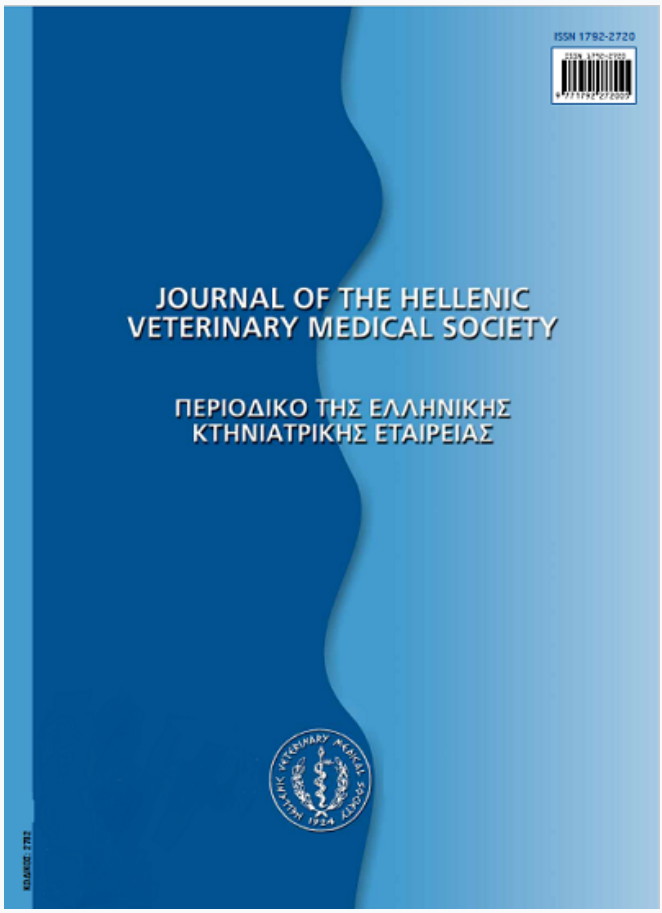
ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 60, No 2 (2009)



Drugs and environment

A. E. TYRPENOU (Α.Ε. ΤΥΡΠΕΝΟΥ)

doi: 10.12681/jhvms.14925

To cite this article:

TYRPENOU (Α.Ε. ΤΥΡΠΕΝΟΥ) A. E. (2017). Drugs and environment. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *60*(2), 161–178. https://doi.org/10.12681/jhvms.14925

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 10/03/2026 02:17:56

JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY 2009, 60(2): 161-178
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2009, 60(2): 161-178

Review article
Ανασκόπηση

Drugs and environment

Tyrpenou A.E. DVM, MSc, PhD

Φάρμακα και περιβάλλον

Α. Ε. Τυρπένου
Κτηνίατρος Υγιεινολόγος Τροφίμων, DVM, MSc, PhD

ABSTRACT. Medicines are very important for the treatment and prevention of disease in both humans and animals, but at the same time they may have and several unintended effects with adverse results to the environmental organisms. Although these effects of the drugs on human and animal have been studied and still are investigated from the safety point of view with toxicological studies, the potential environmental impacts of their manufacture and use are not absolutely defined and well understood. That is why during the last years this issue has become of first priority and of increased research concern, although some results of several chemical groups, specifically some anthelminthics and antibiotics, are known. But, there are many other groups of substances that can actively affect the organisms in the environment. This is further complicated by the fact that some pharmaceuticals can show adverse effects on bacteria and animals at concentrations well below of those that are usually used in safety and efficacy experimental tests. In addition, breakdown products, metabolism and the combination of different biologically active compounds may have unanticipated effects on the environment. Although it may be safe to assume that these substances do not harm humans, recent research has started to determine whether and how they affect the organisms in the environment and what this means for environmental health and our health too. Pharmaceuticals have been released into the environment for decades, but researchers have only recently begun to determine their concentration levels in the environment. Using information from different countries they have identified those pharmaceuticals that are most likely to be released into the environment. For example, data from the United Kingdom on annual usage of veterinary drugs was combined with information on administration routes, metabolism and ecotoxicity to identify medicines that should be monitored in a national investigation programme. At the same time, similar programmes are performed for human medicines using information on annual usage, therapeutic dose along with predictive models. Although these studies are generally based on country-specific information, they still provide an indication of those substances that should be investigated at the international level. It is of special importance the contribution of the instrumental chemical analysis and the new analytical techniques, like high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC/MS-MS), which have allowed us to develop a better understanding of how medicines behave in the environment as well as to determine their concentrations in several soils, surface waters, groundwaters and elsewhere. Once released into the environment, pharmaceuticals will be transported and distributed to air, water, soil or sediment depending on the influence of different physicochemical characteristics. The degree to which a pharmaceutical is transported into the environment primarilly depends on the sorption behaviour of the substance in soils, sediment-water systems which varies widely across pharmaceuticals. So, reported sorption coefficients for several veterinary medicines in soils range from <1L/kg to >6000L/kg. Pharmaceutical substances may also be degraded by biological organisms, abiotic reactions reducing their potency, but generating some breakdown products with similar toxicity to the parent compound. Finally, drug degradation varies significantly depending on chemistry, biology and climatic conditions making the problem more complex and demanding individual solutions for each chemical compound.

Key words: drugs, environment

Correspondence: Tyrpenou A.E.
92, Tsimiski str., 546 22 Thessaloniki - Greece
Tel./Fax: +30 2310 235963, Mob.: 6932 541494, E-mail: sakistyr@otenet.gr

Αλληλογραφία: Α.Ε. Τυρπένου
Τσιμισκή 92, 546 22 Θεσσαλονίκη
Tel./Fax: 2310 235963, κιν. 6932 541494, E-mail: sakistyr@otenet.gr

Submission date: 01.04.2008
Approval date: 22.06.2009

Ημερομηνία υποβολής: 01.04.2008
Ημερομηνία εγκρίσεως: 22.06.2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τα φάρμακα είναι πολύ σημαντικά για τον έλεγχο και την καταπολέμηση των ασθενειών του ανθρώπου και των ζώων, αλλά ταυτόχρονα μπορούν να εμφανίσουν και ποικίλες ανεπιθύμητες δράσεις με δυσμενή αποτελέσματα σε διάφορους οργανισμούς του περιβάλλοντος. Αν και οι δράσεις αυτές των φαρμάκων στον άνθρωπο και τα ζώα έχουν μελετηθεί και διερευνούνται συνεχώς για την ασφάλειά τους με τοξικολογικές έρευνες, οι πιθανές περιβαλλοντικές τους επιπτώσεις τόσο κατά τη βιομηχανική τους παραγωγή όσο και μετά τη χρήση τους δεν είναι απόλυτα σαφείς και διευκρινισμένες. Γι' αυτό, τα τελευταία χρόνια το θέμα αυτό έχει γίνει πρώτης προτεραιότητας και μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος, αν και μερικά από τα αποτελέσματα για ορισμένες κατηγορίες χημικών ενώσεων, ιδιαίτερα κάποιων ανθελμινθικών και αντιβιοτικών, είναι αρκετά γνωστά. Όμως, υπάρχουν και πολλές άλλες ομάδες φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν δραστικά τους οργανισμούς του περιβάλλοντος. Το γεγονός αυτό γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκο, γιατί κάποιες φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν δυσμενείς καταστάσεις σε βακτήρια και ζώα σε συγκεντρώσεις κατά πολύ χαμηλότερες από εκείνες που συνήθως χρησιμοποιούνται στις πειραματικές δοκιμές ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Ακόμα, τα προϊόντα της αποδόμησης, του μεταβολισμού, αλλά και ο συνδυασμός τους με άλλες βιολογικά δραστικές ουσίες ενδέχεται να προκαλέσουν απρόβλεπτες περιβαλλοντικές διαταραχές. Αν και είναι αρκετά ασφαλές να θεωρήσουμε ότι οι ουσίες αυτές ουσιαστικά δεν είναι βλαβερές για τον άνθρωπο, πρόσφατα έχει αρχίσει η έρευνα για να διαπιστωθεί εάν και πώς επηρεάζουν τους οργανισμούς στο περιβάλλον και τι σημαίνει αυτό για την περιβαλλοντική υγεία και την υγεία μας. Τα φάρμακα έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον εδώ και δεκαετίες, αλλά οι ερευνητές μόλις πρόσφατα άρχισαν να προσδιορίζουν τα επίπεδα των συγκεντρώσεών τους σε αυτό. Χρησιμοποιώντας ερευνητικά δεδομένα από διάφορες χώρες προσδιορίστηκαν τα φάρμακα εκείνα τα οποία έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να βρεθούν στο περιβάλλον. Για παράδειγμα, δεδομένα από την ετήσια κατανάλωση κτηνιατρικών φαρμάκων στο Ηνωμένο Βασίλειο συγκεντρώθηκαν μαζί με άλλες πληροφορίες για τον τρόπο χορήγησης, το μεταβολισμό και την οικοτοξικότητά τους, με σκοπό την ανεύρεση εκείνων των φαρμάκων τα οποία θα πρέπει να παρακολουθηθούν στα πλαίσια ενός εθνικού διερευνητικού προγράμματος. Ταυτόχρονα, παρόμοια προγράμματα γίνονται και για τα ανθρώπινα φάρμακα χρησιμοποιώντας πληροφορίες για την ετήσια χρήση τους, τις θεραπευτικές δόσεις και τη χρησιμοποίηση ειδικών μοντέλων πρόβλεψης. Αν και οι έρευνες αυτές γενικά βασίζονται σε πληροφορίες οι οποίες είναι διαφορετικές για κάθε χώρα, εξακολουθούν να μας εφοδιάζουν με τα απαραίτητα στοιχεία για εκείνες τις ουσίες που θα πρέπει να διερευνηθούν σε διεθνές επίπεδο. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή της ενόργανης χημικής ανάλυσης με τις νέες αναλυτικές τεχνικές, όπως είναι η υγροχρωματογραφία σε συνδυασμό με τη φασματογραφία μάζας (HPLC-MS-MS), οι οποίες μας επέτρεψαν να κατανοήσουμε σε βάθος το πώς οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες συμπεριφέρονται στο περιβάλλον, αλλά και να προσδιορίσουμε τις συγκεντρώσεις τους στα εδάφη, στα επιφανειακά, στα υπόγεια νερά και αλλού. Από τη στιγμή κατά την οποία τα φάρμακα ελευθερωθούν στο περιβάλλον, μεταφέρονται και κατανέμονται σε αέρα, νερό, έδαφος ή ιζήματα ανάλογα με την επίδραση μιας σειράς παραγόντων, όπως είναι τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά. Ο βαθμός κατά τον οποίο μια φαρμακευτική ουσία μεταφέρεται μέσα στο περιβάλλον εξαρτάται κυρίως από την προσροφητική συμπεριφορά της ουσίας στα εδάφη και από το συντελεστή απορρόφησης νερού/εδάφους, ο οποίος ποικίλει ευρύτατα ανάλογα με τη φαρμακευτική ουσία. Έτσι, οι συντελεστές προσρόφησης στα εδάφη των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι οποίοι έχουν αναφερθεί, ποικίλλουν από <1,0 L/kg σε >6,000 L/kg (Boxall et al., 2004). Επίσης, οι φαρμακευτικές ουσίες στο περιβάλλον μπορεί να διασπαστούν από τη δράση βιολογικών οργανισμών, με αβιοτικές αντιδράσεις μειώνοντας την ισχύ τους, αλλά δημιουργώντας και κάποια προϊόντα διάσπασης με τοξικότητα παρόμοια με εκείνη της μητρικής ένωσης. Τέλος, η αποδόμηση των φαρμάκων διαφέρει σημαντικά ανάλογα και με τις χημικές, βιολογικές και κλιματολογικές συνθήκες, γεγονός το οποίο καθιστά περισσότερο πολύπλοκο το πρόβλημα το οποίο απαιτεί ατομικές λύσεις χωριστά για κάθε μία φαρμακευτική χημική ένωση.

Λέξεις ευρετηρίασης: φάρμακα, παραγωγή, περιβάλλον, απόβλητα, συγκεντρώσεις, οικοτοξικολογία, αντιβιοαντοχή

Φάρμακα και παραγωγή

Τα φάρμακα είναι δραστικές χημικές ενώσεις πολύπλοκων μορίων με διάφορες λειτουργίες, δράσεις, φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες. Χρησιμοποιούνται για τις ειδικές βιολογικές τους δράσεις, οι οποίες εξαρτώνται από την ιονική τους φύση και το μοριακό τους βάρος που κυμαίνεται από 300-1000. Στο περιβάλλον, το μόριό τους μπορεί να βρίσκεται σε μορφή ουδέτερου ιόντος, ανιόντος, κατιόντος ή και σε διπολική μορφή (zwitterion), αλλά συχνά έχουν και βασικές ή όξινες ιδιότητες. Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τη χημική τους δομή και με το αποτέλεσμα της δράσης τους. Συνήθως, ταξινομούνται σύμφωνα με τη θεραπευτική τους ιδιότητα (π.χ. αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιϊσταμινικά κ.λπ.), αλλά και σύμφωνα με τη χημική τους δομή ανάλογα με τις υποομάδες των δραστικών ουσιών, όπως για παράδειγμα η ομάδα των αντιβιοτικών χωρίζεται σε β-λακτάμες, κεφαλοσπορίνες, πενικιλλίνες, κινολόνες και άλλες. Στα παραγόμενα προϊόντα πολλές φορές ενσωματώνονται διάφορα ενισχυτικά και σε κάποιες περιπτώσεις χρωστικές ουσίες, συστατικά τα οποία όμως είναι μικρότερης σημασίας

για το περιβάλλον. Τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους εισέρχονται στα απόβλητα, στη συνέχεια διέρχονται από τις Εγκαταστάσεις Βιολογικού Καθαρισμού (ΕΒΚ)[1] και εάν εκεί δεν αδρανοποιηθούν και απομακρυνθούν, εισέρχονται στο υδάτινο περιβάλλον φθάνοντας μέχρι και το πόσιμο νερό. Μια σχηματική διάταξη της σειράς την οποία ακολουθούν τα φάρμακα φαίνεται στην εικόνα 1.

