν τη βακτηριοκτόνο δράση όπως η θεραπεία της μηνιγγίτιδας στην οποία το βακτηριοστατικό φάρμακο αποτρέπει την βακτηριοκτόνο δράση του άλλου.
- 2) Να ανταγωνιστούν για τη θέση-υποδοχή που δεσμεύει το φάρμακο όπως γίνεται μεταξύ των μακρολιδίων και της χλωροφρενικόλης.
- 3) Να αναστείλουν τους μηχανισμούς κυτταρικής διαπερατότητας όπως γίνεται μεταξύ της χλωροφρενικόλης και των αμινογλυκοσίδων.
- 4) Να πραγματοποιήσουν τη διαδικασία της επαγωγής των βήτα λακταμάσων από αντιβιοτικά ενάντια στις βήτα λακτάμες.

Η εντυπωσιακή πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων των αντιβιοτικών, οι διαφορές όπως τα αποτελέσματα μεταξύ των βακτηριακών ειδών και η αβεβαιότητα της εφαρμοσιμότητας σε ευρήματα *in vitro* για κλινικές ρυθμίσεις, προβλέπει τα αποτελέσματα μερικών επικίνδυνων συνδυασμών.

Για παράδειγμα, ο ίδιος συνδυασμός ίσως να ευθύνεται και για τον ανταγωνισμό και για τη συνέργεια σε διαφορετικές εντάσεις των ίδιων ειδών.

Η γνώση του μηχανισμού δράσης είναι πιθανότατα η καλύτερη προσέγγιση στη πρόληψη και το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης με την απουσία των κατευθυντήριων γραμμών (J. F. Prescott et al. 2000).

Γενικά, η χρήση των συνδυασμών θα μπορούσε να αποφευχθεί, επειδή η τοξικότητα των αντιβιοτικών θα είναι τουλάχιστον προσθετική και ίσως να

είναι συνεργαστική, επειδή η άμεση διαθεσιμότητα του ευρέως φάσματος των βακτηριοκτόνων φαρμάκων έχει φτιαχτεί με τη χρήση τους σε μεγάλο βαθμό περιττή και επειδή μπορεί να οδηγήσουν σε μια βακτηριακή υπερλοίμωξη.

Φυσικά, υπάρχουν περιστάσεις που η δράση τους μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική στον παθογόνο παράγοντα και λιγότερο τοξική στον ξενιστή από ότι αν θα είχαν χορηγηθεί το καθένα ξεχωριστά (J. F. Prescott et al. 2000).

## 7.2 ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα περισσότερα πλέον σήμερα συστηματικά αντιμυκητικά φάρμακα προκαλούν βλάβη στην κατασκευή της κυτταρικής μεμβράνης από τη δέσμευση εργοστερόλης που είναι μοναδική στα κύτταρα των μεμβρανών των μυκήτων.

Η αύξηση σε αριθμό των ασθενών με AIDS ή σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή οργάνων έχουν ως αποτέλεσμα τους αυξημένους αριθμούς των ανοσοκατασταλμένων ατόμων σε πολλές κοινωνίες.

Αυτή η ευαισθησία εκείνων των ανθρώπων σε μυκητιακές λοιμώξεις έχει «ανανεώσει» το ενδιαφέρον για την ανακάλυψη και την ανάπτυξη των αντιμυκητιακών παραγόντων.

Η εστίαση ανάπτυξης των αντιμυκητιακών φαρμάκων έχει μετατοπιστεί στις δομές του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα (J. F. Prescott et al. 2000).

## 8. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

### 8.1 ΒΗΤΑ ΛΑΚΤΑΜΕΣ – ΒΕΤΑ LACTAM

Στην κατηγορία των βήτα λακταμών ανήκει η υποκατηγορία των πενικιλινών, και η υποκατηγορία των κεφαλοσπορινών.

Οι πενικιλίνες είναι μια μεγάλη υποδεέστερη κατηγορία των βήτα λακταμών και σύμφωνα με την αντιμικροβιακή τους δράση εμπεριέχει τις εξής ομάδες :

α) Φυσικές πενικιλίνες, β) Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, γ) αμινοπενικιλίνες και δ) πενικιλίνες ευρέους φάσματος (Emed expert, 2012)

Οι κεφαλοσπορίνες είναι μια άλλη μεγάλη υποδεέστερη κατηγορία των βήτα λακταμών και σύμφωνα με την αντιμικροβιακή τους δράση και τη χρονική περίοδο ανακάλυψής τους εμπεριέχει τις κεφαμυκίνες και τις εξής ομάδες :

α) κεφαλοσπορίνες 1<sup>ης</sup> γενιάς, β) κεφαλοσπορίνες 2<sup>ης</sup> γενιάς, γ) κεφαλοσπορίνες 3<sup>ης</sup> γενιάς, δ) κεφαλοσπορίνες 4<sup>ης</sup> γενιάς και ε) κεφαλοσπορίνες 5<sup>ης</sup> γενιάς.

#### 8.1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

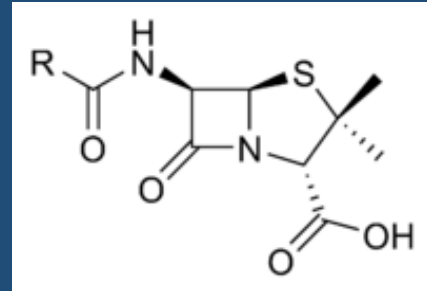
Οι βήτα λακτάμες είναι βακτηριοκτόνα φάρμακα με πιο αργούς ρυθμούς εξουδετέρωσης από εκείνα τα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες ή οι φλωροκινολόνες. Εξουδετερώνοντας την ενεργητικότητα του βακτηρίου και έπειτα ξεκινάει η περίοδος επιβράδυνσης του βακτηρίου. Η βέλτιστη αντιβακτηριακή αποτελεσματικότητα είναι εξαρτώμενη από το χρόνο, δεν εξαρτάται από την συγκέντρωση του φαρμάκου. Έτσι λοιπόν οι βήτα λακτάμες είναι καλύτερα να χορηγούνται σε επαναληπτικές δόσεις ή με συνεχή έγχυση.

Τα αντιβιοτικά των βήτα λακταμών είναι ευρέως διαδεδομένα για τους εξής λόγους : α) Λόγω της εκλεκτικότητάς τους, β) την ευελιξία του αντιβιοτικού και γ) της χαμηλής τοξικότητάς τους (J.F Presscott, et. al. 2000)

## ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

Πολλές πενικιλίνες διαφέρουν κυρίως από την δομή της πλευρικής αλυσίδας. Όμως εκτός από τις δομικές τους διαφορές, οι πενικιλίνες διαφέρουν σε αντιμικροβιακό φάσμα, στην ικανότητα να διεισδύουν στην εξωτερική μεμβράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων, στη σταθερότητα στα γαστρικά οξέα, και στη συμπεριφορά τους εντός του ξενιστή.

Η βασική δομή των πενικιλινών είναι : ένας πυρήνας που αποτελείται από έναν δακτύλιο βήτα λακτάμης (τετραμελές κυκλικό αμίδιο) και από μια πλευρική αλυσίδα.



Εικόνα 7.1 Η χημειοδιάταξη της πενικιλίνης

Η παρουσία του δακτυλίου βήτα λακτάμης είναι απαραίτητη για την αντιβακτηριακή δράση και η πλευρική ομάδα προσδιορίζει το αντιβακτηριακό φάσμα και τις φαρμακευτικές ιδιότητες (Emed expert, 2012).

Οι πενικιλίνες βασίζονται σε μια χημική ουσία που παράγεται από το στέλεχος *Penicillium notatum*. Έτσι όσον αφορά την ονοματολογία, τα περισσότερα αντιβιοτικά από αυτήν την υποκατηγορία έχουν ως κατάληξη *-cillin*. Επίσης, υποδιαιρούνται σε φάσματα σύμφωνα με τον οργανισμό-στόχο τους.

Σε μερικά αντιβιοτικά έχουν αναπτυχθεί ημι-συνθετικά με διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες για να δώσουν διαφορετικές ιδιότητες όπως εντερική χορήγηση και όχι παρεντερική, ή για την αποφυγή βλάβης του ίδιου του φαρμάκου από βακτηριακές πενικιλινάσες (βήτα λακταμάσες).

Επίσης, οι πλευρικές αλυσίδες μπορούν να συμβάλουν σε μη επιθυμητά αποτελέσματα (παρενέργειες) όπως μια αλλεργική αντίδραση.

Μερικές πενικιλίνες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με χημικές ενώσεις που δε φέρουν αντιβιοτικές ιδιότητες και έχουν παρόμοια δομή με την πενικιλίνη που δρουν ως αναστολείς των βακτηριακών πενικιλινάσων (ένζυμα)

(Richard Steane, 2015)

Η μεθικιλίνη ήταν το πρώτο μέλος της ομάδας των σταφυλόκοκκων πενικιλινών που αναπτύχθηκε μέσα από την ορθολογική τροποποίηση των φαρμάκων. Από τότε όλα τα βακτήρια, τα οποία είναι ανθεκτικά σε οποιοδήποτε τύπο πενικιλίνης ορίζονται ως ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (π.χ. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* –ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος) (Emed expert, 2012).

## ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Οι κεφαλοσπορίνες έχουν μια μεγάλη ποικιλία αντιβακτηριακών ιδιοτήτων. Μια προσέγγιση για την κατάταξη είναι χρονολογικά ή ιστορικά με διάφορες κεφαλοσπορίνες να παράγονται από το 1975 όπου περιγράφονται αυθαίρετα ως γενιές.

Αυτό σημαίνει πως κάθε μια γενιά προηγείται από μια άλλη, όπου η γενιά φαρμάκων που προηγείται διαθέτει πλεονεκτήματα που οι προηγούμενες γενιές δεν διέθεταν. Οι διαφορές μεταξύ των γενιών είναι ελάχιστες αλλά σημαντικές.

Οι κεφαλοσπορίνες είναι παράγωγα των βακτηρίων *Cephalosporium acremonium*. Επίσης προέρχονται από την πρώτη γενιά των κεφαλοσπορινών με σκοπό την θεραπεία των ανθεκτικών σταφυλόκοκκων που προκαλούσαν λοιμώδη σταφυλοκοκκίαση και δεν μπορούσαν οι πενικιλίνες να την καταπολεμήσουν. (Emed expert, 2012).

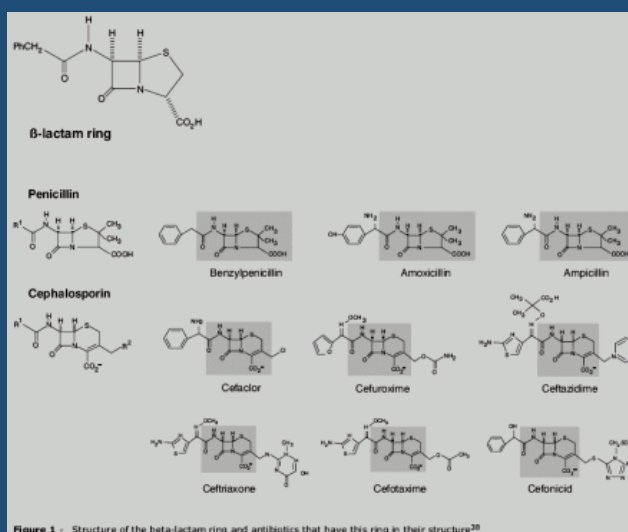


Figure 1 - Structure of the beta-lactam ring and antibiotics that have this ring in their structure<sup>30</sup>

Εικόνα 7.2 Σύγκριση Πενικιλινών και Κεφαλοσπορινών

### 8.1.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ

Οι πενικιλλίνες και οι κεφαλοσπορίνες ανήκουν στη κατηγορία των βήτα λακταμών.

Όταν γίνεται η ρήξη του δακτυλίου των βήτα λακταμών, η οποία γίνεται από τα ενζυματικά βακτήρια βήτα λακταμάσων ή αλλιώς πενικιλινάσες, γίνεται η απώλεια της αντιβακτηριακής τους ιδιότητας. Επίσης εμφανίζονται οι αντιδράσεις υπεραιευσθησίας να σχετίζονται με τα ενεργά τμήματα των βήτα λακταμών και επειδή εκείνα τα φάρμακα είναι όμοιας κατασκευής πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγούμε κεφαλοσπορίνες σε ζώα που είναι ευαίσθητα στην πενικιλίνη.

Οι αντικαταστάσεις μπορούν να γίνουν σε δακτύλιο των βήτα λακταμών για συγκεκριμένους σκοπούς όπως : α) η αύξηση της ανθεκτικότητας κατά των βήτα λακταμών για την καταπολέμηση ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων, β) η βελτίωση της δράσης κατά των επιλεγμένων παθογόνων βακτηρίων, γ) η διασφάλιση ευνοϊκών φαρμακινητικών ιδιοτήτων. Συνεπώς, οι ημισυνθετικές βήτα λακτάμες σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν σχεδιαστεί για συγκεκριμένους σκοπούς (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.1.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι βήτα λακτάμες προλαμβάνουν το βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα από τον σχηματισμό του, παρεμβαίνοντας στο τελικό στάδιο της σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης.

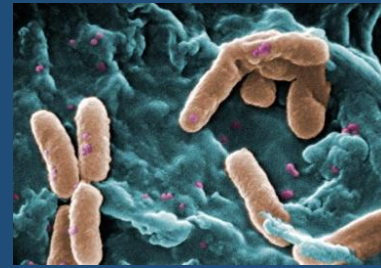
Επίσης οι βήτα λακτάμες αναστέλλουν τη δράση της τρανσπεπτιδάσης και άλλων ένζυμων δράσης της πεπτιδογλυκάνης. Τα παραπάνω ονομάζονται θέσεις πρόσδεσης των δεσμευτικών πρωτεϊνών (PBPs), οι οποίες καταλύουν τη διασταυρούμενη σύνδεση των μονάδων πολυμερούς γλυκοπεπτιδίων που αποτελούν το κυτταρικό τοίχωμα.

Τα αντιβιοτικά των βήτα λακταμών ασκούν βακτηριοκτόνο δράση, αλλά προκαλούν και λύση σε αναπτυσσόμενα κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι που

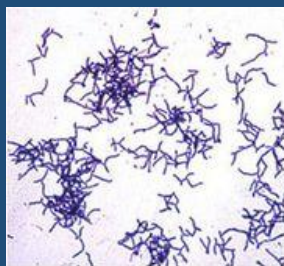
δεν υφίστανται δραστική σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Ο ακριβής μηχανισμός της λύσης είναι άγνωστος.

Η διαφορά στην ευαισθησία μεταξύ των Gram θετικών και Gram αρνητικών βακτηρίων εξαρτάται από τις διάφορες θέσεις υποδοχών της δεσμευτικής πρωτεΐνης (PBPs) για το σχετικό ποσό της πεπτιδογλυκάνης, σχετικά με την ικανότητα των φαρμάκων να διεισδύσουν στην εξωτερική κυτταρική μεμβράνη των Gram

αρνητικών βακτηρίων και στην ανθεκτικότητα του φαρμάκου σε διάφορους τύπους ένζυμων (βήτα λακταμάσων – πενικιλινάσες ) που έχουν παραχθεί από το ίδιο το βακτήριο (J.F .Presscott et. al. 2000).



Εικόνα 7.3 *Pseudomonas Aeruginosa*



Εικόνα 7.4 *Actinomyces spp.*

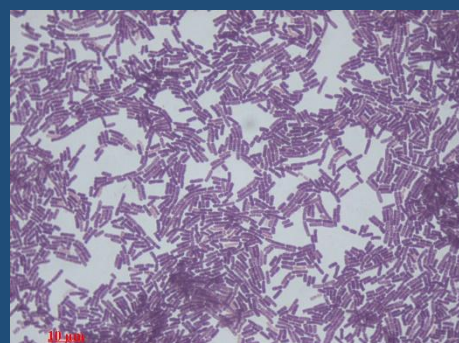
Οι βενζυνοπενικιλίνες που είναι μια υποδεέστερη ομάδα των πενικιλινών, χορηγούνται δια της στοματικής οδού και έχουν κατεξοχήν δράση κατά πολλών Gram θετικών βακτηρίων όπως beta-hemolytic streptococci, μη

ανθεκτικά στελέχη σταφυλόκοκκων, *Actinomyces spp.*, *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium spp.*,

*Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Στα ευαίσθητα Gram αρνητικά βακτήρια συγκαταλέγονται τα *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, και μια μεγάλη ποικιλία αερόβιων βακτηρίων όπως : *Haemophilus spp* και *Pasteurella spp.*

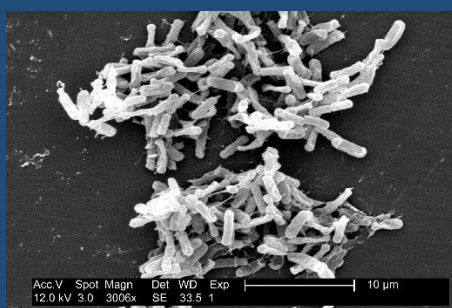
Αντίθετα, τα *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides Fragilis*, πολλά *Campylobacter spp.*, *Nocardia*



Εικόνα 7.5 *Bacillus species*

*spp* και *Pseudomonas spp* είναι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί.

Ευρέος φάσματος πενικιλίνες (αμινο-βενζο-πενικιλίνες) όπως η αμπικιλίνη, οι εστέρες

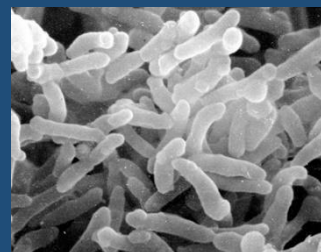


Εικόνα 7.6 *Clostridium Difficile*



και η αμοξυκιλλίνη διατηρούν την αντιμικροβιακή δράση των βενζοπενικιλινών κατά τα Gram θετικά βακτήρια, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί και η αντιμικροβιακή δράση κατά των Gram αρνητικών βακτηριδίων, συμπεριλαμβανομένων των *Escherichia coli*, *Proteus spp* και *Salmonella spp*.

Οι βενζοπενικιλίνες είναι αναποτελεσματικές κατά της *Pseudomonas aeruginosa* λόγω των βήτα λακταμάσων. Οι πενικιλινάσες είναι ένζυμα του βακτηρίου για την "αφόπλιση" των βενζοπενικιλινών.



Εικόνα 7.7 *Corynebacterium spp*



Εικόνα 7.8 *Proteus spp*

#### 8.1.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

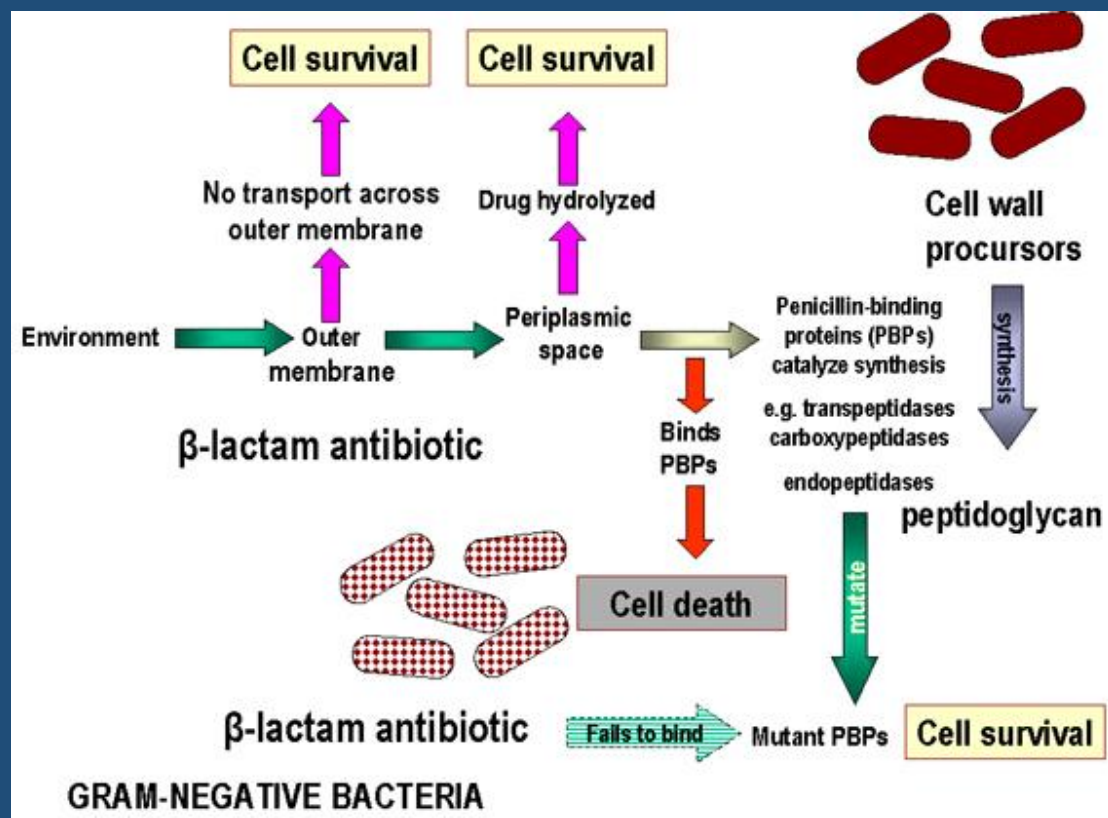
Σε Gram θετικά βακτήρια, ειδικά στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*S. aureus*), η ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη G οφείλεται κυρίως στην παραγωγή των βήτα λακταμάσων. Έτσι διασπώνται οι χημικοί δακτύλιοι των βήτα λακταμών στις περισσότερες πενικιλίνες. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος εκκρίνει ένζυμα (πενικιλινάσες ή βήτα λακταμάσες) εξωτερικά (εξωένζυμα).

Η κληρονομήσιμη ιδιότητα της ανθεκτικότητας σε πολλά Gram αρνητικά βακτήρια κατά των πενικιλινών Γείναι αποτέλεσμα της χαμηλής διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος από τα Gram αρνητικά βακτήρια, η απουσία των PBPs και μια μεγάλη ποικιλία βήτα λακταμάσων μέσα στο περιπλασματικό διάστημα.

Τα περισσότερα Gram αρνητικά βακτήρια γενετικά εκφράζουν χαμηλά επίπεδα μικροβιακής αντοχής για συγκεκριμένα αντιβιοτικά, χρωμοσωμικοί

μεσολαβητές και ένζυμα πενικιλινασών μέσα στο περιπλασματικό διάστημα ορισμένες φορές συμβάλλουν στο να γίνουν πιο ανθεκτικοί.

Οι βήτα λακταμάσες είναι ευαίσθητες στη διαδικασία της υδρόλυσης από κεφαλοσπορίνες σε σύγκριση με τις πενικιλίνες G. Η παραγωγή των διαμεσολαβητών-πλασμιδίων και οι βήτα λακταμάσες είναι ευρέως διαδεδομένες μεταξύ των πρώτων Gram αρνητικών βακτηρίων και δυνητικά παθογόνων βακτηρίων (J.F. Prescott et. al. 2000).



Εικόνα 7.9 Προβολή διαδικασίας εξουδετέρωσης ή επιβίωσης του βακτηριακού κυττάρου με β-λακτάμες

## ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

Τα περισσότερα αποτελέσματα ανθεκτικότητας από την παραγωγή των βήτα λακταμάσων, παρά την τροποποίηση των PBPs με μειωμένη φαρμακευτική σχέση ή με μειωμένη βακτηριακή διαπερατότητα είναι προσθετική και μερικές φορές μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα την επίκτητη μικροβιακή αντοχή στην πενικιλίνη.

Η ανθεκτικότητα οφείλεται σε εξωγενή παραγωγή και οι βήτα λακτάμες πλέον είναι ευρέως διαδεδομένες στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Η δομή των PBPs είναι αναγνωρισμένη ως ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός της μικροβιακής αντίστασης.

Το πιο κορυφαίο παράδειγμα είναι στην ιατρική, όταν η ανθεκτικότητα της μεθικιλίνης ή της οξακιλλίνης στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο σε μηχανισμό που δεν έχει ερευνηθεί στα αντίστοιχα παθογόνα βακτήρια που προσβάλλουν τα ζώα. (J.F.Presscott et. al. 2000).

## ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Οι τρεις βασικοί μηχανισμοί της ανθεκτικότητας των κεφαλοσπορινών συνοπτικά είναι : α) η μειωμένη διαπερατότητα του φαρμάκου στο εσωτερικό του κυττάρου, β) η ενζυματική αδρανοποίηση, γ) η απουσία συγκεκριμένων υποδοχέων δεσμευτικών πρωτεϊνών.

Η συστατική και επίκτητη ανθεκτικότητα οφείλεται στη δράση των βήτα λακταμασών έναντι των διαφόρων τύπων κεφαλοσπορινών.

Η ανθεκτικότητα σχετίζεται με σταθερές μεταλλάξεις (αποκαταστολή) και υψηλό επίπεδο παραγωγής των ενζύμων αυτών (Βήτα λακταμάσες).

Οι οργανισμοί που παράγουν τις βήτα λακταμάσες είναι ανθεκτικοί σε όλες τις κεφαλοσπορίνες και τις πενικιλίνες εκτός από την κεφαλοσπορίνη 4<sup>ης</sup> γενιάς. Τέτοια ανθεκτικότητα η οποία εμφανίζεται να εμπλέκεται στην εξωτερική έκφραση των βήτα λακταμάσων μέσω των αντλιών εκροής (efflux pumps) και αυτός είναι ένας λόγος να περιοριστεί η χρήση των πολύτιμων αντιβιοτικών.

Ορισμένες μεταλλάξεις με παραμορφωμένη εξωτερική μεμβράνη και φυσικά διαφορετική διαπερατότητα από την αρχική, όπως και με το σύστημα εκροών των κυττάρων είναι πιθανόν να προβάλλουν διασταυρωμένη μικροβιακή αντίσταση με άλλα φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες (J.F.Presscott et. al. 2000).

### 8.1.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

#### ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

Οι πενικιλλίνες έχουν ελάχιστη τοξικότητα και θεωρούνται από τα πιο ασφαλή αντιβιοτικά. Η πιο σοβαρή παρενέργεια που θα μπορούσε να προκαλέσει στον ξενιστή είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 1 ή αλλιώς μια αλλεργική αντίδραση (Emed expert. 2012).

#### ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Οι κεφαλοσπορίνες προκαλούν γενικά λιγότερες παρενέργειες. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως το πεπτικό σύστημα: κράμπες, ήπιες στομαχικές διαταραχές, ναυτία, έμετο ή διάρροια. Υπάρχει το ενδεχόμενο η χρήση κεφαλοσπορινών να προκαλέσει υπερ-ανάπτυξη κάποιου μύκητα φυσιολογικά στο σώμα.

Άλλες πιο σπάνιες παρενέργειες αλλά και πιο έντονα ανεπιθύμητα αποτελέσματα είναι κόπρανα χρώματος μαύρου, επώδυνη ή δύσκολη ούρηση και επαγόμενη κολίτιδα, σοβαρή υδαρής διάρροια, κράμπες στο στομάχι, αδυναμία και πυρετό. Άλλες αλλεργικές αντιδράσεις είναι η αναφυλαξία, παρουσίαση εξανθημάτων, ηωσινοφιλία ή διάμεση νεφρίτιδα.

Από τη χορήγηση κεφαλοσπορίνης μπορεί εύκολα να προκληθεί αλλεργική αντίδραση σε ζώα που έχουν αλλεργία στην πενικιλλίνη λόγω της συγγενικής μορφής της κεφαλοσπορίνης και της πενικιλλίνης (Emed expert. 2012)

### 8.1.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι πενικιλλίνες συνήθως δρουν σε συνέργεια με τις αμινογλυκοσίδες κατά πολλών βακτηριδίων, σε περιπτώσεις που βακτήρια είναι ανθεκτικά σε κάθε αντιβιοτικό από μόνο του, ενώ ο συνδυασμός τους γίνεται για τη βελτιωμένη διαπερατότητα των αμινογλυκοσίδων.

Οι πενικιλίνες μπορούν να συνδυαστούν με φάρμακα τα οποία δεσμεύουν τις βήτα λακταμάσες ή πενικιλινάσες όπως το κλαβουλανικό οξύ και ορισμένες κεφαλοσπορίνες (J.F .Presscott et. al. 2000).

## 8.2 ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ – ΑΜΙΝΟΚΥΚΛΙΤΟΛΕΣ - AMINOGLYCOSIDES – AMINOCYCLITOLS

Οι αμινογλυκοσίδες κατηγοριοποιούνται σε :

A) Αμινογλυκοσίδες στενού φάσματος όπου σε αυτήν την ομάδα περιλαμβάνονται η στρεπτομυκίνη και η διυδροστρεπτομυκίνη τα οποία είναι κυρίως δραστικά έναντι αερόβιων, Gram αρνητικών βακτηρίων.

B) Αμινογλυκοσίδες ευρέους φάσματος όπου σε αυτήν την ομάδα περιλαμβάνονται η νεομυκίνη, η νεομυκίνη β (φραμυκετίνη), η παρομομυκίνη και καναμυκίνη τα οποία είναι κυρίως δραστικά έναντι των Gram θετικών και Gram αρνητικών αερόβιων βακτηρίων (*Pseudomonas aeruginosa*).

Γ) Διάφορα αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης όπως η σπεκτινομυκίνη όπου η δομή της διαφέρει από τις άλλες αμινογλυκοσίδες αλλά γίνεται συγκρίσιμη με άλλες αμινοκυκλιτόλες σχετικά με τον μηχανισμό δράσης και το αντιβακτηριακό φάσμα του (Dawn Merton Boothe, 2012).

Η ημερομηνία ανακάλυψής τους και κατ' επέκταση των κλινικών εισαγωγών των αμινογλυκοσίδων είναι οι ακόλουθες : Στρεπτομυκίνες (1944), Νεομυκίνες (1949), Καναμυκίνες (1957), Γενταμυκίνη (1963), Τομπραμυκίνη (1967), Σισομυκίνη(1970), Αμικακίνη(1972), Νελτιμυκίνη (1975).

(J.F .Presscott et. al. 2000).

### 8.2.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι αμινογλυκοσίδες είναι πιο αποτελεσματικές έναντι των οργανισμών που πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα και επηρεάζουν τα βακτήρια με ένα σύνολο μηχανισμών.

Οι αμινογλυκοσίδες δρουν κατά των αερόβιων Gram αρνητικών βακτηρίων, ενώ αντίθετα η δράση των αμινογλυκοσίδων έναντι των Gram θετικών βακτηρίων είναι περιορισμένη. Ορισμένα μυκοβακτήρια και μυκοπλάσματα είναι ευαίσθητα στη δράση των αμινογλυκοσίδων.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αδρανείς κατά των αναερόβιων βακτηρίων και προαιρετικά αερόβιων βακτηρίων υπό αναερόβιες συνθήκες.

(J.F .Presscott et. al. 2000).

Πιο συγκεκριμένα, η στρεπτομυκίνη και η διυδροστρεπτομυκίνη (δεν είναι πλέον διαθέσιμες στις ΗΠΑ) και δρουν έναντι των σταφυλόκοκκων και σε έναν αριθμό από Gram αρνητικούς βάκιλλους συμπεριλαμβανομένων στελεχών του *Actinomyces bovis*, *Pasteurella spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Campylobacter fetus*, *Leptospira spp*, *Brucella spp* και το *Mycobacterium tuberculosis*.

Τα αντιβακτηριακά φάσματα της νεομυκίνης, της φραμυκετίνης και της καναμυκίνης στοχεύουν έναντι της *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter spp*.

Παράλληλα, οι αμινογλυκοσίδες όπως η γενταμυκίνη, η τομπραμυκίνη, η αμικασίνη, η σισομυκίνη και η νετιλμικίνη, τα αντιβακτηριακά τους φάσματα περιλαμβάνουν πολλά αερόβια βακτήρια. (Dawn Merton Boothe, 2012).

Η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της λεπτοσπείρωσης, και σπάνια χρησιμοποιείται για άλλες λοιμώξεις στα ζώα λόγω της μικροβιακής αντίστασης που έχει αναπτυχθεί εναντίον της (J.F .Presscott et. al. 2000)

### 8.2.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ

Χημικώς, οι αμινογλυκοσίδες χαρακτηρίζονται από μια ομάδα αμινοκυκλιτόλης με αμινοσάκχαρα που συνδέονται με τον δακτύλιο της αμινοκυκλιτόλης με γλυκοζιτικό δεσμό.

Λόγω των μικρών διαφορών στη θέση των υποκατάστατων επί των μορίων, μπορεί να υπάρχουν διάφορες μορφές ενός ενιαίου αμινογλυκοζίτη.

Οι διαφορές στις αντικαταστάσεις των βασικών δομών του δακτυλίου εντός των διαφόρων αμινογλυκοσίδων αντιπροσωπεύουν τις σχετικά μικρές διαφορές στα αντιμικροβιακά φάσματα, στα πρότυπα της αντίστασης, και στη τοξικότητα (Dawn Merton Boothe, 2012).

### 8.2.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η αμινογλυκοσίδες έχουν ταχύ ρυθμό ανταπόκρισης και στη δοσολογία που χορηγούνται θεωρείται ότι έχουν βακτηριοκτόνο δράση σε ευαίσθητους οργανισμούς. Προκειμένου να προκύψει αυτό το αποτέλεσμα πρέπει αρχικά να εισχωρήσουν στην κυτταρική δομή του βακτηρίου.

Η διαδικασία της εισόδου του φαρμάκου στο βακτηριακό κύτταρο γίνεται με το φαινόμενο της οξειδωτικής μεταφοράς και με την παθητική διάχυση που δεν απαιτείται ενεργειακό φορτίο (ATP) όπως συμβαίνει στην ενεργητική μεταφορά. Η ενεργητική μεταφορά δεν λαμβάνει χώρα υπό αναερόβιες συνθήκες. Συνεπώς, η διείσδυση μπορεί να βελτιωθεί εξαιρετικά από την παρουσία του αντιβιοτικού το οποίο παρεμβαίνει στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος.

Αφού οι αμινογλυκοσίδες έχουν εισέλθει στο κύτταρο, τότε συνδέονται με τους υποδοχείς στην 3<sup>η</sup> θέση του ριβοσώματος, όπου προκαλούν εσφαλμένη ανάγνωση στον γενετικό κώδικα στο αγγελιοφόρο ριβονοκλεϊκό οξύ (mRNA).

Το γεγονός αυτό προκαλεί έκφραση του γενετικού υλικού με λανθασμένα αμινοξέα που συσσωματώνονται εντός του πεπτιδίου και ως εκ τούτου διακόπτεται η σύνθεση των ριβοσωμικών πρωτεϊνών.

Η έκταση και το είδος του φαινομένου της δυσανάγνωσης ποικίλλει για διαφορετικά μέλη της ομάδας που αλληλεπιδρούν με διαφορετικές πρωτεΐνες.

Άλλα αποτελέσματα των αμινογλυκοσίδων περιλαμβάνουν την παρέμβαση στο κυτταρικό «ηλεκτρικό» μεταφορικό σύστημα, την επαγωγή της διάσπασης του ριβονοκλεϊκού οξέος (RNA) και την αναστολή της διαδικασίας της μετάφρασης. Επίσης συμβάλλει στον μεταβολισμό του δεοξυριβονοκλεϊκού οξέος (DNA) και προκαλεί βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες (γεγονός που επιτυγχάνεται με τον σχηματισμό μη-φυσιολογικών καναλιών της κυτταρικής μεμβράνης από «δυσανάγνωστες» πρωτεΐνες) (J.F.Presscott et. al. 2000).

#### 8.2.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Κλινικά, η μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στις αμινογλυκοσίδες οφείλεται στα πλασμίδια R ή πλασμίδια ανθεκτικότητας που φέρουν γενετικές πληροφορίες που εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή και επίσης σε συγκεκριμένα ένζυμα όπως 1. η φωσφοτρανσφεράση (APH), 2. η ακετυλοτρανσφεράση (AAC), και η 3. η αδενυλοτρανσφεράση (AAD).