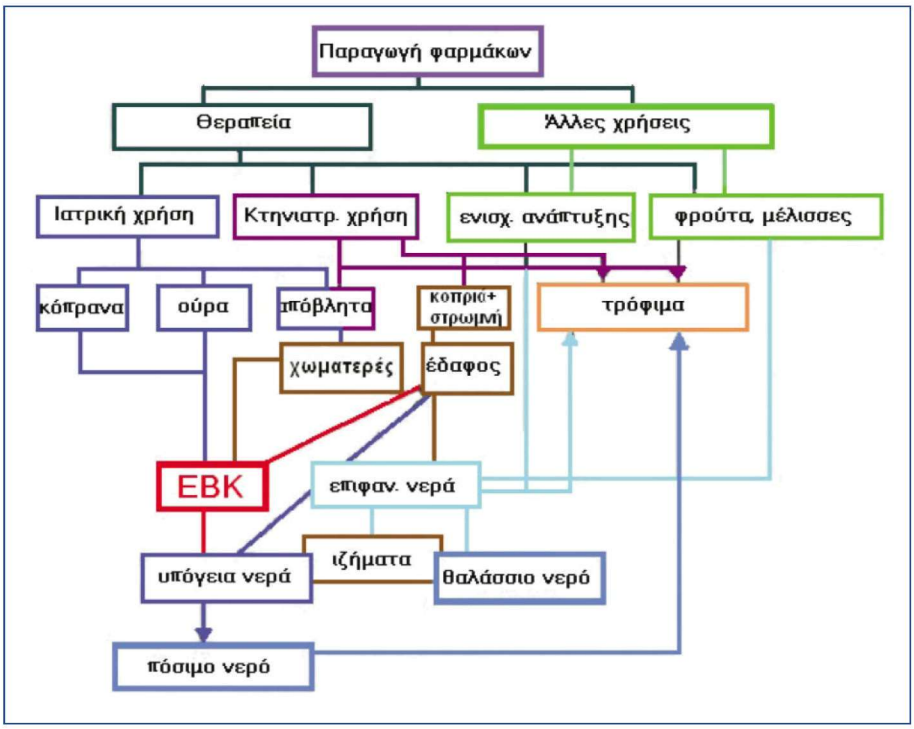


Figure 1. Production, use, disposal and fate of the drugs (Figure: Kummerer, 2004; Elaboration: A.E.Tyrpenou)

Εικόνα 1. Παραγωγή, χρήσεις, απόρριψη και κατάληξη των φαρμάκων (Εικόνα: Kummerer, 2004; Επεξεργασία: Α.Ε.Τυρπένου).

Χιλιάδες είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των οποίων συνεχώς αυξάνει κάθε χρόνο με τη σύνθεση νέων χημικών μορίων και με σκοπό την αντικατάσταση των παλιών. Επιπλέον, η φαρμακευτική ρύπανση διαφέρει σημαντικά από κράτος σε κράτος με αποτέλεσμα να έχει γίνει ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο ζήτημα που απαιτεί συστηματικό έλεγχο (Kümmerer, 2004).

Τα κτηνιατρικά φάρμακα έχουν γίνει το αναπόσπαστο μέρος της συστηματικής εκτροφής των παραγωγικών ζώων. Ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, όπως αναισθητικά, ανθελμινθικά, αντιϊσταμινικά, στεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριακά, αντιμικροβιακά, αντιπαρασιτικά, αντισηπτικά, βρογχοδιαλυτικά, διουρητικά, εμετικά, ουσίες συγχρονισμού του οίστρου, προωθητικά φάρμακα της ανάπτυξης, συμπληρώματα διατροφής, καταπραϋντικά, ηρεμιστικά και άλλα. Χορηγούνται στα ζώα με την τροφή ή το νερό, με ένεση, με εμφυτεύματα, με εμποτισμό, με αλοιφές, από το στόμα, τοπικά, με επίπαση σκόνης και με βώλους ανάλογα με το είδος του ζώου. Οι πιο ενδιαφέρουσες χρήσεις των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι για τον έλεγχο και την παρεμπόδιση των λοιμώξεων, για τον έλεγχο της αναπαραγωγικής διαδικασίας και για τον έλεγχο των παρασιτώσεων, με πιο σημαντική, όμως, την κατηγορία των αντιβιοτικών τα οποία χρησιμοποιούνται περισσότερο στον άνθρωπο και τα ζώα (Rice and Straw, 1996). Οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται με τα κόπρανα και τα ούρα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη λίπανση των χωραφιών, με αποτέλεσμα τα κατάλοιπα των φαρμάκων να εισέρχονται στο έδαφος και με την απόπλυση του εδάφους μετά από έντονη βροχή να φθάνουν στα επιφανειακά νερά σε αντίθεση προς τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις υδατοκαλλιέργειες και τα οποία εισέρχονται κατευθείαν στο νερό και τα ιζήματα. Πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν και κάποια αντιβιοτικά (π.χ. στρεπτομυκίνες), τα οποία χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των φρούτων και τη μελισσοκομία. Σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται ότι η κατανάλωση των δραστικών ουσιών το χρόνο ανέρχεται σε περισσότερο από 100.000 τόνους, ενώ η χρήση τους ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Το 2001 στη Γερμανία, περίπου 50.000 διαφορετικά φάρμακα ήταν εγκεκριμένα, 2.700 από τα οποία αντιστοιχούσαν στο 90% της συνολικής κατανάλωσης, η οποία αντιστοιχούσε σε 900 διαφορετικές δραστικές ενώσεις, δηλαδή 38.000

[1] **ΕΒΚ (Εγκατάσταση Βιολογικού Καθαρισμού):** είναι η διαδικασία με την οποία τα λύματα των πόλεων με τη βοήθεια μηχανικών, φυσικών, χημικών μέσων, αλλά και μικροοργανισμών, υποβάλλονται σε διαδικασίες εξυγίανσής τους σε ποσοστό που φθάνει μέχρι και το 95%.

τόνους νέων δραστικών ουσιών (Kümmerer, 2004).

Από το μεγάλο αριθμό φαρμάκων που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στην κτηνιατρική και την ιατρική θεραπευτική, τα αντιβιοτικά αποτελούν τη σημαντικότερη ομάδα χημικών ουσιών, η οποία προκαλεί σοβαρά περιβαλλοντικά προβλήματα. Εκτιμήσεις της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Υγείας Ζώων (FEDESA–European Federation of Animal Health) αναφέρουν ότι οι πωλήσεις αντιβιοτικών στην Ευρωπαϊκή Ένωση και Ελβετία το 1997 έδειξαν ότι 5.460.000 kg αντιβιοτικών χρησιμοποιήθηκαν στην ιατρική, 3.465.000 kg στην κτηνιατρική και 1.575.000 kg σαν αυξητικοί παράγοντες στα παραγωγικά ζώα. Βασιζόμενοι στη μάζα σώματος οι δόσεις των αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 241mg/kg για τον άνθρωπο και 54 mg/kg για τα ζώα. Μεγάλες ήταν οι διαφορές σε χώρες με εντατική κτηνοτροφική παραγωγή, όπως Αυστρία, Δανία, Φινλανδία, Ιρλανδία και Σουηδία, όπου οι δόσεις ήταν 6, 24, 24, 12 και 24mg/kg, αντίστοιχα, δηλαδή χαμηλότερες από τη μέση δόση. Αντίθετα, σε Ισπανία, Ελλάδα και Αγγλία οι δόσεις ήταν 103, 134 και 148 mg/kg, αντίστοιχα, γεγονός που σημαίνει ότι οι χώρες αυτές κάνουν κατάχρηση αντιβιοτικών, μιας και ξεπέρασαν κατά πολύ τη μέση δόση (Teuber, 2001; Kümmerer, 2003). Οι κύριες ομάδες αντιβακτηριακών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική θεραπευτική είναι οι τετρακυκλίνες, οι σουλφοναμίδες, οι αμινογλυκοσίδες, οι βλακτάμες και τα μακρολίδια. Είναι φάρμακα τα οποία συμμετέχουν στην αγορά με διαφορετικό μερίδιο από χώρα σε χώρα, αλλά οι ομάδες των τετρακυκλινών και των σουλφοναμιδών είναι αυτές που χρησιμοποιούνται περισσότερο. Από τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η Αγγλία και η Ισπανία είναι οι χώρες στις οποίες τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται περισσότερο (Ungemach, 2000).

Ο όρος αντιβιοτικό αποδίδεται σε μια ποικιλία χημικών ενώσεων, φυσικών και ημισυνθετικών, οι οποίες έχουν αντιβακτηριακή δράση. Από τη στιγμή κατά την οποία τυχαία ανακαλύφθηκε η πενικιλλίνη το 1928 από τον Alexander Fleming, εκατοντάδες άλλων αντιβιοτικών εμφανίστηκαν στην αγορά και είναι διαθέσιμα για τον έλεγχο των ασθενειών στον άνθρωπο και τα ζώα, σαν αυξητικοί παράγοντες στα ζώα και σαν βελτιωτές της αποδοτικότητας των ζωοτροφών, χρήση η οποία αποτελεί και την πλέον εκτεταμένη στη σύγχρονη κτηνοτροφική παραγωγή (Levy, 1992). Η μεγάλη αυτή αύξηση στη χρήση των αντιβιοτικών παρατηρήθηκε τόσο στην Ευρωπαϊκή Ένωση όσο και σε άλλες χώρες του κόσμου, όπως στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία. Για παράδειγμα στη Δανία, η κατανάλωση των αντιβιοτικών το 1997 ξεπέρασε τα 150.000 kg, από τα οποία >100.000 kg χρησιμοποιήθηκαν για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων (Sarmah et al. 2006).

Πρέπει να επισημανθεί ιδιαίτερα το γεγονός ότι από τα κτηνιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την καταπολέμηση των ασθενειών των ζώων και ενσωματώνονται στις ζωοτροφές για τη βελτίωση της ανάπτυξής τους, τα αντιβιοτικά είναι εκείνα τα φάρμακα τα οποία απορροφούνται λιγότερο από το πεπτικό σύστημα των ζώων και ότι το μεγαλύτερο μέρος τους απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα κόπρανα και τα ούρα. Δεδομένου δε του γεγονότος ότι τα απόβλητα των ζώων συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται στη συμπληρωματική λίπανση του εδάφους ως μια πολύ κοινή πρακτική σε πολλές χώρες του κόσμου, η ανησυχία για το αποτέλεσμα της εισόδου των καταλοίπων των αντιβιοτικών στο περιβάλλον έχει γίνει πολύ μεγαλύτερη, ιδιαίτερα επειδή η συχνή χρήση τους έχει προκαλέσει την αύξηση της μικροβιακής αντιβιοαντοχής (Sarmah et al. 2006).

Εδώ και πλέον των 10 χρόνων σύμφωνα με τη νομοθεσία (Οδηγίες 2001/82/ΕΚ & 2004/28/ΕΚ), για να εγκριθούν και να χρησιμοποιηθούν τα κτηνιατρικά φάρμακα και ειδικότερα τα αντιβιοτικά χρειάζεται προηγουμένως να γίνει αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου, γιατί κατέχουν την πρώτη θέση ανάμεσα στα φάρμακα που επηρεάζουν το περιβάλλον, δρουν κατά των βακτηρίων και δημιουργούν την αντιβιοαντοχή (WHO, 2001). Η παραγωγή των φαρμακοβιομηχανιών τις προηγούμενες δεκαετίες συνίστατο σε καινούρια και όλο πιο ισχυρά αντιβιοτικά, ενώ σήμερα οι προσπάθειές τους κλίνουν προς τη δημιουργία των αληθινά νέων φαρμάκων, των ονομαζόμενων «truly novel drugs». Είναι νέα φάρμακα των οποίων το μόριο δεν έχει καμιά συντακτική σχέση με τα προηγούμενα αντιβιοτικά και χωρίς την εγγενή τους ιδιότητα να δημιουργούν αντιβιοαντοχή, γεγονός το οποίο θα δώσει νέα προσέγγιση προς τη λύση του προβλήματος αφού βέβαια γίνει σαφής και ο μηχανισμός αντιβιοαντοχής ώστε να χρησιμοποιηθεί και αυτός στην παραγωγή τους. Τα νέα αυτά φάρμακα θα έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν και να αδρανοποιούν τους μηχανισμούς της αντιβιοαντοχής και έτσι θα επιτρέπουν στο νέο αντιβιοτικό να δράσει.

Ένα παράδειγμα που αποτέλεσε μεγάλη επιτυχία

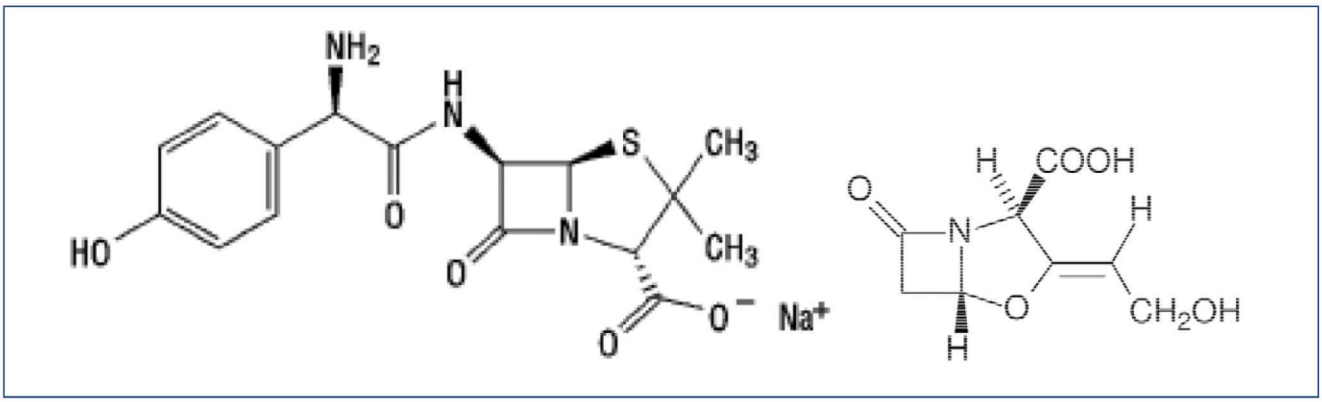


Figure 2. Chemical structure of amoxicilin & clavulanic acid.

Εικόνα 2. Συντακτικοί τύποι αμοξικιλίνης & κλαβουλανικού οξέος.

είναι ο συνδυασμός των αναστολέων της β-λακταμάσης και ενός αποτελεσματικού β-λακταμικού δακτυλίου που χρησιμοποιήθηκε σαν συνδυασμός του κλαβουλανικού οξέος και της αμοξικιλλίνης (Εικόνα 2) από μια γνωστή φαρμακοβιομηχανία. Τα νέα αυτά φάρμακα εφαρμόστηκαν περισσότερο στην ιατρική θεραπευτική, αλλά και στην κτηνιατρική όχι τόσο στα παραγωγικά ζώα, αλλά στα ζώα συντροφιάς (Bravden, 2003). Είναι η ίδια προσέγγιση που χρησιμοποιήθηκε και με τις τετρακυκλίνες, όπου μια ημισυνθετική τετρακυκλίνη χρησιμοποιείται για να εμποδίσει την απόρριψη του φαρμάκου από το βακτηριακό κύτταρο (drug efflux), επιτρέποντας στην κλασική τετρακυκλίνη να εισέλθει σε αυτό και να σταματήσει την ανάπτυξή του (Nelson et al. 1993, Nelson et al.1994).

Περιβάλλον και απόβλητα

Περιβάλλον είναι ό,τι μας περιβάλλει, δηλαδή τα άψυχα συστατικά, οι ζωντανοί οργανισμοί, αλλά και οι αλληλεπιδράσεις, οι σχέσεις και οι συμπεριφορές τους, δηλαδή το σύνολο των βιοτικών και αβιοτικών δομών και σχέσεων. Στην ελληνική πραγματικότητα το περιβαλλοντικό πρόβλημα παίρνει ανησυχητικές διαστάσεις τόσο στις αστικές περιοχές όσο και στην ύπαιθρο. Η εξάντληση των υδατικών αποθεμάτων, η υφαλμύρωση των παράκτιων υδροφορέων, η εξαφάνιση των υγροτόπων, η ρύπανση των επιφανειακών και των υπόγειων νερών, η υποβάθμιση των προστατευόμενων περιοχών, η καταστροφή της βιοποικιλότητας, η καταπάτηση των δασικών εκτάσεων και η ερημοποίηση των εύφορων περιοχών, αποτελούν τις κυριότερες ενδείξεις μιας προϊούσας καταστροφής που είναι υπεύθυνη για την απώλεια ενός από τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα της χώρας μας (Μυλόπουλος και Κολοκυθά, 2006).

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 η Ευρωπαϊκή Ένωση, ανέλαβε σταθερή δέσμευση για το περιβάλλον σύμφωνα με τον κύριο στόχο της ευρωπαϊκής περιβαλλοντικής πολιτικής, ο οποίος βασίζεται στο άρθρο 174[2] της Συνθήκης για την Ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας και αφορά στην εξασφάλιση της αειφόρου ανάπτυξης του ευρωπαϊκού κοινωνικού μοντέλου. Η προστασία της ποιότητας του ατμοσφαιρικού αέρα και των υδάτων, η διατήρηση των φυσικών πόρων και της βιοποικιλότητας, η διαχείριση των αποβλήτων και των δραστηριοτήτων που έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο περιβάλλον συγκαταλέγονται μεταξύ των πεδίων της ευρωπαϊκής δράσης, τόσο σε επίπεδο κρατών μελών όσο και στο διεθνή χώρο. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι παράκτιοι βιότοποι είναι περισσότερο ευπρόσβλητοι από τις ανθρώπινες δραστηριότητες και η υποβάθμισή τους ιδιαίτερα σοβαρή και κατά κανόνα μη αντιστρέψιμη. Η ρύπανση της θάλασσας δεν αποτελεί ακόμα σοβαρό πρόβλημα, δεδομένου ότι είναι εντοπισμένη μόνο σε ορισμένες παράκτιες περιοχές όπου η διάθεση των αστικών, βιομηχανικών και γεωργικών αποβλήτων δημιουργούν συνήθως τα φαινόμενα ρύπανσης του θαλάσσιου χώρου. Στο σχέδιο δράσης του προγράμματος «Περιβάλλον 2010» της Ευρωπαϊκής Ένωσης, εκτός από τους κανόνες που αφορούν στις επιπτώσεις της ρύπανσης στην ανθρώπινη υγεία, μεγάλος αριθμός κανόνων έχει αντικατασταθεί από το σύστημα REACH

[2] **Άρθρο 174:** (πρώην 130) της Συνθήκης για την Ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας: η αρχή της "σταθερής και διαρκούς, σεβόμενης το περιβάλλον ανάπτυξης", καθώς και η αρχή της προφύλαξης όπου καθορίζονται τα θεμέλια της πολιτικής στον τομέα του περιβάλλοντος.

Figure 3.
The Saronic Gulf and Psyttaleia island with the STE (Sewage Treatment Establishments) of Attica and Piraeus sludge.

Εικόνα 3.
Ο Σαρωνικός κόλπος και η Ψυττάλεια με τις ΕΒΚ των αποβλήτων του λεκανοπεδίου της Αττικής.

(Registration, Evaluation, Authorization & Restriction of Chemicals). Ένα σύστημα καταχώρισης, αξιολόγησης και αδειοδότησης των χημικών προϊόντων, η εφαρμογή του οποίου άρχισε την 1 Ιουνίου 2007 (Regulation 1907/ 2006). Ολόκληρη η πολιτική αυτή βασίζεται στην αρχή «ο ρυπαίνων πληρώνει» με στόχο την αποφυγή της χημικής ρύπανσης προς όφελος της βιοποικιλότητας, της καλύτερης υγείας και της ασφάλειας των πολιτών της Ευρωπαϊκής Ένωσης χωρίς να επιβαρύνεται υπέρμετρα η βιομηχανία (Europa, 2007α).

Για τη ρύπανση του περιβάλλοντος από τα απόβλητα η Ευρωπαϊκή Ένωση διαθέτει μηχανισμούς με τους οποίους έχουν βελτιωθεί σημαντικά οι πρακτικές της διαχείρισής τους, αν και ο όγκος τους εξακολουθεί να αυξάνει αναλογικά προς την οικονομική ανάπτυξη. «Στόχος πρέπει να είναι η κοινωνία της ανακύκλωσης η οποία θα αποφεύγει τη δημιουργία αποβλήτων και θα χρησιμοποιεί για πόρους τα εναπομένοντα απόβλητα», επισημαίνει ο Επίτροπος της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το περιβάλλον κ. Σπύρος Δήμας. Για το σκοπό αυτό η Επιτροπή έχει προτείνει δύο μακροπρόθεσμες στρατηγικές: τη στρατηγική για την πρόληψη της δημιουργίας αποβλήτων και την επεξεργασία τους και τη στρατηγική για τη βιώσιμη χρήση των φυσικών πόρων, ώστε να καλυφθούν οι ανάγκες του περιβάλλοντος (Δήμας, 2007).

Σήμερα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης παράγονται ετησίως 2 δισεκατομμύρια τόνοι αποβλήτων, μια ποσότητα η οποία αφενός μεν περιλαμβάνει ιδιαίτερα επικίνδυνα απόβλητα αφετέρου δε αυξάνεται συνεχώς. Η αποθήκευσή τους δεν αποτελεί βιώσιμη λύση, ενώ η καταστροφή τους δεν συνιστά ικανοποιητική επιλογή, επειδή συνεπάγεται απορρίψεις και αφήνει πολύ πυκνά και ρυπογόνα κατάλοιπα. Η καλύτερη λύση εξακολουθεί να είναι η πρόληψη της δημιουργίας και η επανεισαγωγή τους στον κύκλο των προϊόντων μέσω της ανακύκλωσης των συστατικών τους στοιχείων, στις περιπτώσεις που υπάρχουν λύσεις οικολογικά και οικονομικά βιώσιμες. Μια τέτοια λύση την οποία ακολουθεί η Ευρωπαϊκή Ένωση είναι η χρήση της λυματολάσπης στη γεωργία καθορίζοντας όρια στις συγκεντρώσεις ορισμένων χημικών ουσιών και ρυθμίζοντας ταυτόχρονα τη διαχείριση και την επεξεργασία της (Europa, 2007β). Αν και η λυματολάσπη[3] έχει πολύτιμες αγρονομικές ιδιότητες για τη γεωργία, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται για τις ανάγκες των φυτών σε θρεπτικά στοιχεία χωρίς όμως να διαταραχθεί η ποιότητα του εδάφους και η ποιότητα των επιφανειακών και υπόγειων νερών. Ενδιαφέρον είναι να αναφέρουμε ότι στο Σαρωνικό κόλπο (Εικόνα 3) κάθε η-

[3]**Λυματολάσπη:** είναι τα στερεά απόβλητα που παράγονται από την επεξεργασία των υγρών αστικών αποβλήτων στις ΕΒΚ.

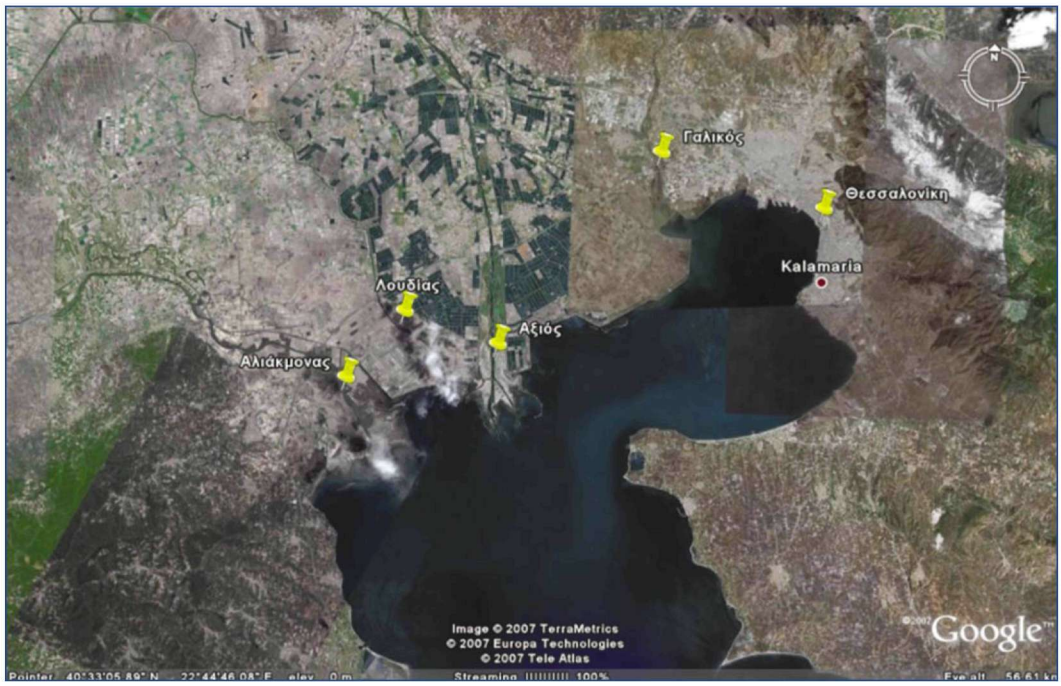


Figure 4.
Thermaikos Gulf and the four rivers estuaries transporting contaminated sewage.

Εικόνα 4.
Ο Θερμαϊκός κόλπος και οι εκβολές των τεσσάρων ποταμών, οι οποίοι μεταφέρουν τα ρυπογόνα τους απόβλητα.

μέρα που περνάει 500 τόνοι λυματολάσπης προστίθενται στους ήδη συσσωρευμένους στην Ψυττάλεια, δηλαδή 15.000 τόνοι κάθε μήνα ή 180.000 τόνοι το χρόνο, οι οποίοι αντί να αποφέρουν όπως προβλεπόταν οικονομικό όφελος, έφτασε να κοστίζουν 2 εκατομμύρια € το μήνα για τη μεταφορά τους με πλοία στη Γερμανία (Βαφειάδης, 2007).

Επίσης, στο Θερμαϊκό κόλπο (Εικόνα 4), όπου εκβάλλουν ο Αξιός, ο Γαλλικός, ο Λουδίας και ο Αλιάκμονας, παρά την κατασκευή και λειτουργία της σύγχρονης μονάδας Βιολογικού Καθαρισμού, η θάλασσα συνεχίζει και σήμερα να παρουσιάζει αυξημένη ρύπανση. Η επιβάρυνση αυτή επιδεινώνεται και από τα ρυπαντικά φορτία που έρχονται ανεπεξέργαστα με τον Αξιό από τη γειτονική Πρώην Γιουγκοσλαβική Δημοκρατία της Μακεδονίας, αλλά και από τις βιομηχανικές περιοχές της Θεσσαλονίκης, οι οποίες εξακολουθούν να διαθέτουν τα ανεπεξέργαστα λύματά τους μέσω των ποταμών στο Θερμαϊκό. Τα κυριότερα τοξικά ρυπαντικά στοιχεία των αποβλήτων αυτών είναι τα βαρέα μέταλλα, όπως μόλυβδος (Pb), κάδμιο (Cd), ψευδάργυρος (Zn), αρσενικό (As), βάριο (Ba), νικέλιο (Ni) και ουράνιο (U). Εκτός όμως από τη ρύπανση αυτή, ο Θερμαϊκός κόλπος έχει να αντιμετωπίσει και την εγχώρια γεωργοκτηνοτροφική ρύπανση, η οποία επιβαρύνει περαιτέρω την ποιότητα του νερού (Μυλόπουλος και Κολοκυθά, 2006).

Ειδικότερα, οι εντατικές γεωργοκτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις και δραστηριότητες αποτελούν σημαντικές πηγές ρύπανσης που επιβαρύνουν παραπέρα το περιβάλλον λόγω της εντατικής και μη ορθολογικής τους διαχείρισης. Τα απόβλητα της εντατικής κτηνοτροφίας από πτηνοτροφεία, χοιροστάσια, βουστάσια και σφαγεία συμβάλλουν στο ονομαζόμενο διαθέσιμο δυναμικό βιομάζας ζωικής προέλευσης, ενώ αντίθετα οι εκτροφές αιγοπροβάτων, που συνήθως είναι κυρίως εκτατικής και ποιμενικής μορφής, δεν συμμετέχουν τόσο πολύ, γιατί τα παραγόμενα απόβλητα διασκορπίζονται στους βοσκότοπους (Enviroplan, 2007). Παρά ταύτα η επιβάρυνση του περιβάλλοντος δεν παύει να είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί οι ποσότητες αποβλήτων που προέρχονται από τις κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις είναι πολύ μεγάλες. Ως παράδειγμα αρκεί να αναφέρουμε στοιχεία από τα αποτελέσματα έρευνας του Ιδρύματος Υγείας Ζώων (AHI-Animal Health Institute), σύμφωνα με τα οποία το 1998 στην Αμερική υπήρχαν 104-110 εκατομμύρια βοοειδή, 7,5-8,6 δισεκατομμύρια κοτόπουλα, 60-92 εκατομμύρια χοίροι και 275-292 εκατομμύρια γαλοπούλες με ετήσια παραγωγή αποβλήτων 144,2 δισεκατομμύρια κιλά (Horrigan et al. 2002).