Τουλάχιστον έντεκα ένζυμα που μπορούν να αδρανοποιήσουν τις αμινογλυκοσίδες έχουν ταυτοποιηθεί. Τα ένζυμα αυτά τροποποιούν με χημικό τρόπο τις αμινογλυκοσίδες στις εκτιθέμενες αμινο-ομάδες για την παρεμπόδιση των PBPs. Αυτά είναι παρόντα στον περιπλασματικό χώρο του βακτηρίου και με αυτόν τον τρόπο η εξωκυττάρια αδρανοποίηση αποφεύγεται.

Ορισμένα από τα παραπάνω ένζυμα έχουν ευρύ φάσμα δράσης κατά των αμινογλυκοσίδων, όπου άλλα έχουν στενό φάσμα δράσης. Τα πολύπλοκα σχήματα της διασταυρούμενης ανθεκτικότητας συμβαίνουν σε μεμονωμένα ανθεκτικά στελέχη βακτηρίων.

Οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις που προκαλούν ανθεκτικότητα είναι σχετικά ασήμαντες για τη στρεπτομυκίνη, όπου συμβαίνει εκ προθέσεως ακόμα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ως αποτέλεσμα της μοναδικής μετάλλαξης υψηλότερου επίπεδου μικροβιακής αντοχής.



Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η απεριόριστη πηγή των γονιδίων που εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή κατά των αμινογλυκοσίδων είναι πολύ πιθανόν να προέρχονται από τους μικροοργανισμούς (*Streptomyces spp.*) που παράγουν τις αμινογλυκοσίδες.

Η βακτηριοκτόνος δράση των αμινογλυκοσίδων σε αερόβια Gram αρνητικά βακτήρια αναμφισβήτητα επηρεάζεται από την οξεοβασική ισορροπία του περιβάλλοντος στο οποίο δρα το αντιβιοτικό κατά του βακτηριακού κυττάρου. Έτσι οι αμινογλυκοσίδες είναι πιο αποτελεσματικές σε αλκαλικό περιβάλλον και πιο αδρανείς σε όξινο περιβάλλον (J.F .Presscott et. al. 2000).

Άλλοι μηχανισμοί ανθεκτικότητας είναι η αυξημένη συγκέντρωση δισθενών κατιόντων (κυρίως ασβεστίου και μαγνησίου) (Dawn Merton Boothe, 2012).

### 8.2.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Έχουν αναφερθεί περιστατικά όπου η αμινογλυκοσίδες ευθύνονται για ωτοτοξικότητα (ototoxicity) και νεφροτοξικότητα (nephrotoxicity).

Η νεφροτοξικότητα σχετίζεται με την παρατεταμένη θεραπεία με υπερβολικά υψηλές συγκεντρώσεις αμινογλυκοσίδων (νεομυκίνης και γενταμυκίνης) στον ορό.

Επίσης, η ουρία περιέχει πρωτεΐνη όπου αυξάνεται στα σωληνοειδή αγγεία των νεφρών με τη συνεχόμενη χορήγηση του αντιβιοτικού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού φιλτραρίσματος του σπειράματος και κατ' επέκταση την ελάττωση του ρυθμού απέκκρισης των αμινογλυκοσίδων με συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό του αίματος και της ύπαρξης υψηλής ποσότητας κρεατίνης και ουρίας (J.F .Presscott et. al. 2000).

Για αυτό πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προβλήματα όπως η πολουρία, η πρωτεϊνουρία και η αυξημένη κλασματική απέκκριση νατρίου είναι ενδεικτικές περιπτώσεις νεφροτοξικότητας από τη χορήγηση αμινογλυκοσίδων.

Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα στα αυτιά του ζώου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως ακουστική ή αιθουσαία δυσλειτουργία και να οδηγήσει σε νυσταγμό, σε έλλειψη συντονισμού και σε απώλεια αντανακλαστικής ανόρθωσης.

Η βλάβη συνήθως είναι μη αναστρέψιμη. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να προκληθεί πρόβλημα ωτοτοξικότητας από τα φάρμακα γενταμυκίνη, σισομυκίνη και νεομυκίνη.

Άλλη μια παρενέργεια που δημιουργούν οι αμινογλυκοσίδες όταν είναι σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι η μυϊκή αδυναμία και η αναπνευστική ανακοπή που αποδίδεται σε νευρομυϊκό αποκλεισμό. Τα προβλήματα αυτά αυξάνονται και επιδεινώνονται με τον συνδυασμό χορήγησης αναισθητικών αερίων. Η κύρια αιτία είναι η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, που είναι ένας χημικός διαβιβαστής μεταξύ των νευρών και των μυϊκών υποδοχών για τη μεταφορά του σήματος από το νευρικό σύστημα έως τα εκτελεστικά όργανα.

Μια άλλη δυσλειτουργία που προκαλούν οι αμινογλυκοσίδες είναι το σύνδρομο δυσαπορρόφησης που οφείλεται σε εξασθένηση της λειτουργίας των εντερικών λαχνών όταν χορηγείται δια της εντερικής οδού σε νεογνά.

Επίσης μπορεί να προκληθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας δερματίτιδας τύπου 1, εξ'επαφής και καρδιαγγειακά προβλήματα όταν συνδυαστούν οι αμινογλυκοσίδες με το αναισθητικό της αλοθάνης. (Dawn Merton Boothe, 2012)

### 8.2.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι αμινογλυκοσίδες συνήθως μπορούν να συνδυαστούν με τις βήτα λακτάμες για ένα θετικό αποτέλεσμα ( Π.χ. η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τις πενικιλίνες για αποτέλεσμα συνεργασίας μεταξύ αυτών των δύο αντιβιοτικών έναντι πολλών Gram θετικών βακτηρίων).

Αρκετά ενδιαφέρον είναι όταν οι αμινογλυκοσίδες συνδυάζονται με τις τετρακυκλίνες για τις λοιμώξεις που προκαλούνται από στελέχη *Brucella spp.* (Βρουκέλωση) (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.3 ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ – MACROLIDES

Τα μακρολίδια είναι μια μεγάλη κατηγορία αντιβιοτικών που είναι μεταβολικά προϊόντα του *Streptomyces spp.* Πιο συγκεκριμένα, η τυλοζίνη είναι ένα μακρολίδιο το οποίο έχει απομονωθεί από το *Streptomyces fradiae*.

Η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων δρα σε υψηλής επικινδυνότητας ανθρώπινες λοιμώξεις όπως η καμπυλοβακτηριδίωση, η χλαμυδίωση και πολλά είδη μυκοβακτηριδίων.

Η χρήση των μακρολιδίων στα ζώα έχει σε κάποιο βαθμό περιοριστεί λόγω της τοξικότητας για φυτοφάγα ζώα που λαμβάνουν φάρμακα δια της εντερικής οδού και ο πόνος σχετίζεται με τον πόνο της ενδομυϊκής ένεσης (J.F.Presscott et. al. 2000).

#### 8.3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις εκείνων των φαρμάκων με την ευρεία κατανομή τους στον ιστό, στην περίπτωση των νέων φαρμάκων συχνά παρατείνεται ο χρόνος ημίσειας ζωής τους και η δράση τους έναντι των ισχυρών παθογόνων.

Η ενδοκυτταρική συσσώρευση με φαγοκύτταρα πιθανόν να προκαλέσει το λεγόμενο ανοσοτροποποιητικό αποτέλεσμα (immunomodulatory effect) με τα περισσότερα μακρολίδια.

Η ευπάθεια των μικροοργανισμών φαίνεται στα ακόλουθα Gram θετικά αερόβια βακτήρια : *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae.*, *Listeria spp.*, Staphylococci και *Streptococci*.

Μεταξύ των Gram αρνητικών αερόβιων βακτηρίων είναι τα: *Actinobacillus spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Leptospira spp.* Ενώ αναερόβια βακτήρια είναι τα: *Actinomyces spp.*, *Bacteroides spp.* και *Clostridium spp.* (J.F.Presscott et. al. 2000).

### 8.3.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ

Μακρολίδια με τα πιο δραστικά αποτελέσματα είναι εκείνα τα μακρολίδια με 14-15- ή 16- δακτυλίους, τα περισσότερα από τα οποία είναι παράγωγα της ερυθρομυκίνης. Η ερυθρομυκίνη έχει μακροκυκλικό πυρήνα λακτόνης (Macrocyclic lactone Nucleus), ο οποίος είναι δεσμευμένος με κετόνες και αμινοσάκχαρα. Είναι δυσδιάλυτο στο νερό και είναι ασταθές στο οξύ του γαστρικού υγρού (HCl) (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.3.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η ερυθρομυκίνη, οι λινκοσαμίδες και πολλά άλλα μακρολίδια αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση με δέσμευση των υπομονάδων του 5<sup>ο</sup>S ριβοσώματος.

Το γεγονός αυτό αναστέλλει το στάδιο της μετατόπισης και σε μεγάλες συγκεντρώσεις τα μακρολίδια λειτουργούν με βακτηριοκτόνο δράση.

Η τυλοζίνη έχει το ίδιο φάσμα δράσης με το φάσμα δράσης της ερυθρομυκίνης, αλλά σε μια μεγάλη ποικιλία των μυκοπλασμάτων είναι περισσότερο δραστική (J.F. Presscott et. al. 2000).

### 8.3.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σε δημοσιεύσεις για την επικράτηση της μικροβιακής αντοχής των κοινών παθογόνων μικροοργανισμών στην κτηνιατρική.

Η ανθεκτικότητα έναντι της ερυθρομυκίνης είναι το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα. Η ανθεκτικότητα στα μακρολίδια είναι ευρέως διαδεδομένη στα βακτήρια που απομονώθηκαν από καλλιέργειες από χοίρους που λάμβαναν την τυλοζίνη ως αυξητικό παράγοντα. Στα περισσότερα μακρολίδια, η χρωμοσωμική μετάλλαξη που αποσκοπεί στη μικροβιακή αντοχή εξελίσσεται ραγδαία σε συνθήκες *in vitro*, αλλά είναι σχετικά ασταθής.

Ορισμένα ανθεκτικά στελέχη βακτηρίων είναι τα: *Pseudomonas spp.*, *Nocardia spp.*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma spp.* και *Mycobacterium spp.* (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.3.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η ερυθρομυκίνη είναι ένα από τα πιο ασφαλή αντιμικροβιακά φάρμακα. Ένα πρόβλημα που προκύπτει με όλα τα μακρολίδια είναι ο ερεθισμός στη χρήση τους, αφού οδηγούν σε σοβαρούς πόνους με ενδομυϊκή χορήγηση.

Υπάρχει ο κίνδυνος παρουσίασης θρομβοφλεβιτιδας και περιφλεβίτιδας έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση καθώς και φλεγμονώδους αντίδρασης έπειτα από ενδομαστική χορήγηση.

Οι δόσεις σχετίζονται με ενδογαστρικές ενοχλήσεις όπως ναυτία, έμετο, διάρροια και εντερικούς πόνους. Τέτοια περιστατικά λαμβάνουν χώρα σε ζώα που θεραπεύονται με ερυθρομυκίνη.

Στους ίππους, τα μακρολίδια απεκκρίνονται σε μεγάλο βαθμό στη χολή και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαρροϊκές ασθένειες.

Η τυλοζίνη είναι σχετικά ασφαλές φάρμακο και έχει τοξικά αποτελέσματα σχετικά ίδια με αυτά της ερυθρομυκίνης. Έχει αναφερθεί ότι η τυλοζίνη ευθύνεται για θανατηφόρο διάρροια σε ίππο. Η τυλοζίνη και η σπιραμυκίνη προκαλούν δερματίτιδα εξ'επαφής σε κτηνιάτρους. Πολλές αγελάδες γίνονται υπερευαίσθητες στα φάρμακα αυτά, ενώ η χορήγησή τους σε μοσχάρια μπορεί να προκαλέσει σοκ, δύσπνοια και κατάπτωση (J.F.Presscott et. al. 2000).

### 8.3.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Υπάρχουν λίγες μελέτες για τις διαδραστικότητες των μακρολιδίων με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα. Οι συνδυασμοί της ερυθρομυκίνης με άλλα μακρολίδια όπως οι λινκοσαμίδες έχουν ανταγωνιστική δράση υπό *in vitro* συνθήκες.