Στην Ευρώπη και σύμφωνα με στοιχεία του DEFRA (Department for Environment Food & Rural Affaires), το 2007 η ποσοστιαία παραγωγή υγρών λυ-

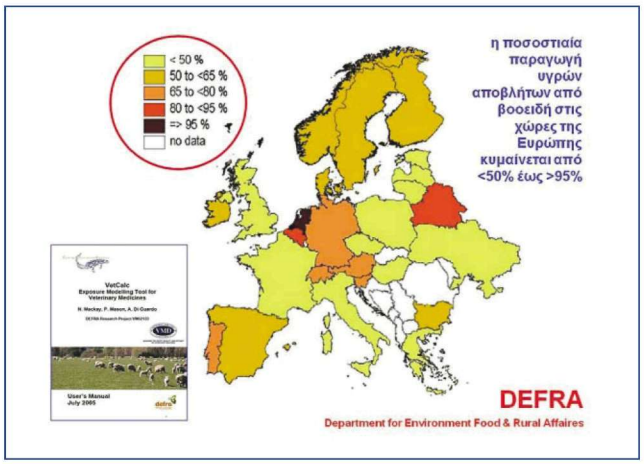


Figure 5. Slurry wastes as the percentage of the total manure production in dairy farms (DEFRA, 2007).

Εικόνα 5. Υγρά λύματα (slurry/liquid wastes) ως ποσοστό της ολικής παραγωγής (manure) από την εκτροφή βοοειδών (DEFRA, 2007).

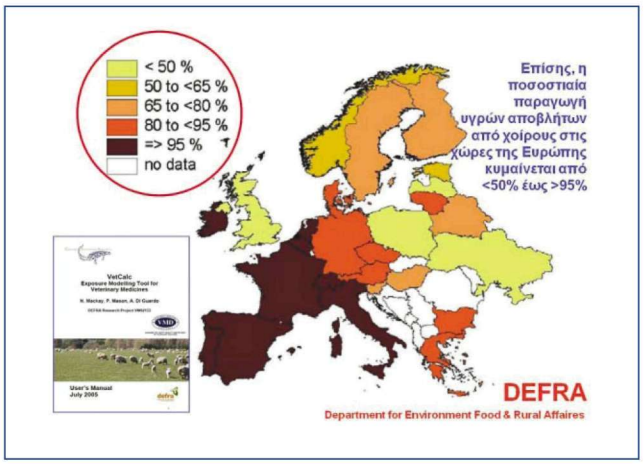


Figure 6. Slurry wastes as the percentage of the total manure production in housed pig production (DEFRA, 2007).

Εικόνα 6. Υγρά λύματα (slurry/liquid wastes) ως ποσοστό της ολικής παραγωγής (manure) από την εκτροφή χοίρων (DEFRA, 2007).

μάτων (slurry)[4] σε σχέση προς την ολική παραγωγή αποβλήτων (manure)[5] από βοοειδή φαίνεται στις εικόνες 5 και 6, αντίστοιχα.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι στην Αγγλία για τον περιορισμό της περιβαλλοντικής ρύπανσης από τα κτηνοτροφικά απόβλητα εφαρμόζεται ένας οδηγός με τον τίτλο «Being waterwise is good for farming and good for the environment». Ο οδηγός αυτός αναφέρεται στην κατανόηση από τους γεωργοκτηνοτρόφους της άριστης κατεύθυνσης απορροής του νερού γύρω από την εκμετάλλευσή τους και μέσα σε αυτήν (Εικόνες 7 & 8), με σκοπό τη βελτίωση τόσο των αποδόσεων σε ωφέλιμο και χρήσιμο νερό όσο και τον περιορισμό της ρύπανσης του περιβάλλοντος (Harman et al. 2007). Κάτι ανάλογο που εφαρμόζεται στην Ελλάδα είναι ο «Κώδικας Ορθής Γεωργικής Πρακτικής», ένας απλός πρακτικός οδηγός που απευθύνεται προς όλους όσοι ασχολούνται με γεωργοκτηνοτροφικές δραστηριότητες και με κύριο στόχο την ενημέρωσή τους, ώστε να αποφεύγουν ή να περιορίζουν τη ρύπανση και τη μόλυνση του περιβάλλοντος όταν χρησιμοποιούν λιπάσματα και κτηνοτροφικά απόβλητα (Νόμος 106/2002).

Είσοδος και τύχη των φαρμάκων στο περιβάλλον

Οι οδοί της εισόδου στο περιβάλλον και οι μηχανισμοί της απομάκρυνσης και αποδόμησης των καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι όμοια με εκείνη των ιατρικών φαρμάκων με μόνη τη διαφορά ότι τα ιατρικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε μεγαλύτερη έκταση από τα κτηνιατρικά και απεκκρίνονται σε υψηλότερα ποσοστά. Οι περισσότερες μέθοδοι βιολογικής επεξεργασίας δεν απομακρύνουν και δεν αδρανοποιούν τελείως πολλά φάρμακα, τα οποία διαφεύγουν την αποδόμησή τους και καταλήγουν στο περιβάλλον (Ternes, 1998, Stumpf et al. 1999). Πρόσφατες μελέτες στην Ιταλία επιβεβαίωσαν ότι αρκετά φάρμακα πολύ λίγο απομακρύνονται ή αδρανοποιούνται στις ΕΒΚ, επειδή επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η φύση του φαρμάκου, η εφαρμοζόμενη μέθοδος επεξεργασίας, η ηλικία της ενεργού λάσπης, οι περιβαλλοντικές συνθήκες (εποχή), με αποτέλεσμα οι ΕΒΚ να μετατρέπονται σε βασική πηγή ρύπανσης (O'Brien & Dietrich, 2004). Είναι δεδομένο και επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η νέα ομάδα περιβαλλοντικών ρύπων είναι αυτή των κτηνιατρικών φαρμάκων, η οποία και αποτελεί υπόθεση συνεχούς ανησυχίας και ενδιαφέροντος σε παγκόσμιο επίπεδο. Επειδή οι μακροχρόνιες επιπτώσεις τους στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως, πρέπει να διερευνηθεί και να προσδιοριστεί τόσο η διασπορά τους στο περιβάλλον και η συμβολή τους στη δημιουργία της αντιβιοαντοχής όσο και σε ποια έκταση τα φάρμακα μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο δια μέσου της τροφικής αλυσίδας. Αλλά πρέπει να αναφερθούμε και στα ιατρικά φάρμακα μιας

[4] **Slurry:** είναι το σύνολο ούρων, κοπράνων μαζί με το νερό απόπλυσης του στάβλου.

[5] **Manure:** είναι το σύνολο ούρων, κοπράνων μαζί με τη στρωμνή.

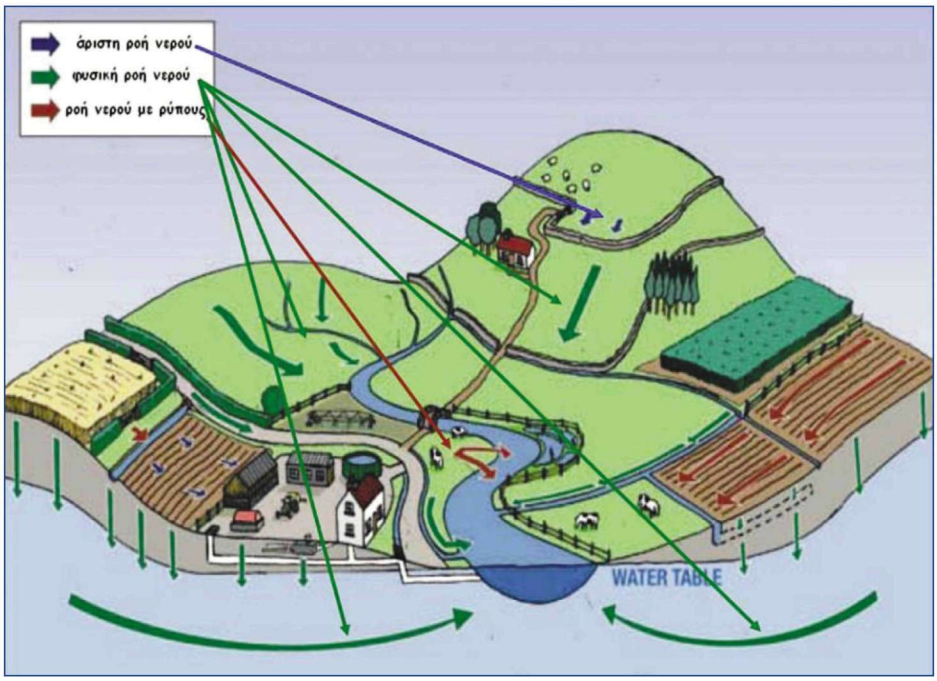


Figure 7.
Schematic representation of the water flow at the catchment (Figure: Harman et al., 2007; Elaboration: A.E.Tyrpenou).

Εικόνα 7.
Σχηματική απεικόνιση της επιφάνειας απορροής του νερού στην περιοχή γύρω από το αγρόκτημα (Εικόνα: Harman et al., 2007; Επεξεργασία: Α.Ε.Τυρπένου).

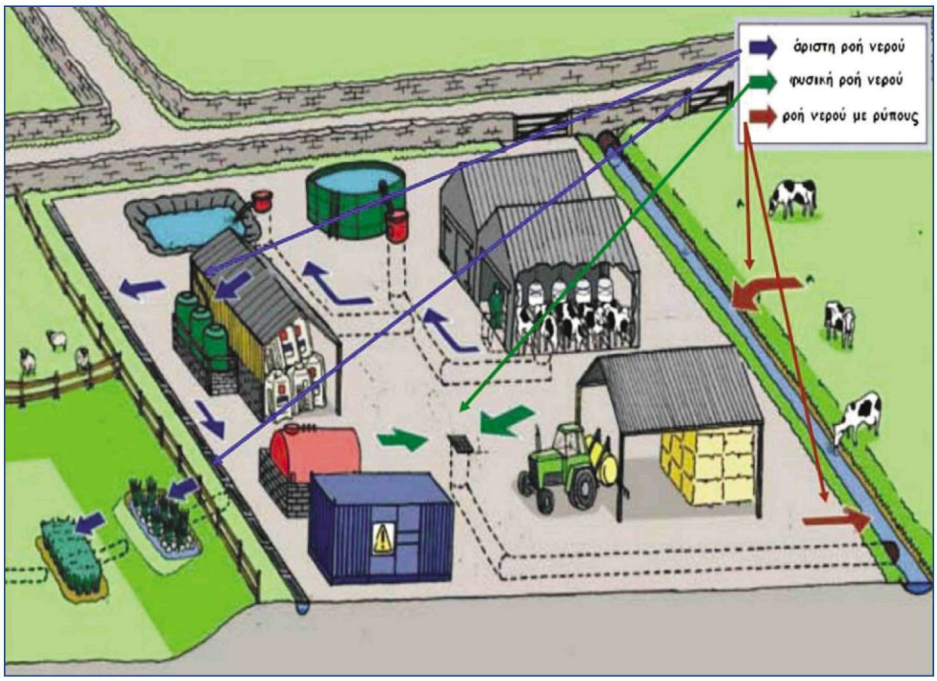


Figure 8.
Schematic representation of the water flow around the farmyard (Figure: Harman et al., 2007; Elaboration: A.E.Tyrpenou).

Εικόνα 8.
Σχηματική απεικόνιση της απορροής του νερού στο αγρόκτημα (Εικόνα: Harman et al., 2007; Επεξεργασία: Α.Ε.Τυρπένου).

και η διασπορά τους στο περιβάλλον είναι ταυτόχρονη με εκείνη των κτηνιατρικών συμβάλλοντας από κοινού στο πρόβλημα. Χιλιάδες τόνοι δραστικών φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιούνται κάθε χρόνο σε ολόκληρο τον κόσμο για τον άνθρωπο και τα ζώα, απεκκρίνονται ως μητρικές ενώσεις ή ως ενεργοί μεταβολίτες και διαφεύγοντας την αποδόμησή τους στις ΕΒΚ, εισέρχονται στο περιβάλλον. Αν και η γνώση μας αυξάνει γρήγορα με πληροφορίες για την αξιολόγηση και τη διαχείριση του κινδύνου από τα φάρμακα, το πρόβλημα εξακολουθεί να είναι ακόμα ασαφές. Πρέπει να πλουτίσουμε περισσότερο την εμπειρία μας πάνω στις αιτίες της εμφάνισης και της δράσης των φαρμάκων στο περιβάλλον ως ρύπων για μια καλύτερη κατανόηση του οικολογικού αυτού προβλήματος, την άμεση βελτίωση της στρατηγικής μείωσης και τον περιορισμό στο ελάχιστο δυνατό των λεπτών περιβαλλοντικών επιπτώσεων (Zuccato et al. 2006).

Η κύρια οδός εισόδου των κτηνιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον είναι το έδαφος το οποίο έχει μεγάλη αντοχή, ένα χαρακτηριστικό που το διαφοροποιεί από τις άλλες δύο μεγάλες υποδιαιρέσεις του γήινου περιβάλλοντος, τον αέρα και το νερό. Το χαρακτηριστικό αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι διεργασίες υποβάθμισης που λαμβάνουν χώρα να μη γίνονται αμέσως αντιληπτές, αλλά μόνο μετά το πέρας κάποιου χρονικού διαστήματος (Enviroplan, 2007). Στο έδαφος, είτε άμεσα είτε με τη χρησιμοποίηση της κοπριάς σαν λίπασμα, καταλήγουν σημαντικές ποσότητες δραστικών ουσιών, προϊόντων αποδόμησης και μεταβολισμού, ενώ στην περίπτωση της εκτροφής ψαριών τα φάρμακα φθάνουν σε αυτό μέσω του νερού (Halling-Sørensen et al. 1998). Άλλη οδός εισόδου των κτηνιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον είναι η σκόνη που δημιουργείται στις συστηματικές εκτροφές των ζώων από τη ζωοτροφή, τη στρωμνή, τα κόπρανα, τα ίδια τα ζώα κατά τη διάρκεια της εφαρμογής της φαρμακευτικής αγωγής, οπότε τα κατάλοιπα των φαρμάκων εμφανίζονται στον αέρα και στις επιφάνειες της κτηνοτροφικής εγκατάστασης. Δείγματα σκόνης που συλλέχθηκαν από ένα χοιροστάσιο σε χρονικό διάστημα δύο δεκαετιών εξετάστηκαν για την παρουσία καταλοίπων αντιβιοτικών και στο 90% των δειγμάτων ανιχνεύθηκαν τα αντιβιοτικά τυλοσίνη, τετρακυκλίνες, σουλφαμεθαζίνη και χλωραμφενικόλη σε συνολική ποσότητα 12,5mg/kg σκόνης. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι η σκόνη αποτελεί μια νέα οδό εισόδου των κτηνιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον με δυσμενή αποτελέσματα όχι μόνο για τα ζώα της εκμετάλλευσης, αλλά και για την υγεία των εργαζομένων στις κτηνοτροφικές μονάδες (Hamscher et al. 2003).

Άλλη πηγή ρύπανσης και σημείο εισόδου των φαρμάκων στο περιβάλλον είναι η φαρμακοβιομηχανία απ' όπου τα κτηνιατρικά φάρμακα εισέρχονται στο έδαφος σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγής τους ή και με την απόρριψη των αχρησιμοποίητων φαρμάκων και της συσκευασίας τους. Η σημασία της κάθε οδού εισόδου για κάθε τύπο φαρμάκου διαφέρει ανάλογα με τη θεραπευτική αγωγή, τον τρόπο χορήγησης και το είδος του ζώου. Πρώτες ύλες, ενδιάμεσα υλικά ή ακόμα και η δραστική χημική ουσία μπορεί να ελευθερωθούν και να εισέλθουν στον αέρα, το νερό και το έδαφος κατά τη διάρκεια της βιομηχανικής παραγωγής και της τυποποίησης του τελικού προϊόντος. Τα φάρμακα μπορούν ακόμα να εισέλθουν στο περιβάλλον και με τα υγρά καθαρισμού του συστήματος παραγωγής (ανάμιξη, επικάλυψη, συμπίεση, συσκευασία) των δραστικών ουσιών. Για να περιοριστεί η διασπορά αυτή εφαρμόζονται πολλές πρακτικές, όπως η βελτίωση, η αναβάθμιση και ο επανασχεδιασμός της γραμμής παραγωγής, η ιχνηλασιμότητα των υλικών, ο επιλεκτικός διαχωρισμός των αποβλήτων, οι συμπυκνωτές, οι ψήκτρες, τα απορροφητικά φίλτρα, η καύση ή αποτέφρωση, η ουδετεροποίηση, η αδρανοποίηση, η ενεργός λάσπη, η διήθηση, ο ενεργός άνθρακας, η χημική οξείδωση και η βιολογική επεξεργασία. Η βιολογική μαζί με τη χημική διαδικασία αδρανοποίησης και αποδόμησης των χημικών ουσιών (βιομετασχηματισμός, στοιχειοποίηση, υδρόλυση και φωτοαποδόμηση ή φωτόλυση) απομακρύνουν το μεγαλύτερο μέρος των καταλοίπων πριν καταλήξουν στις ΕΒΚ και πριν απελευθερωθούν στο έδαφος και το νερό (Boxall et al. 2002; Zuccato et al. 2006).

Στις υδατοκαλλιέργειες τα φάρμακα συνήθως χορηγούνται με τη φαρμακούχο ιχθυοτροφή, με ένεση ή σε σάκους θεραπείας με τοπική εφαρμογή σαν λουτρό. Επειδή τα άρρωστα ψάρια έχουν μειωμένη όρεξη, η ιχθυοτροφή παραμένει χωρίς να καταναλωθεί και επικάθεται στον πυθμένα. Επίσης, η βιοδιαθεσιμότητα πολλών αντιβακτηριακών ουσιών είναι σχετικά μικρή και τα φάρμακα μπορούν να εισέλθουν στο περιβάλλον με τα κόπρανα και τα ούρα. Σήμερα τα περισσότερα φάρμακα έχουν βιοδιαθεσιμότητα >95%, αλλά εξακολουθούν να αποτελούν πηγή ρύπανσης του περιβάλλοντος, διαφεύγουν προς το νερό, καταναλώνονται από τα άγρια ψάρια και άλλους θαλάσσιους οργανισμούς της περιοχής ή το νερό αυτό υποβάλλεται σε ανακύκλωση για τον καθαρισμό του και η λυματολάσπη χρησιμοποιείται ως λίπασμα (Montforts, 1999). Είναι γνωστό ακόμα ότι στο υδάτινο περιβάλλον, και ειδικότερα στη θαλάσσια εκτροφή ψαριών, λόγω της υπερδιατροφής, της μειωμένης όρεξης των ασθενών ψαριών και της μικρής απορρόφησης των φαρμάκων, ένα ποσοστό 70% του χορηγούμενου με την ιχθυοτροφή φαρμάκου διαχέεται στο νερό και στη συνέχεια καταλήγει στον πυθμένα όπου ένα μέρος δεσμεύεται στο βένθος και παραμένει σταθερό και δραστικό για μεγάλο χρονικό διάστημα (Schneider, 1994). Ακολουθεί είτε η αναερόβια αποδόμησή τους είτε η βιοσυγκέντωσή τους στον πυθμένα κάτω από τους ιχθυοκλωβούς, όπως συμβαίνει με την ιβερμεκτίνη (Tovar et al. 2000).

Αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη, γιατί είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η επανάκτηση των αρχικών περιβαλλοντικών συνθηκών ενός δια-

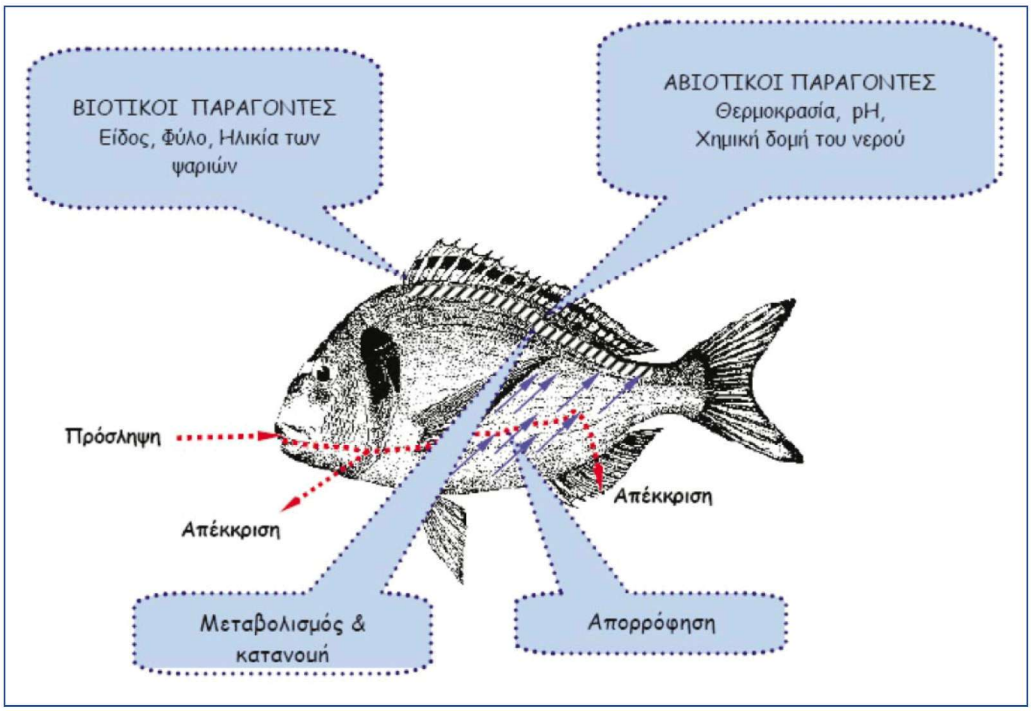


Figure 9.
Biotic and abiotic agents affecting drugs.

Εικόνα 9.
Βιοτικοί και αβιοτικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα φάρμακα.

ταραγμένου οικοσυστήματος ποτέ δεν είναι πλήρης (Power, 1999). Για το λόγο αυτό όλες οι χαρακτηριστικές ιδιότητες των φαρμακευτικών χημικών ουσιών που προαναφέρθηκαν, σε σχέση με τις περιβαλλοντικές συνθήκες, αλλά και τις ιδιότητες του υποστρώματος στο οποίο θα βρεθούν, απαιτούν ατομικές έρευνες και λύσεις χωριστά για κάθε μία φαρμακευτική ουσία και για κάθε εφαρμογή (Montforts & Verschoor, 2003). Ταυτόχρονα, σε κάθε μελέτη πρέπει να ληφθούν υπ' όψη όλοι εκείνοι οι βιοτικοί και αβιοτικοί παράγοντες που επιδρούν και επηρεάζουν τα φάρμακα, ούτως ώστε τα λαμβανόμενα αποτελέσματα να είναι ακριβή και αξιόπιστα. Στην εικόνα 9 βλέπουμε σε σχηματική απεικόνιση την κίνηση των φαρμάκων στο περιβάλλον και στον οργανισμό του ψαριού, καθώς και τους βιοτικούς και αβιοτικούς παράγοντες του περιβάλλοντος που επιδρούν και επηρεάζουν τη συμπεριφορά του φαρμάκου (Τυρπένου, 2002).

Άλλος ένας τρόπος εισόδου των φαρμάκων στο περιβάλλον είναι μέσω των τοπικών χρήσεων, όπως είναι οι αποπαρασιτώσεις (εσωτερικές και εξωτερικές) σε ζώα και πτηνά, π.χ. στα πρόβατα με βάπτισμα, ψεκασμούς ή λουτρά, από τους δερματέμπορους (καθαρισμός με τρίψιμο) και άλλα (Boxall et al. 2002). Για τα φάρμακα που χορηγούνται με ένεση, ένα μέρος της δόσης μπορεί να παραμείνει στο σημείο έγχυσης για κάποιο χρονικό διάστημα και να μην απορροφηθεί. Για τα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει από μικρό ποσοστό έως περίπου το 100%. Από τη στιγμή, όμως, που απορροφηθεί το φάρμακο εισέρχεται στη Φάση Ι και μετά στη Φάση ΙΙ του μεταβολισμού και δημιουργούν πολικούς μεταβολίτες οι οποίοι απεκκρίνονται με τα ούρα και τα κόπρανα, εκτός εάν δεν μεταβολιστούν οπότε απεκκρίνονται αυτούσιες. Μετά την παραγωγή, τη χρήση και την έξοδό τους στο περιβάλλον υπόκεινται σε διάφορες βιοτικές και αβιοτικές διαδικασίες, σε φωτοαποδόμηση και μετασχηματισμό, σε προσρόφηση στο έδαφος, τα ιζήματα σε μεταφορά στο νερό, και τελικά παραλαμβάνονται από τους διάφορους οργανισμούς (φυτά, ζώα κ.λπ.). Ανάλογα με την εμμονή και τη συγγένειά τους προς τα εδαφικά στοιχεία μπορούν να κατανεμηθούν ευρύτατα στο έδαφος και να καταλήξουν τελικά στα επιφανειακά και υπόγεια νερά (Εικόνα 10) (Boxall et al. 2003).

Πρέπει να αναφέρουμε ακόμα ότι έρευνες στις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι τα οιστρογόνα, ανδρογόνα και προγεσταγόνα, που απεκκρίνονται από τα εκτρεφόμενα παραγωγικά ζώα στο περιβάλλον και εισέρχονται στα επίγεια και υπόγεια νερά ειδικά των αγροτικών περιοχών, είναι τεράστια και ανέρχονται σε 49, 4,4 και 270 τόνους το χρόνο, αντίστοιχα. Αποτέλεσμα των μεγάλων αυτών συγκεντρώσεων των στεροειδών μαζί με τα κατάλοιπα των άλλων φαρμάκων ήταν η ε-

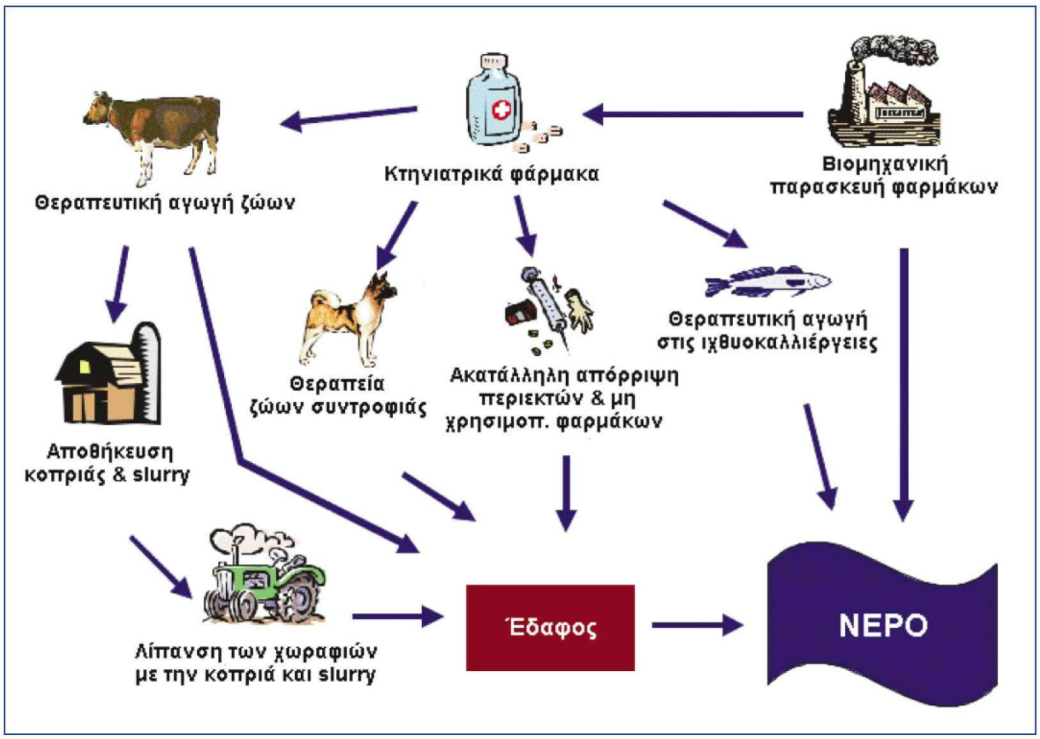


Figure 10.
The way of the pharmaceutical compounds to water (Figure: Boxall et al. 2003; Elaboration: A.E.Tyrpenou)

Εικόνα 10.
Η διαδρομή των φαρμακευτικών ουσιών προς το νερό (Εικόνα: Boxall et al. 2003; Επεξεργασία: Α.Ε.Τυρπένου).