Η ερυθρομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί μόνη της ή μαζί με αμινογλυκοσίδες για πρόληψη ή θεραπεία περιτονίτιδας μετά από εντερική διάρροια. Αντίθετα, ο συνδυασμός μακρολιδίων και της πενικιλίνης G έχουν αθροιστική δράση. (J.F.Presscott et. al. 2000)

## 8.4 ΠΕΠΤΙΔΙΑ – PEPTIDE ANTIBIOTICS

Οι πολυμυξίνες, τα γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη) και οι στρεπτογραμμίνες είναι πεπτίδια-αντιβιοτικά με ποικίλες δράσεις έναντι των βακτηρίων. Λόγω της συστηματικής τοξικότητας, η κλινική εξέλιξη των πολυμυξίνων δεν έχουν τους επιδιωκόμενους στόχους από την ανακάλυψη των αντιβιοτικών.

Αντίθετα, τα γλυκοπεπτίδια και οι στρεπτογραμμίνες συνεχίζουν να κινούν το ενδιαφέρον, πιο συγκεκριμένα στην ιατρική του ανθρώπου, λόγω των δράσεών τους κατά των Gram θετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων και των πολύ ανθεκτικών εντερόκοκκων (Multiresistant enterococci).

Οι πολυμυξίνες είναι αντιβιοτικά, προϊόντα του *Bacillus polymyxa*. Η πρώτη αναφορά έγινε στην δεκαετία του 1940. Τότε αυτά ήταν αρκετά ενδιαφέροντα για τη δράση τους κατά της *Pseudomonas aeruginosa*. Η χρήση τους κατά του οργανισμού αυτού έχει αντικατασταθεί από λιγότερο τοξικά φάρμακα, όμως υπάρχει ακόμα ενδιαφέρον στη χρήση τους (χημικά), αδρανοποιώντας την ενδοτοξίνη των Gram αρνητικών βακτηρίων. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τοπική χρήση και όχι για παρεντερική εφαρμογή (J.F. Presscott et al. 2000)

### 8.4.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πολυμυξίνες είναι περισσότερο αποτελεσματικές έναντι των Gram αρνητικών και των Gram θετικών βακτηρίων. Οι πολυμυξίνες στενού φάσματος δρουν κατά των εντεροβακτηριδίων, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Shigella spp* και *E.coli*. (Dawn Merton Boothe, 2012)

### 8.4.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ

Οι πολυμυξίνες είναι κυκλικά δεκαπεπτίδια. Η κολιστίνη είναι πολυμυξίνη E και χημικά σχετίζεται με την πολυμυξίνη B. Η κολιστίνη είναι διαθέσιμη ως θειικό άλας για εντερική χορήγηση και ως λιγότερο τοξική για παρεντερική χρήση.

(J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.4.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι πολυμυξίνες είναι κατιόντα, επιφανειοδραστικοί παράγοντες δηλαδή που διαταράσσουν την κατασκευή της κυτταρικής μεμβράνης των φωσφολιπιδίων και αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας. Αυτή η δέσμευση είναι ανταγωνιστική με ασβέστιο και μαγνήσιο.

Επίσης, οι πολυμυξίνες αποδιοργανώνουν την εξωτερική μεμβράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων από τη δέσμευση των λιποσακχαριτών (LPP, ενδοτοξίνες), μέσω της άμεσης διαδραστικότητας με τα ανιόντα και τα λιπίδια.

Οι πολυμυξίνες και η κολιστίνη είναι όμοια, ταχέως βακτηριοκτόνα και ισχυρής δράσης έναντι πολλών στελεχών των Gram αρνητικών βακτηρίων, όπως τα: *E.coli*, *Salmonella* και *Pseudomonas aeruginosa*. Η δράση έναντι της *Pseudomonas aeruginosa* είναι μειωμένη σε συνθήκες *in vivo* από την παρουσία των συνηθισμένων συγκεντρώσεων του ασβεστίου. (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.4.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η επίκτητη ανθεκτικότητα είναι σπάνια, όμως η μικροβιακή αντίσταση εμφανίζεται στην *Pseudomonas aeruginosa*, που έχει μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα. Επίσης, υπάρχει πλήρης διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των πολυμυξίνων (J.F. Presscott et. al. 2000)

### 8.4.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι πολυμυξίνες έπειτα από εντερική ή τοπική χορήγηση, αλλά και η συστηματική χρήση προκαλεί νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, με αποτέλεσμα τον νευρομυϊκό αποκλεισμό (παράλυση). Στους ανθρώπους μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη περιφερειακή νευροπάθεια με παραισθήσεις, μούδιασμα στην περιφέρεια του σώματος, θόλωση της όρασης και αδυναμία-ατονία η οποία συμβαίνει σε ποσοστό 7% των ασθενών. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια που λαμβάνει χώρα σε ποσοστό 2 % των ασθενών και πιο συγκεκριμένα σε εκείνους τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με υψηλή δοσολογία (overdoses) (J.F. Presscott et. al. 2000)

#### 8.4.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι πολυμυξίνες μπορούν να συνδυαστούν κατά τη χορηγησή τους με ποικίλα αντιμικροβιακά φάρμακα όπως οι τετρακυκλίνες και οι σουλφοναμίδες μέσω των αποδιοργανωμένων αποτελεσμάτων τους στην εξωτερική και κυτταροπλασματική μεμβράνη. Οι πολυμυξίνες μπορούν να έχουν αθροιστική δράση έναντι των εντεροβακτηριδίων και σε ανθεκτικά στελέχη *Proteus*.

(J.F .Presscott et. al. 2000)



## 8.5 ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – TETRACYCLINES

Υπάρχουν τρεις φυσικές τετρακυκλίνες (η οξυτετρακυκλίνη, η χλωροτετρακυκλίνη και η δυμεθυλοχλωρατετρακυκλίνη), ενώ αρκετές προέρχονται από ημισυνθετικά (τετρακυκλίνη, ρολιτετρακυκλίνη, μεθακυκλίνη, μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη, λυμεκλίνη).

Επίσης, με κριτήριο το χρόνο δράσης μπορούν να χωριστούν σε βραχείας δράσης (9 τετρακυκλίνη, οξυτετρακυκλίνη και χλωροτετρακυκλίνη), ενδιάμεσης δράσης (μεθακυκλίνη) και μακράς δράσης (δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη).

### 8.5.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Όλα τα παράγωγα της τετρακυκλίνης είναι κρυσταλλικά, κιτρινωπού χρώματος και έχουν την ικανότητα να φθορίζουν όταν εκτεθούν σε υπεριώδες φως.



Εικόνα 7.10 Τετρακυκλίνη σε στερεή μορφή

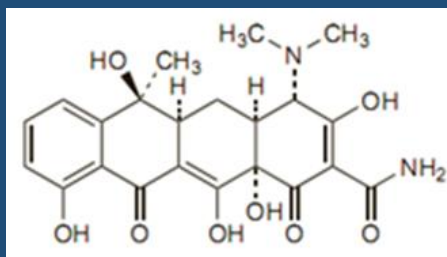
Οι τετρακυκλίνες είναι σταθερές ως ξηρές σκόνες αλλά είναι ασταθείς σε υδάτινα διαλύματα και ιδιαίτερα σε pH 7-8,5.

Αντίθετα οι τετρακυκλίνες τείνουν να είναι πιο δραστικές σε pH 6 με 6,5 και πιο ενεργές κατά τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών.

Η δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη εμφανίζουν τη μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα και την καλύτερη διείσδυση στα βακτήρια, όπως στον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.

Το γεγονός αυτό μπορεί να συμβάλει στην αποτελεσματικότητά τους (Dawn Merton Boothe, 2012)

## 8.5.2 ΧΗΜΕΙΟΔΙΑΤΑΞΗ

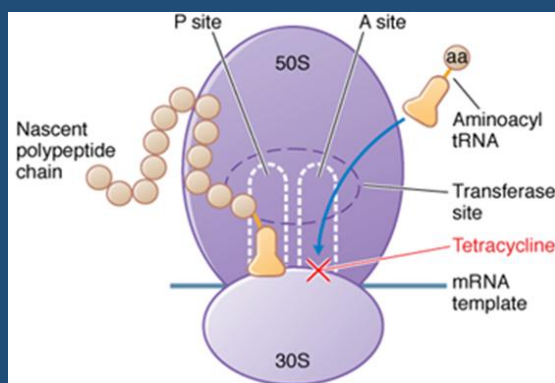


Ο όρος "τετρακυκλίνη" χρησιμοποιείται για να δηλώσει το σύστημα των τεσσάρων δακτυλίων της χημικής αυτής ένωσης "τετρακυκλίνες", που σχετίζονται με τις ουσίες που περιέχουν το ίδιο το σύστημα

τεσσάρων δακτυλίων.

Εικόνα 7.11 Η χημειοδιάταξη της Τετρακυκλίνης (Wikipedia, 2015)

## 8.5.3 ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ



Εικόνα 7.12 Απεικόνιση της αντιμικροβιακής δράσης της Τετρακυκλίνης.

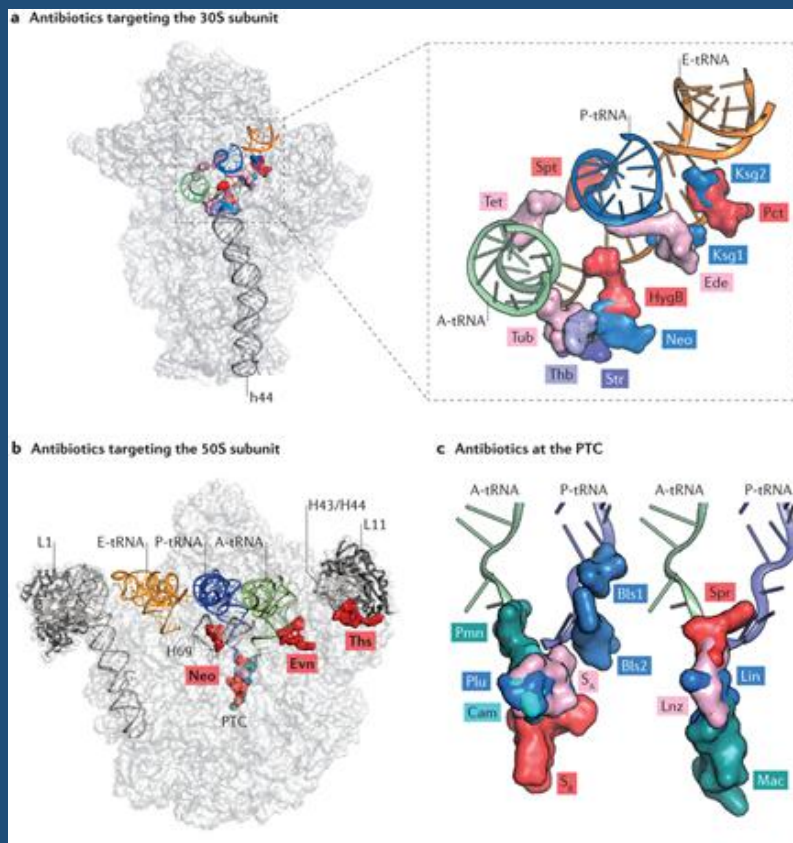
Η ακριβής θέση της αντιμικροβιακής δράσης των τετρακυκλινών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά τα αντιβιοτικά αυτά δεσμεύουν βακτηριακά ριβοσώματα και πιο συγκεκριμένα στην υπομονάδα 30 S.

Με τον τρόπο αυτό, αποτρέπουν την εισαγωγή νέων αμινοξέων στην

πεπτιδική αλυσίδα και αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση, η αλλιώς τη διαδικασία της μετάφρασης.

(Dawn Merton Boothe, 2012)

Η τετρακυκλίνη προσδένεται στην μικρή ριβοσωμική υπομονάδα αμφοτέρων των προκαρυωτικών και των ευκαρυωτικών κυττάρων (30 S και 40 S αντίστοιχα). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα βακτήρια έχουν ενεργό σύστημα εκροής στην τετρακυκλίνη, ακόμη και ενάντια σε μία συγκεκριμένη συγκέντρωση φαρμάκου, σε αντίθεση με τα κύτταρα των θηλαστικών (Wikipedia, 2015)



Εικόνα 7.13 Απεικόνιση της εμπλοκής των ριβωσώματων από αντιβιοτικά.

Οι τετρακυκλίνες εισέρχονται στους μικροοργανισμούς κυρίως με διάχυση. Οι τετρακυκλίνες είναι βακτηριοστατικές και ανταποκρίνονται στο αμυντικό σύστημα του ξενιστή για την αποτελεσματικότητά τους.

Σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, οι τετρακυκλίνες έχουν βακτηριοκτόνο δράση επειδή οι μικροοργανισμοί χάνουν τη λειτουργική ακεραιότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. (Dawn Merton Boothe, 2012)

#### 8.5.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η μικροβιακή αντοχή στις τετρακυκλίνες βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη μειωμένη διείσδυση του φαρμάκου σε προηγούμενους ευαίσθητους μικροοργανισμούς.

Οι δύο μορφές αναγνωρίζονται ως: 1) μειωμένη πρόσληψη σε βακτήρια, όπως φαίνεται σε μεταλλαγμένα στελέχη που δεν έχουν το απαραίτητο σύστημα μεταφορών, και 2) με το πλασμίδιο αντίστασης R, το οποίο προσδίδει την ιδιότητα του για μειωμένη πρόσληψη ή ενεργό εκροή τετρακυκλίνης από το βακτηριακό κύτταρο.

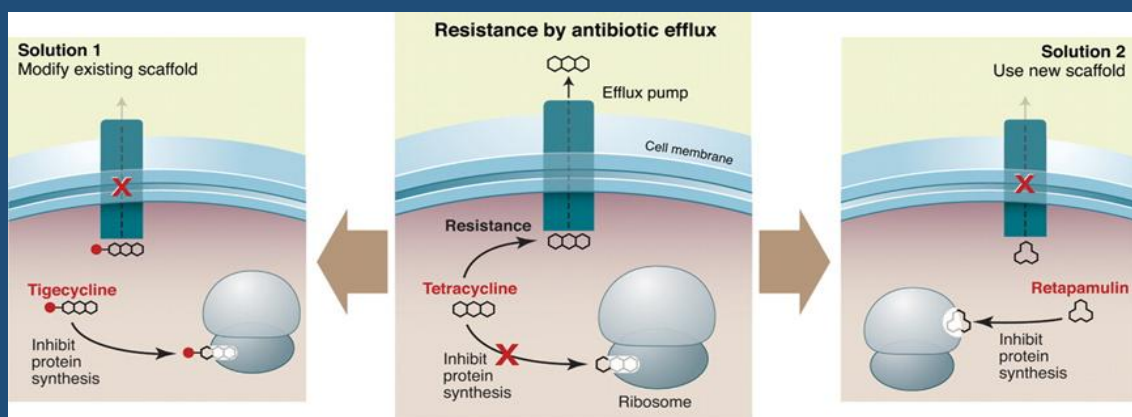
Τα γονιδιώματα για τις δυνατότητες αυτές μπορούν να μεταφερθούν με τη διαδικασία της μεταγωγής, όπως γίνεται με τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ή με τη διαδικασία της σύζευξης, όπως λαμβάνει χώρα σε πολλά εντεροβακτήρια.

Η μικροβιακή αντίσταση αναπτύσσεται αργά σε μια σειρά πολλών φάσεων, αλλά είναι ευρέως διαδεδομένη λόγω της εκτεταμένης χρήσης χαμηλών συγκεντρώσεων των τετρακυκλινών (Dawn Merton Boothe, 2012).

Τα βακτήρια συνήθως αποκτούν μικροβιακή αντοχή στην τετρακυκλίνη από την οριζόντια μεταφορά ενός γονιδίου που κωδικοποιεί τη λειτουργία μιας αντλίας εκροής ή μιας πρωτεΐνης που προστατεύει το ριβόσωμα και τη λειτουργία του, δηλαδή τη διαδικασία της μετάφρασης.

Οι αντλίες εκροής απεκκρίνουν με την ενεργή μορφή της τετρακυκλίνης από το βακτηριακό κύτταρο, εμποδίζοντας την συσσώρευση μιας συγκεκριμένης συγκέντρωσης τετρακυκλίνης στο κυτταρόπλασμα.

Όσον αφορά τα ριβοσώματα, μια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το ριβόσωμα και αποσπά την τετρακυκλίνη από το ριβόσωμα, επιτρέπει τη μετάφραση να συνεχιστεί (Wikipedia, 2015)



Εικόνα 7.14 Η μηχανισμοί ανθεκτικότητας για την Τετρακυκλίνη και η σύγκριση με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες.

### 8.5.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Υψηλές δοσολογίες τετρακυκλίνης που χορηγούνται στα μηρυκαστικά διαταράσσουν σε μεγάλο βαθμό τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου. Επίσης και στα μονογαστρικά η τετρακυκλίνη καταστρέφει την φυσιολογική μικροχλωρίδα, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης και της διαθεσιμότητας των βιταμινών Β και Κ από το παχύ έντερο.

Επίσης, οι τετρακυκλίνες αναστέλλουν την διαδικασία της ασβεστοποίησης και προκαλούν κιτρινωπό ή καφετί αποχρωματισμό στο οδοντικό σμάλτο, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις, οι διαδικασίες επούλωσης σπασμένων οστών μειώνεται σε σημαντικό βαθμό.

Η ενδοφλέβια χορήγηση τετρακυκλίνης με γρήγορη έγχυση μπορεί να οδηγήσει το ζώο σε υπόταση και ξαφνική κατάρρευση.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μη αραιωμένης προπυλενο-γλυκόλης οδηγεί σε ενδοαγγειακή αιμόλυση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αιμοσφαιρινουρία και πιθανόν άλλες αντιδράσεις όπως υπόταση, αταξία και καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Dawn Merton Boothe, 2012).

Οι τετρακυκλίνες μπορούν να αναστείλουν την φαγοκυττάρωση όταν υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις στην περιοχή της μόλυνσης. Αυτό εμποδίζει προφανώς φυσιολογικούς μηχανισμούς ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή.

### 8.5.6 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η απορρόφηση των τετρακυκλινών από τη γαστρεντερική οδό μειώνεται από το γάλα και από τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αντιόξινα, την καολίνη και τον σίδηρο.

Επίσης, οι τετρακυκλίνες σταδιακά χάνουν την δραστηριότητα τους όταν αραιώνονται σε υγρά έγχυσης και εκτίθενται σε υπεριώδες φως.

Βιταμίνες του συμπλέγματος Β, ειδικά η ριβοφλαβίνη, επιταχύνουν την απώλεια αυτής της δραστηριότητας σε υγρά έγχυσης. Οι τετρακυκλίνες δεσμεύονται σε ιόντα ασβεστίου (Dawn Merton Boothe, 2012).

## 9. ΕΛΛΗΝΙΚΗ, ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

### 9.1 Η ΑΝΕΥΘΥΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΚΛΑΔΟ ΤΗΣ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑΣ

Τον Απρίλιο του 2014, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (ΠΟΥ), δημοσίευσε μια έκθεση για την αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή σε όλο τον κόσμο, σύμφωνα με την οποία η «μετά-εποχή» των αντιβιοτικών δεν είναι προϊόν φαντασίας αλλά η αληθινή πραγματικότητα για τον 21<sup>ο</sup> αιώνα. Ο ΠΟΥ προειδοποιεί ότι η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά εξελίσσεται ένα πρόβλημα τόσο σοβαρό ώστε να απειλεί τα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής.

Οι μικροτραυματισμοί, οι διαδικασίες των χειρουργών ρουτίνας και οι φυσικές διεργασίες όπως ο τοκετός πρόκειται να μας σκοτώσουν και πάλι ή να οφείλονται για παρατεταμένες λοιμώξεις. Η μικροβιακή αντίσταση αναπτύσσεται γρηγορότερα από τα εξελιγμένα νέα αντιβιοτικά και η εύρεση καινούργιων αντιβιοτικών γίνεται αρκετά δύσκολη και ακριβή.

Στην κτηνοτροφική παραγωγή και πιο συγκεκριμένα στο κλάδο της χοιροτροφίας και της πτηνοτροφίας, πολλά αντιβιοτικά, χρησιμοποιούνται καθημερινά για πρόληψη ασθενειών ή για διαχείριση των κρουσμάτων κάποιας νόσου που μπορεί να αποφευχθεί.

Αυτό γίνεται λόγω της εντατικής παραγωγής, που τυπικά χιλιάδες αγροτικά ζώα κρατούνται και εκτρέφονται μαζί εντός του κτιρίου, σε κλειστούς χώρους όπου τα κρούσματα μιας νόσου είναι αναπόφευκτα. Οι κτηνοτρόφοι, οι οποίοι επιτρέπουν την άσκοπη χρήση σημαντικών για την ιατρική αντιβιοτικών στα ζώα, φέρουν μεγάλο μερίδιο ευθύνης. Και αυτή η άσκοπη χρήση συνεχίζεται και αυξάνεται ραγδαία. Εκτιμάται πως μόλις το μισό των συνολικών αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνταν στο Ηνωμένο Βασίλειο που χορηγούνταν στα ζώα. Έτσι κανείς δεν γνωρίζει ακόμα με πλήρη βεβαιότητα πόσα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί και σε ποια είδη, αλλά είναι ξεκάθαρο ότι η μικροβιακή αντοχή από τα αναπαραγωγικά ζώα είναι μια σημαντική απειλή για την ανθρώπινη υγεία (Dame Sally Davies, 2014).

Παρόλο που η ανθεκτικότητα σε ανθρώπινες λοιμώξεις οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ανθρώπινη χρήση των αντιβιοτικών, για μια σειρά βακτηρίων, στα αγροτικά ζώα, η χρήση αντιβιοτικών συμβάλλει σημαντικά για ορισμένες λοιμώξεις, και αυτή αποτελεί την κύρια πηγή της ανθεκτικότητας.

Αυτό το γεγονός, έχει καθιερωθεί από δεκαετίες έρευνας και είναι αναγνωρισμένο από οργανισμούς όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και η Ευρωπαϊκή Ασφάλεια Τροφίμων(EFSA).

Τα ανθεκτικά βακτήρια έναντι των αντιβιοτικών μεταφέρονται μεταξύ ανθρώπων και ζώων, και στις δύο κατευθύνσεις. Αντίγραφα των γονιδίων που εκφράζουν την ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ των βακτηρίων. Και αυτή η ανταλλαγή μπορεί να συμβεί στο ανθρώπινο έντερο, έτσι σε μερικές περιπτώσεις τα βακτήρια ευθύνονται για μια ανθρώπινη λοίμωξη που μπορεί να μην προέρχεται από τα κτηνοτροφικά ζώα, αλλά η ανθεκτικότητά τους θα συνεχίζει να ισχύει.

Συνεπώς, το συνολικό βάρος της επιστημονικής έρευνας έχει οδηγηθεί με ομοφωνία ανάμεσα σε πολλούς επιστήμονες ότι :

- 1ο. Για μερικές βακτηριακές λοιμώξεις όπως το *Campylobacter* και η *Salmonella*, η χρήση αντιβιοτικών στον αγροτικό τομέα είναι η κύρια αιτία της ανθεκτικότητας στις ανθρώπινες λοιμώξεις.
- 2ο. Για άλλες λοιμώξεις που ευθύνονται η *Escherichia coli* και τα εντερόκοκκα, η χρήση αντιβιοτικών στον αγροτικό τομέα έχει συντελέσει σημαντικά στο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στους ανθρώπους.
- 3ο. Η εμφάνιση της ανθεκτικότητας έναντι αντιβιοτικών κρίσιμης σημασίας είναι η ανθεκτικότητα της *Escherichia coli* και της *Salmonella*, που είναι η μείζων ανάπτυξη στην οποία έχει συμβεί στα πρόσφατα χρόνια, όπου έχει οδηγηθεί από την ακατάλληλη χρήση εκείνων των αντιβιοτικών στην ιατρική και στην κτηνιατρική.
- 4ο. Η κτηνοτροφία σχετίζεται με στελέχη του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου, που προκαλεί ανθρώπινες λοιμώξεις, ένα πρόβλημα

το οποίο είναι αποτέλεσμα της υψηλής χρήσης ορισμένων αντιβιοτικών στα κτηνοτροφικά ζώα (Dame Sally Davies, 2014)

Τα ανθεκτικά βακτήρια που προέρχονται από ζώα εκτροφής μπορούν να μεταφερθούν στους ανθρώπους με ποικίλους τρόπους όπως με το φαγητό, με την άμεση επαφή και από το υπόλοιπο περιβάλλον. Σπάνια αλλά εφικτή είναι η μεταφορά ανθεκτικών βακτηρίων από τον άνθρωπο στα ζώα, έτσι ώστε αυτά να πολλαπλασιάζονται και να αποκτούν επιπλέον γονίδια μικροβιακής αντίστασης και έπειτα να επιστρέφουν πάλι πίσω στους ανθρώπους ως παθογόνα ανθεκτικά υψηλού επιπέδου βακτηριακά στελέχη.