πιβάρυνση των ζώων που βόσκουν σε αυτές τις ρυπασμένες περιοχές, αλλά και οι σοβαρές επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν στην αναπαραγωγική ικανότητα των ψαριών. Με τη χρωματογραφική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι στο 86% των δειγμάτων νερού οι συγκεντρώσεις των στεροειδών ουσιών έφθασαν τα 44 ng/L νερού, που σημαίνει ότι η επεξεργασία των ζωικών αποβλήτων πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως πριν από τη χρησιμοποίησή τους στη λίπανση των χωραφιών για να προστατευθεί η υγεία του οικοσυστήματος (Kolodziej and Sedlak, 2007).

Από την άποψη του βαθμού χρήσης των κτηνιατρικών φαρμάκων, αλλά και της αποτελεσματικότητάς τους, τα ανθελμινθικά και τα αντιβιοτικά είναι οι πιο σημαντικές ομάδες κτηνιατρικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται αντιπροσωπεύοντας δύο μεγάλες κατηγορίες ουσιών (Boxall et al. 2003). Επίσης, οι κινολόνες απορροφούνται μεν ισχυρά στη λυματολάσπη, στο έδαφος και στα ιζήματα, αλλά δεν αποδομούνται, όπως ποσοστό μικρότερο του 1% της σαραφλοξακίνης διαπιστώθηκε ότι απομακρύνθηκε από το έδαφος μέσα σε διάστημα 80 ημερών λόγω της ισχυρής σύνδεσης της ουσίας στο έδαφος.

Η βιμπραμυκίνη, που χρησιμοποιείται από το στόμα και ως προσθετικό για την προώθηση της ανάπτυξης στα παραγωγικά ζώα, αποδομήθηκε μεν στο έδαφος, αλλά παρουσίασε μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ η κυκλοσπορίνη Α αποδομήθηκε σε δείγματα υγρού εδάφους μόνο μετά από μερικούς μήνες (Kümmerer, 2003). Ακόμα, η σουλφαμεθαζίνη αδρανοποιείται στο ήπαρ μετά από τη σύνδεσή της με σάκχαρα και μετά την απέκκριση παρατηρήθηκε άμεση αποδόμηση των σακχάρων από μικροοργανισμούς και επαναφορά στη μητρική της μορφή (Renner, 2002).

Τέλος, πρέπει να επισημάνουμε ότι η ποσότητα και η οδός εισόδου στο περιβάλλον ενός φαρμάκου καθορίζει τον τρόπο και την έκταση της αξιολόγησης του κινδύνου. Η εκτίμηση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων από τα κτηνιατρικά φάρμακα γίνεται ακολουθώντας τις οδηγίες της Φάσης I VICH-GL6 και της Φάσης II VICH-GL38, με τις οποίες καθορίζεται ο βαθμός έκθεσης, η πιθανή δράση και οι επιπτώσεις από τη χρήση τους. Σύμφωνα με τις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες, η συνολική εκτίμηση του κινδύνου υπολογίζεται από το λόγο της προβλεπόμενης περιβαλλοντικής συγκέντρωσης (PEC-Predicted Environmental Concentration)[6] προς την προβλεπόμενη χω-

[6] **Predicted Environmental Concentration (PEC):** Προβλεπόμενη Συγκέντρωση στο Περιβάλλον μιας ουσίας βασισμένη σε εκτιμήσεις των ποσοτήτων που απελευθερώνονται, απορρίπτονται ή αποθέτονται (τύχη και κατανομή) σε σχέση με τη φύση του οικοσυστήματος.

ρίς επιπτώσεις περιβαλλοντική συγκέντρωση (PNEC-Predicted No Environmental Concentration)[7] της δραστικής ουσίας στο περιβάλλον (VICH, 2000; VICH, 2005).

Περιβάλλον και συγκεντρώσεις φαρμάκων

Το περιβάλλον επιβαρύνεται με φάρμακα (κτηνιατρικά και ιατρικά) τα κατάλοιπα των οποίων φθάνουν στα επιφανειακά νερά και ιδιαίτερα στο πόσιμο νερό, το οποίο αποτελεί και την άμεση δίοδο των φαρμάκων στους οργανισμούς. Αν και πολλές χώρες εφαρμόζουν τις πιο προηγμένες τεχνολογίες στην επεξεργασία του πόσιμου νερού (ενεργός άνθρακας, τεχνολογίες μεμβρανών, οζόνωση, υπεριώδης ακτινοβολία) έχει αποδειχθεί ότι κάποια φάρμακα παραμένουν ανέπαφα και μάλιστα σε υψηλές συγκεντρώσεις (Jones et al. 2005). Επίσημα αποτελέσματα προσφάτων ερευνών στην Κίνα επιβεβαιώνουν ότι ακόμα και η εφαρμογή της νέας τεχνικής της οζόνωσης στις ΕΒΚ δεν εξουδετερώνει τα κατάλοιπα της οξυτετρακυκλίνης και των επιμερών της μορφών με ανίχνευση επιπέδων κατά πολύ υψηλότερων από εκείνων που συνήθως ανιχνεύονται στα επιφανειακά και τα υπόγεια νερά (Li et al. 2008). Οι ουσίες που έχουν κατά καιρούς ανιχνευθεί σε σημαντικές ποσότητες διακρίνονται σε τρεις ομάδες:

- η πρώτη ομάδα αφορά σε ιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλες ποσότητες, όπως είναι η αμοξικιλίνη, η ατενολόλη, η λινκομυκίνη, η ερυθρομυκίνη και η σαλμπουταμόλη.
- η δεύτερη ομάδα αφορά επίσης σε ιατρικά φάρμακα τα οποία ανιχνεύονταν πολύ συχνά στην Ευρώπη, όπως η διαζεπάμη, η κυκλοφωσφαμίδη και το κλοφιμπρικό οξύ.
- Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορά στα κτηνιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως ως αυξητικοί παράγοντες στα παραγωγικά ζώα, όπως η τυλοσίνη, η τιλμυκοσίνη, η ολεαντομυκίνη, η σπυραμυκίνη.

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιήθηκαν στην Ιταλία ως περιβαλλοντικοί δείκτες στον επίσημο έλεγχο της ρύπανσης του περιβάλλοντος από κτηνιατρικά φάρμακα (Zuccato et al. 2000). Ακόμα, σε αστικές και αγροτικές περιοχές της Αμερικής βρέθηκε ότι την περίοδο του 2004 η παρουσία φθοριοκινολονών, μακρολιδίων, σουλφοναμιδών και τετρακυκλινών στα απόβλητα, στα ιζήματα και στα εδάφη ήταν σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από εκείνες που υπολογίστηκαν κατά τα προηγούμενα χρόνια μαζί με άλλες χημικές ουσίες που χαρακτηρίζονται ως οργανικοί μικρορυπαντές, όπως είναι οι ενδοκρινικοί αναστολείς (endocrine disruptors)[8], τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας (PPCPs-Pharmaceuticals and Personal Care Products) και τα διάφορα άλλα χημικά οικιακής χρήσης σε συγκεντρώσεις επιπέδου τρισεκατομμυριοστού του γραμμαρίου (parts per trillion-ppt) (Loftin, 2007). Από τα ιατρικά φάρμακα που έχουν προσδιοριστεί σε απόβλητα νοσοκομείων, η σιπροφλοξακίνη βρέθηκε σε συγκεντρώσεις από 0,7 και 124,5μg/L, η αμπικιλλίνη σε συγκεντρώσεις 20 και 80 μg/L και οι σουλφοναμίδες, η ροξυθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη και οι τετρακυκλίνες σε συγκεντρώσεις έως και 0,2μg/kg στο έδαφος (Kümmerer, 2003). Επισημαίνεται ότι οι συνηθισμένες συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών που προσδιορίζονται σε περιβαλλοντικά δείγματα κυμαίνονται από ng/L έως και g/L, αλλά είναι δύσκολο να διακρίνουμε τις πηγές προέλευσης των καταλοίπων τους ανάμεσα στα ανθρώπινα και τα κτηνιατρικά φάρμακα, επειδή πολλές από τις ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται και στα ζώα και στον άνθρωπο (Thiele-Bruhn, 2003; Schmitt, 2005). Από τα κτηνιατρικά φάρμακα οι τετρακυκλίνες και οι σουλφοναμίδες πρόσφατα αποδείχθηκε ότι μετά από επαναλαμβανόμενες λιπάνσεις με υγρή κοπριά οι τετρακυκλίνες συγκεντρώνονται στα αμμώδη εδάφη και σε υψηλές συγκεντρώσεις >150μg/kg. Ακόμα, στο έδαφος και σε βάθος έως 30cm προσδιορίστηκαν ποσότητες κτηνιατρικών φαρμάκων που ανέρχονταν σε 330g τετρακυκλίνης, 7g χλωροτετρακυκλίνης, 28g σουλφαμεθαζίνης και 57g σουλφαδιαζίνης ανά εκτάριο εδάφους (Hamscher et al. 2005). Μελετώντας την περιβαλλοντική σταθερότητα ειδικά των τετρακυκλινών στο νερό και την υγρή κοπριά διαπιστώθηκε ότι κατά την παραμονή τους κάτω από συνθήκες συνεχούς ανάδευσης με και χωρίς αερισμό για 8 ημέρες, οι συγκεντρώσεις μειώθηκαν σημαντικά με την εφαρμογή του αερισμού (Kühne et al. 2000).

[7] **Predicted NO Environmental Concentration (PNEC):** Προβλεπόμενη Χωρίς Επιπτώσεις Συγκέντρωση στο Περιβάλλον μιας ουσίας που αναφέρεται στα αποτελέσματα των δοκιμών τοξικότητας (short & long term) στα διάφορα είδη με ειδικό δείκτη ασφαλείας για τα πιο ευαίσθητα και σημαντικά είδη.

[8] **Endocrine disrupters:** είναι εξωγενείς ουσίες που προκαλούν αλλαγές στις λειτουργίες του ενδοκρινικού συστήματος ενός οργανισμού και στη συνέχεια επιφέρουν δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία του ή τους απογόνους του.

Σε μια άλλη μελέτη για τη διερεύνηση της τύχης τριών αντιβιοτικών ουσιών χρησιμοποιήθηκε η κοπριά των χοίρων, η οποία τοποθετήθηκε σε οργωμένο έδαφος για δύο συνεχή χρόνια και στη συνέχεια ελέγχθηκε η τυχόν παρουσία τους στο έδαφος και το νερό. Τα αποτελέσματα έδειξαν την παρουσία της σουλφαχλωροπυριδαζίνης και της οξυτετρακυκλίνης, οι οποίες προσδιορίστηκαν στο έδαφος σε συγκεντρώσεις έως 365 μg/kg και 1691μg/kg, αντίστοιχα. Υψηλότερες συγκεντρώσεις αμφότερων των ουσιών βρέθηκαν στο νερό σε συγκεντρώσεις 613,2 μg/kg και 36,1μg/L, αντίστοιχα παρά τις μεγάλες απώλειες νερού. Αντίθετα, η τυλοσίνη δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα από τα δείγματα εδάφους και νερού. Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύθηκαν αφενός μεν από την επίμονη προσροφητική ιδιότητα που παρουσιάζουν τα αντιβιοτικά, αφετέρου δε από τη ροή δια μέσου των καναλιών που δημιουργούν στο χώμα κατά τη μετακίνησή τους οι γαιοσκώληκες, η οποία αποδείχθηκε ως η πιο σημαντική οδός μετακίνησης των χημικών ουσιών (Kay et al. 2004). Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της οξυτετρακυκλίνης στην κοπριά ήταν 30 ημέρες και ήταν ανιχνεύσιμη στην κοπριά (820μg/kg) και μετά από 5 μήνες. Στο έδαφος μαζί με την κοπριά η οξυτετρακυκλίνη ανιχνεύθηκε σε συγκεντρώσεις έως και 10 φορές χαμηλότερες από αυτές που αναφέρει ως όριο (100 μg/kg) η EMEA (European Medicines Agency), αλλά δεν ανιχνεύθηκε στο νερό (LOD 1 μg/L). Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι οι διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα από την παραγωγή των κοπράνων μέχρι τη λίπανση του εδάφους επιφέρουν σημαντική μείωση αυτών των φαρμάκων στο περιβάλλον (De Liguoro et al. 2003).

Από σχετική έρευνα για την τύχη των αντιπαρασιτικών ουσιών φλουπενταζόλη και φενπενταζόλη στην κοπριά του χοίρου και στα λιπασμένα εδάφη με τη χρησιμοποίηση σημασμένη ^{14}C ουσίας τόσο στο εργαστήριο όσο και στον αγρό, διαπιστώθηκε ότι στα εκχυλίσματα, μετά από 102 ημέρες, υπήρχε ποσοστό 72% φλουπενταζόλης και 80% φενπενταζόλης μαζί με το μεταβολίτη σουλφοξείδιο της φενπενταζόλης. Τα δείγματα από αργιλώδες έδαφος έδειξαν τιμές DT_{50}[9] 174 και 54 ημέρες, αντίστοιχα. Παρόμοια κινητικότητα και αποδόμηση παρατηρήθηκε και κάτω από φυσικές συνθήκες στον αγρό με τη διαφορά ότι στο αμμώδες έδαφος ο μεταβολισμός ήταν μειωμένος λόγω της περιορισμένης βακτηριακής δραστηριότητας (Kreuzig et al, 2007).

Οικοτοξικότητα και αντιβιοαντοχή

Οικοτοξικολογική έρευνα είναι η έρευνα που γίνεται επί τόπου ή στο εργαστήριο με σκοπό τον προσδιορισμό των παραγόντων οι οποίοι προξενούν διαταραχές στην ισορροπία των οικοσυστημάτων, καθώς και βλάβες στην υγεία των ατόμων της βιοκοινότητας. Σημαντική βοήθεια στην έρευνα αυτή προσφέρουν και ορισμένοι οργανισμοί, οι οποίοι λειτουργούν είτε ως βιολογικοί ανιχνευτές είτε ως βιολογικοί δείκτες. Οι πρώτοι είναι ζωικοί ή φυτικοί οργανισμοί ευαίσθητοι στην παρουσία τοξικών περιβαλλοντικών παραγόντων, π.χ. λειχήνες. Οι δεύτεροι είναι ζωικοί συνήθως οργανισμοί, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να βιοσυγκεντρώνουν τον τοξικό περιβαλλοντικό παράγοντα σε επίπεδα λίγο υψηλότερα από εκείνα του περιβάλλοντος χωρίς να παρουσιάζουν τοξικά φαινόμενα, π.χ. όστρακα και γαιοσκώληκες. Οι βιολογικοί ανιχνευτές έχουν τα πλεονεκτήματα ότι δειγματίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το περιβάλλον, απορροφούν και συγκρατούν τις τοξικές ουσίες σε ποσότητες ανάλογες με το χρόνο της έκθεσής τους σε αυτές και τέλος, αντιδρούν με τον τοξικό παράγοντα όπου και εάν βρεθούν (Κιλικίδης, 1979).