Σε κάθε περίπτωση, τα ανθεκτικά βακτήρια που προέρχονται από τον χώρο της κτηνοτροφίας μπορούν να συμβάλουν στα υψηλότερα επίπεδα της μικροβιακής ανθεκτικότητας σε ανθρώπινες λοιμώξεις με δύο τρόπους :

Είτε αυτά μπορούν άμεσα να προκαλούν μία λοίμωξη στους ανθρώπους και αυτή η λοίμωξη να έχει ως παθογόνο αίτιο έναν μικροοργανισμό (ανθεκτικό) κατά των αντιβιοτικών.

Είτε αυτά μπορούν να αποικίσουν στο ανθρώπινο έντερο (και σε άλλα σημεία όπως οι μυκτήρες κλπ) χωρίς να προκαλέσουν μια λοίμωξη, και «περνούν» σε αντίγραφα την ιδιότητα της ανθεκτικότητας κωδικοποιημένα στο γενετικό υλικό (οριζόντια μεταφορά) των βακτηρίων που ήδη επιβιώνουν στο ανθρώπινο έντερο. Έτσι, τα προσαρμοσμένα βακτήρια που λαμβάνουν ανθεκτικά γονίδια στον άνθρωπο πιθανόν μεταγενέστερα να προκαλέσουν μια λοίμωξη.

Αν αυτά εισέλθουν σε ένα λάθος σημείο του σώματος, τότε σε αυτήν την περίπτωση τα παθογόνα θα γίνουν ανθρώπινης προέλευσης, όμως αυτή η μικροβιακή αντοχή θα προέλθει ολόκληρη ή ένα μέρος από τη χρήση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία (Dame Sally Davies, 2014).



## 9.2 ΜΙΑ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ Μ. ΒΡΕΤΑΝΙΑΣ

Τον Σεπτέμβριο του 2013, η βρετανική κυβέρνηση δημοσίευσε την πενταετία στρατηγική μικροβιακής ανθεκτικότητας του Ην. Βασιλείου (2013 -2018). Αυτή η στρατηγική λάμβανε μια προσέγγιση της υγείας η οποία καλύπτει ανθρώπους, ζώα και το ευρύτερο περιβάλλον.

Αυτό απέτυχε να συμπεριλάβει οποιεσδήποτε συγκεκριμένες συστάσεις για τη μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία. Η στρατηγική αυτή περιλάμβανε μόνο γενικές συμβουλές για τους αγρότες και τους κτηνιάτρους να χρησιμοποιούν αντιμικροβιακά με υπευθυνότητα, αλλά αφήνοντας στη βιομηχανία φαρμάκων να αποφασίσει τι είναι και τι δεν είναι αξιόπιστο.

Η στρατηγική αυτή αναγνωρίζει τη χρήση των αντιβιοτικών στα ζώα που είναι ένας σημαντικός παράγοντας, συμβάλλοντας στην ευρεία δεξαμενή γονιδίων που εκφράζουν τη μικροβιακή αντοχή (Dame Sally Davies, 2014)

Όμως αυτή η στρατηγική δεν θέτει κανένα στόχο για τη μείωση της χρήσης των συνολικών αντιβιοτικών ή τη χρήση των αντιβιοτικών που έχουν ταξινομηθεί ως άκρως σημαντικά στην ιατρική.

Επίσης, δεν περιλαμβάνει τυχόν προτάσεις για τη σταδιακή κατάργηση της προληπτικής χρήσης των αντιβιοτικών, που συχνά συμβαίνει στην εντατική κτηνοτροφική παραγωγή.

Η επιτροπή συστάθηκε από την τότε βρετανική κυβέρνηση μετά από σοβαρά κρούσματα αποικιών από ανθεκτικά στελέχη σαλμονέλλας σε πολλά φάρμακα που συνδέεται με τη χρήση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφική παραγωγή.

Αυτό συνίσταται ότι όλα τα αντιβιοτικά είναι σημαντικά στην ιατρική και απαγορεύτηκαν ως αυξητικοί παράγοντες στην κτηνοτροφία. Με αποτέλεσμα νωρίτερα από τη δεκαετία του εβδομήντα (1970s), η χρήση των πενικιλινών και των τετρακυκλινών απαγορεύθηκαν ως αυξητικοί παράγοντες.

Τα ίδια αντιβιοτικά ωστόσο, θα μπορούσαν ακόμα να χορηγηθούν για προληπτική χρήση των κοινών ασθενειών για μεγάλο χρονικό διάστημα, εφόσον φυσικά ληφθεί κτηνιατρική συνταγή (Dame Sally Davies, 2014).

Έτσι, αυτό το κενό σήμαινε πως η χρήση εκείνων των αντιβιοτικών στις ζωοτροφές θα συνέχιζε να αυξανόταν. Από το 2012, για κτηνοτροφική χρήση των αντιβιοτικών τύπου βήτα λακτάμης είχε αυξηθεί σε πενταπλάσιο αριθμό από την απαγόρευση των αυξητικών παραγόντων, ενώ η χρήση τετρακυκλίνης είχε δεκαπλασιαστεί! (Dame Sally Davies, 2014)

### 9.3 ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

Η κρίση της ανθεκτικότητας έχει οδηγήσει σε ανακλήσεις στους κτηνοτρόφους για σημαντικές μειώσεις στη χρήση των αντιβιοτικών στα κτηνοτροφικά ζώα, σε χρήσεις όπως πρόληψη και αύξηση σωματικού βάρους. Γι' αυτό, αρκετά φάρμακα που χορηγούνται για τους παραπάνω λόγους, με τον καιρό αποσύρονται και χορηγούνται στα ζώα αποκλειστικά για θεραπευτικούς σκοπούς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το κέντρο κτηνιατρικής διαχείρισης τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration), είναι αναπτυγμένο στο πλαίσιο της αξιολόγησης, εξασφαλίζοντας την ανθρώπινη ασφάλεια και την ασφαλή κατανάλωση.

Η προτεινόμενη αξιολόγηση θα εξαρτηθεί από τη σημασία των ομάδων που έχουν κατηγοριοποιηθεί τα αντιμικροβιακά φάρμακα στην ιατρική έναντι των ανθεκτικών (δυσνητικών) παθογόνων βακτηρίων που προέρχονται από τρόφιμα ζωϊκής προέλευσης.

Έτσι, τα φάρμακα κατηγοριοποιούνται σε τρεις βασικές ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιέχει αντιμικροβιακά φάρμακα μεγάλης σημασίας, η δεύτερη ομάδα τα φάρμακα μέτριας σημασίας και η τρίτη ομάδα τα φάρμακα μικρής (ασήμαντης) σημασίας. Έπειτα, η κάθε ομάδα περιλαμβάνει υποκατηγορίες που θα εξαρτώνται από την πιθανότητα της ανθρώπινης έκθεσης στα ανθεκτικά στελέχη που προέρχεται (η ιδιότητα της ανθεκτικότητας), από τα φάρμακα που χορηγούνται ως αυξητικοί παράγοντες στις ζωοτροφές των αναπαραγωγικών ζώων.

Για παράδειγμα, η υψηλή πιθανότητα ανθρώπινης έκθεσης πιθανόν να έχει προηγηθεί της χρήσης ενός φαρμάκου, όπως το avoparcin που έχει χορηγηθεί για λόγους αυξητικούς, σε αντίθεση με τη βραχυπρόθεσμη χρήση του φαρμάκου

για λόγους θεραπείας που θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί στη χαμηλή πιθανότητα της ανθρώπινης έκθεσης στην μικροβιακή αντοχή.

Αυξάνοντας λοιπόν τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία, ίσως να απαιτούνται σημαντικές αλλαγές στη διαχείριση των ζωοτροφών υπό εντατικές συνθήκες εκτροφής, για να διατηρήσουν ένα υψηλό επίπεδο αντιμετώπισης των λοιμωδών νοσημάτων (DameSallyDavies, 2014)

## **10. ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΜΕΤΡΑ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ**

Βασικές ενέργειες από την Ευρωπαϊκή επιτροπή για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής για την επόμενη πενταετία, που καλύπτει επτά τομείς στους οποίους η λήψη μέτρων είναι πιο απαραίτητη :

- i. Εξασφάλιση της ορθής χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.
- ii. Πρόληψη των μικροβιακών λοιμώξεων και της εξάπλωσής τους.
- iii. Ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών αντιμικροβιακών ουσιών ή εναλλακτικών μέσων θεραπείας.
- iv. Συνεργασία με διεθνείς εταίρους για την περιστολή των κινδύνων της μικροβιακής αντοχής.
- v. Βελτίωση της παρακολούθησης και της επιτήρησης των φαρμάκων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.
- vi. Έρευνα και καινοτομία.
- vii. Επικοινωνία, εκπαίδευση και κατάρτιση.
- viii. Αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών.
- ix. Ενίσχυση της ευρωπαϊκής νομοθεσίας όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακούχες ζωοτροφές.
- x. Θέσπιση των συστάσεων για τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών στην κτηνιατρική, συμπεριλαμβανομένων εκθέσεων παρακολούθησης.
- xi. Ενίσχυση της πρόληψης και του ελέγχου των λοιμώξεων σε νοσοκομεία και κλινικές.
- xii. Θέσπιση νομικών εργαλείων, στη νέα νομοθεσία της ΕΕ για την υγεία των ζώων, με σκοπο την ενίσχυση της πρόληψης και του ελέγχου των λοιμώξεων στα ζώα.

- xiii. Προώθηση πρωτοφανούς συνεργασίας για την προσφορά νέων αντιμικροβιακών ουσιών σε ασθενείς.
- xiv. Προώθηση προσπαθειών για την ανάλυση της ανάγκης για νέα αντιβιοτικά στην κτηνιατρική.
- xv. Την ανάπτυξη και την ενίσχυση πολυμερών και διμερών δεσμεύσεων για την πρόληψη και τον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής.
- xvi. Την ενίσχυση των συστημάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής και της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών στα φάρμακα, για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.
- xvii. Την ενίσχυση και το συντονισμό της έρευνας.
- xviii. Τη βελτίωση του επικοινωνιακού μέρους και της ενημέρωσης του κοινού σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. (Δελτίο τύπου της ΕΕ, 2011)

Από την δεκαετία του 1990, όταν η μικροβιακή αντοχή αναγνωρίστηκε ως σοβαρή απειλή κατά της δημόσιας υγείας, η επιτροπή δρομολόγησε διάφορες πρωτοβουλίες και δράσεις ανά τομέα, δηλαδή στους τομείς της ιατρικής και κτηνιατρικής, των τροφίμων και των ζωοτροφών και της επιστημονικής έρευνας. Το σχέδιο δράσης που ανακοινώθηκε είναι το τελευταίο μιας σειράς μέτρων που έχουν ληφθεί από την επιτροπή για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής (Δελτίο τύπου της ΕΕ, 2011)

## 11. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Για να αλλάξουμε τον κόσμο προς το καλύτερο πρέπει να υπάρχει πολιτική βούληση, παιδεία και συνείδηση των πράξεών μας, γιατί οφείλουμε ένα εξασφαλισμένο μέλλον σε εμάς αλλά και στις επόμενες γενεές. Πρέπει να υπάρχει «καθαρή» ενημέρωση, μόρφωση και προνοητικότητα για κάθε τι που πράττουμε.