Ο έλεγχος της τοξικότητας μιας χημικής ουσίας γίνεται για να προσδιοριστεί το/τα αποτέλεσμα/τα σε ένα ή πολλούς οργανισμούς. Μπορεί να γίνει με οργανισμούς, όργανα, ιστούς, κύτταρα ή ακόμα και με μόρια και τα λαμβανόμενα αποτελέσματα αφορούν σε χρονικά διαστήματα από μερικά δευτερόλεπτα έως και χρόνια. Απλές ή πολλαπλές εκθέσεις οργανισμών μπορούν να εφαρμοστούν με μικρές ή μεγάλες δόσεις φαρμάκου σε ένα ή πολλά στάδια ανάπτυξης και το τελικό σημείο μπορεί να κυμανθεί από το θάνατο ή την ασθένεια έως μια ανοσολογική διαταραχή ή διαταραχή της αναπαραγωγής. Η εμμονή μιας χημικής ουσίας να παραμένει στο περιβάλλον καθορίζεται από τη φωτοσταθερότητά της, το ποσοστό βιοαποδόμησης, τη σύνδεσή της στο υπόστρωμα, την απορρόφηση και την έκταση της μετακίνησής της στον υδάτινο ή εδαφικό χώρο. Ακόμα εξαρτάται από τις εγγενείς ιδιότητες της χημικής ουσίας συμπεριλαμβανομένης της σταθερότητάς της και της ιδιότητας της κατανομής. Πρέπει να αναφέρουμε ότι ενώ τα περισσότερα φάρμακα δεν αποδομούνται, ο χρόνος ημίσειας ζωής διαφέρει σημαντικά, όπως του κλοφιμπρικού ο-

[9] **DT_{50} (Half-life, Disappearance Time 50):** Είναι ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί μια ουσία ή υλικό στο 1/2 σε ένα μέσο (π.χ. έδαφος ή νερό) ή ενός οργανισμού (π.χ. ιστός ψαριού) με μεταφορά, αποδόμηση, μετασχηματισμό ή απορρύπανση (μονάδες: ημέρες).

ξέως που φθάνει τα 21 χρόνια (Enick, 2006).

Ειδικά για τα αντιβιοτικά πολύ λίγα είναι γνωστά αναφορικά με την οικοτοξικολογία τους. Η τοξικότητά τους με τις κλασικές δοκιμές με φύκη, ψάρια και τη *Daphnia magna* είναι μικρή, π.χ. οι τιμές 48h η EC_{50} για τη *Daphnia magna* είναι 221, 340 και 680mg/L για τη σουλφαδιαζίνη, τετρακυκλίνη και τυλοσίνη, αντίστοιχα (Wollenberger et al. 2000). Σε άλλες δοκιμές με κυανοβακτηρίδια του υγρού περιβάλλοντος (*Microcystis aeruginosa*), η χαμηλότερη τιμή της EC_{50} που βρέθηκε ήταν 3,7 μg/L για την αμοξικιλίνη, 207 μg/L για την οξυτετρακυκλίνη και 135 μg/L για τη σουλφαδιαζίνη (Holten Lützhøft et al. 1999). Για την τετρακυκλίνη και την τυλοσίνη οι τιμές EC_{50} ήταν 90 και 34 μg/L, αντίστοιχα (Halling-Sørensen, 2000). Από τις κλασικές δοκιμές τελικού σημείου (endpoints trials) με γαιοσκώληκες αποδείχθηκε ότι είναι ευαίσθητοι και αντιδρούν έντονα στα αντιβιοτικά με τιμές LC_{50}[10] που συχνά ξεπερνούν τα 1.000 mg/kg (Baguer et al. 2000). Για τη δράση της οξυτετρακυκλίνης στους μικροοργανισμούς διαπιστώθηκε ότι μειώνεται η δραστικότητα της φωσφατάσης σε συγκεντρώσεις 0,01 και 1 mg/kg ,ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις οξυτετρακυκλίνης επηρεάστηκε σημαντικά η βασική τους αναπνοή (Schmitt, 2005). Μια άλλη τετρακυκλίνη, η δοξυκυκλίνη, έδειξε μείωση της δράσης της φωσφατάσης σε συγκεντρώσεις >1mg/kg. Έρευνα οικοτοξικότητας με τη δοξυκυκλίνη σε παλιά κοπριά χοίρων και με την εφαρμογή δοκιμής πολλαπλών ειδών (MS3-Multispecies Soil System) με σπόρους φυτών, γαιοσκώληκες και μικροοργανισμούς του εδάφους, έδειξε ότι, μετά τον ενοφθαλμισμό της κοπριάς με δοξυκυκλίνη 75 μg/mL και 7500 μg/mL, μετά από 15 ημέρες σε αερόβιες/αναερόβιες συνθήκες και στην επιφάνεια του χώματος, δεν παρατηρήθηκαν δυσμενή αποτελέσματα ούτε στα φυτά ούτε στους γαιοσκώληκες. Σημαντική μείωση της δράσης της φωσφατάσης παρατηρήθηκε μόνο στην υψηλότερη δόση, κάτι που σημαίνει ότι επηρεάστηκε ουσιαστικά η μικροβιακή χλωρίδα από τη δράση της δοξυκυκλίνης ειδικότερα στα επιφανειακά στρώματα. Οι χημικές αναλύσεις στα διηθήματα των δειγμάτων χώματος με ή χωρίς κοπριά και με συγκεντρώσεις >1 mg/kg δείγματος επιβεβαίωσαν ότι οι συγκεντρώσεις τόσο στο πρότυπο διάλυμα όσο και στην κοπριά ήταν παρόμοιες (Fernández et al. 2004).

Από τα αποτελέσματα της οξείας και χρόνιας τοξικότητας 9 αντιβιοτικών (μετρονιδαζόλη, ολακιντόξ, οξολινικό οξύ, οξυτετρακυκλίνη, στρεπτομυκίνη, σουλφαδιαζίνη, τετρακυκλίνη, τιαμουλίνη και τυλοσίνη), που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά και ως αυξητικοί παράγοντες στα ψάρια εντατικής εκτροφής με τη χρησιμοποίηση της *Daphnia magna*, αποδείχθηκε ότι οι τιμές οξείας τοξικότητας (48h EC_{50}, σε mg/L) ήταν: 4,6 για το οξολινικό οξύ, 40 για την τιαμουλίνη, 221 για τη σουλφαδιαζίνη, 487 για τη στρεπτομυκίνη, 680 για την τυλοσίνη, ~1000 για την οξυτετρακυκλίνη και οι τιμές NOECs ήταν 340mg/L για την τετρακυκλίνη και 1.000 mg/L για τη μετρονιδζόλη και το ολακιντόξ. Ειδικά, η τοξικότητα του οξολινικού οξέος που παρατηρήθηκε στην *D. magna* δείχνει ότι η φαρμακευτική αυτή ουσία, η οποία χρησιμοποιείται ως ένα πολύ κοινό προσθετικό της ιχθυοτροφής για τα ψάρια εντατικής εκτροφής, μπορεί να προκαλέσει πολύ δυσμενείς καταστάσεις στο υδάτινο περιβάλλον (Wollenberger et al. 2000). Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι ελάχιστες ερευνητικές μελέτες μέχρι σήμερα αναφέρονται στις επιδράσεις των αντιβιοτικών στη μικροβιακή χλωρίδα του εδάφους, οι οποίες αρκετές φορές δείχνουν και αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα (Schmitt, 2005).

Τα βακτήρια σε ένα μεγάλο ποσοστό ζουν αρμονικά με τους άλλους οργανισμούς στη γη. Αν και μερικές λοιμώξεις προκαλούνται από βακτήρια για τα οποία ο άνθρωπος αποτελεί τον ειδικό ξενιστή, στις περισσότερες περιπτώσεις οι λοιμώξεις προέρχονται από την τυχαία είσοδό τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Για περισσότερο από 50 χρόνια, ο κλασικός τρόπος αντιμετώπισης των βακτηριακών μολύνσεων ήταν τα αντιβιοτικά, η ανακάλυψη των οποίων άλλαξε έντονα τις σχέσεις ανάμεσα στα βακτήρια και τον άνθρωπο. Σήμερα είμαστε οι μάρτυρες μιας άλλης αλλαγής, της αλλαγής των σχέσεων μεταξύ των βακτηρίων. Ενώ η ποικιλομορφία χαρακτηρίζει τη μικροβιακή χλωρίδα, η χρήση των αντιβιοτικών οδήγησε σε μια παραπέρα υποδιαίρεση, σε εκείνα τα βακτήρια τα

[10] **LC_{50} (Median Lethal Dose):** Η συγκέντρωση της τοξικής ουσίας, η οποία θα προκαλέσει θάνατο στο 50% των οργανισμών του πειράματος (EPA, 2000). Η συγκέντρωση αυτή υπολογίζεται από τα δεδομένα χρησιμοποιώντας στατιστικά ή γραφικά πρότυπα. Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή LC_{50}, τόσο πιο τοξικός είναι ο παράγοντας. Άλλες τιμές LC, π.χ. LC_{90} ή LC_5, μπορούν να υπολογιστούν για να προσδιορίσουν συγκεντρώσεις που προκαλούν πάνω κάτω θάνατο στον πληθυσμό. Σημείωση: η τιμή LC πρέπει πάντα να σχετίζεται με τη διάρκεια έκθεσης. Έτσι, υπολογίζεται και η 48-h LC_{50}, 96-h LC_{50}, κ.λπ. Εκφράζεται συνήθως σε mg/kg του τοξικού παράγοντα προς το βάρος του οργανισμού.

οποία είναι ευαίσθητα και σε εκείνα τα οποία είναι ανθεκτικά. Πριν από την εμφάνιση των αντιβιοτικών, η πλειονότητα των ομοειδών λοιμογόνων βακτηρίων που έχουν σχέση με τον άνθρωπο ήταν ευαίσθητα στους παράγοντες αυτούς. Η μεγάλη αύξηση της χρήσης των αντιβιοτικών στον άνθρωπο και τα ζώα μετά από 5 δεκαετίες έχει παραδώσει μια πρωτοφανή επιλογή στην ιστορία της εξέλιξης (Levy, 1997).

Όμως, μόλις κατά το 1990 άρχισε να γίνεται κατανοητή η περιβαλλοντική διασπορά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και των καταλοίπων των αντιβιοτικών, τα οποία προέρχονται από τα ζώα και τον άνθρωπο. Αν και η γνώση της προέλευσης, της τύχης και της μεταφοράς των καταλοίπων των αντιβιοτικών και των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων αυξήθηκε, σημαντικά κενά εξακολουθούν να υπάρχουν στην κατανόηση της σχέσης κατάλοιπα αντιβιοτικών-μεταβολίτες-ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά πληθυσμοί βακτηρίων μετά την απέκκρισή τους (Sarmah et al. 2006).

Αντιβιοαντοχή είναι η δυνατότητα ενός μικροοργανισμού να αντέχει στην επίδραση ενός αντιβιοτικού και αναπτύσσεται με φυσική επιλογή μέσω μιας τυχαίας μεταλλαγής και ανταλλαγής πλασμιδίων μεταξύ των βακτηριδίων. Επειδή μια επιτυχημένη θεραπεία με ανθρώπινα και κτηνιατρικά φάρμακα στον άνθρωπο και τα ζώα αντίστοιχα εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα των χορηγηθέντων αντιβιοτικών, πρέπει οπωσδήποτε να περιοριστεί η διασπορά των αντιβιοτικών στο περιβάλλον για να μειωθεί η περιβαλλοντική επιβάρυνση λόγω της φυσικής επιλογής των ανθεκτικών στελεχών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ως αυξητικοί παράγοντες στην εντατική εκτροφή των ζώων να απαγορευθούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2006. Όμως, τα αντιβιοτικά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται θεραπευτικά και επομένως η τύχη και το αποτέλεσμα της δράσης τους στο περιβάλλον χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση προκειμένου να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο της μόλυνσης του εδάφους και των υπόγειων νερών. Αυτό αποτελεί και τον κύριο στόχο της EMEA, ο οποίος είναι «το όριο να παραμείνει κάτω από τις καθορισμένες τιμές για τα κτηνιατρικά φάρμακα στο χώμα (100 μg/kg) και τα υπόγεια νερά (1 μg/L)» (EMEA, 2000). Η ποσότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που εισέρχεται στο περιβάλλον υπολογίζεται από την ποσότητα της κοπριάς που χρησιμοποιήθηκε κατά τη γεωργική πρακτική και που τελικά χρησιμοποιήθηκε για λίπασμα. Οι ειδικές δίοδοι των διαφόρων χημικών ουσιών στο περιβάλλον, όπως είναι και τα φάρμακα, μπορούν κατά προσέγγιση να αξιολογηθούν ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Αλλά απαιτούνται πειραματικές έρευνες για να προσδιοριστούν η προσρόφηση, ο μετασχηματισμός, η αποδόμηση και η στοιχειοποίηση, καθώς επίσης και η επίδραση της ουσίας και των προϊόντων μετασχηματισμού στους επιλεγμένους οργανισμούς στόχους. Οι δοκιμές πραγματοποιούνται ειδικά με τις ουσίες εκείνες που είναι επίμονοι ρύποι και ανάλογα με τα δεδομένα της προσρόφησης και αποδόμησης εφαρμόζονται ειδικά μαθηματικά πρότυπα για να προβλέψουμε τη συγκέντρωση της ουσίας που μας ενδιαφέρει στις καθορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα πρότυπα αυτά στη συνέχεια μπορούν να επικυρωθούν με άλλες πειραματικές προσεγγίσεις, όπως είναι οι μελέτες lysimeter, plot ή field (Wehrhan, 2006). Πρέπει, επίσης, να επισημάνουμε τις ακόλουθες ενέργειες της Ευρωπαϊκής Ένωσης:

1. Η χρήση των αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων έχει πλέον απαγορευθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

2. Με την εμφάνιση των ανησυχιών για την αντιμικροβιακή αντίσταση τόσο στα ανθρώπινα όσο και στα κτηνιατρικά φάρμακα, και ιδιαίτερα της αντίστασης στη θεραπεία των ανθρώπων, αποφασίστηκε το 1999 να απαγορευθούν μερικοί αντιμικροβιακοί αυξητικοί παράγοντες. Τα φάρμακα που απαγορεύθηκαν ήταν εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν και στην ιατρική, και

3. Η Ευρωπαϊκή Ένωση από την 1η Ιανουαρίου 2006 (Κανονισμός αρ.1831/2003) απαγόρευσε τη χρήση και των υπόλοιπων αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων (άρθρο 11). Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι αυτοί οι αντιμικροβιακοί αυξητικοί παράγοντες έχουν οδηγήσει σε οποιαδήποτε προβλήματα αντιβιοαντοχής στους ανθρώπους, αλλά θεωρείται γενικά σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση ότι είναι συνετό να αφαιρεθεί κάθε κίνδυνος με τον οποίο τέτοια προβλήματα μπορούν να εμφανιστούν από τη χρήση αυτών των προϊόντων (Mackay et al. 2008).