Πρέπει να τηρούμε με θρησκευτική ευλάβεια τις οδηγίες των ατόμων που έχουμε εμπιστευτεί άμεσα αλλά και έμμεσα τη ζωή μας. Να προσπαθούμε όσο το δυνατόν σε μια ασθένεια να μην πανικοβαλλόμαστε αλλά να αντιμετωπίζουμε την κάθε κατάσταση με ψυχραιμία και λογική.

Να μην λαμβάνουμε αντιβιοτικά χωρίς τη συμβουλή των ειδικών, ούτε να κάνουμε αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών και άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στον κλάδο της κτηνοτροφίας, που συνήθως αποσκοπεί στο επιπλέον οικονομικό όφελος, διότι με αυτό τον τρόπο διακινδυνεύουμε το ανθρώπινο μέλλον, το μέλλον του συνανθρώπου μας, το μέλλον των παιδιών μας. Πρέπει να κατανοήσουμε πως δεν είμαστε οι μόνοι που αγωνίζονται να επιβιώσουν σε αυτόν τον πλανήτη, αλλά και άλλοι οργανισμοί, άλλοι μικροί και άλλοι μεγάλοι. Το παν για να επιβιώσεις είναι η εξέλιξη και οι άνθρωποι προκειμένου να επιβιώσουν πρέπει να είναι δύο βήματα μπροστά από τους υπόλοιπους οργανισμούς.

Με κριτήριο πάντα τη σύνεση και τη λογική!



## 12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Έντυπο υλικό : Γενική Μικροβιολογία, συγγραφείς : Ευγενία Μπερζιτζόγλου, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε, 2005
2. Έντυπο υλικό : Antimicrobialtherapyinveterinarymedicine 3<sup>rd</sup>edition, συγγραφείς : J.FPresscott, J.DBaggot, R.DWalkerΕκδόσεις : IowaStateuniversitypress/Ames, 2000
3. Έντυπο υλικό : Veterinary Microbiology And Microbial Disease 2<sup>nd</sup> edition, συγγραφείς : P.J Quinn. B.K. Markey, F.C Leonard, E.S Fitzpatrick, S. Fanning, P.J. Hartigan, Εκδόσεις : Wiley-Blackwell, 2011
4. Έντυπο υλικό : Veterinary Microbiology Bacterial and Fungal Agents of Animal Disease, 1<sup>st</sup> edition, συγγραφείς : J Glenn Songer, Karen W. Post, Εκδόσεις : Elsevier Saunders, 2005
5. Έντυπο υλικό : Antimicrobial resistance – why the irresponsible use of antibiotics in agriculture must stop. A briefing from the Alliance to save our antibiotics. Review συγγραφείς : Dame Sally Davies, Ημερομηνιάέκδοσης : Ιούνιος 2014
6. Ηλεκτρονικήπηγή : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC5000/08770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC5000/08770.pdf)Κοινήτεχνικήέκθεσητου ECDC/EMEA μετίτλο<< The bacterial challenge: time to react>>ΕυρωπαϊκήΕπιτροπή -Δελτίοτύπου, Βρυξέλλες, Ημε/νιαδημοσίευσης 17 Νοεμβρίου 2011, Ημε/νιαεπισκεψιμότητας 17/05/2015

7. Ηλεκτρονική πηγή : [www.ciwf.org.uk/media/5502183/alliance.to.our.antibiotics.briefing.25.june.2014.pdf](http://www.ciwf.org.uk/media/5502183/alliance.to.our.antibiotics.briefing.25.june.2014.pdf), Compassion in world farming, συγγραφείς : Dame Sally Davies, Ημε/νια δημοσίευσης 25-06-2014, Ημε/νια επισκεψιμότητας 10-06-2015
  
8. Ηλεκτρονική πηγή : [http://www.researchgate.net/publication/231315353\\_A\\_review\\_of\\_methicillinresistant Staphylococcus aureus \(MRSA\) in dairy cattle](http://www.researchgate.net/publication/231315353_A_review_of_methicillinresistant_Staphylococcus_aureus_(MRSA)_in_dairy_cattle), A review of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in dairy cattle, συγγραφείς : J. Pinto Ferreira, M. T. Correa, K. L. Anderson, Ημε/νια δημοσίευσης 01/2012, Ημε/νια επισκεψιμότητας 14-08-2015
  
9. Ηλεκτρονική πηγή : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/340605/>  
Review Article  
Antimicrobial Resistance Mechanisms among Campylobacter, συγγραφείς : Kinga Wieczorek and Jacek Osek, Academic Editor: Jacek Bania, Department of Hygiene of Food of Animal Origin, National Veterinary Research Institute, Partyzantow 57, 24-100 Pulawy, Poland, Ημε/νια δημοσίευσης 11-06-2013, Ημε/νια επισκεψιμότητας 12-08-2015
  
10. Ηλεκτρονική πηγή : <http://mrsaactionuk.net/pottedhistoryMRSA.html>, (MRSA Action UK 2009), CDC, University of Chicago, Chicago Tribune Ημε/νια επισκεψιμότητας 12-08-2015
  
11. Ηλεκτρονική πηγή : [https://en.wikipedia.org/wiki/Vancomycin-resistant EnterococcusVRE](https://en.wikipedia.org/wiki/Vancomycin-resistant_EnterococcusVRE) Wikipedia,



<https://en.wikipedia.org/wiki/Salmonella> Salmonella spp.

12. Συγγραφέας : YING ZHANG Baltimore, USA, Τίτλος : Mechanisms of Antibiotic Resistance in the Microbial World  
Ημερομηνία επισκεψιμότητας 18/03/2015,  
Ηλεκτρονική Διεύθυνση :  
[http://www.molecular-tb.org/gb/pdf/transcriptions/11\\_YZhang.pdf](http://www.molecular-tb.org/gb/pdf/transcriptions/11_YZhang.pdf)
  
13. Συγγραφέας : ΛΑΪΝΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ 24/03/2015 , Τίτλος : Κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικών μικροβίων, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΤΟ ΒΗΜΑ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση :  
<http://www.ellinikigeorgia.gr/xrisi-antiviotikon-ektrefomena-zoa/>
  
14. Συγγραφέας : ΓΡΟΣΟΜΑΝΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ-ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ 24/03/2009, Τίτλος : Ο ρόλος των κτηνιάτρων στην αντιμικροβιακή ανθεκτικότητα, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΚΥΡΙΑΚΑΤΙΚΗ ΕΛΕΥΘΕΡΟΤΥΠΙΑ  
Ηλεκτρονική Διεύθυνση :  
<http://www.enet.gr/?i=news.el.article&id=28989>
  
15. Τίτλος : Απειλή για την δημόσια υγεία η ανθεκτικότητα των υπερμικροβίων στα φάρμακα 30/04/2014, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΤΑ ΝΕΑ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.tanea.gr/news/world/article/5114643/apeilh-gia-th-dhmosia-ygeia-h-anthektikothta-twn-ypermikrobiwn-sta-farmaka-leei-o-pagkosmios-organismos-ygeias/>

16. Συγγραφέας : ΦΥΝΤΑΝΙΔΟΥ ΕΛΕΝΑ 28/12/2003, Τίτλος : Τρώμε αντιβιοτικά μαζί με το κρέας, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΤΟ ΒΗΜΑ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.tovima.gr/relatedarticles/article/?aid=156049>
17. Συγγραφέας : ΔΕΒΕΤΖΟΓΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ 02/05/2014, Τίτλος : Εκθεση-σοκ του ΠΟΥ Τα μικρόβια κερδίζουν τον πόλεμο με τα αντιβιοτικά, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΤΑ ΝΕΑ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.tanea.gr/news/greece/article/5114888/ta-mikrobia-kerdizoun-ton-polemo-me-ta-antibiotika/>
18. Συγγραφέας : ΛΙΝΑΡΔΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ 12/06/2011, Τίτλος : Ένα βακτηρίδιο πολύ σκληρό για να πεθάνει, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΚΥΡΙΑΚΑΤΙΚΗ ΕΛΕΥΘΕΡΟΤΥΠΙΑ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.enet.gr/?i=news.el.article&id=283806>
19. Τίτλος : Απειλή τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια 12/12/2014, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.kathimerini.gr/795551/article/epikairothta/episthmh/apeil-h-ta-an8ektika-sta-antiviotika-vakthria>
20. Τίτλος : Τα αντιβιοτικά στα ζώα δημιουργούν ανθεκτικά μικρόβια 24/03/2015, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 25/03/2015, Εφημερίδα : HEALTHYLIVING, Ηλεκτρονική Διεύθυνση : <http://www.healthyliving.gr/2015/03/24/antiviotika-zoa-anhektia-mikrovia-5/>

21. Τίτλος : Μικροβιακή αντοχή :Ένα μείζον πρόβλημα Δημόσιας Υγείας  
Ιανουάριος 2015, Ημερομηνία επισκεψιμότητας 13/04/2015, Εφημερίδα  
: BIOMAGAZINE-BIOHEALTH  
Ηλεκτρονική Διεύθυνση :  
**<http://www.biomagazine.gr/index.php/site/article/28/2/BIO%20Healtmikrobiakh-antoxh:-ena-meizon-problhma-dhmosias-ygeias>**

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΙΑ ΕΙΚΟΝΕΣ**

22. Ηλεκτρονικές Διευθύνσεις :  
[http://www.nature.com/nrmicro/journal/v12/n1/fig\\_tab/nrmicro3155\\_F2.html](http://www.nature.com/nrmicro/journal/v12/n1/fig_tab/nrmicro3155_F2.html) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 19/05/2015
23. <http://www.antibiotics-info.org/tetracycline.html> Ημερομηνία  
επισκεψιμότητας 19/05/2015
24. <http://www.sciencemag.org/content/325/5944/1089/F4.expansion.html>  
| Ημερομηνία επισκεψιμότητας 22/05/2015
25. [https://en.wikipedia.org/wiki/Tetracycline#/media/File:Tetracycline-HCl\\_substance\\_photo.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Tetracycline#/media/File:Tetracycline-HCl_substance_photo.jpg) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 23/05/2015
26. <http://fineartamerica.com/featured/b2201367--salmonella-enteritidis-spl.html> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 26/05/2015
27. <http://www.faqs.org/nutrition/Foo-Hea/Food-Safety.html> Ημερομηνία  
επισκεψιμότητας 26/05/2015
28. <http://www.akonni.com/products/mdx-test-for-mrsa.html> Ημερομηνία  
επισκεψιμότητας 24/05/2015
29. <https://en.wikipedia.org/wiki/Campylobacter> Ημερομηνία  
επισκεψιμότητας 03/06/2015

30. <http://www.suggestkeyword.com/Q2FtcHlsb2JhY3Rlcg/> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 05/06/2015
31. <http://www.mrsa-forum.com/index.asp?action=start> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 20/06/2015
32. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61566-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61566-3/fulltext) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 08/08/2015
33. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vancomycin-resistant\\_Enterococcus](https://en.wikipedia.org/wiki/Vancomycin-resistant_Enterococcus) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 08/08/2015
34. <http://www.tovima.gr/science/article/?aid=461346> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 14/08/2015
35. <http://www.idimages.org/atlas/organism/?atlasentryID=80&organism=Enterococcus> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 14/08/2015
36. <http://enterococcus-faecium.blogspot.gr/> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 17/08/2015
37. <http://www.plantasmedicinaisefitoterapia.com/salmonella.html> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 17/08/2015
38. <http://www.bacteriainphotos.com/campylobacter%20jejuni.html> Ημερομηνία επισκεψιμότητας 17/08/2015
39. [http://www.nature.com/nm/journal/v10/n12s/box/nm1145\\_BX3.html](http://www.nature.com/nm/journal/v10/n12s/box/nm1145_BX3.html) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 19/08/2015
40. [www.theguardian.com](http://www.theguardian.com) Ημερομηνία επισκεψιμότητας 19/08/2015



**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΗΠΕΙΡΟΥ**  
**ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΩΝ ΓΕΩΠΟΝΩΝ**  
**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΖΩΪΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

**ΘΕΜΑ: ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΑ**  
**ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**



**ΤΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΚΑΠΠΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ ΑΛΕΞΙΟΥ**

**ΑΕΜ : [14594]**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Κος ΣΚΟΥΦΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Κτηνίατρος PhD**

**ΑΡΤΑ**

**ΜΑΪΟΣ 2016**