Αναπόφευκτα, η συστηματική εκτροφή και καλλιέργεια επιδρά στο περιβάλλον και μέσω αυτής της επίδρασης η γη αλλάζει φυσικά και χημικά. Από τη στιγμή που οι εκτροφείς χρησιμοποιούν τη γη για γενεές και γενεές, μέσα στα ενδιαφέροντα και τις ανησυχίες τους είναι και η διαβεβαίωση ότι η γη τους πα-

ραμένει υγιής και παραγωγική, και μια από τις προτεραιότητές τους θα πρέπει να είναι η προστασία της και γενικότερα η προστασία του περιβάλλοντος. Όμως, επειδή κάποιες από τις μεθόδους εκτροφής και καλλιέργειας μπορεί να έχουν δυσμενή αποτελέσματα στο περιβάλλον που διαφεύγουν της προσοχής τους, υπάρχουν οι επιστημονικοί και κανονιστικοί μηχανισμοί και φορείς οι οποίοι τους επισημαίνουν την επερχόμενη βλάβη και καταστροφή.

Γι' αυτό, εκείνο το οποίο πρέπει με κάθε τρόπο να επιδιώξουμε να επιτύχουμε είναι να διατηρήσουμε την αρχική ισορροπία μεταξύ των ευαίσθητων και των ανθεκτικών οργανισμών και μικροοργανισμών, μια ισορροπία η οποία άλλαξε δραματικά με τη μη ορθολογική, τη συνεχή χρήση, την απόρριψη και διασπορά των φαρμάκων στο περιβάλλον μας, ώστε να διασφαλίσουμε τη μελλοντική προστασία της υγείας μας, των απογόνων μας και του πλανήτη μας.

REFERENCES - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Baguer AJ, Jensen J, Krogh PH (2000) Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. Chemosphere 40:751-757.

Boxall ABA, Fogg L, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ (2002) Review of Veterinary Medicines in the Environment. R&D Technical Report P6-012/8/TR. Environment Agency, Rio House, Waterside Drive, Aztec West, Almondsbury, BRISTOL, BS32 4UD. ISBN: 1 85705 780 5

Boxall ABA, Koplin DW, Halling-Sørensen B, Tolls J (2003) Are veterinary medicines causing environmental risks? Environ. Sci. Technol. 37:286A–294A.

Boxall ABA, Kay P, Blackwell PA, Fogg LA (2004) Fate of veterinary medicines applied to soils. In Pharmaceuticals in the Environment Kummerer K (ed), pp 165–180. Heidelberg, Germany: Springer

Bravden DJ (2003) Novel drug delivery strategies in veterinary medicine. Irish Veterinary Journal, 56(6):310-316

De Liguoro M, Cibin V, Capolongo F, Halling-S?rensen B, Montesissa C (2003) Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. Chemosphere, 52(1):203-212.

DEFRA (2007) User Manual 2005-VetCalc-Exposure Modelling Tool for Veterinary Medicines, N. Mackay, P. Mason, A. Di Guardo-DEFRA Research Project VM02133, DEFRA-Department for Environment, Food and Rural Affairs

EMEA (2000) Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-PHASE I. VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CVMP/VICH/592/98-FINAL. London, 30 June 2000.

Enick OV (2006) Do pharmaceutically active compounds have an ecological impact? Master of Environmental Toxicology. Department of Biological Sciences of Faculty of Science. Simon Fraser University, Canada.

Enviroplan (2007) Στρατηγική μελέτη περιβαλλοντικών επιπτώσεων του ειδικού πλαισίου χωροταξικού σχεδιασμού και αειφόρου ανάπτυξης για τις ανανεώσιμες πηγές ενέργειας. Τελική μελέτη ΥΠΕΧΩΔΕ, σελ.1-375.

Europa (2007α) Επισκόπηση των δραστηριοτήτων της ΕΕ–Περιβάλλον, 2007- http://www.europa.eu/pol/env/overview_el.htm

Europa (2007β) Activities of the European Union-Summaries of Legislation - The environment and Organic farming - Waste management - Use of sewage sludge in agriculture.

Fernández C, Alonso C, Babín MM, Pro J, Carbonell G, Tarazona JV (2004) Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems, Science of the total environment, 323(1-3): 63-69.

Halling-Sørensen B (2000) Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. Chemosphere, 40(7):731-739.

Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhøft HC, Jørgensen SE (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the Environment - a review. Chemosphere, 36:357-393.

Hamscher G, Pawelzick HT, Sczesny S, Nau H, Hartung J (2003) Antibiotics in Dust Originating from a Pig-Fattening Farm: A New Source of Health Hazard for Farmers? Environ Health Perspect, 111:1590–1594.

Hamscher G, Pawelzick T, Hoper H, Nau H (2005) Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure, Environ Toxicol Chem, 24(4):861-868.

Harman J, Pearson I, Worth T, Kendall P, Davies D (2007) Waterwise on the farm, Version 2. A simple guide to implementing a water management plan. Environment Agency, Bristol, UK.

Holten Lützhøft HC, Halling-Sørensen B, Jørgensen SE (1999) Algal Toxicity of Antibacterial Agents Applied in Danish Fish Farming. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 36:1-6.

Horrigan L, Lawrence, RS, Walker P (2002) How sustainable agriculture can address the environmental and human health harms of industrial agriculture. Environ. Health Perspect., 110445–456

http://ec.europa.eu/commission_barroso/dimas/index_el.htm

http://europa.eu/scadplus/leg/en/lvb/l28088.htm

Jones AO, Lester JN, Voulvoulis N (2005) Pharmaceuticals: a threat to drinking water? Trends in Biotechnology, 23(4):163-167.

Kay P, Blackwell P, Boxall ABA (2004) Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. Environmental Toxicology and Chemistry, 23(5):1136–1144.

Kolodziej EP, Sedlak DL (2007) The Occurrence and Fate of Steroidal Hormones in Surface Waters Impacted by Cattle Grazing and Animal Agriculture. PROCEEDINGS of the AWRA Summer Specialty Conference "Emerging Contaminants of Concern in the Environment: Issues, Investigations, and Solutions. SESSION 2: Wastewater/Agricultural Sources. Vail-Colorado, June 25-27, 2007

Kreuzig R, Blümlein K, Höltge S (2007) Fate of the Benzimidazole Antiparasitics Flubendazole and Fenbendazole in Manure and Manured Soils. Clean-Soil, Air, Water, 35(5):488-494.

Kühne M, Ihnen D, Möller G, Agthe O (2000) Stability of Tetracycline in Water and Liquid Manure. Journal of Veterinary Medicine, Series A, 47(6):379-384.

Kümmerer K (2004) Pharmaceuticals is the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. Klaus Kummerer. Second Edition-ISBN 3-540-21342-, Springer.com

Kümmerer K (2003) Significance of antibiotics in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 52:5–7.

Levy SB (1992) The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle. Plenum, New York

Levy SB (1997) Antibiotic resistance: an ecological imbalance. Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread. John

Wiley & Sons, Chichester. Ciba Foundation Symposium 207, USA, p 1-14

Li D, Yang M, Hu J, Ren L, Zhang Y, Li K (2008) Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. Environmental Toxicology and Chemistry, 27(1):80–86.

Loftin K (2007) Occurrence of Antibiotics in U.S. Biosolids and Manure: A Source Reconnaissance. American Water Resources Association. SUMMER SPECIALTY CONFERENCE. Emerging Contaminants of Concern in the Environment: Issues, Investigations and Solutions, 25-27 June 2007.

Mackay N, Mason P, Di Guardo A (2008) VetCalc Exposure Modelling Tool for Veterinary Medicines. User's Manual, DEFRA Research Project VM02133, pp1-221.

Montforts MHMM (1999) Environmental risk assessment for veterinary medicinal products. Part 1: Other than GMO-containing and immunological products. RIVM report 601300 001, N120. National Institute of Public Health and the Environment, Bithoven, The Netherlands.

Montforts MHMM, Verschoor AJ (2003) Environmental risk assessment for veterinary medicinal products. Part 3. Validation of environmental exposure models-RIVM, 2003, pp 1-144, Report 601450016/2003.

Nelson ML, Park BH, Andrews JS, Georgian VA, Thomas RC, Levy SB (1993) Inhibition of the tetracycline efflux antiport protein by 13-thio-substituted 5-hydroxy-6-deoxy tetracyclines. J Med Chem 36:370-377

Nelson ML, Park BH, Levy SB (1994) Molecular requirements for the inhibition of the tetracyline antiport protein and the effect of potent inhibitors on growth of tetracycline resistant bacteria. J Med Chem 37:1355-1361

O'Brien E, Dietrich DR (2004) Hindsight rather than foresight: reality versus the EU draft guideline on pharmaceuticals in the environment. Trends Biotechnol, 22(7):326–330

Power M (1999) Recovery in aquatic ecosystems: an overview of knowledge and needs. Journal of Aquatic Ecosystem Stress and Recovery, 6:253-257.

products-Phase II Guidance. CVMP/VICH/790/03-FINAL

Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC

Renner R (2002) Do cattle growth hormones pose an environmental risk? Environ. Sci. Technol., 36:194A–197A.

Rice DN, Straw B (1996) Use of animal drugs in livestock management, University of Nebraska Cooperative Extension University of Nebraska, Lincoln, Nebraska.

Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA (2006) A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment-Review. Chemosphere 65:725–759

Schmitt H (2005) The effects of veterinary antibiotics on soil microbial communities. The effects of veterinary antibiotics on soil microbial communities. Heike Schmitt, Universiteit Utrecht, Faculteit Biologie, IRAS, 2005-ISBN 90-8559-056-6.

Schneider J (1994) Problems related to the u sage of veterinary drugs in aquaculture-a review. Quimica Analytica, Suppl. 1:S34-S42.

Stumpf, M, Ternes TA, Rolf-Dieter W, Rodrigues SV, Baumann W (1999) Polar drug residues in sewage and natural waters of Rio de Janeiro, Brazil. Sci. Total Environ. 225, 135–141.

Ternes TA (1998) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Water Res. 32, 3245–3260.

Teuber M (2001) Veterinary use and antibiotic resistance. Current Opinion in Microbiology, 4:493–499

Thiele-Bruhn S (2003) Pharmaceutical antibiotic compounds in soils-a review. J. Plant Nutr. Soil Sci., 166:145–167.

Tovar A, Moreno C, Manuel-Vez MP, Vargas MG (2000) Environmental impacts of intensive aquaculture in marine waters. Water Research., 34(1):334-342.

Ungemach FR (2000) Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. Acta Vet. Scand. Suppl. 9389–97.

VICH (2000) Environmental Impact Assessments (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPS) - Phase I - VICH GL6 (Ecotoxicity Phase I), 2000

Wehrhan A (2006) Fate of veterinary pharmaceuticals in soil: An experimental and numerical study on the mobility, sorption and transformation of sulfadiazine. Diplom Geo?kologin.

WHO (2001) Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Report No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a, World Health Organisation

Wollenberger L, Halling-S?rensen B, Kusk KO (2000) Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to Daphnia magna. Chemosphere, 40(7):723-730.

www.environment-agency.gov.uk

Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R (2000) Presence of therapeutic drugs in the environment. The Lancet, 355:1789-1790.

Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Reitano G, Bagnati R, Chiabrando C, Pomati F, Rossetti C, Calamari D (2006) Pharmaceuticals in the Environment in Italy: Causes, Occurrence, Effects and Control. ESPR-Environ Sci & Pollut Res, 13(1):15-21

Βαφειάδης Ν (2007) Ψυττάλεια. Η πολιτική πνίγεται στη λυματολάσπη! Περιοδικό Κ, ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ Α.Ε. Έντυπες & Δικτυακές Εκδόσεις Α.Ε., σελ.14-26

Δήμας (2007) Απόβλητα και Δραστηριότητες. Σταύρος Δήμας, Επίτροπος αρμόδιος για το περιβάλλον.

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 για τις πρόσθετες ύλες που χρησιμοποιούνται στη διατροφή των ζώων. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, L 268/29

Κιλικίδης Σ (1979) Οικολογία. Δομή, λειτουργία και ρύπανση των οικοσυστημάτων. Θεσσαλονίκη, 1979.

Μυλόπουλος Γ, Κολοκυθά Ε (2006) Περιβαλλοντικά προβλήματα και οικονομική ανάπτυξη της Θεσσαλονίκης. Πρακτικά 2ου Συνεδρίου Συμβουλίου Περιβάλλοντος Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη, 1-4 Ιουνίου 2006 Εκδόσεις Ζήτη-Θεσσαλονίκη Σελ.311-317

Νόμος 106/2002 Περί ελέγχου της ρύπανσης των νερών και του εδάφους για την εναρμόνιση με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 91/676/ΕΟΚ για την προστασία των υδάτων από τη νιτρορρύπανση γεωργικής προέλευσης και την έγκριση του Κώδικα Ορθής Γεωργικής Πρακτικής.

Οδηγία 2001/82/ΕΚ Περί κοινοτικού κώδικα για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, L 311/1.

Οδηγία 2004/28/ΕΚ για την τροποποίηση της Οδηγίας 2001/82/ΕΚ περί κοινοτικού κώδικα για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, L 136/58

Τυρπένου ΑΕ (2002) Υγροχρωματογραφικός προσδιορισμός των καταλοίπων της υδροχλωρικής σαραφλοξακίνης μετά από χορήγηση αυτής με την τροφή σε εκτρεφόμενες τσιπούρες. Διδακτορική διατριβή, ΑΠΘ.